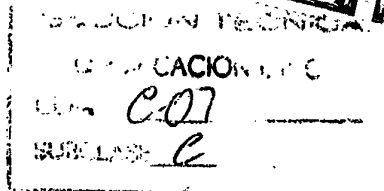


RAN 4007/17

374928

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



por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE L-3-(3,4-DIHI-DROXI-FENIL)-ALANINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

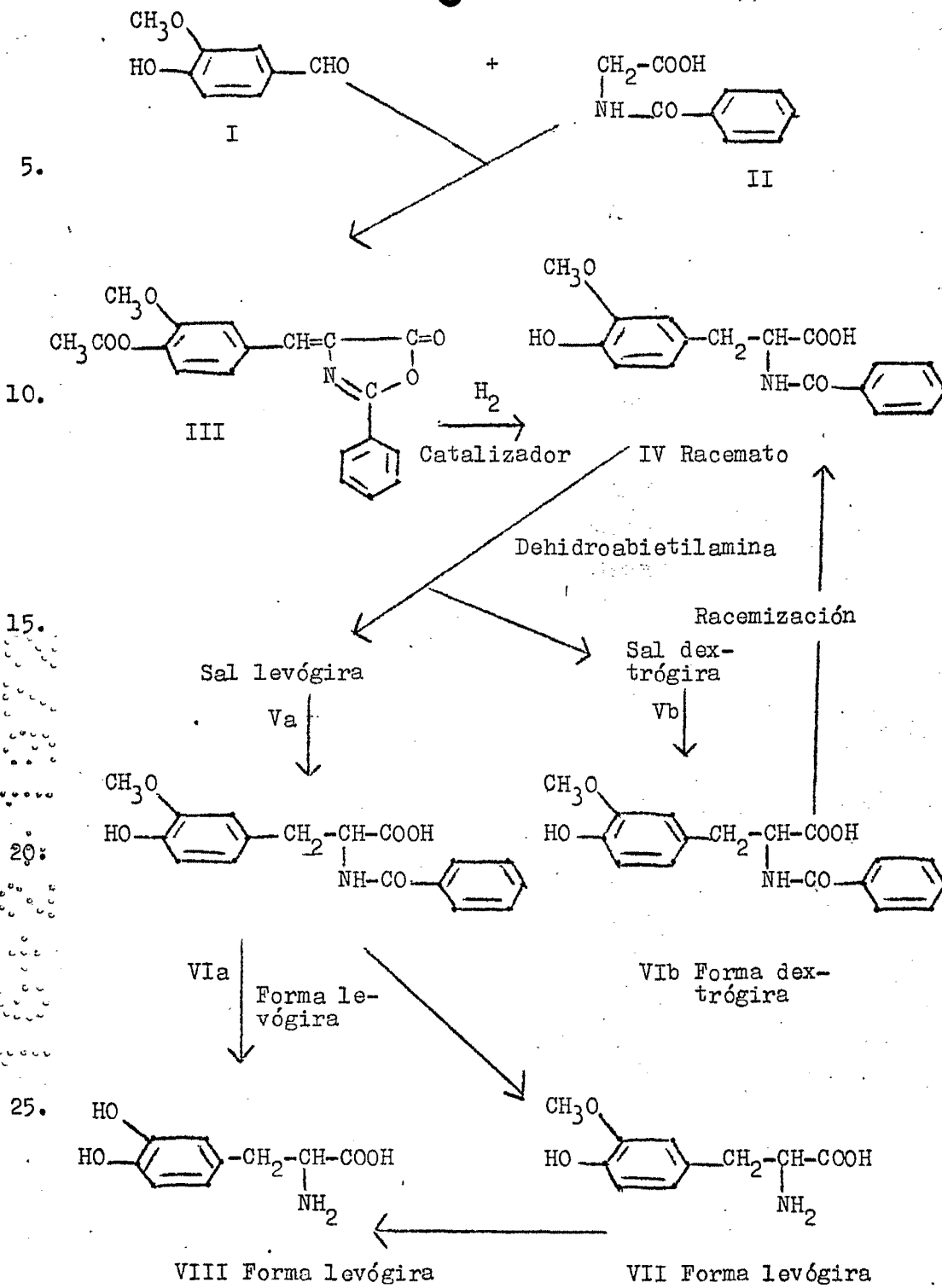
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparaci3n de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina, caracterizado por convertirse D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, con dehidroabietilamina, en las sales diastereom3ricas, separadas 3stas una de otra, convertirse la sal lev3gira, pasando por la L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, en la L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina y, eventualmente, racemizarse el ant3po -da dextr3gira obtenido de la sal dextr3gira y devolverse el racemato al proceso.

