

413745



~~413745~~

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

F.C. 21-4-75

Int. Cl.²: C07C // A61K

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 78.425 del 25-3-70

RJ.

413745

- 2 -



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 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 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 inhibidor de descarboxilasa mucho más potente que el compuesto previamente conocido.

20 La inhibición de la descarboxilasa en mamíferos constituye una parte importante de la acción fisiológica de muchos tipos de drogas. Por ejemplo, recientemente se

25

30



413745

1 ha propuesto utilizar L-dopa en el tratamiento de la enfer-
medad de Parkinson. Sin embargo, la L-dopa se utiliza en
el cerebro y en las partes periféricas del organismo y es
conveniente que solamente sea utilizada en el cerebro. Los
5 presentes compuestos de hidrazina no atraviesan la barrera
sanguínea del cerebro y por lo tanto inhiben solamente la
descarboxilasa en las partes periféricas del cuerpo. Así,
cuando se emplea L-dopa en combinación con los compuestos
de hidrazina de la presente invención, la descarboxilasa de
10 la L-dopa es inhibida solamente en las partes periféricas
del cuerpo dejando una mayor cantidad disponible para el
cerebro. El resultado es que se requiere una cantidad mu-
cho 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
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
20 es una inundación constante del colon y evacuación de los
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 seroto-
nina y por lo tanto controlan la diarrea. Los inhioidores
25 potentes de descarboxilasa, como los compuestos hidrazíni-
cos utilizados en esta invención, especialmente los que no
tienen ninguna otra actividad fisiológica, están peculiar-
mente adaptados a esta aplicación.

Los citados compuestos no solamente inhiben la dio-
30 xifenilamina descarboxilasa sino también la histidina des-

413745



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

5 Los compuestos, como ya se ha mencionado, están
representados por la fórmula general dada en la Reivindi-
cación 1. Son especialmente adecuados los compuestos que
en las posiciones α del ácido propiónico contienen hidró-
geno o un grupo metilo o etilo. Así, el compuesto ácido
L- α -hidrazino- α -hidrógeno- o alquil- β -(3,4-dihidroxifenil)-
propiónico es activo cuando se administra a mamíferos en
10 una proporción 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 metales alcalinos o de amonio del grupo carboxi o hidro-
cloruros, hidrobromuros, sulfatos y sales similares de la
15 función amino. Sin embargo, preferiblemente se utilizan
los aminoácidos libres y no las sales.

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

20 Determinación de la inhibición de descarboxilasa en mamí-
feros

Se utilizan ratones albinos hembras con un peso
comprendido entre 18 y 22 gramos cada uno. Los animales re-
ciben 80 mg/kg de L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) en
combinación con la dosis indicada de ácido L- α -hidrazino- α -
25 metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico, por vía oral, en
solución o suspensión en agua. Los animales son decapita-
dos 90 minutos más tarde. Se extraen los cerebros y se
reunen en grupos de 7. Se utilizan tres grupos distintos
para cada tratamiento con la droga y se halla el promedio
30 de los valores obtenidos.

413745

14



1 Los cerebros son homogeneizados por ácido perclórico
 5 rico 0,4 N, 9 ml por gramo de tejido. Las catecolaminas y
 los catecolaminoácidos son absorbidos en alúmina y después
 eluidos. La dopa y la dopamina se separan por cromatografía
 10 utilizando una columna que contiene la resina cambiadora de
 ión "Amberlite C.G.-50" con un tamaño de 200-400 mallas. Des-
 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).

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> |
|----------|------------------------------|-------------------------------------|---|
| 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
 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 áci-
do 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 de la ptosis

