



RAN 4121/9

341453

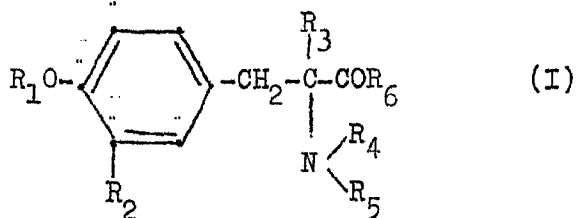
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
FENILALANINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . = .

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una nueva clase de
compuestos dotados de utilidad farmacéutica y a un procedi-
miento para su preparación. Más particularmente, el invento
se refiere a nuevos derivados de fenilalanina racémicos y óp-
ticamente activos, de la fórmula



10.

POOR
QUALITY



341453

5. donde R_1 se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior y alcanilo inferior; R_2 se toma del grupo constituido por alquilo inferior; alqueno inferior, cicloalquilo inferior, cicloalqueno inferior, fenilo y fenil-alquilo inferior; R_3 es alquilo inferior; R_4 se toma del grupo constituido por hidrógeno y alcanilo inferior; R_5 se toma del grupo constituido por hidrógeno y alcanilo inferior; y R_6 se toma del grupo constituido por hidroxilo, alcoxilo inferior, amino y alcanilamino inferior,

10.

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15. Tal como aquí se usa en la fórmula I y en toda la descripción, alquilo inferior incluye los grupos alquílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, inclusive, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo y butilo terciario; alcanilo inferior incluye los grupos alcanílicos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, por ejemplo acetilo e isobutirilo; alqueno inferior incluye los grupos alquénílicos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, por ejemplo alilo; cicloalquilo inferior incluye los grupos cicloalquílicos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo; cicloalqueno inferior

20. incluye los grupos alquénílicos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclohexen-(1)-ilo; fenil-alquilo

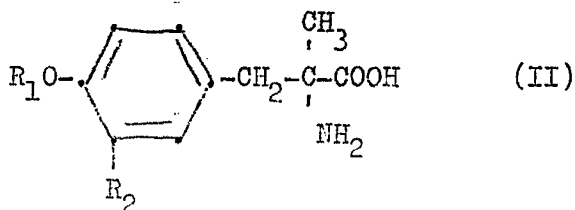


341453

inferior incluye los grupos fenilalquílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena alquilónica, por ejemplo bencilo y fenetilo; alcoxilo inferior incluye los grupos alcoxílicos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, por ejemplo metoxilo, etoxilo e isopropoxilo; y alcancilamino inferior incluye los grupos alcancilamínicos que contienen a lo sumo 7 átomos de carbono, por ejemplo acetilamino y propionilamino.

Un subgénero particularmente interesante de los compuestos de este invento lo constituyen los de la fórmula I en los que R_3 es metilo, R_4 y R_5 son ambos hidrógeno y R_6 es hidroxilo, o sea los compuestos de la fórmula

15.



donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

20. y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Compuestos típicos dentro del ámbito de esta modalidad preferida del invento son:



341453

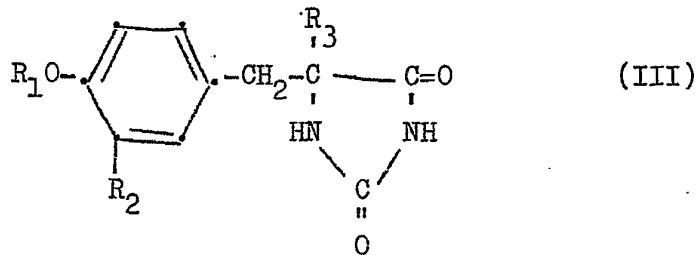
- la DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina,
la DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-fenil-fenil)-alanina,
la DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-bencil-fenil)-alanina,
la DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-ciclohexil-fenil)-alanina,
5. nina,
la DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-ciclohexil-fenil)-alanina,

y sus sales de adición de ácido farmacóticamente aceptables.

- De los compuestos anteriores, el que despliega propiedades
10. más interesantes es la DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina junto con sus sales de adición de ácido.

El procedimiento de este invento para la preparación de los compuestos de la fórmula I comprende escindir hidrolíticamente una hidantoína de la fórmula

15.

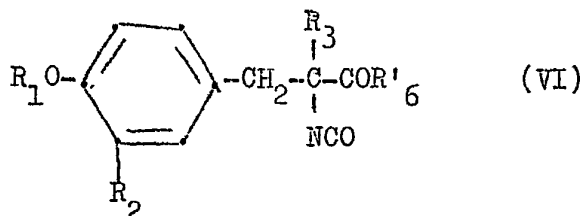


20.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,



341453



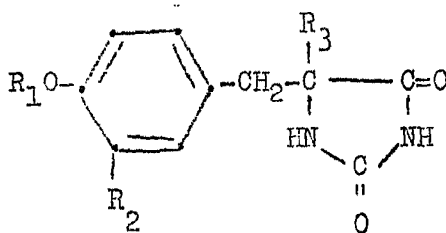
5. donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I, mientras que R'_6 es hidroxilo p alcoxilo inferior,
10. después de lo cual el producto de la reacción, por el orden que se quiera, se somete a escisión de éter, si se desea, se esterifica en los grupos hidroxílicos libres, si se desea, se acila en los grupos amínicos libres, si se desea, se saponifica en un grupo carboalcoxílico presente, si se desea, se esterifica o amida en un grupo carboxílico presente, si se desea, y se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente
15. aceptable, si se desea.

20. Los compuestos de este invento se producen en forma de mezclas racémicas; sin embargo, el invento contempla que estos racematos sean resueltos en sus isómeros ópticos por formación de ésteres con ácidos ópticamente activos, o en forma de sales con bases ópticamente activas.

La hidantoína de la fórmula

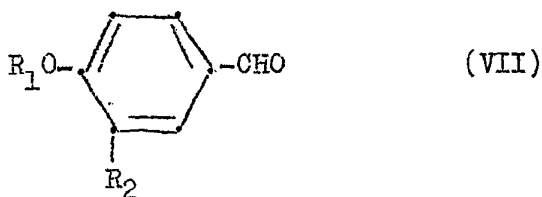


341453



5. donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I, utilizada para preparar los compuestos de la fórmula I según el esquema de reacción A, puede producirse por condensación de un aldehído de la fórmula

10.

