

no/

Caso 7384.



267352

3 M 6

267352

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

a favor de

MERCK & CO., INC., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New JERSEY, E.U.) 126 East Lincoln Avenue

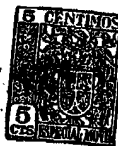
por:

" Procedimiento para la obtención de  $\alpha$ -(bajo alquilo)- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alaninas "

====;oOo:=====

M e m o r i a   D e s c r i p t i v a

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar  $\alpha$ -(bajo alquilo)- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)ala-



ninas. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de la hipertensión.

5 El compuesto  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina ha sido expuesto en la Patente de los Estados Unidos de Pfister y Stein, 2.868.818. La patente describe la  
10 preparación de este compuesto a partir de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propanona, el que a su vez puede ser preparado partiendo de 3,4-dimetoxifenilacetonitrilo. El compuesto 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-propanona puede asimismo  
15 formarse de veratraldehído de acuerdo Eastham et al., Diario de la Sociedad Químico Americana, vol. 66, p. 26 (1944).

Los dos procedimientos anteriores requieren materias de partida que son relativamente costosas y no fácilmente  
15 asequibles. Antes de esta invención no existía ningún procedimiento para preparar la  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina con rendimientos altos empleando materias  
20 iniciales poco costosas y fácilmente asequibles. Los procedimientos anteriores evitaban el empleo de reagentes conteniendo radicales hidroxilo, tales como vanillina, a causa de la posibilidad de reacciones laterales.

Es un objeto de la presente invención proveer un proceso económico para preparar  $\alpha$ -(bajo alquil)- $\beta$ -(3,4-  
25 dihidroxifenil)alaninas partiendo de la materia inicial vanillina fácilmente asequible.

Otro objeto de la presente invención es proveer un proceso para la preparación de  $\alpha$ -(bajo alquil)- $\beta$ -(3,4-  
30 dihidroxifenil)alaninas que tengan un alto rendimiento total.

Otro objeto de la presente invención es proveer



un proceso para preparar  $\alpha$ -(bajo alquil)- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina que comprenda menos etapas que los procesos anteriores.

5 De acuerdo con la presente invención, se obtienen compuestos que tienen por fórmula general la designada por fórmula 1 en la adjunta hoja de fórmulas, en donde R es una cadena directa de radical bajo alquil, empleando vanillina fácilmente asequible como material de partida. De manera sorprendente se ha encontrado que  
10 los productos intermedios formados durante esta síntesis sobrellevan las reacciones deseadas con altos rendimientos sin reacciones laterales del radical hidroxilo, haciendo por lo tanto posible la síntesis de esta invención.

La preparación de los compuestos de la presente  
15 invención puede ser ilustrada por la preparación de la  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina (VI) partiendo de la vanillina de acuerdo con la marcha indicada por la fórmula 2 de la hoja de fórmulas.

20 La Vanillina (I) reacciona con el nitroetano en presencia de una base tal como la n-butilamina en un solvente orgánico inerte tal como tolueno o benceno bajo reflujo o en otras condiciones de temperatura elevada, produciendo así el 2-metoxi-4-(2-nitro-1-propenil)fenol (II). Este compuesto reacciona con un agente reductor, preferi-  
25 blemente hierro en un medio ácido tal como ácido hidrocórico acuoso, de lo que resulta la formación de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona (III).

30 La reacción de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona (III) con carbonato de amonio y una sal de cianuro soluble en agua tal como el cianuro de potasio, cianuro de

3 MAY



25-352

5 sodio, o cianuro de amonio en un medio acuoso, dá por resultado la formación de 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)hidantoina (IV). Esta reacción puede ser llevada a cabo ya sea a temperatura ambiente o a una temperatura elevada hasta alrededor de 70°C. La duración de la reacción varía inversamente con la temperatura. La reacción requiere alrededor de 3 a 4 días a temperatura ambiente y alrededor de 3 a 6 horas a temperaturas del orden de 50-60°C.

