

Int. Cl.²: C07D//A61K

Nº 430.320

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia : 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey 07065 Estados Unidos.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE DIHIDROXIFENI-
LALANINA.

Prioridad: de las solicitudes de patente estadu-
nidenses Nº 400.609 del 25-9-73 y
Nº 482.102 del 25-6-74.

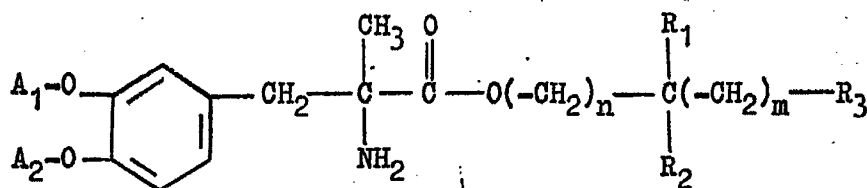
1 Esta invención se refiere a una clase nueva y útil de compuestos y al uso de los mismos en el tratamiento de la hipertensión. Más especialmente, se refiere a derivados de α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina.

5 Se ha sugerido en la técnica que diversos compuestos de alanina pueden ser útiles en el tratamiento de la hipertensión (véase la patente estadounidense 2.868.818). Además, se sabe que la hipertensión es preferiblemente tratada con la L- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina ya que la forma D del compuesto es terapéuticamente inerte y solamente la forma L es terapéuticamente activa. La separación de la forma D reduce la toxicidad y aumenta la eficacia (véase la patente estadounidense 3.344.023 y la patente inglesa 936.074). El isómero L de la α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina es comúnmente
10 denominado L- α -metildopa o metildopa. También se sabe que los ésteres alquílicos de L- o DL- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina son útiles en el tratamiento de emergencia de la hipertensión por administración parenteral (véase la patente estadounidense 3.230.143). Ahora se ha encontrado que otros
15 ésteres y derivados de DL- o L- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina con estructuras específicas también son activos en el tratamiento de la hipertensión, constituyendo así compuestos alternativos para dicho tratamiento. También se ha encontrado que algunos de los nuevos compuestos poseen una actividad
20 mucho mayor y, por lo tanto, requieren una dosis menor que
25

1 los compuestos conocidos.

Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar una nueva y útil clase de compuestos que son activos en el tratamiento de la hipertensión. Otro objeto es proporcionar un grupo más activo de compuestos para el tratamiento de la hipertensión. Todavía otro objeto es proporcionar un método de producción de dichos compuestos. Otro objeto es proporcionar un método de tratamiento de la hipertensión mediante el uso de los nuevos compuestos. Otro objeto es proporcionar una nueva y útil composición para el tratamiento de la hipertensión. Otros objetos resultarán evidentes a medida que transcurra la descripción de la invención.

Estos objetos se consiguen mediante esta invención que proporciona un compuesto de fórmula:



20 donde

n es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3;

A₁ y A₂ son individualmente hidrógeno o un grupo alcanoilo inferior;

25

R₁ y R₂ son individualmente hidrógeno o alquilo de 1 a 3

1

átomos de carbono y

R_3 está seleccionado entre el grupo formado por:

5

(A) un radical heterocíclico, monocíclico o bicíclico, conteniendo de 3 a 12 átomos de carbono en el núcleo y 1 o 2 heteroátomos en el núcleo seleccionados entre N y S, siendo N por lo menos uno de ellos, y conteniendo cada anillo de dicho radical heterocíclico de 5 a 6 miembros y

10

(B) el radical $X-R_4$

donde X es -O-, -S- o -NH- y

R_4 contiene hasta 21 átomos de carbono y es

15

(1) un radical hidrocarburo o (2) un radical acilo de un ácido carboxílico orgánico, acíclico o monocíclico, conteniendo

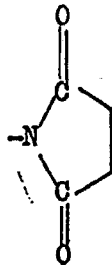
no más de un heteroátomo en el anillo,

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

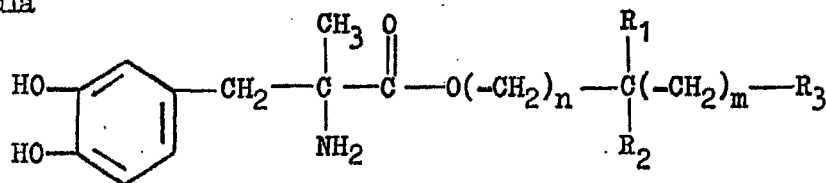
En una realización preferida de esta invención, n y m son 0 o 1, A_1 y A_2 son hidrógeno, R_1 y R_2 son hidrógeno o metilo y R_3 es el anillo heterocíclico

25



1 que puede estar sustituido con grupos alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono o R_3 es $-X-R_4$, donde X es $-O-$ o $-NH-$ y R_4 es un radical acilo procedente de un ácido alca- noico que contiene de 2 a 5 átomos de carbono.

5 Esta invención proporciona además un éster del isó- mero L de un aminoácido, esencialmente exento del isómero D, de fórmula



o una sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable, donde n, m, R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anterior- mente. Con respecto al isómero L, debe observarse que el átomo de carbono asimétrico es el que contiene el grupo amino y el grupo metilo en la porción ácida de la molécula. Es esta porción de la molécula la que se considera en la configura- ción L. Obsérvese que la configuración L se refiere a la con- figuración estereo y no a la rotación óptica, aunque en este caso la configuración estereo L es la forma l o levógira del isómero óptico. Sin embargo, también debe observarse que, en algunos casos, cuando R_1 y R_2 son grupos diferentes, el átomo de carbono al que están unidos es también un átomo de car- bono asimétrico y, por lo tanto, puede existir en la configura- ción L o D. Como se señala más adelante, ambos isómeros de es

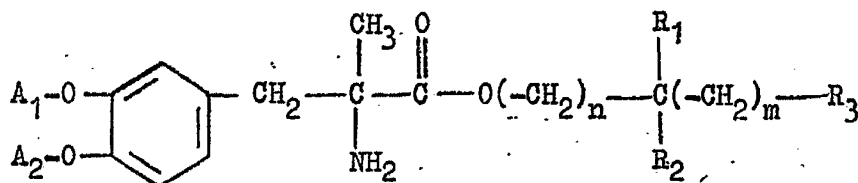
15

20

25

1 ta porción del compuesto son activos. Como también se indi-
 ca, estos estereoisómeros han sido separados pero su configu-
 ración estereo no ha sido determinada de manera que se denomi-
 nan simplemente isómeros α y β . En cualquier caso, ambos isó-
 5 meros α y β son activos independientemente de su configura-
 ción estereo.

Esta invención proporciona además un método de trata-
 miento de la hipertensión en un animal hipertenso, que consis-
 te en administrar al animal una cantidad terapéuticamente efec-
 10 tiva de un compuesto de fórmula

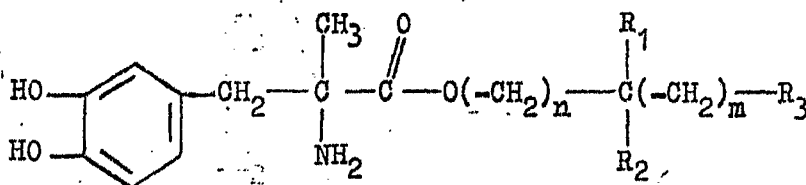


15 o una sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente
 aceptable, donde n , m , A_1 , A_2 , R_1 , R_2 y R_3 son los definidos
 anteriormente.

En el tratamiento de la hipertensión, los compuestos
 de esta invención se administran generalmente en proporciones
 20 del orden de 0,005 a 300 mg/kg de peso corporal del animal y
 preferiblemente del orden de 0,05 a 100 mg/kg. En otra reali-
 zación todavía más preferida, los compuestos se administran
 en proporciones del orden de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal
 del animal. En este aspecto, debe observarse que la dosis de-
 25 be ser ajustada de acuerdo con la actividad del compuesto, la

1 respuesta deseada en la reducción de la presión sanguínea
y también el peso del animal. Dentro de los intervalos da-
dos anteriormente, los compuestos más activos se administra-
rán a los dosis menores y los menos activos a las dosis más
5 altas.

Esta invención también proporciona un método de tra-
tamiento de la hipertensión en un animal hipertenso, que
consiste en administrar al animal una cantidad terapéutica-
mente efectiva de un éster del isómero L de un aminoácido,
esencialmente exento del isómero D, de fórmula:

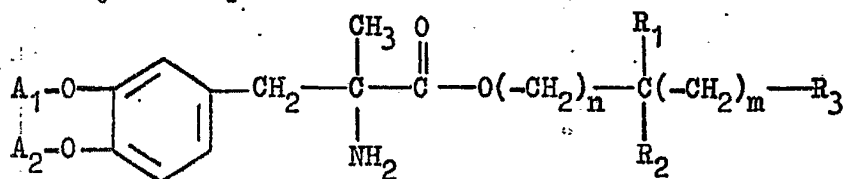


15 o una sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente
aceptable, donde n, m, R₁, R₂ y R₃ son los definidos anterior-
mente.

20 Cuando el isómero L de un compuesto de esta invención
se administra en ausencia esencial del isómero D, la dosis
requerida del isómero L es aproximadamente la mitad de la
del racemato, ya que el isómero D es terapéuticamente inac-
tivo. Sin embargo, la actividad de los compuestos de esta in-
vención varía hasta cierto punto y, por lo tanto, el racema-
to de uno de los compuestos menos activos de esta invención
25 puede requerir una dosis varias veces superior a la de un com-

1 puesto más activo. En general, los compuestos se administrarán dentro de las dosis antes determinadas.

 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente inerte, farmacéuticamente
5 aceptable y un compuesto de fórmula

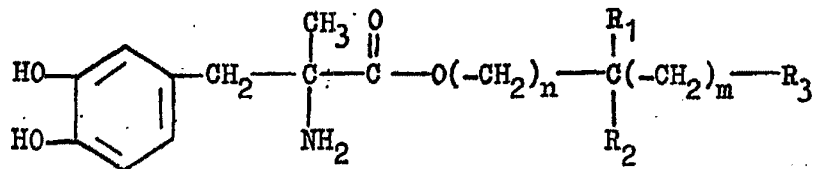


10 o una sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable, donde n, m, A₁, A₂, R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente.

 En una forma de dosificación unitaria de la composición de esta invención, el compuesto activo se encuentra generalmente en la composición en cantidades que oscilan aproximadamente entre 1 mg y 2000 mg, preferiblemente entre unos
15 5 mg y 1000 mg. En una realización todavía más preferida, el compuesto activo está presente en cantidades del orden de 10 mg a 500 mg. La dosis unitaria del compuesto puede ser
20 administrada en forma de una dosis única de acción lenta o puede ser administrada en varias dosis pequeñas a lo largo del día, generalmente de 2 a 8 dosis individuales.

 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y un éster del isómero L de un aminoácido, esencialmente
25

1 exento del isómero D, de fórmula



5

o una sal de adición de ácido del mismo, farmacéuticamente aceptable, donde n, m, R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente.

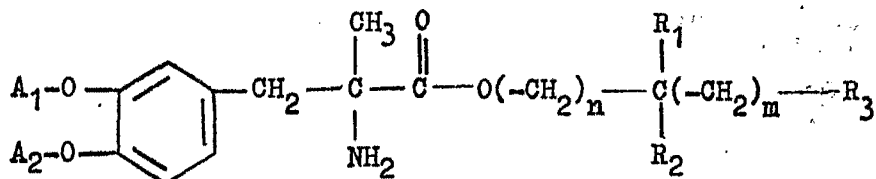
10

Como en el método de tratamiento, se requieren dosis reducidas del isómero L esencialmente exento del isómero D en comparación con el racemato. Sin embargo, la diferencia de actividad de los diversos compuestos requiere el uso de dosis diferentes. En algunos casos, unos compuestos son muchas veces más activos que otros y, así, el racemato de uno puede requerir una dosis incluso menor que el isómero L de un segundo compuesto. En general, sin embargo, las dosis estarán comprendidas dentro de los límites antes indicados.

15

Este invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

20



(I)

25 donde

25

n es 0, 1, 2 o 3;

1

m es 0, 1, 2 o 3;

A₁ y A₂ son individualmente hidrógeno o un grupo alcanoílo inferior;

5

R₁ y R₂ son individualmente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y

R₃ está seleccionado entre el grupo formado por:

(A) un radical heterocíclico, monocíclico o bicíclico, conteniendo de 3 a 12 átomos de carbono en el núcleo y 1 o 2 heteroátomos en el núcleo seleccionados entre N y S, siendo N por lo menos uno de ellos y conteniendo cada anillo de dicho radical heterocíclico de 5 a 6 miembros y

(B) el radical X-R₄

donde X es -O-, -S- o -NH- y

10

15

R₄ contiene hasta 21 átomos de carbono y es (1) un radical hidrocarburo o (2) un radical acilo de un ácido carboxílico orgánico, acíclico o monocíclico, conteniendo no más de un heteroátomo en el anillo,

20

o una sal de adición de ácido del mismo, cuyo procedimiento consiste en:

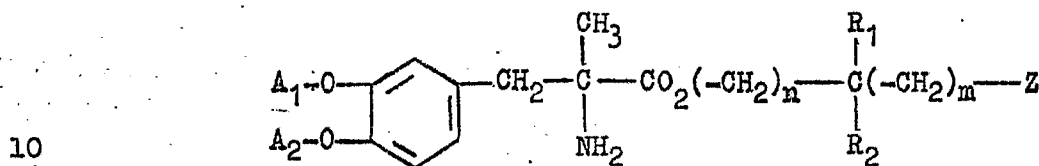
(a) hidrolizar o reducir un derivado de ácido de fórmula

25

1 donde Y es $-\text{COOH}$, $-\text{CO}$ -halógeno o una sal de ácido carbo-
 xílico y n, m, A_1 , A_2 , R_1 , R_2 y R_3 son los definidos ante-
 riormente y X_1 es hidroxilo, metal alcalino-O-, halógeno
 o un grupo $-\text{SO}_3$ -sustituído; o

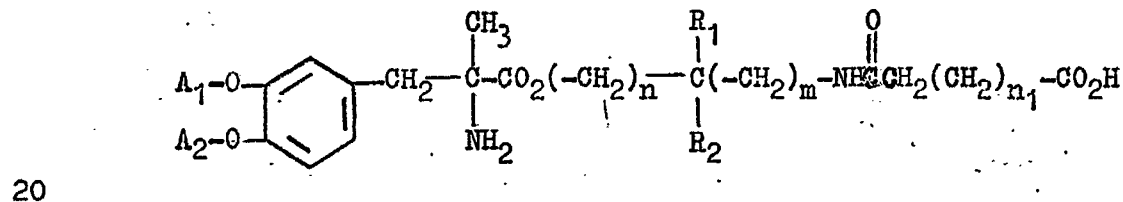
5 (c) reducir un compuesto de Fórmula I donde R_3 con-
 tiene uno o más grupos reducibles; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15 donde n, m, A_1 , A_2 , R_1 y R_2 son los definidos anteriormen-
 te y Z es $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, halógeno, un grupo $-\text{SO}_3$ -sustituído o
 $-\text{NH}_2$, con un agente acilante; $R_3\text{-H}$ o R_3 -metal alcalino,
 donde R_3 es el definido anteriormente o

(e) ciclar un compuesto de fórmula

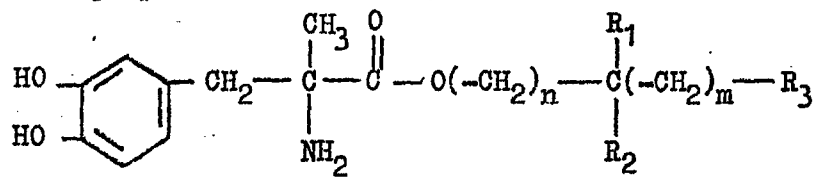


25 donde n_1 es 1, 2 o 3; A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , n y m son los defi-
 nidos anteriormente, con un agente acilante,
 y, si se desea, separar los estereoisómeros mediante (1)
 cristalización fraccionada de un estereoisómero de la so-
 lución o (2) formación de diastereómeros con un ácido ópti-

1 camente activo y cristalización de uno de los diastereóme-
ros de la solución.

