



416936

Case ZB 33

FC. 24-6-75

Int. Cl.²: C07C/A61K

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

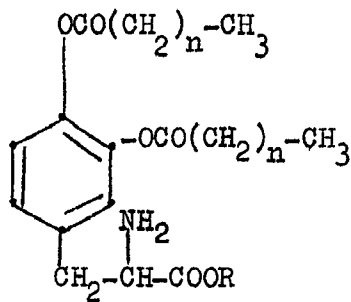
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE BETA-(3,4-DIALCANILOXIFENIL)-L-ALANINAS;" a favor de la firma suiza WHITEFIN HOLDING S.A., residente en Viale Cattaneo 9 LUGANO (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos productos para ser utilizados en la terapéutica humana, a sus sales de adición de ácido, al procedimiento para prepararlos y a las composiciones que los contienen. Más concretamente el invento se refiere a los compuestos que tienen la fórmula general siguiente:

10.



forma I

(I)



en la que **416936**

$n$  es un número entero comprendido entre 0 y 2, y

R es  $\text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$

y sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos

5. e inorgánicos atóxicos.

El procedimiento para la preparación de los compuestos según el presente invento consiste, esencialmente, en hacer reaccionar el éster metílico o etílico de beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina con un agente de acilación apropiado, tal como el haluro o el anhídrido del ácido alifático cuyo radical debe introducirse.

10.

En particular, si se desea preparar dos de los compuestos más interesantes de la serie representada por la fórmula (I), o sea el éster metílico o etílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina, se hace reaccionar, en forma apropiada y a la temperatura ambiente, el éster metílico o etílico de beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina con cloruro de acetilo en presencia de ácido acético glacial.

15.

20.

De forma alternativa el procedimiento puede llevarse a cabo, igualmente bien, partiendo de la beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina y tratándola sucesivamente en la misma mezcla reaccional, primero con alcohol metílico o etílico en presencia de cloruro de tionilo

25.

y luego con el agente de acilación, sin separar el éster intermediario.

En ambos casos, mediante el empleo de cloruro de acetilo como el agente de acilación se forma el éster de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina que pre-

416936



cipita de la mezcla reaccional con la adición de éter etílico y se separa por filtración.

5. El éster metílico o etílico de la beta-(3,4--diacetoxifenil)-L-alanina se libera del clorhidrato así obtenido por tratamiento con una base apropiada tal como la trietilamina.

10. Se sabe que la beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina, o la L-DOPA, puede utilizarse convenientemente en el tratamiento de la enfermedad parkinsoniana; sin embargo ésta no ocasiona un síndrome adrenérgico de hipertono central.

15. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los nuevos compuestos de la fórmula (I) ocasionan un síndrome adrenérgico de hipertono central y se ha probado experimentalmente que la causa de esta propiedad es atribuible a su capacidad para ocasionar concentraciones de norepinefrina en el nivel encefálico que son muy superiores a las que se encuentran después de la administración de cantidades equivalentes de L-DOPA.

20. A cinco grupos de cinco ratones machos, cada uno de la raza CF y con un peso aproximado de 25-28 g, se les administró por vía oral 0,2 cc/10 g de peso corporal de una solución acuosa conteniendo 5 milimoles de éster metílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina por litro de solución. Simultáneamente, se administró por vía oral a cinco grupos de cinco ratones machos, cada uno de la misma raza y del mismo peso corporal aproximadamente, 0,2 cc/10 g de peso corporal de una suspensión acuosa al 2% de goma arábiga conteniendo 5 milimoles de



L-DOPA por kilo de suspensión.

5. A un grupo testigo de 38 animales machos de la raza CF se les administró por vía oral 0,2 cc/10 g de peso corporal de agua o de una suspensión acuosa al 2% de goma arábiga.

