

413740



413740

FC-21-4-75

Int. Cl.: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, USA

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE ACIDO L- α -HIDRAZI-
NO- β -FENILPROPIONICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 9.052 del 5-2-70
estadounidense 13.770 del 24-2-70
canadiense 78.418 del 25-3-70

(Como divisional de la solicitud de patente n.º
386.368 del 11-12-70)

IN.-

**POOR
QUALITY**



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de compuestos de ácido L- α -hidrazino- β -fenilpro-
piónico y a un agente terapéutico conteniendo dicho compues-
to activo.

5 Los compuestos preparados por el procedimiento de la
invención son valiosos agentes terapéuticos, anteriormente
desconocidos y están representados por la fórmula general
dada en la Reivindicación 1. Los racematos de los ácidos
10 α -hidrazino- α -sustituído- β -(3,4-dihidroxifenil)-propiónicos
y sus ésteres son conocidos en la técnica y se sabe que son
potentes inhibidores de la descarboxilasa en los mamíferos.
Véase Sletzinger et al "Journal of Medicinal Chemistry",
volumen 6, pág. 101 (1963) y Porter et al "Biochemical Phar-
macology", Volumen 11, pág. 1067 (Noviembre 1962). Estos com-
15 puestos han encontrado uso como medicamentos.

 La presente invención se basa en el descubrimiento de
que el isómero D del racemato es inactivo y hasta cierto
punto incluso antagonista de la acción de la forma L, que
es el componente activo. Así, en algunos ensayos se obser-
20 vó que la forma L del compuesto es la única forma activa y
que la forma D es inactiva. En otros ensayos se observó que
la forma D contrarresta y menoscaba la acción de la forma L.
Por lo tanto, el objeto de la presente invención es propor-
cionar la forma L pura, que se ha encontrado que es un inhi-
25 bidor de descarboxilasa mucho más potente que el compuesto
previamente conocido.

 La inhibición de la descarboxilasa en mamíferos cons-
tituye una parte importante de la acción fisiológica de mu-
chos tipos de drogas. Por ejemplo, recientemente se ha pro-
30 puesto utilizar L-dopa en el tratamiento de la enfermedad

413740

- 3 -

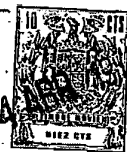


1 de Parkinson. Sin embargo, la L-dopa se utiliza en el cere-
bro y en las partes periféricas del organismo y es conve-
niente que solamente sea utilizada en el cerebro. Los pre-
sentes compuestos de hidrazina no atraviesan la barrera
5 sanguínea del cerebro y por lo tanto inhiben solamente la
descarboxilasa en las partes periféricas del cuerpo. Así,
cuando se emplea la L-dopa en combinación con los compuestos
de hidrazina de la presente invención, la descarboxilasa de
la L-dopa es inhibida solamente en las partes periféricas
10 del cuerpo dejando una mayor cantidad disponible para el
cerebro. El resultado es que se requiere una cantidad mucho
menor de la L-dopa para una medicación efectiva.

15 La inhibición de la descarboxilasa es también de
importancia en el tratamiento de ciertos trastornos del
colon. En algunas personas, las células de los intestinos,
y quizá de todo el organismo, desarrollan una superactivi-
dad en la producción de serotonina a partir de 5-hidroxi-
triptófano. El resultado de esta abundancia de serotonina
es una inundación constante del colon y evacuación de los
20 intestinos. A no ser que se controle este estado, puede
transformarse en una dolencia mucho más grave. Los inhibi-
dores de descarboxilasa impiden la formación de la serotoni-
na y por lo tanto controlan la diarrea. Los inhibidores po-
tentes de descarboxilasa, como los compuestos hidrazínicos
25 utilizados en esta invención, especialmente los que no tie-
nen ninguna otra actividad fisiológica, están peculiarmente
adaptados a esta aplicación.

30 Los citados compuestos no solamente inhiben la
dioxifenilalanina descarboxilasa sino también la histidina

413740



1 descarboxilasa. Por lo tanto, también puede considerarse su
uso como antihistamínicos.

5 Los compuestos, como ya se ha mencionado, están re-
presentados por la fórmula general dada en la Reivindica-
ción 1. Son especialmente adecuados los compuestos que en
las posiciones α del ácido propiónico contienen hidrógeno o
un grupo metilo o etilo. Así, el compuesto ácido L- α -hidra-
zino- α -hidrógeno- o alquil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico
es activo cuando se administra a mamíferos en una propor-
10 ción comprendida entre 0,05 y 100 mg/kg por día.

Los compuestos también pueden ser utilizados en forma
de sales farmacéuticamente aceptables, como sales de meta-
les alcalinos o de amonio del grupo carboxi o hidrocloruros
hidrobromuros, sulfatos y sales similares de la función ami-
15 no. Sin embargo, preferiblemente se utilizan los aminoáci-
dos libres y no las sales.

La actividad biológica de los compuestos ha sido de-
mostrada mediante los siguientes ensayos:

20 Determinación de la inhibición de descarboxilasa en mamí-
feros

Se utilizan ratones albinos hembras con un peso com-
prendido entre 18 y 22 g cada uno. Los animales reciben
80 mg/kg de L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) en combina-
25 ción con la dosis indicada de ácido L- α -hidrazino- α -metil- β -
(3,4-dihidroxifenil)propiónico, por vía oral, en solución
o suspensión en agua. Los animales son decapitados 90 minu-
tos más tarde. Se extraen los cerebros y se reúnen en gru-
pos de siete. Se utilizan tres grupos distintos para cada
tratamiento con la droga y se halla el promedio de los va-
30

413740

- 5 -



1 lores obtenidos.

Los cerebros son homogeneizados con ácido perclórico 0,4 N, 9 ml por gramo de tejido. Las catecolaminas y los catecolaminoácidos son absorbidos en alúmina y después elu-
5 dos. La dopa y la dopamina se separan por cromatografía utilizando una columna que contiene la resina cambiadora de ión "Amberlite CG-50" con un tamaño de 200-400 mallas. Después la dopa y la dopamina son sometidas a oxidación con yodo para la determinación fluorimétrica de dopa y dopamina
10 (Porter, C.C., Totaro, J.A. y Bercin, A.J. Pharmac. Exp. Therap. 150 17 (1965).

Se incluyen unos grupos de ratones de control y el valor medio para cada una de las tres pruebas se encuentran en la Tabla I.

15

TABLA I

	<u>Dosis</u> <u>mg/kg</u>	<u>Dopa</u> <u>microgramos/g</u>	<u>Dopamina</u> <u>microgramos/g</u>
Control	-	0,05	1,30
Racemato	20	3,60	3,05
20 Forma L	10	2,85	2,68

20

Como indica esta tabla, 10 mg del compuesto L tienen aproximadamente la misma actividad que 20 mg del compuesto DL (racemato) en los animales de ensayo. En otras palabras, la forma L presenta esencialmente una actividad doble de la del racemato en este ensayo.

25

Comparación entre el racemato y los isómeros D y L del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico en cuanto a su capacidad para potenciar la inversión por L-dopa de la supresión inducida por la reserpina de la locomoción y la ptosis.

30

413740



1
5
10
15
20
25
30

Los ratones se alojan en ratoneras de plástico transparente y se aclimatan a su ambiente durante la noche. Una hora después de la administración intraperitoneal de reserpina (4 mg/kg) se administran por vía oral varias dosis del racemato, el isómero L o el isómero D del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico en methocel (agente suspensor - metilcelulosa al 1 % en agua). Se administran 150 mg/kg de L-dopa por vía intraperitoneal 2 horas después de la reserpina y se examina en los ratones, a ciegas, la supresión de la locomoción y la presencia de ptosis 1 hora más tarde. La supresión de la locomoción se determina colocando a los ratones, individualmente, en el centro de una rejilla de alambre de 8 x 10 pulgadas (20 x 25 cm) durante 15 segundos. Si el ratón no camina hasta el borde de la rejilla o se sale de ella (lo que normalmente ocurre en menos del 15 % de los ratones reserpinizados), se considera suprimida la locomoción. Los ratones no reserpinizados invariablemente caminan por la rejilla o se salen de ella dentro de este periodo de tiempo. La ptosis se califica positiva si se produce un cierre del 50 % o más de los párpados.

413740

- 7 -



TABLA II

Comparación del efecto de los isómeros D y L de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico sobre el antagonismo de la L-dopa contra la supresión inducida por la reserpina de la locomoción y la ptosis

Tratamiento previo ^a	Dosis (mg/kg p.o.)	Supresión de la locomoción inducida por la reserpina Nº de ratones protegidos/Nº de ratones probados	Supresión de la ptosis inducida por la reserpina Nº de ratones protegidos/Nº de ratones probados
Methocel	-	1/10	1/10
Isómero D	5,0	1/10	1/10
+ methocel	25,0	2/10	2/10
	125,0	2/10	3/10
Isómero L	0,2	3/10	2/10
+ methocel	1,0	5/10	7/10
	5,0 ^b	8/10	9/10
	DE ₅₀ ^c	0,86 mg/kg	0,56 mg/kg

a - Una hora antes de la L-dopa, 150 mg/kg i.p.

b - Esta dosis de ácido L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico es inactiva como antagonista de la reserpina cuando se administra antes del methocel.

c - Dosis calculada de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico, cuando se administra en combinación con L-dopa (150 mg/kg i.p.), necesaria para antagonizar estos efectos de la reserpina en el 50 % de los ratones.

413740



TABLA III

Comparación del efecto del racemato y del isómero L de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico sobre el antagonismo de la L-dopa frente a la supresión inducida por la reserpina de la locomoción y de la ptosis

Tratamiento previo ^a	Dosis (mg/kg p.o.)	Nº de ratones protegidos/Nº de ratones probados	Nº de ratones protegidos/Nº de ratones probados
Methocel	-	7/70	8/70
Isómero L	0,07	4/30	5/30
+ methocel	0,22	10/70	16/70
	0,67	20/70	23/70
	2,0	45/70	44/70
	6,0	33/40	34/40
	DE ₅₀ ^b	1,2 mg/kg (0,5-2,9)	1,0 mg/kg (0,5-1,8)
Racemato	0,67	11/70	10/70
+ methocel	2,0	29/70	30/70
	6,0	49/70	50/70
	18,0	63/70	62/70
	DE ₅₀ ^b	2,9 mg/kg (2,4-3,5)	2,8 mg/kg (2,2-3,8)

a - Una hora antes de la L-dopa, 150 mg/kg i.p.

b - Dosis calculada de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico, cuando se administra en combinación con L-dopa (150 mg/kg i.p.), necesaria para antagonizar estos efectos de la reserpina en el 50 % de los ratones. Los valores entre paréntesis se refieren a los intervalos del 95 % de confianza.

Las Tablas II y III muestran el efecto de la L-dopa (150 mg/kg i.p.) sobre la supresión inducida por la reserpina de la locomoción y de la ptosis en ratones tratados previamente con varias dosis del racemato y de los isóme-

413740

- 9 -



1 ros D y L del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-
fenil)propiónico. Esta dosis de L-dopa (150 mg/kg i.p.)
es ineficaz como antagonista de la reserpina en ratones
previamente tratados con methocel. Las dosis del racemato
5 y de los isómeros D y L de ácido α -hidrazino- α -metil- β -
(3,4-dihidroxi)fenil)propiónico necesarias para antagonizar
las acciones supresoras de la locomoción y de ptosis de la
reserpina en el 50 % de los ratones (DE_{50}), cuando se admi-
nistran en combinación con L-dopa (150 mg/kg), son calcu-
10 ladas a partir de las líneas de regresión ajustadas hasta
la fecha.