Esta invención proporciona además un procedimiento
para la preparación de un compuesto de fórmula

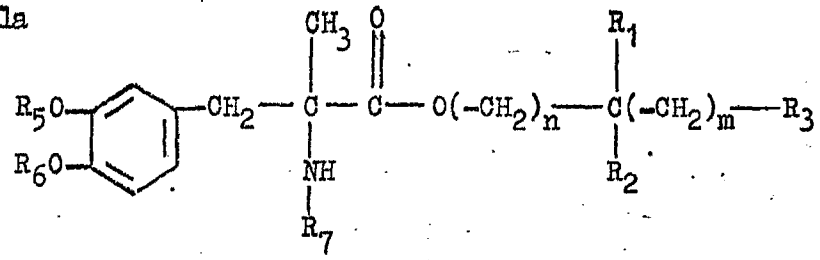
5



10

o una sal de adición de ácido del mismo, donde n, m, R₁, R₂
y R₃ son los definidos anteriormente, cuyo procedimiento con-
siste en hidrolizar o reducir un derivado de ácido de fór-
mula

15

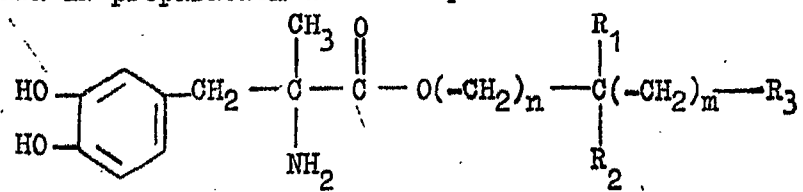


20

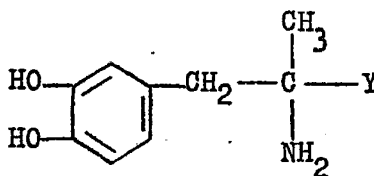
o una sal de adición de ácido del mismo, donde R₅, R₆ y R₇
son individualmente hidrógeno o un grupo de bloqueo, siendo
por lo menos uno de ellos un grupo de bloqueo. La hidrólisis
o reducción se realiza en condiciones convencionales.

Esta invención proporciona además un procedimiento
para la preparación de un compuesto de fórmula

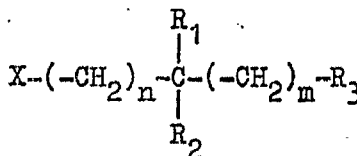
25



1 o una sal de adición de ácido del mismo, donde n, m, R₁, R₂
 y R₃ son los definidos anteriormente, cuyo procedimiento
 consiste en esterificar un derivado de ácido de fórmula



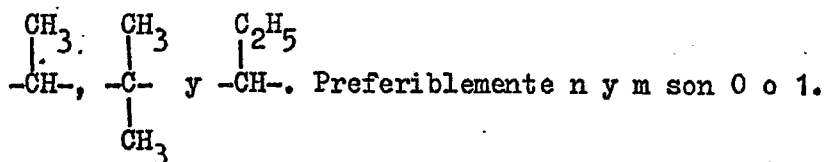
o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto
 de fórmula:



15 donde Y es -COOH, -CO-halógeno o una sal de ácido carboxíli-
 co y n, m, R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente y X
 es hidroxilo, metal alcalino-O-, halógeno o un grupo -SO₃-
 sustituido. La esterificación se lleva a cabo en condiciones
 de reacción convencionales.

20 En una realización preferida de esta invención, el pro-
 cedimiento se efectúa con la porción aminoácido de la molé-
 cula en la configuración estereo L.

Las expresiones "(-CH₂)_n" y "(-CH₂)_m" también incluyen
 los radicales alquileo de cadena ramificada tales como



1

La terminología "un ... monocíclico o bicíclico... de 5 a 6 miembros" significa que los compuestos contienen uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, con un átomo opcional de azufre en el anillo y de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los compuestos contienen además uno o dos anillos de 5 o 6 miembros en cada uno de ellos y los anillos pueden estar sustituidos con grupos tales como halógeno, hidroxilo, amino u otros grupos de este tipo.

5

10

La terminología " R_4 contiene hasta 21 átomos de carbono... un heteroátomo" significa que R_4 contiene un total de 1 a 21 átomos de carbono y es un radical hidrocarburo o un radical acilo de fórmula $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ donde R es un radical acíclico o monocíclico con no más de un heteroátomo. Como se

15

señala más adelante en los ejemplos, el grupo R puede ser un grupo alquilo, un radical heterocíclico o cualquier otro radical de este tipo. La naturaleza de este grupo R no resulta crítica y puede variar entre amplios límites.

20

La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" es una expresión muy conocida en la técnica e incluye los compuestos que se preparan por reacción de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico. Incluye los hidroclozuros, hidrobromuros, las sales con ácido sulfúrico y similares.

25

La frase "el isómero L de un aminoácido, esencialmente

1 exento del isómero D" significa que el isómero D está presente en cantidades no superiores al 10 % aproximadamente. Sin embargo, es conveniente que el isómero D se encuentre prácticamente ausente de la composición. En los ejemplos
5 que siguen, cuando se designa el isómero L, el compuesto contiene prácticamente un 100 % (es decir, más del 99 %) de configuración L.

10 El término "grupo de bloqueo" significa cualquier grupo que proteja a los grupos amino o hidroxilo durante la reacción. Entre los grupos de bloqueo adecuados para el átomo de nitrógeno se encuentran el carbobenciloxi, para-metoxi-carbobenciloxi, trifluoracetilo, HCl y similares. Los grupos de bloqueo adecuados para el grupo hidroxilo son el difenilcetal para ambos grupos hidroxilo y el acetilo y carbobenciloxi para los grupos hidroxilo individuales así como
15 otros radicales de este tipo. El sustituyente en el "grupo $-SO_3-$ sustituido" puede ser prácticamente cualquier radical ya que estos grupos son fácilmente separados durante la reacción de esterificación y la naturaleza del grupo no es crítica en
20 absoluto.

El término "grupos reducibles" significa cualquier grupo que pueda ser sustituido por el átomo de hidrógeno o que pueda ser parcial o completamente saturado con hidrógeno. Estos grupos son $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ -halógeno, $-NO_2$, $-CN$ y
25 similares.

1 La expresión "agente acilante" designa un derivado de
ácido carboxílico activado tal como un anhídrido de ácido
carboxílico (incluidos los anhídridos mixtos) a un compues-
to de fórmula $R_8-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-X_2$ donde R_8 es un radical orgánico y X_2

5
es un grupo fácilmente separable con halógeno, p-nitrofenoxi,
fenoxi o similares.

10 Cuando se forman mezclas racémicas de acuerdo con la
síntesis de esta invención, algunas veces es conveniente se-
parar las mezclas en sus isómeros L y D. Los isómeros pue-
den ser separados en cualquier momento de la síntesis y en
la mayoría de los casos es conveniente separarlos antes de
formar el producto final. En otros casos, (como cuando R_1
y R_2 son grupo diferentes y el radical ácido se encuentra
15 en la configuración L), se forma como producto final una
mezcla de diastereómeros y estos pueden ser separados direc-
tamente por cristalización o por formación de derivados sim-
ples con cristalización. Sin embargo, es preferible com-
mucho comenzar con el isómero deseado (es decir, el isómero L)
20 cuando se desea obtener un isómero único. También es posible
formar un diastereómero de las mezclas racémicas formadas de
acuerdo con esta invención para efectuar la separación. En
estos casos, puede utilizarse un ácido ópticamente activo
como el ácido tartárico, el ácido 10-canforsulfónico, el
25 ácido málico, el ácido piroglutámico, el ácido metoxiacético

1 y similares. La selección del ácido particular puede hacerse a voluntad y resultará evidente para los expertos en la técnica.

5 Los compuestos de esta invención pueden ser utilizados en forma de composiciones preferiblemente administradas como dosis unitarias tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, soluciones o suspensiones orales y similares. Para preparar composiciones sólidas como tabletas, el
10 ingrediente activo principal se mezcla con los ingredientes convencionales de formación de tabletas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido estearico, estearato magnésico, fosfato dicálcico, gomas y materiales fraccionadamente similares como diluyentes o excipientes
15 farmacéuticos. Las tabletas o píldoras de las nuevas composiciones pueden ser laminadas o mezcladas de otra forma para formar una dosis que presenta las ventajas de un acción prolongada o retardada o de una acción sucesiva prede-
20 terminada de las medicaciones envueltas. Por ejemplo, la tableta o píldora puede contener un componente de una dosis interna y un componente de una dosis externa, encontrándose este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que
25 sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea

1 retardada su liberación. Pueden utilizarse diversos materia-
les para estas capas o recubrimientos entéricos, comprendien-
do dichos materiales diversos ácidos poliméricos o mezclas
de ácidos poliméricos con materiales como la goma laca, go-
5 ma laca y alcohol cetílico, acetato de celulosa y similares.
Un recubrimiento entérico especialmente ventajoso es el cons-
tituido por un copolímero de estireno y ácido maleico junto
con materiales conocidos que contribuyen a las propiedades
entéricas del recubrimiento. Los compuestos también son
10 útiles cuando se administran en forma de supositorios o con
un penetrante tal como el dimetilsulfóxido.

Las formas líquidas a las que puede incorporarse
la nueva composición de esta invención para su administra-
ción son las emulsiones adecuadamente aromatizadas con acei-
15 tes comestibles como aceite de algodón, aceite de sésamo,
aceite de coco, aceite de cacahuet y similares, así como eli-
xires y vehículos farmacéuticos semejantes. Los agentes dis-
persantes o suspensores adecuados para las suspensiones acu-
sas son las gomas naturales y sintéticas como las de traga-
20 canto, arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa só-
dica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina y simi-
lares. Para uso parenteral se requieren suspensiones o so-
luciones estériles. También son muy interesantes para uso
25 por inyección los preparados isotónicos que contienen pre-
servativos adecuados.

1

El término forma de dosis unitaria utilizado en la memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los animales de sangre caliente, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el diluyente, excipiente o vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las nuevas dosis unitarias de esta invención están dictadas y dependen directamente de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico particular que ha de conseguirse y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de formulación de estos materiales activos para uso terapéutico en animales de sangre caliente, como se describe con detalle en esta memoria. Como ejemplos de dosis unitarias orales adecuadas de acuerdo con esta invención citaremos las tabletas, cápsulas, píldoras, bolsitas de polvos, gránulos, sellos, sobres, cucharaditas, cuentagotas, ampollas, viales, múltiples segregados de cualquiera de los anteriores y otras formas que se describen aquí.

5

10

15

20

25

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la invención y no para limitarla en modo alguno. Todas las partes son partes en peso salvo indicación en contrario. El término "presión reducida" empleado en los siguientes ejemplos se refiere a 15 a 25 mm.Hg a 25-35°C (salvo indicación en contrario). Cuando se emplea una presión reducida para sepa-

1 rar un disolvente, el producto resultante con frecuencia
es un solvato y, por lo tanto el ejemplo se refiere a la
formación de un producto "concentrado" aunque todo el di-
solvente se haya separado con excepción del que queda com-
5 binado con el producto.

EJEMPLO 1

A. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-difenilmetilendio-
xifenil)-2-metilalanina

10 Una mezcla de 19,3 g (0,0777 moles) de hidrocioruro
de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina (hidrocioruro
de L- α -metildopa) y 37 g (0,156 moles) de diclorodifenilme-
tano se sumerge con lenta agitación en un baño de aceite pre-
calentado a 190°C. Una vez iniciada la reacción, como indica
un intenso desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se
15 agita rápidamente durante 6 minutos a 190°C, se saca del ba-
ño de aceite caliente y se deja enfriar a 25-30°C. Se combi-
nan los productos crudos de 12 operaciones, se suspenden con
3 litros de éter dietílico, se filtra, se lava con 2 litros
adicionales de éter dietílico y se seca a 30°C bajo una pre-
20 sión de 50 mm. La recristalización se realiza disolviendo el
producto en etanol y añadiendo acetato de etilo para preci-
pitar el producto. Así se obtienen 255 g (66,4 %) de hidro-
cloruro de L-3-(3,4-difenilmetilendiooxifenil)-2-metilalani-
na, p.f. 267-268°C (desc.).

25 Análisis para $C_{23}H_{21}NO_4 \cdot HCl$:

1

Calculado : C, 67,07; H, 5,39; N, 3,40

Encontrado: C, 66,91; H, 5,29; N, 3,34

B. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina

5

Una mezcla de 175 g (0,425 moles) de hidrocloreuro de L-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 1750 ml de acetona y 1750 ml de agua, se agita bajo nitrógeno a una temperatura inferior a 10°C mientras el pH se ajusta a 12,0 mediante la lenta adición de una solución de hidróxido sódico al 10 %. Se añaden gota a gota 93 g (0,545 moles) de cloruro de carbobenciloxi, durante 5-7 minutos, a la mezcla de reacción a 20-30°C acompañada de la adición simultánea de una solución de hidróxido sódico al 10 % para mantener un pH de 12,0-12,2. Una vez completada la adición del cloruro de carbobenciloxi, la mezcla de reacción se agita a 25-30°C durante 3 horas. Después se separa la mayor parte de la acetona a presión reducida y 25-35°C para precipitar la sal sódica del derivado N-carbobenciloxi deseado. La sal sódica se extrae en 1,5 litros de acetato de etilo, se lava con 200 ml de solución de hidróxido sódico al 5 % y 200 ml de una solución saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato magnésico. Después de añadir 17,5 g de carbón decolorante y filtrar a través de una capa de sulfato magnésico, los disolventes se separan a presión reducida y 25-35°C. El residuo se suspende dos veces con 1 litro de

10

15

20

25

1 una solución de 20 % de éter etílico y 80 % de hexano (en vo-
lumen) y se filtra para dar la sal sódica del derivado N-
carbobenciloxi deseado. Esta sal sódica se disuelve en 1,5
litros de acetato de etilo, se enfría a 10°C y se acidula
5 a pH 2 con ácido clorhídrico 6N. El extracto en acetato de
etilo se lava con 200 ml de una solución saturada de cloru-
ro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se
concentra a presión reducida y 25-35°C. El derivado N-carbo-
benciloxi se seca de nuevo a 25-30°C y 0,2-0,3 mm Hg para
10 dar 169 g (78,0 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilme-
tilendioxifenil)-2-metilalanina.

C. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilen-
dioxifenil)-2-metilalaninato de succinimidometilo

15 Una solución de 13,5 g (0,0265 moles) de L-N-car-
bobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina,
2,7-g (0,027 moles) de trietilamina y 5,19 g (0,029 moles)
de N-bromometilsuccinimida en 35 ml de dimetilformamida se-
ca, se agita a 25-30°C durante 16 horas. La mezcla de reac-
ción se vierte en 400 ml de agua de hielo y el producto se
20 extrae en 200 ml de una mezcla al 50 % de cloroformo y 50 %
de éter dietílico (en volumen). El extracto orgánico se lava
con 50 ml de una solución diluída de carbonato sódico (5 %)
y 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y después
se seca sobre sulfato magnésico anhidro para separar el agua.
25 Después de filtrar y concentrar a presión reducida, el resi-

1 ve en 25 ml de etanol absoluto, se trata con 5 ml de una
solución etanólica de cloruro de hidrógeno anhidro 9,6N
y se concentra a presión reducida para dar 2,5 g (62,7 %)
de hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
5 metilalaninato de succinimidometilo, homogéneo por cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente, 30 % de metanol-70 % de benceno (en volumen) como disolvente] con un Rf observado de 0,5.

Análisis para $C_{15}H_{18}N_2O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$:

Calculado : C, 47,81; H, 5,62; N, 7,44

Encontrado: C, 48,09, H, 5,74; N, 7,42

EJEMPLO 2

A. Preparación de N-(1-cloroetil)succinimida

15 Se disuelven 50,0 g (0,40 moles) de N-vinilsuccinimida en 1000 ml de tetracioruro de carbono, se añaden 5,20 g (0,020 moles) de cloruro estámico y la mezcla se agita mientras se satura con cloruro de hidrógeno durante 6 horas a 20-30°C. Al cabo de 24 horas, la mezcla se satura de nuevo con cloruro de hidrógeno durante hora y media. Transcurridas 48 horas, se decanta la solución y la goma residual se
20 lava con 10 porciones de 100 ml de tetracioruro de carbono. Los extractos combinados se suspenden con 10 g de tierra de diatomeas, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida hasta 400 ml aproximadamente. Se filtra la N-(1-
25 cloroetil)succinimida y se seca a 20-30°C bajo presión re-

1 ducida para dar 38,4 g (59 %) de un sólido blanco que funde a 83,5-84,5°C.

B. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo.

5 Se agita a 95° durante 19 horas una mezcla de 30,66 g (0,060 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 9,70 g (0,060 moles) de N-(1-cloroetil)succinimida, 6,07 g (0,060 moles) de trietilamina y 75 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se vierte en 750 ml de agua y el producto se extrae en tres porciones de 500 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con tres porciones de 300 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 %, después tres veces con 300 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, la solución se trata con 5 g de carbón activo, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 37,90 g (99 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo como mezcla de isómeros diastereoméricos (α y β).

10

15

20

C. Preparación de hidrocloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo

25 Una suspensión de 20,18 g (0,032 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo en 275 ml de una mezcla de 25 %

1 de etanol absoluto y 75 % de acetato de etilo (en volumen)
se hidrogena con 8,5 g de catalizador de paladio al 10 %
en carbón, a una presión inicial de 40 psi y a la tempera-
5 y el filtrado se evapora a presión reducida a 30-40°C. El
residuo se disuelve en 250 ml de una solución al 10 % de
etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen) y se agita
con 20 ml de una solución saturada de carbonato sódico y
aproximadamente 30 g de carbonato sódico anhidro durante
10 minutos. Después de filtrar, el filtrado se seca sobre
sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a seque-
dad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 130 ml
de cloroformo seco, se enfría la solución en un baño de
hielo y se satura con cloruro de hidrógeno durante 15 minu-
15 tos. Se recoge el sólido, se lava por suspensión en 100 ml
de éter anhidro tres veces y después se suspende en 300 ml
de acetato de etilo bajo nitrógeno, en un matraz tapado, a
la temperatura ambiente, durante toda la noche. Se recoge
el hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina-
20 to de α -succinimidoetilo, se agita con 300 ml de hexano du-
rante 2 horas y se seca en un desecador a vacío sobre CaCl_2
para dar 8,32 g (62 %) de hidrocloreuro en forma de mezcla
de los isómeros α y β , Rf observado = 0,7 por cromatografía
en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente, disolven-
25 te de 50 % de metanol-50 % de benceno (en volumen)].

1

Análisis para $C_{16}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}CH_3CO_2C_2H_5$:

Calculado : C, 51,86; H, 6,05; N, 6,7

Encontrado: C, 51,98; H, 5,87; N, 6,65

EJEMPLO 3

5

A. Separación de los isómeros de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo

10

Se disuelven 150,5 g de la mezcla de isómeros diastereoméricos del Ejemplo 2 en una mezcla a ebullición de 1200 ml de benceno y 100 ml de metanol absoluto, se filtra y el filtrado se concentra hasta un volumen de 700 ml aproximadamente. Se añaden 100 ml de metanol absoluto a la solución, que después se diluye hasta turbidez con 1000 ml de hexano, se siembra y se rascan las paredes para inducir la cristalización. La mezcla se enfría a 5°C durante unas 16 horas y el isómero α cristalino puro se recoge entonces, se lava por suspensión en 200 ml de una mezcla 50:50 en volumen de benceno y hexano y se seca a 70°C. El producto pesa 68,1 g y funde a 185,5-191°C. Una muestra analítica funde a 199,5-201,5°C después de dos recristalizaciones adicionales.

15

20

Análisis para $C_{37}H_{34}N_2O_8$:

Calculado : C, 70,02; H, 5,40; N, 4,41

Encontrado: C, 70,22; H, 5,52; N, 4,29.

25

Las aguas madres y los líquidos de lavado combina-

1 dos del isómero α se evaporan a sequedad bajo presión reducida a 60°C para dar 79,3 g del isómero β en forma de aceite muy viscoso.

5 B. Preparación de dihidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo (isómero β)

Una solución de 10,0 g (0,016 moles) de L-N-carbo-
benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendiooxifenil)-2-metilalaninato
de α -succinimidoetilo (isómero β) en 140 ml de una solución
10 al 25 % de etanol absoluto y 75 % de acetato de etilo (en
volumen) se hidrogena con 4,2 g de catalizador de paladio al
10 % en carbón, a una presión inicial de 40 psi ($2,8 \text{ kg/cm}^2$)
y a la temperatura ambiente, durante 20 horas, hasta que la
absorción de hidrógeno es completa. Se filtra el catalizador
15 bajo nitrógeno, se acidula el filtrado con 2,0 ml de cloruro
de hidrógeno etanólico 9,4N y se evapora a sequedad bajo presión
reducida a $30-40^{\circ}\text{C}$. El residuo sólido amorfo se disuelve
en 50 ml de etanol caliente al 95 % (5 % de agua), se filtra
y el filtrado se diluye hasta turbidez incipiente con
20 68 ml de éter anhidro, se siembra y se rascan las paredes para
inducir la cristalización. El producto se recoge y agita
en 300 ml de éter anhidro para separar cualquier difenilmetano.
Al cabo de una hora, se recoge el sólido y se seca a
25 70°C durante la noche para dar 3,7 g de un material que funde
a $123-126^{\circ}\text{C}$ (desc.). Por recristalización en 20 ml de eta-

1 nol al 95 % se obtienen 3,36 g (51 %) de dihidrato de hidro-
cloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -
succinimidoetilo (isómero β) en forma de dihidrato que fun-
5 de a 129-131°C (desc.) (secado a 70°C durante la noche), ho-
mogéneo por cromatografía en capa fina [placa de gel de sí-
lice fluorescente, disolvente 50 % de metanol-50 % de bence-
no (en volumen)], $R_f = 0,7$.

Análisis para $C_{16}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl \cdot 2H_2O$:

Calculado : C, 47,00; H, 6,16; N, 6,85

10 Encontrado: C, 46,85, 47,09; H, 6,12, 6,16; N,

N, 6,76, 6,61.

$[\alpha]_D^{240} = + 33,46^\circ$ (C = 1,5 CH₃OH).

EJEMPLO 4

15 A. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de α -succinimidoetilo (isómero α)

20 Una solución de 10,0 g (0,016 moles) de L-N-car-
bobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina-
to de α -succinimidoetilo (isómero α) en 140 ml de una solu-
ción al 25 % de etanol absoluto y 75 % de acetato de etilo
25 (en volumen) se hidrogena con 4,2 g de catalizador de pala-
dio al 10 % en carbón, a una presión inicial de 40 psi (2,8
kg/cm²) y a la temperatura ambiente, durante 27,5 horas, has-
ta que la absorción de hidrógeno es completa. Se añaden 2 ml
de una solución etanólica 9,4N de cloruro de hidrógeno anhi-
dro y el catalizador se separa por filtración a través de

1 una capa de tierra de diatomeas. Después de concentrar a
presión reducida, el residuo se extrae sacudiendo con 200 ml
de éter dietílico, dos veces con 200 ml de benceno y final-
mente dos veces con 200 ml de éter dietílico. El material
5 residual después de estas extracciones es el hidrocloruro
de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succini-
nidoetilo deseado (isómero α) en forma de solvato de éter
dietílico, $R_f = 0,7$ [cromatografía en capa fina de placa
de gel de sílice fluorescente, disolvente 50 % de metanol-
10 50 % de benceno (en volumen)] contaminado con 12 % de di-
fenilmetano.

$$[\alpha]_D^{24} = -18,75 \text{ (C = 1,68, CH}_3\text{OH)}.$$

EJEMPLO 5

15 A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendio- xifenil)-2-metilalaninato de 2-trifluoracetamidoetilo

Una solución de 5,09 g (0,010 moles) de L-N-carbo-
benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina,
1,01 g (0,010 moles) de trietilamina y 1,76 g (0,010 moles)
de N-(2-cloroetil)-2,2,2-trifluoracetamida en 20 ml de dime-
20 tilformamida seca se agita a 110°C durante 20 horas bajo ni-
trógeno. La mezcla de reacción enfriada se vierte en 500 ml
de agua de hielo y el producto se extrae en tres porciones
de 500 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se
lavan con 200 ml de agua; se secan (MgSO_4), se filtran y se
25 concentran hasta formar un aceite bajo presión reducida. El

1 aceite residual se redisuelve en 100 ml de acetato de etilo,
se extrae con dos porciones de 50 ml de una solución de hi-
dróxido sódico al 5 %, se lava con 50 ml de agua y se seca
5 sobre sulfato magnésico. Filtrando y concentrando a presión
reducida se obtienen 4,92 g de un aceite. Por cromatografía
de este aceite sobre 200 g de gel de sílice y elución con
una solución al 5 % de metanol en cloroformo, se obtienen
4,11 g (63,4 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilen-
dioxifenil)-2-metilalaninato de 2-trifluoracetamidoetilo en
10 forma de aceite, homogéneo por cromatografía en capa fina
[placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con 5 %
de metanol-95 % de cloroformo (en volumen)], Rf = 0,8.

B. Preparación de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de 2-trifluoracetamidoetilo

15 Una solución de 2,0 g (0,0031 moles) de L-N-carboben-
ciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de
2-trifluoracetamidoetilo en 125 ml de etanol absoluto y
1,0 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón se hidrogena
a la temperatura ambiente y a una presión inicial de 36
20 psi (2,5 kg/cm²) durante 5-2/3 horas hasta que la absorción
de hidrógeno es completa. El catalizador se separa por fil-
tración bajo nitrógeno a través de una capa filtrante de tie-
rra de diatomeas y el filtrado se concentra a presión redu-
cida a una temperatura de 20-30°C. El residuo se redisuelve
25 en 25 ml de etanol absoluto, se convierte en el hidrocloreuro

1 por adición de 2 ml de una solución etanólica 7,6N de clo-
ruro de hidrógeno anhidro y después se concentra a presión
reducida. El residuo se precipita dos veces disolviéndolo
5 en etanol y añadiendo éter etílico suficiente para pre-
cipitar el producto, dando 800 mg (66,6 %) de hidrocioruro
de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-trifluor-
acetamidoetilo en forma de solvato etanólico, homogéneo por
cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluores-
cente desarrollada con 50 % de metanol-50 % de cloroformo
10 (en volumen)], Rf = 0,8.

Análisis para $C_{14}H_{17}F_3N_2O_5 \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$:

Calculado : C, 44,40; H, 5,59; N, 6,47

Encontrado: C, 44,55; H, 5,29; N, 6,72

EJEMPLO 6

15 A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-di fenilmetilen-
dioxifenil)-2-metilalaninato de 2-nicotinamidoetilo

Una solución de 5,84 g (0,015 moles) de L-N-car-
benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina,
1,52 g (0,015 moles) de trietilamina y 2,77 g (0,015 moles)
20 de N-(2-cloroetil)nicotinamida en 20 ml de dimetilformamida
seca, se agita bajo nitrógeno a 95°C durante 20 horas. La
mezcla de reacción enfriada se vierte en 200 ml de agua de
hielo y el producto se extrae en tres porciones de 175 ml
de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con
25 100 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y

1 100 ml de agua y se secan sobre sulfato magnésico. Después
de filtrar, los disolventes se separan a presión reducida
para dar 6,28 g (85 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dife-
5 nilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de 2-nicotinamido-
etilo, homogéneo por cromatografía en capa fina [placa
de gel de sílice fluorescente desarrollada con una solución
de 20 % de metanol-80 % de benceno (en volumen)], Rf obser-
vado = 0,45.

10 B. Preparación de dihidrobromuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de 2-nicotinamidoetilo

Una mezcla de 1,0 g (2,0 milimoles) de L-N-carbo-
benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato
de 2-nicotinamidoetilo y 10 ml de una solución al 30-32 %
de bromuro de hidrógeno anhidro en ácido acético se deja en
15 reposo a 20-25°C durante 30 minutos, hasta que el desprendi-
miento de gas es completo. La solución homogénea se concen-
tra a presión reducida a 20-25°C y el residuo se agita con
50 ml de éter dietílico durante 3 días. Se recoge el sólido
casi blanco, se lava con 50 ml de éter etílico anhidro y
20 se seca bajo alto vacío (0,1 a 0,3 mm Hg) a 20-25°C para
dar 800 mg (77 %) del dihidrobromuro de L-3-(3,4-dihidroxifi-
fenil)-2-metilalaninato de 2-nicotinamidoetilo, Rf observa-
do = 0,5 por cromatografía en capa fina [placa de gel de sí-
lice fluorescente desarrollada con una solución formada por
25 partes iguales (en volumen) de n-butanol, ácido acético, bi-

1 sulfito sódico acuoso al 1 %, benceno y acetona].

Análisis para $C_{18}H_{21}N_3O_5 \cdot 2HBr \cdot 2H_2O$:

Calculado : C, 38,79; H, 4,88 ; N, 7,54

Encontrado: C, 38,79; H, 4,56 .; N, 7,37

5

EJEMPLO 7

A. Preparación de pivalato de α -cloroetilo

Se funden 400 mg de cloruro de cinc a una presión de 0,2-0,5 mm y se enfrían a 25-30°C bajo nitrógeno. Se añaden 48 g (0,40 moles) de cloruro de pivaloilo al cloruro de cinc fundido, seguido de 19,2 g (0,44 moles) de acetaldehído. Durante la adición del acetaldehído, que se realiza lo más rápidamente posible, la mezcla de reacción se agita y se enfría para evitar la pérdida de acetaldehído debido al carácter exotérmico de la reacción. Después de calentar a reflujo durante una hora, por destilación se obtienen 36 g (55 %) de pivalato de α -cloroetilo, p.e. 32-34°C a 4 mm.

10

15

B. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendio- xifenil)-2-metilalaninato de α -pivaloiloletilo

A una solución agitada de 9,0 g (0,018 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxi-fenil)-2-metilalanina en 25 ml de dimetilformamida seca, se añaden 1,80 g (0,018 moles) de trietilamina seguido de 2,96 g (0,018 moles) de pivalato de α -cloroetilo. Después de agitar a 90-95°C durante 20 horas, la mezcla de reacción se vierte en 350 ml de agua y el producto se extrae tres veces

20

25

1 con 100 ml de éter etílico. Los extractos etéreos se combinan,
se lavan con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 %
y 50 ml de agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro.
Después de filtrar, los disolventes se separan a presión re-
ducida para dar 7,9 g (68,9 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-
5 difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -pivaloiloxi-
etilo crudo.

C. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de α -pivaloiloximetilo

10 Una solución de 7,8 g de L-N-carbobenciloxi-3-
(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -pivaloil-
oxietilo en 140 ml de etanol absoluto y 11 ml de una solución
etanólica 8N de cloruro de hidrógeno anhidro se hidrogena con
3,7 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón a 20-25°C
15 y una presión inicial de 35 psi (2,4 kg/cm²) durante 19 ho-
ras, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Después de
separar el catalizador por filtración, el etanol se separa
a presión reducida. El residuo se agita durante la noche con
80 ml de benceno. El benceno se separa por decantación, se
20 sustituye por 80 ml de hexano, se agita y el hexano se de-
canta. Se disuelve el residuo en 300 ml de acetato de etilo,
se agita brevemente con una mezcla de 5 g de carbonato sódico
sólido y 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico
y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de fil-
25 trar, se añaden 3 ml de una solución etanólica 9,6N de cloru-

1 ro de hidrógeno anhidro y la solución se concentra a presión reducida hasta sequedad. Secando a 65°C y 0,2 mm de presión se obtienen 2,16 g (47,2 %) del hidrocioruro del éster α -pivaloiloxietílico.

