

341110



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

.. PATENTE DE INVENCION

-Solicitante: M E R C K & CO., INC.

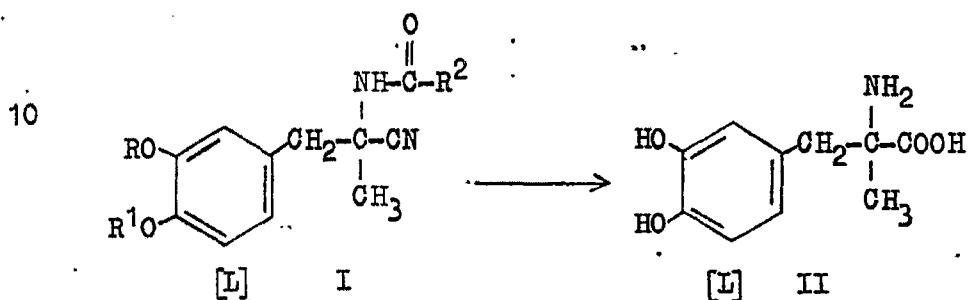
Residencia: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New
Jersey, EE. UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE ACIDOS AMINO".

IG.



1 Este invento se refiere a un procedimiento para
 la preparación de L- α -metil- β -[3,4-dihidroxifenil]ala-
 nina. En particular, se refiere a un procedimiento pa-
 ra la hidrólisis de L- α -acilamido- α -[3,4-di-O-susti-
 5 tuído-bencil] propionitrilo a L- α -metil- β -[3,4-dihidro-
 xifenil]alanina. El procedimiento de este invento pue-
 de ser representado por la siguiente ecuación:



15 donde R y R¹ representan hidrógeno, alquilo, especial-
 mente alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, por
 ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
 isobutilo, butilo secundario, pentilo y similares, sus-
 tituídos o sin sustituir, por ejemplo con arilo mono-
 nuclear, especialmente fenilo; y R² representa alquilo,
 20 especialmente alquilo inferior de 1 a 3 átomos de car-
 bono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo y simila-
 res.

25 La α -metil- β -[3,4-dihidroxifenil]alanina, o α -me-
 tildOPA, como se denomina usualmente, ha demostrado ser
 un potente agente antihipertensor en el hombre, La acti

341110

29 MAY 11 1967

1 vidad biológica útil de este compuesto, como en la ma-
yor parte de los aminoácidos, reside en el isómero L.
El isómero D es completamente inactivo como agente an
tihipertensor pero es igual de tóxico que el isómero
5 L. Por lo tanto, para uso en medicina es importante
obtener la forma L libre de forma D. La síntesis comer-
cial previa de L- α -metildOPA requería que la resolución
de los isómeros ópticos se efectuara al final de la
síntesis. Esto producía una acumulación de isómero D
10 inutilizable que no se puede convertir fácil ni econó-
micamente en el isómero L, ya sea directa o indirecta-
mente. Por lo tanto, existía la urgente necesidad de
una síntesis económica y práctica de L- α -metildOPA que
no produjera la forma D inútil. Se encontró parcialmen-
15 te una solución a este problema mediante la puesta a
punto del procedimiento en el que un producto interme-
dio DI- α -acilamido- α -[3,4-di-O-sustituído-bencil] pro-
pionitrilo se resolvía en los isómeros D y L, seguido
de hidrólisis del isómero L a L- α -amino- α -[3,4-di-O-
20 sustituido-bencil] propionamida, que a su vez se hidro-
lizaba a L- α -metildOPA. Este procedimiento tenía la
ventaja de que el isómero D del producto intermedio se
racemizaba a mezcla D,L que podía ser reciclada a la
etapa de resolución, evitándose así una acumulación de
25 isómero D inútil.

341110

29



1 Ahora se ha hallado, como importante mejora de
este procedimiento, que la hidrólisis del L- α -aceta-
mido- α -[3,4-di-O-sustituído-bencil]propionitrilo a
L- α -metildOPA puede realizarse en una sola etapa dan-
5 do elevados rendimientos de excelente pureza.

El L- α -acilamido- α -[3,4-di-O-sustituído-bencil]
propionitrilo de Estructura I se trata con un exceso
de ácido halogenado, como ácido bromhídrico o
clorhídrico, preferiblemente a una concentración ini-
10 cial comprendida entre 4 y 12 N aproximadamente, a
temperatura elevada comprendida entre 60°C por lo me-
nos y cualquier temperatura más alta que no cree un
quemado indebido ni presiones excesivas, preferible-
mente entre unos 100° y 200°C. La calefacción puede
15 realizarse en vasija abierta, en vasija cerrada her-
méticamente o en una vasija con un dispositivo para
el control de la presión. Se ha hallado que es venta-
joso purgar la vasija de reacción, de forma intermiten-
te o automática, a unos 90-120 psig (6,3-8,4 kg/cm²),
20 mientras se mantiene la temperatura a unos 130°C. Es-
te procedimiento permite el desplazamiento del cloruro
de alquilo o de fenilalquilo gaseoso, formado como sub-
producto en la hidrólisis de los grupos R y R¹ y se
produce un desplazamiento del equilibrio de la hidró-
25 lisis en el sentido deseado. El tiempo requerido para

341110



1 completar la reacción varía, naturalmente, con las otras
condiciones y se ha hallado que son necesarias desde
unas 3 horas aproximadamente a 130°C bajo presión a unas
12 horas a 100°C a la presión atmosférica.