El isómero D del ácido α -hidrazino- α -metil- β -
(3,4-dihidroxi)fenil)propiónico presenta poca o ninguna ca-
pacidad para potenciar cualquiera de estos efectos de la
15 L-dopa en los ratones reserpinizados ($DE_{50} > 125,0$ mg/kg).
La comparación de los valores DE_{50} para el racemato y el
isómero L del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxi-
fenil)propiónico indica que el isómero L (DE_{50} 1,2 mg/kg)
es aproximadamente 2,4 veces más activo que el racemato
20 (DE_{50} 2,9 mg/kg) en la potenciación de la inversión por
L-dopa de la supresión inducida por la reserpina de la lo-
comoción. Con respecto al antagonismo de la ptosis induci-
da por la reserpina, se ha encontrado que el isómero L
(DE_{50} 1,0 mg/kg) es aproximadamente 2,8 veces más activo
25 que el racemato (DE_{50} 2,9 mg/kg).

Según el procedimiento de acuerdo con esta invención,
es posible aminorar un compuesto α -acilamino. Como agente
aminante puede utilizarse, por ejemplo, cloramina, metoxi-
amina, O-arilhidroxilamina, como O-fenilhidroxilamina,
30 O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina, ácido hidroxilamino-O-

413740



1 sulfónico y ésteres del mismo. La reacción se efectúa nor-
malmente a una temperatura comprendida entre -70°C y $+150^{\circ}\text{C}$.
Los disolventes adecuados son agua, metanol, etanol, aceta-
to de etilo, éter dietílico, hexano, cloroformo o cloruro
5 de metileno. La aminación se efectúa preferiblemente hacien-
do reaccionar con cloramina o metoxiamina a una temperatura
comprendida entre -15°C y $+70^{\circ}\text{C}$.

Si se desea, la aminación puede ir seguida de hidrólisis
10 con un ácido o una base acuosos, en condiciones modera-
das, para separar el grupo acilo. Si se encuentran presentes
otros sustituyentes como 3,4-dimetoxi o 3,4-dibenciloxi,
pueden ser convertidos simultáneamente en grupos hidroxilo
pero ésto requeriría normalmente unas condiciones de hidrólisis
mucho más drásticas. Dichos compuestos también pueden
15 ser obtenidos hidrolizando un material de partida en el que
el grupo hidrazino está sustituido. Las condiciones de hidrólisis
dependen del tipo de sustituyentes, pero en general la hidrólisis
se efectúa a temperaturas comprendidas entre -50°C y 200°C y preferiblemente entre 90°C y 165°C .

20 El procedimiento de acuerdo con la invención será explicado ahora mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

A. Preparación y separación de diastereómeros de ácido α -
(1-metoxiacetilhidrazo)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)-
25 propiónico

25 A una solución enfriada con hielo de 10 milimoles
de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dimetoxi)propiónico en
50 ml de una solución de bicarbonato sódico al 2 % se añaden
12 milimoles de 1-metoxicloroformiato y la mezcla se
30 agita durante 3 horas. La mezcla se acidula a pH 3 y el pro-



413740

1 ducto se separa por filtración. El producto resultante es una mezcla D y L de ácido α -(1-mentoxiacetilhidrazo)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)propiónico.

5 La sal sódica de la mezcla D y L se prepara disolviendo la mezcla en etanol y después tratándola con un equivalente de hidróxido sódico. La sal sódica precipita de la solución y se resuelve en una mezcla de metanol y agua. Después se agrega hexano hasta que la solución deja de ser transparente. El isómero L precipitado se separa por filtración

10 y se hidroliza hirviendo en solución ácida. Después de recristalizar en una mezcla de metanol y agua, el ácido L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico puro tiene las siguientes propiedades físicas:

p.f. 203-205° (desc.).

15 $[\alpha]_D = -17,3^\circ$ (c = 2, CH₃OH);

Análisis calculado para C₁₀H₁₄N₂O₄H₂O:

C, 49,17; H, 6,60; N, 11,47

Encontrado: C, 49,13; H, 6,74; N, 11,19

EJEMPLO 2

20 A. Preparación y separación de diastereómeros de α -(d-O-acetilatrolactilhidrazo)- β -fenil-propionato de metilo

Se disuelven 90,11 g (0,5 moles) de ácido α -hidrazino- β -fenilpropiónico racémico en 200 ml de metanol. La solución se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso a la temperatura ambiente (25°) y la mezcla se deja en reposo durante 40 horas. La solución de racemato se concentra a sequedad en vacío, se lava una vez con metanol y de nuevo se disuelve en 200 ml de metanol. Se añade dietilamina a la solución a pH 8. La mezcla se enfría a 0°C, se deja en reposo durante

30 1 hora, se filtra y el precipitado se seca dando α -hidrazino-

413740

- 12 -



1 β -fenilpropionato de metilo racémico.

5 A 83,09 g (0,5 moles) de ácido d-O-acetilatroláctico se añaden, con enfriamiento, 119,0 g (1,0 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a reflujo con agitación y se mantiene durante 2 horas. Se concentra la mezcla a vacío a 50° para separar el cloruro de tionilo y los gases disueltos.

10 Se mezclan 97,12 g (0,5 moles) de α -hidrazino- β -fenilpropionato de metilo racémico con 300 ml de piridina, con refrigeración y a la mezcla se añade, con agitación y enfriando a 20-25°, cloruro de d-O-acetilatrolactilo procedente de la etapa anterior. La mezcla se deja en reposo durante la noche a 25°, se concentra a vacío y el residuo se recristaliza en metanol/agua dando α -(d-O-acetilatrolactilhidrazo)- β -fenilpropionato de metilo enriquecido en forma L.

15 B. Preparación de ácido L- α -hidrazino- β -fenilpropiónico

20 Se hidrolizan 38,44 g (0,1 moles) del éster metílico enriquecido en forma L del Procedimiento A anterior con 150 ml de ácido clorhídrico 6 N, durante 2 horas a reflujo. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se extrae con éter. Después de secar (MgSO₄), la solución etérea se concentra para recuperar el ácido d-atroláctico. Se concentra la fase acuosa a sequedad, se recoge el metanol y se añade dietilamina hasta pH 6,0. Después de 1 hora a la temperatura ambiente, se separa ácido L- α -hidrazino- β -fenilpropiónico por filtración y se recristaliza en agua que contiene 0,5 g de bisulfito sódico.

30

413740

- 13 -



1

EJEMPLO 3

Preparación de ácido L-β-(3,4-dihidroxifenil)-α-hidrazino-
propiónico

5

A 7,50 g (0,05 moles) de ácido L-tartárico en 50 ml de metanol se añaden, a 50°, 21,22 g (0,1 moles) de ácido L-β-(3,4-dihidroxifenil)-α-hidrazinopropiónico en 100 ml de metanol. La mezcla se deja enfriar, se separa una parte, se concentra, se diluye con éter, se calienta y se enfría y se rascan las paredes hasta que se obtienen cristales de siembra. Los cristales de siembra se utilizan para sembrar la mezcla que se deja en reposo durante 18 horas a 25°C. La mezcla se enfría a 0°C, se filtra, se lava y se seca dando la sal de ácido L-tartárico de ácido L-β-(3,4-dihidroxiben-

10

cil)-α-hidrazinopropiónico.

A 212,21 g (1,0 moles) de ácido D,L-β-(3,4-dihidroxifenil)-α-hidrazinopropiónico se añaden 200 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y la mezcla se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en 1,4 litros de metanol a 60°, se añaden 37,5 g (0,25 moles) de ácido L-tartárico y se disuelve y la mezcla se deja enfriar a 25°C. La mezcla se siembra con la sal tartárica previamente obtenida y se deja en reposo durante la noche a 25°C. Se enfría la mezcla a 0-5°, se filtra, se lava y se seca el precipitado. El residuo se recrystaliza dos veces en agua dando la sal de ácido L-tartárico de ácido L-β-3,4-(dihidroxifenil)-α-hidrazinopropiónico.

15

20

25

Se suspenden 57,44 g (0,1 moles) del tartrato de la etapa anterior en 250 ml de agua y con agitación y enfriamiento se añade hidróxido sódico 10 N hasta pH 6,4. Se filtra la mezcla, se lava y el precipitado se seca dando ácido L-β-hidrazino-(3,4-dihidroxifenil)propiónico con las siguien-

30

413740

- 14 -



1

tes propiedades:

p.f. 197° (oscurece) (desc.).

Análisis calculado para $C_9H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$:

C, 46,95; H, 6,13; N, 12,17

5

Encontrado: C, 47,08; H, 5,84; N, 12,29.

HCl 0,1 N
 λ max 280 m/ μ log (3,44)

$[\alpha]_D^{25}$ = -14° (c = 1, HCl 0,1N).

10

EJEMPLO 4

Preparación de D,L- β -(3,4-dihidroxifenil)- α -hidrazinopropio-
nato de metilo

15

A 212,21 g (1,0 moles) de ácido D,L- β -(3,4-dihidroxifenil)- α -hidrazinopropiónico en 1 litro de metanol se añade a 0-5° cloruro de hidrógeno gaseoso, hasta que la mezcla está saturada. Después de permanecer la mezcla durante 24 horas a 20-25°C, se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en 2 litros de metanol, se añaden 27,01 g (0,5 moles) de metóxido sódico, se filtra la mezcla y se lava y el filtrado se concentra hasta 2 litros. Al concentrado se añaden 100,1 g (0,50 moles) de ácido d-canfórico. Se separa una parte alícuota, se agrega éter, se calienta la mezcla, se enfría y las paredes se rascan para inducir la cristalización. El resto de la solución se concentra hasta la mitad de su volumen y se siembra. La mezcla se deja en reposo durante 18 horas a 25°C, se enfría a 0-5°, se filtra y el precipitado se lava con metanol frío. Después de secar, el precipitado se recristaliza en isopropanol dando la sal d-canfórica de L- β -(3,4-dihidroxifenil)- α -hidrazinopropionato de metilo.

25
30

413740

- 15 -



1013

1 Se llevan a ebullición bajo nitrógeno 63,94 g (0,15 moles) del éster-sal de la etapa anterior con 100 ml de ácido clorhídrico 2 N, durante 2 horas. La mezcla se enfría a 10-15°, se alcaliniza a pH 6,4 con hidróxido sódico 10 N, 5 se filtra y el precipitado se lava con agua y se seca. El residuo se recristaliza en agua dando ácido L-β-(3,4-dihidroxifenil)-α-hidrazinopropiónico, p.f. 197°C.

EJEMPLO 5

10 A. Se disuelven 45 g de ácido DL-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico en 115 ml de ácido clorhídrico 1 N, a 45°C. Se filtra la mezcla y la solución saturada se siembra después a 45°C con 5 g de ácido L-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico. La solución saturada se enfría después a 25°C a lo largo de 35 minutos y se deja en reposo 15 durante 1 hora a 25°C. El material separado se aísla después por filtración, se lava con dos porciones de 15 ml de agua (25°C) y se seca a vacío obteniéndose ácido L-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico (p.f. 208°C, desc.).

20 B. Las aguas madres de la etapa anterior (A) se combinan con 5 g de ácido DL-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico y se calienta a 45°C. La mezcla se calienta a 45°C y se filtra. La solución saturada se trata después con 4 g de ácido D-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico y se enfría a 25°C durante media hora. El material cristalizado se aísla después en la forma antes descrita. 25

C. Las aguas madres de la etapa anterior (B) se reciclan después con 5 g de ácido DL-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico, siguiendo el procedimiento de la etapa (A), obteniéndose ácido L-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico. 30

413740



1

EJEMPLO 6

5

10

15

20

25

30

Se carga una vasija A con 195 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y 19 g de ácido DL- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico. Esta suspensión se calienta a 45°C con un baño de agua y se mantiene a esta temperatura durante toda la operación. Un conducto procedente de la vasija A pasa por un filtro y se divide en dos conductos que llegan a las vasijas B y C. Las vasijas B y C se cargan con 12 g de ácido DL- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico disueltos en 230 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, a 25°C. La solución se filtra para asegurar la ausencia de partículas suspendidas y 115 ml de la solución se agregan a la vasija B y el resto a la vasija C. Las vasijas B y C se mantienen a 25°C durante la operación. A la vasija B se agregan 1,35 g de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico y a la vasija C se añaden 1,35 g de ácido D- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

La solución de la vasija A se bombea a una velocidad de 2 ml por minuto para dar entrada a un caudal de 1 ml por minuto a las vasijas B y C. De las vasijas B y C salen unos conductos de rebosadero que combinan los líquidos rebosados de las vasijas B y C y vuelven a la vasija A. A intervalos regulares se añade una cantidad adicional de la mezcla racémica DL a la vasija A para mantener una solución saturada. Los isómeros D y L se separan a intervalos regulares y cuando es necesario se añaden sales de siembra adicionales. De esta forma se consigue una resolución continua del producto racémico para aislar los isómeros D y L.

413740



EJEMPLO 7

A. Preparación de ácido L- α -metil- α -ureido- β -(3,4-dimetoxifenil)propiónico

Se forma una solución de 44 g (0,16 moles) de hidroc-
loruro de ácido L- α -metil- α -amino- β -(3,4-dimetoxifenil)-
propiónico, disolviendo el material en 440 ml de agua calen-
tando suavemente. La solución se enfría rápidamente a 5°C
y se añaden en pequeñas porciones 77,6 g (0,96 moles) de
cianato potásico. Después la suspensión se calienta a 60°C
durante 4 horas y se filtra. Se enfría el filtrado y se aci-
dula a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipi-
tado cristalino se filtra, se lava con agua y se seca a 50°C,
dando un rendimiento de 34,5 g (76,44%) de ácido L- α -metil- α -
ureido- β -(3,4-dimetoxifenil)propiónico. Por recristalización
en etanol-agua, se obtiene un producto con un p.f. de 205-
207°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_5$:

C, 55,31; H, 6,43; N, 9,92

Encontrado: C, 55,56; H, 6,52; N, 9,99

B. Preparación de ácido L- α -metil- α -hidrazino- β -(3,4-dime-
toxifenil)propiónico

A una solución enfriada con hielo de 2,2 g (7,8 mili-
moles) del ácido L- α -metil- α -ureido- β -(3,4-dimetoxifenil)-
propiónico del Procedimiento A en 15,6 ml de hidróxido potá-
sico 2,5 N se añade una solución 0,71 N de hipoclorito sódico
(13,7 ml, 9,75 milimoles). Cinco minutos después de completa-
da la adición, la solución se calienta a 80° durante hora y
media. Transcurrido este periodo, se añaden 45 ml de tolueno
y 0,8 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se agita inten-
samente mientras se añaden 8 ml de ácido clorhídrico concen-



1 trado. La mezcla se agita a 80° durante 30 minutos, después
se separan las fases y la capa acuosa se extrae con 25 ml
de tolueno. La solución acuosa se evapora a sequedad y la
mezcla salina resultante se digiere con etanol. La solución
5 alcohólica se neutraliza a pH 6,4 con dietilamina y el pro-
ducto precipitado se filtra, se lava con etanol y se seca
dando 1,25 g de ácido L- α -metil- α -hidrazino- β -(3,4-dimetoxi-
fenil)propiónico, con un rendimiento del 60 %. Por recrista-
lización en agua se obtiene un producto con un p.f. de 222-
10 224° (desc.).

[α]_D^{sol. AlCl₃} -24,6°

Análisis calculado para C₁₂H₁₈O₄N₂:

C, 52,93; H, 7,40; N, 10,29

Encontrado: C, 53,01; H, 7,46; N, 10,28

15

EJEMPLO 8

A. Preparación de ácido L- α -etil- α -ureido- β -(3,4-dimetoxi- fenil)propiónico

20

A una solución de 0,47 moles de ácido L- α -etil- α -amino-
 β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico y 600 mg de bisulfito sódico
en 500 ml de agua, se añaden 57,6 g de cianato potásico
y la solución se calienta a 60°C en atmósfera de nitrógeno
durante 1 hora. Después se añade otra porción de 57,6 g de
cianato potásico y se continúa calentando durante 2 horas.

25

El producto de reacción es metilado sin aislar de la forma
siguiente: Se destila agua de la mezcla de reacción hasta
que deja de detectarse el amoniaco. El residuo se diluye
hasta el volumen original, se añaden 20 ml de solución 8 N
de hidróxido potásico y se enfría a 15°C. La solución se
agita bien mientras se añaden simultáneamente 566 ml de so-
30 lución 8 N de hidróxido potásico y 376 ml (3,6 moles) de

413740

- 19 -



1 sulfato de dimetilo, a velocidad suficiente para mantener
la temperatura por debajo de 20°C. La adición requiere al-
rededor de 1 hora. La solución se acidula a pH 2 con ácido
5 clorhídrico y el producto precipitado se separa por filtra-
ción. Después de lavar con agua y secar, se obtiene el áci-
do L- α -etil- α -ureido- β -(3,4-dimetoxifenil)propiónico con un
rendimiento del 70 %. Después de recrystalizar en etanol-
agua, el p.f. es 218-220°C.

Análisis calculado para C₁₄H₂₀N₂O₅:

10 C, 56,74; H, 6,80; N, 9,45

Encontrado: C, 56,71; H, 6,88; N, 9,53

B. Preparación de ácido L- α -etil- α -hidrazino- β -(3,4-dimeto-
xifenil)propiónico

15 A una solución enfriada con hielo de 7,8 milimoles
del ácido L- α -etil- α -ureido- β -(3,4-dimetoxifenil)propiónico
del Procedimiento A en 15,6 ml de hidróxido potásico 2,5 N
se añade una solución de 13,7 ml (9,75 milimoles) de hipo-
clorito sódico 0,71 N. Cinco minutos después de completada
la adición, la solución se calienta a 80°C durante hora y
20 media. Transcurrido este periodo, se añaden 45 ml de tolueno
y 0,8 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se agita inten-
samente mientras se añaden 8 ml de ácido clorhídrico concen-
trado. La mezcla se agita a 80°C durante 30 minutos, después
se separan las fases y la capa acuosa se extrae con 25 ml de
25 tolueno. La capa acuosa se evapora a sequedad y la mezcla
resultante de sales se digiere con etanol. Se neutraliza la
solución alcohólica a pH 6,4 con dietilamina y el producto
precipitado se filtra, se lava con etanol y se seca dando
ácido L- α -etil- α -hidrazino- β -(3,4-dimetoxifenil)propiónico con
30 un rendimiento del 53 %. Se recrystaliza una muestra en agua

413740

- 20 -



1 dando un p.f. de 215-220°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{20}O_4 \cdot N_2$:

C, 58,19; H, 7,51; N, 10,44

Encontrado: C, 58,16; H, 7,60; N, 10,40

5

EJEMPLO 9

Acido L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico

En un matraz se introducen 119,1 g (0,5 moles) de sesquihidrato de L- α -metil- β ,4-dihidroxifenilalanina y tolueno y se calienta hasta el punto de ebullición. Mediante un separador de agua, se separa el agua formando un azeótropo y el tolueno se devuelve al matraz. Cuando se ha destilado la cantidad teórica de agua, la mezcla se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en 500 ml de metanol y la mezcla se satura a 0-5°C con cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla se deja en reposo a 0°C durante 42 horas y después se concentra a sequedad dando éster metílico de L- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina.

15

20

Se pasa fosgeno, a una velocidad de 0,5 moles por hora, a través de 67,58 g (0,3 moles) del éster de la etapa anterior suspendido en 1 litro de tetrahidrofurano, a 55-70°C. Después se burbujea nitrógeno durante 2 horas a través de la mezcla a medida que se deja enfriar a la temperatura ambiente. La solución se concentra a vacío para obtener el éster metílico de L- α -clorocarbonil- α -metil- β -(3,4-carbonildioxifenil)alanina.

25

30

El éster de la etapa anterior se recoge en 500 ml de dimetoxietano, se añaden 19,5 g (0,3 moles) de azida sódica pulverizada y, con agitación, se hierve la mezcla durante 3 horas. Se filtra la mezcla, el filtrado se concentra a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en acetona-hexano

413740

- 21 -



1 dando el éster metílico de L- α -N-azidocarbonil- α -metil- β -
(3,4-carbonildioxifenil)alanina.

Se agitan 32,03 g (0,1 moles) del éster así obtenido,
durante 18 horas a 25°C, con 100 ml de ácido clorhídrico
5 1 N. La mezcla se concentra a sequedad en vacío dando L- α -
N-azidocarbonil- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)alanina. Al
residuo se añaden 300 ml de agua y la mezcla se calienta a
80°C con agitación y después se enfría a 0°C. La mezcla se
fotoliza a 0°C con un arco de mercurio a baja presión. La
10 mezcla se diluye hasta 1 litro con agua, se calienta a 90°C,
se filtra y el filtrado se enfría a la temperatura ambiente.
El filtrado enfriado se absorbe en una resina cambiadora de
ión del tipo Amberlite IR-120 en el ciclo ácido. Por elu-
ción con hidróxido amónico 1 N y concentración del eluato a
15 sequedad en vacío, se obtiene el producto crudo. Después
de recristalización se obtiene ácido L- α -hidrazino- α -metil-
 β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico, p.f. 222-224°C.

EJEMPLO 10

Acido L- α -etil- α -hidrazino- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico

20 Se recogen 112,6 g (0,5 moles) de L- α -etil-3,4-dihidro-
xifenilalanina en 500 ml de metanol y la mezcla se satura
a 0-5°C con cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla se deja
en reposo a 0°C durante 42 horas y después se concentra a se-
quedad dando éster metílico de L- α -etil-3,4-dihidroxifenil-
alanina.
25

Se pasa fosgeno, a una velocidad de 0,5 moles por ho-
ra, a través de 71,8 g (0,3 moles) del éster de la etapa an-
terior suspendidos en 1 litro de tetrahidrofurano, a 55-70°C.
Después de 2 horas se burbujea nitrógeno por la mezcla a me-
dida que se deja enfriar a la temperatura ambiente. La solu-
30

413740



1 ción se concentra a vacío para obtener éster metílico de
L- α -clorocarbonil- α -etil- β -(3,4-carbonildioxifenil)alanina.

5 El éster de la etapa anterior se recoge en 500 ml de
dimetoxietano, se añaden 19,5 g (0,3 moles) de azida sódica
pulverizada y, con agitación, se hierve la mezcla durante
3 horas. Se filtra la mezcla, se concentra el filtrado a se-
quedad en vacío y el residuo se cristaliza en acetona-hexa-
no dando el éster metílico de L- α -N-azidocarbonil- α -etil- β -
(3,4-carbonildioxifenil)alanina.

10 Se agita durante 18 horas a 25°C 33,43 g (0,1 moles)
del éster así obtenido con 100 ml de ácido clorhídrico 1 N.
La mezcla se concentra a sequedad en vacío dando L- α -N-azido-
carbonil- α -etil- β -(3,4-dihidroxifenil)alanina. Al residuo
se añaden 300 ml de agua y la mezcla se calienta a 80°C con
15 agitación y después se enfría a 0°C. La mezcla se diluye has-
ta 1 litro con agua, se calienta a 90°C, se filtra y el fil-
trado se enfría a la temperatura ambiente. El filtrado enfria-
do se absorbe en resina cambiadora de ión del tipo Amberlite-
IR-120[®] en el ciclo de hidrógeno. Por elución con hidróxi-
do amónico 1 N y concentración del eluato a sequedad en va-
cío se obtiene el producto crudo. Por recristalización se
20 obtiene ácido L- α -etil- α -hidrazino- β -(3,4-dihidroxifenil)-
propiónico, p.f. 215-220°C.