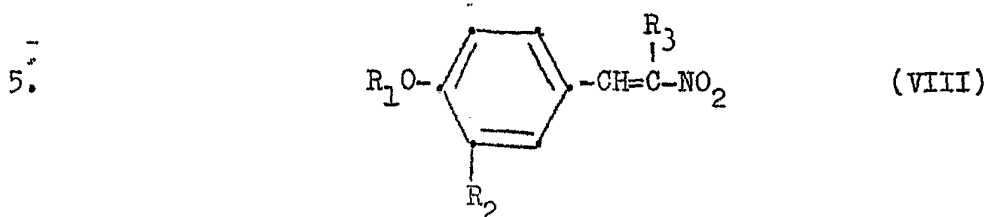


15. con un nitroalcano de la fórmula $R_3-CH_2-NO_2$, en un exceso del nitroalcano, en tolueno o en benceno, a temperaturas elevadas, de preferencia a temperatura de reflujo, y en presencia de un catalizador de sal amónica, es decir, acetato de amonio, acetato de monometilamonio, acetato de monobutilamo-

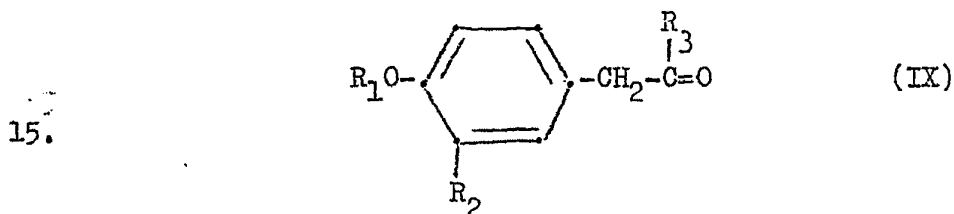


341453

nio o acetato de dietilamonio. El compuesto nitro resultante,
de la fórmula



10. se reduce luego con hidrógeno nascente a una cetona de la
fórmula



20. Esta reducción se efectua con ventaja a temperaturas
elevadas, preferentemonte a temperatura de reflujo, con hierro
en un medio ácido acuoso, por ejemplo ácido acético acuoso.

La cetona de la fórmula IX se convierte luego en
la hidantoina de la fórmula III por reacción con una mezcla



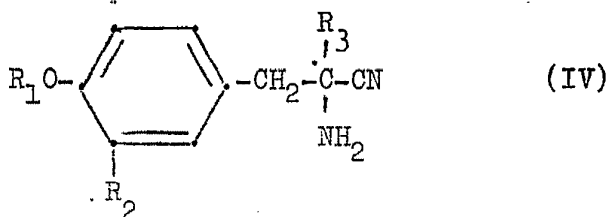
341453

de un cianuro alcalino y carbonato amónico en un alcohol inferior (por ejemplo, metanol) acuoso, a temperaturas ligeramente elevadas. La mezcla reaccional preferida está compuesta por carbonato amónico potásico.

5. La hidantoina se recupera destilando bajo presión reducida el alcohol inferior y se purifica por recristalización en metanol acuoso.

El nitrilo de la fórmula

10.



15. donde R_1 , R_2 , y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

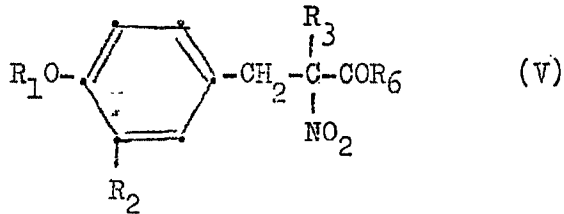
utilizando para preparar los compuestos de la fórmula I, se hace a partir de la cetona de la fórmula IX por reacción con un cianuro alcalino y amoníaco o una sal de amonio. Esta

20. reacción se efectúa en un disolvente (por ejemplo, agua, un alcohol inferior o un alcohol inferior acuoso), a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

El compuesto nitro de la fórmula

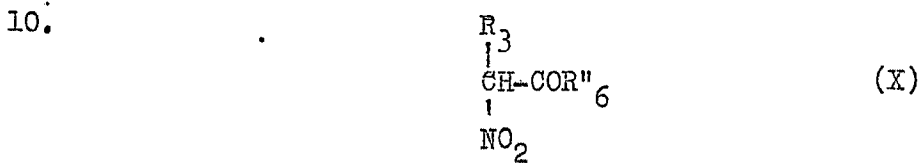


341453



5. donde R_1 , R_2 , R_3 y R_6 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

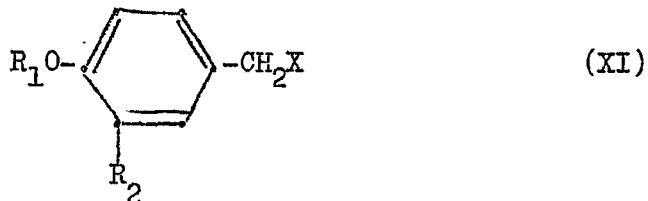
utilizado para preparar los compuestos de la fórmula I, puede producirse por reacción de una sal alcalina de un éster de ácido alfa-nitrocarboxílico de la fórmula



donde R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I y R''_6 significa alcoxilo inferior

15. o benciloxilo,

con un compuesto de la fórmula



20.



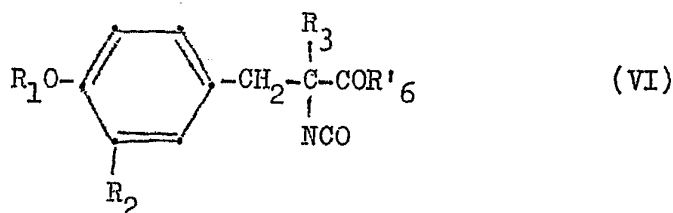
341453

5. donde X representa cloro, bromo, yodo, alquilo inferior-sulfoniloxilo, fenilo-sulfoniloxilo, alquilo inferior-fenilo-sulfoniloxilo o dialquilamino inferior, mientras que R₁ y R₂ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

10. en un alcohol inferior, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, a la temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas. El producto de esta reacción es un éster de la fórmula V, que puede saponificarse con alcalí diluido para formar el ácido carboxílico. El ácido resultante puede amidarse a continuación con una amina apropiada y un agente deshidratante, como ^{la}diciclohexilcarbodiimida o el carbonil-bis-imidazol, en un disolvente no polar, como dimetilformamida o una mezcla de cloruro de metileno/dioxano, a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada.

