

413741

413741



F.C. 21-4-75

Int. Cl. 2: C07C//A61K

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE
386.368 DEL 11-12-70.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

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 -HIDRAZINO

- β -FENILPROPIONICO "

Prioridad: Patente canadiense n.º 78.423 del 25-3-70

ES

413741

- 2 -

14 ABR 1964



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de ácido L- α -hidrazino- β -fenilpropiónico y a un agente terapéutico conteniendo dicho compuesto 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 α -hidrazino- α -sustituído- β -(3;4-dihidroxifenil)propiónicos y sus ésteres son conocidos en la técnica y se sabe que son
10 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 Pharmacology", volumen 11, pág. 1067 (Noviembre 1962). Estos
15 compuestos 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 observó
20 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 proporcionar la forma L pura, que se ha encontrado que es un inhibidor de descarboxilasa mucho más potente que el compuesto
25 previamente conocido.

La inhibición de la descarboxilasa en mamíferos constituye una parte importante de la acción fisiológica de muchos tipos de drogas. Por ejemplo, recientemente se ha propuesto utilizar L-dopa en el tratamiento de la enfermedad
30

413741

- 3 -

14 AB



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

15 La inhibición de la descarboxilasa es también de
importancia en el tratamiento de ciertos trastornos del co-
lon. En algunas personas, las células de los intestinos, y
quizá de todo el organismo, desarrollan una superactividad
en la producción de serotonina a partir de 5-hidroxitriptó-
fano. El resultado de esta abundancia de serotonina es una
inundación constante del colon y evacuación de los intesti-
20 nos. A no ser que se controle este estado, puede transformarse
se en una dolencia mucho más grave. Los inhibidores de des-
carboxilasa impiden la formación de la serotonina y por lo
tanto controlan la diarrea. Los inhibidores potentes de des-
carboxilasa, como los compuestos hidrazínicos utilizados en
25 esta invención, especialmente los que no tienen ninguna otra
actividad fisiológica, están peculiarmente adaptados a esta
aplicación.

30 Los citados compuestos no solamente inhiben la diox-
fenilalanina descarboxilasa sino también la histidina descar-
boxilasa. Por lo tanto, también puede considerarse su uso



1 como antihistamínicos.

Los compuestos, como ya se ha mencionado, están re-
presentados por la fórmula general dada en la Reivindicación
1. Son especialmente adecuados los compuestos que en las po-
5 siciones α del ácido propiónico contienen hidrógeno o un gru-
po metilo o etilo. Así, el compuesto ácido L- α -hidrazino- α -
hidrógeno- o alquil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico es ac-
tivo cuando se administra a mamíferos en una proporción com-
prendida entre 0,05 y 100 mg/kg por día.

10 Los compuestos también pueden ser utilizados en for-
ma de sales farmacéuticamente aceptables, como sales de me-
tales alcalinos o de amonio del grupo carboxi o hidrocloru-
ros, hidrobromuros, sulfatos y sales similares de la función
amino. Sin embargo, preferiblemente se utilizan los amino-
15 ácidos libres y no las sales.

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

Determinación de la inhibición de descarboxilasa en mamíferos

20 Se utilizan ratones albinos hembras con un peso
comprendido entre 18 y 22 g cada uno. Los animales reciben
80 mg/kg de L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) en combina-
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-
25 tos más tarde. Se extraen los cerebros y se reúnen en grupos
de 7. Se utilizan tres grupos distintos para cada tratam-
to con la droga y se halla el promedio de los valores obte-
nidos.

30 Los cerebros son homogeneizados con ácido percló-
rico 0,4 N, 9 ml por gramo de tejido. Las catecolaminas y

413741

14



1 Los catecolaminoácidos son adsorbidos en alúmina y después
eluidos. 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. Des-
5 pués la dopa y la dopamina son sometidas a oxidación con yodo
para la determinación fluorimétrica de dopa y dopamina
(Porter, G.C., Totaro, J.A. y Bercin, A.J. Pharmac. Exp.
Therap. 150 17 (1965).

