

413743



14

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C//A61K

F.C-21-4-75

413743

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE  
Nº. 386.368 DEL 11-12-70.

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

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- $\alpha$ -HIDRAZINO  
- $\beta$ -FENILPROPIONICO".

Prioridad: Patente canadiense n.º 78.419 del 25-3-70

ES

413743



1

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de ácido L- $\alpha$ -hidrazino- $\beta$ -fenilpropiónico y a un agente terapéutico conteniendo dicho compuesto activo.

5

10

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  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -sustituído- $\beta$ -(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 Pharmacology", volumen 11, pág. 1067 (Noviembre 1962). Estos compuestos han encontrado uso como medicamentos.

15

20

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 compuesto activo. Así, en algunos ensayos se observó 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 previamente conocido.

25

30

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

413743

- 3 -



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  
5 compuestos de hidrazina no atraviesan la barrera sanguínea  
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.

La inhibición de la descarboxilasa es también de  
15 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 transfor-  
marse en una dolencia mucho más grave. Los inhibidores de  
descarboxilasa impiden la formación de la serotonina y por  
lo tanto controlan la diarrea. Los inhibidores potentes de  
descarboxilasa, como los compuestos hidrazínicos utilizados  
25 en esta invención, especialmente los que no tienen ninguna  
otra actividad fisiológica, están peculiarmente adaptados  
a esta aplicación.

Los citados compuestos no solamente inhiben la  
30 dioxifenilamina descarboxilasa sino también la histidina  
descarboxilasa. Por lo tanto, también puede considerarse su



1 uso como antihistamínicos.

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  
5 las posiciones  $\alpha$  del ácido propiónico contienen hidrógeno o  
un grupo metilo o etilo. Así, el compuesto ácido L- $\alpha$ -hidra-  
zino- $\alpha$ -hidrógeno- o alquil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propióni-  
co es activo cuando se administra a mamíferos en una propor-  
ción comprendida 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 alcalino o de amonio del grupo carboxi o hidrocloru-  
ros, hidrobromuros, sulfatos y sales similares de la fun-  
ción amino. Sin embargo, preferiblemente se utilizan los  
15 aminoácidos 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 mamí-  
feros

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- $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil-  
 $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propiónico, por vía oral, en solución  
25 o suspensión en agua. Los animales son decapitados 90 minu-  
tos más tarde. Se extraen los cerebros y se reúnen en gru-  
pos de 7. Se utilizan tres grupos distintos para cada trata-  
miento con la droga y se halla el promedio de los valores  
obtenidos.

30 Los cerebros son homogeneizados con ácido perclórico

413743

- 5 -



1 co 0,4 N, 9 ml por gramo de tejido. Las catecolaminas y los  
catecolaminoácidos son adsorbidos en alúmina y después elui-  
dos. La dopa y la dopamina se separan por cromatografía uti-  
lizando una columna que contiene la resina cambiadora de ión  
5 "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 (Por-  
ter, C.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

	<u>Dosis</u> <u>mg/kg</u>	<u>Dopa</u> <u>microgramos/g</u>	<u>Dopamina</u> <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 compues-  
to DL (racemato) en los animales de ensayo. En otras pala-  
bras, la forma L presenta esencialmente una actividad doble  
de la del racemato en este ensayo.