30 Los ratones se alojan en ratoneras de plástico trans-

413745

- 6 -

14

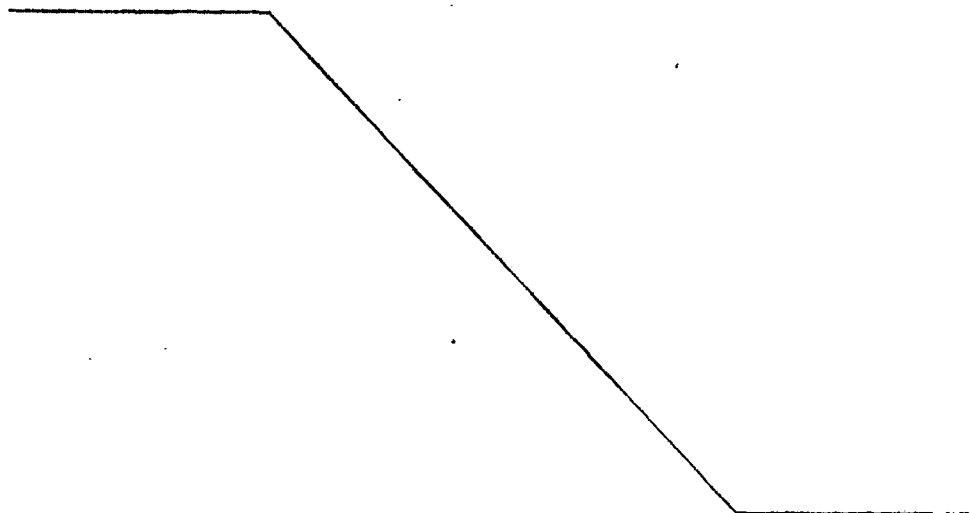


1 parente y se aclimatan a su ambiente durante la noche. Una
hora después de la administración intraperitoneal de reser-
pina (4 mg/kg) se administran por vía oral varias dosis del
racemato, el isómero L o el isómero D del ácido α -hidrazin-
5 α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico en methocel (agen-
te 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
10 más tarde. La supresión de la locomoción se determina colo-
cando a los ratones, individualmente, en el centro de una
rejilla de alambre de 8 x 10 pulgadas (20 x 25 cm) durante
15 minutos. Si el ratón no camina hasta el borde de la re-
jilla o se sale de ella (lo que normalmente ocurre en me-
nos del 15 % de los ratones reserpinizados), se considera
suprimida la locomoción. Los ratones no reserpinizados in-
variablemente 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
20 párpados.

20

25

30





413745

TABLA II

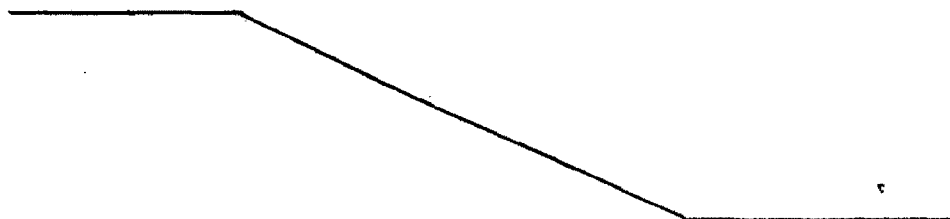
Comparación del efecto de los isómeros D y L de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico sobre el antagonismo de la L-dopa contra la supresión inducida por la reserpina de la locomoción y la ptosis

| 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 + 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 5,0b | 3/10 5/10 8/10 | 2/10 7/10 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 administran 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.



413745



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 | 4/30 | 5/30 |
| | 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 + methocel | 0,67 | 11/70 | 10/70 |
| | 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 pre-

413745



1 viamente con varias dosis del racemato y de los isómeros
D y L del ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)-
propiónico. Esta dosis de la L-dopa (150 mg/kg i.p.) es
ineficaz como antagonista de la reserpina en ratones previa-
5 mente tratados con methocel. Las dosis del racemato y de
los isómeros D y L de ácido α -hidrazino- α -metil- β -(3,4-dihidroxifenil)propiónico necesarias para antagonizar las acciones supresora de la locomoción y de ptosis de la reserpina en el 50 % de los ratones (DE_{50}), cuando se administran en
10 combinación con L-dopa (150 mg/kg), son calculadas a partir de 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
15 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-dihidroxifenil)propiónico indica que el isómero L ($DE_{50} > 1,2$ mg/kg) es aproximadamente 2,4 veces más activo que el racemato (DE_{50} 2,9
20 mg/kg) en la potenciación de la inversión por L-dopa de la supresión inducida por la reserpina de la locomoción. Con respecto al antagonismo de la ptosis inducida por la reserpina se ha encontrado que el isómero L (DE_{50} 1,0 mg/kg) es aproximadamente 2,8 veces más activo que el racemato
25 (DE_{50} 2,9 mg/kg).

