



RAN 4019/36

307471

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

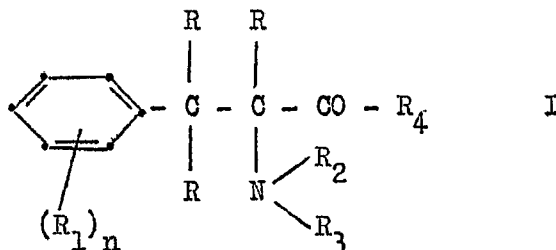
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
FENILALANINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA  
ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos de utilidad farmacéutica, a intermediarios para ellos y a un procedimiento para su fabricación. Más particularmente, este invento se refiere a compuestos de fenilalanina, que se

5. caracterizan en que tanto los átomos de carbono alfa como beta de la mitad alanínica son cuaternarios. Más particularmente, los nuevos compuestos fenilalanínicos de este invento, farmacéuticamente útiles, tienen la fórmula



5.

en que cada R es alquilo inferior,  $\text{R}_1$  es hidroxilo, esterificado si se quiere,  $n$  es un número entero por valor de 1 a 3,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son hidrógeno, alquilo o acilo y  $\text{R}_4$  es hidroxilo, alcoxi, aralcoxi o amino.

10.

En la esfera de este invento se incluyen también las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I.

15.

Tal como aquí se emplea la expresión "alquilo" comprende las mitades de hidrocarburo saturadas, tanto de cadena recta como ramificada, tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo. Los grupos alquílicos denotados por R contienen preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (se da prefe-

20.

rencia especial a metilo). Cada uno de los tres sustituyentes denotados por el símbolo R pueden ser el mismo grupo alquílico o diferentes grupos alquílicos. Respecto a las mitades hidroxilo e hidroxilo esterificado denotadas por el símbolo  $\text{R}_1$ , se prefiere especialmente que estén situadas en

25.

la posición 3,4 y/o 5 del anillo fenílico. Compuestos particularmente predilectos son aquellos en los que  $n$  es 2

307471



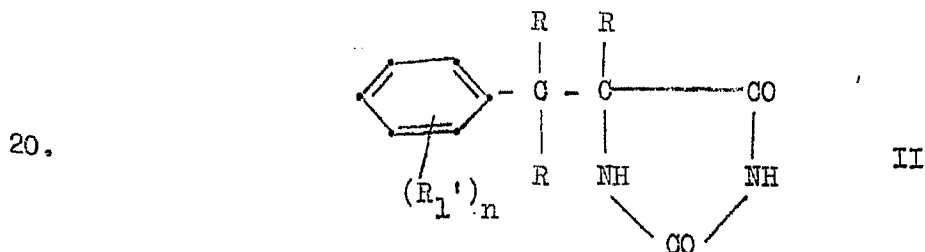
- 3 -

- y  $R_1$  representa grupos hidroxilo situados en las posiciones 3 y 4. Esos compuestos manifiestan propiedades sumamente ventajosas. También prefieren los compuestos que contienen un grupo alfa-amino libre (por ejemplo, en que  $R_2$  y  $R_3$  son
5. ambos hidrógeno). Sin embargo, el grupo alfa-amino y los substituyentes hidroxilo aromáticos pueden estar acilados o esterificados, respectivamente (por ejemplo,  $R_1$  puede ser, alcanoiloxi inferior o benzoiloxi y  $R_2$  puede ser alcanoilo inferior o benzoilo), con, por ejemplo, ácidos alcánicos
10. inferiores (como el ácido acético) o con ácidos carboxílicos aromáticos (como el ácido benzoico). Los derivados fenilalanínicos pueden ser también ácidos libres (por ejemplo,  $R_4$  es hidroxilo) o estar en forma de ésteres con alcoholes inferiores (por ejemplo,  $R_4$  es alcoxi inferior, como metoxi o etoxi) de
15. ésteres con alcoholes aromáticos (como benciloxi) o de amidas (por ejemplo,  $R_4$  es amino). La expresión "acilo" se refiere al radical ácido de los ácidos carboxílicos inferiores, por ejemplo acetilo, propionilo, benzoilo o análogos.
20. Compuestos representativos de este invento dentro del ámbito de la fórmula I son, por ejemplo:
- la alfa, beta, beta-trimetil-beta-(3,4-dihidroxifenil)-alanina,
25. - el éster etílico de alfa, beta, beta-trimetil-beta-(3,4-dihidroxifenil)-alanina,



- la amida de alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina,
- la alfa,beta,beta-trietil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina,
- 5. - la alfa-metil-beta,beta-dietil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina,
- la alfa-isopropil-beta,beta-dimetil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina y
- la alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-alanina.
- 10.