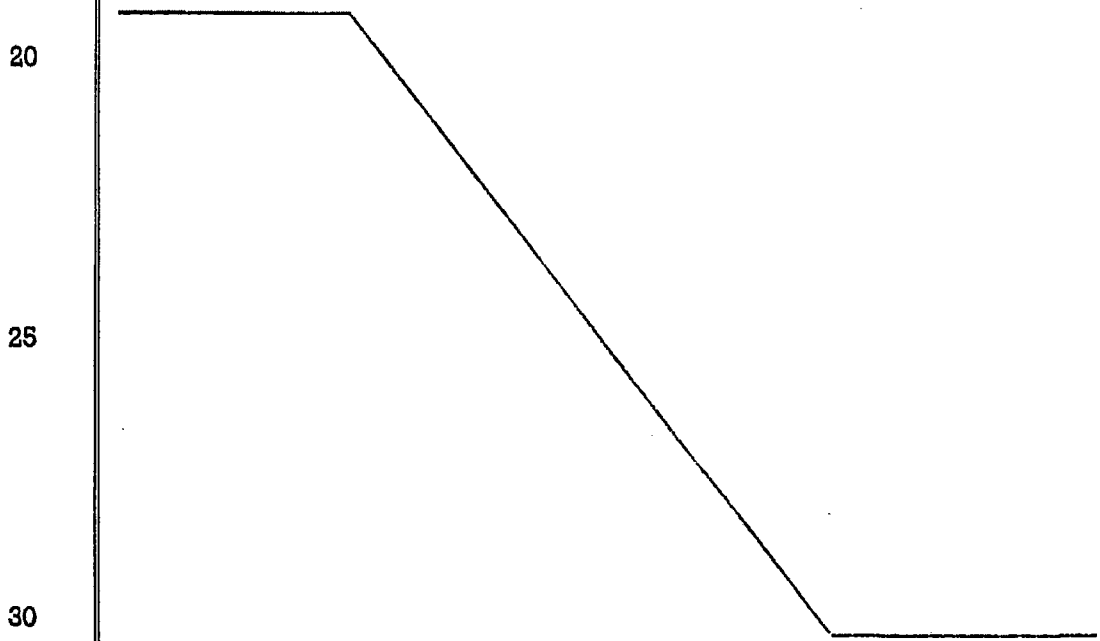
25 Comparación entre el racemato y los isómeros D y L del ácido  
 $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propiónico en cuar-  
to a su capacidad para potenciar la inversión por L-dopa de  
la supresión inducida por la reserpina de la locomoción y  
la ptosis

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

413743



1 hora después de la administración intraperitoneal de reser-  
pina (4 mg/kg) se administran por vía oral varias dosis del  
racemato, el isómero L o el isómero D del ácido  $\alpha$ -hidrazin-  
5  $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propiónico en methocel (agen-  
te suspensor - metilcelulosa al 1 % en agua). Se adminis-  
tran 150 mg/kg de L-dopa por vía intraperitoneal 2 horas des-  
pués de la reserpina y se examina en los ratones, a ciegas,  
la supresión de la locomoción y la presencia de ptosis 1 ho-  
ra más tarde. La supresión de la locomoción se determina  
10 colocando a los ratones, individualmente, en el centro de  
una rejilla de alambre de 8 x 10 pulgadas (20 x 25 cm) du-  
rante 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  
15 suprimida la locomoción. Los ratones no reserpinizados in-  
variablemente caminan por la rejilla o se salen de ella den-  
tro de este periodo de tiempo. La ptosis se califica positi-  
va si se produce un cierre del 50 % o más de los párpados.



413743



TABLA II

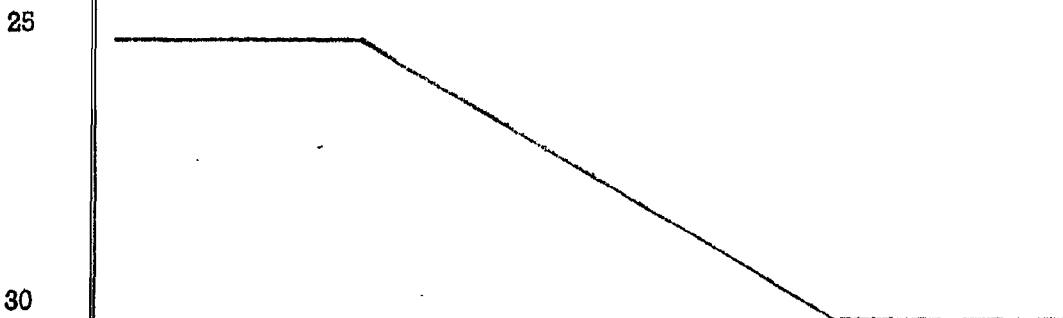
Comparación del efecto de los isómeros D y L de ácido  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propiónico sobre el antagonismo de la L-dopa contra la supresión inducida por la reserpina de la locomoción y la ptosis

Tratamiento previo <sup>a</sup>	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 + methocel	5,0 25,0 125,0	1/10 2/10 2/10	1/10 2/10 3/10
Isómero L + methocel	0,2 1,0 5,0 <sup>b</sup>	3/10 5/10 8/10	2/10 7/10 9/10
DE <sub>50</sub> <sup>c</sup>		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- $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propiónico es inactiva como antagonista de la reserpina cuando se administran antes del methocel.

c - Dosis calculada de ácido  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(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.



