

mc/

Caso 6268



270385

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 aminoácidos "

-----:oOo:-----

M e m o r i a   D e s c r i p t i v a

270385



Esta invención se refiere a nuevos aminoácidos.

Más específicamente, esta invención se refiere a compuestos de la fórmula indicada por fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, en la que  $R_1$  es bajo alquil,  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser hidrógeno o bajo alquil,  $R_4$  y  $R_6$  pueden ser hidrógeno y bajo alcanoil y  $R_5$  puede ser hidrógeno, bajo alquil o bajo alcanoil, y sales ácidas no-tóxicas de estos compuestos.

Se ha encontrado que el  $\alpha$ -metil- $\beta$ -3,4-dihidroxifenil alanina inhibe la decarboxilasa en los mamíferos é inhibe la acumulación de norepinefrina tanto en el corazón como en el cerebro. Esta alanina substituída, adicionalmente, se ha encontrado que es un agente potente contra la hipertensión. No se sabe cuál de las actividades fisiológicas anteriores es esencial como agente antihipertensivo pero ha habido alguna evidencia de que la inhibición de la acumulación de norepinefrina en el corazón está asociada con ciertos efectos psíquicos laterales, tales como el desarrollo de depresión en el paciente.

Se ha encontrado que los ácidos  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -alquil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)alcanoicos (especialmente los ácidos propiónico o  $\alpha$ -alquil-5-hidroxitriptofanos) y sus ésteres representan una nueva clase de compuestos con propiedades inesperadas que son promisoros de nuevos caminos en el estudio de la hipertensión. Estos compuestos son potentes inhibidores de la descarboxilasa en los mamíferos in vitro y in vivo y también previenen la acumulación de norepinefrina en el corazón. No tienen efecto, sin embargo, en la acumulación de norepinefrina en el cerebro y ésto promete ser un paso importante para evitar los efectos psí-



270385

quicos laterales.

Los compuestos de la invención se preparan, en general, por el procedimiento representado esquemáticamente en la Tabla I de las adjuntas hojas de fórmulas, en la que representan:

$R_2$  y  $R_3$  = bajo alquil o hidrógeno

$R_1$  = bajo alquil

$R_4$  = cualquier grupo alifático (de preferencia bencil)

$R_5$  = hidrógeno, alquil o aralquil

Nota: Cuando en el esquema anterior el éster inicial es  $O_2N-CHR_1-COOR_3$  (usando  $R_3$  para que sea bajo alquil), es producto de la tercera reacción (la reducción hidrógeno-paladio) es la misma que el producto final indicado más arriba y no hay necesidad de res-terificación para obtener los ésteres.

Los materiales iniciales para esta preparación comprenden, por un lado, las diversas graminas 5-alquiloxi y sus derivados bajo alquil de cadena lateral (v.gr.  $R_2$  en la fórmula esquemática es bajo alquil). Tales compuestos son conocidos en la literatura. El grupo 5-alcoxi es preferiblemente benciloxi dado que el grupo bencil es más fácil de eliminar. Puede ser, sin embargo, cualquier otro grupo alifático convencional. Dado que tiene que ser eliminado al final, su naturaleza es de poca importancia excepto cuando afecta la facilidad en su eliminación.

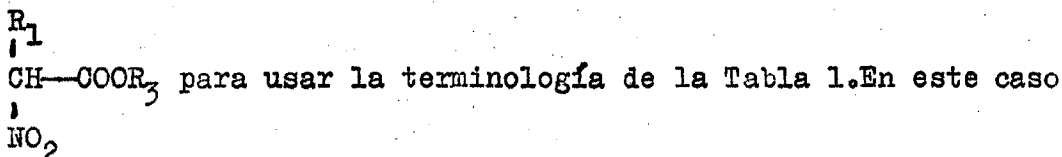
Los otros reactivos usados como materias iniciales son los ésteres de ácidos  $\alpha$ -nitro alcanicos, tales como ácidos  $\alpha$ -nitropropiónico,  $\alpha$ -nitrobutírico,  $\alpha$ -nitrovalérico y  $\alpha$ -nitrocaproico. Dado que es necesario que el  $\alpha$ -car-

270385



bono del producto final lleve un grupo alquil, el éster inicial debe ser un homólogo  $\alpha$ -nitro propiónico o uno más alto. El radical esterificante,  $R_4$ , puede ser otra vez cualquier radical alifático, dado que es eliminado después cuando se desea tener los ácidos libres. Sin embargo, como materia práctica, el éster bencil es generalmente usado, por su facilidad de eliminación. Cuando se desea obtener los ésteres, es más conveniente partir del éster correspondiente del ácido  $\alpha$ -nitro alcanoico, v.gr.