Según el procedimiento de acuerdo con esta invención se hace reaccionar con un agente halogenante y una base un compuesto de estructura similar a la de un derivado α -ureido. Esta reacción se efectúa preferiblemente en un medio de reacción acuoso, a una temperatura entre 0° y 125°C.
30

413745

14



1 Como ejemplos de agentes halogenantes adaptados para este
fin podemos mencionar el bromo, el yodo o el cloro. Otros
ejemplos son el ácido hipocloroso; hipocloritos de metales
alcalinos, N-haloamidas como N-cloroacetamida, N-clorosucci-
5 nimida, N-clorocaprolactama, N-clorourea, N-clorohidantoína
y los análogos N-bromo y N-yodo de estos compuestos. Todos
estos agentes halogenantes pueden ser utilizados con una
base acuosa. Son ejemplos de agentes halogenantes inestables
en mezcla acuosa el perbromuro de piridinio, hipocloritos
10 de alquilo como hipoclorito de terc-butilo y estos agentes
halogenantes pueden ser utilizados preferiblemente, por lo
tanto, en un disolvente inerte como dioxano, hexano, cloro-
formo, tetracloruro de carbono o un alcohol, después de lo
cual puede agregarse una base acuosa.

15 Entre las bases adecuadas podemos mencionar los hi-
dróxidos de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos,
como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico,
hidróxido de litio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio
e hidróxido de bario, además de los carbonatos y otras sales
20 básicas de estos compuestos. También pueden utilizarse el
hidróxido amónico y las aminas alifáticas, aromáticas y hete-
rocíclicas. Son ejemplos de estas aminas la trietilamina, N,N-
dietilanilina, N,N,N',N'-tetraetiletilediamina, piridinas,
picolinas, lutidinas, colidinas u otras aminas orgánicas ter-
25 ciarias.

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

30

413745

14



EJEMPLO 1

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

α -N-sulfamilalanina

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 saturación a 20°. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 42 horas y después se concentra a sequedad en vacío. Al residuo disuelto en metanol se añaden 101 g (1,0 moles) de trietilamina y 96,1 g (1,0 moles) de sulfamida, con refrigeración. La mezcla se calienta a reflujo lentamente agitando, se mantiene durante 18 horas y se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recristaliza en metanol-agua dando éster metílico de L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -N-sulfamilalanina.

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

A una mezcla enfriada con hielo de 160,2 g (0,5 moles) del éster en 600 ml de hidróxido potásico 2,5 N se añaden 892 ml de hipoclorito sódico 0,71 N (0,625 moles). Después de 5 minutos a 0-5°, la mezcla se calienta con agitación a 80° y se mantiene durante 1,5 horas. Transcurrido este periodo, la mezcla se enfría a 35°, se añaden 2,0 litros 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 litros de tolueno. La fase acuosa se concentra a sequedad en vacío y el residuo se digiere con etanol y se seca dando ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

1

5

10

15

20

25

30

413745

- 12 -



1 C. Preparación de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidra-
5 zinopropiónico

El ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopro-
piónico se disuelve en 150 ml de ácido clorhídrico concen-
trado y se calienta en un tubo de vidrio sellado a 120° du-
rante 2 horas. La mezcla resultante se evapora a sequedad
en vacío y el producto se lixivia con etanol. El hidrazino-
ácido se precipita por adición de dietilamina a pH 6,4, se
filtra la mezcla y el precipitado se lava con etanol y se
seca. Por recristalización en agua conteniendo una pequeña
cantidad de bisulfito sódico se obtiene el producto final.

10 EJEMPLO 2

A. Preparación de hidrosulfato de L- α -(3,4-dimetoxibencil)-
15 α -N-aminometilalanina

Se calientan a 90-95°, agitando durante 6 horas,
116,65 g (0,5 moles) del éster metílico de L- α -(3,4-dimeto-
xibencil)- α -alanina del Ejemplo 1 y 116,65 g (0,805 moles)
de sulfato de metilendiamina en 1 litro de dimetilsulfóxido.
La mezcla se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con
un volumen igual de dioxano y se filtra. El precipitado se
lava con dioxano y se seca dando el hidrosulfato del éster
metílico de L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -N-aminometilalanina.