- Después de transcurridos 30, 60, 120, 240 y 480 minutos desde el tratamiento se sacrificaron los animales por decapitación y se extrajeron sus cerebros, cada uno de los cuales se pesó y homogeneizó en alcohol butílico y se trató según describe CHANG C.C.: "A sensitive method for spectrophotofluorimetric assay of catecholamines".
- 10.

(Intern. J. Neuropharmacol. 3, 643, (1964)).

- Los resultados obtenidos se exponen en la tabla 1 y en la figura I.
- 15.

Pruebas toxicológicas demostraron que el éster metílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina es ligeramente menos tóxico que la L-DOPA.

- Los resultados de pruebas clínicas preliminares han confirmado que los nuevos compuestos, según el presente invento, ocasionan asimismo un síndrome adrenérgico de hipertono central en el hombre.
- 20.

- Los productos de conformidad con el presente invento pueden adoptar diversas formas farmacéuticas mezclándolos con los aditivos, diluentes y/o vehículos atóxicos corrientes, bien conocidos en la industria farmacéutica.
- 25.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin que suponga limitación alguna del mismo.

EJEMPLO 1Clorhidrato del éster metílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina

5. Se adicionan, lentamente y con agitación, 50 cc de cloruro de acetilo a una suspensión de 25 g de clorhidrato de éster metílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina y 150 cc de ácido acético glacial. Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, la solución así obtenida se adiciona a 1.000 cc de éter etílico y se enfría a 0°C o menos. Se filtra el precipitado cristalino y luego se seca después de lavado con éter etílico.

10.

De este modo se obtienen 33 g del clorhidrato del éster metílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina (punto de fusión = 178°/179°).

15.

Rendimiento = 98%.

El producto cristalizado en alcohol isopropílico tiene un punto de fusión de 179°/180°;  $[\alpha]_D^{20} = -6$  (c = 2% de H<sub>2</sub>O).

20.

Análisis:

Calculado % = C 50,68; H 5,46; Cl 10,68; N 4,22

Hallado % = 50,66; 5,51; 10,66 4,20.

EJEMPLO 2Clorhidrato del éster etílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina

25.

Se adicionan 70 g de beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina a una solución de 250 cc de alcohol etílico y 28,6 cc de cloruro de tionilo. Después de agitar durante 30 horas a la temperatura ambiente, se evapora la solución hasta sequedad y se trata el

416936



residuo con 750 cc de ácido acético glacial. A la solución así obtenida se le adicionan, lentamente y con agitación, 250 cc de cloruro de acetilo y, después de permanecer una noche a la temperatura ambiente, se añaden 5.000 cc de éter sulfúrico enfriándose luego la mezcla a 0°C o menos.

5. Se filtra el precipitado cristalino y, después de lavado con éter etílico, se seca.

10. De este modo se obtienen 101 g de clorhidrato del éster etílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina (punto de fusión = 151°/153°).

Rendimiento = 82%.

15. El producto cristalizado en alcohol isopropílico tiene un punto de fusión de 153°/154°,  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c = 2% de EtOH).

Análisis

Calculado % = C 52,10; H 5,80; Cl 10,25; N 4,05

Hallado % = 51,92; 5,60; 10,41; 4,03

20. En la gráfica anexa se indican las concentraciones de norepinefrina en el cerebro de la rata después de transcurridos diversos periodos de tiempo desde la administración de L-DOPA y Z. 2063 (éster metílico de beta-(3,4 diacetoxifenil)-L-alanina). La ordenada representa norepinefrina en ng/mg y la abscisa los minutos transcurridos después

25. de la administración. \*-----\* significa L-DOPA; 0-----0 significa Z. 2063 y ----- significa testigos.