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

TABLA I

	Dosis <u>mg/kg</u>	Dopa <u>microgramos/g</u>	Dopamina <u>microgramos/g</u>
15 Control	-	0,05	1,30
Racemato	20	3.60	3,05
Forma L	10	2,85	2,68

20 Como indica esta tabla, 10 mg del compuesto L tie-
nen aproximadamente la misma actividad que 20 mg del com-
puesto DL (racemato) en los animales de ensayo. En otras pa-
labras, la forma L presenta esencialmente una actividad do-
ble de la del racemato en este ensayo.

25 Comparación entre el racemato y los isómeros D y L del áci-
do α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico en
cuanto a su capacidad para potenciar la inversión por L-do-
pa de la supresión inducida por la reserpina de la locomo-
ción y la ptosis

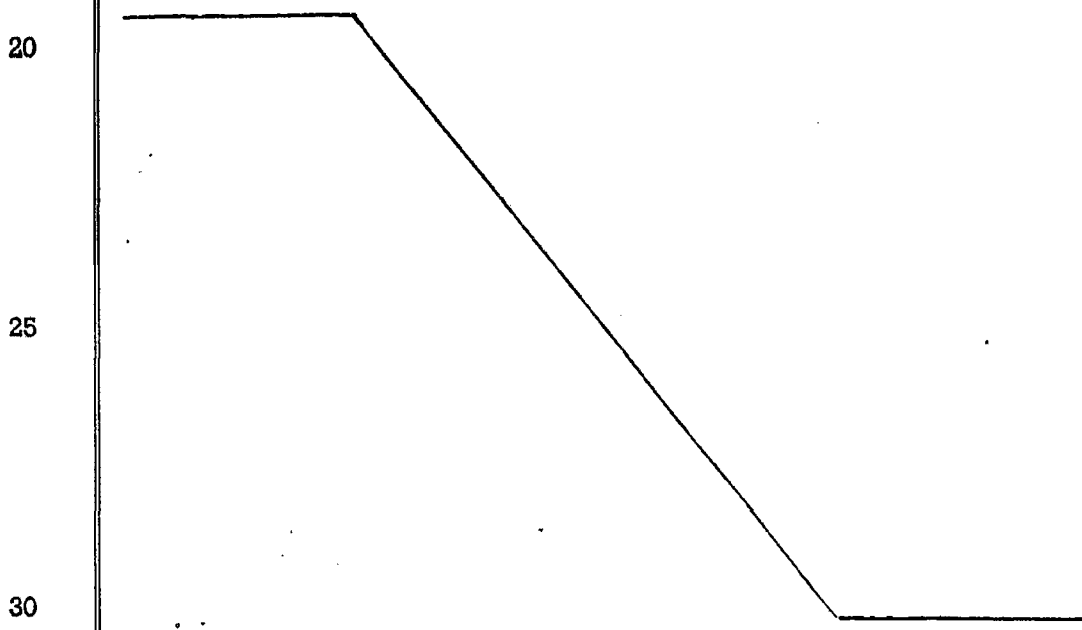
30 Los ratones se alojan en ratoneras de plástico trans-
parente y se aclimatan a su ambiente durante la noche. Una
hora después de la administración intraperitoneal de reser-

413741

14



1 pina (4 mg/kg) se administran por vía oral varias dosis del
racemato, el isómero L o el isómero D del ácido α -hidrazi-
no- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico en methocel
5 (agente suspensor - metilcelulosa al 1 % en agua). Se admi-
nistran 150 mg/kg de L-dopa por vía intraperitoneal 2 horas
después de la reserpina y se examina en los ratones, a cie-
gas, la supresión de la locomoción y la presencia de pto-
sis 1 hora más tarde. La supresión de la locomoción se deter-
mina colocando a los ratones, individualmente, en el centro
10 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 consi-
dera suprimida la locomoción. Los ratones no reserpinizados
15 invariablemente caminan por la rejilla o se salen de ella
dentro de este periodo de tiempo. La ptosis se califica po-
sitiva si se produce un cierre del 50 % o más de los párp-
dos.