10



la reducción hidrógeno-paladio corta solamente el grupo nuclear benciloxi y produce los ésteres directamente.

15

La preparación de los compuestos de la invención sigue el esquema mostrado en la Tabla 1. Los detalles de las reacciones se encuentran en los ejemplos. En suma, la gramina alcoxil y el éster  $\alpha$ -nitro son calentados juntos en un solvente inerte para formar un éster ácido bajo alcanoico. La hidrogenación de este material con un catalizador níquel Raney reduce el grupo nitro y posteriormente la hidrogenación en presencia del catalizador paladio en carbón divide el éter bencil y el éster bencil (cuando éstos se usan) para dar el ácido libre  $\alpha$ -amino- $\beta$ -5-

20

25

hidroxiindolil- $\alpha$ -alquil-propiónico y un ácido más alto como sea el caso. Cuando un éster bajo alquil del ácido  $\alpha$ -nitro es usado en este procedimiento, la hidrogenación sobre paladio no divide esta porción de la molécula y se obtienen directamente los ésteres bajo alquil de la invención, cuyos compuestos pueden también ser preparados por esterifi-

30



cación de los ácidos libres de la invención.

Los productos de la invención incluyen así lo siguiente:

- 5 Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -etil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -propil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -butil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -butil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-butírico
- 10 Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-valérico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-caproico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-heptoico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -etil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-butírico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -etil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-valérico
- 15 Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -etil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-caproico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-acetoxi-1-acetil-3-indolil)  
propiónico
- Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-1-bencil-3-indolil)  
propiónico
- 20 Acido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-1-bencil-3-indolil)  
propiónico.

Así como el metil, etil, propil, butil y similares los ésteres carbalcoxi de los compuestos anteriores y de los compuestos relacionados (que también caen dentro del alcance de la invención) en los que el indolil, hidroxil y nitrógeno son acilados con los grupos formil, acetil, propionil, etc. (como se ilustra por el segundo del último compuesto de la relación anterior) o de los compuestos relativos en los que el nitrógeno indolil lleva un bajo alquil o aralquil (tal como bencil y bencil substituído) (co-

25

30



no se ilustra por los compuestos último y penúltimo en la lista anterior.

5 Los ésteres carboxalcoxi de los compuestos anteriores pueden ser fácilmente preparados por esterificación con un bajo alkanol en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido hidroclicórico, ácido hidrobromico y similares.

10 Se obtienen más preferiblemente, como se ha indicado previamente, principiando con el éster deseado del ácido  $\alpha$ -nitro alcanico apropiado en lugar de su éster bencil, dado que los ésteres bajo alquil no se dividen cuando el grupo benciloxi en el anillo indol se divide. Los ésteres O,N,N acil (v.gr., los compuestos 5-aciloxi-1-acil-3-indolil) se obtienen fácilmente calentando el ácido amino  
15 con el anhídrido alcanico apropiado en presencia de un aceptor protón tal como piridina, picolina o anilina dimetil. Los anhídridos bajo alcanicos que pueden ser usados incluyen anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butirico y similares. La formulación se lleva a cabo con anhídrido fórmico acético preparado como se describe por Huffmann (J.Org.Chem. 23 728 (1958)).  
20

25 Los ésteres de ambos tipos son especialmente útiles porque se obtiene mucha mejor absorción del compuesto en el cuerpo y una actividad mucho más prolongada con dosis más pequeñas y menos frecuentes. Los ésteres carbalcoxi, especialmente, pueden ser usados en la forma de sales no-tóxicas tales como el hidrobromuro, hidroclicoruro, sulfato y similares. Estas sales son solubles al agua y se forman en la preparación del éster. Si se desea el éster amino  
30 libre, se obtiene por medio de basificación de la sal. Tam-



bién puede ser usado terapéuticamente.