10 La reacción de la 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hidantoina (IV) con una base tal como hidróxido de bario, hidróxido de calcio o hidróxido de sodio en un medio acuoso a temperatura elevada, como por ejemplo bajo reflujo a presión atmosférica y a una temperatura de alrededor de 100°C., o en una bomba bajo presión a  
15 alrededor de 150°C., dá por resultado la conversión de la hidantoina en  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)alanina (V). Cuando se emplea hidróxido de bario o hidróxido de calcio como base, el ión metal de tierra alcalina en solución puede ser precipitado como sulfato o carbonato, y después el producto puede ser recuperado de la solución acuosa por evaporación. Otros métodos de separación del producto de solución serán obvios para los entendidos en la materia.

20  
25 La hidrólisis de la  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)alanina (V) con una solución acuosa de un ácido fuerte tal como ácido hidrobromico o ácido hidrocórico, a una concentración de cuando menos 35% en peso, seguido por el tratamiento del producto resultante con una base,  
30 preferiblemente una resina de intercambio anión en la for-



25-1352

ma hidroxilo, en un medio acuoso, produce  $\alpha$ -metil- $\beta$ -  
(3,4-dihidroxifenil)alanina (VI). La reacción es pre-  
feriblemente llevada a cabo empleando ácido hidrobromico  
acuoso en ebullición constante conteniendo 48% por peso  
5 de HBr. Esta reacción puede ser llevada a cabo a tem-  
peraturas variando de alrededor de 90°C., a alrededor de  
150°C. Cuando se emplea el 48% de ácido hidrobromico se  
obtienen excelentes resultados a la temperatura reflujo  
de alrededor de 126°C. El producto resultante es  $\alpha$ -me-  
10 til- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-alanina hidrobromuro. Este  
producto es fácilmente convertido en la amina libre  $\alpha$ -me-  
til- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina (VI) por neutraliza-  
ción con una base. Ejemplos de bases adecuadas son el  
amoníaco hidróxido de sodio, una resina básica de inter-  
15 cambio de iones tal como "Amberlita IR-45" en la forma  
hidroxilo en suspensión acuosa, o dietilamina en solu-  
ción alcohólica.

En una variante del procedimiento la 5-metil-5-  
(4-hidroxi-3-metoxifenil)hidantoina (IV) se hidroliza  
20 directamente bajo condiciones ácidas, como por ejemplo  
con 48% de ácido hidrobromico a temperatura de reflujo,  
en una sal ácida de adición de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihi-  
droxifenil)alanina, tal como el hidrobromuro. Este pro-  
ducto es convertido en el amino ácido libre de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -  
25 (3,4-dihidroxifenil)alanina (VI) por reacción con una ba-  
se. Las sales ácidas de adición no tóxicas de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -  
(3,4-dihidroxifenil)alanina (VI), tales como el sulfato,  
hidrocloruro e hidrobromuro, pueden también ser preparadas  
reaccionando  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina con  
30 el ácido apropiado, tal como ácido sulfúrico, ácido hidro-

3 MAY



25-7352

clórico o ácido hidrobromico. Las sales ácidas de adición pueden asimismo ser preparadas como se ha descrito anteriormente partiendo de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dimetoxifenil)alanina.

5 Los homólogos de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina, tales como  $\alpha$ -etil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina y  $\alpha$ -propil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina también pueden asimismo ser preparados de acuerdo con esta invención. Estos compuestos pueden ser preparados reactivando vanil-  
10 lina (I) con un compuesto que tenga la fórmula general



en donde R es como se ha definido anteriormente, v.gr.,  
15 l-nitropropano o l-nitrobutano, bajo las condiciones indicadas para la reacción de la vanillina con el nitroetano. El producto así obtenido tiene por fórmula general la indicada por fórmula 3.

Este compuesto reacciona entonces con hierro y ácido hidrocórico acuoso para formar una cetona de fórmula estructural indicada por fórmula 4.  
20

La cetona reacciona con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en medio acuoso para formar hidantoina que tiene la fórmula 5.

