



253662

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

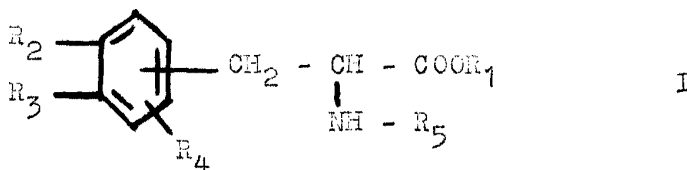
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
FENILALANINA", a favor de la firma suiza J. N. GRIGY A.G.,
domiciliada en BASILIA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos derivados de la
fenilalanina y las sales de los mismos con ácidos y bases,
así como a procedimientos para su preparación.

La nueva clase de compuestos puede ser representada
5. por la fórmula general siguiente:



253662



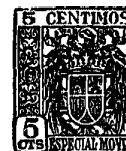
en la que significan

- R_1 hidrógeno, grupos alquilo de bajo peso molecular, como grupos metilo, etilo, propilo, butilo, amilo y hexilo, o el radical bencilo,
5. R_2 el grupo hidroxilo, grupos alcoxi de bajo peso molecular, como grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi y hexiloxi, grupos alcanciloxi de bajo peso molecular, como grupos formiloxi, acetiloxi, propioniloxi y butiriloxi, grupos ariloxi, como grupos fenoxi y fenoxi sustituidos, o grupos arilmetoxi, como grupos benciloxi y benciloxi sustituidos,
10. R_3 grupos carboxi, carbalcoxi de bajo peso molecular, ciano, o carboxamido,
- R_4 hidrógeno, grupos hidroxilo, alquilo de bajo peso molecular, como grupos metilo, etilo, propilo, butilo, amilo, y hexilo, o grupos alcoxi de bajo peso molecular, como grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, y hexiloxi, y
15. R_5 hidrógeno, grupos alcanóilo de bajo peso molecular, como grupos formilo, acetilo, propionilo y butirilo, o el grupo benzoil- o benciloxi-carbonilo.
- 20.

Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente que los nuevos compuestos representan medicamentos valiosos, particularmente medios analgésicos de efecto rápido, de baja toxicidad. Pueden ser administrados por la vía oral o parenteral en forma de los compuestos libres, de sus sales atóxicas con ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, etc., o en forma de sales de metales alcalinos de los carboxilcompuestos

25.

30.



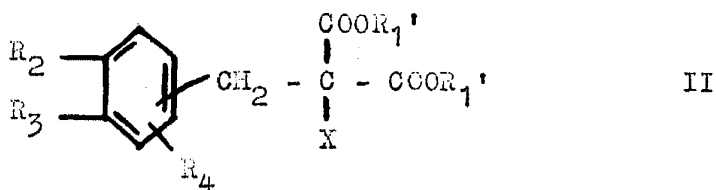
libres. Los nuevos compuestos según el invento pueden ser utilizados terapéuticamente en forma de mezclas racémicas de la forma dextro y levo, como son obtenidos en la síntesis. También pueden ser disociados en las correspondientes modificaciones activas que a su vez pueden llegar a ser empleadas en la terapéutica.

5.

Los nuevos compuestos de fórmula general I pueden ser obtenidos de diferentes maneras.

10.

a) Pueden ser preparados mediante hidrólisis y descarboxilación simultáneas o sucesiva de ésteres scilamidomalónicos, substituidos de modo apropiado, de fórmula general



en la que signifiquen

R₁' un radical alquilo de bajo peso molecular, o el radical bencilo,

15.

X un radical scilamido o scilimido, y

R₂, R₃ y R₄ tienen la significación antes indicada.

20.

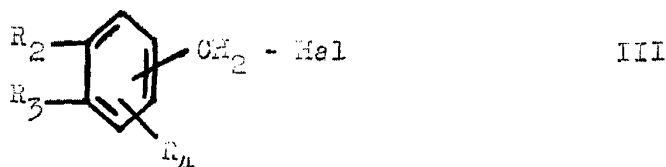
En la fórmula general II pueden significar R₁' vg. el grupo etilo o metilo, y X el grupo formamido, acetamido, benzamido, ftalimido y benciloxycarbonilamino. La descarboxilación puede tener lugar, cuando ya estén hidrolizados tanto los grupos de ésteres, como asimismo los grupos amido o imido, o después de hidrólisis parcial de los grupos de ésteres solos. En este caso son obtenidos compuestos de fórmula general I con el grupo amino libre por hidrólisis ulterior después de la descarboxilación.

25.

288662

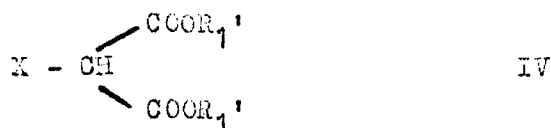


Mediante condensación de compuestos de halógenometilo de fórmula general



en la que R_2 , R_3 , R_4 y Hal tienen el significado antes indicado, con compuestos de metal de ésteres acilamido o acilimido-malónicos de fórmula general

5.



en la que R_1' y X tienen el significado antes indicado, son obtenidas materias de partida de fórmula general II.