El procedimiento para la preparación de los derivados de fenilalanina se halla también dentro del ámbito de este invento y se caracteriza por disociarse hidrolíticamente una hidantoina de la fórmula



25. en que  $R_1'$  representa alcoxi y n y R tienen el mismo significado expuesto antes,

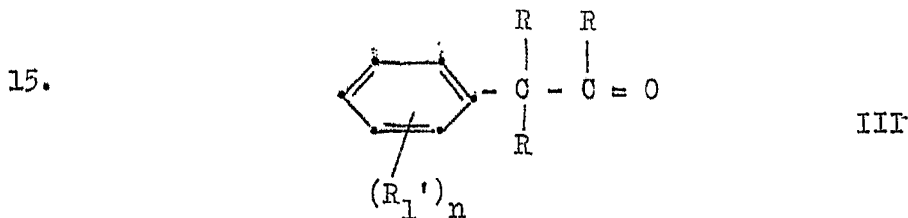
307471



- 5 -

- después de lo cual, por el orden que se quiera, se somete el producto de la reacción, si es preciso, a disociación del éter, se esterifican, si se desea, los grupos hidroxílicos libres, se alquila o acila, si se desea, el grupo amino libre, se saponifica, si se desea, el grupo carbalcoxi, se esterifica o amida, si se desea, el grupo carboxílico y se transforma el producto, si se desea, en una sal de adición de ácido.

- Las hidantoinas de la fórmula II empleadas como materiales de partida constituyen una clase de intermediarios comprendidos por este invento y pueden prepararse a partir de cetonas de la fórmula



20. en que R<sub>1</sub>', n y R tienen el mismo significado expuesto antes,
- por tratamiento con una mezcla de carbonato amónico y un cianuro alcalino en un alcohol inferior acuoso. Es conveniente proceder a esta reacción bajo atmósfera de anhídrido carbónico y con presión superior a la atmosférica, lo que permite
25. aumentar el rendimiento. Una vez efectuada la reacción, puede separarse convenientemente el alcohol existente desti-



lando bajo presión reducida, lo que hace que se precipite la descada hidantoina que se había formado. Las hidantoinas pueden purificarse por recristalización (por ejemplo, en un alcohol inferior acuoso).

5. Las hidantoinas de la fórmula II pueden disociarse hidrolíticamente, por ejemplo con agentes básicos fuertes, con lo cual se obtienen productos de la fórmula I en que los grupos hidroxilo aromáticos están eterificados, como lo estaban en el material hidantoínico de partida, es decir,
10. los substituyentes alcoxi inferior aromáticos existentes en el material hidantoínico de partida de la fórmula II no son afectados por esta disociación hidrolítica del anillo hidantoínico. Agentes básicos idóneos son, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido bórico o una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, sodio/potasio).
15. La disociación puede llevarse a cabo, por ejemplo, calentando la hidantoina a temperatura superior a unos 150°C y con presión superior a la atmosférica, o bien calentando el material hidantoínico de partida a presión atmosférica hasta ebullición en condiciones de reflujo, por un período prolongado
20. (por ejemplo, de unas 20 a 50 horas) con soluciones acuosas concentradas de hidróxido de metal alcalino (como solución de hidróxido sódico o potásico). Para obtener una disociación lo más completa posible del anillo hidantoínico, es aconsejable utilizar el agente básico en exceso considerable
- 25.



307471

- 7 -

(por ejemplo, en cantidad de unas 4 a 6 veces la cantidad molar de hidantoína).