Los compuestos de la invención pueden ser asociados con un vehículo que puede ser de material sólido o un líquido parenteral estéril. La composición puede tomar la forma de tabletas, polvo, cápsulas u otras formas de dosis que son particularmente útiles para ingestión oral. Los diluyentes líquidos son empleados en condición estéril para uso parenteral. En general, los ácidos libres entre los compuestos de la invención se administran en dosis de 10 a 350 mg/kg. por día. Preferiblemente, se usan oralmente, en el promedio de 50 a 150 mg/kg. por día, preferiblemente en dosis frecuentes pequeñas, aún cuando pueden ser también administradas tan frecuentemente como dos veces al día.

La invención puede ser ilustrada por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

( Fórmula 2 )

9.57 mili-mols de 5-benciloxigramina y 2.0 gramos de (9.57 mili-mols) de éster ácido bencil  $\alpha$ -nitropropiónico y 25 ml. de xileno son agitados en una corriente de nitrógeno y calentados a reflujo. Después de reflujo por 1.5 horas, o hasta que no se desprende más dimetilamina, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 100 ml. de éter. La capa orgánica se lava dos veces con dos porciones de 25 ml. de ácido 1 N-hidroclórico y después con agua. La capa orgánica se trata con carbono, se seca en sulfato anhídrico de magnesita y se filtra. El filtrado se concentra

270385



al vacío para obtener el éster ácido bencil  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -nitro- $\beta$ -(5-benciloxi-3-indolil)-propiónico en la forma de un aceite. Cuando una cantidad equivalente del éster etil de un ácido propiónico  $\alpha$ -nitro es substituído por el éster bencil en el procedimiento anterior, se obtiene el éster etil correspondiente del ácido indolilpropiónico. Similarmente, cuando se usa el metil, propil o éster butil, se obtiene el producto correspondiente.

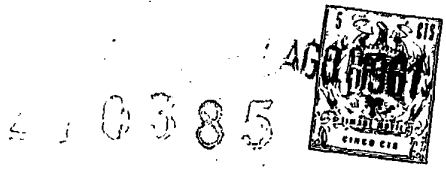
EJEMPLO 2

( Fórmula 3 )

4.1 gramos de éster ácido bencil  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -nitro- $\beta$ -(5-benciloxi-3-indolil)-propiónico en 50 ml. de isopropanol son reducidos con la cantidad necesaria de hidrógeno en presencia de catalizador níquel Raney. La reacción es calentada para disolver cualquier producto precipitado y filtrado del catalizador. El filtrado al enfriarse deposita cristales de éster ácido bencil  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-benciloxi-indolil)-propiónico. Después de enfriarse a 0<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> C. por espacio de 2 horas, la mezcla se filtra y se lava con isopropanol frío y después con éter petróleo. El éster ácido bencil  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-benciloxi-3-indolil)-propiónico se reocrystaliza del isopropanol.

Cuando los ésteres etil y otros  $\alpha$ -nitro preparados en el Ejemplo 1 son substituídos en cantidad equivalente para el éster bencil en el proceso anterior, se obtiene el éster correspondiente.

EJEMPLO 3



( Fórmula 4 )

5 Un gramo de éster ácido bencil  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-benciloxi-3-indolil)-propiónico es disuelto en 15 ml. de metanol, 5 ml. de agua y reducido en la presencia de 0.3 gramos de catalizador de carbono paladio. Después de que la cantidad requerida de hidrógeno es absorbida, la mezcla se filtra del catalizador y se concentra al vacío por debajo de 20° C. hasta secarse. Al añadir etanol el residuo gomoso se cristaliza. Los cristales del ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil-5-hidroxi-3-indolil-propiónico se filtran del alcohol y se recrystalizan del etanol-agua.

10 Cuando los ésteres etil y otros alquilos del ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil-5-benciloxi-3-indolil-propiónico preparados en el Ejemplo 2 son substituídos en cantidades equivalentes para el éster bencil en el procedimiento anterior, los productos no son el ácido libre sino el correspondiente etil y otros ésteres de ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -5-hidroxi-3-indolil-propiónico.

