

279959



23 OCT. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 10 de Agosto de 1962, con el n.º. 279.959

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SANTEN PHARMACEUTICAL CO. LTD., entidad japonesa, establecida en 2, Shimoshinjo-cho, Higashi, Yodogawa-ku, Osaka, Japón, por:

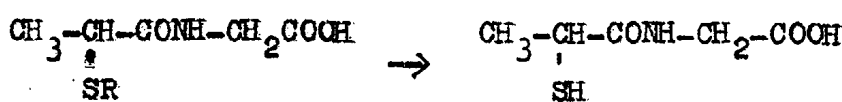
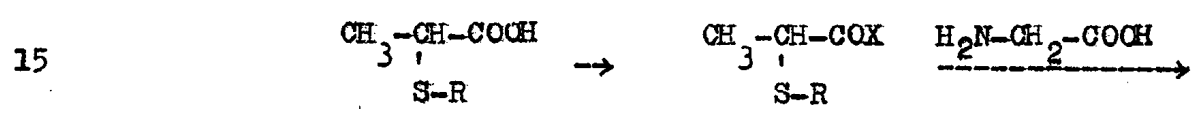
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ALFA- O BETA-MERCAPTOPROPIONILGLICINA"

El presente invento se refiere a un procedimiento - para la preparación de alfa- y beta-mercaptopropionilglicina y derivados amida y éster de las mismas. Estos compuestos obtenidos por el presente invento se ha encontrado que son útiles, no solamente para la prevención y la -
5 terapia de las enfermedades causadas por intoxicación por por varias clases de metales pesados o síntomas de intoxicación causados por administración de drogas anti-cáncer o por irradiación de rayos radiactivos (p. ej. leucopenia),
10 sino también, de acuerdo con estudios recientes, como an-



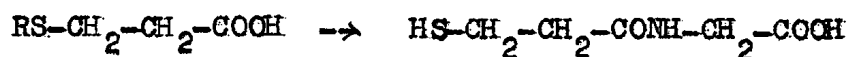
tídotos para venenos de serpientes tales como el veneno de Trimeresurus riukiuanus y de víboras.

En el presente invento, el radical mercapto del ácido alfa-o beta-mercaptopropiónico se protege por un sustituyente que puede eliminarse fácilmente en la reacción subsiguiente, halogenarse después usando el agente halogenante corriente para convertir el radical carboxilo en haluro de ácido, condensar con glicina para preparar el derivado alfa- o beta-mercaptopropionilglicina, y luego se realiza una reacción química conveniente para separar el sustituyente, de manera que resulta alfa- o beta-mercapto propionilglicina. El presente invento puede ilustrarse por las siguientes ecuaciones químicas:



(alfa-mercaptopropionilglicina)

donde R es un radical que puede cambiarse fácilmente a hidrógeno por la reacción apropiada y puede ser, por ejemplo, C₆H₅-CH₂-, C₆H₅-CO-, O₂N-C₆H₄-CH₂-, O₂N-C₆H₄-CO-, etc. y X es un átomo de halógeno. La beta-mercaptopropionilglicina se prepara de una manera análoga por el siguiente procedimiento:



Los nuevos compuestos obtenidos en el presente invento: alfa- y beta-mercaptopropionilglicina, presentan muy poca toxicidad en comparación con compuestos sulfura-



13

dos que se conocen como antídotos, muestran un notable -
 efecto como antídotos para venenos tales como compuestos
 de mercurio y arsénico orgánico, y, además, presentan una
 acción de recuperación para disfunción del hígado y leuco-
 5 penia causadas por administración de drogas, según se ve
 por las Tablas I, II y III. Así, pues, el presente inven-
 to proporciona un nuevo agente terapéutico útil para re-
 forzar la función hepática y para aplicaciones como anti-
 doto.

10

Tabla I.- Toxicidad aguda

(suministrado en DL₅₀ por inyección intravenosa a ratón)

alfa-Mercaptopropionilglicina	2170 mg./kg.
beta-Mercaptopropionilglicina	3000 mg./kg.
Acido tióctico	197 mg./kg.
15 Acido tioglicólico	315 mg./kg.

279959

Tabla II. Efecto como antídoto frente a sublimado corrosivo (mercurio)
 (dado en número de animales muertos; ensayado con ratón)

Horas después de administración	40 ratones a los que se da 20 mg./kg. de sublimado (control)	20 ratones a los que se da 20 mg./kg. de sublimado + 100 mg./kg. de alfa-mercaptopropionilglicina.	20 ratones a los que se da 20 mg./kg. de sublimado + 100 mg./kg. de beta-mercaptopropionilglicina.
1	3	0	0
3	17	1	1
5	8	1	1
24	7	2	6
(Total)	35/40	4/20	8/20
(Índice de mortalidad)	87,5%	20%	40%

13



279959

Tabla III. Efecto como antídoto frente a oxifenarsina
(compuesto de arsénico)

(dado en números de animales muertos; ensayado con ratón)

Horas después de administración	20 ratones a los que se da 30 mg./kg. de oxifenarsina (control)	10 ratones a los que se da 30 mg./kg. de oxifenarsina + 300 mg./kg. de alfa-mercaptopropionilglicina	10 ratones a los que se da 30 mg./kg. de oxifenarsina + 300 mg./kg. de beta-Mercaptopropionilglicina
1	0	0	0
3	1	0	0
5	2	0	0
24	10	0	0
(Total)	13/20	0/10	0/10
(Índice de mortalidad)	65%	0%	0%

13



279959



13

A continuación se dan ejemplos del presente invento:

EJEMPLO I

5 Acido alfa-Bencilmercaptopropiónico (p.f. 76-78°C; 100 -
gr.), preparado por condensación de ácido alfa-mercapto--
propiónico con cloruro de bencilo, se deja en reposo con
80 gr. de cloruro de tionilo durante la noche. Se elimina
el exceso de cloruro de tionilo y se destila en vacío dan
do 70 gr. de cloruro del ácido alfa-bencilmercaptopropió-
10 nico, p. eb: 138-139°C./7-8 mm.Hg.

Luego se disuelven 25 gr. de glicina en 165 cc. de
solución de hidróxido sódico 2 N y se añaden sobre la --
misma, gota a gota, 70 gr. de cloruro de ácido alfa-ben--
cilmmercaptopropiónico y 100 cc. de solución de hidróxido
15 sódico 2N, simultáneamente, a 3-5°C. La solución se agi-
ta después a temperatura ambiente durante 3-4 horas para
completar la reacción, se lava la solución de reacción --
con éter, se acidifica la capa acuosa con ácido clorhídri-
co, y los cristales resultantes se recogen por filtración.
20 Se recristalizan de una mezcla de metanol y acetato de --
etilo dando 60 gr. de alfa-bencilmercaptopropionilglicina,
p.f. 133-134°C.

Esta alfa-bencilmercaptopropionilglicina (60 gr.) -
se disuelve en 400 cc. de amoníaco líquido, se mantiene a
25 -50°C., aproximadamente, y se añade sobre la misma, gra-
dualmente, 12 gr. de sodio metálico. Terminada la reacción,
se elimina el exceso de amoníaco, se disuelve el residuo
en agua, se lava con éter, se ajusta la capa acuosa resi-
dual a pH 1 con ácido clorhídrico, y se concentra en va--
30 cío en corriente de ácido sulfhídrico. El residuo crista-

279959



lino se seca y se recristaliza de acetato de etilo dando 25 gr. de alfa-mercaptopropionilglicina, p.f. 95-97° C.

Análisis: calculado para $C_5H_9O_3NS$: C 36,80%, H,5,56%;
Encontrado: C 37,07%, H,5,65%.

5

EJEMPLO II

Sobre 50 gr. de ácido beta-bencilmercaptopropiónico (obtenido por condensación de ácido beta-mercaptopropiónico con cloruro de bencilo) se añaden 40 gr. de cloruro de tienilo, se mantienen en reposo durante la noche, y el producto se destila en vacío dando 46, gr. de cloruro de beta-bencilmercaptopropionilo, p.eb: 150-152° C./ 7 mm. Hg.

Se disuelve glicina (16 gr.) en 220 cc. de solución de hidróxido sódico 1N, se mantiene a 50 ° C. aproximadamente, y se añaden simultáneamente sobre la misma, gota a gota, 46 gr. de cloruro de beta-bencilmercaptopropionilo y 330 cc. de solución de hidróxido sódico 1 N. Luego se trata lo mismo que en el Ejemplo I de manera que se obtienen 40 gr. de beta-bencilmercaptopropionilglicina, p.f. -115-117°C. Se disuelve beta-bencilmercaptopropionilglicina (40 gr.) en 260 cc. de amoníaco líquido, se mantiene a -50° C., y se añaden gradualmente sobre la misma 8 gr. de sodio metálico. Una vez terminada la reacción se elimina el exceso de amoníaco, se disuelve el residuo en agua, se lava con agua la capa acuosa, se pasa a través de una columna de resina de cambio iónico de tipo ácido fuerte para eliminar el sodio, y la solución acuosa se concentra en vacío dando un residuo cristalino. Este residuo se recristaliza de acetato de etilo dando 16 gr. de beta-mercaptopropionilglicina, p.f. 100,5-102°C.

30

13 OCT 1959

Análisis: calculado como $C_5H_9O_3NS$: C, 36,80%; H, 5,56%;
Encontrado: C, 37,12%; H, 5,48%.

EJEMPLO III

5 Sobre 21 gr. de ácido alfa-benzoilmercaptopropióni-
 co (p.f. 66,5-67,5°C.; obtenido por condensación de ácido
 alfa-mercaptopropiónico con cloruro de benzoilo), se aña-
 den 14 gr. de cloruro de tionilo, se mantiene durante la
10 noche en reposo, se elimina el exceso de cloruro de tioni-
 lo en vacío, y el residuo se disuelve en 100 cc. de éter.
 Se lava con agua, se seca con sulfato sódico, y se deja -
 caer gota a gota sobre una solución de 7,5 gr. de glicina
 y 4 gr. de hidróxido sódico en 100 cc. de agua a 0°C jun-
 to con una solución de 4 gr. de hidróxido sódico en 50 cc.
15 de agua. Se mantiene durante la noche en reposo, se añade
 sobre la misma bicarbonato sódico, se lava con agua la ca-
 pa etérea, y los lavados se reúnen con la capa acuosa. Se
 acidifica con ácido clorhídrico, se enfría, y el precipi-
 tado resultante se recoge, se seca, y se recristaliza de
20 una mezcla de acetato de etilo y metanol dando 8 gr. de -
 alfa-benzoilmercaptoglicina, p.f. 159,5-160,5°C.

 Se añade alfa-benzoilmercaptoglicina (8 gr.) sobre
 una solución de 9,5 gr. de hidróxido bórico en 50 cc. de
 agua, se calienta sobre baño de agua durante 4 horas, se
25 añade ácido sulfúrico, luego se satura con ácido sulfhídri-
 co, se separa el precipitado resultante por filtración, y
 el filtrado se concentra en vacío el residuo se seca y se
 recristaliza de acetato de etilo dando 2 gr. de alfa-mer-
 captopropionilglicina, p.f. 94-97°C.

279959

138 1952

EJEMPLO IV

Lo mismo que en el Ejemplo III, se trata con cloruro de tionilo ácido alfa-p-nitrobenzoilmercaptopropiónico, obtenido por condensación de ácido alfa-mercaptopropiónico con cloruro de p-nitrobenzoilo, el cloruro de ácido resultante se condensa con glicina, y la alfa-p-nitrobenzoilmercaptopropionilglicina obtenida (p.f. 152-153,5°C) se hidroliza lo mismo que en el Ejemplo III dando alfa-mercaptopropionilglicina.

5

EJEMPLO V

Se condensa ácido alfa-mercaptopropiónico con bromuro de p-nitrobencilo para dar ácido alfa-p-nitrobencilmercaptopropiónico, p.f. 91-93,5°C. Este se trata con cloruro de tionilo lo mismo que en el Ejemplo III para dar el cloruro de ácido, y luego se condensa con glicina con lo cual se obtiene alfa-p-nitrobencilmercaptopropionilglicina, p.f. 148-149°C. Se reduce ésta con sodio metálico en amoníaco líquido lo mismo que en el Ejemplo I, con lo que resulta alfa-mercaptopropionilglicina.

15

20

La preparación de la alfa- o beta-mercaptopropionilglicinamida del presente invento comprende las siguientes fases: el radical mercapto del ácido alfa- o beta-mercaptopropiónico se protege por un sustituyente que puede eliminarse fácilmente en las últimas reacciones, luego se halogena con el agente de halogenación corriente para convertir el radical carboxilo en haluro de ácido, se condensa con glicinamida o con glicinéster, se trata con amoníaco, y se elimina el sustituyente, de la alfa- o beta-mercaptopropionilglicinamida S-sustituída resultante, por una --

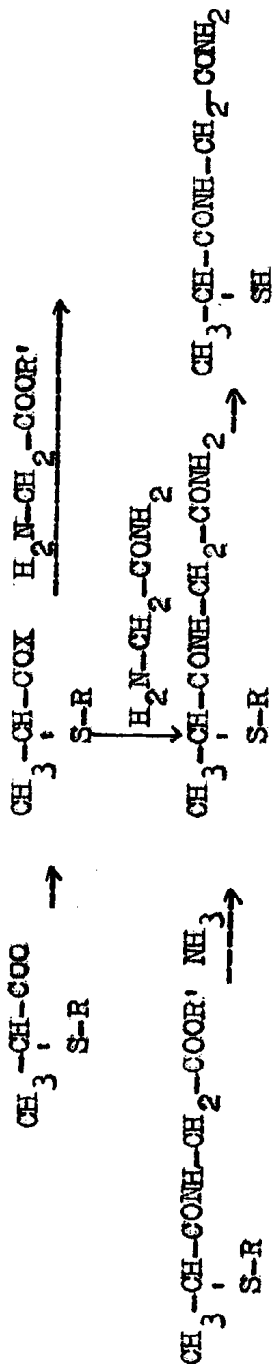
25

30

279959



reacción química adecuada, de manera que se obtiene la alfa o beta-mercaptopropionilglicinamida deseada. El procedimiento del presente invento puede ilustrarse por las siguientes reacciones químicas:



alfa-mercaptopropionilglicinamida

279959



donde R es un radical que se puede convertir fácilmente -
 en hidrógeno, tal como, por ejemplo, $C_6H_5CH_2-$, C_6H_5CO- ,
 $O_2N-C_6H_4-CH_2-$, $O_2N-C_6H_4-CO-$, etc., R' es un radical alco-
 hilo y X es un átomo de halógeno. Se prepara análogamente
 5 beta-mercaptopropionilglicinamida por el siguiente proce-
 dimiento:



Las nuevas alfa- y beta-mercaptopropionilglicinamida
 10 obtenidas en el presente invento muestran, lo mismo que la
 alfa- y la beta-mercaptopropionilglicina que han sido in-
 ventadas anteriormente por los inventores presentes y des-
 critas en la solicitud de patente nº 45.776/1960, una to-
 xicidad muy pequeña, manifiestan un efecto notable como -
 15 antídotos para venenos tales como compuestos de mercurio
 y de arsénico, y se ha encontrado que rebajan los sínto-
 mas de intoxicación causados por la administración de dro-
 gas anti-cáncer o por irradiación de rayos radiactivos.
 Por tanto, el presente invento, ofrece nuevos agentes te-
 20 rapéuticos útiles para reforzar la función hepática y co-
 mo antídotos.

Tabla IV. Toxicidad aguda (DL₅₀)
 (Inyección intravenosa para ratón)

25	alfa-Mercaptopropionilglicinamida	1570 mg./kg.
	beta-Mercaptopropionilglicinamida	1790 mg./kg.
	Acido tióctico	197 mg./kg.
	Acido tioglicólico	315 mg./kg.

279959

Tabla V. Efecto como antídoto para sublimado corrosivo
(dado en número de ratones muertos)

Horas después de administración	40 ratones a los que se dio 20 mg./kg. de sublimado (control)	20 ratones a los que se dio 20 mg./kg. de sublimado + 500 mg./kg. de alfa-mercaptopropionilglicinamida.	30 ratones a los que se dio 20 mg./kg. de sublimado + 500 mg./kg. beta-mercaptopropionilglicinamida.
1	0	0	0
3	8	0	1
5	24	1	0
24	8	2	4
(Total)	40/40	3/20	5/30
Indice de mortalidad	100%	15%	17%



Tabla VI. Efecto como antídoto para oxifenarsina
(Compuesto de arsénico) (dado en número de ratones muertos)

Horas después de administración	20 ratones a los que se dio 40 mg./kg. de fenarsina (control)	20 ratones a los que se dio 40 mg./kg de oxifenarsina + 500 mg./kg. de alfa-mercaptopropionilglicinamida.	20 ratones a los que se dio 40 mg./kg de oxifenarsina + 500 mg./kg. de beta-mercaptopropionilglicinamida
1	0	0	0
3	4	0	0
5	12	0	0
24	4	0	2
(Total)	20	0	2
Indice de mortalidad	100%	0%	10%

130



279959



A continuación se dan ejemplos del presente invento.

EJEMPLO VI

Se hace reaccionar ácido alfa-Bencilmercaptopropióni-
 5 nico (obtenido por condensación de ácido alfa-mercaptopro-
 piónico con cloruro de bencilo) con cloruro de tionilo pa-
 ra dar cloruro de ácido bencilmercaptopropiónico, p. eb:
 133-139°C./7-8 mm. Hg. Se disuelve hidrocioruro de glici-
 namida (31 gr.) en 150 cc. de agua, se mantiene a 2-5°C.,
 10 se añaden 360 cc. de solución de hidróxido sódico 1N, y
 se dejan caer gota a gota 55 gr. del cloruro del ácido --
 alfa-bencilmercaptopropiónico arriba obtenido y 270 cc. -
 de solución de hidróxido sódico 2N, simultáneamente. Se -
 agita a temperatura ambiente durante 3 a 4 horas para com-
 15 pletar la reacción, se recogen los cristales resultantes,
 y se recrystalizan de acetato de etilo de modo que se ob-
 tienen 35 gr. de alfa-bencilmercaptopropionilglicinamida
 (p.f. 88-90°C). Se disuelven en 140 cc. de amoníaco líqui-
 do, se mantiene aproximadamente a -50°C., se añaden gra-
 20 dualmente 7 gr. de sodio metálico y se realiza la reduc-
 ción. Una vez terminada ésta, se elimina el amoníaco, se
 disuelve el residuo en metanol, se añade ácido clorhídri-
 co metanólico para acidificar ligeramente, se separa el -
 precipitado resultante, y las aguas madres se concentran
 25 en vacío en corriente de ácido sulfhídrico y los cristales
 resultantes se recrystalizan de una mezcla de acetato de
 etilo y metanol, dando 12 gr. de alfa-mercaptopropionilgli-
 cinamida, p.f. 133-134°C.