5

Análisis para $C_{17}H_{25}NO_6 \cdot HCl$:

Calculado : C, 54,32; H, 6,97; N, 3,73

Encontrado: C, 54,47; H, 7,36; N, 3,39

EJEMPLO 8

A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-

10

2-metilalanina

15

20

25

A una solución agitada de 3,0 g (0,0126 moles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina en 20 ml de solución de hidróxido sódico 2N, mantenida a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añade una solución de 3 ml de cloruro de carbobenciloxi en 10 ml de éter dietílico. Después de agitar a 0°C durante una hora, seguido de una hora a 25°C, la mezcla de reacción se extrae con 50 ml de éter dietílico. La porción acuosa se acidula a pH 3-4 con una solución de ácido clorhídrico 6N y el producto crudo se extrae con 100 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con 25 ml de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro y filtrar, el disolvente se separa a presión reducida para dar 1,5 g (34,5 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina en forma de aceite viscoso.

1 B. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
 2-metilalaninato de pivaloiloimetilo

5 Una mezcla de 2,1 g (6,1 milimoles) de L-N-carbo-
 benciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina, 0,93 g (0,2
 milimoles) de pivalato de clorometilo, 0,63 g (6,3 milimo-
 les) de bicarbonato potásico y 0,15 g de yoduro potásico en
 60 ml de acetona y 4 ml de agua, se agita a reflujo bajo ni-
 trógeno durante 18 horas. Después de concentrar bajo presión
 reducida, se añaden 50 ml de agua y el derivado N-carboben-
10 ciloxi del éster deseado se extrae con tres porciones de 50 ml
 de éter dietílico. El extracto etéreo se lava con 50 ml de
 agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra
 a presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en 100 ml
 de etanol absoluto y 4 ml de una solución etanólica 9,6N de
15 cloruro de hidrógeno anhidro y se hidrogena con 1 g de cata-
 lizador de paladio al 10 % en carbón, a una presión inicial
 de 39 psi (2,7 kg/cm²) durante 24 horas. Después de separar
 el catalizador por filtración, el filtrado se concentra a
 presión reducida. El residuo se disuelve en 5 ml de agua, se
20 alcaliniza a pH 8 con una solución saturada de carbonato só-
 dico y el producto insoluble se extrae en 25 ml de acetato
 de etilo. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro
 y filtrar, se añade 1 ml de una solución etanólica 9,6N de
 cloruro de hidrógeno anhidro y la solución se concentra a
25 presión reducida para dar 0,50 g (22,6 %) del hidrocioruro

1 de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de pivaloil-
oximetilo, Rf = 0,86 por cromatografía en capa fina [pla-
ca de gel de sílice fluorescente desarrollada con una mez-
cla 5:2:3 (en volumen) de n-butanol, ácido acético y agua].

5 Análisis para $C_{16}H_{23}NO_6 \cdot HCl$:
Calculado : C, 53,11; H, 6,69; N, 3,87
Encontrado: C, 53,76; H, 6,64; N, 3,69

EJEMPLO 9

A. Preparación de bis-L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxi- fenil)-2-metilalaninato de 1,2-etileno

10 Una solución de 7,8 g (0,023 moles) de L-N-carbo-
benciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina, 1,88 g
(0,01 moles) de 1,2-dibromoetano y 2,1 g (0,021 moles)
de trietilamina en 20 ml de dimetilformamida se calienta a
15 85-90°C durante 10 horas y después se vierte en 200 ml de
agua. El bis-éster bloqueado se extrae con tres porciones
de 100 ml de acetato de etilo y se lava con 100 ml de una
solución saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de una
solución saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre
20 sulfato magnésico anhidro y concentrar a presión reducida a
30-40°C, se obtienen 5,3 g (74 %) de bis-L-N-carbobenciloxi-
3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 1,2-etileno.

B. Preparación de dihidrocloruro de bis-L-3-(3,4-dihidroxi- fenil)-2-metilalaninato de 1,2-etileno

25 Una solución de 5,0 g (6,98 milimoles) de bis L-

1 N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de
1,2-etileno en 120 ml de una mezcla al 25 % de metanol y
75 % de acetato de etilo (en volumen) se hidrogena a una
5 presión inicial de 35 psi (2,4 kg/cm²) con 2 g de cataliza-
dor de paladio al 10 % en carbón, hasta que la absorción de
hidrógeno es completa. Después de filtrar para separar el
catalizador, los disolventes se separan a presión reducida.
El residuo se disuelve en una mezcla de 10 % de etanol y
90 % de acetato de etilo (en volumen), se agita con 5 ml de
10 una solución saturada de carbonato sódico y 5 g de carbona-
to sódico sólido. Se añade sulfato magnésico anhidro, se
filtra la mezcla y el filtrado se acidula con 1 ml de una
solución etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro. Los
15 disolventes se separan a presión reducida a una temperatura
de 20 a 30°C para dar dihidrocloruro de bis L-3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalaninato de 1,2-etileno en forma de solvato
con acetato de etilo.

Análisis para C₂₂H₂₈N₂O₈·2HCl·2C₄H₈O₂:

Calculado : C, 51,65; H, 6,65; N, 4,07

Encontrado: C, 50,91; H, 6,69; N, 4,27

EJEMPLO 10

A. Preparación de bis L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxi- fenil)-2-metilalaninato de 1,3-propileno

25 Una solución de 7,8 g (0,023 moles) de L-N-carbobencil
oxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina, 2,1 g (0,020 moles)

1 de trietilamina y 2,02 g (0,010 moles) de 1,3-dibromopropa-
no en 20 ml de dimetilformamida se calienta bajo nitrógeno
durante 15 horas a 95°C y después se vierte en 200 ml de
5 de acetato de etilo y se lava con 50 ml de una solución di-
luída de bicarbonato sódico (5 %), 50 ml de agua y finalmen-
te 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico. Después
de secar sobre sulfato magnésico anhidro y concentrar a pre-
sión reducida, se obtienen 5,4 g (73,8 %) de bis L-N-carbo-
10 benciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 1,3-
propileno.

B. Preparación de dihidrocloruro de bis L-3-(3,4-dihidroxifi-
fenil)-2-metilalaninato de 1,3-propileno

Una solución de 5,4 g (7,39 milimoles) de bis L-N-car-
15 bobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 1,3-
propileno en 100 ml de una mezcla al 25 % de etanol y 75 %
de acetato de etilo (en volumen) se hidrogena a una presión
inicial de 35 psi (2,4 kg/cm²) con 2,5 g de catalizador de
20 paladio al 10 % en carbón, a 25°C, hasta que cesa la absor-
ción de hidrógeno. Después de separar el catalizador por
filtración, los disolventes se separan a presión reducida.
El residuo se disuelve en una mezcla al 10 % de metanol y
90 % de acetato de etilo (en volumen), se agita con 5 ml
de una solución saturada de bicarbonato sódico y 5 g de car-
25 bonato sódico sólido. Se añaden 5 g de sulfato magnésico

1 anhidro, se filtra la mezcla y el filtrado se acidula con
1 ml de solución etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno an-
hidro. La solución se concentra a presión reducida hasta
5 una goma insoluble. La goma se agita con 25 ml de acetato
de etilo, se filtra y seca para dar 1,74 g (33 %) de dihidro-
cloruro de bis L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de
1,3-propileno en forma de solvato con acetato de etilo $R_f = 0,56$ por
10 cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluore-
cente desarrollada con una solución que contiene partes igua-
les (en volumen) de n-butanol, acetona, ácido acético, agua
y benceno].

EJEMPLO 11

A. Preparación de 1-cloro-1-succinimidopropano

15 Se hace burbujear cloruro de hidrógeno anhidro a tra-
vés de una mezcla de 10 g (0,072 moles) de N-propenilsucci-
nimida y 1,04 g de cloruro estánnico durante 6 horas. La so-
lución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante
10 días, saturándola de nuevo con cloruro de hidrógeno ga-
20 seoso al cabo de 3 días y 4 días. Los disolventes se separan
a presión reducida a 30-40°C para dar 1-cloro-1-succinimido-
propano en forma de aceite amarillo.

B. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilen- dioxifenil)-2-metilalaninato α -succinimidopropilo

25 Una solución de 10,2 g (0,020 moles) de L-N-carboben-

1 ciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-3-metilalanina, 2,1 g
(0,021 moles) de trietilamina y 3,51 g (0,020 moles) de 1-clo-
ro-1-succinimidopropano en 20 ml de dimetilformamida se ca-
lienta a 90°C durante 10 horas y después se vierte en 200 ml
5 de agua. El producto se extrae con tres porciones de 100 ml
de éter etílico y se lava con 50 ml de hidróxido sódico al
5 %, 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloru-
ro sódico. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro
y filtrar, los disolventes se separan a presión reducida para
10 dar 8,6 g (68 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilen-
dioxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidopropilo, Rf = 0,2,
cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescen-
te desarrollada con cloroformo].

15 C. Preparación de hidrocloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
metilalaninato de α -succinimidopropilo

Una solución de 8,6 g (0,014 moles) de L-N-carbobencil-
oxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -suc-
cinimidopropilo en 120 ml de una solución de 25 % de etanol
y 75 % de acetato de etilo (en volumen) se hidrogena con 4 g
20 de catalizador de paladio al 10 % en carbón, a una presión
inicial de 40 psi (2,8 kg/cm²) durante 18 horas, hasta que
cesa la absorción de hidrógeno. Después de separar el catali-
zador por filtración, los disolventes se separan a presión
reducida a 30-40°C. El residuo se disuelve en una mezcla de
25 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen) y se

1 agita con 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico y un exceso de carbonato sódico sólido durante 2 minutos. Se añaden 10 g de sulfato magnésico anhidro y se filtra la mezcla y el filtrado se acidula con 2 ml de una solución
5 etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno. La solución se concentra a sequedad a presión reducida, se añaden 100 ml de acetato de etilo y la mezcla se concentra de nuevo a sequedad bajo presión reducida. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y después de agitar a 25°C durante una hora, el producto se separa por filtración y se seca a presión reducida para dar 3,0 g (51,0 %) de hidrocloruro de L-3-(3,4-dihidro-
10 xifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidopropilo como solvento etanólico, Rf = 0,63, cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con 30 % de metanol y 70 % de benceno (en volumen)].

Análisis para $C_{17}H_{22}N_2O_6 \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$:

Calculado : C, 52,71; H, 6,75; N, 6,47

Encontrado: C, 53,62; H, 6,51; N, 6,32

EJEMPLO 12

20 A. Preparación de N-clorometilglutarimida

Se añaden lentamente 8,35 g (0,070 moles) de cloruro de tionilo a una solución de 9,0 g (0,063 moles) de N-hidroximetilglutarimida en 50 ml de benceno a 40°C. Una vez completada la adición, la solución se agita a reflujo durante
25 te hora y media y después a la temperatura ambiente durante

1 otra hora y media más. Se separa el benceno a presión reducida, a 30-40°C y el residuo se destila para dar 5,4 g (53 %) de N-clorometilglutarimida, p.e. 97-100°C a 0,1 mm.

5 B. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de glutarimidometilo

Una solución de 10,2 g (0,020 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 2,02 g (0,020 moles) de trietilamina y 3,23 g (0,020 moles) de N-clorometilglutarimida en 20 ml de dimetilformamida se agita a 70°C durante 5 horas, después a 20-30°C durante 5 horas y finalmente se vierte en 200 ml de agua. El producto se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 %, 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, los disolventes se separan a presión reducida para dar 12,1 g (95 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de glutarimidometilo, $R_f = 0,14$ por cromatografía en capa fina (placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con cloroformo).

20 C. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de glutarimidometilo

25 Una solución de 12 g (0,0189 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de glutarimidometilo en 130 ml de una mezcla de 25 % de etanol

1 absoluto y 75 % de acetato de etilo (en volumen) se hidrogena con 5 g de un catalizador de paladio al 10 % en carbón a 20-25°C y una presión inicial de 40 psi (2,8 kg/cm²), durante 18 horas, hasta que cesa la absorción de hidrógeno.

5 Después de separar el catalizador por filtración y concentrar a sequedad bajo presión reducida, el residuo se disuelve en 200 ml de una solución de 10 % de etanol absoluto y 90 % de acetato de etilo (en volumen) y se agita con 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico y un exceso de

10 carbonato sólido durante 2 minutos. Se añaden 10 g de sulfato magnésico anhidro y al cabo de algunos minutos se separa por filtración. Los disolventes se separan a presión reducida, se lava el residuo con 25 ml de hexano y después con 25 ml de acetato de etilo y se seca bajo presión reducida.

15 El residuo se vuelve a tratar con carbonato sódico como antes para eliminar las trazas finales de α-metil-3,4-dihidroxifenilalanina y se convierte en el hidrocloreuro con 3 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro para dar 3,0 g (36 %) de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-

20 2-metilalaninato de glutarimidometilo en forma de solvato con acetato de etilo, homogéneo por cromatografía en capa fina [Placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con 30 % de metanol y 70 % de benceno (en volumen)], Rf = 0,56.

25 Análisis para C₁₆H₂₀N₂O₆·HCl.3/4C₄H₈O₂:

1

Calculado : C, 51,99; H, 6,20; N, 6,38

Encontrado: C, 52,15; H, 6,45; N, 6,53.

EJEMPLO 13

5

A. Preparación de 1,1-dióxido de 2-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalaniloximetil]-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona

10

Se calienta a 75-80°C durante 17 horas una solución de 7,65 g (0,015 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalanina, 1,5 g (0,015 moles) de trietilamina y 3,0 g (0,015 moles) de N-clorometilsacarina en 15 ml de dimetilformamida y después se vierte en 150 ml de agua. El producto se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, los disolventes se separan a presión reducida para dar 9,3 g (100 %) de 1,1-dióxido de 2-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalaniloximetil]-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona, Rf = 0,32, cromatografía en capa fina (placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con cloroformo).

15

20

B. Preparación de hidrocloreuro de 1,1-dióxido de 2[L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaniloximetil]-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona

25

Una solución de 3,0 g (0,0043 moles) del 1,1-dióxido

1 de 2-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-
2-metilalaniloximetil]-1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona en 100
5 ml de etanol absoluto y 5 ml de una solución etanólica 8N
de cloruro de hidrógeno anhidro se hidrogena con 1,5 g de
catalizador de paladio al 10 % en carbón a 20-25°C y a una
presión inicial de 35 psi (2,4 kg/cm²) durante 20 horas,
hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Después de sepa-
rar el catalizador por filtración y concentrar a sequedad
10 bajo presión reducida, el residuo se agita con 50 ml de
acetato de etilo durante una hora y el acetato de etilo se
separa por decantación. El residuo se disuelve en 200 ml de
una solución de 20 % de etanol y 80 % de acetato de etilo
(en volumen) y se agita con 10 ml de solución saturada de
carbonato sódico y un exceso de carbonato sódico sólido.
15 Se añaden 10 g de sulfato magnésico anhidro y al cabo de
algunos minutos se separa por filtración y el filtrado se
acidula con 1 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro
de hidrógeno anhidro. Los disolventes se separan a presión
reducida para dar 0,2 g (10,0 %) de hidrocioruro de 1,1-dió-
20 xido de 2-[L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaniloximetil]-
1,2-benzoisotiazol-3(2H)-ona en forma de solvato con aceta-
to de etilo, R_f = 0,74, cromatografía en capa fina [placa
de gel de sílice fluorescente desarrollada con una mezcla
disolvente constituida por partes iguales (en volumen) de
25 benceno, agua, ácido acético, n-butanol y acetona)].

1

Análisis para $C_{18}H_{18}N_2O_7 \cdot S \cdot HCl \cdot 1/4 C_4H_8O_2$:

Calculado : C, 49,08; H, 4,55; N, 6,03

Encontrado: C, 49,27; H, 4,76; N, 5,65

EJEMPLO 14

5

A. Preparación de 1-metil-2-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaniloximetil]imidazol

Se calienta a 70-75°C durante 10 horas una solución de 7,8 g (0,0226 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina, 4,2 g (0,042 moles) de trietilamina y 3,34 g (0,0256 moles) de 1-metil-2-clorometilimidazol en 20 ml de dimetilformamida y después se vierte en 200 ml de agua. El producto se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se concentra a presión reducida para dar 2,2 g (22 %) de 1-metil-2-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaniloximetil]imidazol, homogéneo por cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con 15 % de metanol y 85 % de cloroformo (en volumen)] $R_f = 0,66$.

