



315997

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:

C.F. BOEHRINGER & SOHNE GMBH., de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF, Alemania; por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE L-(-)- α -METIL- β -(3,4-DIHI-DROXI-FENIL)-ALANINA".

-----ooo000ooo-----

La L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, que se conoce también con el nombre de " α -metil-DOPA", ha alcanzado últimamente gran importancia como medio reductor de la presión sanguínea. Este compuesto en forma racemizada fué descrito por primera vez por Stein et al., J. Am. Chem. Soc. 77/1955, pág. 700-703, y en la correspondiente patente USA 2.868.818. Pero de las dos formas ópticamente activas que existen debido a un centro de asimetría en el átomo C₂ de la cadena de propano, sólo el compuesto L-(-) es activo en la presión sanguínea (cfr. al respecto la patente belga nº. 620.113).

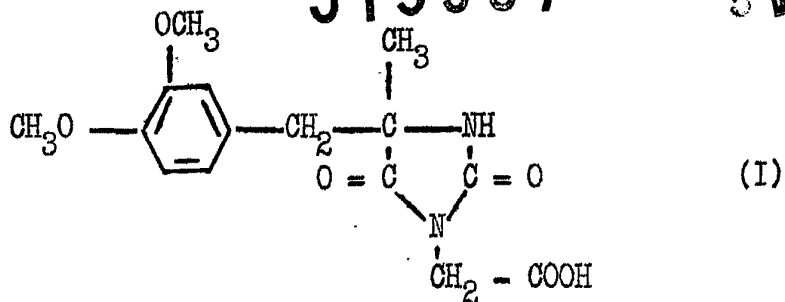


La presente solicitud tiene por objeto un nuevo procedimiento para la fabricación de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina que, en comparación con los procedimientos conocidos hasta ahora, tiene singulares ventajas en cuanto a la producción en escala técnica y suministra altos rendimientos; esto se refiere principalmente a la realización de la disociación de racematos.

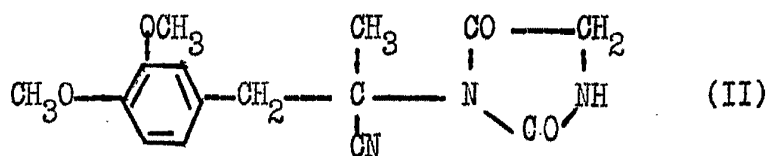
La primera fase del procedimiento sugerido por el invento consiste en hacer reaccionar D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo con un éster isocianatoacético, con lo que en rendimiento prácticamente cuantitativo se obtiene un D,L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -(ω -carbalcoximetil-ureído)-propionitrilo. Esta reacción tiene lugar en un disolvente indiferente empleando de paso cantidades equimoleculares de los componentes de la reacción; como éster isocianatoacético se usan los ésteres alquílicos inferiores (por ejemplo el etiléster).

En la segunda fase del procedimiento sugerido por el invento, el ureído-nitrilo obtenido es tratado en ácidos minerales acuosos, donde sorprendentemente resulta - bajo saponificación simultánea del grupo carbalcoxi- casi exclusivamente el ácido D,L-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoin-3-acético de la fórmula I

315997



Es sabido que los α -ureido-nitrilos se pueden ciclizar por ácidos minerales al estado de hidantoinas; sin embargo es también sabido que los ésteres hidantoinicos se pueden ciclizar con ácidos minerales asimismo fácilmente al estado de hidantoinas. En lugar del ácido "hidantoin"-3-acético antes citado se podría haber formado también, por consiguiente, una hidantoina de la fórmula II



El hecho de que en el procedimiento sugerido por el invento, la reacción se desarrollase unilateralmente en dirección del compuesto I, no era por lo tanto previsible para el técnico.

En la tercera fase del procedimiento de la presente solicitud, el ácido D,L-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoin-3-acético es sometido a una disociación de racematos. Se descubrió aquí sorprendentemente que por el empleo de una forma ópticamente activa del treo-1-fenil-2-amino-propandiol en presencia de alcoholes inferiores o de sus mezclas como disolvente, se



consigue una separación prácticamente cuantitativa de las anti-
podas. En la reacción de 1/2 mol de L(+)-treo-1-fenil-2-amino-
propandiol por mol de racemato se precipita la sal de L(+)-
aminodiol de la forma L(-) deseada del compuesto I. Pero para
5 la obtención de esta sal, por reacción de 1 mol de racemato
con 1/2 mol de D(-)-treo-1-fenil-2-amino-propandiol-1,3 tam-
bién se puede precipitar primero la sal de D(-)-aminodiol de
la forma D(+), del compuesto I, y mezclar seguidamente el filtra-
do con 1/2 mol de L(+)-aminodiol, después de lo cual se separa
10 por cristalización la sal deseada. Por acidificación (por ejem-
plo con ácido clorhídrico diluido) se puede traspasar entonces
como de costumbre esta sal al ácido L(-)-"hidantoin"-3-ácético
libre de la fórmula I.