416936

- 98 -



TABLA 1

Determinación de la norépinefrina en el cerebro de la rata después del tratamiento oral con L-DOPA y Z.2063<sup>‡</sup>

| Minutos después del tratamiento | CONCENTRACION DE NOREPINEFRINA (ng/mg) EN EL CEREBRO DE LAS RATAS |                       |             |              |            |            | Z. 2063 (1 g/kg de L-DOPA) |                       |               |          |                      |       |          |
|---------------------------------|---|-----------------------|-------------|--------------|------------|------------|----------------------------|-----------------------|---------------|----------|----------------------|-------|----------|
|                                 | L-DOPA (1 g/kg)   |                       |             | ng total     |            |            | Peso del animal (g)        | Peso del cerebro (mg) | ng/mg         | ng total | Peso del cerebro (g) | ng/mg | ng total |
|                                 | Peso del animal (g)   | Peso del cerebro (mg) | ng/mg       |              |            |            |                            |                       |               |          |                      |       |          |
| 30                              | 22.0 ± 1.03   | 301 ± 3.7             | 0.26 ± 0.11 | 81.8 ± 3.59  | 27.5 ± 0.8 | 299 ± 5.8  | 0.35                       | 0.02                  | 106.1 ± 5.6   |          |                      |       |          |
| 60                              | 24.3 ± 1.18   | 296 ± 12.3            | 0.26 ± 0.2  | 78.8 ± 5.43  | 26.6 ± 0.6 | 311 ± 7.0  | 0.37                       | 0.02                  | 117.0 ± 7.9   |          |                      |       |          |
| 120                             | 24.5 ± 0.46   | 302 ± 9.2             | 0.28 ± 0.01 | 85.6 ± 4.55  | 28.3 ± 0.4 | 280 ± 17.8 | 0.45                       | 1.02                  | 129.9 ± 11.17 |          |                      |       |          |
| 240                             | 25.1 ± 1.33   | 288 ± 7.7             | 0.32 ± 0.01 | 95.0 ± 5.5   | 27.7 ± 0.8 | 285 ± 4.6  | 0.63                       | 0.02                  | 162.7 ± 18.5  |          |                      |       |          |
| 480                             | 25.8 ± 0.53   | 298 ± 6.8             | 0.33 ± 0.1  | 101.7 ± 2.82 | 24.9 ± 0.6 | 299 ± 9.8  | 0.53                       | 0.03                  | 160.6 ± 9.3   |          |                      |       |          |
| Con-<br>troles                  | 24.4 ± 0.4  | 283 ± 7.9             | 0.28 ± 0.01 | 84.76 ± 3.54 |            |            |                            |                       |               |          |                      |       |          |

Gada valor representa el valor medio ± tolerancia obtenido de 5 animales

<sup>‡</sup> Z2063 = éster metílico de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina.



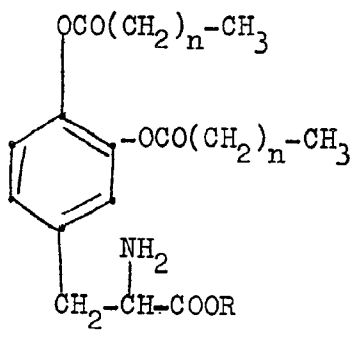
416936

NOTA

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 27.797 A/72. del 2-8-72.

- 5. 1.- Un procedimiento para preparar ésteres de beta-(3,4-dialcaniloxifenil)-L-alaninas de la fórmula general.

10.



Forma I

- 15. en la que
  - n es un número entero comprendido entre 0 y 2, y
  - R es CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,
- 20. y, cuando sea apropiado, sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos e inorgánicos atóxicos, caracterizado porque se hace reaccionar el éster metílico o etílico de beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina con un agente de acilación apropiado y porque se salifica, cuando sea apropiado, el éster de beta-(3,4-dialcaniloxifenil)-L-alanina obtenido con un ácido orgánico o inorgánico atóxico.
- 25.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el éster metílico o etílico de beta-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina se forma

Handwritten mark or signature at the bottom left.

416936

- 8 -



previamente o se forma directamente en el mismo seno de la masa reaccional.

5. 3.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el agente de acilación es el haluro de acetilo y porque la reacción se efectúa en presencia de ácido acético glacial.

10. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el clorhidrato de beta-(3,4-diacetoxifenil)-L-alanina formado se separa de la mezcla reaccional por la adición de éter etílico y porque la base correspondiente se prepara por tratamiento de dicho clorhidrato con una base apropiada.

15. 5.- Un procedimiento para preparar ésteres de beta-(3,4-dialcaniloxifenil)-L-alaninas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 Julio 1973

p.a.

JAIME ISERN

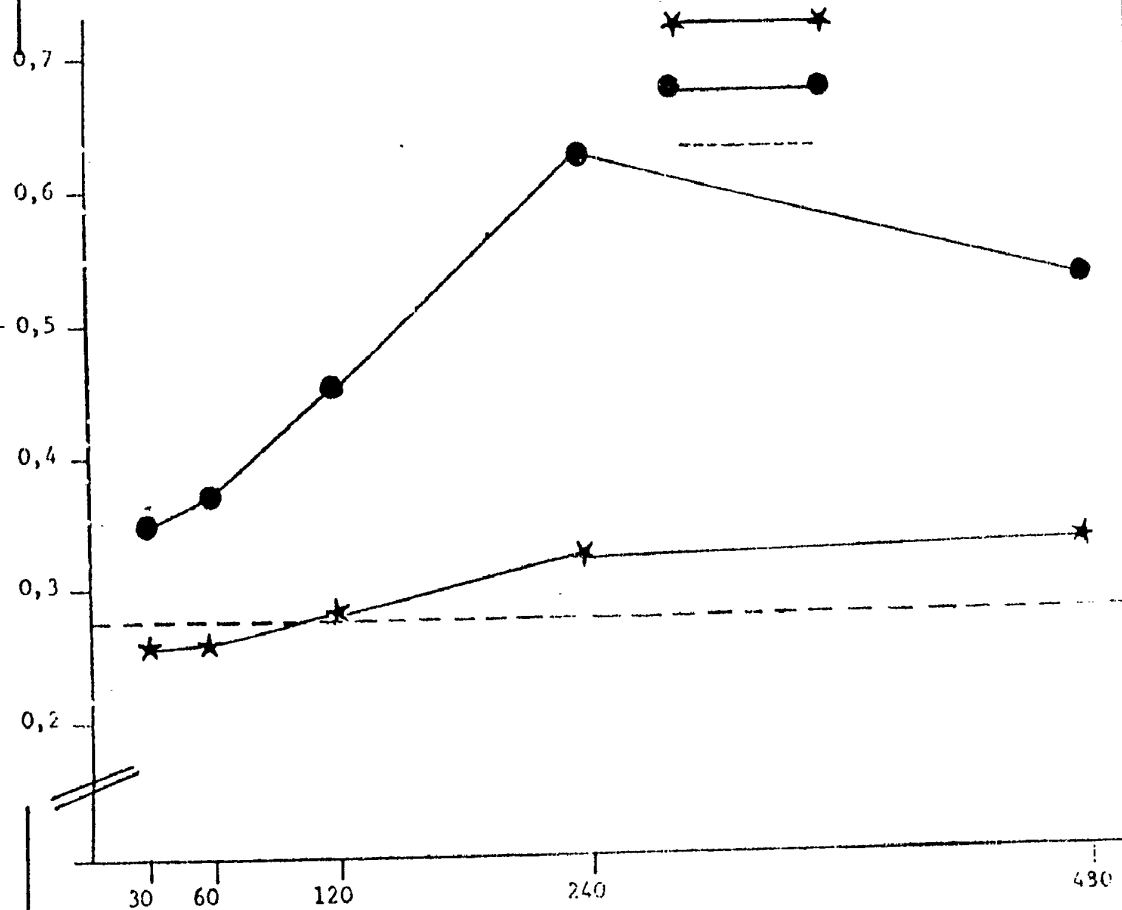
p.p.

  
Firmado: JOSE F. NIETO

416936

416936

FIGURA 1



MADRID, a

p. a.

JAIME ISERN

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO