

REF: SA-1 - Order No
73003

419261



No 419.261

F.P. 15-1-76

Int. Cl.: C07C/1A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SANTEN PHARMACEUTICAL CO. LTD.

RESIDENCIA: 163, 2-chome Shimoshinjocho, Higashiyodogawa-
ku, OSAKA, Japón.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS N-(MERCAPTOACIL)AMINOACIDOS.

Prioridad: Patente japonesa n.º 100491/1972 del 3.10.72
japonesa n.º 52924/1973 del 11.5.73

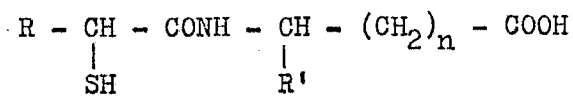
419261



1
5
10
15
20
25
30

Esta invención se refiere a nuevos N-(mercaptoacil) aminoácidos y a productos intermedios en su obtención. Entre los N-(mercaptoacil)aminoácidos, ya hemos encontrado la 2-mercaptopropionilglicina y la 3-mercaptopropionilglicina como compuestos con excelentes actividades farmacológicas (patente estadounidense nº 3.246.023 y patente inglesa número 1.023.003).

Hemos continuado estudiando diversos N-(mercaptoacil)aminoácidos encontrando así algunos compuestos con actividades farmacológicas superiores a las de los compuestos que ya habían sido descubiertos. En particular, esta invención se refiere a compuestos representados por la fórmula



donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por los radicales alquilo, arilo y aralquilo; R' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales alquilo, arilo y aralquilo, n es un número entero de 0 a 4; cuando n es un número entero de 1 a 4, R y R' son CH₃ y H respectivamente; cuando n es 0, R es CH₃ y R' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CH₃, C₆H₅, C₆H₅CH₂ y (CH₃)₂CHCH₂ o R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por (CH₃)₂CH, C₆H₅, p-Cl-C₆H₅ y C₆H₅CH₂ y R' es H.

Los compuestos de esta invención no han sido descritos en la bibliografía y son útiles como agentes terapéuticos con diversas actividades farmacológicas. Estos compuestos no solamente ejercen una acción acelerante en la eliminación de los metales pesados como mercurio, una acción eliminante de las sustancias perjudiciales para el organismo humano como un

419261



1 radical libre o un peróxido y una acción acelerante del meta-
bolismo, sino que asimismo presentan una baja toxicidad y
una gran transitoriedad en los tejidos. Por lo tanto, estos
5 compuestos son útiles en la profilaxis y terapia de los tras-
tornos metabólicos como las nosotoxicosis debidas a un metal
pesado, trastornos causados por las radiaciones, diabetes o
hepatitis. Esta invención proporciona un procedimiento indus-
trialmente adecuado para la preparación de estos útiles com-
puestos.

10 La transitoriedad en los tejidos y la radio-resis-
tencia se han indicado como porcentaje de supervivencia en
ratones y coeficiente de reparto, respectivamente. El porcen-
taje de supervivencia en ratones ha sido determinado mediante
el uso de la técnica de fluorescencia con rayos X como sigue.

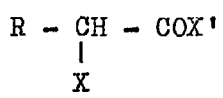
15 En este ensayo se ha utilizado como control el com-
puesto conocido 2-mercaptopropionilglicina. Los ratones se di-
vidieron en grupos de 30 ratones cada uno. Los miembros de
cada grupo recibieron los compuestos de ensayo a las dosis
20 indicadas, respectivamente. Después de la administración, los
ratones fueron irradiados con rayos X fluorescentes hasta una
dosis total de 800 R como rayos γ y 30 días después de la
irradiación, se contó el número de ratones supervivientes.
Los resultados de este ensayo están indicados en la siguiente
25 tabla.