Es claro que en consideración de las condiciones reacc-

10.

cionales de algunos métodos de preparación de compuestos de fórmula general I, los grupos de ésteres R_3 inicialmente presentes, los grupos aciloxi R_2 , los grupos N-acilo R_5 y, eventualmente, asimismo los grupos ciano- o carboxamido R_3 y hasta los grupos etéreos R_2 , no o sólo con dificultad quedan conservados invariables durante las reacciones. Por esta

15.

razón en algunos casos es recomendable, preparar ésteres, aciloxicompuestos y compuestos de N-acilo de fórmula general I mediante esterificación de los grupos carboxilo libres, o mediante acilación de compuestos con uno o dos grupos hidroxilo libres y/o un grupo amino libre. Por otra parte, pueden

20.

ser hidrolizados compuestos de fórmula general I con un grupo ciano R_3 parcial o totalmente en compuestos con un grupo carboxamido o carboxilo R_3 . También pueden ser transformados



5-
253662

compuestos con un grupo etéreo R_2 o un grupo N-acilo que en el transcurso de la preparación han quedado invariados, mediante hidrólisis, o en el caso de por ejemplo éteres bencílicos mediante hidrógenólisis en otros compuestos de fórmula general I.

5.

La preparación de los compuestos según la invención es más detenidamente descrita en los ejemplos siguientes. Al efecto, los ejemplos sirven para la ilustración de los procedimientos aplicados y no limitan la invención a las reacciones especialmente descritas en los mismos.

10.

Las partes significan en ellos partes en peso. Estas se comportan con respecto a las partes en volúmen, como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

15.

EJEMPLO 1.

a) ácido 5-clorometil-2-metoxi-benzoico

152,1 partes de ácido o-metoxi-benzoico (1 mol) son suspendidas en 750 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. A la mezcla se añade a una temperatura de 5 a 10° 87,5 partes de solución de formaldehído al 37%, saturando esta mezcla con ácido clorhídrico gaseoso. El frasco es cerrado, y se deja reposar la mezcla reaccional durante dos días a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo se cristaliza de la mezcla reaccional ácido 5-clorometil-2-metoxi-benzoico. Punto de fusión 97-98° después de la recristalización de benceno.

20.

25.

b) Dietiléster acetamido-3-carboxi-4-metoxibencil7-malónico

Una solución de 26,2 partes (0,4 mol) de etilato sódico en alcohol absoluto es preparada por disolución de 9,2 partes (0,4 átomos-gramo) de sodio en 175 partes en volumen

30.

253662



- de alcohol. La solución es enfriada a 50° y se adiciona 434 partes (2 moles) de malonato de dietil-acetamido, disueltas en 20 partes en volumen de etanol. La mezcla es agitada durante 15 minutos a una temperatura de 50° , adicionando entonces de una vez una solución de 41,4 partes (0,2 mol) de ácido 5-clorometil-2-metoxi-benzoico, disuelto en 100 partes en volumen de alcohol, seguidamente se hierve al reflujo bajo agitación durante 12 horas y se deja reposar durante la noche. El alcohol es separado por destilación al vacío, el residuo es disuelto en 250 partes en volumen de agua, la solución es ajustada al pH 6,5 extraída con éter y secada sobre sulfato sódico. El éter es eliminado por evaporación, el jarabe viscoso remanente es disuelto en bicarbonato sódico y extraído con benceno, para eliminar el malonato de acetamido no transpuesto. La solución de bicarbonato entonces es acidulada con ácido clorhídrico diluido y da un precipitado de dietiléster acetamido-5-carboxi-4-metoxibencil7-malónico. Punto de fusión después de la recristalización de benceno: 117° .

- De modo análogo es obtenido dietiléster formenido-(5-carboxi-4-metoxibencil)-malónico; punto de fusión $146-147^{\circ}$ después de recristalización de benceno.

c) clorhidrato de 3-carboxi-4-metoxifenilalanina.

- 7 partes (0,02 mol) de dietiléster acetamido-5-carboxi-4-metoxibencil7-malónico son hervidos durante 12 horas al reflujo con una mezcla de 45 partes de agua y 5 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla reaccional es evaporada al vacío a sequedad y el residuo cristalino es recristalizado de alcohol isopropílico hasta constancia del punto de fusión. Punto de fusión $215-216^{\circ}$ bajo descomposición. El mismo compuesto es obtenido, si