Análisis: calculado para $C_5H_{10}O_2N_2S$: C 37,02%; H,
 30 6,15%, N, 17,27%. Encontrado: C, 36,84%, H, 6,21%, N, 16,83%.



EJEMPLO VII

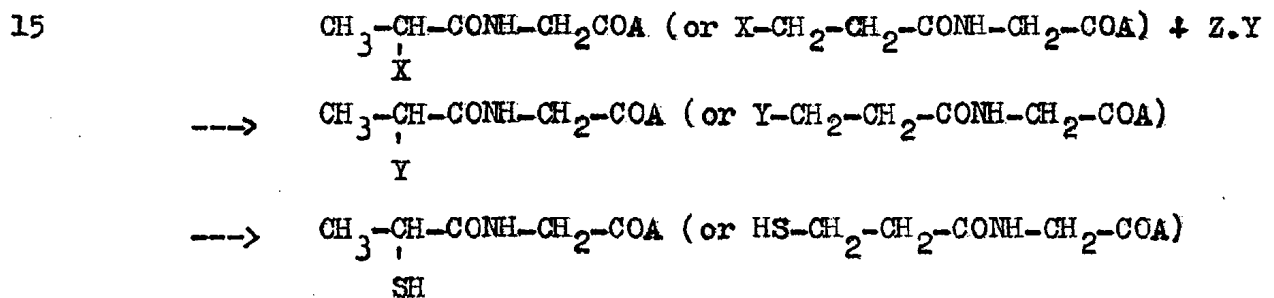
Partiendo de ácido beta-mercaptopropiónico, se obtiene cloruro de beta-bencilmercaptopropionilo lo mismo - que en el Ejemplo I. Se agita hidroccloruro del éster etílico de glicina (3,5 gr.) con 50 cc. de agua y 300 cc. de éter, se enfría a 0°C., y se añaden simultáneamente 53 gr. de cloruro de beta-bencilmercaptopropionilo y 250 cc. de solución de hidróxido sódico 2N, gota a gota. Se agita a temperatura ambiente durante más de 3 horas. Cuando se ha completado la reacción, se aísla la capa etérea, se lava con ácido clorhídrico diluído, solución de bicarbonato sódico y agua, sucesivamente; se deshidrata, y se elimina el éter para dar éster de beta-bencilmercaptopropionilglicina como residuo. Sobre éste se añaden 150 cc. de amoniaco metanólico, se mantiene en reposo durante unos 7 días, y el precipitado resultante se recristaliza de metanol dando 35 gr. de beta-bencilmercaptopropionilglicinamida p.f. 140,5-141,5°C. La reacción de desbencilación se realiza de la misma manera que en el Ejemplo I empleando sodio metálico en amoniaco líquido, se elimina el amoniaco de la misma y sobre el residuo se añade alcohol. Se agrega ácido clorhídrico alcohólico para acidificar al rojo Congo, se recoge el precipitado resultante y se eluye con alcohol anhidro caliente. Se enfría el eluato y los cristales aislados se recogen con cristales que se obtienen por concentración de aguas madres. Estos cristales reunidos se recristalizen de alcohol dando 13 gr. de beta-mercaptopropionilglicinamida, p.f. 142-143°C.

Análisis: calculado para $C_5H_{10}O_2N_2S$: C, 37,02%; H, 6,15%; N, 17,27%; Encontrado: C, 36,78%; H, 6,30%; N, 17,04%



130

La preparación de la alfa- o beta-mercaptopropionilglicina y sus derivados amida y éster según el invento --- comprende las fases siguientes: la alfa- o la beta-halógenopropionilglicina o sus derivados amida o éster, se hacen reaccionar con un compuesto de azufre (que, en la reacción de descomposición subsiguiente, forma fácilmente un radical tiol) tal como tiobenzoato, tioacetato, xantogenato de alcohol, disulfuro alcalino, o tiosulfato para proporcionar un derivado propionilglicina que tiene un sustituyente sulfurado en su posición alfa o beta, y luego, éste, con o sin aislamiento previo, se descompone convenientemente o se reduce para dar el producto deseado. Estas operaciones pueden aclararse por las siguientes reacciones:



20 donde X es un átomo de halógeno, A se selecciona de un grupo constituido por radical hidroxilo (OH), radical amino (NH₂), radical alcoholoxi (OR), R es un radical alcohol, Y se selecciona de un grupo constituido por C₆H₅ COS, 25 CH₃ COS, ROCS₂, y S-S, y Z es un metal alcalino.

