



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101980900000206
Data Deposito	11/12/1980
Data Pubblicazione	11/06/1982

Priorità	162377/79
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	13-DEC-79
Priorità	162378/79
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	13-DEC-79
Priorità	171904/79
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	28-DEC-79
Priorità	29430/80
Nazione Priorità	JP
Data Deposito Priorità	08-MAR-80

Titolo

PROCEDIMENTO PER PREPARARE N-MERCAPTOALCANOIL-AMMINOACIDI OTTICAMENTE ATTIVI.

**DOCUMENTAZIONE
RILEGATA**

STAMPA

50342 A/80

SIB 82195

T-61/CTP

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Procedimento per preparare N-mercaptoalcanoil-amminoacidi otticamente attivi"

della ditta giapponese KANEGAFUCHI CHEMICAL

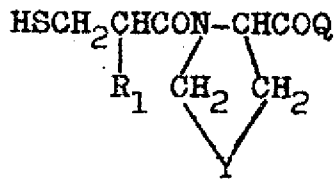
INDUSTRY COMPANY, LIMITED

con sede in OSAKA-CITY (Giappone)

Descrizione modificata
Art. 40 D.P.R. n. 338/1978)
Intenza dep. n. 2-6-81
h

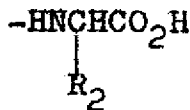
RIASSUNTO

E' riferito un procedimento in cui un N-mercaptoalcanoil-amminoacido otticamente attivo rappresentato dalla formula (I):



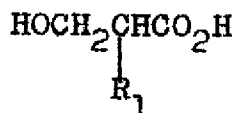
(I)

in cui R₁ è inf.alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio, Y è (CH₂)_n (n=1 oppure 2) oppure zolfo e Q è un idrossigruppo od una parte residua di un aminoacido rappresentato dalla formula (II):



in cui R₂ è inf.alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio oppure benzile, viene preparato :

1) facendo reagire un acido β-idrossialcanoico otticamente attivo rappresentato dalla formula (III):



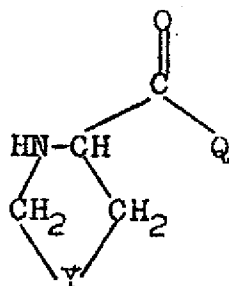
(III)

in cui R_1 è il medesimo definito sopra, con un reagente alogenante per preparare un β -alogeno-alcanoil-alogenuro otticamente attivo rappresentato dalla formula (IV):



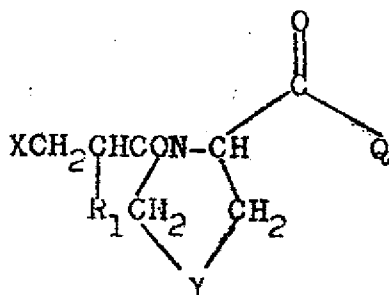
in cui X è alogeno ed R_1 è il medesimo riferito sopra;

2) facendo reagire il β -alogeno-alcanoilalogenuro con un aminoacido rappresentato dalla formula (V):



(V)

in cui Y e Q sono i medesimi definiti sopra, per produrre un N- β -alogenoalcanoil-amminoacido otticamente attivo rappresentato dalla formula (VI):



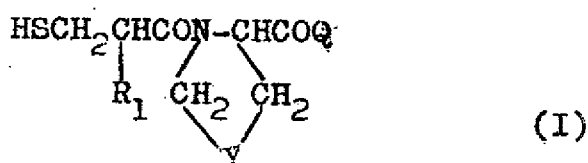
(VI)

in cui X, R₁, Y ed Q sono i medesimi definiti sopra; e

3) facendo reagire lo N-β-alogeno-α'canoilamminoacido con un reagente capace di convertire l'alogeno al gruppo tiolico, la configurazione delle formule (II), (III), (IV), (V) e (VI) venendo conservata in tutti i composti otticamente attivi durante tutto il procedimento per preparare il composto rappresentato dalla formula (I). Il prodotto della presente invenzione, per esempio, N-(β-mercapto-2-D-metil-propanoil)-L-prolina inibisce la conversione enzimatica di angiotensina I ad angiotensina II e pertanto è utile per alleviare l'ipertensione relativa ad angiotensina.

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per la preparazione di N-mercaptoalcanoilamminoacidi otticamente attivi. Più specificamente, la presente invenzione si riferisce ad un procedimento per preparare N-mercapto-alcanoilamminoacidi otticamente attivi rappresentati dalla formula (I):

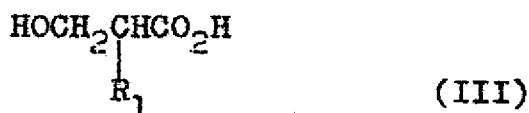


in cui R₁ è inf.alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio, Y è (CH₂)_n (n= 1 oppure 2) oppure zolfo e Q è

un idrossigruppo o parte residua di un amminoacido rappresentato dalla formula (II):



in cui R_2 è inf.alchile avente da 1 a 4 atomi di carbonio oppure benzile partendo da un acido β -idrossialcanoico otticamente attivo rappresentato dalla formula (III):

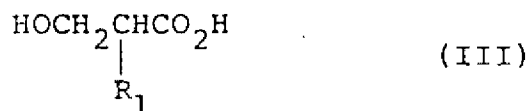


in cui R_1 è il medesimo come definito sopra.

Il prodotto della presente invenzione inibisce la conversione enzimatica di angiotensina I ad angiotensina II e pertanto è utile per alleviare ipertensione relativa ad angiotensina. La potenza di N-mercaptoalcanoilammino acidi, quale N-(β -mercapto-2-D-metilpropanoil-L-prolina che viene considerato il più promettente come farmaco ipotensivo, dipende in maniera critica dalla configurazione della catena laterale mercaptoalcanoilica dei composti [M.A. Ondetti e collaboratori, Biochemistry, 16, 5484 (1977); The Medical Journal of Australia, vol. 2, pag. 1 e seguenti. "Symposium on Converting Enzyme Inhibition in Hypertension", (1979)]. Il composto sopra specificato con L-configurazione nella

catena laterale mercaptoalcanoilica è circa 100 volte meno inibitore contro l'enzima che il corrispondente D-enantiomero. La preparazione del D-enantiomero di N-mercaptoalcanoilammino-acidi, per esempio N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina implicava pertanto finora una fastidiosa risoluzione ottica come stadio inevitabile a causa dei materiali di partenza otticamente inattivi impiegati per la loro produzione [M. A. Ondetti e col. brevetti USA 4.046.889 (1977); USA 4.105.776 (1978); USA 4.154.840 (1979)]. Inoltre, i procedimenti noti per la loro produzione comprendono la reazione di un N- ω -alogenoalcanoilammino-acido con un anione di un tioacido quale acido tiolacetico od acido tiobenzoico per produrre un N-aciltioalcanoilammino-acido; pertanto, il gruppo acilico come gruppo di protezione per il gruppo tiolico deve alla fine venire eliminato per ottenere il desiderato N-mercaptoalcanoilamminoacido. La deprotezione viene effettuata in una soluzione alcalina; tuttavia, in tali condizioni, il composto tiolico messo in libertà tende ad ossidarsi fornendo il disolfuro che deve venire riconvertito al composto tiolico mediante riduzione ad esempio con polvere di zinco in un acido minerale diluito. Per queste ragioni, procedimenti noti per produrre

1) fare reagire un acido β -idrossialcanoico otticamente attivo rappresentato dalla formula (III):

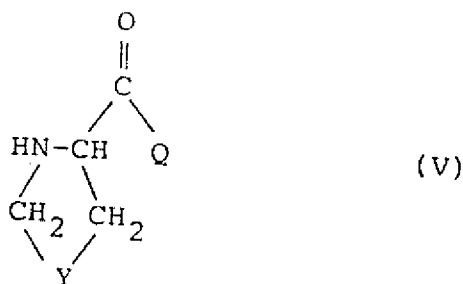


in cui R_1 è il medesimo come definito sopra, con un agente alogenante per preparare un β -alogenoalcanoil-alogenuro otticamente attivo rappresentato dalla formula (IV):

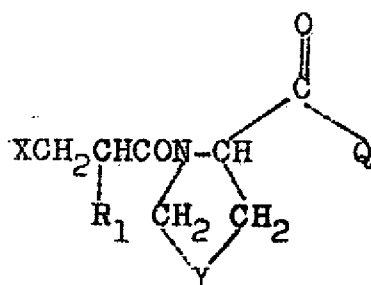


in cui X è alogeno ed R_1 è il medesimo come definito sopra;

2) far reagire il β -alogenoalcanoilalogenuro con un aminoacido rappresentato dalla formula (V):



in cui Y e Q sono i medesimi come definiti sopra, per produrre un N- β -alogenoalcanoil-amminoacido otticamente attivo rappresentato dalla formula (VI):



(VI)

in cui X, R₁, Y e Q sono i medesimi come definiti sopra; e

3) fare reagire lo N-β-alogenoalcanoil-amminoacido con un reagente capace di convertire l'alogeno al gruppo tiolico, la configurazione delle formula (II), (III), (IV) (V) e (VI) venendo conservata in tutti i composti otticamente attivi durante tutto il procedimento per preparare il composto rappresentato dalla formula (I).

Secondo la presente invenzione, un N-mercaptoalcanoilammino-acido (I) otticamente attivo può venire ottenuto partendo da un acido β-idrossialcanoico (III) otticamente attivo in un procedimento semplice che non implica lo stadio di risoluzione ottica nè lo stadio di protezione del gruppo tiolico come spiegato qui in precedenza. È una caratteristica vantaggiosa della presente invenzione che la configurazione di tutti i composti otticamente attivi implicati nel procedimento venga conservata durante tutto il procedimento.

I materiali di partenza della presente invenzione, il composto (III) sono arrivati alla produzione industriale secondo la presente invenzione in cui il composto (III) viene prodotto sottoponendo il corrispondente acido alcanoico all'azione stereospecifica di microorganismi. In particolare, il composto (III) in cui R_1 è metile, può venire prodotto sottoponendo l'acido isobutirrico o l'acido metacrilico all'azione stereospecifica di microorganismi determinati (domande di brevetto giapponese n. 144252/1979, 144253/1979, 17559/1980, 103805/1980, 140258/1980, 140259/1980 e 141453/1980).

In un suo aspetto, pertanto, la presente invenzione è molto vantaggiosa in quanto il materiale di partenza è facilmente accessibile industrialmente e la sua attività ottica può venire conservata per produrre il desiderato prodotto otticamente attivo. La presente invenzione ha così eliminato gli inconvenienti precedenti di procedimenti noti fornendo un procedimento vantaggioso per preparare N-mercaptoalcanoil-amminoacidi otticamente attivi.

Per quanto riguarda la alogenazione di acido idrossialcanoico che si riferisce al primo stadio del procedimento della presente invenzione, è stato riferito che tionilcloruro viene fatto agire su aci

do α -idrossi-isobutirrico [E.E. Blaise and M. Montagne, Compt. rend., 174, 1553 (1922)]; tuttavia, il prodotto della reazione non è α -cloroisobutirril cloruro ma anidrosolfito di acido α -idrossi-isobutirrico e, inoltre, non vi è nella relazione alcuna descrizione di attività ottica. In un altro articolo [E.L. Eliel e collaboratori, Org. Synth., Coll. vol. IV, pag. 169 (1963)], acido α -clorofenilacetico otticamente attivo viene prodotto da acido mandelico secondo un procedimento a due stadi in cui il gruppo carbossilico viene dapprima protetto mediante esterificazione con etanolo e poi viene eseguita una alogenazione con tionilcloruro, l'acido libero a cui si mira venendo infine ottenuto mediante idrolisi del gruppo estereo.

Contrariamente a queste note alogenazioni di acidi idrossialcanoici si deve notare che, nel procedimento della presente invenzione, la alogenazione di un acido β -idrossialcanoico (III) otticamente attivo può venire effettuata sia sul gruppo ossidrilico che sul gruppo carbossilico in un solo stadio con conservazione della configurazione per produrre un β -alogenoalcanoilalogenuro (IV) otticamente attivo.

La conversione dell'alogeno nel composto (VI)

a gruppo tiolico nel terzo stadio del procedimento della presente invenzione viene effettuata con i reagenti usuali capaci di convertire l'alogeno al gruppo tiolico [P. Klason and T. Carlson, Chem. Ber., 39, 732 (1906); per un esame della reazione vedasi Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), vol. 9, pag. 7 e seguenti (1955)]. D'altro canto, non esistono esempi precedenti riguardandi l'applicazione di questi reagenti alla conversione di un alogeno a gruppo tiolico in un composto otticamente attivo quale composto/^{il}(VI) del procedimento della presente invenzione. In generale, il reagente, per esempio solfidrato di sodio o solfidrato di ammonio è fortemente alcalino in soluzione e pertanto non si è mai tentata l'applicazione del reagente ad un composto otticamente attivo poichè si prevede che avvenga facilmente racemizzazione in queste condizioni alcaline.

Ciò nonostante è stato sorprendentemente trovato che l'attività ottica viene conservata sufficientemente nella reazione del composto (VI) con un reagente alcalino quale solfidrato di sodio e solfidrato di ammonio ed inoltre possono venire rese minime reazioni secondarie. Inoltre, nel presente procedimento, non vi è necessità di protezione

del gruppo tiolico e sua successiva deprotezione che era inevitabile in metodi finora noti di conversione di un gruppo alogeno ad un gruppo tiolico.

I gruppi inf.alchilici aventi da 1 a 4 atomi di carbonio rappresentati da R_1 in composti (I), (III) (IV) e (VI) comprendono gruppi idrocarburici a catena diritta e ramificata quali metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile, terz-butile e così via. Composti preferiti per applicazioni mediche fra i composti (I) sono quelli in cui R_1 è metile ed Y è CH_2 , ed R_1 è metile ed Y è zolfo; sono specialmente preferiti quelli in cui R_1 è metile, Y è CH_2 e Q è ossidrile; R_1 è metile, Y è CH_2 e Q è parte residua di un aminoacido (II) in cui R_2 è benzile; ed R_1 è metile, Y è zolfo e Q è idrosigruppo.

La parte residua di un aminoacido rappresentato dalla formula (II) comprende parti residue di alanina, glicina, valina, leucina, isoleucina e fenilalanina, preferibilmente fenilalanina.

Secondo il procedimento della presente invenzione l'acido β -idrossialcanoico (III) otticamente attivo può venire facilmente convertito al β -alogeno alcanoil-alogenuro (IV) otticamente attivo con conservazione dell'attività ottica in una reazione ad

un solo stadio come qui descritto in precedenza. Come sopra descritto in confronto con metodi noti per la alogenazione di acidi idrossialcanoici, questo stadio nel procedimento della presente invenzione è il primo metodo facile per preparare un β -alogenoalcanoil-alogenuro otticamente attivo da un acido β -idrossialcanoico otticamente attivo con conservazione dell'attività ottica in una reazione ad un solo stadio.

La alogenazione dell'acido β -idrossialcanoico (III) otticamente attivo viene effettuata preferibilmente in presenza di un catalizzatore quale un ammina organica, un suo sale di addizione con acido od una amide di acido. Come ammina organica viene usata, ad esempio, metilammina, dimetilammina, trimetilammina, etilammina, dietilammina, trietilammina, imidazolo, piperidina, morfolina, piridina, N,N-dimetilanilina oppure N,N-di~~et~~ilanilina. Fra questi quello di gran lungo preferibile è lo imidazolo. Come sale di addizione con acido dell'ammina organica viene usato un cloridrato, bromidrato, solfato oppure fosfato. Come amide di acido viene usata ad esempio formammide, N-metilformammide, N,N-dimetilformammide, acetammide, N,N-dimetilacettammide, N-formilmorfolina od N-formilpiperidina.