30

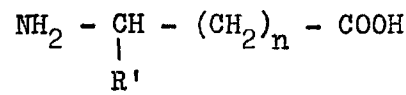


419261

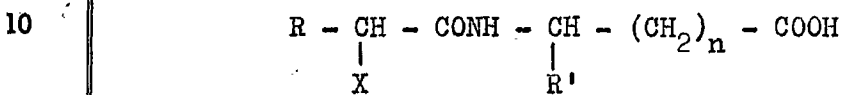
1 Este procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



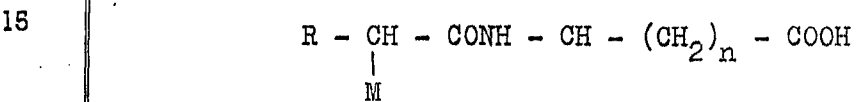
5 con un compuesto representado por la fórmula:



en un disolvente, en presencia de un agente alcalino, para formar un compuesto representado por la fórmula:



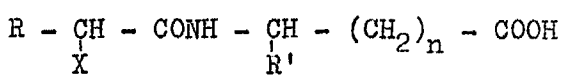
hacer reaccionar este compuesto con una sal de ácido tiobenzoico o de ácido xantogénico para formar un compuesto representado por la fórmula:



y someter el compuesto a hidrólisis. En las fórmulas anteriores, R, R' y n son los definidos anteriormente; X y X' son independientemente un átomo de halógeno y M es el resto de ácido tiobenzoico o de ácido etilxantogénico.

Como ejemplos del agente alcalino citaremos los hidróxidos, carbonatos y sales de aminas terciarias como piridina y trietilamina de sodio y potasio y similares. La reacción del haluro con el aminoácido en presencia de un álcali se lleva a cabo convenientemente en un disolvente como agua, éter, benceno, cloroformo, acetona, dioxano, etc, a temperatura baja, mientras el pH de la mezcla de reacción se mantiene en la región neutra o ligeramente alcalina.

30 El compuesto resultante representado por la fórmula:





1975

419261

1 es aislado opcionalmente y después reacciona con una sal del
ácido tiobenzoico o de un ácido alquilxantogénico en agua o
en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo un alcohol
inferior o acetato de etilo, a temperatura baja, para dar
5 un compuesto S-sustituído. Este compuesto puede ser sometido
a hidrólisis mediante un hidróxido de metal alcalino, de me-
tal alcalino-térreo o amónico en agua o en un alcohol infe-
rior, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, pa-
ra separar el sustituyente. El N-(2-mercaptoacil)aminoácido
10 así obtenido puede ser fácilmente purificado por recristali-
zación de un disolvente orgánico como el acetato de etilo.

Esta invención es ilustrada además mediante los si-
guientes ejemplos que no deben ser considerados limitativos
de la misma.

15

EJEMPLO 1

20

Se añaden 200 ml de cloruro de tionilo a 62,9 g
(0,293 moles) de ácido α -bromofenilacético y la mezcla resul-
tante se calienta a reflujo durante 2 horas. Una vez comple-
tada la reacción, el exceso de cloruro de tionilo se separa
de la mezcla a presión reducida y después la mezcla de reac-
ción se destila para dar 62,8 g de cloruro 2-bromofenilacéti-
co (p.e. 105°C/5 mm Hg).

25

30

Después se neutralizan 7,5 g (0,10 moles) de glici-
na con 50 ml de NaOH 2 N y a la solución resultante se aña-
den gota a gota, a lo largo de una hora, 20,0 g (0,085 mo-
les) de cloruro de 2-bromofenilacetilo y 43 ml de NaOH 2 N
mientras se agita. Durante la adición, la mezcla de reacción
se mantiene a una temperatura inferior a 5°C y se ajusta a
un pH de 8 aproximadamente. Una vez completada la adición,
la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas

419261



1 para completar la reacción. A la solución resultante, sin
aislar el compuesto bromado, se agrega el filtrado que se ha
preparado neutralizando 13,8 g (0,10 moles) de ácido tioben-
zoico con 50 ml de KOH 2 N y filtrando la solución así obte-
5 nida para separar las sustancias no disueltas y después la
mezcla se deja en reposo durante la noche a la temperatura
ambiente mientras se ajusta el pH a 8 aproximadamente. A la
mañana siguiente, la solución se acidula con ácido clorhídri-
co mientras se enfría con hielo para precipitar los crista-
10 les. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con
agua, se secan y se recrystalizan de benceno para dar 23,9 g
de 2-benzoilmercaptofenilacetilglicina en forma de cristales
blancos (p.f. 133-138°C).