1. etiléster acetamidocianacético es transformado con ácido 5-clorometil-2-metoxibenzoico de modo análogo al Ejemplo I b), e hidrolizado según el Ejemplo I c), o
2. ácido acetamido-(3-carboxi-4-metoxi-bencil)-malónico es hidrolizado. Este es preparado del modo siguiente:
5. alfa) Dibenciléster acetamido-3-carboxi-4-metoxibencil7-malónico.
- Malonato de dibencilacetamido es preparado por reesterificación de dietiléster acetamidomalónico con alcohol bencílico según el procedimiento de H.A. Snyder y E.S. Matteson (Journ. Am. Chem. Soc. 79, 2217 (1957)). Dibenciléster acetamido-malónico es alquilado según el ejemplo 1 b) mediante agitación y ebullición al reflujo de 1 mol de malonato de dibencilo con 1 mol de cloruro de 3-carboxi-4-metoxibencilo en presencia de 2 equivalentes de etilato sódico en una mezcla de alcohol y benceno. Después de una ebullición de 9 horas al reflujo la mezcla reaccional presenta reacción neutra. Es evaporada al vacío, diluida con agua, y acidulada al congo. La capa oleaginosa es recogida en éter, la solución etérea es lavada con agua y extraída con solución de bicarbonato sódico. La solución de bicarbonato sódico es acidulada al congo y el aceite segregado es recogido otra vez en éter, la solución etérea es secada y evaporada a sequedad al vacío. El aceite remanente presenta un índice de refracción de 1,5271 con 24°.
10. beta) Ácido acetamido-3-carboxi-4-metoxibencil7-malónico
15. 10 partes (0,02 mol) de dibenciléster acetamido-3-carboxi-4-metoxibencil7-malónico son disueltas en 100 partes en volumen de alcohol, e hidrogenadas a una presión de unas 20 atmósferas con ayuda de 5 partes de carbón de paladio al 10%. La cantidad de hidrógeno calculada es absorbida después
- 20.
- 25.
- 30.



253662

de sacudir durante media hora. La mezcla es filtrada, evaporada a sequedad y el residuo oleaginoso-cristalino es recristalizado dos veces de mezcla de agua y alcohol; punto de fusión 181-183°. Este punto de fusión es idéntico al del material aislado de la saponificación de dietiléster acetamido--β-carboxi-4-metoxibencil-malónico según el Ejemplo 12 a). Una mezcla de estas dos preparaciones no da ninguna depresión del punto de fusión.

5.

E J E M P L O 2.

10.

a) dietiléster formamido-β-carboxamido-4-metoxibencil-malónico.

73 partes de dietiléster formamido-β-carboxi-4-metoxibencil-malónico (obtenido según el ejemplo 1 b) son disueltas en 150 partes en volumen de benceno. A la solución que resulta son adicionadas 3 partes de cloruro de tionilo (10% de exceso). La mezcla es hervida al reflujo durante 10 horas y evaporada a sequedad para eliminar cloruro de tionilo en exceso. El residuo es recogido en benceno y la solución es saturada con amoníaco gaseoso. El dietiléster formamido-β-carboxamido-4-metoxibencil-malónico se cristaliza. La mezcla reaccional es filtrada. La torta de filtración es lavada con agua y recristalizada de una mezcla de isopropanol y agua. Punto de fusión 130-131°.

15.

20.

b) Acido formamido-β-carboxamido-4-metoxibencil-malónico

3,5 partes (0,01 mol) de dietiléster formamidomalónico son adicionadas a 8 partes en volumen de hidróxido sódico 2,5-n (0,02 mol) y calentadas durante 20 minutos en un baño maría (al cabo de 5 minutos ha quedado todo disuelto); seguidamente es enfriado y acidulado al congo con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado es recristalizado de agua. Funde a 184-185°.

25.

30.

-9- 253662



c) 3-carboxi-N-formil-4-metoxifenil-alanina

5. 6 partes de ácido formamido- β -carboxamido-4-metoxibencilo- γ -malónico son hervidas durante 7 horas en una mezcla de 90 partes en volumen de etanol/agua (1:1). La mezcla es evaporada al vacío. El residuo siruposo cristaliza de éter a temperatura de baño de hielo. Funde a 118-119° después de recristalización de etanol.

d) clorhidrato de 3-carboxamido-4-metoxifenilalanina

10. 4 partes de 3-carboxamido-N-formil-4-metoxifenilalanina son hervidas al reflujo durante 7 horas con 200 partes en volumen de ácido clorhídrico 0,1-n. La mezcla reaccional es evaporada a sequedad al vacío. El residuo oleaginoso cristaliza de una mezcla de éter y etanol. La recristalización de alcohol produce el clorhidrato de 3-carboxamido-4-metoxifenilalanina.
15. Punto de fusión 243-244°.

e) 3-carboxamido-4-metoxifenil-alanina

20. 13 partes de malonato de formamido- β -carboxamido-4-metoxibencilo- γ son hervidas al reflujo durante 20 horas en una mezcla de 150 partes en volumen de etanol y 150 partes en volumen de agua. Los disolventes son eliminados por evaporación al vacío. El residuo es adicionado etanol y la mezcla es calentada. El producto cristalino es separado por filtración y recristalizado de etanol. Punto de fusión 270°.

EJEMPLO 3.