El isocianato de la fórmula

20.



donde R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que en la fórmula I, mientras que R'₆ es hidroxilo o alcoxilo inferior,

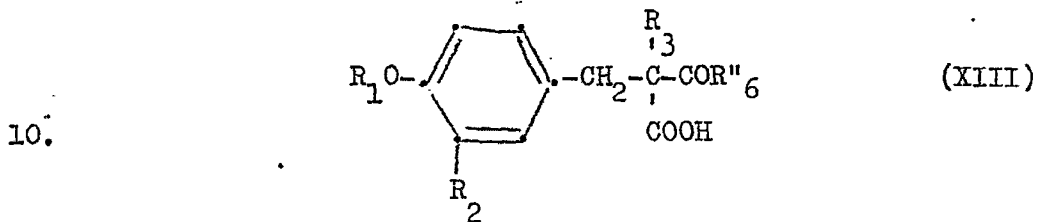
25. que se emplea para producir el compuesto de la fórmula I, se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula XI con



341453



5. donde R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I y R''_6 es alcoxilo inferior o benciloxilo, y saponificación consecutiva con una cantidad molar de hidróxido alcalino, para formar un semiéster de la fórmula



15. El grupo carboxílico de este semiéster puede ser convertido en un grupo de haluro de carbonilo y luego en el grupo de isocianato por reacción con acida sódica, formando los ésteres de alfa-isocianato de la fórmula VI. Para convertir el semiéster de la fórmula XIII en el ácido alfa-isocianato-carboxílico de la fórmula VI, el alcoxycarbonilo puede tratarse con amoníaco, a fin de formar el grupo carbamoílico, o con hidracina, para formar el grupo hidracinocarbonílico.



341453

Los productos resultantes se degradan a continuación convirtiéndolos en el isocianato por la reacción de Hofmann (por ejemplo, tratamiento con un hipohalito alcalino, como el hipobromito o el hipoclorito sódicos) o por la reacción de Curtius (por ejemplo, tratamiento con ácido nitroso y calentamiento de la acida resultante).

Los procedimientos anteriores constituyen ejemplos de los métodos conocidos de que se dispone para producir los materiales de partida utilizados en el procedimiento de este invento.

Se prefieren los procedimientos preparatorios que utilizan las hidantoinas de la fórmula III como material de partida para producir los compuestos de la fórmula I. Estas hidantoinas pueden escindirse hidrolíticamente, por ejemplo, por tratamiento con agentes fuertemente básicos, con lo cual se obtienen productos que conservan sus grupos hidroxílicos eterificados. Agentes básicos idóneos son, por ejemplo, la solución acuosa de hidróxido de bario o la solución acuosa de hidróxido alcalino. La escisión puede suscitarse, por ejemplo, calentando las hidantoinas a temperaturas superiores a 150°, bajo presión elevada, o calentándolas por más tiempo en ebullición, a presión normal y en condiciones de reflujo, con soluciones acuosas concentradas de hidróxido alcalino (por ejemplo, con una solución de hidróxido sódico o potásico). Para asegurar la escisión



341453

más completa posible del anillo hidantoínico, se emplea el agente básico en exceso importante. El tratamiento hidrolítico conduce a una mezcla constituida por el ácido libre y su amida, de la cual pueden aislarse ambos componentes. El ácido libre, difícilmente soluble, puede separarse después de concentrar la mezcla reaccional. De las aguas madres se obtiene la amida, que es más soluble.

Las hidantoínas pueden abrirse también hidrolíticamente, con escisión simultánea de óter, por tratamiento con ácidos fuertes, como los ácidos halohídricos; por ejemplo, el ácido bromhídrico, de ebullición constante, al 48 % aproximadamente.

La saponificación del nitrilo de la fórmula III para convertirlo en la amida respectiva se efectúa en presencia de ácidos minerales (como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico) acuosos, a temperatura baja (por ejemplo, alrededor de 0 a 20°C). Si se aumenta la temperatura, por ejemplo hasta el nivel de unos 80°C al punto de ebullición de la mezcla reaccional, se origina el respectivo ácido carbónico. Si la saponificación se efectúa en presencia de un alcohol apropiado y de un ácido mineral fuerte, un ácido sulfónico orgánico o un ácido de Lewis (como el ácido sulfúrico, el ácido *p*-toluensulfónico, el trifluoruro bórico, etc.), a temperatura entre más o menos la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, se origina el respectivo



341453

éster de la fórmula I. Por medio de esta reacción, se forma el imidoéster y se le convierte en el éster.

5. Los compuestos nitro de la fórmula V pueden ser convertidos en los respectivos compuestos amínicos por reducción. Esta reducción puede efectuarse por hidrogenación en presencia de un catalizador hidrogenante como el níquel de Raney o el paladio o por tratamiento con agentes reductores, por ejemplo zin y ácido o aluminio amalgamado.

10. La hidrólisis del grupo de isocianato de un compuesto de la fórmula VI para convertirlo en grupo amínico se efectúa por tratamiento con un ácido mineral (por ejemplo, ácido nítrico) o con un álcali acuoso (como la sosa cáustica o la potasa), de conveniencia a temperaturas elevadas,

15. Los grupos hidroxílicos esterificados existentes en los productos de la reacción, por ejemplo los grupos alcoxílicos, pueden ser convertidos en grupos hidroxílicos por calentamiento con ácido halohídricos (por ejemplo, ácido bromhídrico al 48%). La esterificación consecutiva de los grupos hidroxílicos puede efectuarse por tratamiento con un haluro de ácido (por ejemplo, un cloruro de ácido) o un anhídrido de ácido, preferentemente en presencia de una base terciaria (por ejemplo, piridina).
- 20.



341453

La introducción de grupos N-alcanoílicos en los productos de la reacción puede efectuarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente alcanoilante, como un haluro o anhídrido de ácido carboxílico, en presencia de un agente básico (por ejemplo, piridina) o un álcali (por ejemplo, sosa cáustica o potasa).

Los grupos carboalcoxílicos que se hallan en los productos de la reacción pueden saponificarse por tratamiento con un álcali acuoso, y los grupos carboxílicos libres pueden esterificarse o amidarse por medios convencionales; por ejemplo, la esterificación con un alcohol alifático inferior se efectúa en presencia de un catalizador ácido (como cloruro de hidrógeno gaseoso, ácido p-toluensulfónico, cloruro de sulfonilo o cloruro de tionilo).