La hidantoina reacciona con una base tal como hidróxido de bario a temperatura elevada para formar un amino ácido que tiene la fórmula 6.  
25

Este compuesto reacciona con ácido hidrobromico a temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo, para formar un agente anti-hipertensivo activo que tiene la fórmula 1.  
30

26352



Alternativamente la hidantoína puede reaccionar directamente con ácido hidrobromico concentrado (preferiblemente de 48%) a temperatura de reflujo o a otra temperatura elevada adecuada para formar el producto final  $\alpha$ =(bajo alquil)- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina.

EJEMPLO 1

2-Metoxi-4-(2-nitro-1-propenil)fenol

Una mezcla de 112 gramos (0.735 Mol) de vanillina, 66.3 gramos (0.884 mol) de 90 por ciento de nitroetano puro, 14.7 ml. de n-butilamina y 147 ml. de tolueno fue puesta a reflujo en una redoma redonda de un litro, con un cuello, por espacio de tres horas, en cuyo tiempo se destiló de la redoma y se recogió la cantidad teórica de agua.

La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y añejada durante 16 horas formándose grandes cristales rojizos que precipitaron. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío en un baño de vapor y enfriada a alrededor de 5°C. Se precipitaron cristales finos amarillos de 2-metoxi-4-(2-nitro-1-propenil)fenol, que fueron filtrados, lavados y secados en una corriente de aire. Producción 87.0 gramos (57%); p.f. 99°-101°C.;  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  243 mp (E% 381), 360 mp (E% 6.22).

Los compuestos 2-metoxi-4-(2-nitro-1-butenil)fenol y 2-metoxi-4-(2-nitro-1-pentenil)fenol pueden obtenerse por el procedimiento del Ejemplo 1 substituyendo cantidades equivalentes de 1-nitropropano y 1-nitrobutano, respectivamente, por nitroetano.

EJEMPLO 2

26 15 52



1-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona.

Una mezcla de 40 g. de 2-metoxi-4-(2-nitro-1-propenil)fenol, 72.7 g. de limaduras de hierro, 2.91 g. de cloruro férrico, 364 ml. de etanol, y 910 ml. de agua fué colocada en una redoma Morton de tres cuellos, de 5 litros, equipada con un agitador, condensador de reflujo y embudo adicional. La mezcla fué calentada, y se añadieron 36,4 ml. de ácido hidroclicórico concentrado (36%) lentamente y con agitación cuando la mezcla estaba casi en ebullición. La mezcla fué sometida a reflujo por espacio de dos horas, y se extrajeron 800 ml. de solvente por evaporación al vacío. El hierro no reactivado fué filtrado y lavado con agua caliente y éter y eliminado. El filtrado fué acidificado con 10 ml. de ácido hidroclicórico concentrado. Se formó un aceite color café oscuro que se extrajo con éter. El extracto de éter fué secado y concentrado al vacío para extraer el agua. El producto 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona fué destilado a 0.2 mm. de mercurio y a una temperatura de 140°-180°C. Producción 13.77 g.; p.e. 131° a 0.2 mm. de mercurio;  $n_D^{25}$  1.5470.

La reacción de cantidades equivalentes de 2-metoxi-4-(2-nitro-1-butenil)fenol o 2-metoxi-4-(2-nitro-1-pentanil)fenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 produce 1-(3-hidroxi-3-metoxifenil)-2-butanona o 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-pentanona, respectivamente.

EJEMPLO 3

6-Metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoína.



267352

3 MAY. 1956

A una solución de 10 g. de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona en 117 ml. de etanol al 95% fué añadida una solución de 39.4 g. de carbonato de amonio y 8.56 g. de cianuro de potasio en 117 ml. de agua. La mezcla fué agitada a temperatura ambiente por espacio de 17 horas y después a 55.60°C por espacio de 8 horas. La solución fué enfriada a temperatura ambiente con lo que se cristalizó y fué recolectado por filtración la 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoína. Producción 10.59 g.; p.f. 198-205°C. El material fué recristalizado de una mezcla 1:1 etanol:agua con rendimiento de 7.47 g.; p.f. 225-238°C. Una segunda recristalización de una mezcla 1:1 metanol:agua produjo una muestra analítica con p.f. de 236-238°C.

Análisis: Calculado para  $C_{12}H_{14}N_2O_4$ : C, 57.59%; H, 5.64; N, 11.19%. Encontrado: C, 57.44%; H, 5.39%; N, 11.34%.