EJEMPLO 11

25 A. L- α -(1-Acetilhidrazino)- α -metil- β -(3,4-dimetoxifenil)-
propionitrilo

30 Se lavan 250 mg de hidruro sódico (al 55 % en aceite
mineral) (5,2 milimoles) con hexano y se suspenden en 6 ml
de dimetilsulfóxido. A esta mezcla se añade una solución de
1,05 g (4 milimoles) de L- α -acetamino- α -metil- β -(3,4-dimeto-



413740

1 xifenil)propionitrilo en 10 ml de DMSO. Cuando cede el des-
prendimiento de gas (15 minutos), la solución se enfría a
15°C y se añade durante un periodo de 2 minutos una solución
de 4,5 milimoles de cloramina en 12 ml de éter seco. Después
5 de 12 horas de agitación a la temperatura ambiente, se añaden
algunas gotas de ácido acético y la mezcla se concentra
a vacío. El jarabe resultante se reparte entre agua y cloro-
formo. Se seca la capa orgánica, se separa el disolvente y
el residuo se cristaliza en acetato de etilo y éter.

10 Después de recrystalizar en metanol, el p.f. es 121-
123°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_3$:

C, 60,63; H, 6,91; N, 15,15

Encontrado: C, 60,82; H, 7,10; N, 15,21

15 B. Acido L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico

Una solución de 150 mg del producto de la etapa anterior en 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta en un tubo sellado a 120°C durante hora y media. La mezcla
20 resultante se evapora a sequedad en vacío y el producto se
lixivia con etanol. El hidrazino-ácido se precipita por adición de dietilamina hasta pH 6,4, se filtra la mezcla y el
precipitado se lava con etanol y se seca dando ácido L- α -
hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico. Por re-
25 cristalización en agua conteniendo una pequeña cantidad de
bisulfito sódico se obtiene el producto, p.f. 208° (desc.).

$$[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ (c = 2, CH_3OH).$$

413740



1

EJEMPLO 12

A. L- α -(1-Benzoilhidrazino)- α -metil- β -(3,4-dibenciloxifenil)-propionamida

5

Se lavan 250 mg de hidruro sódico (al 55 % en aceite mineral, 5,2 milimoles) con hexano y se suspenden en 6 ml de DMSO. A esta mezcla se agrega una solución de 4 milimoles de L- α -benzamido- α -metil- β -(3,4-dibenciloxifenil)propionamida en 10 ml de DMSO. Cuando cede el desprendimiento de gas (15 minutos) la solución se enfría a 15°C y se añade durante 2 minutos una solución de 4,5 milimoles de cloramina en 12 ml de éter seco. Después de 12 horas de agitación a la temperatura ambiente, se agregan algunas gotas de ácido acético y la mezcla se concentra a vacío. El jarabe resultante se reparte entre agua y cloroformo. Se seca la capa orgánica, se separa el disolvente y el residuo se cristaliza en acetato de etilo y éter.

10

15

B. Acido L- α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico

20

Una solución del producto de la etapa anterior en 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta en un tubo sellado a 100°C durante hora y media. Utilizando el procedimiento del Ejemplo 11, se obtiene el producto final.

EJEMPLO 13

A. Preparación de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico

25

A una solución enfriada con hielo de 2,2 g (8 milimoles) de hidrocioruro de ácido L- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico ($R_1 = H$, $R_2 = R_3 = CH_3$) en hidróxido sódico 2,5 N se añaden 1,8 g (16 milimoles) de ácido hidroxilamino-O-sulfónico.

30

413740

- 25 -



14 ABR 1973

1 Al cabo de 10 minutos, la mezcla se calienta a 90° du-
rante 1 hora. La solución se acidula con ácido clorhídrico
y se evapora a sequedad en vacío. El residuo se digiere con
5 etanol y el producto crudo precipita por adición de dietil-
amina hasta pH 6,5. La mezcla se purifica por cromatografía
sobre gel de sílice. Después de recrystalizar en agua, se
obtiene ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropióni-
co, p.f. 222-224° (desc.).

Análisis calculado para C₁₂H₁₈N₂O₄·H₂O:

10 C, 52,93; H, 7,40; N, 10,29

Encontrado: C, 53,01; H, 7,46; N, 10,28.

B. Hidrólisis de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazino-
propiónico a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazino-
propiónico

15 Se calienta en un tubo sellado a 120°, durante 2 ho-
ras, una mezcla de 10,0 g (32,3 milimoles) de ácido L- α -
(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico y 150 ml de áci-
do clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se evapora
a sequedad en vacío y el producto se lixivia con etanol. El
20 hidrazinoácido se precipita por adición de dietilamina hasta
pH 6,4, se filtra la mezcla y el precipitado se lava con
etanol y se seca dando 6,5 g de ácido L- α -(3,4-dihidroxiben-
cil)- α -hidrazinopropiónico (73 %). Por recrystalización en
agua conteniendo una pequeña cantidad de bisulfito sódico,
se obtiene el producto p.f. 208° (desc.).

25 $[\alpha]_D = -17,3^\circ$ (c = 2, CH₃OH).

Análisis calculado para C₁₀H₁₄N₂O₄·H₂O:

C, 49,17; H, 6,60; N, 11,47

Encontrado: C, 49,13; H, 6,74; N, 11,19.

30



1

EJEMPLO 14A. Preparación de L- α -N¹-acetilhidrazino- α -(3,4-dimetoxibencil)propionitrilo

5

10

15

20

Se lavan 250 mg de hidruro sódico (al 55 % en aceite mineral, 5,2 milimoles) con hexano y se suspenden en 6 ml de DMSO. A esta mezcla se añade la solución de 1,05 g (4 milimoles) de L- α -acetamido- α -(3,4-dimetoxibencil)propionitrilo en 10 ml de DMSO. Cuando cede el desprendimiento de gas (15 minutos) la solución se enfría a 15° y se añade durante 2 minutos una solución de 4,5 milimoles de cloramina en 12 ml de éter seco. Después de 12 horas de agitación a la temperatura ambiente, se añaden algunas gotas de ácido acético y la mezcla se concentra a vacío. El jarabe resultante se reparte entre agua y cloroformo. Se seca la capa orgánica, se separa el disolvente y el residuo se cristaliza en acetato de etilo y éter; el espectro RMN del residuo indica que se trata de una mezcla 6:4 de producto y material de partida. Por cromatografía en 30 g de gel de sílice H (elución con cloroformo y metanol al 10 %) se obtienen 570 mg (52 %) de L- α -N¹-acetilhidrazino- α -(3,4-dimetoxibencil)propionitrilo y 320 mg de material de partida. Esto representa un rendimiento directo del 56 % o del 80 % calculado sobre el material de partida no recuperado.

25

Por recristalización en metanol se obtiene una muestra que funde a 121-123°.

Análisis calculado para C₁₄H₁₉N₃O₃:

C, 60,63; H, 6,91; N, 15,15

Encontrado: C, 60,82; H, 7,10; N, 15,21.

30

B. Hidrólisis de L- α -N¹-acetilhidrazino- α -(3,4-dimetoxibencil)propionitrilo a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -



413740

1 hidrazinopropiónico.

Una solución de 150 mg del producto de la etapa anterior en 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta en un tubo sellado a 120° durante hora y media. Después del procedimiento de trabajo habitual, se obtienen 50 mg del hidrazino-ácido, p.f. 208° (desc.).

$$[\alpha]_D^{25} = -17,3^{\circ} (c = 2, \text{CH}_3\text{OH}).$$

EJEMPLO 15

10. A. Preparación de ácido L- α -N¹-acetilhidrazino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico

A una suspensión de 100 ml de agua, 200 ml de éter, 36 ml de ácido clorhídrico concentrado y 70,3 g (0,25 moles) de L-N-acetil- α -(3,4-dimetoxibencil)alanina a 0-10° se añaden gota a gota, con intensa agitación, 18 g (0,26 moles) de nitrato sódico en 36 ml de agua. La temperatura se mantiene a 0-10°C durante la adición y durante 1 hora de agitación. Se separa la capa etérea, se extrae la capa acuosa con porciones de 100 ml de éter, se lavan los extractos etéreos combinados con solución salina saturada y el extracto etéreo se seca con MgSO₄. La mezcla se concentra a vacío dando L-N-acetil-N-nitroso- α -(3,4-dimetoxibencil)alanina.

25 Se enfría a 10° una mezcla de 65,5 g (1,0 moles) de cinc en polvo y 100 ml de agua. Mientras se agita, se añaden 75 g (0,24 moles) de compuesto nitroso en 150 ml de ácido acético glacial, mientras se mantiene la temperatura a 10-15°. Una vez terminada la adición, la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se calienta a 80° en baño de vapor. La mezcla se

30

413740

- 28 -



1 filtra para separar el cinc que no ha reaccionado y el pre-
cipitado se lava con tres porciones de 25 ml de ácido clor-
hídrico 2 N templado. Los filtrados combinados se enfrían
5 con refrigeración. Se filtra la mezcla y se seca el preci-
pitado. El residuo se extrae con tres porciones de 200 ml
de cloroformo. El extracto seco ($MgSO_4$) se concentra a va-
cío hasta formar un residuo que se recristaliza en metanol
10 dando ácido L- α -N¹-acetilhidrazino- α -(3,4-dimetoxibencil)-
propiónico.

B. Hidrólisis de ácido L- α -N¹-acetilhidrazino- α -(3,4-dime-
toxibencil)propiónico a ácido L- α -(3,4-hidroxibencil)-
 α -hidrazinopropiónico

Este compuesto es hidrolizado a ácido L- α -(3,4-dihi-
droxibencil)- α -hidrazinopropiónico en la forma previamente
15 descrita en el Ejemplo 14.

EJEMPLO 16

A. Preparación de L-3-cloro-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-
metil-4-imidazolidona

20 Se suspenden 56,2 g (0,20 moles) de ácido L- α -N-
acetilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico y 19,0 g
(0,25 moles) de tiocianato amónico en 100 ml de anhídrido
acético y 1,0 ml de ácido acético. La mezcla se calienta
en baño de vapor, se enfría y se vierte sobre agua a 10°C.
25 Se filtra la mezcla, se lava y se seca para obtener el pro-
ducto crudo. El material puro, L-1-acetil-5-(3',4'-dimeto-
xibencil)-5-metil-2-tiohidantoina se obtiene por cristali-
zación en metanol-agua.

30 La acetil-tiohidantoina se disuelve en ácido clorhí-
drico 6 N calentando en el baño de vapor. Por evaporación



1 se obtiene L-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metil-2-tiohidan-
toína, que se recristaliza en agua.

5 Se disuelven 28,0 g (0,1 moles) de L-5-(3',4'-
dimetoxibencil)-5-metil-2-tiohidantoina en 600 ml de al-
cohol amílico a ebullición y se añaden 23,0 g de sodio con
intensa agitación. Cuando se ha disuelto el sodio, se con-
centra la mezcla, se agrega agua cuidadosamente al residuo,
se neutraliza la mezcla a pH 6,0 con ácido clorhídrico 6 N
y se extrae con cloroformo.

10 El extracto en cloroformo se seca sobre sulfato só-
dico y se concentra dando L-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-
metil-4-imidazolidona cruda. El producto crudo se recrís-
taliza en acetona-hexano. Se disuelven 12,5 g (0,05 moles)
15 de la imidazolidona en 300 ml de metanol acuoso al 50 %
y se añaden 1,25 equivalentes de hipoclorito sódico a 0-50.
Después la mezcla se refluxe durante 1 hora y se concentra
para separar el metanol. El residuo es L-3-cloro-5-(3',4'-
dimetoxibencil)-5-metil-4-imidazolidona.