Nella alogenazione, il rapporto molare fra catalizzatore ed acido β -idrossialcanoico (III) è fra circa 0,0001 e circa 0,1, preferibilmente fra circa 0,0001 e circa 0,05. Il reagente alogenante è, ad esempio, tionilcloruro oppure tionilbromuro. Il rapporto molare fra reagente alogenante ed acido β -idrossialcanoico (III) è fra circa 2 e circa 3 preferibilmente fra circa 2 e circa 2,2. La alogenazione può venire eseguita senza un solvente; tuttavia, l'uso di un solvente organico inerte quale etere dietilico, tetraidrofurano, cloruro di metilene, bicloruro di etilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio, benzolo e toluolo rende la reazione regolabile. Nella alogenazione, la regolazione della temperatura è importante per minimizzare reazioni secondarie e per conservare la configurazione dell'acido β -idrossialcanoico (III) di partenza.

I reagenti, cioè il reagente alogenante ed il composto (III) vengono mescolati mentre la temperatura del miscuglio di reazione viene mantenuta a non più di 25°C. Poi, dopo completato il mescolamento, la temperatura del miscuglio di reazione risultante viene aumentata da circa 30°C a circa 100°C, preferibilmente da circa 70°C a circa 80°C per completare la reazione. Il mescolamento dei due reagenti

descritti sopra può venire effettuato aggiungendo a gocce uno dei due reagenti all'altro.

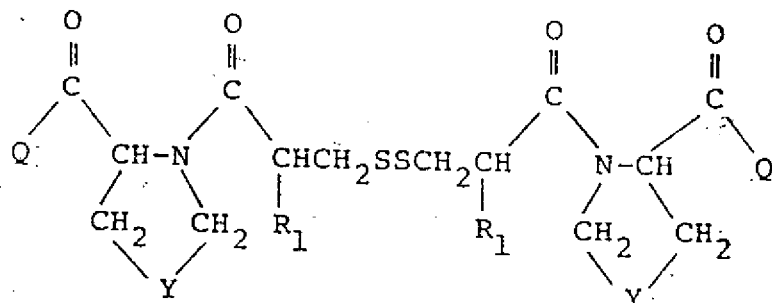
Il prodotto della reazione di alogenazione, un β -alogenoalcanoil-alogenuro (IV) otticamente attivo viene sottoposto ad una reazione di copulazione con un amminoacido (V) fornendo un N- β -alogenoalcanoilammino-acido (VI) otticamente attivo. Questa reazione di copulazione viene eseguita in un ambiente alcalino quale una soluzione acquosa diluita di un idrossido di metallo alcalino, bicarbonato di metallo alcalino oppure soluzione di carbonato di metallo alcalino a bassa temperatura, per esempio circa 0 fino a circa 15°C.

Il prodotto, un N- β -alogenoalcanoil-amminoacido (VI) otticamente attivo viene poi sottoposto ad una reazione di spostamento dell'atomo di alogeno da parte del gruppo tiolico fornendo il prodotto desiderato della presente invenzione, un N-mercaptoalcanoil-amminoacido (I) otticamente attivo. Come qui descritto in precedenza, anche in questa reazione viene conservata la configurazione del composto (VI). Il reagente capace di convertire l'alogeno al gruppo tiolico è ad esempio, un sale di idrogeno solforato con un metallo alcalino od alcalino terroso, ammoniacca od una base organica, pre

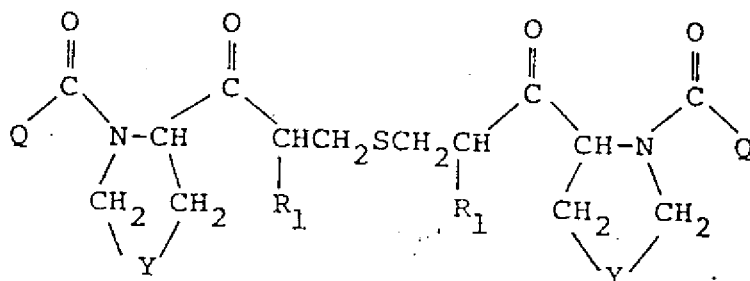
feribilmente solfidrato di sodio o solfidrato di am-
monio. La base organica comprende metilammina, di-
metilammina, trimetilammina, etilammina, dietilammi-
na, trietilammina, piridina, piperidina, morfolina
ed imidazolo e così via. Fra le basi organiche è pre-
feribile metilammina. La reazione di spostamento
dell'alogeno da parte del gruppo tiolico viene ef-
fettuata in acqua oppure in un solvente aprotico po-
lare quale dimetilsolfossido, N,N-dimetilformammi-
de ed N,N-dimetilacetamide. I reagenti, descritti
sopra, che sono capaci di convertire l'alogeno a grup-
po tiolico sono tutti fortemente alcalini in acqua
o nel solvente aprotico polare ma nè ^{il} composto (VI)
nè ^{il} composto (I) subiscono la racemizzazione in
questa reazione. Questo è degno di nota poichè un
composto otticamente attivo subisce in generale
la racemizzazione in una soluzione alcalina. Inol-
tre, non vi sono state finora relazioni sullo spo-
stamento di un atomo di alogeno di un composto ot-
ticamente attivo da parte di un sale di idrogeno sol-
forato.

Il prodotto desiderato della presente invenzio-
ne, il composto (I), ottenuto nello stadio finale
precedente del procedimento è molto sensibile ad
ossidazione e suscettibile di venire ossidato per

dare il bisolfuro rappresentato dalla seguente formula:



in cui R₁, Y e Q sono i medesimi come definiti sopra, che possono venire riconvertiti al composto tiolico (I) con l'usuale agente riducente, per esempio polvere di zinco in un acido minerale diluito, ed iposolfito di sodio. Un altro sottoprodotto dello stadio finale del procedimento è il solfuro della seguente formula:



in cui R₁, Y e Q sono i medesimi come definiti sopra, che può difficilmente venire convertito a composto tiolico (I).

E' stato trovato che le reazioni secondarie pos

sono venire evitate adottando il rapporto molare optimum del sale di idrogeno solforato ad N- β -alogenoalcanoil-amminoacido (VI). Il rapporto molare optimum è fra circa 2 e circa 10, preferibilmente fra circa 4 e circa 6.

La concentrazione del sale di idrogeno solforato nella massa di reazione è anche un fattore importante nel rendere minima la quantità di sottoprodotti. La concentrazione optimum è fra circa 5% in peso e circa 10% in peso. La reazione in una atmosfera di gas inerte è efficace nel rendere minima la quantità del disolfuro descritto sopra. La reazione viene effettuata ad una temperatura fra circa 30°C e circa 100°C, preferibilmente fra circa 60°C e circa 90°C, nelle quali condizioni non avviene racemizzazione.

Secondo un procedimento preferito per preparare il composto della formula (I) specialmente quando R₁ è metile, X è cloro, Y è CH₂ e Q è idrossi, l'acido β -idrossialcanoico della formula (III) viene alogenato con tionilalogenuro, preferibilmente tionilcloruro, in un solvente organico inerte anidro, preferibilmente cloruro di metilene oppure toluolo, in presenza di un catalizzatore, preferibilmente imidazolo, il cui rapporto molare rispetto all'acido di

formula (III) è fra circa 0,0001 e circa 0,5, mantenendo la temperatura del miscuglio di reazione a non più di 25°C durante l'aggiunta del tionilalogeno all'acido di formula (III) e poi aumentando la temperatura del miscuglio di reazione a circa 70 fino a circa 80°C entro un periodo di un'ora per preparare il β -alogenoalcanoil-alogeno di formula (IV) che viene isolato mediante distillazione sotto pressione ridotta. L'alogeno di formula (IV) viene poi copulato con l'amminoacido di formula (V) mediante un metodo usuale in cui la copulazione viene eseguita in un ambiente alcalino, per esempio una soluzione diluita di un idrossido di metallo alcalino a bassa temperatura, per esempio da circa 0°C a circa 15°C, fornendo il β -alogenoalcanoilamminoacido di formula (VI). Successivamente, il prodotto viene fatto reagire con un reagente capace di convertire l'alogeno al gruppo tiolico preferibilmente solfidrato di sodio o solfidrato di ammonio, il cui rapporto molare rispetto al β -alogenoalcanoilamminoacido di formula (VI) è fra circa 4 e circa 6, in acqua od un solvente aprotico polare, preferibilmente in acqua, ad una temperatura da circa 60 a circa 90°C per produrre lo N-mercaptoalcanoil-amminoacido di formula (I).

Per illustrare ulteriormente la presente invenzione e non a titolo limitativo vengono dati gli esempi che seguono.

Esempio 1

3-cloro-2-D-metilpropanoil-cloruro da acido 3-idrossi-2-D-metilpropanoico.

Ad un miscuglio di acido 3-idrossi-2-D-metilpropanoico (36,6 g) ed N,N-dimetilformamide (1,28 g) viene aggiunto a gocce tionilcloruro (92,0 g) mentre si agita entro un periodo di 90 minuti mentre la temperatura del miscuglio di reazione viene mantenuta a non più di 25°C mediante raffreddamento in un bagno di ghiaccio-acqua. Il miscuglio di reazione viene poi riscaldato fino a 40°C e mantenuto a questa temperatura per un'ora. Dopo eliminazione di un eccesso di tionilcloruro mediante evaporazione nel vuoto, si ottiene 3-cloro-2-D-metilpropanoil-cloruro come liquido incolore mediante distillazione sotto pressione ridotta (32,1 g, 65%) p.e. 53°-54°C/21 mmHg. $[\alpha]_D^{25} -4,8^\circ$ (C 2,0, CH₂Cl₂).

Esempio 2

3-cloro-2-D-metilpropanoil-cloruro

Ad una soluzione di acido 3-idrossi-2-D-metilpropanoico (10,4 g) in cloruro di metilene (10 ml)

(contenenti imidazolo (0,5 g) come catalizzatore, viene aggiunto a gocce tionilcloruro (30 g) mentre si agita ad una temperatura da circa 0°C a circa 15°C. Il miscuglio di reazione viene lavorato ulteriormente nella medesima maniera che nell'esempio 1 fornendo 3-cloro-2-D-metilpropanoilcloruro (11,7 g, 83 %). punto di ebollizione 65-67°C/34 mm di Hg.

Esempio 3

3-cloro-2-D-metilpropanoilcloruro.

Sostituendo toluolo al cloruro di metilene e riscaldando il miscuglio di reazione ad una temperatura di 90°C per un'ora dopo l'aggiunta di tionilcloruro nel procedimento dell'esempio 2, si ottiene 3-cloro-2-D-metilpropanoil-cloruro (85%).

Esempio 4

3-bromo-2-D-metilpropanoilbromuro.

Sostituendo tionilbromuro al tionilcloruro nel procedimento dell'esempio 3, si ottiene 3-bromo-2-D-metilpropanoilbromuro.

Esempio 5

3-cloro-2-L-metilpropanoil-cloruro.

Sostituendo lo L-enantiomero all'acido 3-idrossi-2-D-metilpropanoico nel procedimento dell'esempio 2, si ottiene 3-cloro-2-L-metilpropanoilalogenuro. $[\alpha]_D^{25} +4,7$ (C 2,0, CH₂Cl₂).

Esempio 6

3-cloro-2-L-etilpropanoil-cloruro

Sostituendo acido 3-idrossi-2-L-etilpropanoico al posto di acido 3-idrossi-2-D-metilpropanoico nel procedimento dell'esempio 2 si ottiene 3-cloro-2-L-etilpropanoilcloruro. Punto di ebollizione 50-52°C/40 mm di Hg. $[\alpha]_D^{25} -3,8$ (C 2,0, CH₂Cl₂).

Esempio 7

N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina.

Ad una soluzione fredda di L-prolina, (4,08 g) in una soluzione acquosa 2 N di idrossido di sodio (35,5 ml), viene aggiunto 3-cloro-2-D-metilpropanoil cloruro) (5,0 g). Il miscuglio risultante viene agitato a temperatura ambiente per 4 ore. Poi, il miscuglio di reazione, regolato a pH 2 con acido fosforico, viene estratto con etilacetato (totale 60 ml, due volte). L'estratto in etilacetato viene lavato con una soluzione acquosa satura di cloruro di sodio ed essiccato su solfato di sodio anidro. L'allontanamento del solvente dall'estratto lascia N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina come solido bianco che viene ricristallizzato da etilacetato/n-esano (40 ml-40 ml) per fornire 6,6 g dei cristalli (85%). Punto di fusione 124-126°C $[\alpha]_D^{25} -101,5^\circ$. (C 2,0, EtOH).

Esempio 8

N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina.

Una soluzione di N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (0,5 g) e solfidrato di sodio biidrato (0,84 g) in acqua (6 ml) viene riscaldata, agitando a circa 80°C per 4 ore in atmosfera di azoto, dopo che niente alogenuro di partenza viene scoperto nel cromatogramma su strato sottile [Merck Kieselgel 60, F-254, Rf dell'alogenuro è 0,56 e quello del prodotto, N-(mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina è 0,58]. Il miscuglio di reazione viene diluito con acqua fredda (10 ml), regolato a pH 1 con acido solforico e trattato con polvere di zinco (0,5 g) come agente riducente mediante agitazione a temperatura ambiente per 4 ore in atmosfera di azoto per cui il bisolfuro sotto-prodotto (circa 5 moli %) viene ridotto ad N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina. Materiale insolubile viene filtrato via dal miscuglio di reazione e lavato con metanolo fresco. Il filtrato, combinato con le acque di lavaggio, viene evaporato per eliminare il metanolo. La soluzione acquosa residua viene estratta con etilacetato (50 ml) per 3 volte. L'estratto in etilacetato viene lavato con una soluzione acquosa satura di cloruro di sodio ed essiccato su solfato di magnesio anidro. La eliminazione del solvente

dall'estratto lascia uno sciroppo incolore (0,47 g) che viene ricristallizzato da etilacetato/n-esano (2 ml-2 ml) per dare cristalli bianchi di N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (0,35 g, 71 %). p.f. 84°-85°C. $[\alpha]_D^{25} -128,5^\circ$ (C 1,7 EtOH).

Analisi, Calcolato per $C_9H_{15}NO_3S$: C; 49,75, H; 6,96, N; 6,45, trovato: C; 49,66, H; 6,92, N; 6,40.

Esempio 9

N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina.

Una soluzione di N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (0,5 g) e solfidrato di sodio biidrato (0,63 g) in N,N-dimetilformamide (4 ml) viene riscaldata agitando a 50°C per 4 ore in atmosfera di azoto. Il miscuglio di reazione viene diluito con acqua fredda (40 ml), regolato a pH 1 con acido cloridrico 6 N ed estratto con etilacetato (50 ml) per tre volte). L'estratto in etilacetato viene lavorato ulteriormente nella medesima maniera che nell'esempio 8 fornendo cristalli di N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (0,32 g, 65 %).

Esempio 10

N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina.

Ad una soluzione acquosa di solfidrato di ammonio preparata saturando una soluzione acquosa 0,25 molare di idrossido di ammonio (20 ml) con idro

geno solforato a temperatura ambiente viene aggiun-
ta N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (1,0 g).
Il miscuglio risultante viene riscaldato agitando
a 90°C per 20 ore. La conversione dell'alogenuro
a composto tiolico viene eseguita osservando lo
spettro NMR ad intervalli. Il miscuglio di reazione
viene poi concentrato fino a circa 20 ml, regolato
a pH 1 con acido cloridrico 6 N ed estratto con etil-
acetato (100 ml + 50 ml). L'estratto in etilacetato
viene lavorato ulteriormente nella medesima maniera
che nell'esempio 8 e lo sciroppo incolore risultan-
te (1,1 g) viene cromatografato su una lunga colon-
na (L/D = 80) di gel di silice (Wakogel C200 : un
marchio di impresa di Wako Pure Chemical Industries
Ltd.) eluendo con un gradiente lineare di metanolo
in etilacetato 0% fino ad 80% (v/v). Frazioni con-
tenenti prodotto desiderato N-(3-mercapto-2-D-metil-
propanoil)-L-prolina vengono raccolte e concentrate
fino a secco sotto pressione ridotta. La ricristal-
lizzazione del residuo risultante da etilacetato-
cicloesano (4 ml-2 ml) fornisce il prodotto puro
(0,91 g, 92 %). Da altre frazioni vengono isolati
il bisolfuro (60 mg, 6,1 %), $[\alpha]_D^{25} -248,6^\circ$ (C 1,
MeOH) ed il solfuro (5 mg, 0,5 %), $[\alpha]_D^{25} -101,8^\circ$
(C 2, EtOH).

Esempio 11

N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina.

Una soluzione acquosa di solfidrato di ammonio viene preparata saturando una soluzione 0,5 mola re di idrossido di ammonio (100 ml) con idrogeno solforato a temperatura ambiente. In questa soluzio ne viene sciolta N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-pro lina (1,0 g). Il miscuglio risultante viene riscal dato con agitazione a 90°C per 16 ore dopo che non si scopre alogenuro di partenza nello spettro NMR. Il miscuglio di reazione viene lavorato ulteriormen te nella medesima maniera che nell'esempio 10 fornendo cristalli bianchi del prodotto desiderato, N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (0,85 g, 86%). Vengono isolati anche il disolfuro (102 mg, 10%) ed il solfuro (10 mg, 1%) ottenuti come sotto prodotto.

Esempio 12

N-(3-cloro-2-L-metilpropanoil)-L-prolina.

Sostituendo 3-cloro-2-L-metilpropanoil-cloruro al D-enantiomero nel procedimento dell'esempio 7, si ottiene N-(3-cloro-2-L-metilpropanoil)-L-prolina.

Esempio 13

N-(3-mercapto-2-L-metilpropanoil)-L-prolina.

Trattando il prodotto dell'esempio 12 con sol fidrato di ammonio nella medesima maniera che nello

esempio 11, si ottiene N-(3-mercapto-2-L-metilpropanoil)-L-prolina. Punto di fusione 104-105°C. $[\alpha]_D^{25}$ -41,0° (C 2,0, EtOH).

Esempio 14

Acido N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolidin-4-carbossilico.

Sostituendo acido 4-L-tiazolidin-carbossilico ad L-prolina nel procedimento dell'esempio 7, si ottiene acido N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolidin-4-carbossilico come cristalli bianchi, punto di fusione 138-140°C. $[\alpha]_D^{25}$ -130,1° (C 2,0, EtOH).

Esempio 15

Acido N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolidin-4-carbossilico.

Sostituendo acido N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolidin-4-carbossilico ad N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina nel procedimento dell'esempio 10, si ottiene l'acido N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolidin-4-carbossilico come cristalli bianchi, punto di fusione 113-114°C. $[\alpha]_D^{25}$ -172,0° (C 1,0, MeOH). Analisi, calcolato per $C_8H_{13}NO_3S_2$: C; 40,83, H; 5,57, N; 5,95, trovato: C; 40,74, H; 5,53, N; 5,90.

Esempio 16

N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-propil-D-fenilalanina.

Sostituendo L-propil-D-fenilalanina ad L-prolina

nel procedimento dell'esempio 7, si ottiene N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolil-D-fenilalanina.

Esempio 17

N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolil-D-fenilalanina.

Sostituendo N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolil-D-fenilalanina ad N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina nel procedimento dell'esempio 9, si ottiene N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolil-D-fenilalanina.

Esempio 18

N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina da 3-cloro-2-D-metilpropanoil-cloruro.

Ad una soluzione fredda di L-prolina (0,4 g) in idrossido di sodio acquoso 2 N (3,5 ml), viene aggiunto 3-cloro-2-D-metilpropanoil-cloruro (0,5 g). Il miscuglio risultante viene agitato a temperatura ambiente per 4 ore. Poi al miscuglio vengono aggiunti una soluzione di idrossido di ammonio 10 molare (3,42 ml) ed acqua (7 ml). Nel miscuglio viene introdotto idrogeno solforato fino a saturazione (si sciolgono 0,9 g) a temperatura ambiente. Il miscuglio di reazione viene riscaldato ad 80°C per 15 ore agitando in atmosfera di azoto. Dopo l'allontanamento del solfidrato di ammonio in eccesso mediante eva

porazione sotto pressione ridotta, la soluzione acquosa residua viene lavorata ulteriormente nella medesima maniera che nell'esempio 10 per dare il prodotto desiderato, N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (690 mg, 91,4 %). Vengono isolati anche disolfuro (39 mg, 2,6 %) ed il solfuro (24 mg, 1,7 %).

Oltre ai reagenti e condizioni impiegati negli esempi, altri reagenti e condizioni riportati nella descrizione possono anche venire usati per ottenere sostanzialmente i medesimi risultati. In particolare, in casi in cui Q nel prodotto desiderato (I) (D- oppure L-enantiomero) nella descrizione sia una parte residua di un amminoacido (II) (D- oppure L-enantiomero) nella descrizione, composti elencati nella tabella appresso, ad esempio possono venire preparati sostanzialmente nella medesima maniera che negli esempi 16 e 17.

Tabella Esempi di composto (I)
(D-, oppure L-enantiomero)

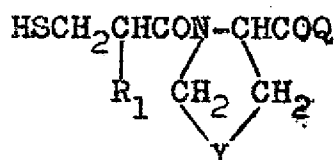
No.	R ₁	Y	R ₂
1	CH ₃	CH ₂	CH ₃
2	CH ₃	S	CH ₃
3	CH ₃	S	CH ₃
4	CH ₃	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
5	CH ₃	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$
6	CH ₃	CH ₂ CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅
7	CH ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅
8	CH ₂ CH ₃	S	CH ₂ C ₆ H ₅
9	CH ₂ CH ₃	CH ₂	CH ₃
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{HC} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	S	CH ₂ C ₆ H ₅

E' anche un aspetto caratteristico del procedimento della presente invenzione che un intermedio, N-β-alogenolacanoil-ammino-acido, non debba venire

isolato per l'ulteriore trattamento come si vede dal
l'esempio 18; pertanto il procedimento può essere
semplificato in confronto a metodi noti.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per preparare un N-mercapto-al
canoilammino-acido otticamente attivo rappresentato
dalla formula (I):



in cui R_1 è inf.alchile avente da 1 a 4 atomi di
carbonio, Y è $(\text{CH}_2)_n$ ($n=1$ oppure 2) oppure zolfo,
e Q è un idrossigruppo od una parte residua di un
amminoacido rappresentato dalla formula (II):



in cui R_2 è inf.alchile avente da 1 a 4 atomi di
carbonio oppure benzile, il quale procedimento com-
prende le operazioni di:

1) fare reagire un acido β -idrossialcanoico,
otticamente attivo rappresentato dalla formula (III):



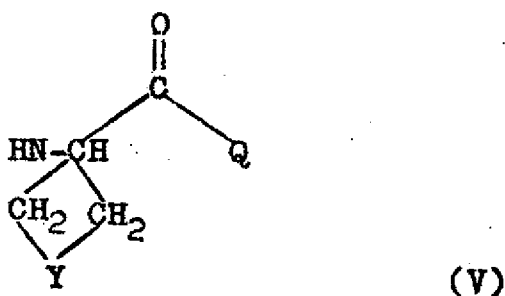
in cui R_1 è il medesimo come definito sopra, con
un reagente alogenante per preparare un β -alogeno-

alcanoil-alogenuro otticamente attivo rappresentato dalla formula (IV):

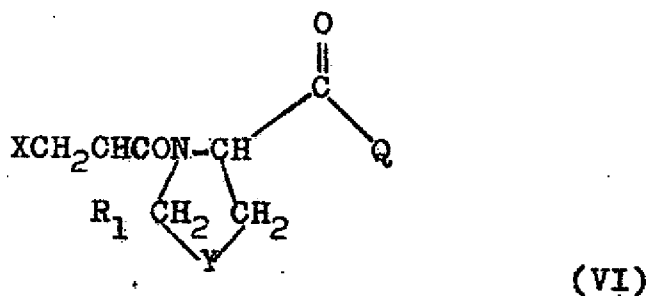


in cui X è alogeno ed R_1 è il medesimo come definito sopra;

2) fare reagire il β -alogenoalcanoil-alogenuro con un aminoacido rappresentato dalla formula (V):



in cui Y e Q sono i medesimi come definito sopra, per produrre un N- β -alogenoalcanoil-amminoacido otticamente attivo rappresentato dalla formula (VI):



in cui X, R_1 , Y e Q sono i medesimi come definiti sopra; e

3) fare reagire lo N- β -alogenoalcanoil-amminoacido con un reagente capace di convertire l'alogeno a gruppo tiolico, la configurazione delle formu

le (II), (III), (IV), (V) e (VI) venendo conservate in tutti i composti otticamente attivi in tutto il procedimento per preparare il composto rappresentato dalla formula (I).

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui R_1 è metile, Y è CH_2 , e Q è idrossigruppo.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui R_1 è metile, Y è zolfo e Q è idrossigruppo.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui R_1 è metile, Y è CH_2 e Q è la parte residua di un aminoacido (II) in cui R_2 è benzile.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la alogenazione del composto (III) viene eseguita in presenza di un catalizzatore.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui il rapporto molare fra catalizzatore e composto (III) è fra circa 0,0001 e circa 0,1.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui il catalizzatore è una ammina organica od un suo sale di addizione con acido.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, in cui l'ammina organica è metilammina, dimetilammina, trimetilammina, etilammina, dietilammina, trietilammina, imidazolo, piperidina, morfolina, piridina, N,N-dimetilanilina od N,N-dietilanilina.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 5, in cui il catalizzatore è una amide di acido organico.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui l'amide di acido organico è formammide, N-metilformammide, N,N-dimetilformammide, acetamide, N,N-dimetilacetamide, N-formilmorfolina od N-formilpiperidina.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 1, oppure 5, in cui il reagente alogenante è tionil cloruro o tionilbromuro.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 11, in cui il rapporto molare fra reagente alogenante e composto (III) è da circa 2 a circa 3.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui X nelle formule (IV) e (VI) è cloro.

14. Procedimento secondo la rivendicazione 1 oppure 5 in cui la alogenazione del composto (III) viene eseguita in un solvente organico inerte.

15. Procedimento secondo la rivendicazione 14, in cui il solvente organico inerte è etere dietilico, tetraidrofurano, cloruro di metilene, bicloruro di metilene, cloroformio, tetracloruro di carbonio, benzolo oppure toluolo.

16. Procedimento secondo la rivendicazione 1,

5 oppure 13, in cui la alogenazione del composto (III) viene effettuata mantenendo la temperatura del miscuglio di reazione a non più di 25°C quando il reagente alogenante viene mescolato con il composto (III) e poi aumentando la temperatura del miscuglio di reazione a circa 30°C fino a circa 100°C.

17. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il reagente capace di convertire l'alogeno a gruppo tiolico è un sale di idrogeno solforato con un metallo alcalino od alcalino terroso, ammoniaca oppure una base organica.

18. Procedimento secondo la rivendicazione 17, in cui la base organica è metilammina, dimetilammina, trimetilammina, etilammina, dietilammina, trietilammina, piridina, piperidina, morfolina od immidazolo.

19. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la conversione dell'alogeno nel composto (VI) a gruppo tiolico viene effettuata in acqua.

20. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la conversione dell'alogeno nel composto (VI) a gruppo tiolico viene effettuata in un solvente aprotico polare.

21. Procedimento secondo la rivendicazione 20, in cui il solvente aprotico polare è dimetilsolfosg

sido , N,N-dimetilformammide oppure N,N-dimetilacetamide.

22. Procedimento secondo la rivendicazione 17, in cui il rapporto molare fra sale di acido solfidrico e composto (VI) è da circa 2 a circa 10.

23. Procedimento secondo la rivendicazione 17, 19, oppure 20, in cui la concentrazione del sale di acido solfidrico nella composizione di reazione è fra circa 5% in peso e circa 10% in peso.

24. Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, oppure 17, in cui la conversione dell'alogeno nel composto (VI) al gruppo tiolico viene effettuata ad una temperatura da circa 30°C a circa 100°C.

25. Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 oppure 17, in cui la conversione dell'alogeno nel composto (VI) al gruppo tiolico viene effettuata in una atmosfera di gas inerte.

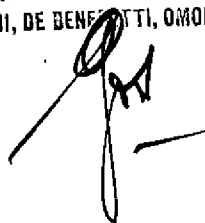
26. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido β -idrossialcanoico (III) otticamente attivo è quello preparato sottoponendo il corrispondente acido alcanoico all'azione stereospecifica di un microorganismo.

27. Procedimento secondo la rivendicazione 2, in cui l'acido β -idrossialcanoico (III) otticamente

attivo è quello preparato sottoponendo acido iso
butirrico od acido metacrilico all'azione stereospecifica di un microorganismo.

p.p. KANEGAFUCHI CHEMICAL INDUSTRY COMPANY, LIMITED

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI
CAVATTONI, DE BENEDETTI, OMODEO, SALÈ s.a.s.



L'Ufficiale Roçante

SIB 82195

ALLEGATO A

Rettifiche alla descrizione della domanda di
brevetto n. 50342A/80 a nome di KANEGAFUCHI CHEMICAL
INDUSTRY COMPANY, LIMITED

contenute in n. 1 postille

richieste con istanza depositata il 2 - GIU. 1981

Postilla 1= pag. 17.riga 5 dopo la 1° formula:

anzichè " e solfidrato" scrivere "ed iposolfito"

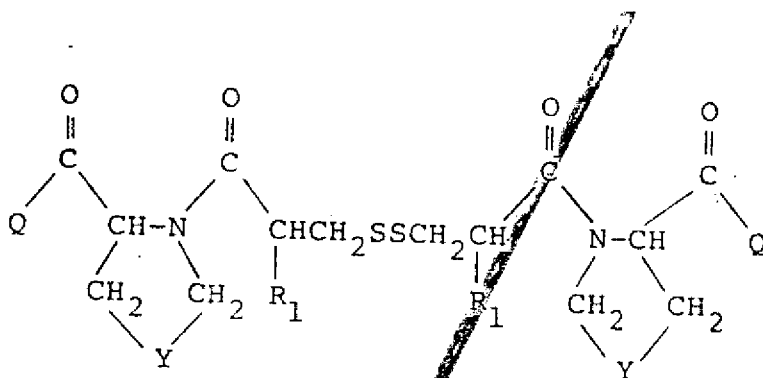
p.p. KANEGAFUCHI CHEMICAL INDUSTRY COMPANY, LIMITED

2 - GIU. 1981

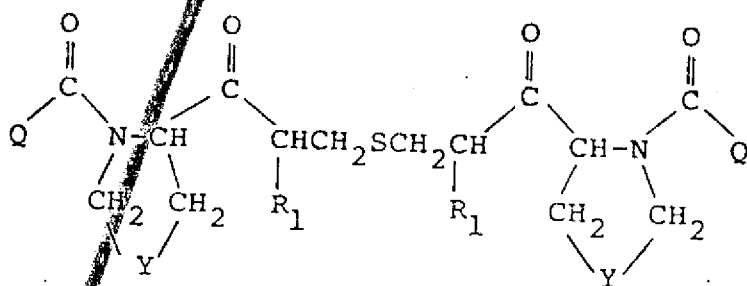
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI S.p.A.

F. Maucha

dare il bisolfuro rappresentato dalla seguente formula:



in cui R_1 , Y e Q sono i medesimi come definiti sopra, che possono venire riconvertiti al composto tiolico (I) con l'usuale agente riducente, per esempio polvere di zinco in un acido minerale diluito e solfidrato di sodio. Un altro sottoprodotto dello stadio finale del procedimento è il solfuro della seguente formula:



in cui R_1 , Y e Q sono i medesimi come definiti sopra, che può difficilmente venire convertito a composto tiolico (I).

E' stato trovato che le reazioni secondarie pos



Roma, 2 giugno 1981

CG/82195

AL MINISTERO INDUSTRIA, COMMERCIO E ARTIGIANATO

UFFICIO CENTRALE BREVETTI

ROMA

OGGETTO: domanda di brevetto per invenzione industria=

le n.50342A/80 del 11 dicembre 1980 a nome

di KANEGAFUCHI CHEMICAL INDUSTRY COMPANY,

LIMITED. - Istanza di rettifiche -

Per la domanda in oggetto indicata, la scri=

vente, per incarico della Richiedente, fa istanza ai

sensi dell'articolo 26 del R.D.n.244/1940, così come

modificato dall'articolo 49 del D.P.R. n.338/1979

affinchè vengano apportate le rettifiche alla descri=

sione indicate negli allegati.

Si precisa in proposito che tali rettifiche

non alterano l'oggetto dell'invenzione come origina=

riamente descritto nella domanda. A tale scopo si alle=

gano: 1. Due copie delle pagine della descrizione

originale che necessitano di rettifiche nelle

quali sono riportati i rinvii alle singole

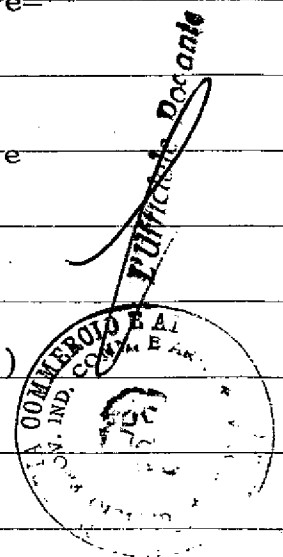
postille;

2. Due copie delle postille numerate (allegato A)

3. Una copia "ex-novo" ai fini della stampa

delle pagine rettificate. Con osservanza

SOCIETA' ITALIANA BREVETTI S.p.A.



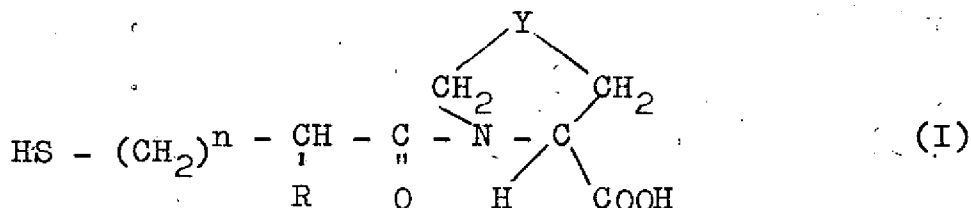
SPECIFICAZIONE

1. Titolo dell'invenzione:

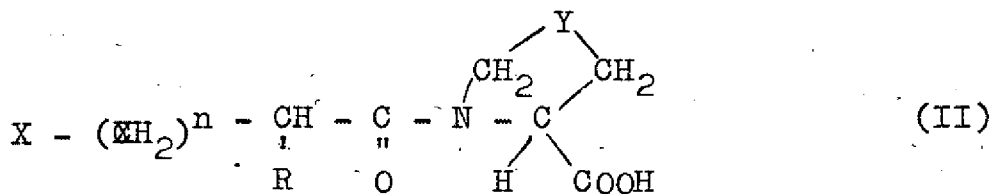
Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacido.

2. Ciò che si rivendica è:

(1) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacido rappresentato dalla formula seguente



in cui R sta per H oppure CH_3 ; Y sta per O, S, SO, SO_2 , oppure $(\text{CH}_2)_m$ ($m = 1, 2$); ed n è zero oppure un numero intero da 1 fino a 3, il quale è caratterizzato dal far reagire N-acil-amminoacidi alogenosostituiti rappresentati dalla formula seguente



in cui X sta per un atomo di alogeno; ed R, Y ed n rappresentano lo stesso come sopra, oppure suoi sali con sali di metalli alcalini di idrogenosolfato oppure sali di metalli alcalino-terrosi di idrogeno solforato in un solvente aprotico polare.

(2) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacidi secondo la rivendicazione 1, in cui X nella formula (II) è un atomo di cloro.

(3) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacidi secondo la rivendicazione 1, in cui Y nella formula (II) è un gruppo metilenico (CH_2).

(4) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacidi secondo la rivendicazione 1, in cui Y nella formula (II) è un atomo di zolfo.

(5) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacidi secondo le rivendicazioni, 1, 2, 3 oppure 4, in cui il solvente polare aprotico è N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide oppure dimetilsolfossido.

(6) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacidi secondo la rivendicazione 5, in cui la reazione viene condotta in un gas inerte impiegando N,N-dimetilformammide oppure N,N-dimetilacetammide come solvente aprotico polare.

(7) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacidi secondo le rivendicazioni 1, 2, 3 oppure 4, in cui la reazione viene condotta ad una temperatura fra 10 e 100°C.

(8) Procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacidi secondo le rivendicazioni 1, 2, 3 oppure 4, in cui il rapporto molare fra sali di metalli

alcalini di idrogeno solforato oppure sali di metalli alcalino-terrosi di idrogeno solforato ed N-acilamminoacidi alogeno-sostituiti oppure loro sali è nel campo da 2 fino a 4.

3. Descrizione dettagliata dell'invenzione.

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per produrre N-mercaptoacil-amminoacido in buona resa senza formare casualmente bisolfuri indesiderati durante la reazione di tiolazione di N-acilamminoacido alogeno-sostituito.

Sono state pubblicate nella letteratura numerose reazioni di tiolazione. La reazione di un alchilalogenuro e di idrogeno solforato di sodio, oppure di un alchilalogenuro ed idrogeno solforato di potassio, che viene effettuata in una soluzione acquosa oppure alcolica mediante riscaldamento, è il procedimento più classico per produrre tioli, che è apparso per lungo tempo in comuni libri di testo di chimica organica; per esempio, esso è mostrato alla pagina 258 della terza edizione corretta di "Text of Organic Chemistry" di C. R. Noller, pubblicato da Toppan Co., Ltd. nel 1966. La produzione di acidi mercaptocarbossilici mediante questo procedimento è stata rivelata nel brevetto giappone-

se esposto No. 71622/1975. Generalmente, tioli si trasformano così facilmente in bisolfuri nella reazione di ossidazione che, quando è difficile ottenere tioli puri mediante il procedimento classico come il precedente, tioli vengono temporaneamente convertiti in differenti tipi di composti, ad esempio aventi un gruppo acetilico oppure un gruppo benzoilico, a beneficio della protezione mediante l'azione di acido tioacetico oppure acido tiobenzoico in presenza di una base, come mostrato nel brevetto giapponese esposto n° 116457/1977. Tuttavia, questi gruppi introdotti per beneficio di protezione debbono venire eliminati alla fine utilizzando l'azione di alcoli ammoniacali oppure di soluzione di idrossido di sodio secondo le procedure convenzionali. In tale condizione i tioli sono molto suscettibili di trasformarsi in bisolfuri tramite ossidazione; come risultato, il procedimento di reazione è necessariamente complicato poiché i bisolfuri casualmente formati debbono venire ridotti. Per peggiorare le cose, a meno che vengano usati reagenti costosi come acido tioacetico ed acido tiobenzoico assieme con i composti di bromuro-sostituiti anche troppo costosi per un materiale di partenza,

la resa del composto tiolico in oggetto rimane così bassa che il miglioramento nell'economia è stato fortemente desiderato in queste situazioni.

I presenti inventori, avvantaggiandosi del buon prezzo dei sali di metalli alcalini di idrogeno solforato, hanno svolto un esteso studio per realizzare un procedimento semplice per produrre il composto tiolico in oggetto mediante l'impiego dei composti non costosi cloro-sostituiti, sebbene questi materiali siano meno attivi rispetto alla reazione nucleofila degli altri composti di alogenuri.

A tale proposito, N-acilamminoacidi alogeno-sostituiti e loro sali sono importanti materiali di partenza per N-mercaptoacil-amminoacidi, come rivelato nel brevetto giapponese esposto No. 116457/1977, poiché questi ultimi sono considerati come medicina per ipertensione, che può venire somministrata per via orale. Tuttavia, come risultato dell'intenso esame è risultato ovvio che la reazione di tiolazione in oggetto non progredisce in soluzione acquosa oppure alcolica mediante il procedimento classico. Il potere nucleofilo dello ione SH^- è considerato essere fra i più forti degli anioni ordinari. Per ottenere il potere nucleofilo più efficace è desiderabile che un catione di metallo alcalino venga strettamente sotto-

posto a solvatazione nel sistema di reazione e, d'altro canto, lo ione SH^{\ominus} difficilmente subisce la solfatazione.

Tra i solventi che soddisfano la condizione sono dimetil-solfossido (DMSO), N,N-dimetilformammide (DMF), ed N,N-dimetilacetammide (DMAA). Infatti, vi è un rapporto riguardante l'effetto di solvatazione nella reazione di lauril-cloruro ed idrogeno solforato di sodio, che è stato fornito da Journal of the Society of Organic Synthetic Chemistry, vol. 25, pag. 790 (1967), da Asahara ed altri. Però, secondo questo rapporto, solfuri, che si producono continuamente nel sistema di reazione, a differenza da bisolfuri, risultano chiaramente non trasformarsi in composti tiolici così facilmente come desiderato. La stessa cosa è stata riconosciuta durante l'esame dei presenti inventori; per esempio, quando N-(β -cloroisobutirril)-L-prolina viene fatta reagire con NaSH nel rapporto molare di 1/1,5 in DMF, si trova che il corrispondente solfuro si forma casualmente. Allo scopo di controllare la formazione casuale di solfuri, è considerata utile la carica di una grande quantità in eccesso di ione SH^{\ominus} . Tuttavia, nel caso della produzione di un composto otticamente attivo, quale

N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina, vi è anche il timore della racemizzazione a seconda delle circostanze; per'anto, per lo più nessuno avrebbe mai richiamato alla propria mente l'impiego di una grande quantità di basi forti, quali idrogeno solforato di sodio ed idrogeno solforato di potassio.

Nonostante ciò, i presenti inventori si sono adoperati per superare la difficoltà ed hanno realizzato l'invenzione trovando che, quando idrogeni solforati di metalli alcalino oppure idrogeni solforati di metalli alcalino-terrosi, quali NaSH, KSH ed altri, vengono sottoposti alla reazione con N-acilamminoacidi alogeno-sostituiti oppure loro sali, quando un gruppo carbossilico libero di amminoacido può venire trasformato nel corrispondente sale da un idrogeno solforato di metallo alcalino oppure da un idrogeno solforato di metallo alcalino-terroso quali NaSH, KSH e così via, nel rapporto molare di non meno di 2, oppure preferibilmente nel rapporto molare di 3, qualsiasi formazione casuale di solfuro e, più sorprendentemente, qualsiasi racemizzazione non si verifica nel sistema di reazione ad una temperatura fra 40 e 60°C.

aprotico polare. N-mercaptoacil-amminoacido, il composto in oggetto della presente invenzione, è una utile medicina per abbassare la pressione sanguigna.

Sebbene composti iodio-oppure bromo-sostituiti vengano comunemente considerati a portare un buon risultato alla reazione di tiolazione, nella presente invenzione vengono usati vantaggiosamente con economia composti cloro-sostituiti nonostante il fatto che l'atomo di cloro è meno attivo come gruppo di eliminazione che i due gruppi di cui sopra. Questa può venire considerata essere una delle caratteristiche di rilievo dell'invenzione. Tra i sali del composto (I) vi sono sali di metalli alcalini, sali di metalli alcalino-terrosi, sali di ammonio e sali qualsiasi formati da basi organiche, quali dicicloesilammina. Inoltre, il composto (I) viene prodotto dai corrispondenti alogenuri di acidi ed amminoacidi mediante il procedimento di Schotten-Baumann. In particolare, N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina, in cui X è descritto come un atomo di cloro; Y è descritto come CH_2 ; n è uguale ad 1, è un prodotto otticamente attivo che viene ottenuto facendo reagire D- β -cloro-isobutirrilcloruro con L-prolina in presenza di una base secondo la domanda di brevetto dei presenti inventori che è stata

depositata il 13 dicembre 1969 sotto il titolo "Procedimento per produrre β -alogeno-isobutirril-alogenuri". In questa maniera, N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina considerata come medicina per ipertensione in grado di somministrazione per via orale, è risultata venire prodotta molto economicamente dai composti che soltanto la presente invenzione può fornire.

La reazione di tiolazione viene generalmente realizzata facendo reagire il composto (I) con sali di metalli alcalini di idrogeno solforato oppure con sali di metalli alcalino-terrosi di idrogeno solforato, normalmente facendo reagire il composto (I) con idrogeno solforato di sodio, ad una temperatura tra 10 e 100°C in un solvente aprotico polare, in cui il rapporto molare tra sali di metalli alcalini di idrogeno solforato e composto (I), oppure il rapporto molare tra sali di metalli alcalino-terrosi di idrogeno solforato e composto (I) è preferibilmente nel campo tra 2 fino a 4, più preferibilmente uguale a 3. Il regime di reazione diviene maggiore con l'aumentare della temperatura di reazione; tuttavia, la reazione viene generalmente effettuata a 40 fino a 60°C per 2 fino a 3 ore.

Dimetilformammide, dimetilacetammide, oppure

dimetil-solfossido vengono impiegati come solvente aprotico polare. Quando viene impiegato dimetil-solfossido, la trasformazione di 10 fino a 20% dei composti tiolici in oggetto ai corrispondenti bisolfuri non può venire evitata; pertanto, la reazione di riduzione mediante l'impiego di polvere di zinco ed acido solforico diluito risulta essere necessaria alla fine del procedimento. Nonostante ciò, poiché non si forma alcun solfuro, la trasformazione del composto (I) nel composto (II) può progredire in maniera all'incirca quantitativa. Quindi, in confronto con il procedimento di eliminazione di acido tioacetico oppure acido tiobenzoico (brevetto giapponese esposto 116457/1977), la presente invenzione ha un grande vantaggio economico.

D'altra parte, quando dimetilformammide oppure dimetilacetammide viene impiegata come solvente aprotico polare, esse non presentano tale potere di ossidazione come dimetilsolfossido di modo che la formazione del bisolfuro può venire controllata in maniera così esigua da venire trascurata effettuando la reazione in atmosfera di gas inerte, quale argo, elio ed anidride carbonica, dopo che il solvente è stato distillato in corrente di azoto. Il composto (II) di prodotto in oggetto della presente invenzione, può venire estratto con qualsiasi altro solvente

organico appropriato dopo che il solvente è stato distillato via dal miscuglio di reazione, che viene successivamente diluito con acqua e reso acido. La presente invenzione verrà spiegata più in dettaglio secondo gli esempi che seguono.

Esempio 1

In 4 ml di dimetilformammide vengono sciolti 0,5 g di 1-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina e 0,63 g di idrogeno solforato di sodio biidrato, e la reazione viene condotta a 50°C per 4 ore con agitazione in un'atmosfera di N₂. Il miscuglio di reazione cambia gradualmente da verde-bluastro profondo a giallo-berdastro leggero e la sostituzione di un gruppo tiolico ad un cloro giunge alla fine. La soluzione risultante viene posta in 40 ml di acqua ghiacciata per diluire e regolata a pH 1 con soluzione di cloridrato 6-normale ed estratta con 50 ml di acetato etilico per tre volte. Le soluzioni estratte, dopo essere state poste assieme, vengono lavate con soluzione satura di NaCl ed essiccate con solfato di magnesio. Quando il solvente è stato eliminato dalla soluzione fatta mediante evaporazione, appaiono 0,5 g di uno sciroppo incolore, che viene poi lasciato cristallizzare impiegando un miscuglio di acetato etilico e cicloesano due volte. Come risul-

tato si ottengono 0,35 g di 1-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina cristallizzata.