El proceso del Ejemplo 3 puede ser usado para preparar 5-etil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoína y 5-propil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoína por substitución de cantidades equivalentes de 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-butanona y 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-pentanona, respectivamente, por 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona.

#### EJEMPLO 4

#### $\alpha$ -Metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)alanina;

Una mezcla de 7 g. de 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoína, 37.4 g. de octahidrato de hidróxido de bario y 187 ml. de agua fué agitada y calentada.



267352

bajo reflujo por espacio de 70 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 844 ml. de agua y 101 ml. de ácido sulfúrico 2N. El pH del líquido supernatante fue 1.6. Las sales de bario insolubles fueron extraídas por filtración. Este producto fue tratado con ácido sulfúrico diluido (pH 1.6), y filtrado. Producción 2.62 g. Los filtrados combinados fueron concentrados a un volumen de alrededor de 100 ml. para dar una producción adicional de 2.29 g.; p.f. por encima de 310°C. Las dos producciones fueron combinadas y disueltas en 150 ml. de hidróxido de amoníaco acuoso al 14%. La solución fue filtrada de las sales de bario insolubles y calentada al vacío en un baño de vapor hasta que el amoníaco fue eliminado. El producto cristalizó durante la operación, presentando el líquido que sobrenadaba un pH de 6.4. La suspensión fue enfriada y filtrada y el producto  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)alanina se secó a 60°C. Peso, 4.5 g.; p.f. no inferior a 310°C.

Análisis: Calculado para  $C_{11}H_{15}NO_4$ : C, 58.65%; H, 6.71%; N, 6.22%. Encontrado: C, 58.55%; H, 6.83%; N, 5.98%.

Cuando se usan 5-etil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoina o 5-propil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoina como material de partida, el producto es un  $\alpha$ -etil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)alanina o  $\alpha$ -propil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)alanina, respectivamente.

#### EJEMPLO 5

$\alpha$ -Metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina.

Una mezcla de 0.3 g. de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-



267352

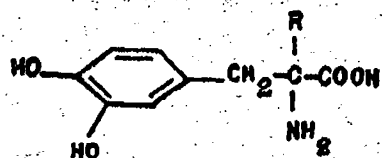
metoxifenil)alanina y 1.87 ml. de ácido hidrobromico  
acuoso al 48% fué puesta a reflujo por espacio de 16  
horas. El producto de reacción se concentró al vacío  
hasta pequeño volumen. El residuo sólido se disolvió  
5 en una pequeña cantidad de terc. butanol, el cual se  
evaporó al vacío; ésto se repite dos veces. El residuo  
final se disolvió en agua y se puso en contacto con 1.8  
g. de resina "Amblerlita IR-45" en la forma hidroxilo  
10 con agitación por alrededor de cinco minutos. La mezcla  
se filtró y la resina se lavó con agua. La solución  
acuosa se concentró al vacío para provocar la cristali-  
zación de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-alanina.

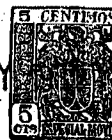
La hidrólisis de la  $\alpha$ -etil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-me-  
toxifenil)-alanina y la  $\alpha$ -propil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxi-  
15 fenil)alanina de acuerdo con el procedimiento del Ejem-  
plo 5 produjo  $\alpha$ -etil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina y  
 $\alpha$ -propil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina, respectiva-  
mente.

20 NOTA

Se reivindica como objeto de esta patente:

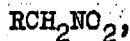
1.- Procedimiento para la obtención de  $\alpha$  (bajo  
alquilo)- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alaninas que tienen por  
25 fórmula





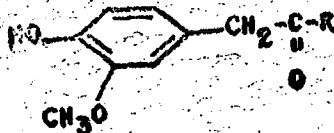
en donde R es un radical bajo alquil de cadena recta,  
que consiste en hacer reaccionar la vanillina con un com-  
puesto que tenga la fórmula.