20 B. Hidrólisis de L-3-cloro-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metil-
4-imidazolidona a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hi-
drazinopropiónico

25 El residuo se alcaliniza con hidróxido sódico al
50 % y se hierve bajo nitrógeno durante 30 horas. Después
de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se acidula
con ácido clorhídrico concentrado dando ácido L- α -(3,4-
dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico. Este compuesto puede
ser hidrolizado en la forma previamente descrita para obte-
ner ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

413740

- 30 -



1

EJEMPLO 17

A. Preparación de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -diazirido-
nil-propiónico

5

10

A una solución de 100 g (0,47 moles) de L- α -metil-(3,4-dihidroxifenil)alanina y 600 mg de bisulfito sódico en 500 ml de agua se añaden 57,6 g de cianato potásico y la solución se calienta a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después se añade otra porción de 57,6 g de cianato potásico y se continúa calentando durante 2 horas. Un estudio RMN indica que en este momento alrededor del 90 % del aminoácido se ha convertido en ácido L-4-(3,4-dihidroxibencil)-4-metilhidantoico.

15

Se calientan a reflujo bajo nitrógeno, durante 18 horas, 28,2 g (0,1 moles) del ácido hidantoico y 69,5 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 100 ml de agua. Al enfriar cristaliza ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidroxibencil- α -hidroxiureidopropiónico. El producto se recristaliza en metanol-agua.

20

25

30

A 14,9 g (0,05 moles) de hidroxiureidoácido en 50 ml de dimetoxietano se añade una cantidad equivalente de diciclohexilcarbo-di-imida en 50 ml de dimetoxietano. La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra a vacío dando L-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metil-1,2,4-oxidiazina [4H,5H]-3,6-diona. La oxidiazina se disuelve en 100 ml de metanol-agua al 50 % a 0-5° y se añaden 0,062 equivalentes de hipoclorito sódico. Después la mezcla se hierve durante 1 hora y se concentra para separar el metanol. El residuo se alcaliniza con hidróxido sódico al 50 % y se calienta a reflujo durante 2 horas. El ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -diaziri-



413740

1 donilpropiónico intermedio no es aislado.

B. Hidrólisis de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico

5 Después de la acidulación el ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico crudo se extrae con cloroformo, el extracto se seca y se cromatografía sobre gel de sílice. El material purificado se trata en la forma antes descrita en el Ejemplo 13 para obtener ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

EJEMPLO 18

A. Preparación de L-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazin-[4H,5H]-3,6-diona

15 Se suspenden 52,4 g (0,2 moles) de L- α -N-acetilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)propionitrilo en 500 ml de tetrahidrofurano. Calentando a 45-50° se hace pasar fosgeno por la mezcla hasta llegar a un exceso. El exceso de fosgeno se separa con una corriente de nitrógeno después de lo cual la mezcla se concentra a vacío hasta la mitad de su volumen aproximadamente. Al residuo a la temperatura ambiente se añaden 8,25 g (0,25 moles) de hidroxilamina y 11,2 g (0,2 moles) de hidróxido potásico en 70 ml de metanol, de forma que se impida la separación de hidroxilamina como hidrocloreuro.

25 Cuando la adición es completa, la mezcla se calienta hasta el punto de ebullición a lo largo de 30 minutos y se mantiene a dicha temperatura durante 30 minutos. La mezcla se concentra a sequedad en vacío y el residuo se recristaliza en acetona-hexano. La N-acetiliminooxadiazinona se calienta con 100 ml de ácido clorhídrico 2 N durante 1 hora a

413740

- 32 -



1 100°. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la oxa-
diazindiona se extrae con cloroformo, se seca el extracto
y el material crudo se recupera por concentración a vacío.
La L-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazin-
5 [4H,5H]-3,6-diona se recristaliza en acetona-hexano.

B. Hidrólisis de L-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metil-1,2,4-oxadiazin-[4H,5H]-3,6-diona a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico

10 El ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico se obtiene como en el Ejemplo 13.

EJEMPLO 19

A. Preparación de L-1,4-diamino-3,6-bis(3',4'-dimetoxibencil)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-diona

15 Una mezcla de 23,0 g (0,1 moles) de ácido L- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico en 23 ml (0,1 moles) de NaOH 4 N se enfría a 5° y se añaden alternativamente 30 ml en total (0,12 moles) de NaOH 4 N y 18,7 g (0,11 moles) de carbobenzoxicloruro, en cinco porciones iguales, a lo largo de 30 minutos con intensa agitación y enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla de reacción debe mantenerse ligeramente alcalina en todo momento. Una vez completada la reacción, la solución se extrae con éter para separar el cloruro de ácido en exceso y la fracción acuosa se acidula hasta viraje del rojo Congo con HCl 5 N y enfriando en baño de hielo. Después de enfriar durante 15 minutos más a 0°, el ácido N-carbobenzoxi-L- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico cristalino se filtra y se seca. Este intermediario se combina con el intermediario siguiente como se describirá más adelante.

20

25

30

413740

- 33 -



1 A una solución de 23,9 g (0,1 moles) de ácido L- α -
amino-(3,4-dimetoxibencil)propiónico en 500 ml de metanol
se añade cloruro de hidrógeno gaseoso hasta saturación. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas
5 y después se evapora a sequedad en vacío. El residuo se re-
cristaliza en una mezcla de metanol y acetato de etilo. El
hidrocloruro de L- α -amino- α -(3,4-dihidroxibencil)propiona-
to de metilo se utiliza en la etapa siguiente.

10 A una mezcla de 37,3 g de ácido N-carbobenzoxi-L-
 α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico y 25,3 g de L- α -
amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propionato de metilo y 14,0 ml
de trietilamina en 600 ml de cloruro de metileno, se agre-
gan 21,8 g de N,N'-diciclohexilcarbo-di-imida. Después de
permanecer la mezcla durante 18 horas a la temperatura am-
15 biente, se añaden 1,0 ml de ácido acético glacial. La dici-
clohexilurea precipitada se separa por filtración y el fil-
trado se lava sucesivamente con agua, HCl diluido, agua,
bicarbonato sódico semisaturado, agua y solución salina sa-
turada y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra
20 la mezcla y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se
seca a vacío sobre pentóxido de fósforo y se recristaliza
en acetona-hexano.

25 Se hidrogenolizan a la temperatura ambiente y a la
presión atmosférica, hasta que se han desprendido alrededor
de 0,01 moles de dióxido de carbono, 6,1 g (0,01 moles) del
éster metílico del carbobenzoxidipéptido en 150 ml de meta-
nol conteniendo 0,35 g de paladio al 10 % en carbón y 5 go-
tas de ácido acético. La mezcla se concentra a sequedad y el
residuo se recristaliza en acetona-hexano dando L-3,6-bis-

30



1 (3',4'-dimetilpiperazin-2,5-diona).

5 A una suspensión de 100 ml de agua, 200 ml de éter,
28,8 ml de ácido clorhídrico concentrado y 44,25 g (0,1
moles) de la piperazin-2,5-diona anterior, a 0-10°, se
añaden gota a gota 14,5 g (0,21 moles) de nitrito sódico
en 30 ml de agua. La temperatura se mantiene a 0-10° duran-
te la adición y durante 1 hora de agitación. Se separa la
capa etérea, la capa acuosa se extrae con dos porciones de
100 ml de éter, los extractos etéreos combinados se lavan
10 con solución salina saturada y el extracto etéreo se seca,
(MgSO₄). La solución etérea se concentra a vacío dando la
1,4-dinitrosopiperazin-2,5-diona.

15 Se enfría a 10° una mezcla de 26,1 g (0,40 moles)
de cinc en polvo y 100 ml de agua. Mientras se agita, se
añaden 25,0 g (0,05 moles) de 1,4-dinitrosopiperazin-2,5-
diona en 150 ml de ácido acético glacial, manteniéndose
la temperatura a 10-15°. Una vez terminada la adición,
la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente duran-
te 1 hora y después a 80° en el baño de vapor. Se filtra
20 la mezcla para separar el cinc y el precipitado se lava
con 3 porciones de 25 ml de ácido clorhídrico 2 N templado.
Los filtrados combinados se enfrían a la temperatura am-
biente y se alcalinizan hasta pH 6,5 con enfriamiento. Se
filtra la mezcla y se seca el precipitado. El residuo se
25 extrae con tres porciones de 200 ml de cloroformo. El
extracto seco (MgSO₄) se concentra a vacío hasta un residuo
que se recristaliza en metanol dando L-1,4-diamino-3,6-
bis(3',4'-dimetoxibencil)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-diona.



413740

1 B. Hidrólisis de L-1,4-diamino-3,6-bis(3',4'-dimetoxibencil)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-diona a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico

5 Se hidrolizan 9,45 g (0,02 moles) de la diaminopiperazindiona para dar ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico en la forma previamente descrita en el Ejemplo 13.

EJEMPLO 20

10 A. Preparación de L-1,4-diamino-3,6-bis(3',4'-dimetoxibencil)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-diona

15 Se disuelven 44,25 g (0,1 moles) de la piperazin-2,5-diona del Ejemplo 19 en 500 ml de dimetoxietano seco y a la solución se añaden gradualmente 0,2 moles de hidruro sódico (previamente exentos de aceite mineral por lavado con hexano y suspendidos en 120 ml de dimetoxietano). Después de ceder el desprendimiento de gas, la mezcla se enfría a 50° y se añade una solución de 0,23 moles de cloramina en 600 ml de dimetoxietano. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y después a 50° durante 20 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se hace ligeramente ácida con ácido acético glacial y se concentra hasta formar un jarabe a vacío. El residuo se reparte entre cloroformo y agua. Se separa la capa de cloroformo, se lava, se seca sobre sulfato magnésico y se 25 concentra a vacío hasta formar un residuo que se recristaliza en metanol como en el Ejemplo 19 dando L-1,4-diamino-3,6-bis-(3',4'-dimetoxibencil)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-diona.

30

413740



1 B. Hidrólisis de L-1,4-diamino-3,6-bis(3',4'-dimetoxiben-
cil)-3,6-dimetilpiperazin-2,5-diona a ácido L-α-(3,4-
dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico

5 La diaminopiperazindiona se hidroliza como en el
Ejemplo 1 dando ácido L-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazino-
propiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 21

A. Preparación de L-α-(3,4-dimetoxibencil)-α-(3-fenil-1-
diaziridinil)propionato de metilo

10 Se suspenden 28,96 g (0,1 moles) de la sal hidro-
cloruro de L-α-(3,4-dimetoxibencil)propionato de metilo en
300 ml de benceno y se añaden gota a gota 10,1 g (0,1 mo-
les) de trietilamina, enfriando a 10-15°. Después de la adi-
ción de 10,6 g de benzaldehido, se añaden 20,6 g (0,1 moles)
15 de dicitclohexilcarbo-di-imida en 25 ml de benceno y la mez-
cla se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente
con exclusión de la humedad. Se filtra la mezcla, se lava
y el filtrado se concentra a vacío.

20 A la base de Schiff resultante en 100 ml de éter
conteniendo 0,1 moles de amoniaco se añaden 0,1 moles de
cloramina aproximadamente 0,35 N en éter. Transcurrido un
corto tiempo, comienza a separarse cloruro amónico. La mez-
cla se deja en reposo durante 18 horas, se filtra y el pre-
cipitado se lava con éter. La solución etérea se concentra
25 parcialmente a vacío, se extrae con éter, se seca el ex-
tracto etéreo (K₂CO₃), se filtra y se concentra a vacío.