Punto di fusione 84-85°C; $[\alpha]_D^{22} = 128,6$ (C=1,7, EtOH); cromatografia su strato sottile, $R_f = 0,36$

(sviluppo: benzolo/acido acetico = 3/1,

rivelazione: blu di tetrazolio e iodio)

Analisi elementare (C₉H₁₅NO₃S)

teorica: 49,75 6,96 6,45

sperimentale: 49,66 6,92 6,40

Esempio 2

A 50 ml di dimetilsolfossido vengono aggiunti 11 g di 1-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina e 18,4 g di idrogeno solforato di sodio biidrato e la reazione viene effettuata a 40°C per 3 ore agitando. Il miscuglio di reazione verde profondo si trasforma in verde giallastro leggero. Il miscuglio di reazione viene diluito con 450 ml di acqua ghiacciata, regolato a pH 1 con acido fosforico e poi estratto con 500 ml di acetato etilico per due volte. L'estratto ~~viene~~ dopo essere stato posto assieme viene lavato con soluzione satura di NaCl, essiccato con anidride di solfato di magnesio e condensato mediante un evaporatore. Uno sciroppo leggermente giallastro, la cui quantità pesa 11 g, risulta contenere circa 20% di bisolfuro formato casualmente

come risultato della cromatografia su strato sottile. La R_f del bisolfuro viene trovata essere 0,14 (sviluppo: benzolo-acido acetico = 3/1, rivelazione: iodio). Lo sciroppo viene sciolto in 10 ml di metanolo; dopo di ciò vengono aggiunti 10 g di polvere di zinco e 50 ml di soluzione di H_2SO_4 1-normale ed il miscuglio viene agitato a $20^\circ C$ per 4 ore. Il miscuglio risultante viene filtrato con clite per separare dal filtrato polvere di zinco. Il metanolo usato per lavare la polvere di zinco viene posto assieme con il filtrato e tolto mediante un evaporatore. La soluzione residua viene estratta tre volte con 50 ml di acetato etilico. L'acetato etilico viene essiccato; poi la soluzione viene condensata fino ad uno sciroppo incolore, che pesa 10 g e viene cristallizzata impiegando un miscuglio di acetato etilico ed N-esano. Vengono prodotti 8,5 g (resa 78%) di cristalli di 1-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina. Punto di fusione $82,5-83,5^\circ C$; $[\alpha]_D^{22} = -126,5^\circ C$ (C = 1,7, EtOH).

Esempio 3

Tranne per il fatto che viene impiegato acido N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolisin-4-carbossilico come materiale di partenza indicato come composto (I) la reazione di tiolazione e l'iso-

lamento del prodotto tiolico vengono effettuati esattamente nella stessa maniera come descritto nello esempio 1 e si ottiene acido N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolisin-4-carbossilico il cui punto di fusione è di 92-94°C e $[\alpha]_D^{25} = -172,0^\circ$ (C = 1), MeOH).

Analisi elementare (C₈H₁₃NO₃S₂)

teorica	C	H	N
	40,93	5,57	5,95
sperimentale:	40,74	5,53	5,90.

Esempio 4

Ciascun trattamento venendo effettuato nella stessa maniera come descritto nell'esempio 1, si ottiene N-(4-mercapto-2-D-metilbutanoil)-L-prolina da N-(4-cloro-2-D-metilbutanoil)-L-prolina.

CORREZIONE (volontaria)

1 Febbraio 1980

Al direttore generale dell'Ufficio brevetti:

Yoshio Kawahara

1. Indicazione del caso

Domanda di brevetto No. 162377/1979

2. Titolo dell'invenzione:

Procedimento per produrre N-mercaptoacil-ammino-
acido.

3. Richiedente della correzione:

Richiedente di brevetto

Nome: Kanegafuchi Kagaku Kogyo Kabushi Kaisha

Indirizzo: 2-4,3-chome, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka-
shi

Rappresentante: Takashi Takada

4. Procuratore:

Nome: Shinichi Asano, procuratore di brevetti

Indirizzo: 5th Floor, Fujiwara Building, 13-2,1-chome,
Kyo-machibori-Nishi-ku, Osaka-shi

5. Data dell'istruzione ufficiale

6. Numeri dell'invenzione aumentati dalla correzione

7. Oggetto della correzione:

nella descrizione dettagliata dell'invenzione nella

specificazione

8. Contenuto della correzione.

Nella specificazione,

pagina 4, linea 2 dal fondo della pagina: cambiare "tiolo" in "bisolfuro".

pagina 4, ultima linea: cambiare "acido benzoico" in "acido tiobenzoico".

Pagina 13, linea 4: cambiare "-128,6" in "-128,6°".

Pagina 11, linea 2: solfidrato di ammonio può venire utilizzato come agente di tiolazione".

Pagina 9, linea 6: cambiare "sostanze farmaceutiche ecc." in "sostanze farmaceutiche, specialmente".

(per traduzione conforme)

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI S.p.A.



L'Ufficiale ! ante

SPECIFICAZIONE

1. Titolo dell'invenzione:

Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri.

2. Ciò che si rivendica è:

(1) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri, che è caratterizzato dal far reagire agenti alogenanti con acido β -idrossi-isobutirrico oppure suoi sali in presenza di ammidi oppure di basi per provocare l'alogenazione in uno stadio singolo.

(2) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri secondo la rivendicazione 1, in cui acido β -idrossi-isobutirrico, suoi sali e β -alogeno-isobutirril-alogenuri hanno tutti la stessa isomeria ottica.

(3) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri secondo la rivendicazione 1 oppure 2, in cui le ammidi includono N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide ed N-formilpiperidina; le basi includono basi organiche, loro sali di acido cloridrico e basi inorganiche.

(4) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri secondo la rivendicazione 1 op-

pure 2, in cui la quantità delle ammidi e la quantità delle basi sono nel campo da 0,1 fino a 10, rispettivamente.

(5) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri secondo la rivendicazione 1, 2 oppure 3, in cui gli agenti alogenanti sono tionil-alogenuri.

(6) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri secondo la rivendicazione 5, in cui il tionil-alogenuri sono tionil-cloruro oppure tionil-bromuro.

(7) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri secondo la rivendicazione 1, 2 oppure 3, in cui gli agenti alogenanti includono tricloruro di fosforo, tribromuro di fosforo, pentacloruro di fosforo ed ossicloruro di fosforo.

(8) Procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirril-alogenuri secondo la rivendicazione 1, 2 oppure 3, in cui la temperatura di reazione viene mantenuta in una temperatura tra 0 e 25°C durante la aggiunta degli agenti alogenanti. e viene aumentata ad una temperatura fra 30 e 70°C dopo di ciò.

3. Descrizione dettagliata dell'invenzione.

La presente invenzione si riferisce ad un proce-

dimento di produzione per β -alogeno-isobutirrilalogenuri. Più specificamente, la presente invenzione si riferisce ad un procedimento di produzione per β -alogeno-isobutirrilalogenuri facendo reagire agenti alogenanti con acido β -idrossi-isobutirrico oppure suoi sali in presenza di ammidi oppure basi per provocare l'alogenazione in uno stadio singolo.

β -alogeno-isobutirrilalogenuri destrogiri otticamente attivi vengono considerati come importanti intermedi per produrre 1-(β -mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina e simili, poichè questi ultimi sono stati conosciuti come medicina somministrabile per via orale per ridurre la pressione sanguigna; inoltre, i β -alogeno-isobutirrilalogenuri otticamente attivi possono anzitutto venire ottenuti con facilità secondo la presente invenzione.

I presenti inventori possono porre in evidenza i seguenti due procedimenti come tecniche antecedenti per produrre questi tipi di composti: uno consiste nell'aggiunta di alogenidрати ad acido metacrilico, e nell'alogenazione di un gruppo carbossilico nell'acido (S. Groszkowski; Pharmacia, vol. 15, pagg. 263-8, (1967), oppure Chemical Abstract, vol. 68, 21900n, (1968)); l'altro consiste nella formazione

di alogenuri di acido isobutirrico da acido isobutirrico e nella ri-alogenazione degli alogenuri di acido sotto l'irradiazione di luce (Beilstein, vol. 2, pag. 295, (1943), oppure Micheael Berichte, vol.34, pag. 4054 (1891)). Questi procedimenti richiedono due stadi ma non possono dare un composto otticamente attivo.

Nella produzione di 1-(3-acetiltio-2-metilpropanoil)-L-prolina da D,L- β -bromoisobutirrilcloruro, è stato già noto il procedimento per isolare il D-isomero sotto forma di sale di ammoniodicicloesile impiegando il procedimento di cristallizzazione frazionata, come rivelato nel brevetto giapponese esposto 116457/1977. Tuttavia, questo procedimento ha un notevole svantaggio nell'economia a causa di una grande perdita della L-prolina prelevata dallo L-isomero.

A causa del fatto che acido β -idrossi-isobutirrico otticamente attivo oppure suo sale possono venire ottenuti facilmente come rivelato nei brevetti giapponesi esposti 144252/1979 e 144253/1979 dai presenti inventori, acido β -idrossi-isobutirrico oppure un suo sale diverrà certamente un utile materiale di partenza per β -alogeno-isobutirril-alogenuri se vi è un qualsiasi procedimento di alogenazione

economico. Però, risulta non conveniente, quando acido β -idrossi-isobutirrico viene sottoposto a distillazione sotto pressione ridotta, poichè è molto probabile che prodotti decomposti provochino la polimerizzazione di condensazione. Come risultato, per evitare questo problema è stato considerato necessario proteggere anzitutto un idrossigruppo oppure un gruppo carbossilico, ed alogenare l'altro successivo secondo l'usuale procedura (per esempio, E. L. Eliel ed altri; Collective volume of the Organic Sythesis, vol. 4, pag. 169, (1962); come risultato, il procedimento diventa complicato. Sebbene la clorurazione di acido α -idrossiacetico fatta da E.E. Blaise e M. Montagne (Chemical Abstract, vol. 16, pag. 2480, (1922), e vol. 17, pag. 3163, (1923)) sia un esempio della reazione diretta tra acidi idrossi-carbossilici e tionil-cloruro, questo procedimento non è praticabile in maniera sufficiente per ottenere cloruri di acidi a causa della formazione di una quantità di sotto-prodotti.

La situazione è stata tale che i presenti inventori hanno svolto un intenso studio per migliorare questi inconvenienti ed alla fine hanno ottenuto la presente invenzione trovando il procedimento

molto economico se, con il quale acido β -idrossi-isobutirrico ottimamente attivo e suo sale non provocano mai la racemizzazione nell'alogenazione ed il composto in oggetto può venire ottenuto in uno stadio singolo. In breve, è così difficile che acido β -idrossi-isobutirrico subisca l'alogenazione senza proteggere il suo idrossi-gruppo oppure gruppo carbossilico, come E.E. Blaise ed altri hanno chiarito, che i presenti inventori hanno cercato di alogeneare direttamente acido β -idrossi-isobutirrico in presenza di ammidi oppure di basi ed hanno completato la presente invenzione trovando la via economica di alogeneare l'idrossi-gruppo del gruppo carbossilico in uno stadio singolo.

Acido β -idrossi-isobutirrico può venire ottenuto così facilmente come il suo isomero otticamente attivo mediante il procedimento che i presenti inventori hanno già depositato una domanda di brevetto.

Esso può venire preparato come D,L-isomeri riducendo monoestere malonico con borato-idruro di litio oppure mediante reazione di Reformatski. Per tutto ciò, l'aspetto caratteristico della presente invenzione è che β -alogeno-isobutirril-alogenuri otticamente attivi possono venire ottenuti

in buona resa mediante l'impiego di acido β -idrossi-isobutirrico otticamente attivo oppure suo sale.

La presente invenzione verrà spiegata più concretamente come segue: cioè, ad una certa quantità di acido β -idrossi-isobutirrico simile a sciroppo e 0,1 fino a 10 moli %, preferibilmente 0,5 fino a 5 moli % di uno o l'altro tra N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-formil-morfolina, N-formilpiperidina, basi organiche, sale di acido cloridrico di basi organiche, e sali inorganici vengono aggiunti da 2 fino a 4 volte l'equivalente, preferibilmente da 2,2 fino a 2,4 volte l'equivalente di tionil-alogenuri, normalmente, tionil-cloruro agitando in modo da provocare la reazione. Sebbene si ottenga β -bromo-isobutirril-bromuro più otticamente attivo da tionilbromuro, si preferisce impiegare tionil-cloruro in termini di economia. Oltre a questi tionil-alogenuri, possono venire impiegati fosforo-alogenuri, quali fosforo-tricloruro, fosforotribromuro. In questo caso, acido β -idrossi-isobutirrico viene impiegato nella sua forma di sale come sali di metalli alcalini oppure sali di metalli alcalino-terrosi; inoltre, la quantità di fosforo-alogenuri è preferibile sia nel campo da 0,6 fino a 3,0 volte l'equivalente. Inoltre, vengono similmente già usati

per questo scopo fosforo-pentacloruro e fosforo-ossicloruro.

Fra le basi organiche, se esse possono contribuire alla reazione nucleofila catturando acido cloridrico che si forma casualmente, possono venire impiegate basi qualsiasi. Tuttavia, tali basi terziarie quali piperidina, trietilammina, dimetil-anilina, N-metilmorfolina e simili vengono preferibilmente usate. Ammine come ammine primarie oppure secondarie, quando la loro basicità è troppo forte, sono suscettibili di provocare l'eliminazione di alogeni idrati dal produrre β -alogenoisobutirril-alogenuri in modo da formare metacrilalogenuro oppure da causare la racemizzazione. Però, quando queste ammine vengono fatte reagire sotto forma di sali di acido cloridrico, reazioni casuali vengono regolate in grande misura e le ammine presentano una buona azione catalitica per la reazione nucleofila. Da questo punto di vista, sale di acido cloridrico di imidazolo, piperidina, dietilammina e simili possono anche servire come utile prodotto di base nella presente invenzione.

Naturalmente, possono venire applicati sali inorganici, quali carbonato di sodio, carbonato di potassio, bicarbonato di sodio e simili.

Si preferisce mantenere la temperatura di reazione a 0 fino a 25°C quando vengono aggiunti tionilalogenuri oppure fosforo-alogenuri; d'altro canto, è desiderabile mantenerla tra 30 e 40°C per uno oppure due ore dopo che l'agente alogenante è stato aggiunto. Sebbene il tempo di reazione risulti accorciato in proporzione alla temperatura di reazione aumentata, si presenta il timore di provocare una reazione accidentale così da eliminare alogeni idrati dal prodotto in oggetto. Pertanto, la temperatura viene normalmente limitata a 70°C.

Per isolare β -alogeno-isobutirril-alogenuri puri dal sistema di reazione è necessario che la distillazione venga effettuata sotto pressione ridotta in corrente di azoto. L'alogenazione può anche venire effettuata in presenza di solventi organici, però la resa del prodotto in oggetto viene normalmente ridotta in misura considerevole.

A questo proposito, D- β -cloroisobuttiril-cloruro che è uno dei composti in oggetto della presente invenzione è molto importante come materiale di partenza nel produrre N-mercapto-acil-amminoacido, in prodotto intermedio per la produzione di un agente medicinale per ridurre la pressione sanguigna. I presenti inventori stanno per depositare la domanda di brevetto circa la produzione di N-mercapto-

acil-amminoacido nello stesso giorno come la presente invenzione che verrà spiegata secondo gli esempi che seguono.