15 Se añaden 9,9 g (0,03 moles) de la 2-benzoilmercap-
tofenilacetilglicina a 50 ml de solución acuosa concentrada
de amoníaco y la mezcla se agita a la temperatura ambiente
durante una hora. Durante la agitación y durante unos 30 mi-
nutos después de la adición, se observa la formación de la
benzamida. Una vez completada la reacción, la benzamida se
20 separa por extracción con éter. Después de eliminar el amo-
niaco a presión reducida, la capa acuosa se acidula con áci-
do clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extrac-
to se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.
Después de haber destilado el acetato de etilo, se agrega al
25 extracto una pequeña cantidad de benceno para dar 2-mercapto-
fenilacetilglicina, $C_6H_5CH(SH)CONHCH_2COOH$, en forma de cris-
tales blancos. Rendimiento: 5,6 g (p.f. 91-93°C).

Espectro infrarrojo: 3260 cm^{-1} (-NH-), 1760 cm^{-1}
(-COOH), 1610 cm^{-1} , 1550 cm^{-1}
(-CONH-).
30



419261

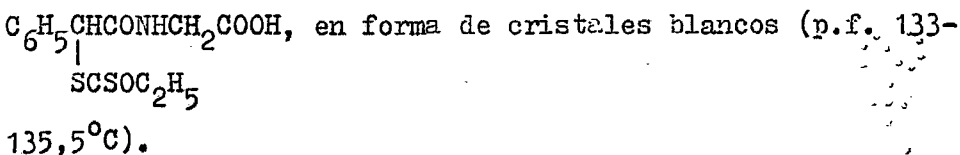
1

EJEMPLO 2

5

Se neutralizan con un álcali 2,9 g del compuesto bromado preparado por el método del Ejemplo 1 y después se añaden al compuesto neutralizado 2,4 g (1,5 moles por cada mol del compuesto) de etilxantogenato potásico, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico dando 3,3 g de 2-etilxantogenfenilacetilglicina, $C_6H_5CHCONHCH_2COOH$, en forma de cristales blancos (p.f. 133-135,5°C).

10



Espectro infrarrojo: 1055 cm^{-1} (xantato).

15

Por hidrólisis del xantato así obtenido, puede obtenerse fácilmente la 2-mercaptofenilacetilglicina mencionada en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

20

Se mezclan 60,5 g de ácido 2-bromo-3-fenilpropionico con 100 ml de cloruro de tionilo, se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas y, después de haber destilado el exceso de cloruro de tionilo, se destila a presión reducida para dar 46,2 g de cloruro de 2-bromo-3-fenilpropionilo (p.e. 100-101°C/4 mm Hg).

25

Se añaden gota a gota 60 g de cloruro de 2-bromo-3-fenilpropionilo a una solución preparada disolviendo 21,8 g de glicina y 19,4 g de NaOH en 250 ml de agua, a lo largo de una hora, mientras se agita y se enfría con hielo. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas más. La mezcla se mantiene a pH 8 durante la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se acidula con ácido clorhídrico para formar 70,9 g de 2-bro-

30



419261

1 mo-3-fenilpropionilglicina con un punto de fusión de 148°C después de recristalizada de acetato de etilo.

5 El compuesto bromado así formado se hace reaccionar con 43,2 g de ácido tiobenzoico de forma similar a la del Ejemplo 1 para dar 85,0 g de 2-benzoilmercapto-3-fenilpropionilglicina que tiene un punto de fusión de 181-182°C después de recristalizada de acetato de etilo/etanol.