25. Clorhidrato de 3-carboxitirosina

30. 1,5 partes de clorhidrato de 3-carboxi-4-metoxifenilalanina (preparado según el ejemplo 1) son hervidas al reflujo durante 14 horas con 20 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla reaccional es concentrada al vacío y el residuo es recristalizado de una mezcla de etanol

253662



y metanol. Punto de fusión 250-251°.

EJEMPLO 4.

Clorhidrato de etiléster 2-amino-3-(3'-carboxi-4'-hidro-
xifenil)-propiónico

5. 1,5 partes de clorhidrato de 3-carboxitirosina, pre-
parado según se describe en el ejemplo 2, son disueltas en
50 partes en volumen de alcohol etílico y la solución es
saturada en un recipiente a presión con ácido clorhídrico
gaseoso. Después de estar en reposo durante 12 días a tempe-
ratura ambiente la mezcla reaccional es evaporada al vacío
10. y el residuo es recristalizado de una mezcla de acetato de
etilo y alcohol. Punto de fusión 207-209°.

EJEMPLO 5.

Clorhidrato de etiléster 2-amino-3-(3'-carboxi-4'-metoxi-
fenil)-propiónico

15. 3 partes del clorhidrato de fenilalanina sustituido
(según el ejemplo 1 c) son disueltas en 60 partes en volumen
de etanol absoluto y la solución es saturada con ácido clor-
hídrico gaseoso. La mezcla es dejada en reposo durante 3 días
20. a temperatura ambiente y entonces evaporada al vacío. El residuo
cristalino es recristalizado de acetato de etilo; punto de
fusión 175°.

EJEMPLO 6.

a) Metiléster 5-bromometil-2-fenoxibenzoico

25. Una mezcla de 19,2 partes de N-bromosuccinimida, 120
partes en volumen de tetracloruro de carbono seco, 24,8
partes de benzoato de metil-2-fenoxi-5-metilo y 4 partes de
peróxido de benzoílo son hervidas al reflujo durante 8 horas.
Después del enfriamiento se separa la succinimida por filtra-
30. ción, lavándola con tetracloruro de carbono. El filtrado es

- 11 -

253662



5. lavado con una solución de bisulfito sódico, secado sobre sulfato magnésico y el disolvente es eliminado por evaporación. El residuo es disuelto en benceno, cromatografiado en una columna de óxido de aluminio y eluido con benceno. El benceno es eliminado por evaporación al vacío. Queda remanente un residuo oleaginoso.

b) Dietiléster acetamido- β -carbometoxi-4-fenoxibencil γ -malónico

10. Se prepare una solución de etilato sódico a base de 2,3 partes de sodio y 100 partes en volumen de alcohol absoluto. A esta solución son adicionadas 21,7 partes de acetamidomalonato de dietilo y al cabo de unos pocos minutos 31,5 partes de benzoato de metil-5-bromometil-2-fenoxi en 50 partes en volumen de benceno. La mezcla es hervida durante 5 horas al reflujo y dejada reposar durante la noche a temperatura ambiente. El bromuro sódico es separado por filtración y los disolventes son evaporados al vacío. Al residuo se añade metanol y la solución es colocada en la nevera. Al cabo de dos semanas cristaliza el dietiléster acetamido- β -carbometoxi-4-fenoxibencil γ -malónico y es recristalizado de alcohol isopropílico. Punto de fusión 99-102°.

c) Clorhidrato de β -carboxi-4-fenoxifenilalanina

25. 5 partes de éster malónico bruto, obtenido del modo antes descrito, son hervidas al reflujo durante 96 horas con 65 partes en volumen de ácido clorhídrico 4-n. La mezcla reaccional es enfriada, extraída con éter y evaporada a sequedad. El residuo es disuelto en agua y el pH de la solución es ajustado con una solución de acetato sódico a 4,5. El precipitado es separado por filtración, disuelto en ácido clorhídrico 2-n y filtrado. Por adición de alcohol es precipitado

30.

253662



un cuerpo no identificado de alto punto de fusión. La solución es evaporada a sequedad y el residuo es recrystalizado de alcohol isopropílico y agua. Punto de fusión $178-180^{\circ}$.

E J E M P L O 7.

5. a) Metiléster 5-bromometil-2-propoxibenzoico

83 partes (0,5 mol) de metiléster 5-metilsalicílico son adicionadas a una solución de etilato sódico alcohólico, preparado por disolución de 11,5 partes (0,5 átomos-gramo) de sodio en 400 partes en volumen de alcohol absoluto. 62 partes (0,5 mol) de bromuro de n-propilo son añadidas a gotas; la mezcla es agitada, hervida durante 8 horas al reflujo, enfriada, diluída con agua extraída con éter. Los extractos etéreos son lavados con solución de hidróxido sódico al 5%, secados sobre sulfato sódico anhidro y evaporados. Metiléster 5-metil-2-propoxibenzoico destila bajo 1,4 mm de presión a $130-132^{\circ}$.