413741

- 7 -



14

1

TABLA II

5

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
10 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
15 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.

20

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.

25

30

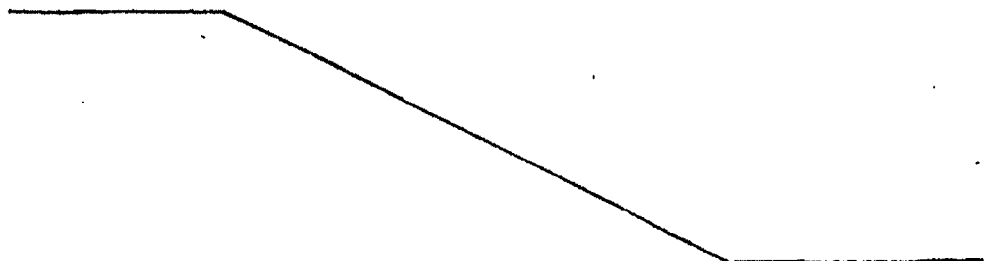




TABLA III

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.)	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	-	7/70	8/70
Isómero L + methocel	0,07 0,22 0,67 2,0 6,0	4/30 10/70 20/70 45/70 33/40	5/30 16/70 23/70 44/70 34/40
	DE ₅₀ ^b	1,2 mg/kg (0,5-2,9)	1,0 mg/kg (0,5-1,8)
Racemato + methocel	0,67 2,0 6,0 18,0	11/70 29/70 49/70 63/70	10/70 30/70 50/70 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 isómeros

413741

- 9 -

14 A



1 D y L del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)
propiónico. Esta dosis de L-dopa (150 mg/kg i.p.) es inefi-
caz como antagonista de la reserpina en ratones previamente
tratados con methocel. Las dosis del racemato y de los isó-
5 meros D y L de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifi-
fenil)propiónico necesarias para antagonizar las acciones
supresora de la locomoción y de ptosis de la reserpina en
el 50 % de los ratones (DE₅₀), cuando se administran en com-
binación con L-dopa (150 mg/kg), son calculadas a partir de
10 las líneas de regresión ajustadas hasta la fecha.

El isómero D del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-
dihidroxifenil)propiónico presenta poca o ninguna capacidad
para potenciar cualquiera de estos efectos de la L-dopa en
los ratones reserpinizados (DE₅₀ > 125,0 mg/kg). La compara-
15 ción de los valores DE₅₀ para el racemato y el isómero L
del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propió-
nico indica que el isómero L (DE₅₀ 1,2 mg/kg) es aproxima-
damente 2,4 veces más activo que el racemato (DE₅₀ 2,9 mg/kg)
en la potenciación de la inversión por L-dopa de la supre-
20 sión inducida por la reserpina de la locomoción. Con respec-
to al antagonismo de la ptosis inducida por la reserpina,
se ha encontrado que el isómero L (DE₅₀ 1,0 mg/kg) es apro-
ximadamente 2,8 veces más activo que el racemato (DE₅₀
2,9 mg/kg).

25 Según el procedimiento de acuerdo con esta invención
pueden reducirse varios hidrazino-ácidos N-sustituídos o sus
derivados para formar el hidrazino-ácido deseado. Esta re-
ducción puede efectuarse en presencia de catalizadores como
níquel Raney en un disolvente adecuado.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención será

413741

- 10-



1 explicado ahora mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

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

5 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 man-
10 tiene a 0-10°C durante la adición y durante 1 hora de agita-
ción. 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-
15 acetil-N-nitroso- α -(3,4-dimetoxibencil)alanina.