10 El compuesto así obtenido se hidroliza en una solución acuosa concentrada de amoniaco de forma similar a la empleada en el Ejemplo 1, para dar 2-mercapto-3-fenilglicina, $C_6H_5CH_2CH(SH)CONHCH_2COOH$ (p.f. 122-125°C), con un rendimiento del 81 %. Después de recristalizar de acetato de etilo, el compuesto tiene un punto de fusión de 126-127°C y una pureza del 100 %, determinada por yodometría.

15 Espectro infrarrojo: 3260 cm^{-1} (-NH-), 1720 cm^{-1} ,
1705 cm^{-1} (-COOH), 1635 cm^{-1} ,
1560 cm^{-1} (-CONH-).

20 Cuando se emplea como material de partida el ácido L-2-bromo-3-fenilpropiónico, se obtiene la 2-mercapto-3-fenilpropionilglicina ópticamente activa (p.f. 55-58°C, $[\alpha]_D^{36} = -5,3$).

25 Espectro infrarrojo: 3260 cm^{-1} (-NH-), 1710 cm^{-1}
(-COOH), 1635 cm^{-1} , 1550 cm^{-1}
(-CONH-).

EJEMPLO 4

30 Se mezclan 28,3 g (0,113 moles) de ácido 2-bromo-p-clorofenilacético con 26,9 g (0,226 moles) de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 horas. Después de haber separado por destilación el cloruro de tionilo en exceso, la mezcla de reacción se destila a presión reducida



419261

1 para dar 26,7 g de cloruro de 2-bromo-p-clorofenilacetilo en forma de aceite amarillo anaranjado (p.e. 148-152°C/15 mm Hg).

5 Se disuelven 4,9 g (0,065 moles) de glicina en 250 ml de NaOH 0,5 N y después se añaden gota a gota a la solución 14,6 g (0,054 moles) de cloruro de 2-bromo-p-clorofenilacetilo, a lo largo de una hora, mientras se agita y se enfría con una mezcla crioscópica. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas más. Durante la agitación, el pH de la mezcla

10 se ajusta a 8. El filtrado que se ha preparado disolviendo 11,6 g (0,08 moles) de ácido tiobenzoico en 40 ml de KOH 2N y filtrando la solución para separar la materia no disuelta, se agrega a la mezcla de reacción y después se agita a la temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la

15 mezcla se acidula con ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo para precipitar unos cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua y con benceno, obteniéndose 15,1 g de 2-benzoilmercapto-p-clorofenilacetilglicina cruda. El producto tiene un punto de fusión de 158-159°C después de recristalizado de acetato de etilo/benceno.

20 Se disuelven 11,0 g (0,03 moles) de 2-benzoilmercapto-p-clorofenilacetilglicina en 75 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco, seguido de agitación a la temperatura ambiente durante una hora. Después de separar la benzamida por extracción con acetato de etilo, la capa acuosa resultante se trata de forma similar a la del Ejemplo 1 para dar 6,0 g de 2-mercapto-p-clorofenilacetilglicina, $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{SH})\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ (p.f. 148-149°C, pureza: 100 % por yodometría).

30 Espectro infrarrojo: 3260 cm^{-1} (-NH-), 1760 cm^{-1} (-COOH), 1610 cm^{-1} , 1540 cm^{-1} (-CONH-).



419261

EJEMPLO 5

1
5
Se mezclan 50 g de ácido 2-bromoisovalérico con 80 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas para dar 45,9 g de cloruro de 2-bromoisovalerilo (p.e. 68-70°C/29 mm Hg).

10
Se añaden gota a gota 50,1 g del cloruro de valerilo resultante y 10 g de trietilamina, a lo largo de una hora, a la solución preparada neutralizando 18,8 g (0,25 moles) de glicina con 10,0 g de NaOH en 100 ml de agua, mientras se agita y se enfría con hielo y después se agita a la temperatura ambiente durante una hora más. A continuación se acidula la mezcla con ácido clorhídrico para dar 51,6 g de 2-bromoisovalerilglicina (p.f. 138-139°C).

