

25 36 63



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

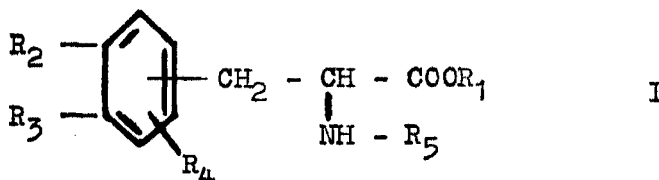
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA FE
NILALANINA", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY A. G.,
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la fenilalanina y sus sales con ácidos y bases, así como a procedimientos para su preparación.

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





25 36 43

en la que significan

- R₁ hidrógeno, grupos alkilo de bajo peso molecular, como grupos metilo, etilo, propilo, butilo, amilo y hexilo, o el radical bencilo:
5. R₂ el grupo hidroxilo, grupos alcoxi de bajo peso molecular, como grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi y hexiloxi, grupos alcanoiloxi de bajo peso molecular, como grupos formiloxi, acetiloxi, propioniloxi y butiriloxi, grupos ariloxi, como grupos fenoxi y fenoxi substituídos o grupos arilmetoxi, como grupos benciloxi y benciloxi substituídos;
10. R₃ grupos carboxi, grupos carbalcoxi, ciano- o carboxamido, de bajo peso molecular;
- R₄ hidrógeno, grupos hidroxilo, alkilo 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. R₅ hidrógeno, grupos alcanóilo de bajo peso molecular, como grupos formilo, acetilo, propionilo y butirilo, o el grupo benzoílo, o benciloxi-carbonilo.
- 20.

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

25.

30.

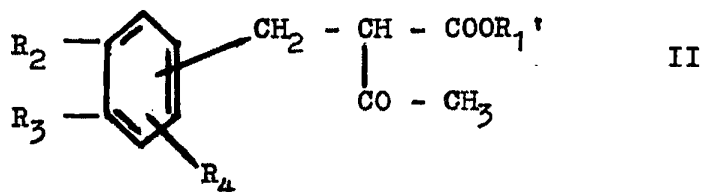
25 36 63



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

Los nuevos compuestos de fórmula general I pueden ser obtenidos de distinta manera.

10. A) Según la reacción de Schmidt son transformados ésteres alfa-bencilacetoacéticos sustituidos de fórmula general

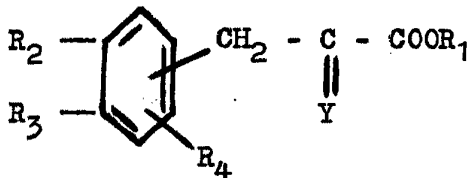


15. en la que R_1' , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada, mediante tratamiento con ácido hidronítrico en los ácidos alfa-acetamido-beta-fenilpropiónicos sustituidos o sus ésteres de fórmula general I que son transformados, en caso deseado, por hidrólisis en compuestos con grupo amino libre en posición alfa.

20. B) Compuestos de fórmula general I pueden ser obtenidos, asimismo, mediante reducción de derivados de ácido beta-fenilpropiónico sustituidos de fórmula general

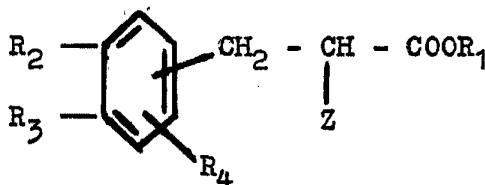


25 36 68



III

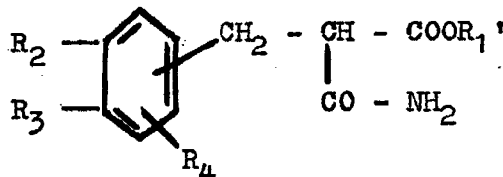
o



IV

en que significan

- Y un grupo bivalente que contiene nitrógeno que puede ser transformado por reducción o disociación reductora, en el grupo amino, como vg. el grupo imino, grupo oximino, grupos bencilimino o fenilhidrazono;
5. Z un grupo monovalente que contiene nitrógeno que puede ser transformado por reducción o disociación reductora en el grupo amino, como vg. el grupo nitro, azido, o dibencilamino, y
10. R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado antes indicado.
- C) Esteres bencilmalonamídicos substituídos de fórmula general

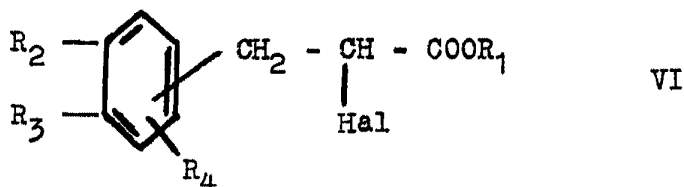


V



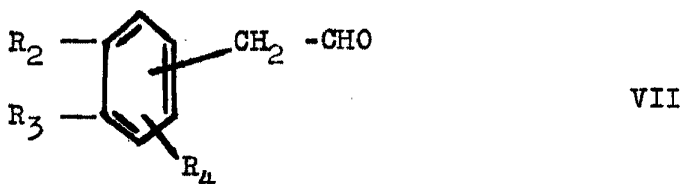
en la que R_1' , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado, pueden ser tratados con una hipohalogenita al calina según Hofmann. Bajo hidrólisis simultánea del grupo de éster son obtenidos compuestos de fórmula general I.