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
20 10-15°. Una vez terminada la adición, la mezcla se deja ca-
lentar a la temperatura ambiente durante 1 hora y después
se calienta a 80° en baño de vapor. La mezcla se filtra pa-
ra separar el cinc que no ha reaccionado y el precipitado
se lava con tres porciones de 25 ml de ácido clorhídrico 2 N
25 templado. Los filtrados combinados se enfrían a la tempera-
tura ambiente y se alcalinizan hasta pH 6,5 con refrigera-
ción. Se filtra la mezcla y se seca el precipitado. El re-
siduo se extrae con tres porciones de 200 ml de cloroformo.
El extracto seco (MgSO₄) se concentra a vacío hasta formar
30 un residuo que se recristaliza en metanol dando ácido L- α -



1 N¹-acetilhidrazino- α -(3,4-dimetoxibencil)propiónico.

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

5 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.).

10 $[\alpha]_D^{25} = -17,3^\circ$ (c = 2, CH₃OH).

EJEMPLO 2

15 Una solución de 8,12 g (0,02 moles) de ácido L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -hidrazinopropiónico en 200 ml de ácido acético se hidrogena sobre 0,5 g de paladio al 5 % en carbón, a la temperatura ambiente y tres atmósferas de presión. El catalizador se separa por filtración, se lava y el filtrado se concentra dando ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 3

20 Se suspenden 44,1 g (0,1 moles) de la sal hidrocloreuro de ácido L- α -amino- α -(3,4-dibenciloxibencil)propiónico en 300 ml de benceno y se añaden gota a gota 10,1 g (0,1 moles) de trietilamina, enfriando a 10-15°C. Después de la adición de 10,6 g de benzaldehído, se agregan 20,6 g (0,1 moles) de dicitclohexilcarbo-di-imida en 25 ml de benceno y la mezcla 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.

30 Al producto de reacción en 100 ml de éter contien-



413741

1 do 0,1 moles de amoniaco se agregan 0,1 moles de cloramira
aproximadamente 0,35 N en éter. Transcurrido un corto tiempo,
5 comienza a separarse cloruro amónico. La mezcla se deja
en reposo durante 18 horas, se filtra y el precipitado se
lava con éter. La solución etérea se concentra parcialmente
a vacío, se extrae con agua, se seca el extracto etéreo
(K_2CO_3), se filtra y se concentra a vacío. Una solución de
9,89 g (0,02 moles) de ácido L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -
3-(fenildiaridinil)propiónico en 200 ml de ácido acético se
10 hidrogena sobre 0,7 g de paladio al 5 % en carbón, a la temperatura ambiente (25°C) y 3 atmósferas de presión. El catalizador se separa por filtración, se lava y el filtrado se lleva a sequedad en vacío. El residuo se cristaliza en agua obteniéndose ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 4

Se refluyen durante 2 horas 10,75 g (0,03 moles) de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -N¹-bencilhidrazinopropiónico con 50 ml de ácido bromhídrico de punto de ebullición constante. La mezcla se concentra a sequedad en vacío, se lava con terc-butanol y se seca dando la sal cruda hidrobromuro de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -N¹-bencilhidrazinopropiónico.

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 temperatura ambiente y 3 atmósferas de presión. La mezcla se evacúa, se filtra, se lava el precipitado y los filtrados combinados se llevan a sequedad en vacío. El residuo se disuelve en etanol y la mezcla se lleva a pH 6,5 por adición de dietilamina.

413741

- 13 -



14

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

EJEMPLO 5

5 En un matraz se introducen 119,1 g (0,5 moles) de sesquihidrato de L- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina-[J. Org. Chem. 29, 2503 (1964)], 60,57 g (0,25 moles) de fenilnitrosometano dímero y 500 ml de tolueno y se calienta hasta ebullición. Mediante un separador de agua, se separa el agua azeotrópicamente y el tolueno se devuelve al matraz. Después de
10 destilar la cantidad teórica de agua (1,25 moles), la mezcla se concentra a sequedad en vacío a una temperatura inferior a 50°C, dando ácido L- α -(bencilazo)- α -(3,4-dihidroxibencil)propiónico.