413743

- 8 -



TABLA III

1 Comparación del efecto del racemato y del isómero L de ácido  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(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

5

Tratamiento previo <sup>a</sup>	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	-	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
15 DE <sub>50</sub> <sup>b</sup>		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 <sub>50</sub> <sup>b</sup>		2,9 mg/kg (2,4-3,5)	2,8 mg/kg (2,2-3,8)

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

25 b - Dosis calculada de ácido  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(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.

30 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

413743

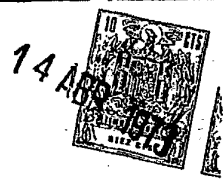
- 9 -



1 D y L del ácido  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(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  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxife-  
nil)propiónico necesarias para antagonizar las acciones su-  
presora de la locomoción y de ptosis de la reserpina en el  
50 % de los ratones ( $DE_{50}$ ), cuando se administran en combi-  
nación 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  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-  
dihidroxifenil)propiónico presenta poca o ninguna capacidad  
para potenciar cualquiera de estos efectos de la L-dopa en  
los ratones reserpinizados ( $DE_{50} > 125,0$  mg/kg). La compara-  
15 ción de los valores  $DE_{50}$  para el racemato y el isómero L  
del ácido  $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propió-  
nico indica que el isómero L ( $DE_{50}$  1,2 mg/kg) es aproxima-  
damente 2,4 veces más activo que el racemato ( $DE_{50}$  2,9  
mg/kg) en la potenciación de la inversión por L-dopa de la  
20 supresión inducida por la reserpina de la locomoción. Con  
respecto al antagonismo de la ptosis inducida por la reser-  
pina, se ha encontrado que el isómero L ( $DE_{50}$  1,0 mg/kg) es  
aproximadamente 2,8 veces más activo que el racemato ( $DE_{50}$   
2,9 mg/kg).

25 Según el procedimiento de acuerdo con esta invención,  
los compuestos de ácido  $\alpha$ -hidrazino- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-  
propiónico pueden ser obtenidos oxidando el compuesto mono-  
hidroxifenílico correspondiente. En esta reacción el grupo  
hidrazino, si se desea, puede ser protegido por ejemplo por  
30 conversión a grupo imino, grupo hidrazona o por introducción



413743

1 de un grupo hidrocarbonado divalente como metileno, etileno,  
propileno o bencilideno.

La oxidación puede efectuarse biológicamente o me-  
diante un reactivo químico. En una oxidación biológica pue-  
den utilizarse adecuadamente diversos hongos, por ejemplo  
5 Aspergillus ochraceous, Gliocladium deliquescens o Fusarium  
solani.

Como ejemplo de agente oxidante adecuado para la  
introducción de un grupo hidroxilo podemos mencionar el te-  
tranitrometano.  
10

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

EJEMPLO 1

A. Preparación de L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-ftaloilhidrazino-4-metoxi-

15 3-hidroxibenzoil-propionato de metilo

Se calientan en un baño de agua a 90-95°, durante  
3 horas, 97,6 g (0,5 moles) de L- $\alpha$ -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  
20 500 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.

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

30 Se nitrosan 71,19 g (0,3 moles) de L-N-acetil- $\alpha$ -me-

413743

- 11 -



1 tilitirosina.