20 B. Preparación de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazi-
25 nopropiónico

Se suspenden 70,1 g (0,2 moles) de la sal del éster
de la etapa anterior en 0,5 litros de benceno y, enfriando
a 0-5° y agitando, se añaden gradualmente 21,2 g (0,4 mo-
les) de metóxido sódico. Después de agitar durante 0,5 ho-
ras a 0-5°, se añaden 22,8 g (0,21 moles) de hipoclorito de

30



1. terc-butilo, enfriando a 0-5° y se continúa agitando. La
mezcla se vierte con agitación sobre 300 ml de hidróxido só-
dico al 10 % a 0°. Continuando la agitación, se deja calen-
5 tar la mezcla a la temperatura ambiente. Se sigue agitando
hasta que las dos capas líquidas son soluciones. Se sepa-
ran las capas, se lava la fase acuosa con benceno y después
se acidula, con refrigeración, mediante la adición de ácido
clorhídrico 6 N. El producto se separa por filtración, se
10 lava, se seca y se recrystaliza en metanol-agua dando ácido
L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

C. Preparación de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidra-
zinopropiónico

El ácido de la etapa anterior es desmetilado en
la forma descrita en el Ejemplo 1.

15

EJEMPLO 3

A. Preparación de ácido L-4-(3',4'-dimetoxibencil)-4-me-
tiltiohidantoico

20

A una solución de 100 g (0,47 moles) de L- α -metil-
(3,4-dihidroxifenil)alanina y 0,6 g de bisulfito sódico en
500 ml de agua se añaden 69,0 g (0,71 moles) de tiocianato
potásico y la solución se calienta a 60° en atmósfera de
nitrógeno durante 1 hora. Se añade otra porción de 69,0 g
de tiocianato potásico y se continúa calentando durante 2
horas. La mezcla se destila hasta que ya no es detectable
25 el olor del amoníaco. El residuo se diluye hasta el volumen
original con agua, se añaden 20 ml de hidróxido potásico
8 N y se enfría la mezcla a 15°C. La mezcla se agita bien
mientras se añaden simultáneamente 566 ml de hidróxido po-
tásico 8 N y 376 ml (3,6 moles) de sulfato de dimetilo,
30 a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por de-

413745

- 14 -



1 bajo de 20°C. Después de 0,5 horas adicionales de agitación,
la mezcla se extrae con éter para separar una pequeña canti-
dad de hidantoína.

5 La capa acuosa se acidula a pH 2 con ácido clorhídri-
co concentrado y la mezcla se filtra. Se lava el precipita-
do, se seca al aire y se recristaliza dando ácido L-4-(3',4'-
dimetoxibencil)-4-metiltiohidantoico.

B. Preparación de ácido L-α-(2,4-dimetoxibencil)-α-hidrazini-
nopropiónico

10 A una mezcla enfriada con hielo de 74,6 g (0,25
moles) de ácido hidantoico en 500 ml de hidróxido potásico
2,5 N se añaden 440 ml de una solución 0,71 N de hipoclori-
to sódico (0,312 moles). Cinco minutos después de completa-
da la adición, la solución se calienta a 80° durante 1,5 ho-
15 ras. Transcurrido este periodo, se añaden volúmenes iguales
de tolueno e hidrato de hidrazina al 85 % (24 ml) y la mez-
cla se agita fuertemente mientras se agregan 257 ml de áci-
do clorhídrico concentrado. La mezcla se agita a 80° durante
0,5 horas, se separan las fases y la fase acuosa se lava
20 con 500 ml de tolueno. La capa de tolueno contiene 3,4-dime-
toxifenil-acetona y sus productos de condensación. La capa
acuosa se lleva a sequedad en vacío y el residuo se digiere
con etanol caliente. La solución alcohólica se neutraliza
a pH 6,4 con dietilamina y el producto precipitado se separa
25 por filtración, se lava y se seca al aire. El material crudo
se recristaliza en metanol-agua dando ácido L-α-(3,4-dimeto-
xibencil)-α-hidrazinopropiónico.