La D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina empleada en el procedimiento de este invento como material de partida puede obtenerse, por ejemplo, mediante condensaci3n de vainillina y 3cido hip3rico, en presencia de anh3rido ac3tico, e hidrogenaci3n catal3tica consecutiva de la 2-fenil-4-(o-acetil-vainililideno)-2-oxazolin-5-ona resultante.

Las reacciones que acaban de exponerse pueden representarse por medio del esquema reaccional siguiente :

374928



374928



Los compuestos de las fórmulas Va, Vb, Vla, VIb y VII indicados en el esquema reaccional anterior son substancias nuevas.

5. La condensación de vainillina y ácido hipúrico para formar el compuesto de la fórmula III puede realizarse en un disolvente orgánico inerte (como la dimetil-formamida), en presencia de anhídrido acético y acetato sódico anhidro u óxido sódico.

10. La hidrogenación catalítica del compuesto de la fórmula III para formar el compuesto de la fórmula IV puede efectuarse en medio alcalino valiéndose de hidrógeno y de un catalizador (como níquel de Raney, cobalto de Raney, platino, paladio o similares), con material de soporte o sin él, a temperatura desde más o menos la del ambiente hasta unos 100°C (de preferencia, de unos 20°C a unos 60°C) y con presión desde 1 atmósfera, aproximadamente hasta 50 atmósferas aproximadamente (de preferencia, de 1 atmósfera aproximadamente a 20 atmósferas aproximadamente).

15. La resolución de la D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina racémica se efectúa por medio de las sales diastereómeras de este compuesto con la dehidroabietilamina como reactivo resolutor. La resolución se realiza convenientemente en un alcohol inferior o en una mezcla de agua y un alcohol inferior (de preferencia, metanol o etanol) a temperatura desde unos 40°C hasta la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

20. Una modalidad preferida del procedimiento de este invento consiste en emplear, por mol del racemato que se ha de resolver, alrededor de medio mol de dehidroabietilamina. En este caso es conveniente hacer reaccionar alrededor de 25. un mol del racemato que se ha de resolver con medio mol.

30.



- aproximadamente, de un hidróxido de metal alcalino (en particular, hidróxido sódico) o de una amina primaria, secundaria o terciaria (en particular, amoníaco, dietilamina, piperidina o trietilamina) y medio mol, aproximadamente, de
5. dehidroabietilamina. La mezcla de la sustancia que se ha de resolver y del reactivo resolutor se calienta de conveniencia a temperatura de unos 40° C a más o menos la temperatura de reflujo, hasta que todo ha entrado en disolución, y luego se la deja enfriar a temperatura desde
10. 0° C aproximadamente hasta más o menos la temperatura ambiente, con lo cual se precipita la sal dehidroabietilamínica de la L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina.

- Esta sal se convierte de manera ya conocida, por tratamiento con un ácido o una base, en la L-N-benzoil-3-
15. -(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina de la fórmula VIa.

El compuesto de la fórmula VIa puede luego ser convertido, en una o dos etapas, en la L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina deseada.