5



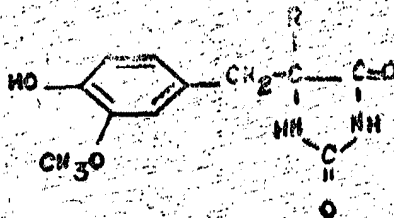
hacer reaccionar el producto resultante con hierro y áci-  
do hidroclicóric, para formar un compuesto de fórmula

10



hacer reaccionar dicho compuesto con carbonato de amonio  
y un cianuro soluble en agua, en un medio acuoso, para  
formar un compuesto de fórmula

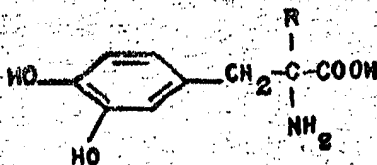
15



20

y convertir dicho compuesto en un compuesto de fórmula

25

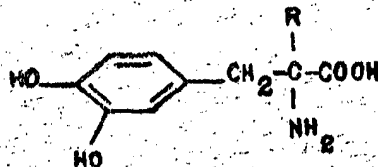


30

2.º Procedimiento según la reivindicación ante-  
rior para preparar compuestos de fórmula



267352



5

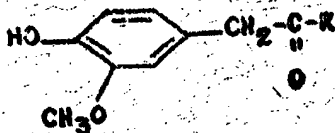
en donde R es un radical bajo alquil de cadena recta, que consiste en hacer reaccionar la vanillina con un compuesto de fórmula

10



hacer reaccionar el producto resultante con hierro y ácido hidrocórico, para formar un compuesto de fórmula

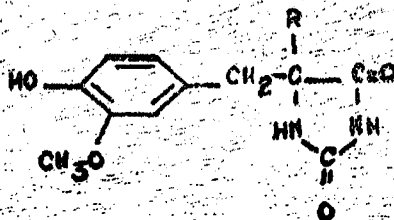
15



20

hacer reaccionar dicho compuesto con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en un medio acuoso, para formar un compuesto de fórmula

25



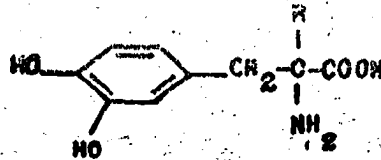
30

é hidrolizar dicho compuesto con un ácido acuoso seleccionado del grupo consistente en ácido hidrocórico y



ácido hidrobromico a temperatura elevada, y neutralizar el producto resultante para formar un compuesto de fórmula

5



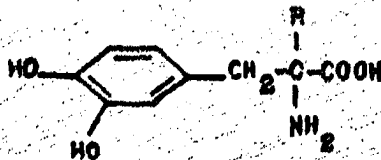
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina, que consiste en hacer reaccionar la vanilina con nitroetano, hacer reaccionar el producto así formado con hierro y ácido hidrocórico acuoso, para formar 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona, hacer reaccionar dicho compuesto con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en medio acuoso, para formar 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoina, hidrolizar dicho compuesto con un ácido acuoso seleccionado del grupo consistente en ácido hidrocórico y ácido hidrobromico, a temperatura elevada, y neutralizar el producto resultante para producir  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina.

15

20

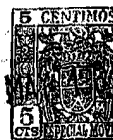
4.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula

25



30

en donde R es un radical bajo alquil de cadena recta, que consiste en hacer reaccionar la vanilina con un compuesto

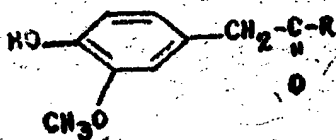


de fórmula



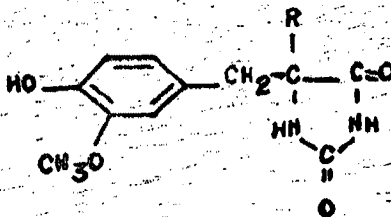
5 hacer reaccionar el producto resultante con hierro y ácido hidrocórico, para formar un compuesto de fórmula

10



hacer reaccionar dicho compuesto con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en un medio acuoso, para formar un compuesto de fórmula

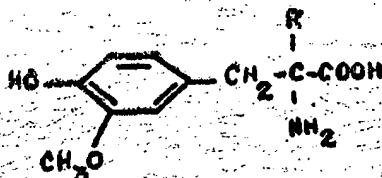
15



20

hacer reaccionar dicho compuesto con una base en medio acuoso a temperatura elevada para formar un compuesto de fórmula