30



413745

1 C. Preparación de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico

El ácido de la etapa anterior es desmetilado en la forma antes descrita para dar el compuesto en cuestión.

5 EJEMPLO 4

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

10 Se calientan a 60-65°, durante 0,5 horas, 126,65 g (0,5 moles) del éster metílico de L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -alanina del Ejemplo 1 y 82,5 g (0,5 moles) de hexafluoroisopropilidenedimina en dimetoxietano. La mezcla se concentra a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en metanol-agua dando éster metílico de L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -N-(aminohexafluorisopropil)alanina.

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

20 A una mezcla enfriada con hielo de 83,67 g (0,4 moles) de la alanina sustituida de la etapa anterior en 480 ml de hidróxido potásico 2,5 N se añaden 705 ml (0,50 moles) de hipoclorito sódico 0,71 N. Después de 5 minutos a 0-5°C, la mezcla se calienta agitando a 80°C y se mantiene durante 1,5 horas. Transcurrido este periodo, la mezcla se enfría a unos 35°, se acidula a pH 2 y de nuevo se calienta a 80° con agitación durante 1,5 horas. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se extrae sucesivamente con dos volúmenes iguales de tolueno. La fase acuosa se concentra a sequedad en vacío y el residuo se lixivia con etanol a la temperatura de ebullición. El extracto etanólico se lleva a pH 6,4 con dietilamina y el precipitado se separa por filtración, se lava con etanol y se seca dando el ácido L- α -

25

30

413745

14



1 (3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico crudo. El material crudo se recristaliza en metanol-agua.

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

5 El ácido de la etapa anterior es desmetilado en la forma antes descrita para dar el compuesto en cuestión.

EJEMPLO 5

Preparación de L- α -(3,4-dibenciloxi)- α -metilfenilalanina

10 Se tratan 238,24 g (1,0 moles) de sesquihidrato de L- α -metildopa con 2,5 litros de tolueno y la mezcla se destila azeotrópicamente. Se separa el agua y el tolueno se devuelve a la vasiija de destilación mediante un separador de agua. Cuando ya no se recoge más agua, la mezcla se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en 2 litros de metanol y enfriando a 5-10° se hace pasar cloruro de hidrógeno seco para saturar la solución. La mezcla se deja en reposo durante 42 horas a la temperatura ambiente y después se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en 15 2 litros de metanol y, agitando y enfriando, se añaden 167,4 g (3,1 moles) de metilato sódico. Agitando, se añaden 20 233,2 g (2,0 moles) de cloruro de bencilo y la mezcla se refluxe durante 4 horas.

25 Se agrega agua, se alcaliniza fuertemente la mezcla (pH 12) con hidróxido sódico y el conjunto se refluxe durante 2 horas. La mezcla se destila hasta que se ha eliminado totalmente el metanol. El residuo se enfría a 35°, se acidula con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2,5 y se filtra. El producto crudo se lava con agua, se seca y se recristaliza en metanol-agua dando L- α -(3,4-dibenciloxi)- α -metilfenilalanina.

30

413745



1 Se disuelven 205,7 g (0,5 moles) del aminoácido de
la etapa anterior en 2 litros de metanol y, enfriando a
5-10°, se pasa cloruro de hidrógeno seco para saturar la
solución. La mezcla se deja en reposo durante 42 horas a
5 la temperatura ambiente y después se concentra a sequedad
en vacío. El residuo se suspende con 5 litros de éter y se
añaden 32,6 g (0,5 moles) de trietilamina, con agitación,
para liberar el aminoácido de su sal de hidrocloruro. Se
filtra la mezcla, se lava con éter y se diluye con éter
10 hasta 10 litros para la siguiente etapa.

 Se añaden con agitación 131,4g(1,0 moles) de cloral
a 500 ml de piridina bien enfriada (-25°). En la mezcla se
destilan 20,8 ml (17,0 g, 1,0 moles) de amoniaco a -78°,
mientras se mantiene la temperatura entre -25° y -30°. La
15 mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente,
se monta un condensador (enfriado con agua), se calienta la
mezcla hasta el punto de ebullición y el destilado que es-
capa del condensador se destila sobre la solución etérea
agitada de éster metílico de L- α -(3,4-dibenciloxi)- α -metil-
20 fenilalanina enfriado en un baño de hielo seco y acetona.