5. D) Compuestos de fórmula general I pueden ser obtenidos, además, a base de ácidos alfa-halogeno-beta-fenilpropiónicos sustituidos y sus ésteres de fórmula general



10. en la que Hal significa un átomo de bromo, cloro o yodo, y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado, mediante tratamiento directo con amoníaco o por reacción con una sal de una imida de ácido dicarboxílico o diacilimida, ventajosamente con ftalimida-potasio y subsiguiente disociación hidrolítica de la agrupación imido, por ejemplo con ácido sulfúrico.

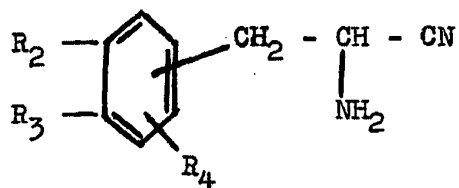
15. E) Compuestos de fórmula general I también pueden ser obtenidos mediante tratamiento de aldehidos de fórmula general





663

en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado facilitado en la fórmula I, con un cianuro de metal alcalino y amoníaco o una sal de amonio. La hidrólisis de los productos intermedios de aminonitrilo de fórmula general

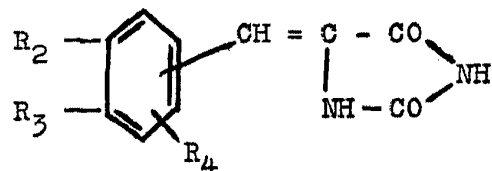


VIII

5. conduce a compuestos de fórmula general I.

F) Otro método para la preparación de los compuestos de fórmula general I consiste en la reducción y subsiguiente hidrólisis, o en la disociación reductora de compuestos heterocíclicos fácilmente accesibles, o sea de 4-bencilidendi-dantoínas de fórmula general

10.

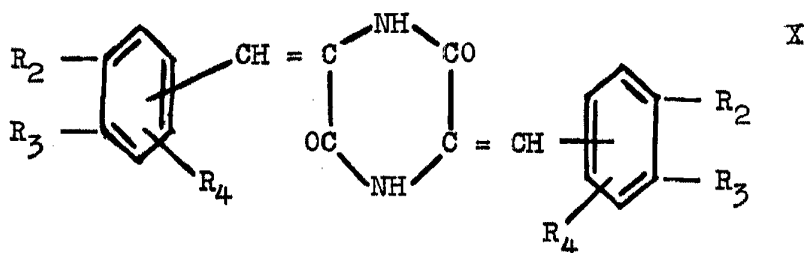


IX

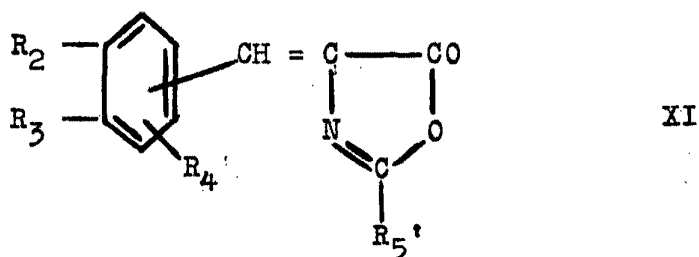
de 3,6-bis-benciliden-2,5-diceto-piperazinas substituídas de fórmula general

= 7 =

25 3565



o. de 4-benciliden-oxazolonas substituidas de fórmula general

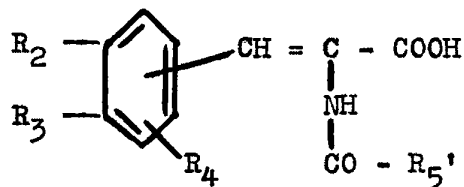


en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes y R_5' significa un grupo alquilo de bajo peso molecular, o el radical fenilo.

5. La reducción en bencilcompuestos substituidos puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante amalgama sódica y solución de hidróxido sódico o estaño y ácido clorhídrico, pudiendo efectuarse la hidrólisis vg. con ácido clorhídrico y la disociación reductora con ácido yodhídrico en presencia o ausencia de fósforo rojo. No obstante, es posible también, hidrolizar parcialmente oxazolonas de fórmula general X en ácidos alfa-acilamidocinámico substituidos de fórmula general
- 10.



25 36 63



XII

5. en la que R_2 , R_3 , R_4 y R_5' tienen la significación antes indicada, a cuyo efecto $\text{R}_5'\text{-CO-}$ corresponde al R_5 de la fórmula general I. Estos derivados del ácido cinámico pueden ser reducidos por ejemplo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio en ácidos alfa-acil-amido-beta-fenilpropiónico substituídos de fórmula general I.

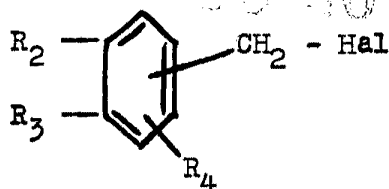
10. A pesar del hecho que los procedimientos para la preparación de los compuestos según la fórmula general I difieren considerablemente entre sí, las materias de partida para estos procedimientos pueden ser obtenidas, preferentemente a partir de pocas clases de compuestos de las que algunos representantes ya son conocidos. Tales compuestos son principalmente ácidos halogenometilsalicílicos y sus derivados, y ácidos formilsalicílicos y sus derivados.