20

EJEMPLO 4

( Fórmula 5 )

25 Una suspensión de 25 gramos de ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico en 250 ml. de etanol anhidrico se satura con cloruro de hidrógeno mientras se mantiene a 10-20° C. La mezcla es entonces reflujaada por espacio de 3 horas después de lo cual se deja en reposo por 30 18 horas. El solvente se elimina al vacío y el residuo se



270385

5 redisuelve en 50 ml. de etanol bajo nitrógeno. El etanol es entonces eliminado. Esta adición de etanol se repite dos veces. La sal hidrocioruro resultante del éster etil se disuelve en agua. La solución se filtra y el pH del filtrado se ajusta a 8.5 con hidróxido de amoniaco concentra-  
do, conservando la mezcla bajo nitrógeno a 5-10° C. La mezcla se deja entonces en reposo por 6 horas a 5° bajo nitrógeno después de lo cual se filtra y el producto aislado se lava tres veces con 15 ml. de agua a 0° C. y después se se-  
ca al vacío. El producto es idéntico al obtenido en el se-  
gundo párrafo del Ejemplo 3.

15 Cuando el metanol, isopropanol y butanol son substituídos por el etanol en el procedimiento anterior, se obtienen los correspondientes ésteres metil, isopropil y butil.

EJEMPLO 5

( Fórmula 6 )

20 Se siguen los procedimientos de los Ejemplos 1, 2 y 3 usando una cantidad equivalente de éster ácido bencil  $\alpha$ -nitrobutírico en lugar del éster ácido bencil  $\alpha$ -nitropropiónico en el procedimiento del Ejemplo 1. El producto es ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -etil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico. Similarmente, cuando cantidades equivalentes de éster ácido bencil  $\alpha$ -nitrovalérico y éster ácido bencil  $\alpha$ -nitrocaproico son substituídas por el ácido  $\alpha$ -nitropropiónico en el procedimiento del Ejemplo 1 y se siguen los procedi-  
mientos de los Ejemplos 2 y 3 sucesivamente, se obtiene el

270385



correspondiente ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -alquil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil)-propiónico.

5 Cuando en cualquiera de las preparaciones anteriores se usan los ésteres alquil de ácidos  $\alpha$ -nitroalcanoicos en cantidades equivalentes en lugar de los ésteres bencil usados arriba, se obtienen los ésteres ácido alquil  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -alquil- $\beta$ -(5-hidroxi-3-indolil) correspondientes. Estos mismo ésteres se obtienen cuando se usan cualquiera de los ácidos libres en el procedimiento del Ejemplo 4.

10

EJEMPLO 6

( Fórmula 7)

15

Una mezcla de 27.5 gramos de ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(5, hidroxi-3-indolil)-propiónico, 100 ml. de anhídrido acético y 75 ml. de piridina se purifica completamente con nitrógeno. Se calienta a 90° C. por espacio de 2 horas. La mezcla se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente después de lo cual se concentra en un baño de vapor al vacío a un jarabe espeso. El residuo se agita con agua fría y se acidifica con 2.5 N de ácido hidroc্লórico. El compuesto tiracetil precipitado se aísla por filtración, se lava completamente con agua fría y se seca.

20

25

Quando se usa anhídrido formilacético en cantidades equivalentes en lugar del anhídrido acético, se obtiene el correspondiente compuesto triformilo. Similamente, cuando se usan anhídridos propiónico o butírico en lugar del anhídrido acético, se obtienen los compuestos propiónilo o butirilo.

30

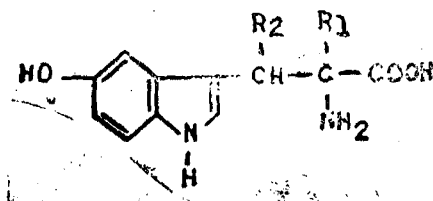


-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.-Procedimiento para la obtención de aminoácidos de fórmula:

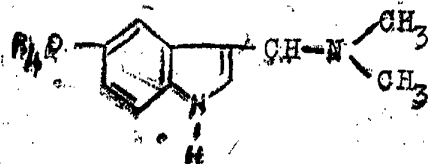
5



10

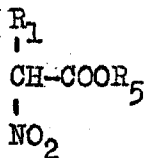
en la que R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y bajo alquil y R<sub>1</sub> es un bajo alquil que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

15



20

en la que R<sub>4</sub> es bencil, con un compuesto de fórmula



25

en la que R<sub>5</sub> es un radical alifático que comprende bencil, en un solvente aromático, y evaporar dicho solvente para obtener un éster nitro propiónico indolil hidroxil eterificado intermedio, poniendo en contacto dicho compuesto nitro con un catalizador de níquel Raney en presencia de un bajo