El presente invento se explica por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO VIII

30 Se disuelve alfa-bromopropionilglicina (10,5 gr.) en



130

30 ml. de agua y se neutraliza por adición de bicarbonato sódico. Se añade sobre esta solución una solución de 7,5 gr. de ácido tiobenzóico y 4,8 gr. de carbonato potásico en 50 ml. de agua y se mantiene en reposo durante la noche. Al día siguiente, se filtra la solución de manera que se retira una pequeña cantidad de materia insoluble aislada, luego se acidifica el filtrado por adición de ácido clorhídrico, se recoge el precipitado resultante, y se lava con agua y se seca para dar 12,8 gr. de alfa-benzoilmercaptopropionilglicina, p.f. 158-161°C.

Los 8,9 gr. de alfa-benzoilmercaptopropionilglicina obtenidos se suspenden en 18 ml. de agua y se disuelven neutralizando con bicarbonato sódico. Se añade agua amoniacal concentrada (9 ml.) sobre esta solución, se mantiene en reposo durante la noche, y se filtra. La amida del ácido benzoico separada se lava con un pequeño volumen de agua y estos lavados se reúnen con el filtrado anteriormente obtenido. Se retira de esta solución combinada el exceso de agua amoniacal lo más completamente posible en vacío, luego se acidifica con ácido clorhídrico, se concentra en vacío hasta 1/3 de volumen y se enfría. Los cristales aislados se recogen por filtración. Secando y recrystalizando de acetato de etilo, se obtienen 2,95 gr. de alfa-mercaptopropionilglicina (p.f. 94-96°C).

EJEMPLO IX

Se disuelve alfa-bromopropionilglicina (10,5 gr.) en 30 ml. de etanol que contenga 2,8 gr. de hidróxido potásico; se añaden sobre esta solución 4,2 gr. de ácido tioacético, y se deja en reposo a temperatura ambiente

279959



5 durante 2 días. El precipitado aislado de bromuro potásico se retira, se concentra el filtrado en vacío, se añade éter para eliminar la materia insoluble, y la solución --
10 etérea se seca con sulfato sódico anhidro, se evapora para eliminar el disolvente, y se mantiene en el refrigerador añadiendo éter de petróleo para dar cristales. Se filtran éstos y se lavan con un pequeño volumen de éter-éter de petróleo y luego se secan obteniéndose 4,2 gr. de alfa-acetilmercaptopropionilglicina. Funde a 85-87°C. después de purificar de acetato de etilo.

15 Luego se disuelven 4,2 gr. de alfa-acetilmercaptopropionilglicina en 30 ml. de solución de hidróxido sódico 2N, se calienta durante 30 minutos, se neutraliza con ácido clorhídrico, y se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recristaliza de acetato de etilo de manera que resultan 1,9 gr. de alfa-mercaptopropionilglicina.

EJEMPLO X

20 Se disuelve alfa-bromopropionilglicina (10,5 gr.) en 100 ml. de agua, se neutraliza por adición de 4,2 gr. de bicarbonato sódico, y se mantiene en reposo durante la noche con adición de 9,0 gr. de xantogenato potásico. Se filtra, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico, se recoge el precipitado resultante, y se lava éste con
25 agua, se seca y se recristaliza de metanol al 30% dando 10,8 gr. de alfa-etilxantogen-propionilglicina, p.f. 112-113,5°C.

30 Sobre 8,4 gr. de alfa-etilxantogen-propionilglicina se añaden 80 ml. de agua amoniacal concentrada a menos de 15°C. Se mantiene durante 2 días, luego se separa la xan



13

togenamida resultante por extracción con 50 ml. de éter, se pasa gas nitrógeno por la solución acuosa residual para eliminar el exceso de amoníaco, se acidifica con ácido clorhídrico, se satura con cloruro sódico, y se mantiene en un refrigerador para que se produzcan cristales. Se recogen éstos por filtración, se secan en el desecador (pentóxido de fósforo) en vacío, y se recristaliza de acetato de etilo dando 1,7 gr. de alfa-mercaptopropionilglicina.

EJEMPLO XI

Se disuelve alfa-bromopropionilglicina (10,5 gr.) en 15 ml. de agua, se neutraliza con 4,2 gr. de bicarbonato sódico, y se calienta sobre baño de agua con 13,7 gr. de tiosulfato sódico (pentahidrato) durante 2 horas. Se enfría, se añade ácido clorhídrico para descomponer el exceso de tiosulfato sódico y se filtra. El filtrado se alcaliniza con hidróxido sódico y se deja en reposo durante 2 días. La solución de reacción se diluye luego con agua para hacer 100 ml., se pasa a través de una columna de resina de cambio iónico de tipo ácido fuerte para eliminar cation, y se concentra a sequedad en vacío. El residuo cristalino se seca y se recristaliza de acetato de etilo para dar 1,8 gr. de alfa-mercaptopropionilglicina.