15. Mediante la condensación de los compuestos de halógenometilo antes mencionados con compuestos metálicos de ésteres acetoacéticos son obtenidas las materias de partida de fórmula general II que pueden ser sometidas directamente a la reacción según Schmidt o que pueden ser transformadas por ejemplo mediante reacción con un alquilnitrilo o con un metal alcalino y cloruro de bencendiazonio en las materias de partida de fórmula general III. Entonces se pueden condensar compuestos de halogenometilo de fórmula general XIII

20.



15 3663

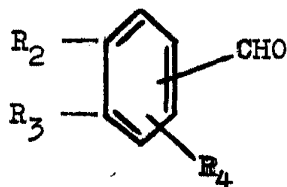
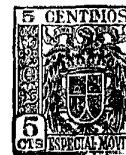


XIII

- en la que R₂, R₃, R₄ y Hal tienen la significación antes indicada,
- con compuestos metálicos de ésteres cianoacéticos, y los ésteres bencilcianoacéticos sustituidos, así obtenidos pueden ser hidrolizados parcialmente en ésteres bencilmalonamidoácidos de fórmula general V. Los productos de condensación antes indicados de los halogenometilcompuestos con ésteres acetoacéticos o ésteres cianoacéticos, o productos de condensación análogos con ésteres malónicos pueden ser transformados mediante halogenación, hidrólisis, subsiguiente o simultáneo decarboxilado y, en caso deseado, esterificación, en los ácidos alfa-halogeno-beta-fenilpropiónicos y sus ésteres de fórmula general VI. Estos ácidos y ésteres son utilizables, asimismo, para la preparación de materias de partida de fórmula general IV, por ejemplo mediante reacción con nitrito o azida sódicos o potásicos. Finalmente pueden ser transpuestos los halogenometilcompuestos antes mencionados con cianuros de metal alcalino, y ser transformados los citados en último lugar en fenilacetaldehidos sustituidos de fórmula general VII, vg. mediante reducción con cloruro de (2)-estaño y ácido clorhídrico según Stephen.
5. pueden ser hidrolizados parcialmente en ésteres bencilmalonamidoácidos de fórmula general V. Los productos de condensación antes indicados de los halogenometilcompuestos con ésteres acetoacéticos o ésteres cianoacéticos, o productos de condensación análogos con ésteres malónicos pueden ser transformados mediante halogenación, hidrólisis, subsiguiente o simultáneo decarboxilado y, en caso deseado, esterificación, en los ácidos alfa-halogeno-beta-fenilpropiónicos y sus ésteres de fórmula general VI. Estos ácidos y ésteres son utilizables, asimismo, para la preparación de materias de partida de fórmula general IV, por ejemplo mediante reacción con nitrito o azida sódicos o potásicos. Finalmente pueden ser transpuestos los halogenometilcompuestos antes mencionados con cianuros de metal alcalino, y ser transformados los citados en último lugar en fenilacetaldehidos sustituidos de fórmula general VII, vg. mediante reducción con cloruro de (2)-estaño y ácido clorhídrico según Stephen.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

Por otra parte, se pueden condensar ácidos formilallicólicos y sus derivados de fórmula general

25 3663



XIV

- en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado con hidantoína o tichidantoína en 4-bencilidenhidantoínas substituídas de fórmula IX, o en 4-bencilidentichidantoínas substituídas. Las citadas en último lugar pueden
5. ser transformadas, por ejemplo mediante tratamiento con ácido cloroacético acuoso, en las hidantoínas correspondientes. Además, se pueden condensar los formilcompuestos de fórmula general XIV con 2,5-diceto-piperazina (anhídrido de glicina) o anhídrido de acetilglicina en presencia de anhídrido acético y acetato sódico, en 3,6-bis-benciliden-2,5-dicetopiperazinas substituídas de fórmula general X. Si se condensa acilglicinas, como vg. acetilglicina o ácido hipúrico con
10. compuestos de formilo de fórmula general XIV, entonces se obtiene 4-bencilidenoxazolonas substituídas de fórmula general XI que pueden ser utilizadas, como se ha mencionado antes bajo F, o ser transformadas por hidrólisis con ácidos no reductores como por ejemplo ácido clorhídrico, en ácidos fenilpirúvicos substituídos; estos últimos pueden ser transformados a su vez, por ejemplo, mediante tratamiento con
15. amoníaco, hidroxilamina, o bencilamina en las materias de partida de fórmula general III.
- 20.

Mediante transposición de formilcompuestos de fórmula general XIV con ésteres nitroacéticos son obtenidos ésteres alfa-nitro-beta-hidroxi-beta-fenilpropiónicos substituídos que pueden ser transformados por disociación de agua en

25.



- ésteres alfa-nitro-cinámicos substituídos. Estos son reducidos en ésteres alfa-nitro-beta-fenilpropiónicos substituídos que se encuentran entre las materias de partida de fórmula general IV. Finalmente aún se menciona, como posibilidad para la preparación de materias de partida de fórmula general V, partiendo de formilcompuestos de fórmula general XIV, la condensación de estos últimos con ésteres cianoacéticos con subsiguiente reducción de los ésteres bencilidencianoacéticos substituídos en ésteres bencilcianoacéticos substituídos que pueden ser ulteriormente transformados como ha sido mencionado antes.
- 5.
- 10.

- Es evidente que en atención a las condiciones reaccionales de algunos métodos de preparación de compuestos de fórmula general I, no quedan conservados invariados, o solamente con dificultad, durante las reacciones, los primitivamente presentes grupos de éster R_3 , los grupos aciloxi R_2 , los grupos N-acilo R_5 y, eventualmente también los grupos ciano- o carboxamido R_3 , e incluso los grupos de éter R_2 . Por lo tanto, en algunos casos es recomendable preparar ésteres, compuestos de aciloxi y compuestos de N-acilo de fórmula general I mediante esterificación de los grupos carboxilo libres, o por acilación de compuestos con uno o dos grupos hidroxilo libres y/o un grupo amino libre. Por otra parte pueden ser transformados mediante hidrólisis 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 los compuestos con un grupo de éter R_2 o con un grupo N-acilo, que en el transcurso de la preparación han quedado invariados, o que durante la misma, incluso, se han formado, por ejemplo como consecuencia de la reacción
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



según Schmidt, pueden ser transformados mediante hidrólisis, o en el caso de por ejemplo éteres bencílicos, mediante hidrogenólisis en otros compuestos de fórmula general I.

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

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

E J E M P L O 1

a) Etiléster (3-carboxi-4-metoxibencil)-acetoacético.

15. A una solución enfriada de 2,3 partes (0,1 mol) de sodio en 50 partes en volumen de etanol, son adicionadas 26 partes (0,2 mol) de etiléster acetoacético, y sucesivamente en el acto 10 partes (0,05 mol) de ácido 5-clorometil-2-metoxibenzoico, disueltas en 50 partes en volumen de benceno.
20. La mezcla es hervida al reflujo bajo agitación durante 5 horas. Los disolventes son separados mediante destilación y el residuo es disuelto en agua. La solución es ajustada por adición de pocas gotas de ácido acético al pH 7,0. La solución neutralizada es sacudida repetidas veces con éter.
25. Al acidular la solución acuosa se segrega parcialmente aceite. Toda la solución es extraída con éter y los extractos unidos son secados sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del éter cristaliza el aceite al estar en reposo en el armario frigorífico. Después de la recristalización de benceno/éter de petróleo, la substancia funde a 68-69°.
- 30.



95 20 00

b) Etiléster alfa-oximino-beta-(3-carboxi-4-metoxifenil)-
-propiónico.

17,5 partes de etiléster (3-carboxi-4-metoxibencil)-
-acetoacético son introducidas paulatinamente bajo agitación
5. a 46 partes en volumen de ácido sulfúrico al 85%, manteniend
do al efecto la temperatura entre 5° y 0°. Después de la
adición de agua, son adicionadas a gotas 64 partes (5% de
exceso) de butilnitrito, manteniendo la temperatura debajo
de 0°. Después de la adición del nitrito es adicionado a
10. la mezcla hielo desmenuzado. Se segrega un aceite amarillo
que cristaliza al estar en reposo en el armario frigorífico.
Después de la recristalización funde a 151-152°.

c) 3-carboxi-4-metoxi-fenilalanina.

8,5 partes de etiléster alfa-oximino-beta-(3-carbo-
xi-4-metoxifenil)-propiónico son disueltas en 100 partes en
15. volumen de etanol al 95%. A esta solución son añadidas 6
partes en volumen de ácido clorhídrico al 35% y 25 partes de
carbón de paladio al 10% como catalizador. La mezcla es hi
drogenada con una presión inicial de 3 ats. Después de que
20. haya quedado absorbida la cantidad calculada de hidrógeno es
filtrada la mezcla reaccional y el concentrado filtrado es
concentrado al vacío. Después de la recristalización de
etanol funde el residuo cristalino a 190-190,5°.

La saponificación del éster con hidróxido sódico 1-n
25. da, después de dos horas de ebullición al reflujo y acidifi
cación a un pH de 3,2, la 3-carboxi-4-metoxifenilalanina.
Punto de fusión 238-240°. Una mezcla de esta preparación
y de 3-carboxi-4-metoxifenilalanina, preparada por saponifi
cación ácida de malonato de dietil-acetamido-(3-carboxi-4-
30. -metoxibencilo) y ajuste de la mezcla reaccional a un pH de



de 3,2, funde a 240°.

25 26 27

E J E M P L O 2

a) Acido beta-(3-carboxi-4-metoxifenil)-alfa-fenilazopro-
piónico.

5. 11,2 partes en volumen de una lejía potásica acuosa al 50%, enfriada mediante hielo, son adicionadas a una solución fría de 10 partes (0,034 moles) de etiléster (3-carboxi-4-metoxibencil)-acetoacético, disueltas en 35 partes en volumen de etanol y 2 partes en volumen de lejía potásica
10. al 50%. Se adicionan 70 partes en volumen de agua inmediatamente seguidas por la solución de sal de diazonio (preparada a base de 3,16 partes (0,034 moles) de anilina, 2,44 partes de nitrito sódico, 14 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado y 21 partes en volumen de agua). Durante
15. la reacción es necesario adicionar unas cuantas partes en volumen de lejía potásica para mantener el pH entre 9 y 10.
20. Al cabo de dos horas la solución oscura es puesta, mediante acidificación, roja al congo y extraída con éter. Después de unas cuantas horas se forman cristales en la solución etérea. Punto de fusión 185-186° después de filtración y recristalización de etanol y entonces de etanol/ciclohexano.

b) 3-carboxi-4-metoxi-fenilalanina.