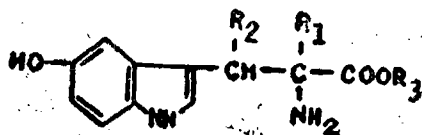
30

270385

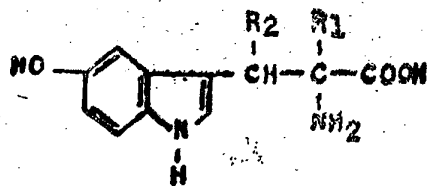


alcanol, hidrogenando la mezcla, agitando la mezcla hasta que dicho hidrógeno es absorbido, separando la solución del catalizador, aislando del solvente un éster amino propiónico indolil hidroxil hidroxil eterificado intermedio, mezclando dicho éster amino intermedio con alcanol bajo acuoso y un catalizador hidrogenante, hidrogenando dicha mezcla hasta que se absorben tantos mols hidrógeno como grupos bencil haya en las partes eterificantes y esterificantes de la molécula de dicho éster y aislando de dicha mezcla de reacción el compuesto amino hidroxil y, cuando sea conveniente, saponificando dicho compuesto amino hidroxil calentándolo con caústico acuoso para obtener el aminoácido hidroxil.

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior para la preparación de un éster de fórmula:



en la que R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y bajo alquil, y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son bajo alquil, que consiste en hacer reaccionar un ácido de fórmula



con un bajo alcanol en presencia de un ácido mineral.

270385



3.- Procedimiento para la obtención de aminoácidos.

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

BARCELONA, 18 AGO. 1961

P.A.

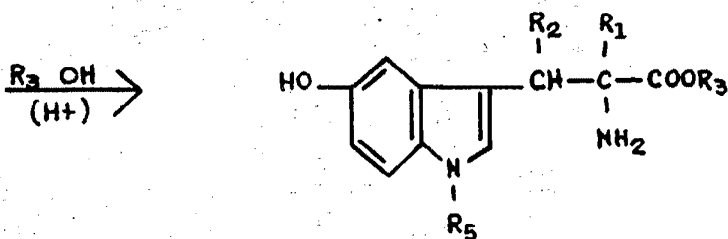
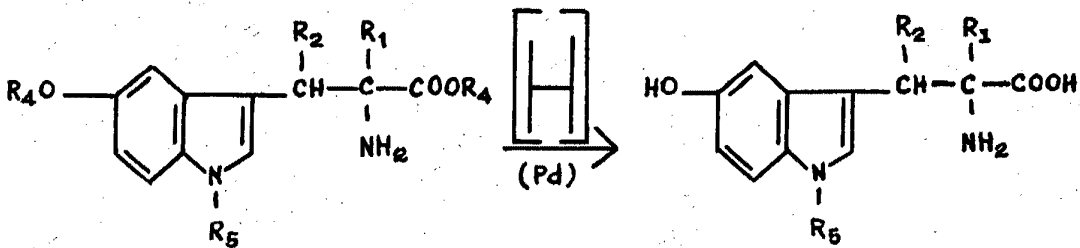
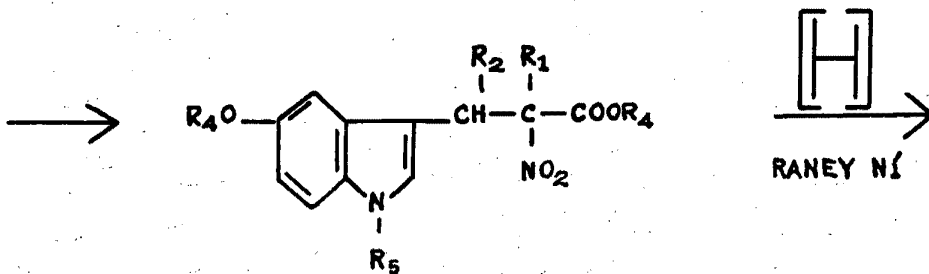
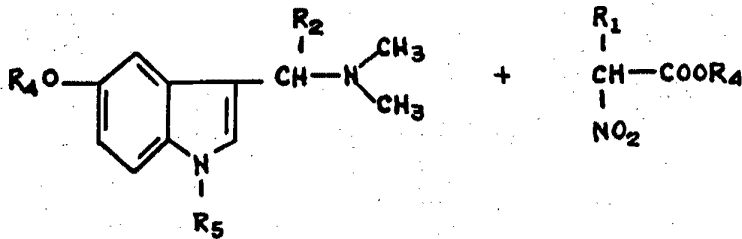
CE. U. COLIBAR