62 partes (0,3 mol) de metiléster 5-metil-2-propoxibenzoico son disueltas en 600 partes en volumen de tetracloruro de carbono seco. 54 partes de N-bromosuccinimida y 12 partes de peróxido de benzoílo son adicionadas a la solución formada. Después de una agitación durante 11 horas al reflujo se decolora la mezcla reaccional. Es filtrada y evaporada al vacío. El aceite que se ha originado es disuelto en benceno y cromatografiado con ayuda de óxido de aluminio. El eluato es evaporado al vacío y el residuo es destilado. Después de dos destilaciones se obtiene el metiléster 5-bromometil-2-propoxibenzoico. Punto de ebullición $1,2^{170-175^{\circ}}$.

b) Dietiléster acetamido-3-carbometoxi-4-propoxibencilmalónico

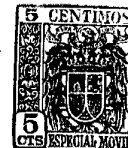
3,4 partes (0,15 mol) de sodio son disueltas en 100 partes en volumen de etanol absoluto. A la solución que resulta es adicionada, primero, una solución de 31,3 partes

-13-

253662



- (0,15 mol) de dietiléster acetamidomalónico en 150 partes en volumen de alcohol absoluto y, seguidamente, una solución de 28 partes (0,15 mol) de metiléster 5-bromometil-2-propoxibenzoico en 150 partes en volumen de alcohol absoluto. La mezcla es hervida bajo agitación durante 20 horas al reflujo, enfriada, vertida en agua y ajustada por acidificación al pH 6,5. La capa oleaginosa es extraída mediante éter y los extractos son secados sobre sulfato sódico anhidro. La solución etérea es concentrada, el aceite remanente es disuelto en benceno/hexano (1:1) y cromatografiado sobre óxido de aluminio. Es eluido mediante benceno. La fracción principal produce después de la evaporación dietiléster acetamido-3-carbometoxi-4-propoxibencilmalónico.
- 5.
- 10.
- c) N-acetil-3-carboxi-4-propoxifenilalanina
15. Una mezcla de 22 partes de dietiléster acetamido-3-carbometoxi-4-propoxibencilmalónico, 50 partes en volumen de alcohol y 50 partes en volumen de hidróxido sódico 6-n son hervidas durante 2 horas al reflujo. (Después de una ebullición de 10 minutos al reflujo se segrega de la mezcla reaccional un precipitado). La mezcla reaccional es enfriada, diluida con agua y acidulada al congo por acidificación con ácido clorhídrico concentrado. El producto cristalino es separado por filtración y recristalizado de alcohol acuoso. Punto de fusión 145-146°.
- 20.
- d) Clorhidrato de 3-carboxi-4-propoxifenilalanina
25. N-acetil-3-carboxi-4-propoxifenilalanina es hervida al reflujo durante 4 horas con ácido clorhídrico 1,2-n. De la mezcla reaccional resulta una prueba de cloruro de hierro positiva (grupo hidroxilo fenólico). Es evaporada a sequedad, el residuo es disuelto en una cantidad mínima de agua, la solución es filtrada y el filtrado es evaporado. El residuo
- 30.



253662

cristalino es recristalizado de alcohol isopropílico. Punto de fusión 216-217°.

EXPERIMENTO 8.

a) 3-clorometil-2,6-dimetoxibenzonitrilo

5. 16,5 partes de 2,6-dimetoxibenzonitrilo son mezcladas bajo enfriamiento con 75 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado y 9 partes en volumen de formaldehído al 37%. La mezcla es saturada con ácido clorhídrico gaseoso, a cuyo efecto la temperatura es mantenida por debajo de 10° y entonces es agitada durante 3 horas a 10°. La mezcla reaccional es filtrada y el producto es secado. Entonces el producto es recristalizado de mezcla de n-hexano y benceno (9:1) y luego de ciclohexano. Punto de fusión 91-92°.
- 10.

b) Dietiléster acetamido- β ,4-dimetoxi-3-cianobencilo γ -malónico

15. cc
20. A una solución de 2,8 partes de sodio en 150 partes en volumen de alcohol absoluto se adiciona 25,5 partes de malonato de dietilacetamido y seguidamente una solución de 25,2 partes de 3-clorometil-2,6-dimetoxi-benzonitrilo en 75 partes en volumen de benceno. La mezcla es hervida al reflujo durante 7 horas, dejada reposar durante la noche a temperatura ambiente, y filtrada. El alcohol es separado por destilación, el residuo es recogido en benceno, separado del cloruro sódico; el filtrado es diluido con hexano hasta el enturbiamiento y dejado reposar para la cristalización. La recristalización de benceno da un producto analíticamente puro. Punto de fusión 132-133°.

c) Clorhidrato de 2,4-dimetoxi-3-cianofenilalanina

25. 6,0 partes de malonato de dietilacetamido- β -ciano- γ -2,4-dimetoxi-bencilo γ son hervidos al reflujo durante 6 horas

- 15 - 253662



con 40 partes en volumen de ácido clorhídrico 6-n. La solución es evaporada al vacío y el residuo es recristalizado de isopropanol. Punto de fusión 224° (bajo descomposición).

EJEMPLO 9.