5 Se enfría a  $10^{\circ}$  una mezcla de 65,5 g (1,0 moles) de cinc en polvo y 100 ml de agua. Mientras se agita, se añaden 0,24 moles de compuesto nitroso en 150 ml de ácido acético glacial, mientras se mantiene la temperatura a  $10-15^{\circ}$ . Una vez terminada la adición, la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se calienta a  $80^{\circ}$  en baño de vapor. La mezcla se filtra para separar el cinc que no ha reaccionado y el precipitado se lava con tres porciones de 25 ml de ácido clorhídrico 2 N templado. Los filtrados combinados se enfrían a la temperatura ambiente y se alcalinizan hasta pH 6,5 con refrigeración. Se filtra la mezcla y se seca el precipitado. El residuo se extrae con tres porciones de 200 ml de cloroformo. El extracto seco ( $MgSO_4$ ) se concentra a vacío hasta formar un residuo que se recristaliza en metanol dando ácido L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetilhidrazino- $\alpha$ -4-hidroxi-bencilpropiónico.

15 A 50,45 g (0,2 moles) del compuesto N-acético 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- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-bencilidén-hidrazino- $\alpha$ -4-hidroxi-bencilpropiónico.

20 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 (0,17 moles) de tetranitrometano en 50 ml de metanol. La mezcla se continúa agitando durante 18 horas a la temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad en vacío,

30

413743

- 12 -



1 la mezcla se recoge en cloroformo y se extrae con ácido acé-  
tico diluido. El extracto seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) se concentra a se-  
quedad en vacío y se recrystaliza en metanol dando ácido  
5 L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-benciliden-hidrazino- $\alpha$ -4-hidroxi-3-nitro-  
bencilpropiónico.

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  
10 reposo durante 18 horas. Se concentra la mezcla a sequedad  
y el residuo se cristaliza en acetona-hexano dando L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-  
acetil-N<sup>2</sup>-bencilidenhidrazino-4-metoxi-3-nitrobencilpro pio-  
nato de metilo.

Se hidrogenan 20,62 g (0,05 moles) del éster de la  
15 etapa anterior en 200 ml de metanol, sobre platino (inicial-  
mente 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  
20 recrystaliza en metanol-agua dando L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetilhidrazino- $\alpha$ -  
3-amino-4-metoxibencilpropionato de metilo.

A una mezcla de 28,3 g (0,1 moles) del éster anterior  
en 300 ml de dimetoxietano se añaden, a la temperatura am-  
biente, 14,81 g (0,1 moles) de anhídrido ftálico en 100 ml  
de dimetoxietano. Después de agregar 1 g de ácido 2,4-dini-  
25 trobenzosulfónico, la mezcla se calienta a reflujo durante  
5 horas. Se enfría la mezcla, se concentra a sequedad en va-  
cío. El residuo se recoge en cloroformo y agua enfriados con  
hielo y la capa acuosa se alcaliniza con bicarbonato sódico.  
30

413743

- 13 -



1 La capa de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se cristaliza en metanol-agua dando L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-ftaloilhidrazino-4-metoxi-3-aminobencilpropionato de metilo.

5 A 20,57 g (0,05 moles) del éster de la etapa anterior en 22 ml de ácido sulfúrico al 50 %, a 0-5°, se añaden 3,8 g (0,055 moles) de nitrito sódico en 15 ml de agua. La mezcla agitada se envejece en un baño de hielo durante 1 hora, se deja calentar a la temperatura ambiente y después se  
10 calienta en un baño de vapor hasta que termina el desprendimiento de nitrógeno. Se enfría la mezcla, se extrae con acetato de etilo, se seca el extracto sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad en vacío. El residuo es L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-ftaloilhidrazina-4-metoxi-3-hidroxi benzoilpropionato de  
15 metilo.

B. Hidrólisis de L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-ftaloilhidrazino-4-metoxi-3-hidroxi benzoilpropionato de metilo a ácido L- $\alpha$ -(3,4-dihidroxi bencil)- $\alpha$ -hidrazinopropiónico

20 Se calienta en un tubo sellado a 120°, durante 2 horas, una mezcla de 32,3 milimoles de L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>2</sup>-ftaloilhidrazino-4-metoxi-3-hidroxi benzoilpropionato de metilo y 150 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se evapora a sequedad en vacío y el producto se lixivia con etanol. El hidrazinoácido se precipita por adición de dietilamina  
25 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- $\alpha$ -(3,4-dihidroxi bencil)- $\alpha$ -hidrazinopropiónico (73 %). Por recristalización en agua conteniendo una pequeña cantidad de bisulfito  
30 sódico, se obtiene el producto, p.f. 208° (desc.).