- El tratamiento hidrolítico antes descrito de un intermediario hidantoínico de la fórmula II conduce a una mezcla
5. del ácido libre (es decir, compuestos de la fórmula I en que  $R_4$  es hidroxilo) y su amida (es decir, compuestos de la fórmula I en que  $R_4$  es amino). Ambos componentes, o sea tanto el ácido libre como la amida, pueden ser aislados. El ácido libre, que es menos soluble en el medio acuoso de reacción
10. puede separarse después de concentrar la mezcla reaccional. La amida, que tiene más fácil solubilidad en la mezcla reaccional, puede obtenerse luego de las aguas madres.

- Los intermediarios hidantoínicos de la fórmula II pueden también abrirse hidrolíticamente con disociación simultánea
15. de los grupos de éteres aromáticos (o sea los substituyentes de alcoxi inferior) si la disociación se realiza por tratamiento con ácidos fuertes. Para este fin pueden usarse adecuadamente ácidos halohídricos (en especial el ácido bromhídrico al 48% aproximadamente, en ebullición constante). De
20. este modo pueden obtenerse directamente compuestos de la fórmula I en que  $R_1$  es hidroxilo a partir de intermediarios hidantoínicos de la fórmula II en que  $R_1'$  es alcoxi inferior.

- Los compuestos de la fórmula I en que  $R_1$  representa
25. grupos hidroxilo libres pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de la misma fórmula en que  $R_1$  representa



grupos de alcoxi inferior. Estos grupos eterificados pueden disociarse de manera ya de si conocida. Asi pues, los grupos de alcoxi inferior pueden ser convertidos en grupos hidrox-  
5. xi, por ejemplo, mediante calentamiento con ácidos halohídri-  
cos (particularmente apto es el uso de ácido bromhídrido al 48%). Los intermediarios de la fórmula I en que  $R_1$  es alcoxi inferior, asi como sus sales de adición de ácido, se incluyen dentro del ámbito de este invento.

La esterificación subsiguiente de los grupos hidrox-  
10. libres o la acilación del grupo alfa-amino de los compuestos de la fórmula I pueden realizarse según los métodos convencionales de esterificación o acilación, por ejemplo mediante tratamiento con un derivado reactivo de un ácido alcanoico inferior o benzoico, por ejemplo un haluro de ácido o un  
15. anhídrido de ácido, preferentemente en presencia de una base terciaria, como por ejemplo la piridina. Agentes de esterificación y acilación preferidos son los cloruros de ácido y los anhídridos de ácido. Los compuestos que llevan un  
20. grupo alfa-amino acilado y grupos hidrox- aromáticos libres pueden obtenerse acilando antes de la disociación del éter. Si la disociación del éter se realiza antes de la acilación, las condiciones de acilación pueden ocasionar entonces una esterificación concomitante.

En ciertas condiciones, la acilación da un intermediario  
25 oxazínico





amino primario como substituyente alfa-amino y formaldehido (de preferencia, una solución de formalina), en presencia de un catalizador de metal noble, pueden obtenerse derivados dimetilamino-substituidos.

5. Los grupos carbalcoxi presentes en la mitad alanínica pueden saponificarse por medios convencionales y los grupos carboxílicos libres pueden esterificarse o amidarse. La esterificación con un alcohol inferior se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, en presencia de cloruro de hidrógeno, de ácido p-toluensulfónico, de cloruro de sulfinilo o de cloruro de tionilo).

10. Este invento comprende también los isómeros ópticos de los nuevos compuestos de fenilalanina, así como su preparación. Los racematos obtenidos después de efectuar las reacciones que conducen a la deseada fenilalanina de la fórmula I pueden ser separados en formas ópticamente activas, por ejemplo en forma de un éster y/o una amida, con un ácido ópticamente activo tal como el ácido tartárico. Además, los compuestos N-acil-amino racémicos de la fórmula I pueden separarse en sus estereoisómeros por medio de la formación de sus sales con bases ópticamente activas (por ejemplo, con quinina o brucina).