Los compuestos de este invento aparecen en forma de racematos por el procedimiento que aquí se describe, y en un aspecto de este invento los compuestos racémicos de fenilalanina de este invento pueden separarse en los isómeros ópticamente activos después de aislamiento aparte de la mezcla reaccional en que se forman los racematos. Por ejemplo, se los puede aislar en forma de un éster con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido tartárico, o bien los derivados acilamínicos pueden resolverse en forma de sus sales con bases ópticamente activas, por ejemplo con quinina o brucina. Los materia-



= 17 =

341453

los de partida pueden resolverse del mismo modo, con el resultado de que los isómeros ópticos puros de la fórmula I se obtienen directamente en las reacciones que se han descrito, acordes con este invento.

5. Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido tanto con ácidos inorgánicos como con ácidos orgánicos; por ejemplo, con ácido clorhídrico o bromhídrico, con ácido sulfúrico, oxálico, cítrico, etc.

10. Los derivados de fenilalanina obtenibles según este invento son compuestos incoloros hasta débilmente grisáceos. La mayoría resultan fáciles de disolver en el agua. A causa de su caracter anfótero, se disuelven también fácilmente en los ácidos y los álcalis. Se los puede depurar de inclusiones inorgánicas pasándolos por cambiadores de iones ligeramente básicos o ligeramente ácidos.

15. Los derivados de fenilalanina obtenibles según este invento inhiben el sistema nervioso simpático y actúan como inhibidores de la tirosinohidroxilasa. Pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo como hipotensores.

20. Estos compuestos pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Se los puede administrar por vía oral o por inyección, por ejemplo en forma de cápsulas o de inyección endovenosa. Las dosis pueden ser de unos 2 mg/kg a unos 2000 mg/kg de peso corporal,
25. aplicadas por vía enteral o parenteral (por ejemplo, oral o



341453

por inyección) con dosificación ajustada a la especie y a los requerimientos individuales.

- Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contienen los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración enteral (por ejemplo, oral), percutánea o parenteral. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, 5. golatina, gomas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, 10. supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o 15. agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, 20. otras sustancias de utilidad terapéutica.

- Los compuestos de este invento se componen de acuerdo con los ejemplos ilustrativos que siguen, en los que 25. las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



= 19 =

341453

EJEMPLO 1

5. Se hierven en reflujo durante 24 horas 15 g de 5-metil-5-(4-metoxi-3-metil-bencil)-hidantoína con 200 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. Se concentra por completo. bajo presión reducida, la solución de color castaño y se recoge el residuo en 50 cc de agua. Se trata la solución con carbón activo y a continuación se la filtra. El filtrado se ajusta a pH 5 con solución acuosa 2-n de amoníaco. Los cristales que se precipitan se recristalizan en agua por tres veces. La DL-alfa-metil-beta(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina cristalina que se obtiene es un compuesto incoloro, que funde a 325^o C, con descomposición.

10. La 5-metil-5-(4-metoxi-3-metil-bencil)-hidantoína empleada como producto de partida puede prepararse

15. así:

20. Se calienta durante 8 horas, en condiciones de reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 55,5 g de 4-metoxi-3-metil-benzaldehido, 23,2 g de acetato amónico y 480 cc de nitroctano, y a continuación se la enfría y se la concentra bajo presión reducida. Se reparte el residuo entre 1000 cc de cloruro de metileno y 500 cc de agua, se separa la fase acuosa y se la desecha. La fase de cloruro de metileno se sacude consecutivamente con 500 cc de ácido sulfúrico acuoso 2-n, con 500 cc de agua, con



= 20 =

= 20 =

341453

500 cc de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con 500 cc de agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El aceite que queda, de color amarillo subido, se cromatografía en gel

5. de sílice (Merck, tamaño granular 0,2 a 0,5 mm). El aceite de color amarillo claro que se aísla por elución con una mezcla de benceno/éter de petróleo 1:1 cristaliza al ser digerido con éter de petróleo. El beta-metil-beta-nitro-4-metoxi-3-metil-etireno, obtenido funde, después de recristalización en éter/éter de petróleo, a 33-37°C.

- A una mezcla hirviente de 93,5 g de polvo de hierro, 376 cc de agua, 518 cc de metanol y 28m3 cc de ácido acético glacial se añaden en porciones, agitando y en el cruso de 8 horas, 64,6 g de beta-metil-beta-nitro-4-metoxi-3-metil-etireno. Se prosigue la agitación de la mezcla en condiciones de reflujo durante 16 horas todavía y luego se la enfría. Se añaden 465 cc de ácido clorhídrico acuoso 2-n y a continuación 139 cc de ácido clorhídrico acuoso concentrado y se extrae la solución, de color castaño obscuro, por tres veces, con 1 litro cada vez de benceno, Los extractos bencénicos se lavan dos veces con 500 cc cada vez de ácido clorhídrico acuoso 2-n, una vez con 1000 cc de agua y dos veces con 500 cc cada vez de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico; luego se combinan, se secan sobre sulfato sódico con adición de carbón animal,



= 21 =

341453

se filtran y se concentran bajo presión reducida. Destilando el aceite bruto que queda, se obtiene metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-cetona, en forma de aceite de color ligeramente amarillo y que hierve a 143-145°/11 mm; $n_D^{25} = 1,5258$.

5. 41 g de la metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-cetona, 30 g de cianuro potásico y 221 g de carbonato amónico se agitan en una mezcla de 300 cc de agua y 300 cc de metanol, durante 15 horas y a 50°C, y a continuación durante 1 hora y a 60-65°C. Se concentra la mezcla reaccional hasta unos 500 cc, bajo presión reducida, y se la enfría. Los cristales que se precipitan son separados por succión y recristalización en metanol. Se obtienen cristales incoloros de 5-metil-5-(4-metoxi-3-metil-bencil)-hidantoina, que funden a 203-205°C.
- 10

15. EJEMPLO 2

- Se siguen los procedimientos del Ejemplo 1, salvo que se utilizan compuestos 3-fenílicos en lugar de los compuestos 3-metílicos. Se obtienen así DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-fenil-fenil)-alanina que se recupera en forma de cristales incoloros, fundentes a 279-281°, con descomposición.
- 20.