B. Hidrólisis de L-α-(3,4-dimetoxibencil)-α-(3-fenil-1-
diaziridinil)propionato de metilo a ácido L-α-(3,4-
dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico

30 El L-α-(3,4-dimetoxibencil)-α-(3-fenil-1-diaziri-

413740

- 37 -



1 dinil)propionato de metilo se cristaliza en acetona-hexano.
La hidrólisis de este compuesto en la forma descrita en el
Ejemplo 13 conduce al ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -
hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

5

EJEMPLO 22

A. Preparación de L-3-amino-4-(3',4'-dimetoxibencil)-4-
metil-2-trifluormetiloxazolid-5-ona

10 A una solución de 23,0 g (0,1 moles) de ácido L- α -
amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico en 100 ml de dimeto-
xietano se añaden 21 g (0,1 moles) de anhídrido trifluoracé-
tico, gota a gota y enfriando a 15-20°. La mezcla se ca-
lienta hasta el punto de ebullición a lo largo de 30 minutos,
con agitación y después se enfría a la temperatura ambiente.
Se añaden 23,8 g (0,2 moles) de cloruro de tionilo y la mez-
15 cla se refluje durante 2 horas. La mezcla se concentra a va-
cío hasta formar un residuo. La 2-trifluormetil-4-(3',4'-
dimetoxibencil)-4-metiloxazol-5-ona se cristaliza en toluene-
no.

20 A una solución de 30,33 g (0,1 moles) de oxazolona
y 10,69 g (0,11 moles) de tiocianato potásico en 150 ml de
ácido acético se añaden con agitación 17,86 g (0,11 moles)
de monoclорuro de yodo. La mezcla se calienta con agitación
a 85-90° durante 2 horas. Se deshidrogena empleando una pre-
sión de 1 a 3 atmósferas de hidrógeno y platino inicialmen-
25 te como óxido, como catalizador, en 1 litro de piridina. Se
filtra la mezcla, se lava con 100 ml de piridina y se con-
centra a vacío hasta sequedad. El producto es L-3-amino-4-
(3',4'-dimetoxibencil)-4-metil-2-trifluormetiloxazolid-5-ona.

30

413740



1 B. Hidrólisis de L-3-amino-4-(3',4'-dimetoxibencil)-4-
5 metil-2-trifluormetiloxazolid-5-ona a ácido L-α-(3,4-
10 dihidroxibencil)-α-hidrazinopropiónico

Al producto anterior se añaden 150 ml de ácido
clorhídrico 6 N y la mezcla se calienta en un autoclave
a 150°C durante 2 horas. Se enfría el autoclave, se eva-
cúa y la mezcla se concentra a sequedad en vacío. El resi-
duo se cristaliza en agua conteniendo 1 % de bisulfito só-
dico dando ácido L-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazino-pro-
piónico puro.

EJEMPLO 23

A. Preparación de L-α-(1-mentoxiacetilhidrazo)-α-(4-hidro-
xi-3-metoxibencil)propionitrilo

15 A una mezcla de 92,3 g (0,435 moles) de DL-α-hi-
drazino-α-vainillilpropionitrilo en 2 litros de dioxano
y 0,5 litros de tetrahidrofurano se añaden simultáneamente
100 g (0,430 moles) de cloruro de 1-mentoxiacetilo y 58 ml
(0,415 moles) de trietilamina. La mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente durante 18 horas. Las sales precipitadas
20 y los disolventes se separan dejando una mezcla oleosa. El
residuo se cristaliza en acetato de etilo y hexano dando
66 g de producto que en su mayor parte es el diastereoisó-
mero II.

25 El material cristalino se recrystaliza tres veces
en acetato de etilo-hexano dando 12 g de L-α-(1-mentoxi-
acetilhidrazo)-α-(4-hidroxi-3-metoxibencil)propionitrilo,
p.f. 126-126,5°.

Análisis calculado para C₂₃H₃₅N₃O₄:

C, 66,16; H, 8,45; N, 10,06

30 Encontrado: C, 66,21; H, 8,68; N, 10,23

413740

- 39 -



1 B. Hidrólisis de L- α -(1-mentoxiacetilhidrazo)- α -(4-hidroxi-3-metoxibencil)propionitrilo a ácido L- α -(3,4-dihidroxi-bencil)- α -hidrazinopropiónico

5 Se saturan 25 ml de metanol y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, entre 0° y -10°, con cloruro de hidrógeno gaseoso. A la mezcla a 0° se añaden, con agitación
3,0 g (0,0072 moles) del L- α -(1-mentoxiacetil-hidrazo)- α -(4-hidroxi-3-metoxibencil)propionitrilo y la mezcla agitada se deja calentar a la temperatura ambiente durante 18 horas.
10 La solución se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en una mezcla de 45 ml de ácido clorhídrico concentrado y 5 ml de ácido acético. Esta solución se calienta en un tubo sellado a 120° durante 90 minutos. Se obtiene una solución transparente que se evapora a sequedad. Del residuo se lixivía el producto con 25 ml de etanol. El hidrazinoácido, después de la adición de 5 ml de benceno, se precipita con dietilamina hasta pH 6,5. El producto crudo, 1,1 g (56 %), se trata con carbón activo decolorante, se filtra y se cristaliza en 50 ml de agua hirviendo conteniendo 5 mg de Verse-
15 ne[®]. Se obtiene ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

20
$$[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ \text{ (c = 2, CH}_3\text{OH).}$$

EJEMPLO 24

25 Hidrólisis de L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -hidrazinopropionato de metilo a ácido L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -hidrazinopropiónico

30 Se disuelven 9,6 g (0,04 moles) del L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -hidrazinopropionato de metilo en ácido clorhídrico normal y se lleva a ebullición durante 3 horas.



1 La mezcla se concentra a sequedad en vacío dando la sal hidrocloreto de ácido L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -hidrazinopropiónico. El compuesto se libera a partir de su sal empleando una resina cambiadora de ión.

5 EJEMPLO 25

A. Preparación de L1-N²-mentoxiacetilhidrazino- α -4-hidroxi-3-metoxibencilpropionitrilo

Se lleva a ebullición durante 4 horas una mezcla de 228,3 g (1,0 moles) de 1-mentiloxiacetato de metilo en 300 ml de metanol y 120 ml de hidrato de hidrazina al 85 %. La mezcla se concentra a sequedad en vacío y el residuo se recristaliza en metanol-agua dando mentiloxiacetilhidrazina.

A 90,1 g (0,5 moles) de 4-hidroxi-3-metoxifenilacetona en 1 litro de metanol-agua 1:1 se añaden 171,3 g (0,75 moles) de 1-mentiloxiacetilhidrazina y 32 g (0,54 moles) de cianuro sódico. La mezcla se agita fuertemente a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentra a vacío la mezcla hasta aproximadamente la mitad de su volumen y se mantiene y cristaliza a 0-5° durante 48 horas. El producto se separa por filtración, se seca y se recristaliza en acetato de etilo. Se disuelve a 80° y se recupera a -20°. El producto es L1-N²-mentoxiacetil-hidrazino- α -4-hidroxi-3-metoxibencilpropionitrilo, p.f. 126-126,5°.

25 B. Hidrólisis de L1-N²-mentoxiacetilhidrazino- α -hidroxi-3-metoxibencilpropionitrilo

El producto se hidroliza como en el Ejemplo 13 para obtener ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico.



413740

1

EJEMPLO 26

A. Preparación de L- α -N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino-4-metoxi-3-hidroxibenzoil-propionato de metilo

5

Se calientan en un baño de agua a 90-95°, durante 3 horas, 97,6 g (0,5 moles) de L- α -metiltirosina, 153,1 g (1,5) moles de anhídrido acético y 200 ml de piridina. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente, se vierte sobre 500 g de hielo y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, ácido diluido y solución salina saturada. Después de concentración de la mezcla a vacío, el residuo se recristaliza en acetona-hexano.

10

15

Se refluuyen 111,7 g (0,4 moles) de L-O,N-diacetil- α -metiltirosina con 1 litro de ácido clorhídrico 1 N durante 2 horas. La mezcla se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en cloroformo y agua. Se seca a vacío. El residuo de L-N-acetil- α -metiltirosina es recristalizado en metanol-agua.

20

Se nitrosan 71,19 g (0,3 moles) de L-N-acetil- α -metiltirosina y se reduce con cinc según el procedimiento del Ejemplo 15 dando ácido L- α -N¹-acetilhidrazino- α -4-hidroxibencilpropiónico.

25

A 50,45 g (0,2 moles) del compuesto N-acetílico de la etapa anterior en 200 ml de metanol-agua 1:1 a reflujo y bajo nitrógeno se añaden 25,47 g (0,2 moles) de benzaldehído en 50 ml de metanol. La mezcla se hierve durante 2 horas, se concentra a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en acetona-hexano dando ácido L- α -N¹-acetil-N²-bencilidenedhidrazino- α -4-hidroxibencilpropiónico.

30

A 50,05 g (0,15 moles) de la hidrazona anterior en 150 ml de etanol y 50 ml de trietilamina se añaden 33,3 g

413740



1 (0,17 moles) de tetranitrometano en 50 ml de metanol. La
mezcla se continúa agitando durante 18 horas a la tempera-
tura ambiente . Después de concentrar a sequedad en vacío,
5 la mezcla se recoge en cloroformo y se extrae con ácido
acético diluido. El extracto seco (Na_2SO_4) se concentra a
sequedad en vacío y se recrystaliza en metanol dando ácido
L- α -N¹-acetil-N²-benciliden-hidrazino- α -4-hidroxi-3-nitro-
bencilpropiónico.

10 A 38,44 g (0,1 moles) del compuesto anterior en
100 ml de dimetoxietano se añaden gota a gota, con agita-
ción, 0,22 moles de diazometano etéreo a 0-5°. La mezcla
se deja calentar a la temperatura ambiente y se mantiene en
reposo durante 18 horas. Se concentra la mezcla a sequedad
y el residuo se cristaliza en acetona-hexano dando L- α -N¹-
15 acetil-N²-bencilidenhidrazino-4-metoxi-3-nitrobencilpropio-
nato de metilo.

20 Se hidrogenan 20,62 g (0,05 moles) del éster de
la etapa anterior en 200 ml de metanol, sobre platino (ini-
cialmente como 0,100 g de óxido) a la temperatura ambiente
y 3 atmósferas hasta que la absorción es de 5 moles de hidró-
geno por mol de material de partida. El catalizador se sepa-
ra por filtración, se concentra el filtrado y el residuo se
recrystaliza en metanol-agua dando L- α -N¹-acetilhidrazino-
 α -3-amino-4-metoxibencilpropionato de metilo.

25 A una mezcla de 28,3 g (0,1 moles) del éster an-
terior en 300 ml de dimetoxietano se añaden, a la tempera-
tura ambiente, 14,81 g (0,1 moles) de anhídrido ftálico en
100 ml de dimetoxietano. Después de agregar 1 g de ácido
2,4-dinitrobenzosulfónico, la mezcla se calienta a reflujo
30 durante 5 horas. Se enfría la mezcla, se concentra a se-

413740

- 43 -



1 quedad en vacío. El residuo se recoge en cloroformo y agua
enfriados con hielo y la capa acuosa se alcaliniza con bi-
carbonato sódico. La capa de cloroformo se lava con agua,
se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo
5 se cristaliza en metanol-agua dando L- α -N¹-acetil-N²-ftaloil
hidrazino-4-metoxi-3-aminobencilpropionato de metilo.

 A 20,57 g (0,05 moles) del éster de la etapa ante-
rior en 22 ml de ácido sulfúrico al 50 %, a 0-5°, se aña-
den 3,8 g (0,055 moles) de nitrito sódico en 15 ml de agua.
10 La mezcla agitada se envejece en un baño de hielo durante
1 hora, se deja calentar a la temperatura ambiente y des-
pués se calienta en un baño de vapor hasta que termina el
desprendimiento de nitrógeno. Se enfría la mezcla, se ex-
trae con acetato de etilo, se seca el extracto sobre sul-
fato sódico y se concentra a sequedad en vacío. El residuo
15 es L- α -N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino-4-metoxi-3-hidroxiben-
zoilpropionato de metilo.

20 B. Hidrólisis de L- α -N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino-4-meto-
xi-3-hidroxibenzoilpropionato de metilo a ácido L- α -
(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico

 El residuo es hidrolizado en la forma descrita en
el Ejemplo 13, dando ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -
hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 27

25 A. Preparación de L-4-(3',4'-dimetoxibencil)-4-metil-dia-
zetidin-3-ona

 A 20,63 g (0,1 moles) de L- α -amino- α -(4-hidrox-
3-metoxibencil)propionitrilo en 100 ml de dimetoxietano
se añaden 0,15 moles de diazometano en solución etérea a
30 5-10°. La mezcla se agita durante 2 horas mientras se man-

413740

- 44 -



973

1 tiene esta temperatura y después se deja calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentra ligeramente a vacío para separar las trazas de diazometano y después se diluye con dimetoxietano hasta el volumen inicial.

5 Se añade la mitad de su volumen de alcohol terciario y a 0-5° con intensa agitación se añaden 130 ml de hipoclorito sódico 2,5 N. Manteniendo una intensa agitación, la mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora más. La mezcla se concentra a vacío a la temperatura ambiente y el concentrado se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad en vacío a 10-20°.

15 El residuo se calienta durante 1 hora a 80-85° en 100 ml de piridina, se enfría y se concentra a vacío. El sólido, constituido por diazetidinona e hidrocloreto de piridina, se recoge en cloroformo-agua, se lava con ácido clorhídrico diluido (1 N), agua, bicarbonato sódico al 5 % y solución salina saturada. La capa de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío dando 20 L-4-(3',4'-dimetoxibencil)-4-metildiazetidin-3-ona. El material analítico se obtiene por recristalización en benceno-n-hexano.

25 B. Hidrólisis de L-4-(3',4'-dimetoxibencil)-4-metildiazetidin-3-ona a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico

30 Se hidrolizan 7,09 g (0,03 moles) de la azetidionona anterior con 25 ml de ácido bromhídrico de punto de ebullición constante, primero a la temperatura ambiente durante 1 hora con agitación y después a reflujo durante 1 hora. De la mezcla hidrolizada se obtiene ácido L- α -3,4-

413740

- 45-



1 dihidroxibencil- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 28

A. Preparación de L-1,3-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-
5-metilhidantoína

5 Se hierven 28,23 g (0,1 moles) de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -ureido-propiónico, durante 3 horas, en una mezcla de 150 ml de etanol-agua 1:1 acidulada a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se concentra a vacío para separar el etanol hasta aproximadamente un ter-
10 cio de su volumen y se deja enfriar. Después de permanecer a 0-5° durante 1 hora, se filtra la mezcla y el precipitado se lava y se seca dando DL-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metil-
hidantoína. La hidantoína se recristaliza en metanol-agua.

15 A 13,21 g (0,05 moles) de la hidantoína en 100 ml de dimetilsulfóxido se añaden 2,3 g (0,10 moles) de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla se calienta a 50° con agitación hasta que ha reaccionado el hidruro sódico. La
mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 0,1 moles de cloramina en éter. Después de 1 hora a la tempera-
20 tura ambiente, la mezcla se calienta a 80° con agitación y se mantiene a 75-80° durante 1 hora. La mezcla se concentra a vacío hasta aproximadamente 1/4 de su volumen, se diluye con un volumen igual de agua y se filtra. Después de
25 secar al aire a 50°, el precipitado se recristaliza en metanol-agua dando L-1,3-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-metilhidantoína.

B. Hidrólisis de L-1,3-diamino-5-(3',4'-dimetoxibencil)-5-
metilhidantoína

30 Si se hierve esta hidantoína con ácido bromhídrico de punto de ebullición constante durante 3 horas, se obtiene

413740



1 ácido L- α -dihidroxibencil- α -hidrazinopropiónico crudo. Este ácido se purifica como en el Ejemplo 27.

EJEMPLO 29

5 A. Preparación de L-1-(N-ftalimido)-2-(3',4'-dimetoxibencil)-2-metilaziridinona

Se agitan 131,15 g (0,5 moles) de D- α -acetilamino- α -(3,4-dimetoxibencil)propionitrilo, a 0-5^o, con 1 litro de ácido clorhídrico al 45 %. La mezcla agitada se deja ca-
lentar hasta la temperatura ambiente y después se lleva a
10 ebullición durante 2 horas. La mezcla se concentra a vacío hasta 100 ml aproximadamente, se filtra y el precipitado se lava con agua de hielo y se seca. La sal hidrocioruro del aminoácido se suspende en 200 ml de agua y se agrega dietil-
amina hasta un pH de 6,0. Después de agitar durante 1 hora
15 a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla, se lava y se seca dando ácido D- α -amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico.

A una mezcla de 23,9 g (0,1 moles) de ácido D-amino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico en 200 ml de ácido acético, conteniendo 10 % en peso de bromuro de hidrógeno, se añaden
20 10,35 g (0,15 moles) de nitrito sódico en 20 ml de agua a 5-10^o. La mezcla se agita durante 2 horas a 5-15^o y después se calienta a 50^o agitando y con precaución. La mezcla se filtra por vidrio sinterizado y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se recoge en cloroformo, se lava con agua,
25 se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se cristaliza en metanol-agua dando ácido D- α -bromo- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico.

A una solución de 30,3 g (0,1 moles) de ácido D- α -bromo- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico en 200 ml de metanol se añade, con refrigeración, cloruro de hidrógeno gaseoso.
30

413740



1 La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente du-
 rante 42 horas. Después de concentrar hasta sequedad en
 vacío, el residuo se recoge en éter-agua, se extrae con bi-
 carbonato sódico al 5 %, agua y solución salina y el extrac-
 5 to etéreo se seca sobre sulfato magnésico. Por concentración
 a sequedad en vacío se obtiene D- α -bromo- α -(3,4-dimetoxi-
 bencil)propionato de metilo. Este éster, 12,1 g (0,09 mo-
 les) de N-aminoisoidolina y 200 ml de benceno se hierven
 bajo nitrógeno durante 3 horas. Se enfría la mezcla, se aña-
 10 den con agitación 2,07 g (0,09 moles) de hidruro sódico y
 de nuevo se hierve la mezcla bajo nitrógeno durante 3 horas.
 Se enfría la mezcla, se añade agua gota a gota y la capa
 acuosa se lleva a neutralidad con ácido acético glacial. Se
 separan las capas y la capa bencénica se lava con agua y so-
 15 lución salina y se seca sobre sulfato magnésico. Por concen-
 tración a sequedad se obtiene un residuo que se cristaliza
 tres veces en benceno-hexano dando L-1-(N-ftalimido)-2-
 (3',4'-dimetoxibencil)-2-metilaziridinona.

20 B. Hidrólisis de L-1-(N-ftalimido)-2-(3',4'-dimetoxibencil)-
2-metilaziridinona a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -
hidrazinopropiónico

El producto de la etapa anterior se trata con ácido
 bromhídrico de punto de ebullición constante, en la forma
 descrita en el Ejemplo 27, para obtener ácido L- α -(3,4-dihí-
 25 droxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

EJEMPLO 30

A. Preparación de L-6-(3',4'-dimetoxibencil)-6-metil-1,2,4-
triazin-3,5-diona

A 97,12 g (0,5 moles) de 3,4-dimetoxifenilacetona
 30 en 1 litro de metanol-agua 1:1 se añaden 83,0 g (0,75 moles)

413740

- 48 -



1 de hidrocloreuro de semicarbazida y 32 g (0,54 moles) de
cianuro sódico. La mezcla se agita fuertemente a la tempe-
ratura ambiente durante 18 horas y se concentra a vacío has-
ta la mitad de su volumen aproximadamente. Se inicia la cris-
5 talización que prosigue cuando se mantiene durante 24 horas
a 0-5°. Se disuelven 83,49 g (0,3 moles) de DL- α -(3,4-dime-
toxibencil)- α -semicarbazinopropionitrilo en 1 litro de áci-
do clorhídrico al 45 %, a 0-5°. La mezcla se concentra a va-
cío hasta casi sequedad, se diluye con 800 ml de ácido clor-
10 hídrico 1,5 N y se refluje durante 2 horas dando ácido de
L- α -semicarbazinopropiónico. Se mezclan a 60°, 74,33 g
(0,25 moles) del semicarbazinoácido en 150 ml de metanol con
18,15 g (0,15 moles) de L-fenetilamina en 100 ml de metanol.
La mezcla se concentra a vacío hasta la mitad de su volumen
15 aproximadamente y se deja cristalizar. La sal LL se separa
por filtración se lava con metanol-éter 1:1 y se seca. A
una suspensión de la sal LL en 500 ml de agua se añaden
50 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y la mezcla se agita a
0-5° durante 1 hora. Se añaden 65 ml adicionales de ácido
20 clorhídrico 2 N y la mezcla se agita a 0-5° durante 1 hora
más. Se filtra la mezcla y se lava el precipitado. La L-fe-
netilamina puede ser recuperada del filtrado alcalinizándo-
lo fuertemente y extrayendo con un disolvente orgánico no
miscible con el agua.

25 Se suspenden 29,73 g (0,1 moles) de ácido L- α -(3,4-
dimetoxibencil)- α -semicarbazinopropiónico en 200 ml de ben-
ceno y se destilan 20 ml de este último. La mezcla se enfría
a 25° y se añaden 20,63 g (0,1 moles) de dicitclohexilcarbo-
di-imida en 100 ml de benceno y la mezcla resultante se agi-
30 ta durante 18 horas a 25°. Se filtra la mezcla, se lava el

413740



1 precipitado con benceno y la solución bencénica se extrae
sucesivamente con solución de bicarbonato al 5 %, agua y
solución salina saturada. La solución bencénica se seca so-
bre sulfato sódico. Después de concentrar se obtiene un re-
5 siduo de L-6-(3',4'-dimetoxibencil)-6-metil-1,2,4-triazin-
3,5-diona que se cristaliza en metanol-agua.

B. Hidrólisis de L-6-(3',4'-dimetoxibencil)-6-metil-1,2,4-
triazin-3,5-diona a ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -
hidrazinopropiónico

10 Por hidrólisis con ácido bromhídrico de punto de
ebullición constante, durante 3 horas a reflujo, se obtiene
ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

EJEMPLO 31

A. Preparación de ácido L- α -(N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino)-
 α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico

15

A 101,6 g (0,3 moles) de L-O-N-diacetil- α -metil-
serina en 500 ml de piridina se añaden 90,79 g (0,5 moles)
de N-cloroftalimida y la mezcla se hierve durante 5 horas.
Se concentra la mezcla a sequedad en vacío, se recoge en
20 cloroformo-agua y se lava con ácido clorhídrico diluido,
agua y solución salina saturada. La fase de cloroformo se
seca sobre sulfato sódico, se concentra a sequedad en vacío
y el residuo se recrystaliza en metanol-agua dando ácido
L- α -N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino- α -metil-O-acetoxi propio-
25 nico.

Se hierven 139,3 g (0,4 moles) del ácido de la etapa
anterior con 100 ml de ácido acético y 900 ml de ácido clor-
hídrico N durante 3 horas. La mezcla se enfría a la tempera-
tura ambiente, se lava y se seca a 50° en vacío dando ácido
30 L- α -N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino- α -metilhidracrílico.

30

413740

- 50 -



1973

1 Se agitan 92,0 g (0,3 moles) del ácido de la etapa anterior y 66,0 g (0,32 moles) de dicitclohexil-carbo-di-imida en 500 ml de benceno, a la temperatura ambiente, durante 24 horas. Se filtra la mezcla, se añade agua al filtrado y la fase bencénica se lava sucesivamente con bicarbonato sódico al 5 %, agua y solución salina saturada. La fase bencénica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a vacío y el residuo se recrystaliza en acetato de etilo-n-hexano dando L- α -N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino- α -metilpropio-
5 lactona.