Esempio 1

A 36,6 g di acido D- β -idrossi-isoburrico vengono aggiunti 1,29 g di N,N-dimetilformammide come catalizzatore. Dopo che il miscuglio prodotto è stato raffreddato con ghiaccio, vengono aggiunti a gocce entro 1,5 ore 92,0 g di tionilcloruro. Dopo di ciò, il miscuglio di reazione viene riscaldato a 40°C a bagnomaria per 1 ora e poi l'eccesso di tionilcloruro viene tolto mediante distillazione sotto pressione ridotta. Il miscuglio residuo viene ulteriormente sottoposto a distillazione sotto pressione ridotta in una corrente di azoto e si ottengono 32,1 g (resa: 65%) di D- β -cloroisobutirrilcloruro come liquido incolore. Il punto di ebollizione risulta essere 53,5-54°C sotto la pressione di 21 mm di Hg, ed il potere rotatorio ottico $[\alpha]_{\alpha}^{25}$) risulta -4,8° (C=2,0, CH₂Cl₂).

Esempio 2

Nella stessa maniera come descritto nell'esempio 1, 9,30 g (resa: 66%) di D- β -cloroisobutirrilcloruro vengono ottenuti da 10,0 g di acido D- β -idrossi-isobuturico e 35,7 g di tionilcloruro impie-

gando 0,39 g di piridina come catalizzatore. Il punto di ebollizione risulta essere 48° sotto la pressione di 16 mm di Hg.

Esempio 3

Nella stessa maniera come descritto nell'esempio 1 vengono ottenuti 8,29 g (resa: 59%) di D- β -cloroisobutirrilcloruro come liquido incolore da 10,0 g di acido D- β -idrossi-isobutirrico e 35,7 g di tionilcloruro impiegando 0,51 g di trietilammina come catalizzatore. Il punto di ebollizione risulta essere 47-48°C sotto la pressione di 14 mm di Hg.

Esempio 4

Nella stessa maniera come descritto nell'esempio 1, si ottengono 9,50 g (resa: 67%) di L- β -cloroisobutirrilcloruro come liquido incolore da 10,0 g di acido L- β -idrossi-isobutirrico e 35,7 g di tionilcloruro impiegando 0,70 g di trietilammina come catalizzatore. Il punto di ebollizione risulta essere 54-55°C sotto la pressione di 22 mm di Hg.

Esempio 5

Nella stessa maniera descritta nell'esempio 1, si ottengono 9,60 g (resa: 68%) di L- β -cloroisobutirril-cloruro come liquido incolore da 10,0 g di acido L- β -idrisso-isobutirrico e 35,7 g di tionilcloruro impiegando 0,57 g di sale di acido cloridri-

co di piridina come catalizzatore. Il punto di ebollizione risulta essere 65-57°C sotto la pressione di 34 mm di Hg.

Esempio 6

Nella stessa maniera descritta nell'esempio 1, vengono fatti reagire 10,0 g di acido D-β-idrossi-isobutirrico con 13,2 g di fosforo-tricloruro impiegando 0,5 g di N,N-dimetilacetammide come catalizzatore. Come risultato si ottengono 7 g di D-β-cloroisobutirrilcloruro. Il punto di ebollizione risulta essere 54-55°C sotto la pressione di 22 mm di Hg.

Esempio 7

Impiegando 0,7 g di sale di acido cloridrico di imidazolo come catalizzatore, vengono fatti reagire 12,6 g di D-β-sodio-idrossi-isobutirrato con 14 g di fosforo-tricloruro nella stessa maniera descritta nell'esempio 1 e si ottengono 9 g (resa: 64%) di D-βx-cloroisobutirril-cloruro. Il punto di ebollizione risulta essere 54-55°C sotto la pressione di 22 mm di Hg.

Richiedente: Kanegafuchi Chemical Industry Co.

Agente: procuratore di brevetti, Shinichi Asano

CORREZIONE (volontaria)

1 Febbraio 1980

Al Direttore generale dell'Ufficio brevetti:

Yoshio Kawahara

1. Indicazione del caso:

domanda di brevetto No. 162378/1979

2. Titolo dell'invenzione:

Procedimento per produrre β -alogeno-isobutirril-
alogenuri

3. Richiedente della correzione

Richiedente di brevetto

Nome: Kanegafuchi Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

Indirizzo: 2-4,3-chome, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka-shi

Rappresentante: Takashi Takada

4. Procuratore

Nome: Shinichi Asano, procuratore di brevetti

Indirizzo: 5th Floor, Fujiwara Building, 13-2,1-chome,
Kiomachibori, Nishi-ku, Osaka-shi

5. Data dell'istruzione ufficiale

6. Numeri dell'invenzione aumentati dalla correzione

7. Oggetto della correzione:

nella descrizione dettagliata dell'invenzione nella
specificazione

8. Contenuto della correzione

Nella specificazione, pagina 8, linee 3, 4 e 5:

(Vi sono correzioni di espressioni giapponesi).

CORREZIONE (volontaria)

12 Marzo 1980

Al Direttore generale dell'Ufficio brevetti

Yoshio Kawahara

1. Indicazione del caso:

domanda di brevetto No. 162378/1979

2. Titolo dell'invenzione:

Procedimento per produrre β -alogenoisobutirril-
alogenuri

3. Richiedente della correzione

Richiedente di brevetto

Nome: Kanegafuchi Kagaki Kogyo Kabushiki Kaisha

Indirizzo: 2-4,3-chome, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka-shi

Rappresentante: Takashi Takada

4. Procuratore:

Nome: Shinichi Asano, procuratore di brevetti

Indirizzo: 5th Floor, Fujiwara Building, 13-2,1-chome,

Kyomachibori, Nishi-ku, Osaka-shi

5. Data dell'istruzione ufficiale.

6. Numeri di invenzioni aumentati dalla correzione

7. Oggetto della correzione:

nella descrizione dettagliata dell'invenzione nella
specificazione

8. Contenuto della correzione:

(1) Pagina 9, linea 4 e 5 dal fondo della pagina: cancellare detta linea ed inserire le seguenti frasi. "è attesa la migliorata resa di agitazione nel solvente organico e per tale scopo possono venire utilizzati metilencloruro, cloroformio, dietil- etere, ecc."

(2) Pagina 12, linea 12 dal fondo della pagina: inserire le seguenti frasi

"Esempio 8

10,4 g di acido D- β -idrossi-isobutirrico vengono sciolti in 10 ml di metilencloruro e vengono aggiunti come catalizzatore 0,7 g di sale cloridrato di imidazolo, dopo di ciò, nella stessa maniera descritta nell'esempio 1, vengono aggiunti 30 g di tionil-cloruro e viene effettuata la reazione. Si ottengono 11,7 g di acido D- β -cloroisobutirrico (resa: 83%)."

(per traduzione conforme)

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI S.p.A.



Ufficio Provinciale Rocca

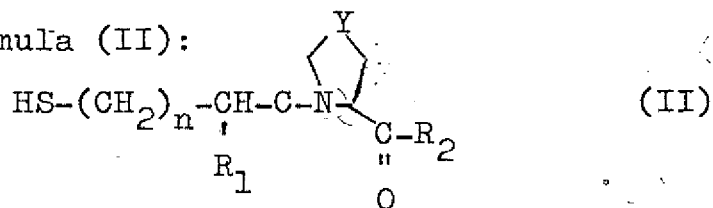
SPECIFICAZIONE

1. Titolo dell'invenzione:

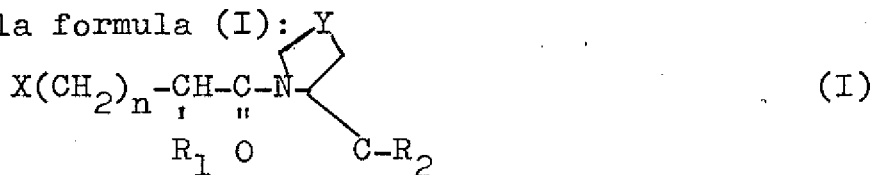
Produzione di composti tiolici

2. Ciò che si rivendica è:

(1) Procedimento per produrre composti tiolici della formula (II):



in cui n è un numero intero da 1 fino a 3, R₁ è H oppure CH₃, R₂ è OH oppure $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ in cui sia R₃ che R₄ sono H, oppure R₃ è H ed R₄ è un residuo amminoacido ed Y è O, S, SO, SO₂ oppure (CH₂)_m in cui m è 0 oppure 2, caratterizzato da ciò che un composto della formula (I):



in cui X è un atomo di alogeno ed n, R₁, R₂ ed Y sono come sopra definiti, oppure un suo sale viene fatto reagire con un sale di ammonio oppure con un sale di base organica di idrogeno solforato.

(2) Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui X nella formula (I) è un atomo di cloro.

(3) Procedimento secondo la rivendicazione 1 op-

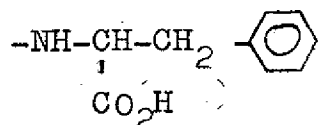
pure 2, in cui n nella formula (I) è 1.

(4) Procedimento secondo la rivendicazione 1, 2 oppure 3, in cui Y nella formula (I) è CH₂.

(5) Procedimento secondo la rivendicazione 1, 2 oppure 3, in cui Y nella formula (I) è S.

(6) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 5, in cui R₁ nella formula (I) è CH₃.

(7) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 6, in cui R₂ nella formula (I) è



(8) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 7, in cui il solvente di reazione è acqua.

(9) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 8, in cui la reazione viene effettuata nella coesistenza di un agente riducente.

(10) Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui l'agente riducente è idrosolfito, solfito di sodio, acido ascorbico o loro sali, oppure composti tiolici.

(11) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 9, in cui la reazione viene ef-

fettuata sotto atmosfera di gas inerte.

(12) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 9 oppure secondo la rivendicazione 11, in cui la concentrazione del sale di idrogeno solforato è di 0,01 fino a 10-molare.

(13) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 9, secondo la rivendicazione 11 oppure 12, in cui il rapporto molare del sale di idrogeno solforato rispetto al composto (I) è da 2 fino a 20.

(14) Procedimento secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 1 fino a 9, secondo la rivendicazione 11, 12 oppure 13, in cui la temperatura di reazione è da 30° fino a 100°C.

3. Descrizione dettagliata dell'invenzione.

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per la produzione di N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (qui in appresso indicata come CTP) avente un effetto anti-ipertonico oppure suoi omologhi. Più in particolare, essa si riferisce ad un procedimento per produrre composti tiolici di elevata purezza facendo reagire N-alogeno-alcanoil-amminoacido oppure un suo derivato con il sale di ammonio oppure il sale di base organica di idrogeno solforato.

Tutte le tecniche convenzionali ben note nella produzione di CTP oppure suoi analoghi descrivono un procedimento in cui derivati aciltioalcanoilici vengono dapprima prodotti come intermedio ricoprendo il gruppo tiolico con un gruppo protettivo, ed il gruppo protettivo viene tolto nello stadio finale di reazione [per esempio, brevetto giapponese esposto (Kokai) No. 116457/1977, 55565/1979 e 66675/1979]. In questi procedimenti ben noti, gruppi protettivi sono essenziali di modo che sono necessari materiali costosi; nello stadio finale, togliere i gruppi protettivi provoca l'ossidazione del composto tiolico e che conduce alla formazione, come sottoprodotto, di bisolfuro; inoltre, il composto tiolico deve venire separato dall'acido organico prodotto dall'operazione di togliere, di modo che lo stadio di reazione viene complicato. Di conseguenza, è stata richiesta la creazione di procedimenti di produzione più economici e più semplici.

Gli inventori hanno studiato estesamente di impiegare una forma di reazione in cui un gruppo tiolico viene introdotto entro composti nello stadio finale di modo che non sono richiesti gruppi protettivi, ed in cui vengono impiegati come gruppo formante

tiolo sali molto economici di idrogeno solforato. Come risultato, gli inventori hanno creato un procedimento impiegando come solvente solventi aprotici bipolari (domanda di brevetto giapponese No. 162377/1979) ed un procedimento impiegando acqua oppure alcoli inferiori come solvente (domanda di brevetto giapponese no. 171904/1979), con notevoli miglioramenti nell'economia in confronto con i procedimenti convenzionali. Tuttavia, questi procedimenti sono suscettibili di miglioramento, in quanto circa 20% di bisolfuro viene prodotto come sottoprodotto anche quando, per esempio, viene impiegato idrogeno solforato di sodio come sale di idrogeno solforato, se questa formazione di bisolfuro può venire impedita, può venire ridotto l'agente riducente necessario per composti tiolici. E' generalmente ben noto che composti tiolici sono molto facilmente ossidabili fino a bisolfuro in condizioni alcaline, particolarmente in condizioni alcaline ammoniacali. Con i composti in oggetto della presente invenzione, circa 20% del bisolfuro viene prodotto come sottoprodotto, quando l'operazione di togliere i gruppi protettivi viene effettuata in metanolo ammoniacale nei procedimenti convenzionali per

produrre CTP. Dal punto di vista economico, è desiderabile che il sale di idrogeno solforato sia un sale di ammonio. Giudicando dalle precedenti proprietà di composti tiolici, tuttavia, l'impiego del sale di ammonio è stato considerato come piuttosto sfavorevole riguardo alla produzione dei composti in oggetto della presente invenzione. Secondo l'esempio di produzione per composti tiolici facendo agire idrogeno solforato di ammonio (NH_4SH) su composti alogenati (L.A. Stocken, Journal of Chemical Society, 592, 1947), viene impiegata una speciale condizione in cui un atomo di bromo reattivo viene impiegato come atomo di alogeno e la reazione viene effettuata in metanolo ad 80 fino a 90°C sotto pressione.

Senza aderire al concetto affermato, gli inventori hanno rivolto una dettagliata indagine su una forma di reazione impiegando il sale di ammonio di idrogeno solforato (qui in appresso indicato come NH_4SH) come reagente formante tiolo. Come risultato si è trovato che tanto la concentrazione di NH_4SH quanto il rapporto molare di NH_4SH rispetto a composti alogenati hanno un delicato effetto sulla composizione introdotti di preazione e che, se in ap-

in cui X è un atomo di alogeno, n è un intero da 1 fino a 3, R₁ è H oppure CH₃, Y è O, S, SO, SO₂, oppure (CH₂)_m in cui m è 1 oppure 2, ed R₂ è O, H oppure $\begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$ in cui sia R₃ che R₄ sono H, oppure R₃ è H ed R₄ è un residuo di ammino-acido.

La presente invenzione fornisce un procedimento per produrre composti tiolici della formula (II) oppure loro sali in elevata purezza facendo reagire un composto della formula (I) o suo sale con un sale di ammonio oppure con un sale di base organica di idrogeno solforato. Il residuo di ammino-acido, R₄, nella formula (I) è il residuo di ammino-acidi comuni quali D-alanina, L-alanina, L-glicina, D-fenilalanina ed L-fenilalanina. Il sale del composto (I) include, per esempio, sali di metalli alcalini (per esempio, sodio, potassio), sali di metalli alcalino-terrosi (per esempio, calcio, bario) sali di ammonio, sali di basi organiche (per esempio, trietilammina, dicicloesilammina). Come sale di idrogeno solforato, è molto preferito il sale di ammonio, però possono venire impiegati sali con base organica senza limitazione tranne l'economia. La base organica include, per esempio, ammine alchil-sostituite quali metilammina, dimetilammina, etilammina, dietilammina, trietilammina e diisopropilammina ed

ammine cicliche quali pirrolo, piperidina, morfolina, piridina, 2,6-lutidina e chinolina.

La reazione può venire effettuata in soluzioni acquose. La reazione procede senza coesistenza di un agente riducente, però la coesistenza dell'agente è più efficace per impedire la formazione di bisolfuro. L'agente riducente include, per esempio, idrosolfito, solfito di sodio, acido ascorbico oppure i suoi sali, e composti tiolici quali mercaptoetanolo, 1,4-ditiotreitolo, acido tioglicolico oppure suoi sali. Questi composti sono efficaci per impedire che i composti tiolici (II) della presente invenzione si ossidino fino a bisolfuro. In particolare, sono efficaci idrosilfito, solfito di sodio ed acido ascorbico.