5. a) Acido 5-clorometil-2-metoxi-3-metilbenzoico

29 partes de ácido 2-metoxi-3-metilbenzoico son clorometiladas según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Después de estar en reposo durante 4 horas a temperatura ambiente cristaliza el ácido 5-clorometil-2-metoxi-3-metilbenzoico; es separado por filtración y recristalizado de benceno. Punto de fusión 186-187°.

10.

b) Dietiléster acetamido- β -carboxi-4-metoxi-5-metilbencil- γ -malónico

15.

La alquilación de dietiléster acetamidomalónico con ácido 5-clorometil-2-metoxi-3-metilbenzoico tiene lugar del mismo modo como está descrito en el ejemplo 1 b). El dietiléster acetamido- β -carboxi-4-metoxi-5-metilbencil- γ -malónico es obtenido en la elaboración final como aceite viscoso que durante el enfriamiento después de cubierto con capa de agua cristaliza al frote. Después de la recristalización de etanol funde a 225-226°.

20.

c) 3-carboxi-5-metiltirosina

25.

3 partes de dietiléster acetamido- β -carboxi-4-metoxi-5-metilbencil- γ -malónico son hervidas al reflujo durante 70 horas con 50 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla reaccional es enfriada, después de lo cual se cristaliza de la solución el clorhidrato del aminoácido. Funde a 256-257° después de la recristalización de alcohol isopropílico. La 3-carboxi-5-metiltirosina es precipitada de la solución, cuando una solución acuosa del clorhidrato es ajusta-

30.



253362

de mediante adición de lejía a un pH de 6,5. Punto de fusión 271-272°.

EJEMPLO 10.

a) diétiléster acetamido- β -carbonatoxi-4-hidroxibencil γ -malónico

5.

21,7 partes de diétiléster acetamidomalónico son introducidas en una solución de 4,3 partes de sodio en 100 partes en volumen de alcohol absoluto. La solución es agitada durante 30 minutos a 60° y seguidamente evaporada a sequedad al vacío. La eliminación total del alcohol tiene lugar por

10.

destilación de dos veces con benceno. El residuo es disuelto en 150 partes en volumen de dimetilformamida, la solución es introducida a gotas a temperatura ambiente en una solución enfriada de 20,1 partes de metiléster 5-clorometilsalicílico,

15.

en 100 partes en volumen de dimetilformamida, la mezcla es agitada durante 20 horas a temperatura ambiente, siendo entonces vertida sobre hielo y filtrada después de un enfriamiento de 6 horas. El producto bruto es secado y recristalizado, primero, de isopropanol al 50% y, después, dos veces de isopropanol al 100%. Punto de fusión 127-129°.

20.

b) Clorhidrato de β -carboxitirosina

1,5 partes de diétiléster acetamido- β -carbonatoxi-4-hidroxibencil γ -malónico son hervidas al reflujo durante 14 horas con 25 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. La evaporación de la mezcla reaccional al vacío y recristalización del residuo de una mezcla de etanol y metanol produce 1 parte de clorhidrato de β -carboxitirosina. Punto de fusión 260-261°.

25.

Este producto es idéntico al descrito en el ejemplo 3.



-17-

253662

EJEMPLO 11.

a) Acido 5-clorometil-2-etoxibenzoico

55,2 partes de ácido o-etoxibenzoico son clorometiladas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a). Después de haber estado en reposo durante 24 horas a una temperatura ambiente se agrega un aceite que es extraído con benceno. El extracto es lavado dos veces con agua y secado sobre cloruro de calcio. Después de evaporado el benceno el residuo queda remanente como residuo cristalino el ácido 5-clorometil-2-etoxi-benzoico. Punto de fusión 51-52° después de recristalización de una mezcla de benceno y hexano.

b) Dietiléster acetamido-3-carboxi-4-etoxibencil-malónico

Acido 5-clorometil-2-etoxibenzoico es transpuesto bajo las mismas condiciones reaccionales como se describe en el ejemplo 1 b) con dietiléster acetamidomalónico. El dietiléster acetamido-3-carboxi-4-etoxibencil-malónico es obtenido como cuerpo sólido cristalino que funde después de recristalización de acetato de etilo a 133-134°.

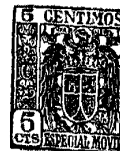
c) Clorhidrato de 3-carboxi-4-etoxifenilalanina

4 partes de dietiléster acetamido-3-carboxi-4-etoxibencil-malónico son hervidas al reflujo durante 12 horas en una mezcla de 2,5 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado y 22,5 partes en volumen de agua. La mezcla reaccional es concentrada y el residuo cristalino es recristalizado de alcohol isopropílico. Punto de fusión 205-207°.

EJEMPLO 12.

a) Acido acetamido-3-carboxi-4-metoxibencil-malónico

5 partes de dietiléster acetamido-3-carboxi-4-metoxibencil-malónico, preparado como se describe en el ejemplo 1 b), son hervidas al reflujo durante 4 horas con hidróxido



253662

sódico al 10%. La mezcla reaccional es enfriada y ajustada con ácido clorhídrico diluido al pH de 3, a cuyo efecto se precipita ácido acetamido- β -carboxi-4-metoxibencil- γ -malónico. Este es recristalizado de ácido acético diluido y funde a 192-19

5. b) N-acetil- β -carboxi-4-metoxifenilalanina

5 partes del derivado de ácido malónico antes descrito son hervidas al reflujo durante 24 horas con alcohol al 50%. La mezcla reaccional es concentrada a un residuo siruposo que cristaliza después de la edición de éter. Funde a 70-71° después de la recristalización de una mezcla de etanol y éter.

10.

EJEMPLO 13.

N-acetil- β -ciano-2,4-dimetoxifenilalanina

10 partes del malonato obtenido según el ejemplo 6 b) son hervidas al reflujo, primero, durante 1/2 hora con 60 partes en volumen de hidróxido sódico 2,5-n. Por edición de ácido clorhídrico diluido la solución queda hecha aproximadamente 1-n con respecto a ácido clorhídrico, siendo hervida durante 16 horas al reflujo. La solución es evaporada a sequedad; se adiciona agua y se separa por filtración el residuo insoluble. El filtrado es evaporado a sequedad, a cuyo efecto queda remanente la N-acetil- β -ciano-2,4-dimetoxifenilalanina que funde después de recristalización de agua a 202-203°.

15.

20.

EJEMPLO 14.

N-acetil- β -(4'-acetiloxi- β' -carboxifenil)-alanina

1 parte de clorhidrato de β -carboxitirosina, obtenido del modo descrito en el ejemplo 2 u 3, es disuelta en una mezcla de 5 partes en volumen de ácido acético y 5 partes en volumen de anhídrido acético al reflujo, siendo entonces calentada durante 3 horas a 50-60°. El residuo siruposo que es obtenido después de la evaporación de la solución al vacío,

25.

30.

- 19 -

253662



cristaliza al frote bajo éter. Es lavado repetidas veces con éter y recristalizado de una mezcla de acetato de etilo y alcohol isopropílico. El producto así obtenido funde a 90° (bajo descomposición).

5. EJEMPLO 15.

a) Metiléster 3-bromometil-2-metoxibenzoico

Una mezcla de 35,6 partes de N-bromosuccinimida, 36 partes de metiléster 3-metil-2-metoxibenzoico, 9 partes de peróxido de benzóilo y 200 partes en volumen de tetracloruro de carbono es agitada y hervida durante 12 horas al reflujo. Succinimida no transformada es separada por filtración y lavada con tetracloruro de carbono. El filtrado y las eluciones de lavado son cogulados y evaporados al vacío con residuo oleaginoso que es disuelto en benceno y cromatografiado sobre óxido de aluminio. El percolado es evaporado al vacío y el aceite que se ha originado es destilado. El metiléster 3-bromometil-2-metoxibenzoico destila a 125° bajo 1,6 mm de presión.

b) Dietiléster acetamido-3-carbonatoxi-2-metoxibencil-malónico

20. Metiléster 3-bromometil-2-metoxibenzoico es utilizado de la misma manera como se describe en el ejemplo 6 b) para la alquilación de dietiléster acetamido-malónico. La mezcla reaccional es hervida durante 24 horas al reflujo y da, después de la elaboración final un jarabe espeso. 25. El dietiléster acetamidomalónico es purificado sobre una columna de óxido de aluminio.

c) Clorhidrato de 3-carboxi-2-metoxifenilalanina

30. Se hidroliza dietiléster acetamido-3-carbonatoxi-2-metoxibencil-malónico durante 20 horas con ácido clorhídrico 1,2-n. Por evaporación de la mezcla reaccional al vacío