25. 1 parte del azocompuesto es hidrogenada en etanol con carbón de paladio al 10% como catalizador. Mediante concentración es obtenido un compuesto casi blanco que funde a 171-172°. Del mismo modo resulta un prueba de ninhidrina muy intensamente positiva. La solución acuosa del compuesto es alcalinizada y extraída con éter repetidas veces. La
30. solución alcalina es acidulada y ajustada al pH 3,1. Al ca

25 3663



bo de unos cuantos días se cristaliza la 3-carboxi-4-metoxi-
-fenilalanina. Punto de fusión 240-241°.

E J E M P L O 3

a) Etiléster (3-carboxi-4-metoxibencil)-cianoacético.

5. A una solución enfriada de 2,3 partes (0,1 mol) de sodio en 50 partes en volumen de etanol, son adicionadas bajo enérgica agitación 22,6 partes (0,2 mol) de éster cianoacético y al cabo de unos 2 minutos una solución consistente en 10 partes (0,05 mol) de ácido 5-clorometil-2-metoxi-
10. -benzoico, disueltas en 100 partes en volumen de benceno. Después de unos 30 minutos son añadidas unas cuantas partes en volumen adicionales de etanol. La mezcla es hervida durante 18 horas al reflujo. La solución es separada por destilación y el residuo enfriado es disuelto en agua. Después
15. de la acidificación se segregan un aceite y un producto blanco sólido; toda la mezcla entonces es extraída con cloroformo. La mayor parte de los cristales es insoluble en cloroformo y es separada mediante filtración. Punto de fusión del producto bruto 190-195°. Ha podido ser identificado como producto dialkilado.
20.

- El extracto de cloroformo claro es secado sobre sulfato sódico y concentrado. Es segregado aún algo de producto dialkilado. De la lejía madre se precipita, después de la adición de pocas partes en volumen de éter, el etiléster
25. (3-carboxi-4-metoxibencil)-cianoacético como compuesto blanco cristalino que después de recristalización de benceno/
/éter de petróleo funde a 101-102°.

b) Monoamida de ácido alfa-3-carboxi-4-metoxibencil-
lónico.

30. 2 partes de etiléster alfa-(3-carboxi-4-metoxibencil)-



- cianoacético son calentadas en 20 partes en volumen de ácido sulfúrico al 85% durante 5 horas a 50-60°. La solución es vertida sobre agua helada y neutralizada con hidróxido sódico. Como sea que no se origina ningún precipitado, es evaporada la solución hasta a sequedad. El residuo seco es extraído con alcohol isopropílico. Después de separado por destilación el alcohol isopropílico se obtiene 0,05 partes de un compuesto sólido. Después de la recristalización de alcohol isopropílico funde a 149-150°. La monoamida de ácido alfa- β -carboxi-4-metoxifenil γ -malónico puede ser fácilmente transformada mediante tratamiento con hipocloritos alcalinos de modo conocido en la 3-carboxi-4-metoxifenilalanina.

EJEMPLO 4

15. a) Metiléster 2-metoxi-5-bromometilbenzoico.
La bromuración de metiléster 2-metoxi-5-metilbenzoico con N-bromosuccinimida da el metiléster 2-metoxi-5-bromometilbenzoico. Punto de ebullición₃ 180°.
- b) Metiléster 5-cianometil-2-metoxibenzoico.
20. La reacción es llevada a cabo en solución alcohólica con cianuro potásico. La mezcla es hervida al reflujo durante 24 horas y produce el metiléster 5-cianometil-2-metoxibenzoico. Punto de ebullición_{1,6} 138-140°.
- c) 3-carbometoxi-4-metoxifenilacetaldehido.
25. Una mezcla de 10 partes de cloruro de estaño-(II) y 25 partes en volumen de éter absoluto es agitada a 0° hasta la disolución completa bajo adición de ácido clorhídrico acuoso (duración 15 minutos). A la solución obtenida son agregadas bajo agitación 5 partes de metiléster 5-cianometil-2-metoxibenzoico. La mezcla es agitada durante ulteriores 5 minutos y dejada reposar durante la noche. El comple-
- 30.



33

- jo de cloruro aldiminoestánnico precipitado es separado por filtración y lavado con éter. El complejo lavado con éter es suspendido con agua e hidrolizado mediante ebullición durante 8 minutos. La mezcla resultante es alcalinizada con
5. carbonato sódico. El precipitado cristalino es separado por filtración y recristalizado de etanol. Punto de fusión 120-125°. El producto cristalino que funde a 124-125° es hervido con acetona. La solución acetónica es evaporada al vacío y da el 3-carboximetoxi-4-metoxi-fenilacetaldehido como aceite amarillo. A base del mismo se obtiene una dinitrofenilhidrazona que después de recristalización funde a 239-240°.

d) 3-carboxi-4-metoxifenilalanina.