413743

- 14 -



1  $[\alpha]_D = -17,3^\circ$  (c = 2, CH<sub>3</sub>OH).

Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O:

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

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

5

EJEMPLO 2

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

10 Se exponen 1,98 g (0,01 moles) de ácido L-α-hidrazino-α-metil-β-p-hidroxifenilpropiónico a la acción de Aspergillus ochraceus en 65 ml de un medio de soja-dextrosa. Se añaden intermitentemente 1,2 g de ácido L-ascórbico a lo largo de 44 horas, en 5 porciones. La mezcla se acidula con ácido clorhídrico 6 N, se extrae con n-butanol y la fase acuosa se cromatografía sobre Amberlite-IR-120<sup>®</sup> en el ciclo ácido. Por elución con hidróxido amónico 1 N se obtiene algo de material de partida inalterado seguido de ácido L-α-hidrazino-α-metil-β-(3,4-dihidroxifenil)propiónico. El producto se recristaliza en agua conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico para dar el producto, p.f. 208° (desc.).

15

20

EJEMPLO 3

25 Se exponen 2,10 g (0,01 moles) de ácido L-α-hidrazino-α-metil-β-(3-hidroxifenil)propiónico a la acción de Gliocladium deliquescens en 65 ml de un medio de soja-dextrosa. Se añaden intermitentemente 1,2 g de ácido L-ascórbico durante 44 horas, en 5 porciones. La mezcla se acidula con ácido clorhídrico 6 N, se extrae con n-butanol y la fase acuosa se cromatografía sobre Amberlite-IR-120<sup>®</sup> en el ciclo ácido. Por elución con hidróxido amónico 1 N se obtiene al-

30

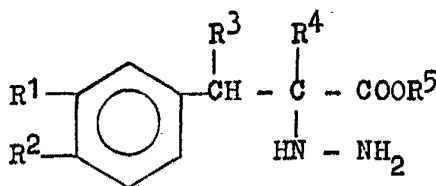


1 go de material de partida seguido de ácido L- $\alpha$ -hidrazino- $\alpha$ -  
 metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)propiónico. El producto se re-  
 cristaliza en agua conteniendo 0,5 % de bisulfito sódico pa-  
 ra dar el producto, p.f. 208° (desc.).

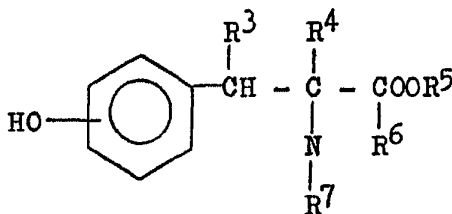
5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compues-  
 tos de ácido L- $\alpha$ -hidrazino- $\beta$ -fenilpropiónico de fórmula ge-  
 neral



15 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno o grupos hidróxi o alco-  
 xi conteniendo como máximo 6 átomos de carbono, feniloxi o  
 benciloxi; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno o grupos alquilo teniendo  
 como máximo 6 átomos de carbono y R<sup>5</sup> es hidrógeno, un átomo  
 metálico o un grupo alquilo teniendo como máximo 6 átomos  
 20 de carbono, caracterizado por oxidar el isómero L de un com-  
 puesto de fórmula:



25 donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado dado anteriormente  
 R<sup>6</sup> es hidrógeno o un grupo acilo conteniendo como máximo  
 30 átomos de carbono y R<sup>7</sup> es NH<sub>2</sub> o N = R<sup>8</sup> es un radical di-  
 valente, para formar el correspondiente 3,4-dihidroxideriva-  
 do.

413743



1

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- $\alpha$ -HIDRAZINO- $\beta$ -FENILPROPIONICO".

5

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

Madrid, 14 de abril de 1973.

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30

*me*