25



30

hidrolizar dicho compuesto con un ácido acuoso seleccionado del grupo consistente en ácido hidrocórico y ácido ni-

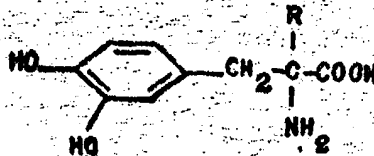
3 MAY



267302

drobromico, a temperatura elevada, y neutralizar el producto resultante para formar un compuesto de fórmula

5



10

5.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina que consiste en hacer reaccionar la vanillina con nitroetano, hacer reaccionar el producto así formado con hierro y ácido hidrocórico acuoso, para formar 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona, hacer reaccionar dicho compuesto con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en medio acuoso, para formar 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoina, hacer reaccionar dicho compuesto con una base en medio acuoso a temperatura elevada para formar  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)alanina, hidrolizar dicho compuesto con un ácido acuoso seleccionado del grupo consistente en ácido hidrocórico y ácido hidrobromico, a temperatura elevada, y neutralizar el producto resultante para formar  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina.

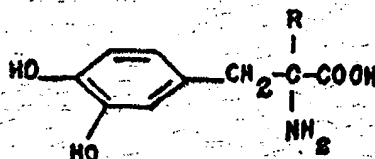
15

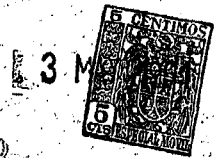
20

25

6.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula

30

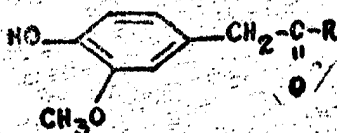




267352

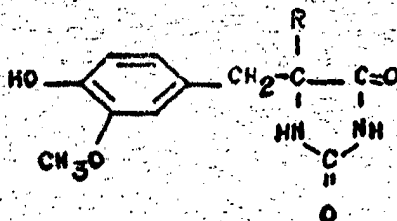
en donde R es un radical bajo alquil de cadena recta,  
que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

5



con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en  
un medio acuoso, para formar un compuesto de fórmula

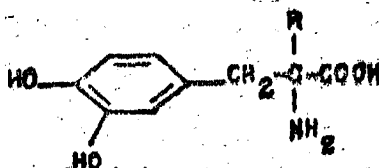
10



15

hidrolizar dicho compuesto con un ácido acuoso seleccio-  
nado del grupo consistente en ácido hidrocórico y ácido  
hidrobromico a temperatura elevada, y neutralizar el pro-  
ducto resultante para formar un compuesto de fórmula

20



25

7.- Procedimiento según la reivindicación 1 para  
la preparación de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina  
que consiste en hacer reaccionar 1-(4-hidroxil-3-metoxife-  
nil)-2-propanona con carbonato de amonio y cianuro solu-  
ble en agua, en medio acuoso, para formar 5-metil-5-(4-  
30 hidroxil-3-metoxibencil)hidantoina, hidrolizar dicho com-

267352

3 M

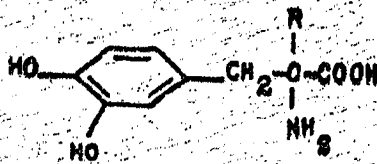


puesto con un ácido acuoso seleccionado del grupo consistente en ácido hidroclicórico y ácido hidrobromico a temperatura elevada, y neutralizar el producto resultante para producir  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina.