10

15

20

B. Preparación de dihidrato de dihidrocloruro de L-1-metil-2-[2-(3,4-dihidroxibencil)alaniloximetil]imidazol

Una solución de 2,1 g (4,78 milimoles) de 1-metil-2-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaniloximetil]imidazol en 100 ml de etanol absoluto se hidrogena

25

1 con 1 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón, a una
presión inicial de 35 psi (2,4 kg/cm²) durante 4 horas. Des-
pués de separar el catalizador por filtración y concentrar
5 hasta 50 ml bajo presión reducida, se añaden 2 ml de solu-
ción etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro y el
resto de los disolventes se separa a presión reducida. El
residuo se agita con 200 ml de 20 % de etanol y 80 % de
acetato de etilo (en volumen), 10 ml de una solución satu-
rada de carbonato sódico y un exceso de carbonato sódico
10 sólido. Se añaden 10 g de sulfato magnésico anhidro y al
cabo de algunos minutos se separa por filtración. El fil-
trado se acidula con 1 ml de una solución etanólica 9,6N
de cloruro de hidrógeno anhidro. Los disolventes se separan
a presión reducida para dar 0,2 g (8,5 %) de dihidrato de
15 dihidrocloruro de L-1-metil-2-[2-(3,4-dihidroxibencil)ala-
niloximetil]imidazol en forma de solvato con acetato de
etilo, Rf = 0,3 por cromatografía en capa fina [placa de
gel de sílice fluorescente desarrollada con una solución
formada por partes iguales (en volumen) de n-butanol, ácido
20 acético, agua, benceno y acetona].

Análisis para $C_{18}H_{19}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O \cdot \frac{1}{2}C_4H_8O_2$:

Calculado : C, 44,55; H, 6,34; N, 9,17

Encontrado: C, 44,62; H, 6,84; N, 8,95

25

EJEMPLO 15

A. Preparación de 1-metil-3-clorometilhidantoína

Se añaden lentamente, a lo largo de 20 minutos, 30 ml de cloruro de tionilo a una mezcla bien agitada de 25 g (0,173 moles) de 1-metil-3-hidroximetilhidantoína y 160 ml de benceno a reflujo. Después de agitar a reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida, se añaden 70 ml de benceno y la solución se concentra de nuevo a sequedad. Después de repetir este proceso una vez con 70 ml de benceno, el residuo se extrae tres veces con 100 ml cada vez de tetracloruro de carbono. Por separación de los disolventes a presión reducida se obtienen 15,7 g (55,7 %) de la 1-metil-3-clorometilhidantoína.

B. Preparación de 1-metil-3-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaniloximetil]hidantoína

Se calienta a 70°C durante 18 horas una solución de 10,2 g (0,020 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 2,1 g (0,021 moles) de trietilamina y 3,25 g (0,020 moles) de 1-metil-3-clorometilhidantoína en 23 ml de dimetilformamida y después se vierte en 230 ml de agua. El producto se extrae tres veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución diluida de hidróxido sódico (5 %), 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y

1 se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, los disolventes se separan a presión reducida para dar 11,7 g (92 %) de 1-metil-3-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalaniloximetil]hidantoína.

5 C. Preparación de hidrato de hidrocloreuro de L-1-metil-3-[2-(3,4-dihidroxibencil)alaniloximetil]hidantoína

Una solución de 4,0 g (6,3 milimoles) de 1-metil-3-[L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalaniloximetil]hidantoína en 140 ml de etanol absoluto y 2 g de un catalizador de paladio al 10 % en carbón se hidrogena a una presión inicial de 36 psi (2,5 kg/cm²) durante 20 horas. Después de separar el catalizador por filtración y concentrar a sequedad bajo presión reducida, el residuo se lava con 100 ml de hexano. La materia insoluble en hexano se disuelve en 150 ml de una solución de 10 % de metanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen), se agita con 5 ml de solución saturada de carbonato sódico y un exceso de carbonato sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, el filtrado se acidula con 2 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita con 80 ml de acetato de etilo durante 3 horas, se filtra y se seca a presión reducida para dar 0,50 g (18%) de hidrato de hidrocloreuro de L-1-metil-3-[2-(3,4-dihidroxibencil)alaniloximetil]hidantoína en forma de solvato con

1 acetato de etilo.

Análisis para $C_{15}H_{19}N_3O_6 \cdot HCl \cdot H_2O \cdot \frac{1}{2}C_4H_8O_2$:

Calculado : C, 46,84; H, 6,01; N, 9,64

Encontrado: C, 46,28; H, 6,09; N, 9,06.

5

EJEMPLO 16

A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de 2-fenoxietilo

Una solución de 4,5 g (0,0088 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 0,90 g (0,009 moles) de trietilamina y 1,81 g (0,009 moles) de éter 2-bromoetilfenílico en 15 ml de dimetilformamida se calienta a 70-75°C durante 24 horas, después se enfría y se vierte en 150 ml de agua. El producto se extrae con tres porciones de 100 ml de éter etílico, se lava con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 %, 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, los disolventes se separan a presión reducida para dar 4,8 g (86,5 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de 2-fenoxietilo, homogéneo por cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con cloroformo] $R_f = 0,91$.

B. Preparación de hemihidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxibencil)alaninato de 2-fenoxietilo

25

Una solución de 4,7 g (7,5 milimoles) de L-N-carbo-

1 benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina-
to de 2-fenoxietilo en 120 ml de etanol absoluto se hidro-
5 gena con 1,7 g de un catalizador de paladio al 10 % en car-
bón, a una presión inicial de 20 psi (1,4 kg/cm²), durante
20 horas. Después de filtrar el catalizador, los disolven-
tes se separan a presión reducida y el residuo se cromato-
grafía en una columna de 75 g de gel de sílice. Por elución
con 400 ml de una mezcla de 5 % de metanol y 95 % de bence-
no (en volumen) se obtienen 1,42 g (58 %) de la base del
10 éster, p.f. 35-42°C, homogénea por cromatografía en capa
fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con
30 % de metanol-70 % de benceno (en volumen)] Rf = 0,52.
La base se convierte en el hidrocloruro disolviéndola
en 25 ml de una mezcla de 50 % de cloroformo y 50 % de me-
15 tanol (en volumen) y acidulando con 2 ml de una solución
etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro. Los disol-
ventes se separan a presión reducida para dar el hemihidra-
to de L-3-(3,4-dihidroxibencil)alaninato de 2-fenoxietilo.

20 Análisis para C₁₈H₂₁NO₅.HCl.½H₂O:

Calculado : C, 57,37; H, 6,15; N, 3,72

Encontrado: C, 57,17; H, 6,16; N, 3,41

EJEMPLO 17

25 A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilen-
dioxifenil)-2-metilalaninato de 2-succinimidoetilo

Se calienta a 95°C durante 19 horas una solución

1 de 4,5 g (8,8 milimoles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dif
fenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 0,90 g (9 milimo-
5 les) de trietilamina y 1,85 g (9,3 milimoles) de N-(2-bro-
moetil)succinimida en 15 ml de dimetilformamida y después
se enfría y se vierte en 150 ml de agua. El producto se ex-
trae tres veces con 100 ml cada vez de éter etílico, se la-
va con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 %, 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro
sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después
10 de filtrar, los disolventes se separan a presión reducida
para dar 4,8 g (86 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenil-
metilendioxifenil)-2-metilalaninato de 2-succinimidoetilo,
homogéneo por cromatografía en capa fina (placa de gel de
sílice fluorescente desarrollada con cloroformo) $R_f = 0,27$.
15 B. Preparación de hemihidrato de hidrócloruro de L-3-(3,4-
dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-succinimidoetilo

Una suspensión de 2,5 g (3,94 milimoles) de L-N-car-
bobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina-
to de 2-succinimidoetilo en 75 ml de metanol, 75 ml de eta-
20 nol y 3 ml de una solución etanólica 7,6N de cloruro de
hidrógeno anhidro se hidrogena con 1,2 g de un catalizador
de paladio al 10 % en carbón, a una presión inicial de 20
psi ($1,4 \text{ kg/cm}^2$) durante 20 horas. Después de separar el
catalizador por filtración, los disolventes se separan a
25 presión reducida y el residuo se agita con 25 ml de benceno

1 y después con 25 ml de acetato de etilo. La materia inso-
luble se trata con 100 ml de una solución de 10 % de eta-
nol y 90 % de acetato de etilo (en volumen), 5 ml de una
5 solución saturada de carbonato sódico y 5 g de carbonato
sódico sólido. El extracto orgánico se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y después se filtra y concentra a pre-
sión reducida. Se añade 1 ml de una solución etanólica
9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro. Por separación de to-
dos los disolventes a presión reducida se obtienen 0,5 g
10 (33 %) del hemihidrato de hidrocloreto de L-3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalaninato de 2-succinimidoetilo, homogéneo
por cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluo-
rescente desarrollada con 30 % de metanol-70 % de benceno
(en volumen)], $R_f = 0,4$.

15 Análisis para $C_{16}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$:
Calculado : C, 50,33; H, 5,54; N, 7,34
Encontrado: C, 50,89; H, 5,65; N, 7,22

EJEMPLO 18

20 A. Preparación de bis [L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmeti-
lendioxifenil)-2-metilalaninato de 1,2-etileno]

25 Se agita bajo nitrógeno a 105-110°C, durante 24 ho-
ras, una solución de 10,18 g (0,020 moles) de L-N-carboben-
ciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina,
2,12 g (0,021 moles) de trietilamina y 0,99 g (0,010 moles)
de 1,2-dicloroetano en 35 ml de dimetilformamida y después

1 se vierte en 400 ml de agua de hielo. El producto se extrae
en 800 ml de éter etílico, se lava con 100 ml de una solu-
ción de hidróxido sódico al 5 % y 100 ml de agua, se seca
5 sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra
a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre 800 g
de gel de sílice, obteniéndose 2,25 g (21,5 %) de bis[L-N-
carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilala-
ninato] de 1,2-etileno eluido con cloroformo.

10 B. Preparación de oxalato dihidrógeno de 2-(3,4-dihidroxi-
bencil)alaninato de L,L-2-[2-(3,4-difenilmetilendioxi-
bencil)alaniloxi]etilo

Una solución de 2,25 g (2,2 milimoles) de bis[L-N-
carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilala-
15 ninato] de 1,2-etileno en 100 ml de etanol absoluto se hi-
drogena con 1,2 g de catalizador de paladio al 10 % en car-
bón, a una presión inicial de 30 psi (2,1 kg/cm²) durante
28 horas, hasta que la absorción de hidrógeno es completa.
Después de separar el catalizador por filtración, los disol-
ventes se separan a presión reducida. El residuo se agita
20 con 100 ml de una mezcla de 10 % de etanol y 90 % de aceta-
to de etilo (en volumen), 2 ml de solución saturada de car-
bonato sódico y 3 g de carbonato sódico sólido durante 15
minutos y después se filtra. El filtrado se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión
25 reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice y

1 se eluye con una mezcla de 30 % de metanol y 70 % de benceno
(en volumen) para dar 220 mg del producto. Este producto se
convierte en el oxalato con 500 mg de ácido oxálico en 10
ml de etanol por precipitación con éter etílico suficiente.
5 Después de una precipitación más en 10 ml de etanol por
adición de éter etílico suficiente, se obtienen 246 mg de
oxalato dihidrógeno de 2-(3,4-dihidroxibencil)alaninato de
L,L-2-[2-(3,4-difenilmetilendioxibencil)alaniloxi]etilo.

Análisis para $C_{35}H_{36}N_2O_8 \cdot 2C_2H_2O_4$:

10 Calculado : C, 59,08; H, 5,08; N, 3,53

Encontrado: C, 59,15; H, 5,18; N, 3,55

EJEMPLO 19

A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de 2-ftalimidoetilo

15 Se agita bajo nitrógeno a 105-110°C, durante la noche, una solución de 10,18 g (0,020 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 2,12 g (0,021 moles) de trietilamina y 5,08 g (0,020 moles) de N-(2-bromoetil)ftalimida en 30 ml de dimetilformamida y
20 después se vierte sobre 600 ml de agua de hielo. El producto se extrae tres veces con 100 ml cada vez de éter etílico y se lava con 50 ml de agua. El extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para dar una goma sólida. Por cromatografía
25 sobre gel de sílice y elución con cloroformo se obtienen

1 10,88 g (80 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxi-
fenil)-2-metilalaninato de 2-ftalimidoetilo, Rf = 0,53,
cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con cloroformo].

5 B. Preparación de hidrocloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de 2-ftalimidoetilo

10 Una solución de 10,88 g (0,0159 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxi-
fenil)-2-metilalaninato de 2-ftalimidoetilo en 125 ml de acetato de etilo se
hidrogena con 6 g de un catalizador de paladio al 10 % en
carbón, a una presión inicial de 31 psi (2,2 cm²) durante
5 horas, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Después
de separar el catalizador por filtración y eliminar los dis-
solventes a presión reducida, el residuo se disuelve en
15 150 ml de etanol absoluto conteniendo 4 ml de una solución
etanólica 5,15N de cloruro de hidrógeno anhidro y se hidro-
gena con 4,3 g de catalizador de paladio en carbón a 27-
38 psi (1,9-2,7 kg/cm²) durante 5 días. Durante este tiempo
se agregan unas cantidades adicionales de 4,3 g de cataliza-
20 dor de paladio al 10 % en carbón. Después de separar el
catalizador por filtración y concentrar a presión reducida,
el residuo se lava con 100 ml de éter de petróleo y se di-
suelve en etanol. Se precipita tres veces en etanol añadien-
do éter etílico suficiente para precipitar el producto. Es-
25 te último se seca bajo presión reducida para dar 2,80 g

1 (41,8 %) de hidrocloreto de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-me-
tilalaninato de 2-ftalimidoetilo, p.f. 138,0-140,0°C
(desc.), homogéneo por cromatografía en capa fina [placa
5 de gel de sílice fluorescente desarrollada con 50 % de me-
tanol-50 % de benceno (en volumen)] Rf = 0,61.

Análisis para $C_{20}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl$:

Calculado : C, 57,07; H, 5,03; N, 6,65; Cl, 8,42

Encontrado: C, 56,31; H, 5,62; N, 6,48; Cl, 8,75

EJEMPLO 20

10 A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilen-
dioxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxietilo

Una solución de 10,0 g (0,0196 moles) de L-N-carbo-
benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina,
2,39 g (0,0235 moles) de trietilamina y 2,40 g (0,0195 mo-
15 les) de acetato de 2-cloroetilo en 30 ml de dimetilforma-
mida se agita bajo nitrógeno a 110°C durante 20 horas y des-
pués se vierte en 500 ml de agua de hielo. El producto se
extrae con cuatro porciones de 200 ml de éter etílico, se
combina y se lava con 200 ml de agua, 200 ml de una solu-
20 ción de hidróxido sódico al 5 % y después 200 ml de agua.
Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro y filtrar,
los disolventes se separan a presión reducida. El residuo
se cromatografía sobre 700 g de gel de sílice. Por elución
con una mezcla 5 % de metanol y 95 % de cloroformo (en vo-
25 lumen) se obtienen 5,60 g (48 %) de L-N-carbobenciloxi-3-

1 (3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxietilo.

B. Preparación de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxietilo

5 Una solución de 5,60 g (0,0094 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxietilo en 100 ml de etanol absoluto se hidrogena con 2,8 g de un catalizador de paladio al 10 % en carbón, a una presión inicial de 37 psi (27 kg/cm²) durante 24 horas, hasta que es completa la absorción de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtración y eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se lava con 100 ml de éter de petróleo y se disuelve en 124 ml de una mezcla de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen). Se añaden 10 6,2 g de carbonato sódico y 4 ml de una solución saturada de carbonato sódico y se agita durante 20 minutos. Se filtra la mezcla, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra de nuevo y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla de 20 % de metanol y 80 % de benceno (en volumen). La 15 20 recristalización se efectúa disolviendo en acetato de etilo y agregando ciclohexano suficiente para precipitar el producto, dando 1,01 g (36 %) de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxietilo, p.f. 114-118°C (desc.).