341453

EJEMPLO 3

- Se disuelven 20 g de 5-metil-5-(4-metoxi-3-bencil-bencil)-hidantoína en 400 cc de lejía acuosa 4-n de sosa cáustica y se calienta la solución durante 53 horas
5. en condiciones de reflujo. Se enfría luego la solución y se la ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso. Se filtra el precipitado que se deposita, se le disuelve en 200 cc de ácido clorhídrico acuoso 2-n, hirviente, se trata la solución con carbón activo y se filtra en caliente. La
10. DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-bencil-fenil)-alanina cristalina, bruta, que se precipita al enfriar el filtrado es recristalizada por dos veces en ácido clorhídrico acuoso 0,2-n. Punto de fusión, 207-213° C (descomposición).

- Los cristales obtenidos se calientan en reflujo, durante 3 horas, en 150 cc de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. Se enfría la solución, y los cristales que entonces se depositan se disuelven en 100 cc de agua hirviente, con adición de unas gotas de ácido bromhídrico, se tratan con carbón activo y se filtran en caliente. El
20. filtrado se ajusta a pH 5 con solución acuosa 2-n de amoníaco, y los cristales que entonces se precipitan se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtiene DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-bencil-fenil)-alanina, que funde a 285-292 C, con descomposición.



= 23 =

341453

EJEMPLO 4

Se calienta en condiciones de reflujo, durante 53 horas, una solución de 5-metil-5-(4-metoxi-3-ciclohexil-bencil)-hidantoína en 200 cc de lejía acuosa 4-n de sosa cáustica. Se enfría luego la mezcla reaccional y se la ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico acuoso. Los cristales que entonces se precipitan se separan por filtración y se lavan con agua. A continuación se disuelve el producto en ácido clorhídrico 2-n, hirviendo, se trata la solución con carbón activo y se filtra en caliente. Se enfría el filtrado, y los cristales que se precipitan se recristalizan por dos veces en ácido clorhídrico acuoso 1-n. A continuación se disuelve el producto en agua hirviendo con adición de un poco de ácido clorhídrico diluido. La solución caliente se ajusta a pH 5 con amoníaco acuoso 2-n y se enfría. Los cristales que se precipitan se lavan con agua y con acetonitrilo y se secan. Se obtiene DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-ciclohexil-fenil)-alanina, que funde a 273-275° C, con descomposición.

EJEMPLO 5

Se calientan en condiciones de reflujo, durante 4 horas, 4 g de DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-



= 24 =

341453

- ciclohexil-fenil)-alanina en 40 cc de ácido bromhídrico acuoso, de ebullición constante. A continuación se concentra la solución hasta sequedad, bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 50 cc de agua, se trata la solución con carbón activo y se filtra. El filtrado se ajusta a pH 5 con solución acuosa 2-n de amoníaco. Se separa por filtración el producto precipitado, se le lava con agua y se le seca bajo presión reducida. Se obtienen cristales incoloros de DL-alfa-metil-beta(4-hidroxi-3-ciclohexil-fenil)-alanina, que funden a 280-285° C, con descomposición.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 6

- Se calientan en condiciones de reflujo durante 24 horas 8,5 g de clorhidrato de DL-alfa-metil-alfa-amino-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-propionitrilo en 200 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se disuelve el residuo en 200 cc de ácido bromhídrico de ebullición constante, se calienta durante 2 horas en condiciones de reflujo y a continuación se evapora bajo presión reducida. Se recoge en 100 cc de agua el residuo de color castaño, se agita la solución con carbón activo, se filtra y se evapora. Se disuelve el residuo fresco en 100 cc de agua, se ajusta el pH de la solución, hirviendo, a 4-5, por adición de solución saturada de bicarbonato sódico, y se la enfría. Los cristales resultantes de
- 15.
- 20.



= 25 =

341453

DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina se lavan sucesivamente con agua, con etanol y con éter y se secan en vacío a 50°. El compuesto funde a 325°.

5. El clorhidrato de DL-alfa-metil-alfa-amino-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-propionitrilo utilizado antes como material de partida puede prepararse así:

10. Se agita a 55-60°, durante 18 horas, una mezcla de 17 gramos de metil-4(4-metoxi-3-metil-bencil)-cetona, 6,5 gramos de cianuro potásico, 5,3 gramos de cloruro amónico y 60 cc de agua y a continuación se la extrae por dos veces con unos 200 cc de éter cada vez. El extracto etéreo se extrae por dos veces con 200 cc de agua cada vez y por dos veces con 100 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n cada vez. El extracto de ácido clorhídrico, combinado, se evapora bajo presión
15. reducida y el residuo de clorhidrato de DL-alfa-metil-alfa-amino-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-propionitrilo así obtenido puede, sin más purificación, usarse para la preparación de DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil) alanina.

EJEMPLO 7.

20. Se disuelven en 150 cc de etanol absoluto y 15 cc de ácido acético glacial 15 gramos de propionato de DL-alfa-metil-alfa-nitro-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etilo y se hidrogenan en condiciones normales utilizando como cataliza-



341453

5. dor 1,5 gramos de carbón paladiado al 5%. Al cabo de unas 18 horas, cuando se han absorbido 2240 cc de hidrógeno, se detiene la hidrogenación, se separa el catalizador por filtración y, después de añadir 1,5 gramos de carbón paladiado fresco, se vuelve a hidrogenar el filtrado hasta la absorción de 1350 cc de hidrógeno. A continuación se separa la solución del catalizador y se la evapora bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 500 cc de éter y se lo extrae por dos veces con 120 cc cada vez de ácido clorhídrico acuoso 2-n.
15. Se evapora bajo presión reducida el extracto de ácido clorhídrico, se disuelve el residuo en 200 cc de ácido clorhídrico acuoso 2-n, se calienta la solución 12 horas en condiciones de reflujo, se la enfría y se la evapora bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 100 cc de agua, se mezcla la solución con carbón decolorante, se filtra y se ajusta el pH a 5 por adición de bicarbonato sódico acuoso. Los cristales precipitados de DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-alanina se lavan sucesivamente con agua, con etanol y con éter y se secan en vacío a 50°. El compuesto resultante funde a 270°, con descomposición.
- 20.
25. El propionato de DL-alfa-metil-alfa-nitro-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etilo utilizado como material de partida en el párrafo anterior, puede prepararse así:

En una suspensión de 4,8 gramos de hidruro sódico en 50 cc de dimetilformamida absoluta y 50 cc de sulfoxido de