15
20
De forma similar a la utilizada en cualquiera de los ejemplos anteriores, se hacen reaccionar 27,5 g (0,116 moles) de cloruro de 2-bromoisovalerilo con 20,6 g (0,15 moles) de ácido tiobenzoico, agitando a la temperatura ambiente durante 40 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se acidula con ácido clorhídrico para dar 29,0 g de 2-benzoilmercaptoisovalerilglicina con un punto de fusión de 136-137°C después de recrystalizar de acetato de etilo.

25
Espectro infrarrojo: 3360 cm⁻¹ (-NH-), 1735, 1215, 920 cm⁻¹ (benzoato), 1650 cm⁻¹ (-COOH), 1615 cm⁻¹, 1540 cm⁻¹ (-CONH-).

30
De forma similar a la empleada en el Ejemplo 1, la 2-benzoilmercaptoisovalerilglicina se hidroliza con solución acuosa concentrada de amoníaco para dar 2-mercaptoisovalerilglicina, (CH₃)₂CHCH(SH)CONHCH₂COOH con un punto de fusión de 118-119°C después de recrystalizada de acetato de



419261

1 etilo/benceno.

Espectro infrarrojo: 3280 cm^{-1} (-NH-), 2500 cm^{-1}
(-SH), 1750 cm^{-1} (-COOH), 1605,
1560 cm^{-1} (-CONH-).

5

EJEMPLO 6

Se neutralizan 33 g (0,20 moles) de DL-fenilalanina con 100 ml de solución 2N de NaOH y a la solución resultante se añaden simultáneamente gota a gota 34,2 g (0,20 moles) de cloruro de 2-bromo-propionilo y 110 ml de una solución de NaOH 2N, a lo largo de una hora aproximadamente, mientras se agita y se enfría con hielo. Durante la reacción, la mezcla se mantiene a un pH ligeramente alcalino. Una vez completada la adición, se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas más. El filtrado que se ha preparado neutralizando 33,7 g (0,24 moles) de ácido tiobenzoico con 122 ml de solución de KOH 2N y filtrando la solución así obtenida, se agrega a la mezcla de reacción anterior. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche y después se acidula con ácido clorhídrico mientras se enfría con hielo para formar un aceite. Este último se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y después se deja a presión reducida para separar el acetato de etilo. Durante la separación del acetato de etilo comienzan a precipitar cristales. Una vez completada la evaporación, se agrega benceno a estos cristales y se recuperan por filtración, lavándolos con benceno para dar 25,0 g de 2-benzoilmercaptopropionilfenilalanina (p.f. 173-175°C).

30

Espectro infrarrojo: 3240 cm^{-1} (-NH-), 1710 cm^{-1}
(-COOH), 1630, 1540 cm^{-1}
(-CONH-), 915 cm^{-1} (S-benzoato).

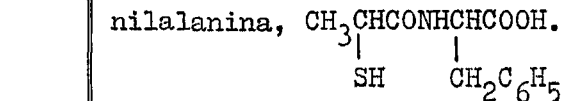
419261



1 El filtrado antes obtenido se concentra para dar 31,8 g de cristales que tienen un punto de fusión de 99-103°C después de recrystalizar de acetato de etilo/benceno.

5 Espectro infrarrojo: 3380 cm⁻¹ (-NH-), 1740 (hombro), 1720 cm⁻¹ (-COOH), 1650, 1510 cm⁻¹ (-CONH-), 910 cm⁻¹ (S-benzoato).

10 Por lo tanto, se obtienen dos tipos de cristales (cristales con un punto de fusión más alto y otros con un punto de fusión más bajo) por separación de los diastereoisómeros. Cada tipo de cristales se hidroliza de forma similar de acuerdo con el Ejemplo 1 para dar 2-mercaptopropionilfenilalanina, CH₃CHCONHCHCOOH.



15 Compuesto de punto de fusión más alto (p.f. 131-132°C).

Espectro infrarrojo: 3320 cm⁻¹ (-NH-), 1715 cm⁻¹ (-COOH), 1620, 1525 cm⁻¹ (-CONH-).