5

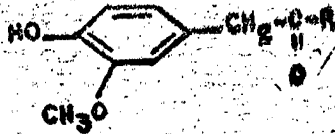
8.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula

10



en donde R es un radical alquil bajo de cadena recta, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

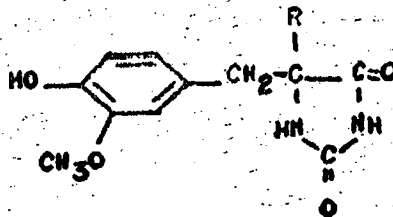
15



con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en un medio acuoso, para formar un compuesto de fórmula

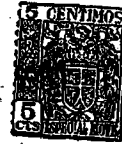
20

25

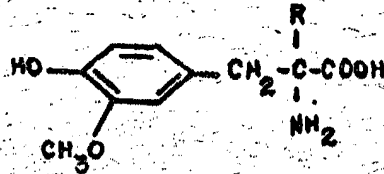


hacer reaccionar dicho compuesto con una base en medio acuoso a temperatura elevada para formar un compuesto de fórmula

3 MAY

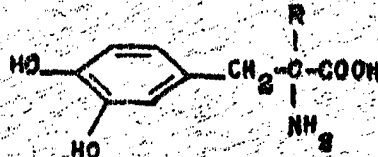


267352



5 hidrolizar dicho compuesto con un ácido acuoso seleccionado del grupo consistente en ácido hidrocórico y ácido hidrobromico a temperatura elevada, y neutralizar el producto resultante para formar un compuesto de fórmula

10



15 9.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alanina que consiste en hacer reaccionar 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-propanona con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en medio acuoso, para formar 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoina, hacer reaccionar dicho

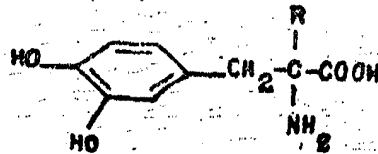
20 compuesto con una base en medio acuoso a temperatura elevada para formar  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, hidrolizar dicho compuesto con un ácido acuoso seleccionado del grupo consistente en ácido hidrocórico y ácido hidrobromico a temperatura elevada, y neutralizar

25 el producto resultante para formar  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-alanina.

10.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula

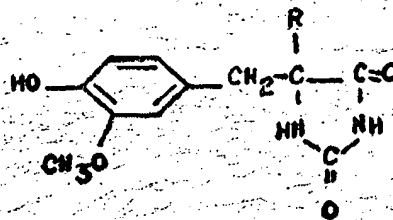


267352



5 en donde R es un radical bajo alquil, que consiste en hidrolizar un compuesto de fórmula

10



15

con ácido hidrobromico acuoso de una concentración comprendida aproximadamente entre 25 y 55 por ciento en peso, a una temperatura del orden de unos 90°C., a temperatura reflujo, y neutralizar el producto resultante.

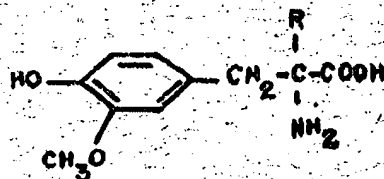
20

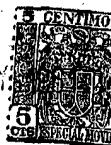
11.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de α-metil-β-(3,4-dihidroxifenil)alanina que consiste en hidrolizar 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoina con ácido hidrobromico acuoso de una concentración comprendida aproximadamente entre 25 y 55 por ciento en peso a una temperatura media de unos 90°C., a temperatura reflujo.

25

12.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula

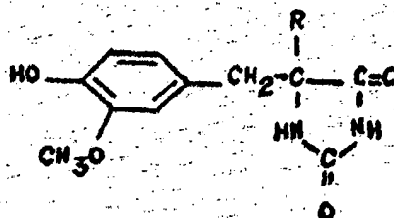
30





en donde R es un radical bajo alquil, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

5



con una base de metal de tierra alcalina en un medio acuoso a temperatura elevada.

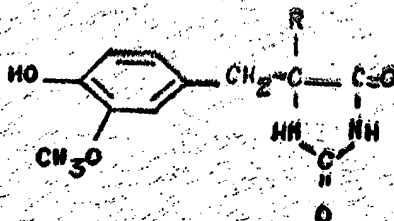
10

13.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil) alanina que consiste en hacer reaccionar 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil)hidantoina con una base de metal de tierra alcalina en un medio acuoso a temperatura elevada

15

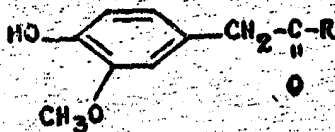
14.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de compuestos de fórmula

20



en donde R es un radical bajo alquil, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

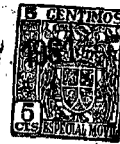
25



30

13 MAY

267352



con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua,  
en un medio acuoso.