- Una mezcla de 3,9 partes de cianuro potásico y 16,5 partes de cloruro de amonio es disuelta en 25 partes en volumen de agua. A esta solución se añade una solución de 13 partes de 3-carbometoxi-4-metoxi-fenilacetaldehido en 50 partes en volumen de metanol. Esta solución turbia es mezclada con ulteriores 100 partes en volumen de metanol. La solución clara obtenida es dejada en reposo durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla reaccional seguidamente es diluída con 300 partes en volumen de agua y la emulsión formada es extraída con éter. El extracto etéreo es lavado a neutralidad con agua y el éter es evaporado. El residuo
20. siruposo que contiene cristales es hervido al reflujo con 165 partes en volumen de ácido clorhídrico 1,2-n durante 6 horas y la mezcla reaccional es evaporada seguidamente a sequedad. El residuo funde después de recristalización de una sola vez de una mezcla de etanol/éter a 211 a 213°. Su
25. espectro infrarrojo coincide con el del clorhidrato de 3-
- 30.



-carboxi-4-metoxi-fenilalanina, obtenido por hidrólisis de dietiléster acetamido- β -carboxi-4-metoxibencil- γ -malónico.

EJEMPLO 5

a) 5-(3-carboxi-4-hidroxibenciliden)-hidantoína.

5. Una mezcla íntima de 40 partes (0,24 mol) de ácido 5-formilsalicílico, 21 partes (0,21 mol) de hidantoína y 40 partes (0,47 mol) de morfolina con 40 partes de glicerina es calentada durante 3 horas a 150-170°. La solución clara, roja, es enfriada, diluida con 20 partes en volumen de alcohol y 50 partes en volumen de agua y acidulada con ácido clorhídrico 6-n. El precipitado amarillento es hervido repetidas veces con alcohol, luego con agua, y otra vez con alcohol. El residuo insoluble en agua y alcohol funde a 315° (bajo descomposición). Otra composición inicial da
10. un producto del punto de fusión 324-326°. El nuevo compuesto de hidantoína, la β -(3-carboxi-4-hidroxibenciliden)-hidantoína γ es insoluble en todos los disolventes orgánicos usuales y en agua. En cambio es fácilmente soluble en lejía de sosa, o bicarbonato sódico.

20. b) 5-(3-carboxi-4-hidroxibencil)-hidantoína.

- 10 partes (0,048 mol) de 5-(3-carboxi-4-hidroxibenciliden)-hidantoína son disueltas en la cantidad equivalente de lejía de sosa acuosa al 2%, e hidrogenadas en presencia de 0,6 partes de carbón de paladio al 10%. La cantidad necesaria de hidrógeno es absorbida dentro de unas 3 horas.
25. La solución alcalina amarilla es ajustada con ácido clorhídrico al pH = 1. Después de estar en reposo en el armario frigorífico durante una hora son separados por filtración los cristales. Punto de fusión 224°. Después de recristalización de alcohol el punto de fusión es de 245-246°.
- 30.



25 2663

c) 3-carboxi-4-hidroxifenilalanina.

5. 0,1 parte de 5-(3-carboxi-4-hidroxibencil)-hidantofina es disuelta en 20 partes en volumen de solución saturada de hidróxido de bario y calentada en la autoclave durante 2 horas a 170°. El carbonato de bario formado es separado por filtración y la solución es ajustada al pH 3,1 mediante acidificación con ácido clorhídrico. La sustancia sólida formada, la 3-carboxi-4-hidroxifenil-alanina, funde a 275-280° (bajo descomposición) y da una prueba positiva de ninhidrina.
- 10.

E J E M P L O 6

a) 3,6-bis-(3-carboxi-4-hidroxibenciliden)-2,5-dicetopiperazina.

15. 11,4 partes de anhídrido de glicina (2,5-dicetopiperazina), 36,4 partes de ácido 5-formilsalicílico, 34,4 partes de anhídrido acético y 27,5 partes de acetato sódico son mezcladas y calentadas bajo agitación durante 5 horas a 130-135°. Entonces se enfría y se adiciona a la mezcla un litro de agua hirviendo. El compuesto antes indicado cristaliza. Después de recristalización de 500 partes en volumen de metanol, funde a 350°.
- 20.

b) Clorhidrato de 3-carboxi-4-hidroxifenilalanina.

25. Una mezcla de 5 partes de derivado de 2,5-dicetopiperazina, 50 partes en volumen de ácido yodhídrico al 47%, y 2 partes de fósforo rojo es calentada durante 24 horas a una temperatura de 130-135°. El residuo cristalino en la mezcla reaccional es separado por filtración, disuelto en lejía 2-n y tratado con carbón. La solución alcalina es acidulada y ajustada al pH 3,2. El precipitado cristalino
30. es filtrado y recristalizado de agua. Punto de fusión 286-



25 3663

-288°. Se obtiene una prueba positiva de ninhidrina. El punto de fusión mixto de esta preparación y de 3-carboxi-4-hidroxifenilalanina, preparada mediante dimetilación de 3-carboxi-4-metoxi-fenilalanina, no da ninguna depresión.

5. EJEMPLO 7

a) 4-(4-acetoxi-3-carboxibenciliden)-2-fenil-5-oxazolona.