20 **Análisis:**

Encontrado: C, 57,00; H, 6,01; N, 5,54

Calculado : C, 56,81; H, 5,97; N, 5,33

25 Compuesto de punto de fusión más bajo (p.f. 105-108°C).

Espectro infrarrojo: 3300 cm⁻¹ (-NH-), 1705 cm⁻¹ (-COOH), 1625 cm⁻¹, 1525 cm⁻¹ (-CONH-).

30 **Análisis:**

Encontrado: C, 57,17; H, 6,06; N, 5,54

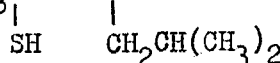
Calculado : C, 56,81; H, 5,97; N, 5,53.

419261



EJEMPLO 7

1 Se neutralizan 13,1 g (0,10 moles) de DL-leucina
con 50 ml de una solución de NaOH 2N y a la solución se añaden
5 simultáneamente gota a gota 17,1 g (0,10 moles) de cloruro
de 2-bromopropionilo y 50 ml de una solución de NaOH
2N a la temperatura ambiente, a lo largo de una hora, mientras
se agita y se mantiene la mezcla de reacción a pH ligeramente
alcalino. Una vez completada la adición, se retira el baño de
10 hielo empleado y la mezcla se agita a la temperatura ambiente
durante 3 horas. Después se añade a la mezcla el filtrado preparado
neutralizando 13,8 g (0,10 moles) de ácido tiobenzoico con 50 ml
de solución 2N de KOH y filtrando. La mezcla resultante se agita
15 a la temperatura ambiente durante la noche y después se acidula
con ácido clorhídrico para formar un aceite. Después de extraer el
aceite con acetato de etilo, se purifica sometándolo a cromatografía
empleando una columna de gel de sílice para dar 18,5 g de 2-benzoil-
20 mercaptopropionil-leucina en forma de aceite. Se añaden 40 ml
de solución acuosa de amoníaco concentrada a 6,0 g de 2-benzoil-
mercaptopropionil-leucina para dar el derivado de leucina que se
hidroliza de forma similar a la utilizada en el Ejemplo 1 para dar
2,6 g de 2-mercaptopropionil-leucina, $\text{CH}_3\text{CHCONHCHCOOH}$ (p.f. 77-84°C).



25 Análisis:

Encontrado: C, 49,54; H, 7,94; N, 6,68

Calculado : C, 49,30; H, 7,82; N, 6,39

EJEMPLO 8

30 Se disuelven 8,9 g (0,10 moles) de β -alanina en 100 ml de agua. A la solución se añaden 20 ml de trietilami-

419261^g DIC.



1 na y después se añaden gota a gota 22,2 g (0,13 moles) de
cloruro de 2-bromopropionilo, a lo largo de una hora, mien-
tras se agita y se enfría con hielo. La mezcla se agita du-
rante 2 horas más. A la mezcla se añade el filtrado prepara-
5 do neutralizando 19,5 g (0,14 moles) de ácido tiobenzoico con
solución acuosa de KOH y filtrando la solución, y después se
agita durante toda la noche. Precipitan unos cristales que se
recuperan por filtración, se lavan con agua y se secan para
dar 20,8 g de 2-benzoilmercaptopropionil-β-alanina. Después
10 de recrystalizar de benceno, el producto tiene un punto de
fusión de 94-97°C.

Espectro infrarrojo: 3240 cm⁻¹ (-NH-), 1645 cm⁻¹,
1545 cm⁻¹ (-CONH-), 910 cm⁻¹
(S-benzoato).

15 Se añaden 22,5 g (0,08 moles) de 2-benzoilmercapto-
propionil-β-alanina a una solución de 10,0 g (0,25 moles) de
NaOH en 100 ml de agua y se hidroliza el derivado de β-ala-
nina a 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se acidu-
la con ácido clorhídrico y, después de destilar el ácido ben-
zoico, se concentra para dar 8,8 g de 2-mercaptopropionil-β-
20 alanina, CH₃CHCONH(CH₂)₂COOH.