EJEMPLO XII

Se disuelve ácido tiobenzoico (7,6 gr.) en 50 ml. de etanol que contiene 3,1 gr. de hidróxido potásico, se añaden sobre esta solución 10,5 gr. de alfa-bromopropionilglicinamida, y se deja en reposo a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción junto con el -



130

precipitado se concentra hasta 1/3 de volumen en vacío, -
se deja en reposo con 50 ml. de agua, y se recogen los --
cristales que se separan. Se lavan con agua, se secan, y
se recrystalizan de metanol dando 8,6 gr. de alfa-benzoil
5 mercaptopropionilglicinamida, p.f. 149,5-150°C.

Esta alfa-benzoilmercaptopropionilglicinamida (8,0
gr.) se disuelve en 40 ml. de metanol amoniaco al 20%, y
se mantiene en reposo durante la noche. Se eliminan el --
amoniaco y el metanol por evaporación en vacío al día si-
10 guiente, se disuelve el residuo en agua, se filtra, y la
materia insoluble se lava con agua. Los lavados se reunen
con el filtrado, se concentra a sequedad en vacío, se se-
ca el residuo, y se recrystaliza de una mezcla de acetato
de etilo y metanol para dar 2,2 gr. de alfa-mercaptopro--
15 pionilglicinamida, p.f. 133-135°C.

EJEMPLO XIII

Se disuelve ácido tiobenzoico (7,6 gr.) en 50 ml. -
de etanol que contiene 3,1 gr. de hidróxido potásico, se
20 añaden sobre esta solución 11,9 gr. de éster etílico de -
alfa-bromopropionilglicina y se deja en reposo durante la
noche. El bromuro potásico aislado que se separa se reti-
ra por filtración al día siguiente, se concentra en vacío
el filtrado, y el aceite residual se disuelve en éter. Se
25 lava con agua, solución acuosa de bicarbonato sódico, y -
agua, sucesivamente, luego se seca con sulfato sódico an-
hidro, y se elimina el éter por evaporación. Añadiendo --
bencina de petróleo y dejando en reposo, cristaliza. Se -
recogen los cristales por filtración y se lavan con una -
30 mezcla de éter y bencina de petróleo dando 13,2 gr. de é_g



ter etílico de alfa-benzoilmercaptopropionilglicina que funde a 75-77°C. cuando se recristaliza de etanol al 60%.

5 Este éster etílico de alfa-benzoilmercaptopropionilglicina (8,9 gr.) se disuelve en 100 ml. de amoniaco líquido, se deja en reposo durante unas 60 horas, y se elimina el amoniaco. Los cristales resultantes se disuelven en agua para eliminar amida del ácido benzoico insoluble, y el filtrado se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recristaliza de una mezcla de aceto de etilo y metanol 1,8 gr. de alfa-mercaptopropionilglicinamida.

10 De la porción insoluble en acetato de etilo, se obtienen 3,5 gr. de bis(alfa-mercaptopropionilglicinamida) (p.f. 165-167°C; tipo óxido) como producto secundario.

15 EJEMPLO XIV

Se preparan, lo mismo que en el Ejemplo VI, 12 gr. de éster etílico de beta-benzoilmercaptopropionilglicina (p.f. 69-71°C a partir de 11,9 gr. de éster etílico de beta-bromopropionilglicina.

20 Este éster etílico de beta-benzoil mercaptopropionilglicina (7,4 gr.) se mezcla con 8,5 gr. de hidróxido de bario (octahidrato), 50 ml. de agua, y 30 ml. de etanol, y se calienta en corriente de nitrógeno sobre un baño de agua a 70-80°C. durante 8 horas. Después de enfriar, se acidifica la solución con ácido sulfúrico diluído, se recoge por filtración el sulfato de bario precipitado y se lava con agua. Los lavados se reúnen con el filtrado y se concentran a sequedad en vacío. El residuo se seca en un desecador (pentóxido de fósforo) en vacío y se
25
30 recristaliza de acetato de etilo dando 1,5 gr. de beta-



13

-mercaptopropionilglicina, p.f. 101-103°C.

Por oxidación con aire del producto bruto, resultan 1,3 gr. de bis(beta-mercaptopropionilglicina), p.f. 197-199°C.

5

EJEMPLO XV

Una mezcla de 6,5 gr. de sulfato sódico (nonahidrato) y 0,9 gr. de azufre flor se disuelve en 30 ml. de agua calentando sobre un baño de agua, se añade sobre esta solución una solución acuosa de sal sódica de beta-bromopropionilglicina (preparada a partir de 10,5 gr. de beta-bromopropionilglicina, 4,2 gr. de bicarbonato sódico, y 20 ml. de agua), y se calienta sobre un baño de agua durante 2 horas. Se retira una pequeña cantidad de materia insoluble por filtración al día siguiente y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico para dar 6,8 gr. de bis(beta-mercaptopropionilglicina), que funde a 197-199°C. después de recristalizar en agua.