**POOR
QUALITY**



341453

- dimetilo absoluto se introducen 29,4 gramos de propionato de alfa-nitro-etilo y se mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente. Terminado el desprendimiento de hidrógeno, se calienta en agitación la solución límpida con una mezcla de
5. 34 gramos de cloruro de 4-metoxi-3-metil-bencilo y 50 cc de sulfóxido de dimetilo absoluto. Se prosigue la agitación durante 24 horas, sin calentar más o refrigerando, y luego se calienta la solución durante 3 horas y agitando, para mantener la temperatura a 75°. Luego se enfría la mezcla
 10. reaccional, se la diluye con 300 cc de agua y se la extrae por dos veces con 500 cc cada vez de benceno/éter (1:1). El extracto se lava sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico 2-n, otra vez con agua, con solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua fresca, se combina, se seca sobre sulfato
 15. sódico, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo oleoso resultante, constituido en esencia por propionato de DL-alfa-metil-alfa-nitro-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etilo, oxima de piruvato de etilo y 4-metoxi-3-metil-benzaldehido, se absorbe en gel de sílice (de tamaño granular
 20. 0,4-0,5 mm). El propionato de DL-alfa-metil-alfa-nitro-beta-(4-metoxi-3-metilfenil)-etilo, amarillo y oleoso, que se recupera puede, sin más purificación, utilizarse para preparar DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-alanina.



341453

EJEMPLO 8.

Se disuelven en 500 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n 34,5 gramos de propionato de DL-alfa-isocianato-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etilo, se calienta la solución durante 16 horas en condiciones de reflujo, se la enfría y se la extrae por dos veces con 300 cc cada vez de acetato de etilo. Se evapora la solución acuosa bajo presión reducida y el clorhidrato residual, bruto, de DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-alanina se disuelve en 50 cc de agua. Se filtra la solución y se la ajusta a pH 5 por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los cristales precipitados de DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-alanina se lavan sucesivamente con agua, con etanol y con éter y se secan en vacío a 50°. El compuesto funde a 270°, con descomposición.

18 gramos de la DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-alanina se añaden a 200 cc de ácido bromhídrico de ebullición constante y se calienta la mezcla durante 3 horas en condiciones de reflujo. Se enfría la solución, de color castaño, y se la evapora bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 100 cc de agua, se agita la solución con carbón decolorante, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo nuevamente formado se disuelve en 100 cc de agua. Se ajusta la solución a pH 5 por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y los cris-



= 29 =

341453

talcs precipitados de DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina se lavan sucesivamente con agua, con etanol y con éter y se secan en vacío a 50°. El compuesto funde a 325°C, con descomposición.

5. El propionato de DL-alfa-isocianato-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etilo utilizado aquí como material de partida puede prepararse así:

10. Se disuelven en 180 cc de dimetilformamida absoluta 10,5 gramos de malonato de dietil-metilo y, agitando, se añade esta solución en el curso de 10 minutos a una suspensión de 14,1 gramos de hidruro sódico en 120 cc de dimetilformamida absoluta. La temperatura de la mezcla reaccional no debe exceder de 70°. Se agita la mezcla reaccional a 50° durante 30 minutos, se enfría luego la solución límpida hasta la temperatura ambiente, se la añade, con agitación, a 100 gramos de cloruro de 4-metoxi-3-metilo-bencilo en 300 cc de dimetilformamida absoluta y, una vez ha cesado la reacción exotérmica, se la agita todavía durante una hora a 70°. A continuación se enfría la mezcla reaccional, se la concentra hasta 300 cc bajo presión reducida y se la distribuye entre 1000 cc de benceno y 500 cc de agua. Se separa la fase acuosa y se la desecha. La solución bencénica se lava sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico acuoso 2-n, con agua, con bicarbonato sódico acuoso saturado y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El malonato de metil-(4-
- 15.
- 20.



341453

-metoxi-3-metil-bencil)-diétilo oleoso que queda hierve a 128-131^o/0,02 mm de Hg.

- 100 gramos del malonato de metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-diétilo se añaden a una solución de 16 gramos de hidróxido potásico en 300 cc de etanol. Después de dejar reposar la mezcla reaccional 20 horas a la temperatura ambiente, se la acidifica con ácido sulfúrico acuoso 2-n, mientras se la refrigera con hielo, y se la extrae por dos veces con 500 cc de éter cada vez. El extracto etéreo se lava con agua y se extrae con solución acuosa 2-n de carbonato sódico. El material de partida puede recuperarse de la fase etérea sin alteración. Se recoge el extracto de carbonato sódico, se le acidifica con ácido sulfúrico acuoso 2-n y se la extrae dos veces con 500 cc de éter cada vez. El extracto etéreo se lava por cuatro veces con 200 cc cada vez de agua, se recoge, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El producto recuperado es éster monoetílico bruto de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico.

- 48 gramos del éster monoetílico de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico se añaden a 250 cc de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta en condiciones de reflujo durante 3 horas y se seca bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 200 cc de tolueno y se destila el tolueno. Se repite la operación hasta que se ha eliminado por completo



= 31 =

341453

al radical de cloruro de tionilo y, hecho ésto, se destila la mezcla reaccional bajo nitrógeno gaseoso, lo que da cloruro de éster etílico de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico, aceite amarillo que hierve a 172-174°/1,5 mm de Hg.

5. 41,5 gramos del cloruro de éster etílico de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico en 350 cc de acetona se añaden, agitando y refrigerando con hielo, a una solución de 9,5 gramos de ácido sódico en 26 cc de acetona. La temperatura de la solución no debe sobrepasar de 12°.
10. Después de añadir 400 cc de agua a la mezcla reaccional, se extrae ésta por dos veces con 400 cc de éter cada vez. El extracto etéreo se lava dos veces con 200 cc de agua cada vez, se combina, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se recupera ácida bruta de éster etílico de
15. ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico, en forma de aceite incoloro.

20. 41 gramos de la ácida bruta de éster etílico de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico se disuelven en 500 cc de tolueno absoluto y se calienta despacio la solución. La reacción a 80°C hace que se separe la porción de ácida y termina al cabo de 10 minutos de calentamiento a temperatura de reflujc. Se enfría la solución resultante, de color amarillo intenso, y se la evapora bajo presión reducida. El propionato bruto de DL-alfa-isocianato-alfa-metil-
25. -beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-etilo que queda puede, sin



341453

purificación, utilizarse como material de partida para la preparación de DL-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-alanina.

EJEMPLO 9.