SH

El producto tiene un punto de fusión de 100-
103°C después de recrystalizado de acetato de etilo.

25 Espectro infrarrojo: 3250 cm⁻¹ (-NH-), 1700 cm⁻¹
(-COOH), 1635 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹
(-CONH-).

Análisis:

Encontrado: C, 40,50; H, 6,29; N, 7,96

30 Calculado : C, 40,68; H, 6,26; N, 7,91



419261

EJEMPLO 9

1 Se añaden 50 g (0,383 moles) de ácido 5-aminocaproico a 200 ml de agua y a la solución se agregan 10 ml de piridina. Después se hace reaccionar el ácido con 66,5 g
 5 (0,383 moles) de cloruro de 2-bromopropionilo y 52,9 g (0,383 moles) de ácido tiobenzoico en la misma forma descrita en el Ejemplo 8 para dar, después de extraer con éter dietílico, ácido 2-benzoilmercaptopropionil-5-aminocaproico como residuo viscoso.

10 Espectro infrarrojo: 3280 cm^{-1} (-NH-), 1660 cm^{-1} ,
 1530 cm^{-1} (-CONH-), 1720 cm^{-1}
 (-COOH), 910 cm^{-1} (S-benzoato).

15 Se hidrolizan 12,4 g de ácido 2-benzoilmercaptopropionil-5-aminocaproico con NaOH de forma similar a la descrita en el Ejemplo 8 para dar 5,2 g de ácido 2-mercaptopropionil-5-aminocaproico, $\text{CH}_3\underset{\text{SH}}{\text{CH}}\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ (p.f. 78-79°C).

20 Espectro infrarrojo: 3240 cm^{-1} (-NH-), 1695 cm^{-1}
 (-COOH), 1630 cm^{-1} , 1560 cm^{-1}
 (-CONH-).

Análisis:

Encontrado: C, 49,26; H, 7,78; N, 6,42

Calculado : C, 49,30; H, 7,82; N, 6,39

EJEMPLO 10

25 Se neutralizan 82,0 g (0,54 moles) de DL-fenilglicina disolviéndolos en 720 ml de solución acuosa de NaOH 2N. Simultáneamente se añaden gota a gota a la solución
 30 93,1 g (0,54 moles) de cloruro de 2-bromopropionilo y 720 ml de solución acuosa de NaOH 2N, a lo largo de una hora, mientras se agita y se enfría con hielo. Durante la adición, el



419261

1 sistema de reacción se mantiene a un pH ligeramente alcalino.
Una vez completada la adición, se retira el baño de hielo y
la mezcla se agita durante 2 horas más. Después la mezcla se
acidula con ácido clorhídrico para precipitar cristales. Los
5 cristales así formados se recuperan por filtración, se lavan
con agua y se secan para dar 147,3 g de 2-bromopropionilfe-
nilglicina (p.f. 144-147°C, rendimiento: 94,8 %).

Espectro infrarrojo: 3200 cm^{-1} (-NH-), 1720 cm^{-1}
(-COOH), 1630 cm^{-1} , 1520 cm^{-1}
10 (-CONH-).

Se disuelven 111 g (0,39 moles) de la 2-bromopro-
pionilfenilglicina así obtenida en 194 ml de solución acuosa
de NaOH 2N. A la solución se añade el filtrado preparado neu-
tralizando 58,9 g (0,43 moles) de ácido tiobenzoico con 214 ml
15 de solución acuosa de NaOH 2N y filtrando la solución neutra-
lizada y después se agita durante la noche. A la mañana si-
guiente, la mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídri-
co para formar un aceite. Este último se extrae con acetato
de etilo y el extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro
20 y se destila a presión reducida para separar el acetato de
etilo y dar 129 g de cristales. Estos cristales se recuperan
por filtración y se lavan con benceno dando 83,8 g de 2-ben-
zoilmercaptopropionilfenilglicina (p.f. 149-151°C, rendimien-
to: 62,9 %).