La cuarta fase del procedimiento sugerido por el in-
15 vento consiste en la saponificación de la forma L(-) del com-
puesto I al estado de L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-
alanina. Esta saponificación puede hacerse tanto en un medio
alcalino como en uno ácido. Por saponificación alcalina se ob-
tiene primero el dimetiléter de L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-
20 fenil)-alanina, el cual se puede desmetilar con hidrógeno con-
centrado. Particularmente ventajosa es la saponificación de la
forma L(-) de I mediante ácido bromhídrico concentrado, donde
en una sola operación se obtiene inmediatamente la L(-)- α -
metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina.

25

El procedimiento sugerido por el invento para la



fabricación de L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina está caracterizado, en consecuencia, porque se hace reaccionar D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo con un isocianato de éster acético, el D,L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -(ω -carbaldcoximetil-ureído)-propionitrilo obtenido es tratado con ácidos minerales acuosos, el ácido D,L-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético obtenido es sometido a una disociación de racematos y el ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético separado es traspasado por saponificación alcalina y/o ácida a la L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina.

En los ejemplos siguientes se explica con más detalle el procedimiento sugerido por el invento.

E J E M P L O S

15 1. D,L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -(ω -carbetoximetil-ureído)-propionitrilo

20 En una solución de 42 g de isocianato de etiléster acético en 200 ml de éter absol. se introducen bajo remoción simultánea 103 g de D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propionitrilo a porciones durante 15 min., y a continuación se calienta durante 1 hora bajo reflujo. Después del enfriamiento se aspira, se lava con éter y se seca al vacío. Rendimiento 138 g; punto fusión 105-106°.

30 JUL



2. Ácido D,L-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético

Una suspensión de 50 g de D,L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -(ω -carbetoximetil-ureído)-propionitrilo en 400 ml de ácido clorhídrico al 20 % se calienta durante 1 hora al reflujo. Después de enfriarse se aspiran los cristales precipitados y se lava con agua. Se obtienen 42 g de ácido D,L-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético conteniendo agua de cristalización del punto de fusión de 130-131°. Después del secado al vacío a 110° funde el producto a 190-191°. Del agua madre pueden obtenerse, por concentración, cantidades más pequeñas todavía de las sustancias.

3. Ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético

Variante a)

107,3 g de ácido D,L-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético y 27,8 g de 1(+)-treo-1-fenil-2-amino-propandiol-1,3 se disuelven por calentamiento suave en una mezcla de 100 ml de etanol absol. y 200 ml de n-butanol. Se deja reposar unas horas, luego se aspira el cristalizado precipitado y se lava 2 veces, cada vez con 40 ml de una mezcla de etanol y butanol (1 : 1). Se obtienen 66 g de sal L(+)-aminodiol del ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético. Punto fusión 177° a partir de etanol; $[\alpha]_D^{20}$ -66° (c = 1, agua).

315997



5 80 g de la sal obtenida de esta manera se suspenden en 160 ml de agua. Después de añadir 27,6 ml de ácido clorhídrico 6n se obtiene una solución clara de la que, después de reposar unos momentos, se precipita en forma cristalina el ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético. Se aspiran los cristales, se lavan con poco agua y se secan al vacío. Del agua madre se pueden recuperar las cantidades residuales por agitación con cloroformo. El rendimiento es cuantitativo. Punto fusión 166-167°; $[\alpha]_D^{20} -81,8^\circ$ (c = 1, metanol).

10

Variante b)

En la disociación de racematos, realizada análogamente al punto a), con D(-)-treo-1-fenil-2-amino-propandiol en n-butanol se obtienen 63 g de sal de D(-)-aminodiol del ácido D(+)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético con una torsión específica $[\alpha]_D^{20} +67,5^\circ$ (c = 1, agua). Del agua madre, después de añadir 27,8 g de L(+)-treo-1-fenil-2-amino-propandiol-1,3, precipitan 59,5 g de sal de L(+)-aminodiol del ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético del punto de fusión de 177°; $[\alpha]_D^{20} -67,8^\circ$ (c = 1, agua). A partir de esta sal se puede aislar el ácido libre como se describe en el punto a); punto fusión 167°, $[\alpha]_D^{20} -82^\circ$ (c = 1, metanol).