5 15.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de 5-metil-5-(4-hidroxi-3-metoxibencil) hidantoína que consiste en hacer reaccionar 1-(4-hidroxi-3-metoxi)-2-propanona con carbonato de amonio y un cianuro soluble en agua, en un medio acuoso.

16.- Procedimiento para la obtención de  $\alpha$ -(bajo alquilo)- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)alaninas.

10 Esta memoria consta de veintidós páginas, escritas por una sola cara.

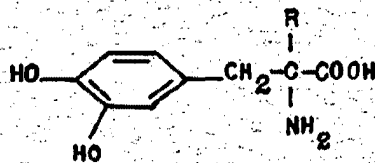
BARCELONA, 3 MAY 1951

P.A.

JOSÉ M.  
P.A.

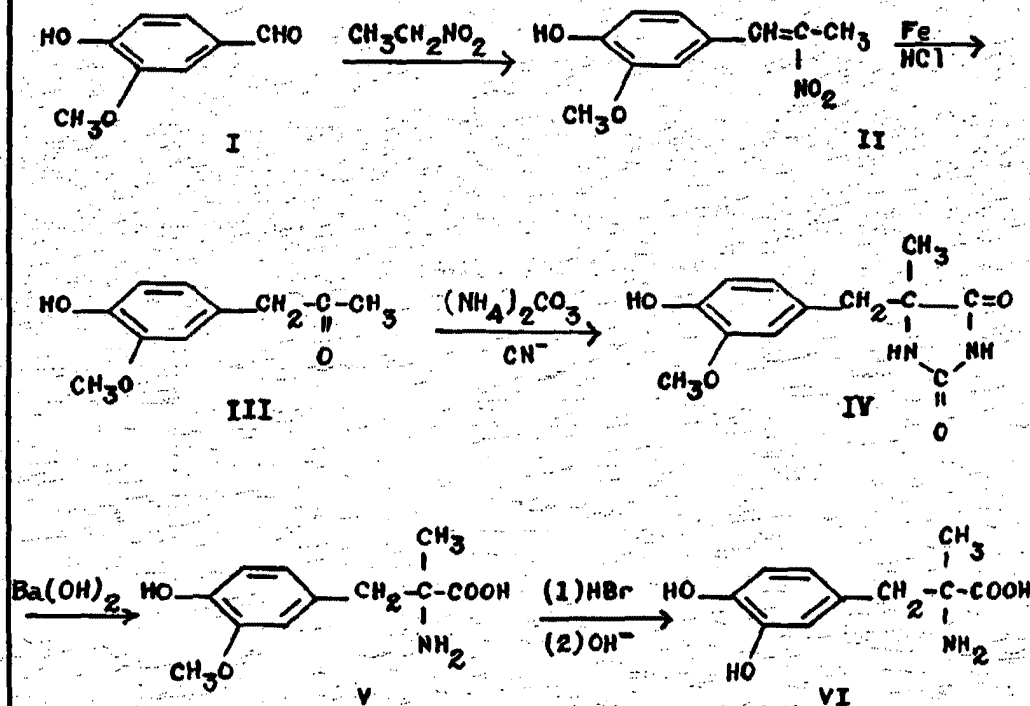


7884



FORMULA 1

267352



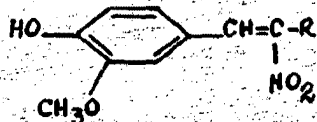
FORMULA 2

P.A.  
 JOSE M. ROJAS



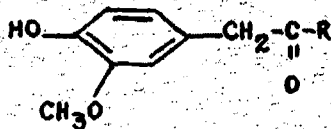
7384

FORMULA 3

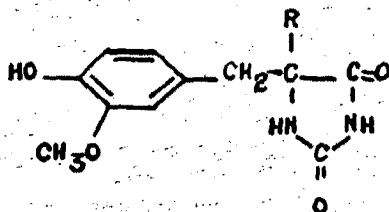


FORMULA 4

267352



FORMULA 5



FORMULA 6