25 Espectro infrarrojo: 3280 cm^{-1} (-NH-), 1720 cm^{-1}
(-COOH), 1630 cm^{-1} , 1520 cm^{-1}
(-CONH-).

A 34,3 g (0,1 moles) del compuesto S-benzoílico así
obtenido se añaden 170 ml de solución acuosa de amoníaco, hi-
30 drolizando así el compuesto de forma similar a la descrita



419261

1 en el Ejemplo 1 para dar 20,1 g de 2-mercaptopropionilglicina, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CONHCH}_2\text{COOH})\text{SH}$ (p.f. 135-136°C; rendimiento: 84,1%)

5 Espectro infrarrojo: 3260 cm^{-1} (-NH-), 1700 cm^{-1} (-COOH), 1635 cm^{-1} , 1525 cm^{-1} (-CONH-).

Análisis:

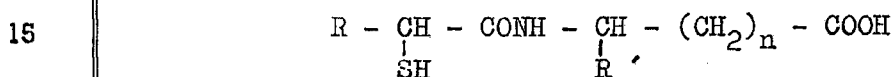
Encontrado: C, 55,17; H, 5,43; N, 5,62

Calculado: C, 55,23; H, 5,48; N, 5,86

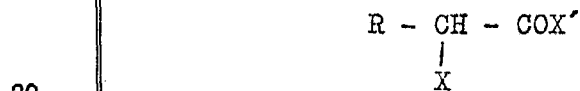
10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos N-(mercaptoacil)aminoácidos de fórmula



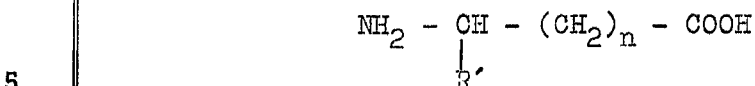
20 donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por radicales alquilo, arilo y aralquilo; R' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por un átomo de hidrógeno y radicales alquilo, arilo y aralquilo y n es un número entero de 0 a 4; cuando n es un número entero de 1 a 4, R y R' son CH₃ y H respectivamente; cuando n es 0, R es CH₃ y R' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CH₃, C₆H₅, C₆H₅CH₂ y (CH₃)₂CHCH₂ o R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por (CH₃)₂CH, C₆H₅, p-Cl-C₆H₅ y C₆H₅CH₂ y R' es H, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar, en un disolvente y en presencia de un agente alcalino, un compuesto representado por la fórmula



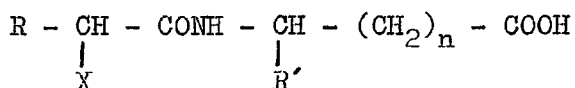
419261



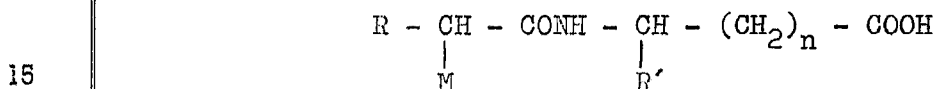
1 donde R es el definido anteriormente y X y X' son independientemente un átomo de halógeno, con un compuesto representado por la fórmula



donde R' y n son los definidos anteriormente, para formar un compuesto representado por la fórmula



10 donde R, R', n y X son los definidos anteriormente, hacer reaccionar este compuesto con una sal de ácido tiobenzoico o de ácido etilxantogénico para formar un compuesto representado por la fórmula



donde R y R' son los definidos anteriormente y M es un miembro seleccionado entre el grupo formado por restos de ácido tiobenzoico y ácido etilxantogénico y someter el compuesto a hidrólisis.

20 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2-Mercaptofenilacetilglicina.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2-Mercaptofenilpropiolilglicina.

25 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es ácido 2-mercaptopropionil-5-aminocaproico.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2-Mercaptopropionilfenilalanina.

419261



1

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 2-Mercaptopropionil fenilglutamicina.

5

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS N-(MERCAPTOSACIL)AMINOACIDOS.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 octubre 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25

30