Una mezcla íntima de 5 partes (0,03 mol) de ácido 5-formilsalicílico, 5,4 partes (0,03 mol) de ácido hipúrico y 4 partes (0,049 mol) de acetato sódico es tratada durante una hora a 140° con 18 partes en volumen de anhídrido acético. La mezcla amarilla enfriada es diluída con pocas partes en volumen de agua y acidulada con ácido clorhídrico acuoso. Del precipitado amarillo sólo aproximadamente 0,1 parte es soluble en acetona. Son obtenidos cristales; punto de fusión del producto bruto 188-195°. Este compuesto es insoluble en alcohol. Después de su ebullición con alcohol y recristalización funde de modo indefinido a 205-207°. Por recristalización repetida de acetona resulta ningún aumento del punto de fusión.

20. b) 4-(4-acetoxi-3-carbometoxibenciliden)-2-fenil-5-oxazolona.

A una mezcla íntima de 3,4 partes (0,019 mol) de metiléster 5-formilsalicílico, 3,4 partes (0,019 mol) de ácido hipúrico y 1,55 partes (0,019 mol) de acetato sódico son adicionadas 6 partes en volumen de anhídrido acético. La mezcla es calentada hasta fusión total (aproximadamente 170°) y entonces es mantenida durante 2 horas a 100-110°. Al cabo de unos 40 minutos empiezan a segregarse cristales. Finalmente son añadidas 6 partes en volumen de alcohol y toda la mezcla reaccional es colocada en el armario refrigerador,



luego se separan los cristales por filtración, y se recristaliza de benceno/alcohol. Punto de fusión (indefinido) 190-210°.

c) Acido alfa-benzamida-(3-carboxi-4-hidroxi)-hidrocinámico.

5. 1,5 partes de 4-(4-acetoxi-3-carbometoxibenciliden)-2-fenil-5-oxazolona son hervidas durante 15 minutos en lejía de sosa fuerte, al aproximadamente 30%, al reflujó hasta la completa disolución. Al acidular se precipita un cuerpo blanco. El producto bruto es otra vez disuelto en lejía de sosa e hidrogenado con carbón de paladio como catalizador.
10. Por acidificación se obtiene un cuerpo blanco que funde después de recristalización de acetona a 275-277°.
15. El ácido alfa-benzamido-(3-carboxi-4-hidroxi)-hidrocinámico es preparado del mismo modo, a base de 4-(4-acetoxi-3-carboxibenciliden)-2-fenil-5-oxazolona. Ya que no cabe duda de que el ácido alfa-benzamido-(3-carboxi-4-hidroxi)-hidrocinámico puede ser hidrolizado en la 3-carboxi-4-hidroxifenilalanina, ha de ser considerado como demostrada
20. la preparación de compuestos según la fórmula general I a base de compuestos según la fórmula general XI.
25. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



2663

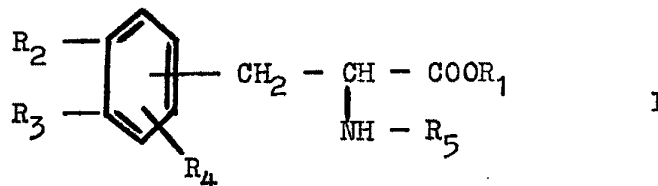


NOTA

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense, núm., 775.719, del 24 noviembre 1.958 y prioridad suiza núm. 80 413 del 9 de noviembre de 1.959, existiendo en ambas unidades de invención :

5.

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

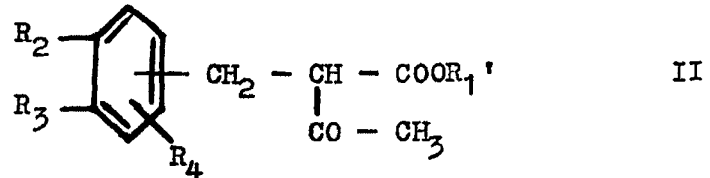


en la que significan

- 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 arilmetoxi,
 - R₃ grupos carboxi, grupos carbalcoxi, ciano, o carboxamido de bajo peso molecular,
 - 15. R₄ hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alkilo de bajo peso molecular, o grupos alcoxi de bajo peso molecular, y
 - R₅ hidrógeno, grupos alcanoiló de bajo peso molecular, o radicales benzoílo o benciloxi-carbonilo,
- caracterizado porque se transforman ésteres al



fa-bencilacetoacéticos de fórmula general

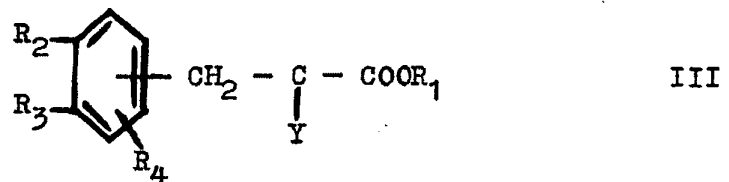


en la que R_1' significa un grupo alkilo de bajo peso molecular, o el radical bencilo, y

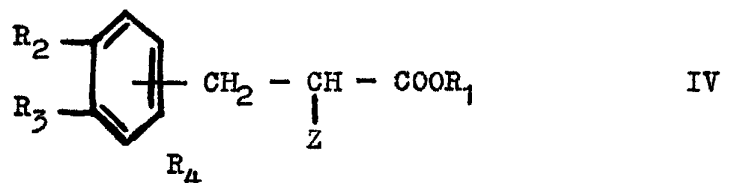
R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada,

5. por tratamiento con ácido hidrónico en los ácidos alfa-acetamido-beta-fenilpropiónicos o sus ésteres de fórmula general I y porque se convierten éstos en caso deseado en compuestos con grupo amino libre en posición alfa mediante hidrólisis.