5. Se introducen en 400 cc de ácido bromhídrico acuoso de ebullición constante 45 gramos de ácido DL-alfa-isocianato-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-propiónico bruto y se calienta la mezcla durante 5 horas en condiciones de reflujo. Se evapora bajo presión reducida la solución de color pardo oscuro, se disuelve el residuo en 100 cc de agua y se extrae por dos veces con 300 cc cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se evaporan bajo presión reducida y el residuo se vuelve a disolver en 100 cc de agua. Se agita la solución con carbón decolorante, se la filtra y se la
10. ajusta a pH por adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado cristalino, DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina, se lava sucesivamente con agua, con etanol y con éter y se seca a 50° en vacío. El compuesto resultante funde a 325°, con descomposición.
15. El ácido DL-alfa-isococanato-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-propiónico que se ha utilizado aquí como material de partida puede prepararse así:
- 20.



= 33 =

341453

- Se introduce en una solución de 18,2 gramos de hidróxido potásico en 150 cc de etanol absoluto una mezcla de 100 gramos de malonato de metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-diétilo y 30 cc de etanol absoluto. Se deja la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 36 horas y a continuación se la refrigera a -25° durante 24 horas más. Precipita sal potásica cristalina de éster monoetilico de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico, que se lava en etanol/éter (1:1) y en éter y se seca en vacío a 60° .
- 5.
10. 56 gramos de la sal potásica del éster monoetilico de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico y 7 gramos de hidracina anhidra se disuelven en 70 cc de etanol y se calientan en condiciones de reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccional y se la evapora bajo presión reducida. La sal potásica cristalina de monohidracida de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico que resulta funde después de 72 horas de secado en vacío sobre ácido sulfúrico, a $175-178^{\circ}$, con descomposición.
- 15.
20. 53 gramos de la sal potásica de monohidracida de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico se disuelven en 425 cc de agua, se combina esta solución con una solución de 12,25 gramos de nitrito sódico en 100 cc de agua y se cubre con una capa de 425 cc de éter. En el curso de una hora, se instilan en esta mezcla, a $15-20^{\circ}$ y con agitación



= 34 =

341453

viva, 34,8 gramos de ácido clorhídrico acuoso concentrado en 106 cc de agua. Se separa la fase acuosa y se la lava por dos veces con 200 cc de éter cada vez. Se recoge la fase etérea, se la lava con 200 cc de agua, se la seca sobre sulfato sódico, se la mezcla con 200 cc de benceno y se evapora bajo presión reducida con una temperatura de baño de 25°C. El producto oleoso resultante es la monoácida de ácido DL-metil(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico.

- 5.
10. 53,7 gramos de monoácida de ácido DL-metil-(4-metoxi-3-metil-bencil)-malónico en 425 cc de tolueno absoluto se calienta durante 10 minutos en condiciones de reflujo. Cuando el desprendimiento de nitrógeno, se evapora bajo presión reducida la solución resultante, de color amarillo intenso. El compuesto resultante, ácido DL-alfa-isocianato-alfa-metil-beta-(4-metoxi-3-metil-fenil)-propiónico, se recupera sin más purificación.
- 15.

EJEMPLO 10.

20. Se suspenden en 200 cc de metanol absoluto 24,5 gramos de DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina y se satura la suspensión a 0° con cloruro de hidrógeno anhidro, gaseoso. Esto hace que el ácido amínico entre despacio en disolución. Se calienta la solución a 50° duran-



= 35 =

341453

5. te la aplicación suave de cloruro de hidrógeno gaseoso y luego se la enfría y se la seca bajo presión reducida. El clorhidrato cristalino de éster metílico de DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina que se recupera funde, después de dos cristalizaciones en metanol/éter, a 217-219°.

EJEMPLO 11.

10. 20 gramos de cloroformiato de bencilo se añaden simultáneamente con sosa cáustica acuosa 2-n a una solución de 10 gramos de DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina en 100 cc de sosa cáustica acuosa 1-n. El pJ de la mezcla reaccional debe mantenerse entre 8 y 9. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 2 horas y luego se la acidifica cuidadosamente con ácido sulfúrico acuoso 6-n y a continuación se la extrae por dos veces con 15. 200 cc cada vez de acetato de etilo. Se lava tres veces el extracto con 200 cc de agua cada vez. Se le recoge, se le seca sobre sulfato sódico y se le evapora bajo presión reducida. La N,O-dibenciloxicarbonil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina recuperada funde, después de 20. tres cristalizaciones en éter/éter de petróleo, a 132-134°.

25. 13 gramos de la N,O-dibenciloxicarbonil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina se mezclan, en condiciones anhidras y durante 40 minutos, con 6 gramos de dicitclohexilcarbodiimida, 4 gramos de N-hidroxi-succinimida y 140 cc de cloruro de metileno. La reacción exotérmica que



341453

se produce hace que la mezcla reaccional llegue a una temperatura de 35°C. Se filtra a 0° los cristales que se separan, constituidos por dicitclohexilurea, y se lavan con 50 cc de cloruro de metileno. Se combina el filtrado con las lavazas

5. y se seca el conjunto bajo presión reducida. El producto recuperado, éster de N,O-dibenciloxicarbonil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanin-N-hidroxisuccinimida, funde, después de dos recristalizaciones en cloruro de metileno/éter y decoloración con carbón decolorante, a 148-149°.

10.

9,1 gramos del éster de N,O-dibenciloxicarbonil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanin-N-hidroxisuccinimida se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano y se mezcla la solución con 5 cc de amoníaco acuoso concentrado.

Se agita esta mezcla reaccional durante $\frac{1}{2}$ hora y se separa

15. una fase gaseosa que se forma sobre los cristales precipitados. Los cristales se lavan con 50 cc de tetrahidrofurano absoluto

y las soluciones tetrahidrofuránicas recuperadas se filtran y se secan bajo presión reducida. La amida incolora de

N,O-dibenciloxicarbonil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-

20.

-fenil)-alanina que se recupera funde, después de dos recristalizaciones en metanol/acetona, a 166-168°.

5,2 gramos de la amida de N,O-dibenciloxicarbonil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina se suspenden en 130 cc de metanol absoluto, y, después de la adición

25.

de 0,5 g de carbón paladiado al 5%, se hidrogena la suspensión en condiciones normales. La absorción de hidrógeno cesa al



= 37 =

341453

- cabo de 75 minutos. Se separa entonces el catalizador de la solución límpida y se lo lava con 100 cc de metanol hirviente. Se combina el filtrado con las lavazas y se evapora el conjunto bajo presión reducida. La amida incolora de DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina que se recupera funde, después de la recristalización en metanol/éter, a 201-202°.
- 5.

EJEMPLO 12.