25 Análisis para C₁₄H₁₉NO₆:

1

Calculado : C, 56,55; H, 6,44; N, 4,71

Encontrado: C, 56,64; H, 6,63; N, 4,33

EJEMPLO 21

5

A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de 2-benzamidoetilo

10

Se agita bajo nitrógeno a 110°C durante 20 horas una solución de 10,0 g (0,0196 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 2,11 g (0,021 moles) de trietilamina y 3,64 g (0,0196 moles) de N-(2-cloroetil)benzamida en 20 ml de dimetilformamida y después se vierte en 400 ml de agua de hielo. El precipitado se separa por filtración, se lava con 100 ml de agua y se disuelve en 200 ml de éter etílico. La solución etérea se lava con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 % y 50 ml de agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecador se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 11,21 g (87 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de 2-benzamidoetilo, Rf = 0,7, cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con una mezcla de 5 % de metanol y 95 % de cloroformo (en volumen)].

15

20

B. Preparación de hemihidrato de oxalato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-benzamidoetilo

25

Una solución de 11,21 g (0,017 moles) de L-N-carbo-

1 benciloxi-3--(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina-
to de 2-benzamidoetilo en 100 ml de etanol absoluto se hi-
drogena con 5,5 g de catalizador de paladio al 10 % en
carbón, a una presión inicial de 30 psi (2,1 kg/cm²) du-
5 rante 7 horas. Después de separar el catalizador por fil-
tración y eliminar los disolventes a presión reducida,
el residuo se agita con 100 ml de éter de petróleo duran-
te la noche. La materia insoluble se disuelve en 250 ml
de una mezcla de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo
10 (en volumen), se sacude durante 10 minutos con 12 ml de so-
lución saturada de carbonato sódico y 12 g de carbonato só-
dico y se filtra. El filtrado se seca sobre sulfato magnési-
co anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El
residuo se trata con 1,3 g de ácido oxálico disuelto en
15 25 ml de etanol absoluto, precipitando la sal oxalato por
adición de éter etílico suficiente. Se realizan dos preci-
pitaciones más disolviendo el producto en etanol y agregan-
do éter etílico suficiente para precipitar el producto,
dando 1,60 g (23 %) del hemihidrato de oxalato de L-3--(3,4-
20 dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-benzamidoetilo, homo-
géneo por cromatografía en capa fina [placa de gel de síli-
ce fluorescente desarrollada con una mezcla de 50 % de me-
tanol-50 % de cloroformo (en volumen)] Rf = 0,44.

25 Análisis para $C_{19}H_{22}N_2O_5 \cdot \frac{1}{2}C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

1

Calculado : C, 58,24; H, 5,86; N, 6,79

Encontrado: C, 58,39; H, 5,73; N, 6,37

EJEMPLO 22

5

A. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de naftalimidometilo

10

15

Una solución de 10,2 g (0,020 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina, 2,02 g (0,020 moles) de trietilamina y 4,9 g (0,020 moles) de N-clorometilnaftalimida en 50 ml de dimetilformamida se agita a 90°C durante 20 horas y después se vierte en 500 ml de agua de hielo. El producto se extrae en 200 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución de hidróxido sódico al 5 %, 50 ml de agua y 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, los disolventes se separan a presión reducida para dar 13,1 g (91 %) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de naftalimidometilo.

20

B. Preparación de hidrocloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de naftalimidometilo

25

Una solución de 13 g (0,0181 moles) de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de naftalimidometilo en 150 ml de una mezcla de 25 % de etanol absoluto y 75 % de acetato de etilo (en volumen) se hidrogena con 5 g de un catalizador de paladio al 10 % en

1 carbón, a 25°C y una presión inicial de 40 psi (2,8 kg/cm²),
durante 24 horas, hasta que la absorción de hidrógeno es
completa. Después de separar el catalizador por filtración
y concentrar el filtrado a presión reducida, el residuo se
5 disuelve en 200 ml de una mezcla de 10 % de etanol absoluto
y 90 % de acetato de etilo (en volumen) y se agita con 5 ml
de una solución saturada de carbonato sódico y 5 g de carbo-
nato sódico sólido durante 10 minutos. Se filtra la mezcla,
el filtrado se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra
10 de nuevo y se concentra a presión reducida. El residuo se
lava con 100 ml de hexano para separar el difenilmetano,
y se disuelve en 25 ml de etanol absoluto y se acidula con
5 ml de una solución etanólica 8N de cloruro de hidrógeno
anhidro. Por adición de éter etílico precipita el hidroclo-
15 ruro del L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de naf-
talimidometilo.

EJEMPLO 23

A. Preparación de N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)- 2-metilalanina racémica

20 A una solución agitada de 8,0 g (0,0378 moles) de
DL-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina racémica en 60 ml de
una solución de hidróxido sódico 2N, bajo nitrógeno, se aña-
de una solución de 9 ml de cloruro de carbobenciloxi en
25 ml de éter dietílico. Después de agitar a 0°C durante
25 una hora, seguido de una hora a 25°C, la mezcla de reacción

1 se extrae con 50 ml de éter dietílico. La porción acuosa
se acidula a pH 3 con ácido clorhídrico 6N y el producto
crudo se extrae con 100 ml de acetato de etilo y se lava
5 tres veces con 35 ml de agua. Después de secar sobre sul-
fato magnésico anhidro y filtrar, el disolvente se separa
a presión reducida para dar 4,5 g (34 %) de la N-carboben-
ciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina racémica en
forma de aceite viscoso.

10 B. Preparación de hidrocioruro de 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
metilalaninato de pivaloiloximetilo racémico

Se agita a 90°C durante 20 horas una solución de
4,2 g (0,012 moles) de N-carbobenciloxi-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalanina racémica, 1,3 g (0,013 moles) de trietilamina
y 1,26 g (0,013 moles) de pivalato de clorometilo en 20 ml
15 de dimetilformamida y después se vierte en 200 ml de agua.
El producto se extrae con 100 ml de acetato de etilo y se
lava con 25 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico
y 25 ml de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico
anhidro y filtrar, el filtrado se concentra a presión redu-
20 cida para dar el derivado N-carbobenciloxi del éster deseado.
Este material se disuelve en 100 ml de etanol absoluto con-
teniendo 10 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro de
hidrógeno anhidro y se hidrogena con 3 g de un catalizador
de paladio al 10 % en carbón, a una presión inicial de 35
25 psi (2,4 kg/cm²) durante 24 horas. Después de separar el ca

1 talizador por filtración, el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en 25 ml de agua, se alcaliniza con una solución saturada de carbonato sódico hasta pH 8 y el producto insoluble se extrae con 100 ml
5 de acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro y filtrar, se añaden 5 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro y la solución se concentra a presión reducida para dar 1,5 g (22,6 %) del hidrocloreto del 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de pivaloiloximetilo racémico, homogéneo por cromatografía en
10 capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con una mezcla 5:2:3 (en volumen) de n-butanol, ácido acético y agua] $R_f = 0,86$.

EJEMPLO 24

15 Preparación de hidrocloreto de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetamidoetilo

Una suspensión de 88,3 g (0,30 moles) de hidrocloreto de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina en forma de solvato etanólico (por concentración de una solución etanólica del hidrocloreto a presión reducida) y 146,4 g (1,42 moles) de N-acetiletanolamina, bajo nitrógeno, se calienta a 104-108°C. A lo largo de 15 minutos y agitando se añaden
20 84,8 g (0,713 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción forma espuma intensamente durante la adición. Una
25 vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita

1 a 104-108°C durante 18 horas. Se añaden 42,4 g más (0,357 moles) de cloruro de tionilo a lo largo de 7 minutos. La mezcla de reacción se continúa agitando a 104-108°C durante otras 3,5 horas, después se enfría a 30°C y se concentra a presión reducida para dar un aceite viscoso. Este aceite se suspende con 100 ml de cloroformo y el cloroformo se separa a presión reducida. Esta operación se repite tres veces más y después el aceite se lava con 100 ml de benceno, que se decanta. El residuo se disuelve en 700 ml de isopropanol y se agrega a 6 litros de éter etílico. El precipitado que se forma se lava con 500 ml de éter etílico y se sacude con 6 litros de una mezcla de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen), 150 ml de solución saturada de carbonato sódico y 100 g de carbonato sódico. El extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida para dar la base libre del éster acetamidoetílico. Esta base se trata con 15 g de ácido fumárico en 300 ml de isopropanol y el fumarato se precipita añadiendo éter etílico suficiente. El fumarato se precipita una vez más en isopropanol añadiendo éter etílico suficiente y después se convierte de nuevo en la base libre como antes, sacudiendo con 200 ml de una mezcla de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen), 20 ml de solución saturada de carbonato sódico y 20 g de carbonato sódico sólido. La base libre se convierte en el hidrocloreuro di-

1 solviéndola en 100 ml de etanol absoluto, añadiendo 10 ml
de HCl 9,6N y precipitando por adición de un litro de éter
etílico. Después de tres precipitaciones en etanol-éter
etílico, realizadas como antes, se obtienen 15,1 g (15 %)
5 del hidrocloreto del L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina-
nato de 2-acetamidoetilo, Rf = 0,57, cromatografía en capa
fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada
con 50 % de metanol y 50 % de benceno (en volumen)].

Análisis para $C_{14}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl$:

10 Calculado : C, 50,52; H, 6,36; N, 8,41

Encontrado: C, 50,49; H, 6,69; N, 8,49

EJEMPLO 25

Preparación de hidrato de oxalato hidrógeno de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 3-acetamidopropilo.

15 Se añaden 275 ml de cloruro de tionilo a 250 g del
sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina a
25°C y la mezcla se calienta en un baño de vapor. Después
de calentar durante 2 horas, la mezcla de reacción espesa
se diluye con 7,5 ml de dimetilformamida disuelta en 25 ml
20 de benceno y se agita en un baño de vapor hasta que cesa
el desprendimiento de gas. Se añaden 100 ml de benceno y
el éster crudo de ácido sulfuroso se separa por filtración,
se lava con 100 ml de benceno, 100 ml de cloroformo y 100 ml
de éter y se seca a presión reducida para dar 280 g del éster
25 de ácido sulfuroso intermedio, p.f. 199°C (desc.).

1

Se agita en un baño de vapor durante 20 horas una mezcla de 13,7 g del éster de ácido sulfuroso crudo intermedio, 24,98 g (0,212 moles) de N-acetilpropanolamina y 2 g de dimetilformamida anhidra y después se enfría. La mezcla

5

de reacción se lava seis veces con 200 ml cada vez de éter etílico, cuatro veces con 200 ml cada vez de cloruro de metileno y se seca bajo presión reducida. El material semisólido residual se agita con 200 ml de una mezcla de 20 % de etanol y 30 % de acetato de etilo (en volumen), 20 ml de

10

una solución saturada de carbonato sódico y 20 g de carbonato sódico sólido. El extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y el filtrado se agrega

15

a una solución de 3,2 g de ácido oxálico en 50 ml de etanol. Después se realiza la separación de los disolventes a presión reducida y el producto se precipita disolviéndolo en 50 ml de etanol y añadiendo 500 ml de éter etílico. El producto se precipita de nuevo disolviéndolo en 50 ml de etanol y añadiendo 500 ml de acetato de etilo para dar el

20

hidrato de oxalato hidrógeno de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 3-acetamidopropilo, $R_f = 0,45$, cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con 25 % de metanol-75 % de cloroformo (en volumen)].

25

Análisis para $C_{15}H_{22}N_2O_5 \cdot C_2H_4O_4 \cdot H_2O$:

Calculado : C, 48,80; H, 6,26; N, 6,69

Encontrado: C, 48,73; H, 6,85; N, 6,68

EJEMPLO 26

Preparación de oxalato hidrógeno de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-metiltioetilo

1
5
10
Se añaden 275 ml de cloruro de tionilo a 250 g de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina a 25°C y la mezcla se calienta en un baño de vapor. Después de calentar durante 2 horas, la mezcla de reacción espesa se diluye con 7,5 ml de dimetilformamida en 25 ml de benceno y se agita en un baño de vapor hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se añaden 100 ml de benceno y el éster crudo de ácido sulfuroso se separa por filtración, se lava con 100 ml de benceno, 100 ml de cloroformo y 100 ml de éter y se seca a presión reducida para dar 280 g del éster de ácido sulfuroso intermedio, p.f. 199°C (desc.).

15
20
25
Una mezcla de 30 g del éster de ácido sulfuroso crudo, 34,6 g (0,375 moles) de sulfuro de 2-hidroxietilmetilo y 6 g de dimetilformamida anhidra se agita en un baño de vapor durante 28 horas y se enfría. La mezcla de reacción se lava con cuatro porciones de 100 ml de éter etílico y tres porciones de 100 ml de cloruro de metileno. El material residual se agita con 250 ml de una mezcla de 20 % de etanol y 80 % de acetato de etilo (en volumen), 30 ml de una solución saturada de carbonato sódico y 60 g de carbonato sódico sólido y después se filtra. La materia insoluble se lava tres veces con 250 ml cada vez de una mezcla de 20 % de etanol y

1 80 % de acetato de etilo (en volumen), se combina con el
primer extracto en etanol-acetato de etilo y se seca sobre
sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, los disolven-
tes se separan a presión reducida y el residuo se cromatogra-
5 fía sobre gel de sílice. Se eluye un total de 2,3 g del pro-
ducto con una mezcla de 25 % de metanol y 75 % de cloroformo
(en volumen). Este producto se convierte en el oxalato
añadiéndolo a una solución de 1,3 g de ácido oxálico en 25
ml de etanol, seguido de precipitación con éter etílico su-
10 ficiente. Después de tres precipitaciones más empleando eta-
nol para disolver el producto y éter etílico para precipitar-
lo, se obtienen 300 mg del oxalato hidrógeno de L-3-(3,4-di-
hidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-metiltioetilo, homogéneo
por cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluo-
15 rescente desarrollada con 25 % de metanol-75 % de cloroformo
(en volumen)] Rf = 0,83, p.f. 85-90°C (desc.).

Análisis para $C_{13}H_{19}NO_4S.C_2H_2O_4$:

Calculado : C, 47,99; H, 5,64; N, 3,73

Encontrado: C, 48,00; H, 6,10; N, 4,07

20

EJEMPLO 27

A. Preparación de hidrocloreuro de D,L-3-(3,4-difenilmeti- lendioxifenil)-2-metilalanina

25

Una mezcla de 38,6 g (0,155 moles) de hidrocloreuro
de 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina racémica y 74 g
(0,312 moles) de diclorodifenilmetano se sumerge con lenta

1 agitación en un baño de aceite previamente calentado a 190°C.
Después de iniciada la reacción, la mezcla se agita rápida-
mente durante 6 minutos a 190°C, se retira del baño de acei-
te caliente y se deja enfriar a 25-30°C. Se combina el pro-
5 ducto crudo de seis operaciones, se suspende con 2 litros
de éter dietílico, se filtra, se lava con 2 litros más de
éter dietílico y se seca a 30°C bajo una presión de 50 mm.
El sólido se recristaliza disolviendo el producto en etanol
y añadiendo acetato de etilo para precipitar hidrocioruro de
10 D,L-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalanina.