253662



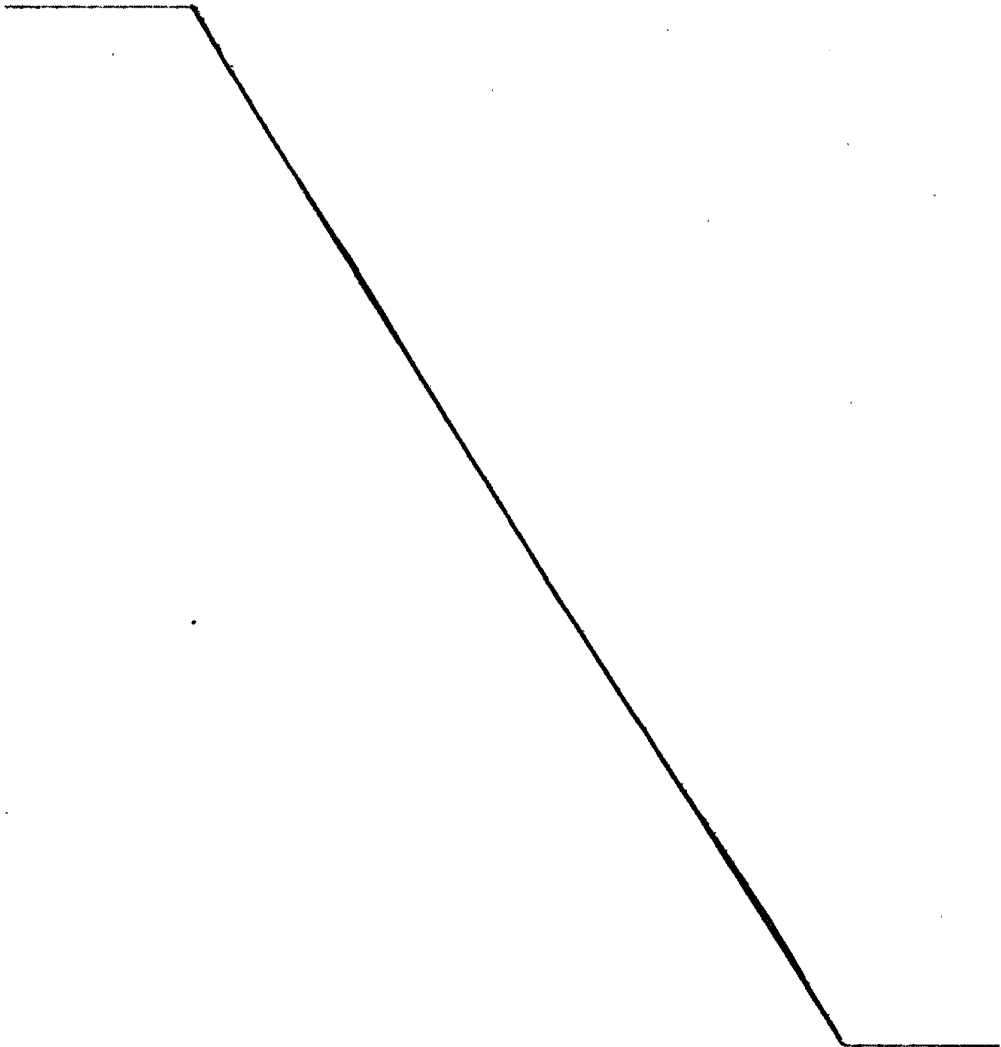
se obtiene un residuo cristalino que es recristalizado de una mezcla de alcohol isopropílico y alcohol etílico. El producto puro funde, después de recristalización a 192°.

5.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieren en detalles de la indicada o título de ejemplo, a las cuales concederé igualmente la protección que se recibe. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

10.

= . =





-21-

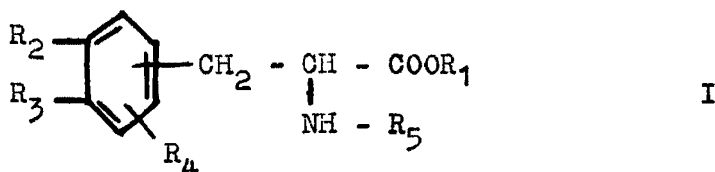
253662

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades estadounidense N^o 775 719 del 24 de noviembre de 1958 y suiza N^o 80 413 del 9 de noviembre de 1959, existiendo en ambas unidades de invención:

5.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de la fenilalanina, de fórmula general

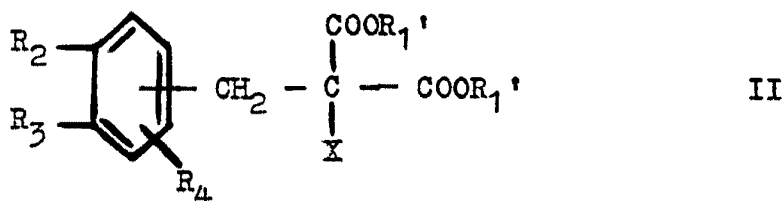


en la que significan

10. R₁ hidrógeno, grupos alkilo de bajo peso molecular, o el grupo bencilo,
- R₂ el grupo hidroxilo, grupos alcoxi o alcanoiloxi de bajo peso molecular, radicales ariloxi o grupos arilmetoxi,
15. R₃ grupos carboxi, grupos carbalcoxi de bajo peso molecular, ciano, o carboxamido,
- R₄ hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alkilo de bajo peso molecular, o grupos alcoxi de bajo peso molecular, y
20. R₅ hidrógeno, grupos alcanoiló de bajo peso molecular, o radicales benzóilo o benciloxi-carbonilo,



caracterizado porque se hidrolizan ésteres acilamidomalónicos substituídos de fórmula general



en la que significan R_1' un radical alquilo de bajo peso molecular, o el radical bencilo, X un radical acilamido o acilimido, y

5.

R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada, y porque se decarboxila simultánea o sucesivamente.

2. Procedimiento para la preparación de derivados de la fenilalanina.

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una de sus caras.

Madrid, a 23 de noviembre de 1.959

J. R. GEIGY A. G.

p. a.

J. R. GEIGY A. G.
 J. R. GEIGY A. G.

tr : jpt
 R/.ag.
 M: rm.