Più preferibilmente, la reazione viene effettuata sotto atmosfera di gas inerte quale azoto, argo oppure elio. La concentrazione del sale di idrogeno solforato come agente formante tiolo è da 0,01 fino a 10-molare, preferibilmente da 0,2 fino a 2,0-molare. Tanto il rapporto molare del reagente formante tiolo rispetto al composto (I) che la concentrazione del composto (I) sono importanti per impedire la formazione di sottoprodotti. In generale il rapporto

molare è da 2 fino a 20 volte, preferibilmente da 5 fino a 10 volte, e la concentrazione è da 0,01 fino a 5-molare. Per impedire la formazione di solfuro sono richieste basse concentrazioni, per esempio da 0,02 fino a 0,2-molare. La quantità di agente riducente presente è preferibilmente da 0,1 fino a 5 moli % in base al composto (I). La temperatura di reazione è generalmente da 30 fino a 100°C, in maniera particolarmente preferibile da 60 fino a 100°C.

L'atomo di alogeno nel composto (I) è un atomo di cloro, bromo oppure iodio. Un'importante caratteristica della presente invenzione è che il composto (I) avente un atomo di cloro che è di attività troppo bassa per venire tolto mediante reazione nucleofila, può venire convertito in buona resa nel composto tiolico in oggetto. Un composto della formula (I) in cui X è un atomo di cloro, n è 1, Y è CH₂, R₁ è CH₃ ed R₂ è OH, N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina, è un composto otticamente attivo facilmente ottenibile negando D-β-cloroisobutirril-cloruro, descritto nella domanda degli inventori (produzione di β-alogeno-isobutirrilalogenuri" (domanda di brevetto giapponese n. 162378/1979) ad L-prolina in presenza di una base. Usando questo composto come ma-

teriale, N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina (CTP) che attrae la tensione come agente anti-ipertonico, può venire prodotta in maniera notevolmente economica mediante il procedimento della presente invenzione.

La presente invenzione verrà ora illustrata con riferimento ai seguenti esempi.

Esempio 1

25 ml di ammoniaca acquosa 0,25-molare vengono saturati con gas idrogeno solforato a temperatura ambiente per ottenere una soluzione acquosa di NH_4SH . Aggiungendo 1 g di polvere di N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina a questa soluzione, essa si scioglie completamente con sviluppo di gas idrogeno solforato. Dopo di ciò, la soluzione viene riscaldata a 90°C agitando ed il progredire della reazione viene seguito mediante spettro NMR. Il completamento della reazione viene confermato (dopo 24 ore) dalla scomparsa della caratteristica di spettro del materiale. La soluzione di reazione viene concentrata fino a circa 20 ml, regolata ad un pH di 1 con acido cloridrico ed estratta con acetato etilico (100 ml + 50 ml). Gli strati organici vengono riuniti, lavati con 20 ml di soluzione

acquosa satura di cloruro di sodio ed essiccati su $MgSO_4$. Nell'eliminare il solvente organico sotto pressione ridotta, si ottengono 1,1 g di uno sciroppo incolore. Lo sciroppo viene separato e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice per ottenere 0,91 g di CTP (92%), 60 mg di bisolfuro (6,1%) e 5 mg di solfuro (0,5%).

Analisi elementare:

calcolato per $C_9H_{15}NO_3S$ C: 49,75, H: 6,96, N: 6,45
trovato C: 49,66, H: 6,92, N: 6,40.

Esempio 2

100 ml di ammoniaca acquosa 0,5-molare vengono saturati con gas idrogeno solforato a temperatura ambiente ed 1 g di polvere di N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina viene sciolto nella soluzione risultante. Il materiale scompare agitando a 90°C per 16 ore. Dopo di ciò, vengono effettuate la separazione e la purificazione nella stessa maniera come nell'esempio 1 per ottenere 0,85 g di CTP (86%), 103 mg di bisolfuro (10%) e 10 mg di solfuro (1%).

Esempio 3

100 ml di ammoniaca acquosa 0,5-molare vengono saturati con gas idrogeno solforato a temperatura ambiente ed 1 g di polvere di N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina ed 8 mg di acido ascorbico

come agente riducente vengono sciolti nella soluzione risultante. Il materiale scompare agitando a 90°C per 16 ore sotto atmosfera di azoto. Dopo di ciò, vengono effettuate la separazione e la purificazione nella stessa maniera come nell'esempio 1 per ottenere 0,90 g di CTP (91%), 46 mg di bisolfuro (4,7%) e 10 mg di solfuro (1%).

Esempio 4

Viene effettuata la procedura nella stessa maniera come nell'esempio 3, tranne che come materiale viene usato acido N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolidin-4-carbossilici. Si ottiene così acido N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolidin-4-carbossilico (80%).

Analisi elementare:

calcolato per $C_7H_{13}NO_3S_2$ C: 40,83, H: 5,57, N: 5,95
trovato C: 40,74, H: 5,53, N: 5,90.

Esempio 5

Viene effettuata la procedura nella stessa maniera come nell'esempio 3, tranne che come materiale viene usata l-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolil-D-fenilammina. Si ottiene pertanto l-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolil-D-fenilalanina (70%).

Analisi elementare:

calcolato per $C_{13}H_{24}N_2O_4S$ C: 59,32, H: 6,64, N: 7,69
trovato C: 59,15, H: 6,61, N: 7,52.

Esempio 6 μ

3,22 g di soluzione acquosa di etilammina al 70% vengono sciolti fino a 100 ml con acqua e saturati con gas idrogeno solforato a temperatura ambiente. Nella soluzione risultante vengono sciolti 2,4 g di sale di sodio di N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina e 25 mg di solfito di sodio.7 idrato. Sotto atmosfera di azoto la reazione e la separazione e la purificazione dei prodotti vengono effettuate nella stessa maniera come nell'esempio 2 per ottenere 1,8 g di CTP (91%), 105 mg di bisolfuro (4,9%) e 22 mg di solfuro (1,1%).

Rotazione ottica dei componenti:

CTP $[\alpha]_D^{25} - 129,8^\circ$ (C = 1,7, EtOH)

bisolfuro $[\alpha]_D^{25} - 248,6^\circ$ (C = 1, MeOH)

solfuro $[\alpha]_D^{25} - 101,8^\circ$ (C = 2, EtOH)

Cromatografia a strato sottile su gel di silice (benzolo: acido acetico = 3:1, v/v, due sviluppi)

Valore di R_f :

CTP 0,61 (sviluppo di colore, TTC-blu o iodio)

bisolfuro 0,26 (sviluppo di colore: iodio)

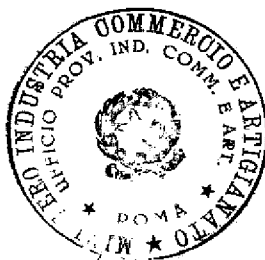
solfuro 0,18 (sviluppo di colore: iodio)

Richiedente: Kanegafuchi Chemical Industry, Co.,Ltd.

Agente: procuratore di brevetti, Shinichi Asano

(per traduzione conforme)

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI S.p.A.



L'Ufficiale Rocco

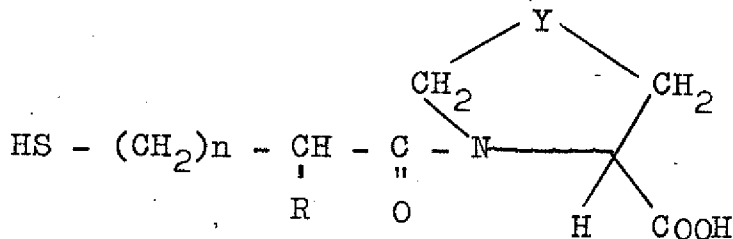
SPECIFICAZIONE

1. Titolo dell'invenzione:

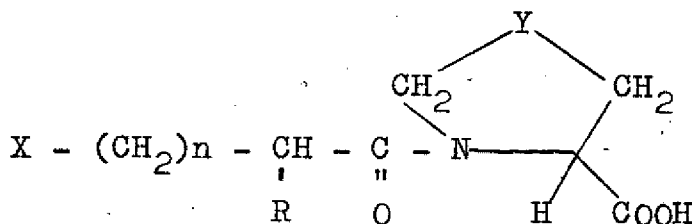
Procedimento per produrre N-mercaptoalcanoil-amminoacido

2. Ciò che si rivendica è:

(1) Procedimento per produrre N-mercaptoalcanoil-amminoacido rappresentato dalla formula seguente



in cui R sta per H oppure CH_3 ; Y sta O, S, SO, SO_2 , CH_2 oppure C_2H_4 ; ed n è zero oppure un numero intero da 1 fino a 3, il quale è caratterizzato dal fatto di far reagire N-alogeno-alcanoilamminoacido rappresentato dalla formula seguente:



in cui X sta per un atomo di alogeno ed R, Y ed n rappresentano lo stesso come sopra, oppure suoi sali con sali di metalli alcalini di idrogeno solforato oppure sali di metalli alcalino-terrosi di idrogeno solforato in acqua oppure alcool inferiori con 1

fino a 3 atomi di carbonio.

(2) Procedimento per produrre N-mercapto-alcanoilamminoacido secondo la rivendicazione 1, in cui la reazione viene condotta in una soluzione acquosa ad una temperatura variabile da 40 fino a 100°C.

(3) Procedimento per produrre N-mercapto-alcanoilamminoacido secondo la rivendicazione 1, in cui la reazione viene condotta negli alcoli inferiori ad una temperatura variabile da 40°C fino al punto in cui nessun alcool usato bolle.

(4) Procedimento per produrre N-mercapto-alcanoilamminoacido secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità di sali di metalli alcalini di idrogeno solforato oppure sali di metalli alcalino-terrosi di idrogeno solforato usata è da 2 fino a 6 volte quella di N-alogeno-alcanoil-amminoacidi oppure loro sali in equivalente.

(5) Procedimento per produrre N-mercapto-alcanoilamminoacido secondo la rivendicazione 1, 2 oppure 3, in cui la reazione viene condotta in presenza di un sale di iodio inorganico con incarico di catalizzatore della reazione.

(6) Procedimento per produrre N-mercapto-alcanoilamminoacido secondo la rivendicazione 5, in cui la quantità di catalizzatore è nel campo

da 0,01 fino a 10 moli % in base alla quantità di N-alogeno-alcanoilamminoacidi oppure loro sali.

3. Descrizione dettagliata dell'invenzione.

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per produrre N-mercaptoalcanoil-amminoacidi molto economico convertendo N-alogeno-alcanoil-amminoacidi oppure loro sali nei corrispondenti tioli in una soluzione acquosa oppure in alcoli inferiori.

Nella letteratura sono state fino ad ora riferite numerose reazioni di tiolazione. La reazione fra alchil-alogenuri ed idrogeno solforato di sodio oppure alchil-alogenuri ed idrogeno solforato di potassio, che viene effettuata in soluzione acquosa oppure alcolica mediante riscaldamento, è il procedimento più classico per produrre tioli, che è apparso in comuni libri di testo di chimica organica; per esempio, alla pagina 258 della terza edizione revisionata di "Text of Organic Chemistry" di C.R. Noller, pubblicata da Toppan Co., Ltd. nel 1966. A proposito di ciò, la produzione di acidi mercapto-carbossilici per mezzo di questo procedimento è stata rivelata nel brevetto giapponese esposto 71622/1975. Generalmente, tioli si trasformano facilmente in bisolfuri mediante la reazione di ossidazione; pertanto,

quando tioli puri sono difficili da ottenere mediante il procedimento classico come quello precedente, tioli vengono temporaneamente convertiti in differenti tipi di composti, per esempio aventi un gruppo acetilico oppure un gruppo benzoilico, a causa di protezione da parte dell'azione di acido tioacetico oppure acido tiobenzoico in presenza di basi, come mostrato nel brevetto giapponese esposto 116457/1977. Tuttavia, questi gruppi protettivi debbono venire eliminati alla fine utilizzando l'azione di alcoli ammoniacali oppure di soluzione di idrossido di sodio secondo una procedura convenzionale. In tale condizione, tioli sono molto suscettibili di trasformarsi in bisolfuri tramite ossidazione; come risultato, il procedimento di reazione è necessariamente complicato poichè il bisolfuri che si formano casualmente debbono venire ridotti. Per peggiorare le cose, la resa di composti di tioli può venire difficilmente aumentata a meno che non vengano usati reagenti costosi quali acido tioacetico ed acido tiobenzoico assieme con i composti bromuro-sostituiti anche troppo costosi per un materiale di partenza. Come risultato, in queste circostanze è stato fortemente desiderato il miglioramento nell'economia.

I presenti inventori, avvalendosi del basso prezzo di un idrogeno solforato di metallo alcalino, hanno svolto un intenso studio per realizzare un procedimento semplice per produrre composti tiolici in oggetto mediante l'impiego dei materiali non costosi cloro-sostituiti, sebbene questi materiali siano meno attivi rispetto alla reazione nucleofila degli altri composti di alogenuri.

N-alogeno-alcanoilamminoacidi e loro sali sono gli importanti materiali di partenza per N-mercaptoalcanoil-amminoacidi, come è rivelato nel brevetto giapponese esposto 116457/1977, poichè questi ultimi sono stati considerati come una medicina per iperfunzione che può venire somministrata per via orale. Tuttavia, come risultato dell'intenso esame è risultato chiaro che il procedimento comune (per esempio, P. Klason e T. Carlson; *Chemische Berichte*, vol. 39, pagg. 732-8, (1906)), in cui N-alogeno-alcanoilamminoacido viene sottoposto a tiolazione nella soluzione di NaSH fortemente alcalina al punto di ebollizione dell'acqua, è disponibile soltanto per produrre composti tiolici da composti di alogenuri chimicamente stabili. In effetti, la reazione in oggetto progredisce difficilmente in con-

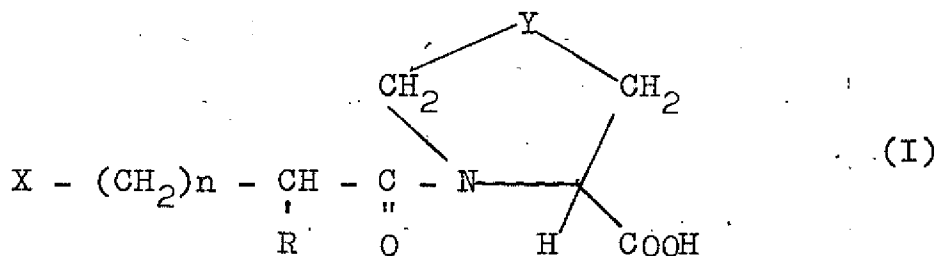
dizione mite del genere come a 40°C anche se la quantità di NaSH viene aumentata fino a quattro volte l'equivalente ed il riscaldamento viene continuato per alcune ore.

Nel frattempo, è stato noto che N-mercaptoalcanoilamminoacidi presentano dapprima attività fisiologica in modo forte quando essi debbono avere l'attività ottica. Quindi, quando N-alogenoalcanoilamminoacidi otticamente attivi vengono impiegati come materiale di partenza, la racemizzazione non deve verificarsi durante la reazione di tiolazione. Nonostante ciò, con un procedimento tradizionale N-alogenoalcanoilamminoacidi otticamente attivi vengono trattati in maniera così severa in una soluzione fortemente alcalina a temperatura elevata e non soltanto è molto possibile che si riferisca la racemizzazione ma la fissione del collegamento peptidico; pertanto, inizialmente è sembrato molto difficile applicare il procedimento convenzionale alla produzione del composto in oggetto. Infatti, secondo le tecniche antecedenti, qualei i brevetti giapponesi esposti 116457/1977 e 55565/1979, tioli con gruppi protettivi vengono combinati con amminoacidi in condizione mite, oppure alcune volte acido

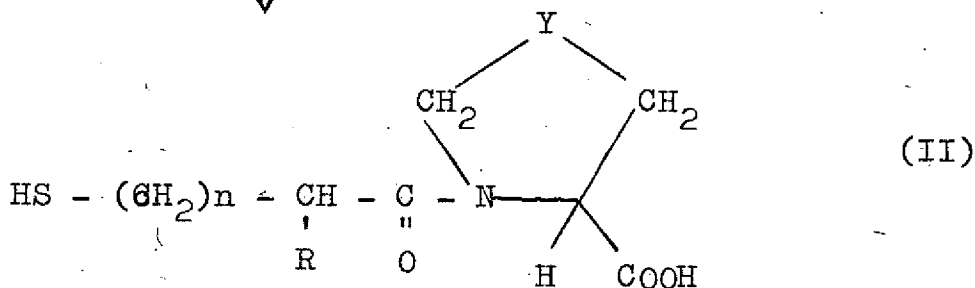
tioacetico oppure acido tiobenzoico viene fatto reagire in condizione mite quando vengono impiegati N-alogeno-alcanoilamminoacidi. Pertanto, la domanda di brevetto dei presenti inventori per proporre l'impiego diretto di NaSH per la produzione di N-mercaptoacil-amminoacidi in un solvente non protonico polare, che è stata depositata il 13 dicembre 1979, è il primo esempio riuscito del progresso fra procedimenti convenzionali di questo tipo. Malgrado ciò, gli inventori hanno ricercato un vantaggio economico ed hanno esaminato da vicino se vi è ancora qualche possibilità di usare solvente non protonico polare, e nel corso dello studio hanno trovato che la reazione di tiolazione procede bene in una soluzione alcolica inferiore contenente un sale di iodio organico, come anticipato, quando la reazione viene fatta progredire con riflusso impiegando tre equivalenti di idrogeno-solfato di sodio. Più sorprendentemente, essi hanno trovato che N-mercaptoalcanoil-amminoacidi vengono ottenuti in buona resa senza provocare racemizzazione quando N-alogeno-alcanoilamminoacidi vengono sciolti direttamente in una quantità in eccesso di soluzione di NaSH e riscaldati ad una temperatura da 60 fino ad 80°C; ed infine hanno raggiunto la

presente invenzione.

La reazione della presente invenzione è mostrata dalle formule seguenti.



↓
 sale di metallo alcalino di idrogeno solforato oppure sale di metallo alcalino-terroso di idrogeno solforato



In queste formule (I) e (II), X rappresenta un atomo di alogeno; n è zero oppure un numero intero dal fino a 3; R rappresenta H oppure CH₃; Y rappresenta O, S, SO, SO₂, oppure (CH₂)_m (m = 1, 2).

Cioè, la presente invenzione si riferisce ad un procedimento per produrre N-mercapto-alcanoil-amminoacidi (II) facendo reagire N-alogeno-alcanoil-amminoacidi oppure loro sali con sali di metalli

alcalini di idrogeno solforato oppure sali di metalli alcalino-terrosi di idrogeno solforato, in appresso da abbreviare con MSH, in una soluzione acquosa oppure in alcoli inferiori, in cui l'alcool da usare è scelto fuori da quelli aventi da 1 fino a 3 atomi di carbonio.

Il procedimento della presente invenzione può venire posto in funzionamento indipendentemente dalla presenza oppure dall'assenza di catalizzatori. Pertanto, saranno utili per tale scopo catalizzatori qualsiasi se si possono liberare nel sistema di reazione un anione di iodio sostituibile da un atomo di alogeno, particolarmente da un atomo di cloro nel composto (I), e possono contribuire all'aumento della velocità di reazione. Con maggiore frequenza vengono però impiegati sali di diodio inorganici quali ioduro di potassio. D'altro canto, quando la reazione viene effettuata senza tali catalizzatori, essa richiede un tempo maggiore; inoltre; la quantità di bisolfuri oppure solfuri, che viene casualmente prodotta, aumenterà leggermente. Tuttavia, questi tipi di sottoprodotti sono facili da isolare dal composto in oggetto quando viene applicata la cromatografia su gel di silice.

Sebbene composti di iodio-sostituiti oppure bromo-sostituiti vengano comunemente considerati fornire buon risultato alla reazione di tiolazione, composti cloro-sostituiti vengono vantaggiosamente usati con economia nella presente invenzione nonostante il fatto che gli atomi di cloro siano meno attivi dei due gruppi di cui sopra come gruppo di eliminazione. Fra i sali di composti (I) vi sono sali di metalli alcalini, sali di metalli alcalino-terrosi, sali di ammonio e sali qualsiasi formati da basi organiche, quali dicicloesilammina. Il composto (I) viene anche prodotto dagli alogenuri di acidi corrispondenti ed ammino-acidi tramite il procedimento di Schotten-Baumann. In particolare, N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina, in cui X è descritto come atomo di cloro; Y è descritto come CH_2 ; n è uguale a 1, è un prodotto otticamente attivo che viene ottenuto facendo reagire con L-prolina in presenza di una base D- β -cloro-isobutilil-cloruro, che viene preparato secondo la domanda di brevetto dei presenti inventori che è stata depositata il 13 dicembre 1979 con il titolo "Procedimento per produrre β -alogeno-isobutilil-alogenuri". In questo modo, N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina, considerata come medicina somministrabile per via orale per ipertensione, è stata prodotta

molto economicamente secondo la presente invenzione.

La realizzazione più preferibile della presente invenzione è dettagliata come segue: dapprima, il composto (I) oppure un suo sale viene aggiunto ad una soluzione di un sale di metallo alcalino di idrogeno solforato, preferibilmente ad una soluzione di NSH a 0,5-1,0 moli % affinché il rapporto molare del sale di metallo di idrogeno solforato rispetto al composto (I), oppure il rapporto molare del sale di metallo di idrogeno solforato rispetto al sale di composto (I) possa raggiungere da 2 fino a 6, preferibilmente da 4 fino a 5 ed il 0,01-10 moli %, preferibilmente 0,1-0,5 moli % di sali di iodio inorganici, quali ioduro di potassio, ioduro di sodio, ioduro di magnesio, ioduro di zinco, vengono aggiunti alla soluzione in base alla quantità del composto (I) oppure del sale. La reazione viene effettuata ad una temperatura tra 40 e 100°C, preferibilmente fra 60 e 90°C, con agitazione. Il progredire della reazione può venire rilevato dall'osservazione dello spettro NMR. Secondo gli spettri, la reazione prende normalmente circa 3 ore ad 80°C e 5-6 ore a 60°C. Quando non viene aggiunto catalizzatore, il tempo di reazione si prolunga di 1-2 ore e la quantità di sottoprodotti quali bisolfuro oppure solfuro aumenta leg-

germente. Fra i sali del composto (I) vi sono sali di metalli alcalini, sali di metalli alcalino-terrosi, sali di ammonio e sali qualsiasi formati con basi organiche, quali cicloesilammina. La condizione di reazione viene mantenuta invariata sia che come solvente vengano impiegati alcoli inferiori con 1 fino a 3 atomi di carbonio oppure acqua. Nel primo caso vengono favorevolmente impiegati con riflusso metanolo, etanolo, propanolo ed isopropanolo.

Quando vengono aggiunti catalizzatori secondo la presente invenzione, la formazione di una piccola quantità di bisolfuri non può ancora venire evitata. Però, i bisolfuri casualmente prodotti possono venire completamente convertiti nel composto (II) in oggetto diluendo il miscuglio di reazione fino a circa due volte quello che esso è, con acqua, rendendolo acido con acidi minerali, quali acido solforico, e poi sottoponendolo alla riduzione in presenza di polvere di zinco. N-mercapto-alcanoilamminoacidi possono venire ottenuti quasi nella quantità teorica quando la soluzione ridotta viene estratta con solventi organici, quali acetato etilico.

In questo modo la presente invenzione presenta un grande vantaggio economico su qualsiasi procedimento convenzionale nel produrre N-mercaptoalcanoil-

amminoacidi, poichè ogni materiale di partenza è il più economico fra gli altri, come meglio visto da quanto precede.

La presente invenzione verrà spiegata più in dettaglio mediante gli esempi che seguono.

Esempio 1

In 6 ml di acqua vengono sciolti 0,5 g di l-(3-cloro-2-D-metilpropahoil)-L-prolina e 0,84 g di triidrato di idrogeno solforato di sodio, e la reazione viene effettuata ad 80°C per 4 ore agitando in un'atmosfera di N₂. Dopo di ciò, il miscuglio di reazione viene diluito con 10 ml di acqua ghiacciata e regolato a pH 1 con acido solforico. Poi, 0,5 g di polvere di zinco vengono aggiunti alla soluzione acida, che è stata ridotta a 20°C per 4 ore nell'atmosfera di azoto. Successivamente, la soluzione viene separata da polvere di zinco impiegando celite. La polvere di zinco viene sciacquata con metanolo ed il metanolo usato nello sciacquare viene aggiunto al filtrato. Il metanolo viene tolto impiegando un evaporatore e la soluzione residua viene estratta con 50 ml di acetato etilico per tre volte. La soluzione di acetato etilico viene essiccata con solfato di magnesio e poi condensata. Sebbene 0,37 g dello sciroppo

bianco risultante contenga 2-3% di solfuro, 0,35 g di 1-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina vengono ottenuti dal miscuglio di solvente di acetato etilico ed N-esano nello stato cristallino dopo che il procedimento di ricristallizzazione è stato effettuato due volte. I dati su questo prodotto sono come segue: resa 71%; punto di fusione 84-85°C; $[\alpha]_D^{22} = -128,5$ (C = 1,7; EtOH).

Esempio 2

La reazione di tiolazione viene effettuata per 2 ore nella stessa maniera come descritto nell'esempio 1, tranne che vengono usati come catalizzatore 2 mg di ioduro di potassio. Come risultato del trattamento di isolamento, si ottiene 1-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-prolina. La formazione di solfuro viene difficilmente riscontrata in questa reazione. Le proprietà fisiche del prodotto sono come segue: punto di fusione 84-85°C; $[\alpha]_D^{22} = 129^\circ$ (C = 1,7 EtOH)/.

Esempio 3

Acido N-(3-mercapto-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolisin-4-carbossilico viene ottenuto da acido N-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-tiazolisin-4-carbossilico ($[\alpha]_D^{22} = -134,9$ (C = 2, EtOH)) mediante l'uso di 2 mg di ioduro di po-

tassio dopo che la reazione è stata effettuata per due ore nella stessa maniera come descritto nello esempio 1. La resa è di 70%. Il punto di fusione del prodotto risulta essere 92-94°C. Il potere rotatorio ottico $[\alpha]_D^{25}$ è -172° (C= 1, MeOH).

Esempio 4

In 50 ml di etanolo vengono sciolti 2,2 g di 1-(3-cloro-2-D-metilpropanoil)-L-prolina e 3,24 g di idrogeno solforato di sodio biidrato, e la reazione viene condotta a 78°C per 5 ore con agitamento facendo passare una corrente di N₂. Dopo di ciò l'etanolo viene tolto impiegando un evaporatore e poi il miscuglio di reazione viene diluito con 20 ml di acqua ghiacciata. Dopo che il pH è stato reagolato ad uno e sono stati aggiunti 1,21 g di polvere di zinco, la riduzione di bisolfuro attualmente prodotto viene fatta in atmosfera di azoto a 20°C per 4 ore con agitamento. Successivamente la soluzione viene separata da polvere di zinco impiegando celite. La polvere di zinco viene sciacquata con metanolo ed il metanolo esaurito viene aggiunto al filtrato. Metanolo viene tolto mediante un evaporatore e la soluzione residua viene estratta con 50 ml di acetato etilico per tre volte. La soluzione di acetato etilico viene essiccata con solfato di magnesio e poi

condensata. Sebbene 1,67 g dello sciroppo incolore ottenuto contiene 2-3% di solfuro, 1,4 g (resa: 65%) di 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina vengono prodotti dal miscuglio di solvente di acetato etilico ed N-esano nello stato cristallino dopo che il procedimento di ricristallizzazione è stato effettuato due volte. I dati di questo prodotto sono come segue: punto di fusione 84-85°C; $[\alpha]_D^{22} = -126,5^\circ$ (C = 1,7, EtOH).

Esempio 5

Tranne che vengono impiegati 8,3 mg di ioduro di potassio, la reazione di tiolazione (tempo di reazione: 2 ore) e l'isolamento del tiolo vengono effettuati nella stessa maniera come descritto nello esempio 3, e come risultato di ciò si produce 1-(3-mercaptopropanoil)-L-prolina. In questa reazione viene difficilmente rilevata la formazione di solfuro. La resa, il punto di fusione ed il potere rotatorio ottico $[\alpha]_D^{22}$ del prodotto sono 70%, 84-85°C, e -127° (C = 1,7, EtOH) rispettivamente. Richiedente: Kanegafuchi Chemical Industry, Co., Ltd. Agente: procuratore di brevetti, Shinichi Asano

CORREZIONE (volontaria)

1 Febbraio 1980

Al Direttore generale dell'Ufficio brevetti:

Yoshio Kawahara

1. Indicazione del caso

domanda di brevetto 171904/1979

2. Titolo dell'invenzione:

Procedimento per produrre N-mercaptoalcanoil-
amminoacido

3. Richiedente della correzione

Richiedente di brevetto

Nome: Kanegafuchi Kagaku Kogyo, Kabushiki Kaisha

Indirizzo: 2-4,3-chome, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka-shi

Rappresentante: Takashi Takada

4. Procuratore:

Nome: Shinichi Asano, procuratore di brevetti

Indirizzo: 5th Floor, Fujiwara Building, 13-2,1-chome,
Kyomachibori, Nishi-ku, Osaka-shi

5. Data dell'istruzione ufficiale

6. Numeri dell'invenzione aumentati dalla correzione

7. Oggetto della correzione

nella descrizione dettagliata dell'invenzione nel-
la specificazione

8. Contenuto della correzione: pag. 12, linea 7: inseri-
re la frase seguente "solfidrato di ammonio può venire
utilizzato come agente tiolante".

CORREZIONE (volontaria)

28 Marzo 1980

Al Direttore generale dell'Ufficio brevetti

Yoshio Kawahara

1. Indicazione del caso:

domanda di brevetto No. 171904/1979

2. Titolo dell'invenzione:

Procedimento per produrre N-mercaptoalcanoil-
amminoacido

3. Richiedente della correzione

Richiedente di brevetto

Nome: Kanegafuchi Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha

Indirizzo: 2-4,3-chome, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka-shi

Rappresentante: Takashi Takada

4. Procuratore

Nome: Shinichi Asano, procuratore

Indirizzo: 5th Floor, Fujiwara Building, 13-2-1-chome,
Kyomachibori-Nishi-ku, Osaka-shi

5. Data dell'istruzione ufficiale.

6. Numeri dell'invenzione aumentati dalla correzione

7. Oggetto della correzione

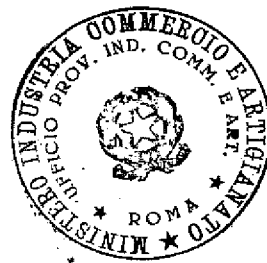
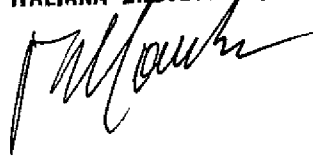
nella descrizione dettagliata dell'invenzione nella
specificazione

8. Contenuto della correzione

pagina 5, linee 14-17: cancellare la seconda metà della linea 14 e tutto delle linee 15, 16 e 17.

(per traduzione conforme)

SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI S.p.A.



L'Ufficiale Rocca