B. Preparación de D,L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmeti-
lendioxfenil)-2-metilalanina

Una mezcla de 175 g (0,425 moles) de hidrocioruro de
3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalanina racémica,
15 1750 ml de acetona y 1750 ml de agua se agita bajo nitróge-
no a una temperatura inferior a 10°C mientras se ajusta el
pH a 12,0 mediante lenta adición de una solución de hidróxi-
do sódico al 10 %. Se añaden gota a gota 93 g (0,545 moles)
de cloruro de carbobenciloxi, a lo largo de 5-7 minutos, a
20 la mezcla de reacción a 20-30°C, acompañada de la adición
simultánea de una solución de hidróxido sódico al 10 % para
mantener un pH de 12,0-12,2. Una vez completada la adición
del cloruro de carbobenciloxi, la mezcla de reacción se agi-
ta a 25-30°C durante 3 horas. Después se separa la mayor par-
25 te de la acetona bajo presión reducida a 25-35°C para preci-

1 pitar la sal sódica del derivado N-carbobenciloxi deseado.
La sal sódica se extrae en 1,5 litros de acetato de etilo,
se lava con 200 ml de una solución de hidróxido sódico al
5 % y 200 ml de una solución saturada de cloruro sódico y
5 después se seca sobre sulfato magnésico. Después de añadir
17,5 g de carbón decolorante y filtrar a través de una capa
de sulfato magnésico, los disolventes se separan a presión
reducida a 25-35°C. El residuo se suspende dos veces con un
litro de una solución de 20 % de éter etílico y 80 % de he-
10 xano (en volumen) y se filtra para dar la sal sódica del
derivado N-carbobenciloxi deseado. Esta sal sódica se di-
suelve en 1,5 litros de acetato de etilo, se enfría a 10°C
y se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico 6N. El extracto
en acetato de etilo se lava con 200 ml de una solución sa-
15 turada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y se concentra a presión reducida a 25-35°C. El
derivado N-carbobenciloxi se seca de nuevo a 25-30°C y 0,2-
0,3 mm Hg para dar D,L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmeti-
lendioxifenil)-2-metilalanina.

20 C. Preparación de N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendio-
xifenil)-2-metilalaninato de D,L-succinimidometilo

Una solución de 13,5 g (0,0265 moles) de D,L-N-carbo-
benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendiooxifenil)-2-metilalanina,
2,7 g (0,027 moles) de trietilamina y 5,19 g (0,029 moles)
25 de N-bromometilsuccinimida en 35 ml de dimetilformamida se-

1 ca se agita a 25-30°C durante 16 horas. La mezcla de reac-
ción se vierte en 400 ml de agua de hielo y el producto se
extrae con 200 ml de una mezcla de 50 % de cloroformo y
50 % de éter dietílico (en volumen). El extracto orgánico
5 se lava con 50 ml de una solución diluída de carbonato só-
dico (5 %) y 50 ml de una solución saturada de cloruro só-
dico y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro para
separar el agua. Después de filtrar y concentrar a presión
reducida, el residuo se recrystaliza. La recrystalización
10 se efectúa disolviendo el producto en etanol y añadiendo he-
xano para precipitar N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilen-
dioxifenil)-2-metilalaninato de D,L-succinimidometilo.

D. Preparación de hidrato de hidrocioruro de 3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalaninato de D,L-succinimidometilo

15 Una suspensión de 6,6 g (0,0106 moles) de N-carboben-
ciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de
succinimidometilo racémico en 180 ml de etanol absoluto y
9 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno
anhidro se hidrogena con 3,3 g de un catalizador de paladio
20 al 10 % en carbón, a una presión inicial de 30 psi (2,1 kg/
cm²) hasta que la absorción de hidrógeno es completa. Des-
pués de separar el catalizador por filtración, el filtrado se
concentra a presión reducida. El residuo se extrae con 50 ml
de benceno y después con 50 ml de acetato de etilo. El sólido
25 insoluble se sacude después con 50 ml de una mezcla de 10 %

1 de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen) y 10 ml de
una solución saturada de carbonato sódico. Después de filtrar,
el filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se fil-
tra y se concentra a presión reducida para dar 3-(3,4-dihid-
5 droxifenil)-2-metilalaninato de D,L-succinimidometilo en
forma de base.

E. Preparación de hidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalaninato de succinimidometilo por recris-
talización de las sales diastereoméricas

10 Una solución de 0,47 g (3,1 milimoles) de ácido (-) tartárico en 10 ml de una solución de 50 % de etanol absolu-
to y 50 % de acetato de etilo (en volumen) se agrega bajo
nitrógeno, a 20-25°C, a una solución de 1,0 g (3,1 milimo-
les) de 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de D,L-succi-
15 nimidometilo en 10 ml de etanol absoluto. Después de calentar
la solución a 40-60°C, se añade acetato de etilo hasta turbi-
dez incipiente y después se enfría lentamente a 25°C y final-
mente se mantiene a 5-10°C durante 12 horas. El tartrato cru-
do insoluble se separa por filtración y se seca a 20-25°C y
20 una presión de 0,2-0,5 mm. Este proceso de recristalización
se repite hasta que el punto de fusión y la rotación óptica
del tartrato son esencialmente constantes.

25 Las aguas madres de la cristalización inicial se con-
centran a 15-20 mm y 40-50°C. El residuo se sacude con 25 ml
de una mezcla de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo

1 (en volumen) y 10 ml de una solución saturada de carbonato
sódico. Después de filtrar, el filtrado se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a 15-20 mm
y 40°C hasta formar una goma. El residuo se disuelve en 5 ml
5 de etanol absoluto y se añade bajo nitrógeno a una solución
de 0,3 g de ácido (+) tartárico en 10 ml de una solución de
50 % de etanol absoluto y 50 % de acetato de etilo (en volu-
men). Después de calentar la solución a 40-60°C, se añade
acetato de etilo hasta turbidez incipiente y después se en-
10 fría lentamente a 25°C y a continuación se mantiene a 5-10°C
durante 14 horas. El tartrato crudo insoluble se separa por
filtración. Repitiendo este proceso de recristalización, se
obtiene el otro antípoda óptico del 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
metilalaninato de succinimidometilo en forma de tartrato.

15 Los tartratos ópticamente activos se convierten en
los hidroccloruros ópticamente activos mediante el siguiente
método. El tartrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilala-
ninato de succinimidometilo se sacude con 50 ml de una mez-
cla de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volu-
20 men) y 10 ml de una solución saturada de carbonato sódico.
Después de filtrar, el filtrado se seca sobre sulfato magnési-
co anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El
residuo se redisuelve en 25 ml de etanol absoluto, se trata
con 5 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro de hidró-
25 geno anhidro y se concentra a presión reducida para dar el

1 hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-me-
tilalaninato de succinimidometilo, homogéneo por cromato-
grafía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente,
disolvente 30 % de metanol-70 % de benceno (en volumen)]
5 con un Rf observado = 0,5.

EJEMPLO 28

Resolución del 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de
pivaloiloiximetilo racémico por recristalización directa

10 El hidrocioruro de 3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilala-
ninato de pivaloiloiximetilo se prepara como en el Ejemplo 23.

Se suspenden 30 g de hidrocioruro de 3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalaninato de pivaloiloiximetilo racémico a
35°C en 100 ml de ácido clorhídrico 1,0N. El sólido en ex-
ceso se filtra. La solución saturada se siembra después a
15 35°C con hidrato de hidrocioruro de D-3-(3,4-dihidroxife-
nil)-2-metilalaninato de pivaloiloiximetilo. La mezcla se
enfria a 20°C en 30 minutos y se deja en reposo a 20°C du-
rante media hora. El material separado se aísla por filtra-
ción, se lava dos veces con 5 ml de agua fría y se seca a
20 0,1-0,5 mm y 20-25°C durante 20 horas para dar el hidrato
de hidrocioruro de D-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina-
to de pivaloiloiximetilo.

Las aguas madres de la operación anterior se calien-
tan a 35°C y se siembran a 35°C con hidrocioruro de L-3-(3,4-
25 dihidroxifenil)-2-metilalaninato de pivaloiloiximetilo. Des-

1 pués la mezcla se enfría a 20°C durante 30 minutos y se de-
ja en reposo a 20°C durante media hora. El material precipi-
tado se aísla por filtración, se lava dos veces con 5 ml de
5 agua fría y se seca a 0,1-0,5 mm y 20-25°C durante 20 horas
para dar el hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxi-
fenil)-2-metilalaninato de pivaloiloximetilo.

EJEMPLO 29

A. Preparación de dihidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-di-
hidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo
10 (isómero β) por cristalización fraccionada

Se disuelven 10 g de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo (mezcla de
isómeros α y β) del Ejemplo 2 en 50 ml de etanol al 95 %
(5 % de agua) caliente, se diluye hasta turbidez incipiente
15 con éter anhidro, se siembra y se rascan las paredes para
inducir la cristalización. Después de enfriar a 5-10°C duran-
te 12 horas, el sólido precipitado se recoge y seca a 70°C.
Mediante recristalizaciones similares adicionales en una mez-
cla de 95 % de etanol, 5 % de agua y éter etílico (en volu-
men) se obtiene un material que funde a 123-126°C (desc.).
20 Una recristalización final en etanol al 95 % proporciona el
dihidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-me-
tilalaninato de α -succinimidoetilo (isómero β) en forma de
dihidrato que funde a 129-131°C (desc.), (secado a 70°C du-
25 rante la noche), homogéneo por cromatografía en capa fina

1 [placa de gel de sílice fluorescente, disolvente 50 % de metanol-50 % de benceno (en volumen)], $R_f = 0,7$.

5 B. Preparación de hidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo (isómero α)

10 Las aguas madres procedentes de la primera cristalización del isómero β del hidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo que son ricas en el correspondiente isómero α se concentran a 15+20 mm y 40-45°C. El residuo se disuelve en 20 ml de etanol al 95 % (5 % de agua) caliente, se diluye hasta turbidez incipiente con acetato de etilo, se siembra y se rascan las paredes para precipitar el isómero α enriquecido del hidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo. Mediante precipitaciones adicionales en etanol al 95 % (5 % de agua) y acetato de etilo, se obtiene el isómero α en forma del solvato con acetato de etilo, $R_f = 0,7$ [cromatografía en capa fina, placa de gel de sílice fluorescente, disolvente 50 % de metanol-50 % de benceno (en volumen)].

EJEMPLO 30

Preparación de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de pivaloiloximetilo

25 Una solución de 0,95 g (4,0 milimoles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 0,61 g (4,06 mi-

1 limoles) de cloruro de pivaloiloximetilo en 5 ml de dimetil-
sulfóxido se agita a 20-25°C durante 23 horas. La solución
se diluye con 10 ml de agua destilada y se pasa por una co-
5 lumna que contiene 5 g de una resina cambiadora de anión
débilmente básica, en el ciclo básico. Después de eluir
con fracciones de agua, se combinan las fracciones que dan
un ensayo positivo con cloruro férrico y se añaden a una co-
lumna de 3 g de una resina cambiadora de catión débilmente
ácida en el ciclo ácido. La L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil-
10 alanina que no ha reaccionado se eluye con agua destilada
hasta que se obtiene un ensayo negativo con cloruro férrico
y después el éster se eluye con ácido acético 1N. La fracción
éster, 50 ml (pH 3,2), se acidula hasta pH 2,0 con ácido clor-
hídrico 1N y se liofiliza a 0,1-0,3 mm durante 20 horas para
15 dar hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina-
to de pivaloiloximetilo en forma de solvato con ácido acé-
tico.

Análisis para $C_{16}H_{23}NO_6 \cdot HCl \cdot 1/3HC_2H_4O_2$:

Calculado : C, 52,11; H, 6,69; N, 3,58

Encontrado: C, 52,11; H, 6,49; N, 3,73

EJEMPLO 31

Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2- metilalaninato de α -succinimidoetilo

25 Una solución de 0,95 g (4,0 milimoles) de sesquihi-
drato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 0,65 g

1 (4,0 milimoles) de N-(α -cloroetil)succinimida en 5 ml de di-
metilsulfóxido se agita a 20-25°C durante 23 horas. La solu-
ción se diluye con 10 ml de agua destilada y se pasa por una
5 débilmente básica, en el ciclo básico. Después de eluir
con fracciones de agua, se combinan las fracciones que dan
un ensayo positivo con cloruro férrico y se añaden a una
columna de 3 g de una resina cambiadora de catión débilmente
ácida, en el ciclo ácido. La L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-me-
10 tilalanina que no ha reaccionado se eluye con agua destilada
hasta que se obtiene un ensayo negativo con cloruro férrico
y después el éster se eluye con ácido acético 1N. Se tratan
55 ml de la fracción éster (pH 3,2) con ácido clorhídrico
1N hasta pH 2,0 y se liofilizan a 0,1-0,3 mm durante 20 ho-
15 ras para dar el hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
metilalaninato de α -succinimidoetilo en forma de solvato
con ácido acético.

Análisis para $C_{16}H_{20}N_2O_6 \cdot HCl \cdot 1/3C_2H_4O_2$:

Calculado : C, 50,96; H, 5,73; N, 7,13

Encontrado: C, 50,48; H, 6,13; N, 6,77

EJEMPLO 32

Preparación de hidrato de oxalato hidrógeno de L-3-(3,4-
dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 3-acetamidopropilo

25 Se añaden 275 ml de cloruro de tionilo a 250 g de
sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina a

1 25°C y la mezcla se calienta en un baño de vapor. Después
de calentar durante 2 horas, la mezcla de reacción espesa
se diluye con 7,5 ml de dimetilformamida disuelta en 25 ml
de benceno y se agita en un baño de vapor hasta que cesa
5 el desprendimiento de gas. Se añaden 100 ml de benceno y
el éster de ácido sulfuroso crudo se separa por filtración,
se lava con 100 ml de benceno, 100 ml de cloroformo y 100 ml
de éter y se seca a presión reducida para dar 280 g del és-
ter de ácido sulfuroso intermedio, p.f. 199°C (desc.).

10 Una mezcla de 13,7 g del éster crudo de ácido sul-
furoso intermedio, 24,98 g (0,212 moles) de N-acetilpropa-
nolamina y 2 g de dimetilformamida anhidra se agita en un
baño de vapor durante 20 horas y se enfría. La mezcla de
reacción se lava seis veces con 200 ml cada vez de éter etí-
15 lico, cuatro veces con 200 ml cada vez de cloruro de metile-
no y se seca a presión reducida. El material semisólido re-
sidual se agita con 200 ml de una mezcla de 20 % de etanol
y 80 % de acetato de etilo (en volumen), 20 ml de una so-
lución saturada de carbonato sódico y 20 g de carbonato só-
20 dico sólido. El extracto orgánico se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro, se filtra y el filtrado se agrega a una so-
lución de 3,2 g de ácido oxálico en 50 ml de etanol. Des-
pués se realiza la separación de los disolventes a presión
reducida y el producto se precipita disolviéndolo en 50 ml
25 de etanol y añadiendo 500 ml de éter etílico. El producto

1 se precipita de nuevo disolviéndolo en 50 ml de etanol y
añadiendo 500 ml de acetato de etilo para dar hidrato de
oxalato hidrógeno de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalani-
5 nato de 3-acetamidopropilo, Rf = 0,45, cromatografía en
capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrolla-
da con 25 % de metanol-75 % de cloroformo (en volumen)].