- La transformación directa, o sea en una sola etapa, del compuesto de la fórmula VIa en el compuesto de la
20. fórmula VIII puede efectuarse por calentamiento, de preferencia a temperatura de reflujo, con un ácido halohídrico concentrado (por ejemplo, con ácido bromhídrico en ebullición constante o con ácido clorhídrico concentrado, a temperatura desde unos 120° C hasta unos 200° C bajo presión).
- 25.

- La transformación en dos etapas del compuesto de la fórmula VIa en el compuesto de la fórmula VIII se efectúa convenientemente por calentamiento (de preferencia, a la temperatura de reflujo) con un ácido mineral (como, por
30. ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) acuoso, más

374928



- o menos 2 a 4. Así se disocia únicamente el grupo benzoílico y se obtiene la L-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina de la fórmula VII. Este compuesto puede convertirse a continuación, por el método que se ha indicado para la transformación en una sola etapa, en la L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina desecada.
- 5.

El compuesto de la fórmula VII es una sustancia nueva.

- La sal del antípoda dextrógiro que se presenta en la resolución del racemato puede convertirse de manera ya conocida en la D-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina; ésta puede racemizarse por tratamiento con una base fuerte inorgánica (como, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo) u orgánica (por ejemplo, un hidróxido de tetralquilamonio) y un anhídrido de un ácido carboxílico alifático inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo, anhídrido acético o anhídrido de ácido propiónico) o un anhídrido de un ácido carboxílico aromático (como, por ejemplo, el anhídrido de ácido benzoico); y el racemato puede, eventualmente, devolverse al proceso.
- 10.
- 15.
- 20.

Los ejemplos que siguen constituyen demostraciones, pero no limitaciones del invento.

EJEMPLO 1.-

- Se depositan 31,5 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina y 28,5 g de dehidroabietilamina en unos 80 cc de metanol absoluto y se calienta. Con la ebullición se disuelve todo y entonces se deja enfriar, con lo que se forma un precipitado. Al cabo de 22 horas a la temperatura del ambiente, se filtra por succión y se lava el precipitado en porciones con un total de 50 cc de me -
- 25.
- 30.

6 -
374928



tanol, enfriado con hielo, y luego con éter dietílico y se seca en vacío a 60° C. Para la recristalización, se disuelve esta sal en 800 a 1000 cc de metanol hirviente, se filtra en caliente, se concentra hasta unos 100 cc (con

5. lo cual empieza a cristalizar la sustancia), se deja en reposo a la temperatura ambiente por una hora, se trata luego con 700 cc de éter dietílico y se deja reposar por una noche a 0°C. Al día siguiente se filtra, se lava con éter y se seca. Se obtienen 28,6 g de sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro, en forma de cristales blancos y con punto de fusión de 232-233° C; $[\alpha]_D^{24} = + 55,02$ (c = 1 en metanol), Una segunda recristalización no aumenta el índice de rotación.

15. 27 g de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro se tratan, en un embudo sacudidor, con 800 cc de metanol frío y 200 cc de lejía 2-n de sosa caústica. Se extrae la solución límpida resultante con dos porciones de 600 cc cada una de éter de petróleo, se evapora el metanol de la capa acuoso-metanólica, se ajusta el residuo a punto de acidez congo con ácido clorhídrico concentrado, se añade hielo a este residuo acidulado y se extrae por dos veces con 600 cc cada vez de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se lavan dos veces con solución acuosa saturada de sal común, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta un aceite. Este residuo se rocía con éter isopropílico y se deja a la temperatura ambiente para que cristalice; luego se le trata con un poco de éter de petróleo y se lo deja reposar por una noche a 0° C. Después de lavar y filtrar con éter de petróleo, se disuelve esta sustancia, para la cristalización, en acetato de etilo
- 20.
- 25.
- 30.