10

15

20

25

Esta bis(beta-mercaptopropionilglicina) (6,5 gr.) se suspende en 65 ml. de agua, se disuelve neutralizando por adición de 3,4 gr. de bicarbonato sódico, se añade sobre la solución amalgama de aluminio preparada a partir de 6 gr. de escamas de aluminio, se calienta gradualmente y se agita a 80-90°C. durante 1,5 horas. Después de enfriar, se recoge el precipitado por filtración, y se lava con agua. Estos lavados se reúnen con el filtrado, se concentra a sequedad en vacío, y el residuo se seca y se recristaliza de acetato de etilo dando 4,2 gr. de beta-mercaptopropionilglicina.

279959



13 00

EJEMPLO XVI

5 Una mezcla de 6,5 gr. de sulfuro sódico (nonahidra-
to) y 0,9 gr. de azufre flor se disuelve en 65 ml. de eta-
nel al 80%, calentando; se añaden sobre esta solución --
11,9 gr. de éter etílico de beta-bromopropionilglicina y
se calienta a reflujo sobre un baño de agua durante 2 ho-
ras. Se separa al día siguiente por filtración una peque-
ña cantidad de materia insoluble, se separa el etanol del
10 filtrado por evaporación, en vacío y se deja en reposo de
manera que se solidifica el aceite separado. Se filtra, -
se lava con agua y un pequeño volumen de etanol, y se se-
ca dando 6,4 gr. de bis(éster etílico de beta-mercaptopro-
pionilglicina), que funde a 120-121°C cuando se recrista-
liza de etanol.

15 Este bis(éster etílico de beta-mercaptopropionilgli-
cina) (6,4 gr.) se disuelve en 100 ml. de metanol amonia-
cal al 20%, se mantiene a temperatura ambiente durante 5
días, se concentra, y los cristales brutos resultantes --
(5,4 gr.) se recristalizan de agua dando 4,8 gr. de bis
20 (beta-mercaptopropionilglicinamida), p.f. 223-225°C.

Esta bis(beta-mercaptopropionilglicinamida) (4,8 -
gr.) se suspende en 100 ml. de ácido acético al 50%, y se
agita con 2,1 gr. de polvo de cinc a temperatura ambiente
durante 4 horas. Al día siguiente, se pasa H_2S por esta -
25 solución para eliminar el cinc, se filtra, se concentra -
el filtrado a sequedad en vacío, y el residuo se seca en
un desecador (pentóxido de fósforo; en vacío) y se recrig-
taliza de etanol anhidro dando 3,2 gr. de beta-mercapto--
propionilglicinamida, p. f. 142-143,5 ° C.

30
279959



130

N O T A

279959

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un procedimiento para preparar alfa- o beta-mercaptopropionilglicina, caracterizado porque, protegiendo el radical mercapto de ácido alfa- o beta-mercaptopropiónico con sustituyentes tales (que puedan separarse fácilmente después) como radicales bencilo, p-nitrobencilo, benzilo, p-nitrobenzilo, etc., se convierte en haluro de ácido con un agente halogenante, se condensa con glicina y se retira el sustituyente de la alfa- o beta-mercaptopropionilglicina S-sustituída.

15

20

2.- Un procedimiento para preparar alfa- o beta-mercaptopropionilglicinamida, caracterizado por proteger el radical mercapto de ácido alfa- o beta-mercaptopropiónico con un sustituyente que pueda ser separado después fácilmente (tal como, por ejemplo, radicales bencilo, p-nitrobencilo, benzilo, p-nitrobenzilo, etc.), convertir en haluro de ácido usando un agente halogenante, condensar con glicinamida (o condensar con un éster de glicina y tratar con amoníaco) y separar el sustituyente de la alfa- o beta-mercaptopropionilglicinamida S-sustituída resultante.

25

30

3.- Un procedimiento para preparar mercaptopropionilglicina y sus derivados, caracterizado porque comprende las siguientes operaciones: se hace reaccionar alfa- o beta-halogenopropionilglicina o un derivado amida o éster

279959



18

de las mismas con un compuesto de azufre (que, en la subse-
guiente reacción de descomposición, forme fácilmente un -
radical tiol) para dar un derivado de propionilglicina --
con un sustituyente que contiene azufre en su posición al-
fa o beta y luego este derivado se descompone o se reduce
para dar alfa- o beta-mercaptopropionilglicina y sus deri-
vados amida o éster.

4.- Un procedimiento para preparar alfa- o, beta-mer-
captopropionilglicina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 29 OCT. 1962

Aldemio de Elizalde
Por Fianza