10. 2. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque se reducen derivados del ácido beta-fenilpropiónico substituídos de fórmula general



o





en la que significan

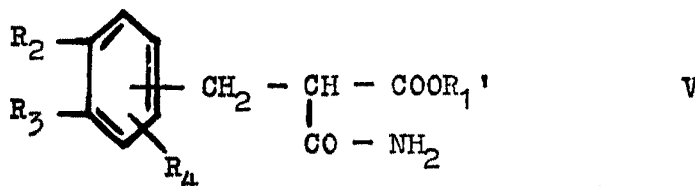
Y un grupo bivalente que contiene nitrógeno que puede ser transformado mediante reducción o disociación reductora en el grupo amino, particularmente el grupo imino, oximino, bencilimino, o fenilhidrazono,

5.

Z un grupo monovalente que contiene nitrógeno que puede ser transformado mediante reducción o disociación reductora en el grupo amino, particularmente el grupo nitró, azido, o dibencilamino, y

10. R_1, R_2, R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque se tratan ésteres bencilmalonamídicos de fórmula general

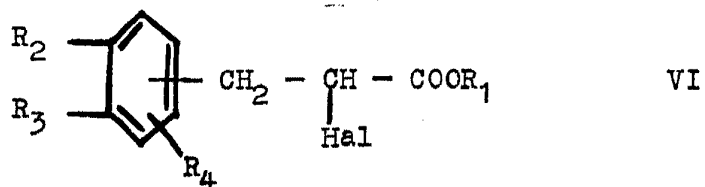


15. en la que R_1' significa un grupo alkilo de bajo peso molecular o el radical bencilo, y

R_2, R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada, con hipohalogenito alcalino según Hofmann.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos

20. de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar ácidos alfa-halogeno-beta-fenilpropiónicos y sus ésteres de fórmula general

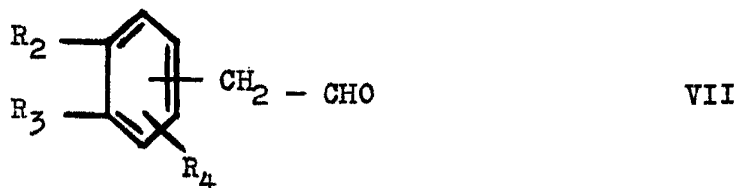


en la que significa Hal un átomo de bromo, cloro o yodo, y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación antes indicada, directamente con amoníaco, o porque se transpone con una sal de una imida de ácido dicarboxílico o diacilimida, ventajosamente, con ftalimida-potasio y porque seguidamente se disocia el radical ácido.

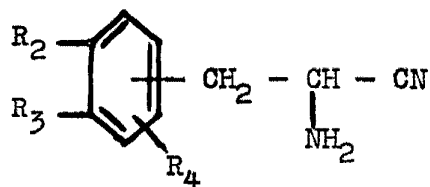
5.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar aldehidos substituidos de fórmula general

10.

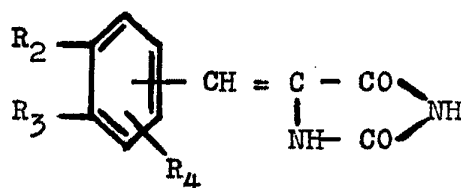


en la que R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación facilitada en la fórmula I, con un cianuro de metal alcalino y amoníaco, o con una sal de amonio, y porque se saponifica el producto aminonitrílico intermedio de fórmula general



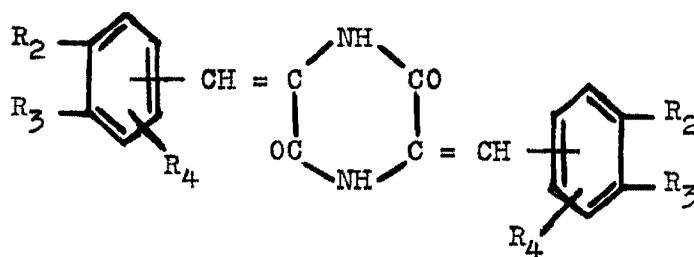
VIII

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque 4-bencilidenhidantoínas substituídas de fórmula general



IX

5. o 3,6-bis-benciliden-2,5-diceto-piperazinas substituídas de fórmula general

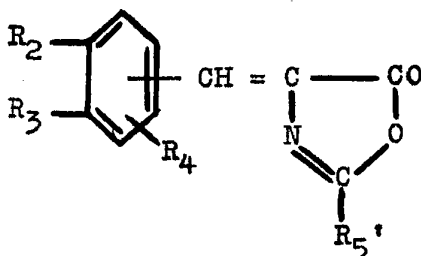


X

o 4-benciliden-oxazolonas substituídas de fórmula general



25 2063



XI

en la que R₂, R₃ y R₄ tienen el significado antes facilitado y R₅' significa un grupo alkilo de bajo peso molecular o el radical fenilo, son reducidos e hidrolizados, o bien sometidos a una disociación reductora.

5. 7. Procedimiento para la preparación de derivados de la fenilalanina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de 27 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10. Madrid, a 23 de noviembre de 1.959.

J. R. GEIGY A. G.

P. a. JAIME ISERN

D. F.