374928



- lo caliente, se la deja enfriar luego hasta la temperatura ambiente (con lo cual se inicia la recristalización) y se la trata gradualmente con un poco de éter de petróleo. Después de una noche de reposo a 0° C, se filtra para separar el precipitado cristalino y se lava con éter de petróleo. Se obtienen 11,7 g de L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina pura, con punto de fusión 154°C y una rotación de $[\alpha]_D^{24} = -32,7^\circ$ (c = 1 en metanol). La ulterior recristalización no altera el índice de rotación.
5. 5 g de la L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina se tratan bajo gas inerte con 40 cc de ácido bromhídrico al 48 %, incoloro, y se calientan durante 2 ½ horas en un baño a 140°. Se evapora cuidadosamente en el evaporador giratorio el residuo de color oscuro, de lo que resulta una masa sembrada de cristales. Se recoge esta masa con unos 80 cc de agua destilada y se la extrae con dos porciones de éter dietílico, con lo que se extrae el ácido benzoico formado. Se evapora la capa acuosa hasta formar un aceite, procediendo de modo que se excluya todo el ácido bromhídrico posible. Se añade luego un poco de agua destilada y se vuelve a evaporar a fondo. Se repite esta operación y luego se disuelve el aceite resultante, de color oscuro, en 20 cc de agua destilada y 10 cc de acetonitrilo, para formar una solución oscura y límpida. Se enfría esta solución hasta la temperatura del ambiente y se la trata con 5 cc de óxido de propileno. Al cabo de unos 15 minutos se comprueba el pH y si es preciso se le ajusta a un índice de 5,5-6 con más óxido de propileno. A este pH se precipitan cristales casi incoloros. Se añaden poco a poco 100 cc de acetonitrilo y se deja reposar la mezcla a 0° C por una noche. Después se
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

127972

374928



- filtra y se lavan los cristales, primeramente con agua destilada/acetonitrilo 1:5 en volumen, luego con acetonitrilo y finalmente con éter dietílico y se recrystaliza por disolución de los cristales en agua destilada en un matraz de sulfonación, con agitación constante y saturado con SO₂ gaseoso. El contenido del matraz se calienta durante esta operación. Cuando todos los cristales se han disuelto, se aparta la fuente de calor y se hace pasar por la solución una corriente de gas inerte, lo que inicia la cristalización.
5. Se deja la mezcla a 0°C y al día siguiente se la filtra, se lavan los cristales con agua destilada/acetonitrilo (mezcla 1:1 en volumen), luego con acetonitrilo solo y por último con éter dietílico y se secan. Se obtienen 2,2 g de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina, con punto de fusión de 281-282°C; $[\alpha]_D^{24} = -11,8^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico 1-n).
10. La D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina empleada como material de partida puede prepararse así :
- En un matraz provisto de condensador y tubo de cloruro de calcio se introducen, por el orden indicado, 76 g de vainillina, 89,5 g de ácido hipúrico, 75 g de acetato de sodio anhidro, 150 cc de anhídrido acético y 25 cc de dimetilformamida. Luego se agita la mezcla durante 15 a 30 minutos a una temperatura de baño de 100°C. Se aparta el baño y, en el curso de unos 15 minutos, se instilan 700 a 1000 cc de agua destilada, procediendo de modo que la mezcla no se vuelva difícil de agitar. Se enfría, se deja reposar a 0°C por 3 a 5 horas, se filtra para separar el precipitado resultante y se lo lava bien con abundancia (6 a 8 porciones) de agua destilada fría. Después de secar los cristales
15. 20. 25. 30.

374928



en vacío, quedan 131 a 136 g de 2-fenil-4-(o-acetil-vainililiden)-2-oxazolin-5-ona, en forma de cristales amarillos, que funden a 190-192°C.

- 280 g de la 2-fenil-4-(o-acetil-vainililiden)-2-oxazolin-5-ona se trata en 6 litros de agua destilada con
5. 250 g de hidróxido sódico puro, sólido, y luego con 70 g de níquel de Raney y se hidrogena a 60°C y 10 atmósferas (manómetro). Luego se separa por filtración el material hidrógenado, se arrastra el catalizador por lavado con
10. agua destilada, se calienta el filtrado a 60°C en recipiente abierto y se le ajusta cuidadosamente a punto de acidez congo (pH 2 aproximadamente) con ácido clorhídrico concentrado. Se deja que el producto cristalice a 0°C por reposo durante una noche y luego se separan los cristales por
15. filtración, se lavan con 3 porciones de agua destilada a temperatura de hielo y se secan en vacío a 60°C.