10. Se calienta en baño de vapor, durante 2 horas, 5,8 gramos de DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina, 7 cc de anhídrido acético y 20 cc de piridina, lo que da una mezcla homogénea. Se vierte esta mezcla reaccional en 200 cc de agua helada y se la acidifica con ácido sulfúrico acuoso 6-n. El precipitado cristalino resultante
15. de N,O-diacetil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina incolora funde, después de dos recristalizaciones en acetatona/éter, a 197-198°.
20. 2,8 gramos de la N,O-diacetil-DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina se disuelven en 10 cc de sosa cáustica 2-n y se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 12 horas. Luego se la acidifica, mientras se la refrigera con hielo, por medio de ácido sulfúrico acuoso 6-n. El precipitado cristalino e incoloro de N-acetil-
25. -DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-alanina funde, después de dos recristalizaciones en agua, a 209-211°.



= 38 =

341453

EJEMPLO 13.

Formulación de pastillas

5.	DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3- -metil-fenil)-alanina	100 g
	Lactosa	61 g
	Almidón de maíz	30 g
	Polivinilpirrolidona	4 g
	Talco	5 g
10.		<hr/> 200 g

Procedimiento:

15. Se mezcla la DL-alfa-metil-beta-(4-hidroxi-3-
-metil-fenil)-alanina con la lactosa y el almidón de maíz y
se la granula con una solución de polivinilpirrolidona en
40 cc de etanol diluido. Se seca a 30°C el granulado y,
después de añadirle el talco, se le comprime en pastillas. Las
20. pastillas resultante están listas para administración a un
sujeto apropiado (por ejemplo, a los gatos) y tienen las carac-
terísticas siguientes:

- 25. Poso: 200 mg/pastilla
- Dosis: 100 mg/pastilla.



= 39 =

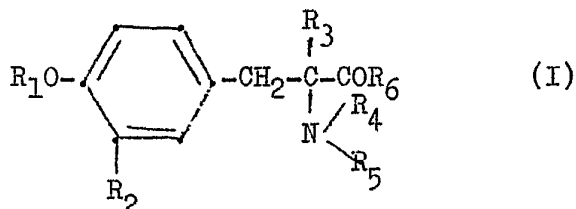
341453

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 8245/66 del 7 de Junio 1966.

5.

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



10.

15.

donde R_1 se toma del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior y alcanoilo inferior; R_2 se toma del grupo constituido por alquilo inferior, alquenilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquenilo inferior, fenilo y fenil-alquilo inferior; R_3 es alquilo inferior; R_4 se toma del grupo constituido por hidrógeno y alcanoilo inferior; R_5 se toma del grupo constituido por hidrógeno y alcanoilo inferior; y R_6 se toma del grupo

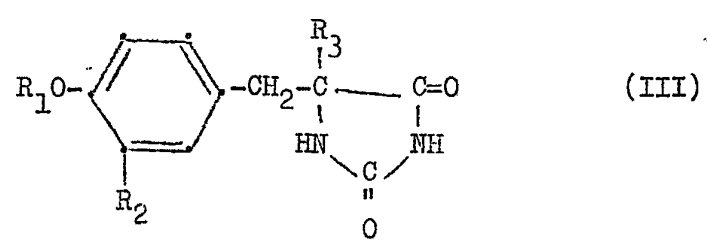


341453

constituido por hidroxilo, alcoxilo inferior, amino y alcanoilamino inferior, y de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, el cual se caracteriza por escindirse hidrolíticamente

5. una hidantoina de la fórmula

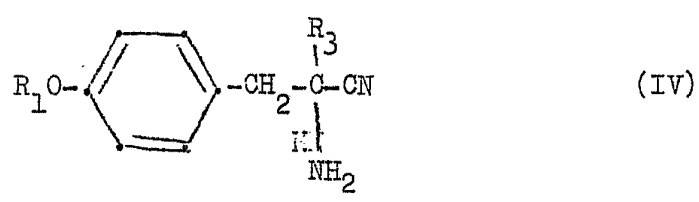
10.



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I

o saponificarse un nitrilo de la fórmula

15.



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

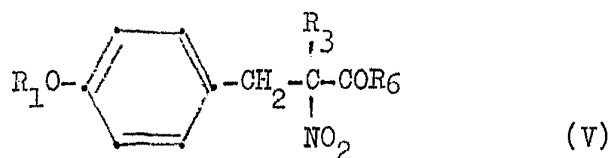
20.



341453

o reducirse un compuesto nitro de la fórmula

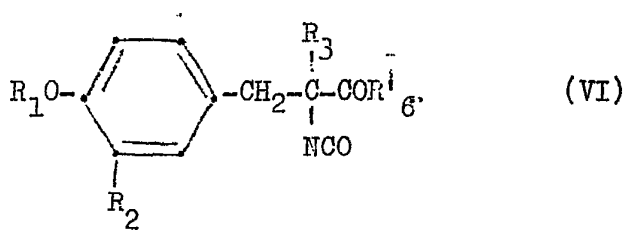
5.



donde R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen el mismo significado que en la fórmula I,

o hidrolizarse un isocianato de la fórmula

10.



15.

donde R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que en la fórmula I, mientras que R'₆ es hidroxilo o alcoxilo inferior,

después de lo cual, por el orden que se quiera, el producto de la reacción se somete a escisión de éter, si se desea, se esto-



= 42 =

341453

- rifica en los grupos hidroxílicos libres, si se desea, se acila en los grupos amínicos libres, si se desea, se saponifica en un grupo carboalcoxílico presente, si se desea, se esterifica o amida en un grupo carboxílico presente, si se desea, y se convierte en una sal de ácido farmacéuticamente aceptable, si se desea.
5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que los derivados de fenilalanina obtenidos se resuelven en los isómeros ópticamente activos.
10. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por emplearse una hidantoina de la fórmula II
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que R_1 es hidrógeno.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que R_2 es metilo.
15. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que R_3 es metilo.
7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que R_4 y R_5 son ambos hidrógeno.
20. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que R_6 es hidroxilo.



341453

9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por escindirse 5-metil-5-(4-metoxi-3-metil-bencil)-hidantoina en condiciones ácida fuertes (por ejemplo, por tratamiento con ácido bromhídrico concentrado), con eliminación simultánea del radical metílico ligado etéreamente.

10. Procedimiento para la preparación de derivados de fenilalanina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 43 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de Junio de 1967
p.a.

JAIMÉ ISEKIN

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