*M. M. M.*

6268

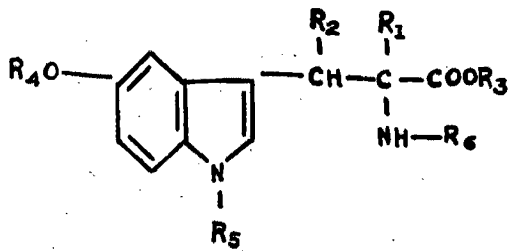
TABLA I

10385



*[Handwritten signature or scribble]*

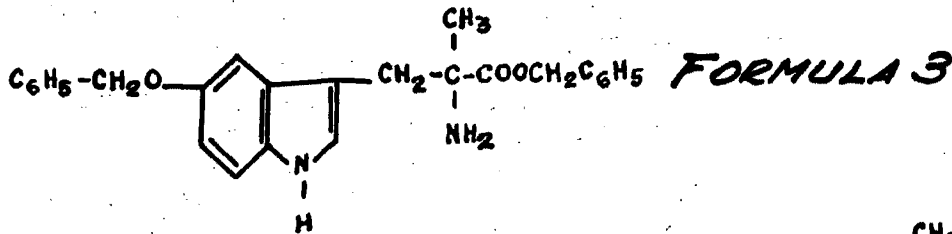
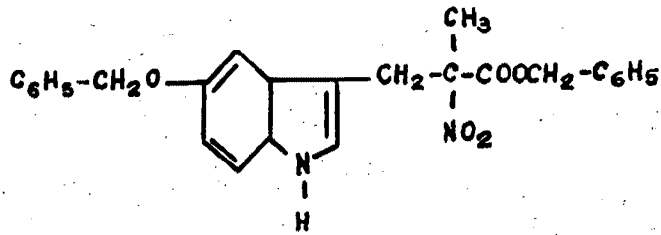
0385 6269



FORMULA 1

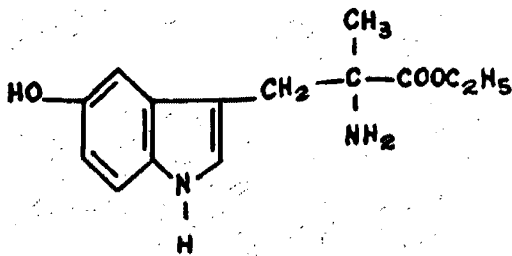
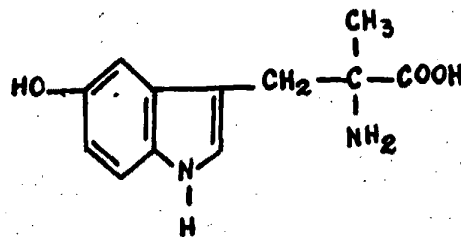


FORMULA 2



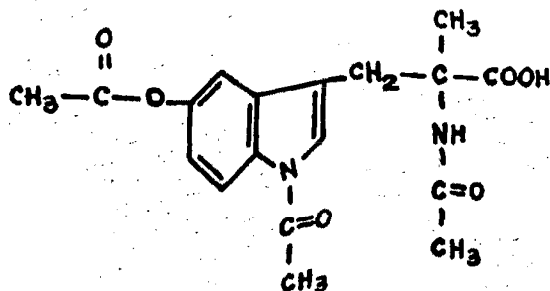
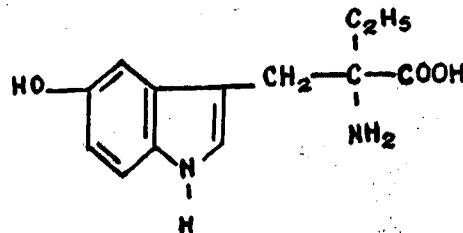
FORMULA 3

FORMULA 4



FORMULA 5

FORMULA 6



FORMULA 7

*[Handwritten signature]*