- Para purificar el material cristalino bruto, se le disuelve todavía caliente, en 400 cc de metanol, se añaden con cautela 800 cc de agua destilada y eventualmente
20. se ceba la mezcla. Se deja la solución en reposo por una noche a 0°C, con lo que se forman cristales. Se separan éstos por filtración, se lavan con agua destilada y se secan. Se obtienen 189 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, en forma de cristales incoloros, de
25. punto de fusión 160-161°C.

EJEMPLO 2.-

- A 50°C, se disuelven en 50 cc de metanol 31,5 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina. Asimismo a unos 50°C, se disuelven simultáneamente 14,2 g de
30. dehidroabietilamina (0,05 moles) en 20 cc de metanol. Se

374928

374928



vierte la solución metanólica de dehidroabietilamina en la solución ácida y se enjuaga el matraz con 5 cc de metanol. Después de cebar, se inicia gradualmente la cristalización de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro. Se

5. deja la mezcla reposar por una noche a la temperatura ambiente y al día siguiente se separan los cristales por filtración. Después de lavar con 50 cc de metanol a 0° C y secar en vacío a 60-70°C, se obtienen 18,8 g de sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro, con la rotación específica

10. $[\alpha]_D^{20} = +49,9^\circ$ (c = 1 en metanol).

27 g de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro se trata en un embudo sacudidor con 800 cc de metanol frío y 200 cc de lejía 2-n de sosa cáustica. Se extrae la solución límpida resultante con dos porciones de 600 cc

15. cada una de éter de petróleo, se evapora el metanol de la capa acuoso-metanólica, se ajusta el residuo a punto de acidez congo con ácido clorhídrico concentrado, se añade hielo a este residuo acidulado y se le extrae por dos veces con

600 cc cada vez de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se lavan dos veces con solución acuosa saturada de sal común, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta un aceite. Se rocía este residuo con éter isopropílico

20. y se le deja reposar a la temperatura ambiente para que cristalice. Se tratan los cristales con un poco de éter de petróleo y se dejan reposar a 0°C por una noche. Después de separar por filtración el precipitado cristalino resultante y

25. lavarlo con éter de petróleo, se le disuelve, para la recristalización, en acetato de etilo caliente, se deja enfriar hasta la temperatura del ambiente (con lo que se inicia la

30. cristalización) y se trata gradualmente con un poco de éter

374928



de petróleo. Después de una noche de reposo a 0°C se separan los cristales por filtración y se lavan con éter de petróleo. Se obtienen 11,7 g de L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina pura, con punto de fusión de 154°C y una rotación de $[\alpha]_D^{24} = -32,7^\circ$ (c = 1 en metanol). La ulterior

5. recristalización no altera el índice de rotación.

Se calientan en reflujo durante 15 horas 14 g de la L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina en 150 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n. La solución enfriada se

10. extrae luego dos veces con 100 cc de éter dietílico cada vez y se concentran en vacío los extractos etéreos. Se disuelve el residuo en 10 cc de agua y 20 cc de etanol, se trata esta solución con 10 cc de óxido de propileno y se la calienta en reflujo por 14 horas todavía. Se separan por filtración

15. los cristales que se han precipitado con el enfriamiento y se los recristaliza una vez en agua. Se obtienen así 8 g de L-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, con punto de fusión de 233-236°C; $[\alpha]_D^{23} = -5,8^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico 1-n).

20. La ulterior conversión de este compuesto en L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina se efectúa de manera análoga a la expuesta en el Ejemplo 1 para la conversión de L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina.