15 Se hidrogenan 31,4 g (0,1 moles) del ácido en 300 ml de metanol conteniendo 3 g de alcohol polivinílico-20, 1 g de óxido de platino y 3 g de cloruro de vanadio (II), a una atmósfera de presión y 80°C, hasta que la absorción de hidrógeno es de 0,3 moles. La mezcla se enfría a la temperatura
20 ambiente, se filtra, se lava el precipitado y el filtrado se lleva a sequedad en vacío. El residuo se recristaliza una vez en agua y una segunda vez en agua conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico para dar ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208°C (desc.).

EJEMPLO 6

25 En un matraz se introducen 110,1 g (0,5 moles) de sesquihidrato de L- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina, 68,57 g (0,5 moles) de fenilnitrometano y 500 ml de tolueno y se lleva a ebullición. El condensado se hace pasar por un separador
30 de agua de forma que se separa el agua y se devuelve al

413741



1 tolueno al matraz. No es necesario aislar el ácido L- α -(3,4-
dihidroxibencil)- α -fenilazoxipropiónico. A la mezcla se aña-
den 1,5 g de óxido de platino y la mezcla se hidrogena a
5 1 atmósfera de hidrógeno y a la temperatura ambiente hasta
que se han absorbido 1,5 moles de hidrógeno (además de los
necesarios para reducir el óxido de platino). La mezcla se
concentra a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en
agua conteniendo bisulfito de metal alcalino para dar ácido
L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208°C
10 (desc.).

EJEMPLO 7

Acido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico

Se disuelven 32,84 g (0,1 moles) de L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -N-(N-isoindolinil)-alanina, derivada de L-O,N-diacetil- α -metilserina, en 400 ml de metanol y se hidrogena sobre paladio al 5 % en sulfato bórico a 3 atmósferas y 80°C. Se enfría la mezcla, se filtra, se lava el precipitado con metanol y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se recristaliza en agua conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico para dar ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, (p.f. 208°C, desc.).
15
20

EJEMPLO 8

Se hidrogenan 42,25 g (0,1 moles) de cis-trans-3,4-dibenciloxi- α -hidrazinocinamato de hidrazinio en 200 ml de metanol, a la temperatura ambiente (25°C) y 3 atmósferas sobre 1,0 g de paladio al 25 % en seda [preparado de acuerdo con Akibori et al., Nature 178, 323 (1956)], hasta que se han absorbido 0,3 moles de hidrógeno. Se filtra la mezcla, se lava y se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en metanol y se lleva a pH 6,4 con cloruro de hidrógeno
25
30

413741

- 15 -

14 AB



1 metanólico. El precipitado se separa por filtración y se se-
ca al aire, dando ácido L- α -(3,4-dihidroxifenil)- α -hidrazino-
propiónico. El producto se obtiene después de cuatro recr-
5 talizaciones en agua conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico.

EJEMPLO 9

A una solución de 114,52 g (0,50 moles) de 6-bromo-
piperonal se añaden 67,5 g (0,90 moles) de nitroetano, 4,1
ml de n-butilamina y 4,85 ml de ácido acético glacial. Se re-
fluye la mezcla y el agua se separa azeotrópicamente. Des-
10 pués de haber destilado la cantidad teórica de agua, se pro-
sigue la destilación y se termina a la temperatura ambiente
en vacío. Por trituración del residuo con hexano, se obtiene
el β -metil- β -nitroestireno en estado cristalino. Sin embar-
go, en general, el residuo se disuelve en 90 ml de tolueno
15 para la siguiente etapa.

A una mezcla de 246 g de hierro de 40 mallas, 5 g
de cloruro férrico hidratado y 310 ml de agua, se añaden
125 g de nitroolefina en 90 ml de tolueno. La mezcla se ca-
lienta a reflujo y se añaden gota a gota 446 ml de ácido
20 clorhídrico concentrado a velocidad suficiente para mante-
ner un intenso reflujo. Una vez terminada la adición del áci-
do, se continúa refluendo durante 3 horas. Se agrega un au-
xiliar de filtración silíceo y se filtra la mezcla. El re-
siduo se lava con cuatro porciones de 160 ml de benceno. Los
25 extractos bencénicos combinados se extraen con cuatro por-
ciones de 180 ml de agua. La capa bencénica se agita durante
1 hora con 415 ml de solución de bisulfito sódico al 10 %.
Se separa la fase bencénica y se lava con 7 porciones de
180 ml de agua. Se seca el extracto bencénico ($MgSO_4$) y se
30 concentra para dar 6-bromopiperonil-metil-cetona.

413744



1 A 106 g (0,4 moles) de cetona se añaden 228 ml de
agua, 75 ml de hidrato de hidrazina al 85 % y 29,5 g de cianuro potásico. La mezcla se agita fuertemente a la temperatura ambiente durante 18 horas. Esta mezcla se separa por
5 filtración y se lava sucesivamente con tres porciones de 60 ml de agua y tres porciones de 50 ml de éter. Después de secar a 25° en aire y a vacío, se obtiene DL- α -(6-bromo-3,4-metilendioxi-bencil)- α -hidrazinopropionitrilo.

10 Se añaden 23,18 g (0,1 moles) de cloruro de L-mentiloxiacetilo a una mezcla de 29,82 g (0,1 moles) de DL-hidrazinonitrilo en 100 ml de piridina. El hidrocioruro de piridina se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo dando L- α -(6-bromo-3,4-metilendioxi-bencil)-L- α -N²-mentiloxiacetil-
15 hidrazinopropionitrilo. Se agitan 14,83 g (0,02 moles) del ácido de la etapa anterior con 100 ml de ácido clorhídrico reforzado (45 %) a 0-10°. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentra a vacío
20 hasta unos 15 ml, se filtra y el precipitado se lava con agua de hielo y se seca. El hidrocioruro de aminoácido se suspende con 50 ml de agua y se añade dietilamina hasta un pH de 6,0. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla, se lava y se seca dando el
25 ácido L- α -hidrazino-propiónico. Este ácido se refluje con ácido bromhídrico de punto de ebullición constante y se elabora para dar ácido L- α -(6-bromo-3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

30 A 3,05 g (0,01 moles) del ácido L- α -(6-bromo-3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico en 100 ml de dioxano

413741

- 17 -

14



1 se agrega 1 g de paladio en carbón activo y 1,51 g (0,015 moles) de trietilamina. La mezcla se hidrogena a 1 atmósfera y a la temperatura ambiente hasta que se han absorbido 0,01 moles de hidrógeno. Se filtra la mezcla, se lava el catalizador y el hidrobromuro de trietilamina y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se recrystaliza en agua dando ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 10

10 Se hidrogenan 31,23 g (0,1 moles) de ácido L- β -3,4-benzoquinolil- α -bencilazopropiónico en 300 ml de metanol conteniendo 3 g de alcohol polivinílico, 1 g de óxido de platino y 3 g de cloruro de vanadio (II), a 1 atmósfera de presión y 80°C hasta que se han absorbido 0,3 moles de hidrógeno. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente, se filtra, se lava el precipitado y el filtrado se lleva a sequedad en vacío. El residuo se recrystaliza una vez en agua y una segunda vez en agua conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico para dar ácido L- α -(3,4-dihidroxifenil)- α -hidrazinopropiónico.

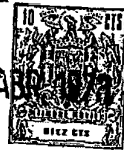
EJEMPLO 11

25 Se disuelven 9,13 g (0,03 moles) de ácido L- α -(3,4-dibenciloxifenil)- α -hidrazinociclopropano-carboxílico en 100 ml de metanol y se hidrogenan sobre 1 g de níquel Raney a 25°C y a 1-3 atmósferas de presión, hasta que la absorción de hidrógeno es de 0,09 moles. Se filtra la mezcla, se lava el precipitado y el filtrado se concentra a sequedad. El ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico se recrystaliza en agua conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico dando el producto, p.f. 208°C (desc.).

41374T

- 18 -

14



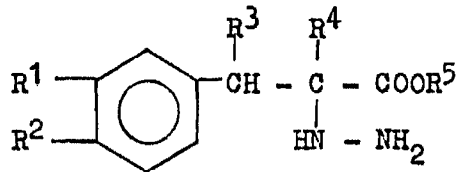
1

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

REIVINDICACIONES

5

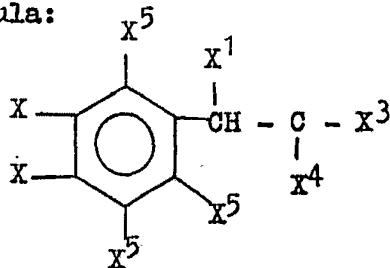
1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de ácido L- α -hidrazino- β -fenilpropiónico de fórmula general



10

donde R^1 y R^2 representan hidrógeno o grupos hidroxilo o alcoxi 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 metálico o un grupo alquilo teniendo como máximo 6 átomos de carbono, caracterizado por reducir el isómero L de un compuesto de fórmula:

15



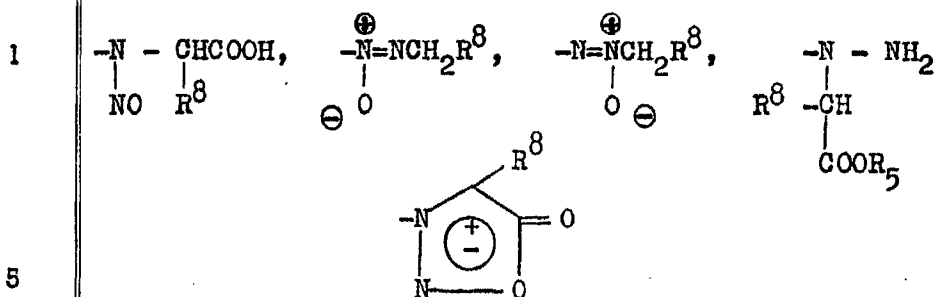
20

donde X es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, o ceto, X y X unidos son metilendioxi, X^1 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o aciloxi, X^2 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, aciloxialquilo o tosiloalquilo, X^3 es carboxi, alcocarbonilo, aralcoxicarbonilo, metaloxicarbonilo, organocatoxicarbonilo, amido o ciano, X^4 es $-\text{NHNHR}^6$, $-\text{NHNHR}^7$, $-\text{NNH}_2$, $-\text{NNHR}^6$, $-\text{NHNO}$, $-\text{N}=\text{NCH}_2\text{R}^8$, $-\text{N} - \text{CH} - \text{R}^8$, R^6 , NO_2 , R^9

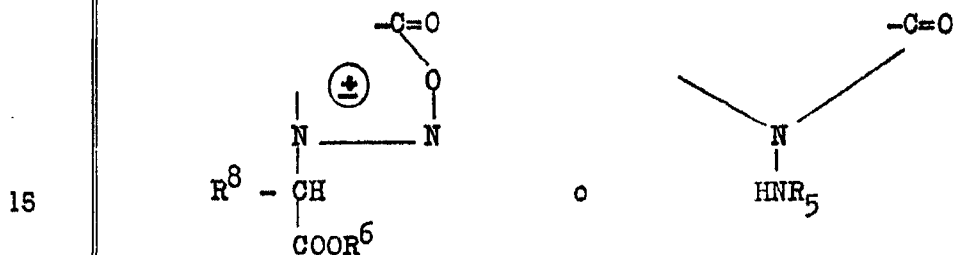
25

30

MLC



donde R^6 es hidrógeno, acilo o aralquilo, R^7 es aralquilde-
no, R^8 es arilo y R^9 es halógeno y X^5 es hidrógeno, halógeno,
mercapto, alquiltio, aralquiltio o aciltio, X^1 y X^2 unidos
10 son metileno, formando así un anillo de ciclopropilo y X^3
y X^4 son



donde R^6 y R^8 tienen el significado atribuido anteriormente.

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

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de diecinueve pá-
ginas mecanografiadas.

25 Madrid, 14 de abril de 1973.

BERNARDO UNGRIA

P.P.