15. Los compuestos de fenilalanina de este invento tienen fácil solubilidad en agua y, a causa de su carácter anfótero,
- 20.
- 25.



son también fácilmente solubles en los ácidos y los alcalis. Su purificación de las impurezas inorgánicas se efectúa de la mejor manera por medio de resinas cambiadoras de iones debilmente básicas y debilmente ácidas.

5. Como se ha indicado antes, los compuestos básicos de este invento forman sales de adición de ácido. Más particularmente, forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tanto con los ácidos orgánicos como con los ácidos inorgánicos; por ejemplo, con ácidos halohídricos farmacéuticamente aceptables (como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico), el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido succinico, el ácido maléico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido metansulfónico y analogos. Las sales de adición de ácido que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser convertidas en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, bien por simples reacciones de cambio, bien por neutralización que las convierta en la base libre, seguida por reacción con el ácido farmacéuticamente aceptable que se desee.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Los nuevos productos farmacéuticamente útiles de este invento, o sea los compuestos de la fórmula I en que  $R_1$  es hidroxilo, alcanciloxi inferior o benzoiloxi, son útiles como inhibidores de la triptofanhidroxilasa y como agentes hipotensores. Como se ha indicado antes, puede usarse la

307471



- 12 -

- bases libre o una sal suya de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contengan el ingrediente activo o su sal farmacéuticamente aceptable de adición de
5. ácido en mezcla con vehículos farmacéuticos inertes convencionales, orgánicos o inorgánicos, aptos para administración enteral o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina y análogos. Los pre-
  10. parados farmacéuticos pueden tener forma sólidas convencionales, como las de comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas o análogos, o formas líquidas convencionales, como las de soluciones, suspensiones, emulsiones y análogos. Si es preciso, pueden someterse a los expedientes farmacéuticos
  15. convencionales, tales como la esterilización, y/o contener materiales farmacéuticos auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización, de humectación y, de emulsión, sales para ajustar la presión osmótica y análogos. Pueden
  20. también contener otros ingredientes activos. Las composiciones que contienen un ingrediente activo de este invento pueden administrarse por vía oral o parenteral, con dosificación ajustada a los requerimientos individuales.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones del invento. Todas las temperaturas están

25. señaladas en grados centígrados.

307471<sup>230</sup>



- 13 -

EJEMPLO 1.

5. En una autoclave se agitan a 150°, durante 40 horas, 45 g de 5-metil-5-(al,alfa-dimetil-3,4-dimetoxi-bencil)-hidantoina con una solución de 225 g de octahidrato de hidróxido de bario en 1,2 litros de agua. A continuación se precipitan los iones de bario en forma de sulfato bórico por adición de una cantidad de ácido sulfúrico tal que quede todavía en la mezcla reaccional un pequeño exceso de esos iones. Se filtra el precipitado por succión y se desioniza
10. completamente la solución filtrándola en una columna cambiadora de iones de ácido metacrílico-carboxílico (Amberlite-IRC-50, de Rohm and Haas). Se evapora luego en vacío la solución acuosa hasta pequeño volumen, se filtran por succión los cristales resultantes y se lavan éstos con una pequeña
15. cantidad de agua, etanol y éter. La DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-alanina así obtenida funde a 154-156°, después de recristalización en una pequeña cantidad de agua. Tiene muy fácil solubilidad en agua caliente.
20. 18 g de DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-alanina se hierven en reflujo durante 50 horas con 180 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se evapora la mezcla en vacío, se repite la evaporación por dos veces añadiendo agua cada vez y se extrae de la solución los iones de bromuro filtrándola en una columna cambiadora de iones de poliestireno-
- 25.

307471



-amonio cuaternario (Amberlite-IRA-45, de Rohm and Haas). Luego se evapora la solución en vacío casi hasta sequedad, se diluye el residuo con una pequeña cantidad de etanol y se separan los cristales resultantes filtrando por succión.

5. Después de lavar con etanol y éter, se obtiene DL-alfa,beta, beta-trimetil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina en forma de cristales de color gris claro, que funden a 288-290°, con descomposición.

La 5-metil-5-(alfa,alfa-dimetil-3,4-dimetoxi-bencil)-

10. -hidantoina utilizada como material de partida puede prepararse, por ejemplo, de la manera siguiente:

A una solución de 19,9 g de sodio en 650 cc de alcohol isopropílico se añaden 167 g de 3,4-dimetoxi-fenil-acetona

15. y, agitando, a 40-50° y a gotas, se agrega la mezcla a 124 g (54 cc) de yoduro de metilo. Luego se agita la mezcla durante 4 a 5 horas a temperatura ambiente, se separa el isopropanol por destilación, se diluye el residuo con agua y se acidifica con ácido clorhídrico. A continuación se
20. recoge en éter el aceite separado, se lava la solución etérea hasta neutralidad, se la seca con sulfato sódico y, después de extraer el éter, se destila el residuo en alto vacío. La alfa-metil-alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetona que se obtiene destila a 110-120°/0,7 mm de Hg.

- 25.

307471<sup>23D</sup>



- 64 g de la alfa-metil-alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetona se añaden a una solución de 12,3 g de potasio en una mezcla de 107 cc de butanol terciario y 20 cc de tolueno y luego se añade la mezcla, a gotas y a temperatura de 40 a 50°, a 59 g
5. de yoduro de metilo. Se prosigue la agitación de la mezcla a temperatura ambiente hasta el otro día y se la elabora tal como se ha indicado en el párrafo anterior. La alfa,alfa-dimetil-alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetona así obtenida hierve a 105-107°/0,06 mm de Hg.
10. 84 g de la alfa,alfa-dimetil-alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetona, 25 g de cianuro sódico y 330 g de carbonato amónico se agitan durante 20 horas a 60° en una mezcla de 925 cc de agua y 925 cc de etanol. Se destila el etanol en vacío y de este modo se separa un aceite, el cual se solidifica
15. en breve tiempo hasta un estado cristalino. Se le separa filtrándolo por succión y se le lava con una gran cantidad de éter. La 5-metil-5-(alfa,alfa-dimetil-3,4-dimetoxi-bencil)-hidantoina así obtenida funde a 205-207° después de recristalización en etanol acuoso.
- 20.
- EJEMPLO 2.
- Bajo presión reducida, se concentran hasta un jarabe espeso las aguas madres de la DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-alanina obtenida según el ejemplo 1. Se recoge el jarabe en ácido clorhídrico concentrado
- 25.



y se le vuelve a concentrar bajo presión reducida. Luego se disuelve el residuo en etanol absoluto caliente y se enfria la solución. El clorhidrato de amida de DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-alanina que así se obtiene funde a 280°, con descomposición.

5.

Se disuelve el clorhidrato en agua y se alcaliniza la solución añadiéndole solución de hidróxido sódico (pH = 8 - 8,5). Esto da amida básica de DL-alfa,beta,beta-trimetil-alfa-(3,4-dimetoxi-fenil)-alanina, que funde a 132-133°.

10.

5 g de esta base se calientan durante 1 hora, en condiciones de reflujo, con 50 cc de ácido bromhídrico al 48%. Luego se evapora la mezcla bajo presión reducida y el residuo espumoso que se obtiene se disuelve en 200 cc de acetona. De la solución acetónica cristaliza espontáneamente el bromhidrato de amida de DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, que funde a 239-241°, con descomposición.

15.

EJEMPLO 3.

20.

Se suspenden en 100 cc de piridina absoluta 25 g de la DL-alfa,beta,beta-trimetil-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina preparada según el ejemplo 1. Se añaden poco a poco 70 cc de anhídrido de ácido acético y se calienta la mezcla en baño de vapor hasta que se han disuelto todos los componentes (al cabo de unos 20 minutos). Después se deja reposar la solución

25.



- durante 12 horas a temperatura ambiente y a continuación se la concentra bajo presión reducida. Se deslie el residuo con ácido clorhídrico 2-n y se filtra por succión, lo que da 2,4-dimetil-4-(alfa,alfa-dimetil-3',4'-diacetoxi)-bencil-
5. -oxazolin-5-ona bruta, que funde a 184-185°.
- 7 g de este compuesto se calientan en baño de vapor bajo atmósfera de nitrógeno, con 14 g de octahidrato de hidroxido de bario en 300 cc de agua, hasta que se ha producido la disolución completa (alcabo de 4 a 5 horas).
10. Se precipita cuantitativamente el bario por adición de ácido sulfúrico y se le separa filtrando. Luego se concentra el filtrado bajo presión reducida, y después de 3 a 4 días de reposo en frío, cristaliza la DL-alfa,beta,beta-trimetil-
15. -beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-N-acetil-alanina. Este compuesto funde primeramente a 105-110°, con la separación del agua, se vuelve a solidificar y por último funde a 185-190°, con descomposición.

EJEMPLO 4.

20. Siguiendo las indicaciones dadas en el ejemplo 1, la 5-metil-5-(alfa,alfa-dimetil-4-metoxi-bencil)-hidantoina (de punto de fusión 215-216°) puede hidrolizarse sin dificultades convirtiéndola en DL-alfa,beta,beta-dimetil-beta-
25. -(4-metoxi-fenil)-alanina, que funde a 160-162°, y este último compuesto puede convertirse luego, por acción de ácido



bromhídrico al 48% según el método expuesto en el ejemplo 1, en DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(4-hidroxifenil)-alanina, de punto de fusión 338-340° (descomposición).

- La 5-metil-5-(alfa,alfa-dimetil-4-metoxibencil)-hidantoína empleada como material de partida puede prepararse según el método expuesto en el ejemplo 1 a partir de alfa-metil-alfa-(4-metoxifenil)-acetona, por conversión de este último compuesto en alfa,alfa-dimetil-alfa-(4-metoxifenil)-acetona, que luego puede ser convertida en el material de partida deseado.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5.

- A 250 cc de metanol se añaden 5,34 g de la DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dimetoxifenil)-alanina preparada según el método expuesto en el ejemplo 1. Después de añadir 4 g de hidróxido sódico y 12,4 cc de yoduro de metilo, se hierve la mezcla durante 6 horas en condiciones de reflujo. Por filtración, se separan pequeñas cantidades de sustancia no disuelta, y después de 12 horas de reposo en frío, se concentra el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 300 cc de agua, se precipita el yodo por adición de óxido argéntico y se le separa por filtración. Para eliminar los cationes, se filtra luego el filtrado en una columna de Amberlite-IRC-50. Se concentra el eluato por evaporación bajo presión reducida, se recoge el residuo
- 15.
- 20.
- 25.



dos veces en etanol y se le evapora. Volviendo a desleir el residuo con etanol, cristaliza la DL-alfa,beta,beta-trimetil-N-metil-beta-(3,4-dimetoxi-fenil)-alanina, que funde a 212-213°.

- 5. A 0,5 g del compuesto obtenido en el párrafo anterior se añaden 20 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se hierve la mezcla en condiciones de reflujo durante 1 hora, se la concentra luego bajo presión reducida y se disuelve en etanol absoluto el residuo siruposo. Se ajusta el pH de la solución a 5 aproximadamente mediante la adición de trietilamina y luego se enfria la solución. Se filtra por succión la DL-alfa,beta,beta-trimetil-N-metil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina precipitada y se la lava con etanol y éter. Este compuesto funde a 280-282°, con descomposición.

15.

EJEMPLO 6.

De la manera que a continuación se describe, se preparan comprimidos de la composición siguiente:

20.	DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina	100 g
	Lactosa	61 g
	Almidón de maiz	30 g
	Luviskol K 90 (polivinilpirrolidona)	4 g
25.	Talco	<u>5 g</u>
		200 g

307471



- 20 -

Se mezcla la sustancia activa con la lactosa y el almidón de maiz y se granula la mezcla con la solución de Luviskol en 40 cc de etanol diluido. Se secan los gránulos a 30° y se los comprime en tabletas después de añadirles

5. el talco.

Peso de cada tableta:	200 mg
Substancia activa contenida en cada tableta:	100 mg

EJEMPLO 7.

10. De la manera que a continuación se describe, se preparan cápsulas de gelatina de la composición siguiente:

	DL-alfa,beta,beta-trimetil-beta-(3,4- -dihidroxi-fenil)-alanina	100 g
15.	Lactosa	155 g
	Almidón de maiz	30 g
	Talco	15 g
		<hr/> 300 g

20. Se mezclan los componentes homogéneamente y, por medio de una máquina para rellenar cápsulas, se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina.

Peso de cada cápsula:	300 mg
Substancia activa contenida en cada cápsula:	100 mg

307471

- 21 -

230



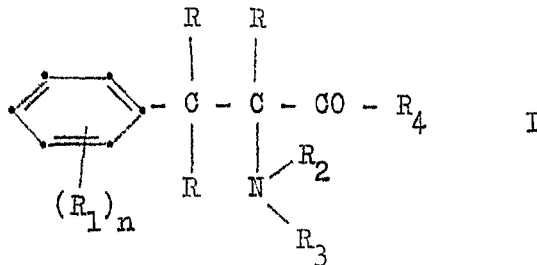
## N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 15905/63 del 24 de diciembre de 1.963.

5.

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

10.

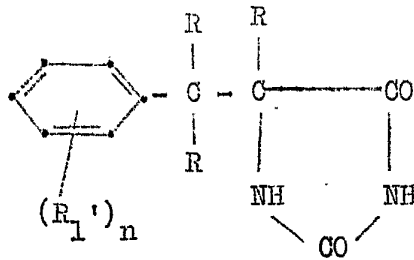


15.

en que cada R es alquilo inferior, R<sub>1</sub> es hidroxilo, esterificado si se quiere, n es un número entero por valor de 1 a 3, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alquilo o acilo y R<sub>4</sub> es hidroxilo, alcoxi, aralcoxi o amino,

20.

y sus sales de adición de ácido, que se caracteriza por disociarse hidrolíticamente una hidantoina de la fórmula



II

5.

en que  $R'_1$  representa alcoxi y  $n$  y R tienen el significado indicado antes,

10.

después de lo cual, por el orden que se quiera, se somete el producto de la reacción, si es preciso, a disociación del éter, se esterifican, si se desea, los grupos hidroxílicos libres, se alquila o acila, si se desea, el grupo amino

15.

libre, se saponifica, si se desea, el grupo carbalcoxi, se esterifica o amida, si se desea, el grupo carboxílico y se convierte el producto de la reacción, si se desea, en una sal de adición de ácido.

20.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por disociarse en las formas ópticamente activas los derivados de fenilalanina.

25.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el que R es metilo.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que se usa un material de partida cuyo radical fenílico está

307471

2561  
230



disubstituido en las posiciones 3,4 por radicales de alcoxi inferior.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, en el que se prepara un ácido que tiene un grupo alfa-amino libre.

10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, en el que R es metilo,  $R_1$  es 3,4-dihidroxi,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno y  $R_4$  es hidroxi.

15. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 y 5, en el que R es metilo,  $R_1$  es 4-hidroxi,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno y  $R_4$  es hidroxi.

15. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, en el que R es metilo,  $R_1$  es 3,4-dihidroxi,  $R_2$  es hidrógeno,  $R_3$  es metilo y  $R_4$  es hidroxi.

20. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, en el que la hidantoina se disocia por tratamiento con agentes fuertemente básicos.

25. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el agente fuertemente básico es el hidróxido de bario y el tratamiento se efectúa a temperatura elevada.

307471

- 24 -



11. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el agente fuertemente básico es un alcali acuoso y el tratamiento se efectúa en condiciones de reflujo.
5. 12. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, en el que la hidantoína se disocia con eliminación simultánea de los radicales alquílicos asociados al éter, en condiciones fuertemente ácidas.
10. 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que los radicales alquílicos esterificados se eliminan por medio del tratamiento con ácido bromhídrico concentrado.
15. 14. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, en el que la eliminación de los radicales alquílicos esterificados se efectúa por medio de calentamiento con clorhidrato de piridina.
20. 15. Procedimiento para la preparación de derivados de fenilalanina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de diciembre de 1964.

p. a.

JAIME ISERN

p. a.