EJEMPLO 3.-

25. Se añaden a 31,5 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina (0,1 mol) 50 cc (0,05 moles) de lejía 1-n de sosa cáustica y 80 cc de metanol. Con el calentamiento a 50°C, la alanina entra en disolución. Al mismo tiempo se disuelven, a unos 50°C, 14,2 g (0,05 moles) de

30. dehidroabietilamina en 30 cc de metanol. Se agrega la solu-



- ción metanólica de dehidroabietilamina a la solución de alanina y se enjuaga el matraz con 10 cc de metanol. La cristalización de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levó - gito se inicia muy rápidamente. Se deja reposar esta mezcla
5. a la temperatura ambiente por una noche y a la mañana siguiente se separan los cristales por filtración. Después de enjuagarlos con 50 cc de metanol/agua (1:1 en volumen) a unos 10°C y de secar, se obtienen 27 g de sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro, con la rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +$
10. 49,5° (c = 1 en metanol),

La ulterior conversión de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro en L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina se efectúa de manera análoga a la indicada en los Ejemplos 1 ó 2.

15. EJEMPLO 4.-

- Se añaden a 31,5 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxifenil)-alanina (0,1 mol) 50 cc (0,05 moles) de amoníaco l-n y 80 cc de metanol. Con el calentamiento a 50°C, la alanina entra en disolución. Al mismo tiempo se disuelven a unos 50°C 14,2 g de dehidroabietilamina (0,05 moles) en 30 cc de metanol. Se agrega la solución metanólica de dehidroabietilamina a la solución ácida y se enjuaga el matraz con 10 cc de metanol. La cristalización de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro se produce muy rápidamente. Se deja reposar esta mezcla a la temperatura ambiente por una noche y a la mañana siguiente se filtran los cristales. Después de enjuagarlos con 50 cc de metanol/agua (1:1 en volumen) a unos 10°C y de secarlos, se obtienen
20. 26,7 de sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro, con la rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +49,8°$ (c = 1 en metanol).
- 25.
- 30.

374928



La ulterior conversión de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro en L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina se efectúa de manera análoga a la de los Ejemplos 1 ó 2.

EJEMPLO 5.-

5. Se añaden a 31,5 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina (0,1 mol) 50 cc (0,05 moles) de una solución acuosa 1-n de dietilamina y 80 cc de metanol. Con el calentamiento a 50° C, la alanina entra en disolución. Al mismo tiempo se disuelven, asimismo a unos 50°C, 14,2 g de dehidro-
10. abietilamina (0,05 moles) en 30 cc de metanol. Se agrega la solución metanólica de dehidroabietilamina a la solución de alanina y se enjuaga el matraz con 10 cc de metanol. La cristalización de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro se produce muy rápidamente. Se deja la mezcla en reposo a la
15. temperatura ambiente por una noche y al día siguiente se filtran los cristales. Después de enjuagar con 50 cc de metanol/agua (1:1 en volumen) a unos 10°C y de secar, se obtienen 26,6 g de sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro, con la rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +49,8^\circ$ (c = 1 en metanol).
20. La ulterior conversión de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro en L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina se efectúa de manera análoga a la del Ejemplo 1 ó 2.

EJEMPLO 6.-

25. Se añaden a 31,5 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina (0,1 mol) 50 cc de una solución acuosa 1-n de piperidina (0,05 moles) y 80 cc de metanol. Con el calentamiento a 50° C, la alanina entra en disolución. Al mismo tiempo se disuelven, asimismo a 50° C, 14,2 g de dehidroabietilamina (0,05 moles) en 30 cc de metanol. Se agrega la solución metanólica de dehidroabietilamina a la solución de alanina-
- 30.

374928



na y se enjuaga el matraz con 10 cc de metanol. La cristalización de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro se produce muy rápidamente. Se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente por una noche y al día siguiente se se-

5. paran los cristales por filtración. Después de enjuagarlos con 50 cc de metanol/agua (1:1 en volumen) a unos 10° C y de secarlos, se obtienen 26,4 g de sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro, con la rotación específica $[\alpha]_D^{20} = +49,4^{\circ}$ (c = 1 en metanol).