 La mezcla etérea se deja calentar a la temperatura
ambiente con agitación y después se concentra a sequedad
por destilación. El residuo se cristaliza en metanol dando
el éster metílico de L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -N-(amino-
25 tricloroetil)alanina.

Preparación de ácido L- α -(3,4-dibenciloxibencil)- α -hiera-
zinopropiónico

 A 55,10 g (0,1 moles) del éster de la etapa anterior
en 0,5 litros de benceno se añaden gradualmente 11,4 g
30 (0,105 moles) de hipoclorito de terc-butilo, a 0-5°. La

413745

- 18 -

14



1 mezcla se calienta a 25° con agitación y se continúa agitan-
do durante 2 horas. Se vierte la mezcla con agitación sobre
5 150 ml de hidróxido sódico al 10 % a 0°. Se deja calentar
la mezcla a la temperatura ambiente y se continúa agitando
hasta que las dos capas líquidas son soluciones. Se separan
las capas, se lava la fase acuosa con benceno y después se
acidula por adición de ácido clorhídrico 6 N. El producto
se separa por filtración, se lava, se seca y se recristali-
za en agua dando ácido L-α-(3,4-dibenciloxibencil)-α-hidrazi-
10 nopropiónico.

Preparación de ácido L-α-(3,4-dihidroxibencil)-α-hidrazi-
nopropiónico

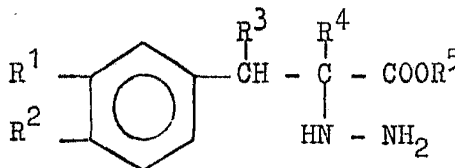
El ácido de la etapa anterior es desbencilado en
la forma antes descrita para la desmetilación, dando el com-
15 puesto en cuestión. Alternativamente, el ácido se obtiene
por hidrogenación en 200 ml de solución de ácido acético
sobre 1,0 g de paladio al 5 % en carbón, a la temperatura
ambiente y a una presión de 1 a 3 atmósferas.

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

REIVINDICACIONES

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

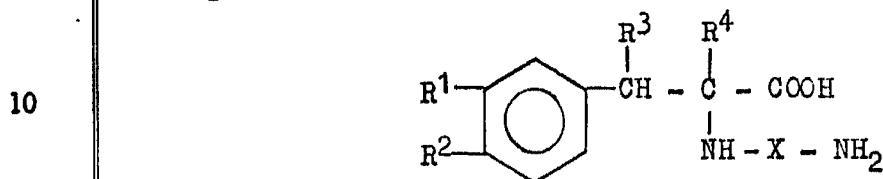
25



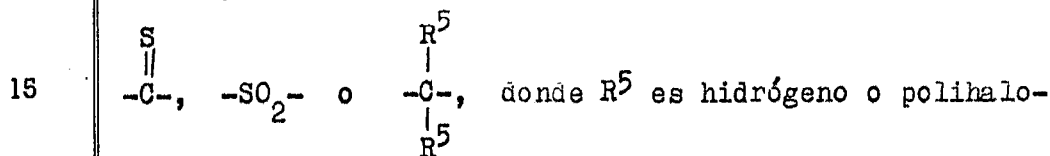
30



1 donde R¹ y R² representan hidrógeno o grupos hidróxi o al-
 coxi conteniendo como máximo 6 átomos de carbono, feniloxi
 o benciloxi; R³ y R⁴ son hidrógeno o grupos alquilo tienien-
 do como máximo 6 átomos de carbono y R⁵ es hidrógeno, un
 5 átomo metálico o un grupo alquilo teniendo como máximo
 6 átomos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar con
 un agente halogenante y una base acuosa un compuesto de fórm-
 mula general:



donde R¹, R², R³ y R⁴ tienen el significado dado anterior-
 mente y X es



alquilo.

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

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

25 Madrid, 14 de Abril de 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.