15

20

4. L(-)-α-metil-β-(3,4-dihidroxifenil)-alanina

315997



Variante a)

5 9,6 g de ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-
hidantoín-3-acético se disuelven en 55 ml de lejía de sosa
3n y se calientan varias horas al reflujo. Después del en-
friamiento se filtran para separarlos de un escaso precipita-
do turbio y se mezclan con 25 cm³ de ácido clorhídrico conc.
El clorhidrato precipitado del dimetiléter de L(-)-α-metil-
β-(3,4-dihidroxifenil)-alanina, del punto de fusión 177 - 178°,
es aspirado, secado y calentado con 50 ml de ácido bromhídrico
10 al 48 % durante 4 horas hasta 120°. Se evapora al vacío a
sequedad, se recoge el residuo en agua que contenga poco
anhídrido sulfuroso, se gradúa en pH 4,5 con amoníaco acuo-
so 6n frío y se deja reposar a 0° durante 1 hora. Los cris-
tales precipitados se aspiran, se lavan con un poco de agua
15 fría que contengan anhídrido sulfuroso, y a partir de un poco
de agua se disuelven y precipitan añadiendo al mismo tiempo
unas gotas de solución acuosa de anhídrido sulfuroso. Se ob-
tiene la L(-)-α-metil-β-(3,4-dihidroxifenil)-alanina en un
rendimiento del 83 % del teórico.
20 Punto fusión 310° (descomposicion).

Variante b)

50 g de ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-
hidantoín-3-acético se calientan bajo reflujo durante 6 horas
con 300 cm³ de ácido bromhídrico al 48 % haciendo pasar al



mismo tiempo bromuro de hidrógeno. Se evapora a sequedad,
se remueve el residuo a 0° con un poco de agua, a la que
se ha agregado algo de solución acuosa de anhídrido sulfuro-
so, se gradúa en pH 4,5 con amoníaco 6n helado que contiene
5 0,1 g de bisulfito sódico, se remueve todavía 1 hora a 0° y
se aspira la papilla cristalina obtenida. La recristaliza-
ción se lleva a cabo como se describe en el punto a).
Rendimiento 85 % del teórico;
punto fusión 310 - 311° (descomposición).

10

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de L-(-)- α -
metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina, caracterizado porque
se hace reaccionar D,L- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)-propio-
nitrilo con un isocianato de éster acético, el D,L- α -(3,4-di-
15 metoxibencil)- α -(ω -carbalcoximetil-ureído)-propionitrilo
obtenido es tratado con ácidos minerales acuosos, el ácido
D,L-5-(3,4-dimetoxibencil-5-metil-hidantoín-3-acético) obte-
nido es sometido a una disociación de racematos y el ácido
20 L-(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético sepa-
rado es traspasado por saponificación alcalina y/o ácida a la
L-(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-alanina.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1,

315997



caracterizado porque la disociación de racematos del ácido D,L-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoin-3-acético se realiza con una forma ópticamente activa del treo-1-fenil-2-amino-propandiol.

5

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque en la disociación de racematos se emplean alcoholes inferiores o sus mezclas como disolvente.

10

4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque en la disociación de racematos, por cada mol de racemato se emplea 1/2 mol de L(+)-treo-1-fenil-2-amino-propandiol-1,3, se separa la sal de L(+)-aminodiol precipitada del ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-metil-hidantoin-3-acético y por acidificación se la traspasa al ácido L(-) libre.

15

5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque en la disociación de racematos, a partir de 1 mol de racemato y por adición de 1/2 mol de D(-)-treo-1-fenil-2-amino-propandiol-1,3, se precipita la sal de D(-)-aminodiol del ácido D(+)-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-metil-hidantoin-3-acético, y del filtrado se obtiene por adición de 1/2 mol de L(+)-treo-1-fenil-2-amino-propandiol-1,3, la sal de L(+)-aminodiol del ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-metil-hidantoin-3-acético, que por acidificación es traspasada al ácido L(-) libre.

20

6.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos



anteriores, caracterizado porque para efectuar el traspaso del ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético a la L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina, se realiza primero una saponificación alcalina parcial al estado de dime-
5 tiléter, y éste es desmetilado con hidrácidos concentrados

7.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos anteriores, caracterizado porque el ácido L(-)-5-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-hidantoín-3-acético es traspasado directamente a la L(-)- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina por
10 tratamiento con ácido bromhídrico concentrado.

8.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE L(-)- α -METIL- β -(3,4-DIHI-DROXI-FENIL)-ALANINA.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.
15

Madrid, 30 JUL. 1965

En J. J. J.