10. La ulterior conversión de la sal dehidroabietilamínica del antípoda levógiro en la L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina se efectúa de manera análoga a la de los Ejemplos 1 ó 2.

EJEMPLO 7.-

15. En un embudo separador se tratan en frío con 300 cc de metanol y 100 cc de lejía l-n de sosa cáustica 27 g de la sal dehidroabietilamínica del antípoda dextrógiro y se extrae con dos porciones de 200 cc de éter de petróleo cada una. Se descarga del metanol la capa acuosometanólica por
20. evaporación en un evaporador giratorio y, refrigerando, se ajusta el residuo a pH 1-2 con ácido clorhídrico concentrado. A continuación se extrae por dos veces con 500 cc cada vez de acetato de etilo, se lavan las capas orgánicas dos veces con solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre
25. sulfato sódico anhidro y se evapora hasta obtener un aceite. Este aceite se trata, en un matraz de sulfonación, con 40 cc de lejía l-n de sosa cáustica, con agitación, y luego se instilan en este aceite 60 cc de anhídrido de ácido acético, cuidando de que la temperatura interna del ma-
30. traz no sobrepase de 50°C. A continuación se agita la mez -

374928



cla por 4 horas más a 50° C de temperatura del baño, se la evapora en vacío hasta un aceite y se distribuye éste entre 200 cc de agua destilada y 300 cc de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se lavan dos veces con solución

5. acuosa saturada de sal común, se socan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta un aceite. Se obtienen 13 g de D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-alanina, con un índice de rotación de $\alpha_D^{20} = 1,7^\circ$ aproximadamente (c = 1 en metanol).

10.

= . . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se de - claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin- dicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza

15. nº 19270/68 del 27.12.68.

1.- Procedimiento para la preparación de L-3-(3,4- dihidroxifenil)-alanina, caracterizado por convertirse D,L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, con de- hidroabietilamina, en las sales diastereoméricas, separar- se éstas una de otra, convertirse la sal levógira, pasando

20. por la L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, en la L-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-alanina y, eventualmente, ra- cemizarse el antípoda dextrógiro y devolverse el racemato al proceso.

25.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca- racterizado por emplearse, por mol de la D,L-N-benzoil-3- (4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina, alrededor de medio mol de dehidroabietilamina y preferentemente por reacción de un mol de racemato con medio mol de una base alcalina u

30. orgánica y medio mol de dehidroabietilamina, calefacción

374928



a temperatura entre 40°C y la de reflujo y subsiguiente enfriamiento a temperatura entre 0°C y la ambiente.

- 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por convertirse la L-N-benzoil-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina en L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina, en una o en dos etapas.
5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por efectuarse la conversión de una etapa mediante calentamiento con un ácido halohídrico concentrado, de preferencia con ácido bromhídrico, a la temperatura de ebullición.
10. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado por efectuarse la conversión de dos etapas mediante calentamiento con un ácido mineral (de preferencia, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico) acuoso, aproximadamente 2 a 4 normal, y calentamiento consecutivo, con un ácido halohídrico (de preferencia, ácido bromhídrico) concentrado, de la L-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-alanina obtenida.
15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la racemización del antípoda dextrogiro mediante tratamiento con una base fuerte, inorgánica u orgánica, y un anhídrido de un ácido alifático inferior o de un ácido carboxílico aromático.
20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por usarse, en calidad de base fuerte inorgánica u orgánica, un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o un hidróxido de alquil-amonio cuaternario.
25. 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado por usarse en calidad de anhídrido de ácido alifático inferior o de ácido carboxílico aromático, el
- 30.



374928

anhídrido acético, el anhídrido de ácido propiónico o el anhídrido de ácido benzoico.

9.- Procedimiento para la preparación de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-alanina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de diciembre de 1969.

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado, JOSÉ...