10 A 57,65 g (0,2 moles) de la lactona de la etapa anterior y 182,3 g (1,32 moles) de veratrol se añaden de una sola vez 100 g (0,75 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se calienta a 80° durante 4 horas, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La solución etérea se extrae tres veces con hidróxido sódico 1 N frío. La fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter, se lava el extracto etéreo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío. El residuo se cristaliza en metanol-agua dando ácido L- α -(N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino)-
15 α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico.

20 B. Hidrólisis de ácido L- α -(N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino)- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico a ácido L- α -(3,4-dihidroxi-
bencil)- α -hidrazinopropiónico

25 El ácido anterior se hidroliza en la forma antes descrita en el Ejemplo 13 dando ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 32

30 Se refluyen durante 2 horas 10,75 g (0,03 moles) de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -N¹-bencilhidrazinopropiónico

413740

- 51 -



1 con 50 ml de ácido bromhídrico de punto de ebullición cons-
tante. La mezcla se concentra a sequedad en vacío, se lava
con terco-butanol y se seca dando la sal cruda hidrobromuro
de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -N¹-bencilhidrazino-
5 propiónico.

Esta sal se disuelve en 200 ml de ácido acético y se
hidrogena sobre 1,0 g de paladio al 5 % en carbón, a la tem-
peratura ambiente y 3 atmósferas de presión. La mezcla se
evacúa, se filtra, se lava el precipitado y los filtrados
10 combinados se llevan a sequedad en vacío. El residuo se di-
suelve en etanol y la mezcla se lleva a pH 6,5 por adición
de dietilamina.

Se separa ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidra-
zinopropiónico por filtración y se recristaliza en agua
15 conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico, p.f. 208°C (desc.).

EJEMPLO 33.

A 50,06 g (0,15 moles) de ácido L- α -N¹-acetil-N²-
bencilidenhidrazino- α -metil- β -4-hidroxifenilpropiónico en
150 ml de metanol y 50 ml de trietilamina se añaden 33,3 g
20 (0,17 moles) de tetranitrometano en 50 ml de metanol. La
mezcla se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente.
Después de concentrar a sequedad en vacío, la mezcla se re-
coge en cloroformo y se extrae con ácido acético diluido.
El extracto seco (Na₂SO₄) se concentra a sequedad en vacío
25 y se recristaliza en metanol dando ácido L- α -N¹-acetil-N²-
benciliden-hidrazino- α -metil- β -(4-hidroxí-3-nitrofenil) pro-
piónico.

A 38,44 g (0,1 moles) del compuesto anterior en 100
ml de dimetoxietano se añaden gota a gota, con agitación,
30 0,22 moles de diazometano etéreo, a 0-5°. La mezcla se deja



1 calentar hasta la temperatura ambiente y en reposo durante
18 horas. Se concentra la mezcla a sequedad y el residuo
se cristaliza en acetona-hexano dando ácido L- α -N¹-acetil-
N²-bencilidenedhidrazino- α -metil- β -(4-metoxi-3-nitrofenil)-
5 propiónico.

Se hidrogenan 20,62 g (0,05 moles) del éster de la
etapa anterior en 200 ml de metanol sobre platino (inicial-
mente como 0,100 g del óxido) a la temperatura ambiente y
3 atmósferas, hasta que se han absorbido 5 moles de hidró-
10 geno por mol de material de partida. El catalizador se sepa-
ra por filtración, se concentra el filtrado y el residuo
se recrystaliza en metanol-agua.

A una mezcla de 28,13 g (0,1 moles) del L- α -N¹-
acetilhidrazino- α -metil- β -(3-amino-4-metoxifenil)propionato
15 de metilo obtenido en 300 ml de dimetoxietano se añaden a
la temperatura ambiente 14,81 g (0,1 moles) de anhídrido
ftálico en 100 ml de dimetoxietano. Después de añadir 1 g
de ácido 2,4-dinitrobenzosulfónico, la mezcla se calienta
a la temperatura de ebullición durante 5 horas. Se enfría la
mezcla y se concentra a sequedad en vacío. El residuo se re-
20 coge en cloroformo y agua enfriados con hielo y la capa acu-
osa se alcaliniza con bicarbonato sódico. La capa de cloroformo
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se
concentra. El residuo se cristaliza en metanol-agua dando
25 L- α -N¹-acetil-N²-ftaloilhidrazino- α -metil- β -(4-metoxi-3-
aminofenil)propionato de metilo.

A 20,57 g (0,05 moles) del éster de la etapa ante-
rior en 22 ml de ácido sulfúrico al 50 % a 0-5°C se añaden
3,8 g (0,55 moles) de nitrito sódico en 15 ml de agua. La
mezcla agitada se envejece en un baño de hielo durante 1 ho-
30

413740

- 53 -



1 ra, se deja calentar a la temperatura ambiente y después se
calienta en un baño de vapor hasta que cesa el desprendimien-
to de nitrógeno. Se enfría la mezcla, se extrae con acetato
de etilo, se seca el extracto sobre sulfato sódico y se con-
5 centra a sequedad en vacío. El residuo se hidroliza en la
forma antes descrita para dar ácido L- α -hidrazino- α -metil-
 β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 34

10 El enzima nitrilasa utilizado se extrae del pere-
jil con regulador de fosfato 0,1 M, pH 7,5 y se extraen
50 g del material por 100 ml de regulador.

A este substrato de enzima se agrega L- α -(3,4-dihid-
droxibencil)- α -hidrazinoacetónitrilo disuelto en una canti-
dad de metanol tal que la concentración final es del 2 %.
15 La hidrólisis se realiza a 25-37°C durante 1-6 horas. El pH
se mantiene a 7,0-8,0 mediante la adición de álcali diluido.
Transcurrido este tiempo, la mezcla se acidula a pH 1-2
con HCl diluido y se extrae con cloroformo. Los extractos
acuosos se lavan con cloroformo y se concentran a sequedad
20 en vacío, después de lo cual el residuo se recrystaliza en
agua para dar hidrocioruro de ácido L- β -(3,4-dihidroxifenil)-
 α -hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 35

A. Preparación de éster metílico de L- α -(3,4-dimetoxibencil)-

α -N-sulfamilalanina

25 A una solución de 239 g (1,0 moles) de L- α -(3,4-
dimetoxibencilalanina) en 500 ml de metanol se añade cloruro
de hidrógeno gaseoso hasta que se alcanza el punto de satu-
ración a 20°. La mezcla se agita a la temperatura ambiente
30 durante 42 horas y después se concentra a sequedad en vacío.

413740



1 Al residuo disuelto en metanol se añaden 101 g (1,0 moles)
de trietilamina y 96,1 g (1,0 moles) de sulfamida, con re-
frigeración. La mezcla se calienta a reflujo lentamente agi-
tando, se mantiene durante 18 horas y se concentra a seque-
5 dad en vacío. El residuo se recrystaliza en metanol-agua
dando éster metílico de L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -N-sulfa-
milalanina.

B. Preparación de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazino-
propiónico

10 A una mezcla enfriada con hielo de 160,2 g (0,5 mo-
les) del éster en 600 ml de hidróxido potásico 2,5 N se aña-
den 892 ml de hipoclorito sódico 0,71 N (0,625 moles). Des-
pués de 5 minutos a 0-5°, la mezcla se calienta con agita-
ción a 80° y se mantiene durante 1,5 horas. Transcurrido
15 este periodo, la mezcla se enfría a 35°, se añaden 2,0 li-
tros de tolueno y se acidula la mezcla con ácido clorhídrico
concentrado hasta pH 2. Se agita la mezcla durante 0,5 horas,
se separan las fases y la fase acuosa se lava con 0,5 li-
tros de tolueno. La fase acuosa se concentra a sequedad en
20 vacío y el residuo se digiere con etanol y se seca dando
ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

C. Preparación de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazino-
propiónico

25 El ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropió-
nico se disuelve en 150 ml de ácido clorhídrico concentrado
y se calienta en un tubo de vidrio sellado a 120° durante
2 horas. La mezcla resultante se evapora a sequedad en va-
cío y el producto se lixivia con etanol. El hidrazinoácido
se precipita por adición de dietilamina a pH 6,4, se filtra
30 la mezcla y el precipitado se lava con etanol y se seca. Por

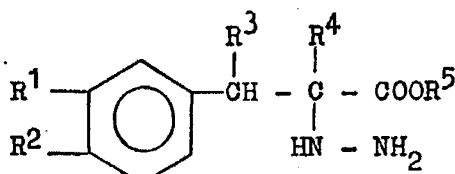


1 recristalización en agua conteniendo una pequeña cantidad
de bisulfito sódico se obtiene el producto final.

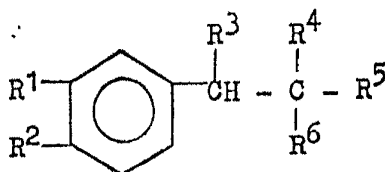
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

5 REIVINDICACIONES

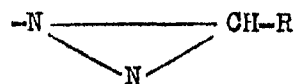
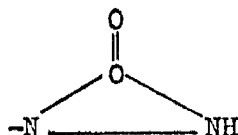
1. Un procedimiento para la preparación de compues-
tos de ácido L- α -hidrazino- β -fenilpropiónico de fórmula ge-
neral



15 donde R^1 y R^2 representan hidrógeno o grupos hidroxilo o alco-
xi conteniendo como máximo 6 átomos de carbono, feniloxi o
benciloxi; R^3 y R^4 son hidrógeno o grupos alquilo teniendo
como máximo 6 átomos de carbono y R^5 es hidrógeno, un átomo
20 metálico o un grupo alquilo teniendo como máximo 6 átomos
de carbono, caracterizado por hidrolizar el isómero L de un
compuesto de fórmula:



25 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado atribuido ante-
riormente, R^5 es ciano o carboxilo, que puede estar alquila-
do o aminado, y R^6 es



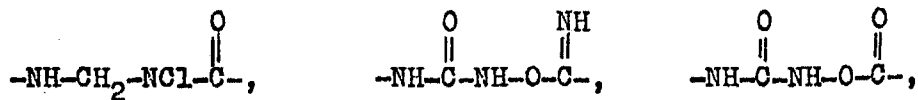
30 ---NH-NH_2 , hidrazona o $\text{---NR}^7\text{---NR}^8\text{R}^9$, donde R^7 , R^8 y R^9 son hidró-
geno o acilo o bien R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de
nitrógeno, son un grupo imido de un diácido aromático o R^5

mg

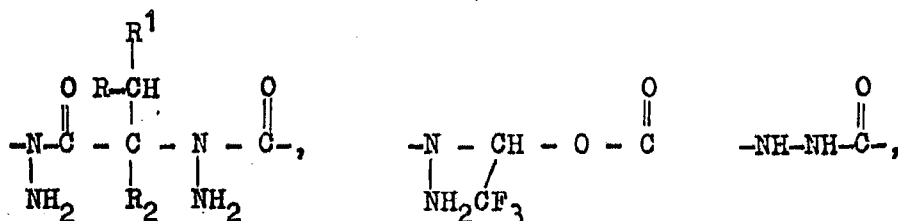


14 APR

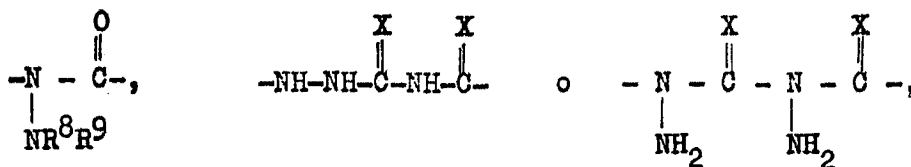
1 y R⁶, tomados juntos, son



5



10



donde X es oxígeno o azufre.

15

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO L- α -HIDRAZINO- β -FENILPROPIONICO.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de Abril de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30