5 Después de completada la hidrólisis, la mezcla
se libera del ácido clorhídrico en exceso por evapora-
ción, hasta formar una papilla espesa, a vacío, reconstitu-
ción con agua y nueva evaporación hasta formar una papi-
10 la. Esta operación se repite hasta que se ha eliminado
la mayor parte del hidroácido halogenado libre y general-
mente requiere tres concentraciones de este tipo. La pa-
pilla se disuelve entonces en agua y puede decolorarse
con carbón activo y un poco de dióxido de azufre. Des-
15 pués de filtrar, la solución, a una temperatura de 60-
70°, se ajusta a un pH de 4-6 aproximadamente, en gene-
ral alrededor de 5-5,5, con hidróxido amónico. Durante
el proceso de neutralización se ha encontrado que es con-
veniente mantener una atmósfera inerte, por ejemplo de
20 las proximidades del pH neutro. A continuación la solu-
ción templada se enfría lentamente a unos 5-10°C para
provocar la cristalización y se mantiene a esta tempera-
tura hasta que la cristalización es completa en unas 4
ó 5 horas. El producto L- α -metildOPA se recoge entonces
25 en un filtro de vacío, en una centrífuga o por otros mé-

29 MAY 1967

1 todos conocidos, se lava con agua fría y se seca.

El nuevo procedimiento de este invento tiene la ventaja evidente sobre los métodos anteriores de que, empleando las condiciones citadas, se obtiene L- α -metil-
5 DOPA en forma cristalina fácilmente filtrable y esta forma cristalina, combinada con el hecho de que el isómero L puro solamente es soluble con dificultad en agua fría comparado con la mezcla DL, permite la fácil separación de las sales amónicas contaminantes, que generalmente ha
10 sido un problema en otros procedimientos.

EJEMPLO 1

L- α -metil- β -[3,4-dihidroxifenil]alanina

Se tratan 248 g (1,0 moles) de L- α -acetamido- α -vanililpropionitrilo con 500 ml (5,75 moles) de ácido
15 clorhídrico concentrado en un reactor a presión purgado para mantener una presión de 90 psig (6,3 kg/cm²). A continuación se calienta el sistema a 130°C y se mantiene a esta temperatura y presión durante 4 horas.

El hidrolizado se concentra a 20 mm de mercurio
20 hasta formar una pasta espesa. La reconstitución con agua y la evaporación hasta formar una pasta se repite dos veces y después la papilla se diluye con agua para dar una concentración de 1 g aproximadamente de producto por cada 4 ml de solución. Se añade carbón decolorante
25 (Darco G-60[®]) (4 % del peso del producto) y al-

341110



1 rededor del 1 % (en moles) de dióxido de azufre y la mez
ola se calienta a 70° y se filtra. El filtrado caliente
(70°) se mantiene en atmósfera de nitrógeno mientras se
ajusta el pH a 5,1-5,3 con solución concentrada de hidró
5 xido amónico, con lo que se inicia la cristalización. En
tonces se enfría la mezcla lentamente a 5°C y se enveje-
ce a esta temperatura durante 4 horas. El producto se re
coge por filtración y se lava dos veces con un volumen
igual al de la torta del filtro de agua fría (5°C) y fi-
10 nalmente se seca a vacío a 50°C, dando L- α -metil- β -[3,4-
dihidroxifenil]alanina, rendimiento 88 %, p.f. 296°C
(desc.), $[\alpha]_{546}^{25} +156^{\circ}$ (sal de cobre en agua).

Utilizando prácticamente el mismo procedimiento
descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el L- α -ace-
15 tamido- α -vanililpropionitrilo utilizado en dicho Ejemplo
por cantidades equivalentes de L- α -acetamido- α -[3-bencil-
oxi-4-hidroxibencil]propionitrilo o L- α -acetamido- α -[3,4-
dihidroxibencil]propionitrilo, se obtiene L- α -metil- β -[3,4-
dihidroxifenil]alanina con rendimientos aproximadamente
20 iguales.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, recaerá sobre las siguientes:

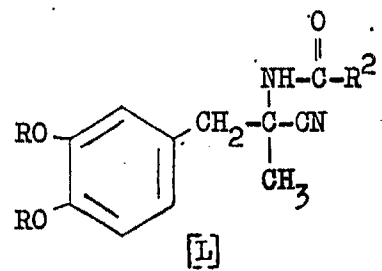
25



1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos amino, particularmente L- α -metil-[3,4-hidroxifenil] alanina que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula estructural



10

con un hidroácido halogenado a temperatura elevada, donde R y R¹ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo y fenalquilo y R² representa alquilo.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R y R² son alquilo y R¹ es hidrógeno.

20

3. Un procedimiento para la preparación de ácidos amino, particularmente L- α -metil-[3,4-dihidroxifenil] alanina que consiste en hacer reaccionar L- α -acetamido- α -vanililpropionitrilo con ácido clorhídrico caliente.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se realiza a presión.

25

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se realiza a presión y a una temperatura comprendida entre 100 y 200°C.

341110



1 6. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS AMI-
NO".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de nueve páginas
mecanografiadas.

Madrid, 29 de Mayo de 1.967

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

341110