Análisis para $C_{15}H_{22}N_2O_5 \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$:

Calculado : C, 48,80; H, 6,26; N, 6,69

Encontrado: C, 48,73; H, 6,85; N, 6,68

10

EJEMPLO 33

Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2- metilalaninato de 2-acetamidoetilo

15

Una suspensión de 88,3 g (0,30 moles) del solvato
etanólico del hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
metilalanina (por concentración de una solución etanólica
del hidrocioruro a presión reducida) y 146,4 g (1,42 moles)
de N-acetiletanolamina, bajo nitrógeno, se calienta a 104-
108°C. Se añaden 84,8 g (0,713 moles) de cloruro de tionilo
a lo largo de 15 minutos, con agitación. La mezcla de reac-
ción forma espuma intensamente durante la adición. Una vez
completada la adición, la mezcla de reacción se agita a

20

104-108°C durante 18 horas. A lo largo de 7 minutos se añaden
42,4 g (0,357 moles) adicionales de cloruro de tionilo.
La mezcla de reacción se continúa agitando a 104-108°C du-
25 rante otras 3,5 horas, después se enfría a 30°C y se concen-

1 tra a presión reducida para dar un aceite viscoso. Este acei-
te se suspende en 100 ml de cloroformo y este último se se-
para a presión reducida. Esta operación se repite tres ve-
ces más y después el aceite se lava con 100 ml de benceno
5 que se decanta. El residuo se disuelve en 700 ml de isopro-
panol y se agrega a 6 litros de éter etílico. El precipitado
que se forma se lava con 500 ml de éter etílico y se sacude
con 6 litros de una mezcla de 10 % de etanol y 90 % de aceta-
to de etilo (en volumen), 150 ml de una solución saturada de
10 carbonato sódico y 100 g de carbonato sódico. El extracto
orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra
y se concentra a presión reducida para dar la base libre del
éster acetamidoetílico. Esta base se trata con 15 g de áci-
do fumárico en 300 ml de isopropanol y el fumarato se pre-
15 cipita por adición de éter etílico suficiente. El fumarato
se precipita una vez más en isopropanol añadiendo éter etí-
lico suficiente y después se convierte de nuevo en la base
libre como antes, sacudiendo con 200 ml de una mezcla de
20 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen), 20 ml
de una solución saturada de carbonato sódico y 20 g de car-
bonato sódico sólido. La base libre se convierte en el hi-
drocloruro disolviéndola en 100 ml de etanol absoluto, aña-
diendo 10 ml de HCl 9,6N y precipitando por adición sobre
25 un litro de éter etílico. Después de tres precipitaciones
en etanol-éter etílico realizadas como antes, se obtiene el

1 hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetamidoetilo, Rf = 0,57, cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente desarrollada con 50 % de metanol-50 % de benceno (en volumen)].

5 Análisis para $C_{14}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl$:
Calculado : C, 50,52; H, 6,36; N, 8,41
Encontrado: C, 50,49; H, 6,69; N, 8,49

EJEMPLO 34

A. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalanina

10

A una mezcla de 320 ml de ácido acético glacial y 24 ml de cloruro de acetilo se añaden de una sola vez 69,4 g (0,291 moles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina. La temperatura de la mezcla de reacción asciende hasta 50°C aproximadamente y se obtiene una solución transparente. A esta temperatura se añaden 85 ml más de cloruro de acetilo durante 10 minutos. La solución transparente y de color amarillo pálido resultante se deja en reposo a 20-25°C durante 14 horas. Se añaden 400 ml de éter etílico anhidro a lo largo de 15 minutos. Cuando la adición es casi completa, comienza a precipitar un sólido blanco. La mezcla se agita a 20-25°C durante 30 minutos, a 5-10°C durante una hora y después se enfría a -10°C durante 2 horas. El sólido se separa por filtración, se suspende en 150 ml de una mezcla de 30 % de ácido acético y 70 % de éter etílico

15

20

25

1 (en volumen), se filtra y se lava con 500 ml de éter etílico. Después de secar a 70°C durante 2 horas, se obtienen 83,7 g (88 %) de hidrocioruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalanina, p.f. 196,0-197,0°C.

5 B. Preparación de hidrocioruro de cloruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalanilo

Una mezcla de 6,60 g (0,020 moles) de hidrocioruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalanina y 40 ml de cloruro de tionilo se agita a 60°C durante 2 horas hasta que la disolución es completa. El exceso de cloruro de tionilo se separa a 15-20 mm y 40-50°C. Se añaden 50 ml de cloruro de metileno y la mezcla se vuelve a concentrar a 15-20 mm y 40-50°C. Esta operación se repite una vez más con otros 50 ml de cloruro de metileno. Después de secar a 0,2-0,5 mm y 40°C durante 30 minutos, se obtiene el cloruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalanilo.

15 C. Preparación de hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de succinimidometilo

Una solución de 3,50 (10 milimoles) de hidrocioruro de cloruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalanilo en 20 ml de cloroformo se agrega a otra solución de 3,87 g (30 milimoles) de N-hidroximetilsuccinimida en 20 ml de cloroformo a 25°C. Después de agitar a reflujo durante 20 horas, la mayor parte del cloroformo se separa a 15-20 mm y 30-40°C. El residuo se diluye con 10 ml de ácido clorhídrico 1N y se ex-

1 trae dos veces con 20 ml cada vez de éter etílico. El extrac-
to acuoso se agita bajo nitrógeno a 20-25°C durante 5 horas.
Después de liofilizar a 0,1-0,3 mm durante 20 horas, el re-
5 siduo se trata con 50 ml de una solución de 10 % de etanol
y 90 % de acetato de etilo (en volumen), 5 ml de una solu-
ción saturada de carbonato sódico y 5 g de carbonato sódico
sólido. Después de filtrar, el filtrado se seca sobre sulfa-
to magnésico anhidro, se filtra y se concentra a 15-20 mm
y 30-40°C. El residuo se redisuelve en 25 ml de etanol abso-
10 luto, se trata con 5 ml de una solución etanólica 9,6N de
cloruro de hidrógeno anhidro y se concentra a presión redu-
cida para dar hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifi-
fenil)-2-metilalaninato de succinimidometilo, homogéneo por
cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluores-
15 cente, disolvente 30 % de metanol-70 % de benceno (en vo-
lumen)] con Rf observado = 0,5.

EJEMPLO 35

A. Preparación del N-carboxianhídrido de L-3-(3,4-dihidro- xifenil)-2-metilalanina

20 Se hace burbujear fosgeno gaseoso a través de una
mezcla de 9,0 g (0,038 moles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-
dihidroxifenil)-2-metilalanina en 500 ml de tetrahidrofu-
rano, durante 25 minutos, hasta que la solución está satu-
rada. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de
25 reacción asciende hasta 45°C. La solución se agita mien-

1 tras se hace burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mis-
ma durante 50 minutos más. La materia insoluble se separa
por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas
y el filtrado se concentra hasta formar un aceite a 15-20 mm
5 de presión y 30-35°C. El residuo se disuelve en 75 ml de ace-
tato de etilo y se añade hexano hasta el punto de turbidez.
Después de enfriar durante varios días a 0-5°C, el sólido
precipitado se separa por filtración y se seca a 0,1-0,3 mm
de presión y 25°C para dar el N-carboxianhídrido de L-3-(3,4-
10 dihidroxifenil)-2-metilalanina.

B. Preparación de hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de succinimidometilo

Una solución de 2,37 g (10 milimoles) del N-carboxi-
anhídrido de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 1,29
15 g (10 milimoles) de N-hidroximetilsuccinimida se calienta a
reflujo hasta que ha reaccionado la totalidad del N-carboxi-
anhídrido. Después de concentrar a 15-20 mm de presión y
30-40°C, el residuo se extrae con 50 ml de benceno y des-
pués 50 ml de acetato de etilo. El sólido insoluble se sa-
20 cude entonces con 50 ml de una mezcla de 10 % de etanol y
90 % de acetato de etilo (en volumen) y 10 ml de una solu-
ción saturada de carbonato sódico. Después de filtrar, el
filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se fil-
tra y se concentra a presión reducida. El residuo se redi-
25 solve en 25 ml de etanol absoluto, se trata con 5 ml de

1 una solución etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro
y se concentra a presión reducida para dar el hidrato de
hidrocloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato
de succinimidometilo, homogéneo por cromatografía en capa
5 fina [placa de gel de sílice fluorescente, disolvente 30 %
de metanol-70 % de benceno (en volumen)] con un Rf obser-
vado = 0,5.

EJEMPLO 36

A. Preparación de hidrocloruro de L-3-(3,4-difenilmetilendio- 10 xifenil)-2-metilalanina

Una mezcla de 19,3 g (0,0777 moles) de hidrocloruro
de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 37 g (0,156 mo-
les) de diclorodifenilmetano se sumerge con lenta agitación
en un baño de aceite previamente calentado a 190°C. Una
15 vez iniciada la reacción, indicada por un intenso despren-
dimiento gaseoso, la mezcla de reacción se agita rápidamente
durante 6 minutos a 190°C, se saca del baño de aceite calien-
te y se deja enfriar a 25-30°C. Se combinan los productos
crudos procedentes de 12 operaciones, se suspenden con 3 li-
20 tros de éter dietílico, se filtran, se lavan con 2 litros
más de éter dietílico y se secan a 30°C bajo una presión
de 50 mm. La recristalización se efectúa disolviendo el
producto en etanol y agregando acetato de etilo para preci-
25 pitar el producto. Este procedimiento da 255 g (66,4 %) de
hidrocloruro de L-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metil-

1 alanina, p.f. 267-268°C (desc.).

B. Preparación de L-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-
metilalaninato de α -succinimidoetilo

5 Una solución de 1,4 g (4,0 milimoles) de L-3-(3,4-
difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina y 0,65 g (4,0 mi-
linoles) de N-(α -cloroetil)succinimida en 5 ml de dimetil-
sulfóxido se agita a 20-25°C durante 23 horas. Se añaden
15 150 ml de agua seguido de una solución saturada de carbona-
to sódico hasta que se obtiene un pH de 8. El producto se
10 extrae en 500 ml de éter etílico que después se lava cua-
tro veces con 25 ml cada vez de agua, se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y se filtra. Por concentración a 15-20 mm
y 35-40°C se obtiene L-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-
metilalaninato de α -succinimidoetilo crudo de pureza suficien-
15 te para ser usado en la siguiente etapa.

C. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de α -succinimidoetilo

20 Una suspensión de 1,0 g (2,0 milimoles) de L-3-(3,4-
difenilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimi-
doetilo en 25 ml de una solución de 25 % de etanol absolu-
to y 75 % de acetato de etilo (en volumen) se hidrogena con
1,0 g de un catalizador de paladio al 10 % en carbon, a
una presión inicial de 40 psi (2,8 kg/cm²) y a la tempera-
25 tura ambiente, durante 23 horas. Se filtra el catalizador
y el filtrado se evapora a presión reducida y a 30-40°C. El

1 residuo se disuelve en 50 ml de una solución de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen) y se agita con 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico y aproximadamente 5 g de carbonato sódico anhidro durante 10 minutos.

5 Después de filtrar, el filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml de cloroformo seco, la solución se enfría en un baño de hielo y se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 15 minutos. Se recoge el sólido, se lava por suspensión en 25 ml de éter anhidro tres veces y después se suspende en 25 ml de acetato de etilo bajo nitrógeno, en un matraz tapado, a la temperatura ambiente, durante la noche. El sólido insoluble se separa por filtración, se agita con 30 ml de hexano durante 2 horas

10 y se seca en un desecador de vacío sobre CaCl_2 para dar hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo en forma de mezcla de los isómeros α y β , R_f observado = 0,7 por cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente, disolvente 50 % de metanol-50 % de benceno (en volumen)].

15

20

EJEMPLO 37

A. Preparación de hidrocloreuro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalanina

25 A una mezcla de 320 ml de ácido acético glacial y 24 ml de cloruro de acetilo se añaden de una sola vez 69,4 g

1 (0,291 moles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalanina. La temperatura de la mezcla de reacción
asciende hasta 50°C aproximadamente y se obtiene una solu-
5 ción transparente. A esta temperatura, se añaden 85 ml adi-
cionales de cloruro de acetilo, a lo largo de 10 minutos.
La solución amarilla pálida transparente resultante se de-
ja en reposo a 20-25°C durante 14 horas. Se añaden 400 ml
de éter etílico anhidro a lo largo de 15 minutos. Cuando
la adición es casi completa, comienza a precipitar un só-
10 lido blanco. La mezcla se agita a 20-25°C durante 30 minu-
tos, a 5-10°C durante una hora y después se enfría a -10°C
durante 2 horas. El sólido se separa por filtración, se sus-
pende en 150 ml de una solución de 30 % de ácido acético
y 70 % de éter etílico (en volumen) y se lava con 500 ml de
15 éter etílico. Después de secar a 70°C durante 2 horas, se
obtienen 83,7 g (88 %) de hidrocloreuro de L-3-(3,4-diaceto-
xifenil)-2-metilalanina, p.f. 196,0-197,0°C.

B. Preparación de hidrocloreuro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-
2-metilalaninato de α -succinimidoetilo

20 Se agita a 20-25°C, durante 20-24 horas, una solu-
ción de 1,66 g (5 milimoles) de hidrocloreuro de L-3-(3,4-
diacetoxifenil)-2-metilalanina, 0,51 g (5 milimoles) de
trietilamina y 0,81 g (5 milimoles) de N-(α -cloroetil)succi-
nimida en 5 ml de dimetilsulfóxido. Se separa el dimetilsul-
25 fóxido agitando con 20 ml de éter etílico durante varios mi-

1 nutos y después separando el éter etílico por decantación.
Este proceso de extracción se realiza tres veces. El residuo
se disuelve en 10 ml de etanol absoluto y el producto preci-
5 pita por adición de un exceso de éter etílico. Este proceso
de precipitación se repite dos veces más para dar hidroclo-
ruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo puro.

EJEMPLO 38

Preparación de hidrocloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2- 10 metilalaninato de α -succinimidoetilo

Una solución de 1,8 g (3,94 milimoles) de hidroclo-
ruro de L-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-metilalaninato de α -suc-
cinimidoetilo (del Ejemplo 37) en 10 ml de ácido clorhídri-
co 1N se agita bajo nitrógeno a 20-25°C durante 5 horas.
15 Después de liofilizar a 0,1-0,3 mm durante 20 horas, el
residuo se trata con 50 ml de una solución de 10 % de eta-
nol y 90 % de acetato de etilo (en volumen), 5 ml de una so-
lución saturada de carbonato sódico y 5 g de carbonato só-
dico sólido. Después de filtrar, el filtrado se seca sobre
20 sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad
bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml de
cloroformo seco, la solución se enfría en un baño de hielo
y se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 15 mi-
25 nutos. Se recoge el sólido, se lava por suspensión en 25 ml
de éter etílico anhidro tres veces y después se suspenden

1 25 ml de acetato de etilo bajo nitrógeno en un matraz tapa-
do, a la temperatura ambiente, durante la noche. El hidro-
cloruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de
5 α -succinimidoetilo se recoge y se seca en un desecador de
vacío sobre CaCl_2 para dar el hidrocioruro en forma de
mezcla de los isómeros α y β , Rf observado = 0,7 por cróma-
tografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente,
disolvente 50 % de metanol-50 % de benceno (en volumen)].

EJEMPLO 39

10 A. Preparación de N-(1-cloroetil)maleimida

Se añaden 5,20 g (0,020 moles) de cloruro estánnico
a una solución de 49,2 g (0,40 moles) de n-vinilmaleimida
en un litro de tetracioruro de carbono y la mezcla se agita
mientras se satura con cloruro de hidrógeno durante 6 horas
15 a 20-30°C. Al cabo de 24 horas, la mezcla se vuelve a satu-
rar con cloruro de hidrógeno durante hora y media. Al cabo
de 48 horas, la solución se decanta y la goma residual se
lava con 10 porciones de 100 ml de tetracioruro de carbono.
Los extractos combinados se suspenden con 10 g de tierra de
20 diatomeas, se filtran y el filtrado se concentra a presión
reducida hasta 400 ml aproximadamente. La N-(1-cloroetil)ma-
leimida se filtra y seca a 20-30°C.

25 B. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)- 2-metilalaninato de α -maleimidoetilo

Se agita a 20-25°C durante 23 horas una solución de

1 0,95 g (4,0 milimoles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidro-
xifenil)-2-metilalanina y 0,64 g (4,0 milimoles) de N-(α -
cloroetil)maleimida, en 5 ml de dimetilsulfóxido. La so-
lución se diluye con 10 ml de agua destilada y se pasa por
5 una columna que contiene 5 g de una resina cambiadora de
anión débilmente básica, en el ciclo básico. Después de
eluir con fracciones de agua, se combinan las fracciones
que dan un ensayo positivo con cloruro férrico y se añaden
a una columna de 3 g de una resina cambiadora de catión
10 débilmente ácida, en el ciclo ácido. La L-3-(3,4-dihidroxi-
fenil)-2-metilalanina que no ha reaccionado se eluye con
agua destilada hasta que se obtiene un ensayo negativo con
cloruro férrico y después el éster se eluye con ácido acéti-
co 1N. Se tratan 55 ml de la fracción éster (pH 3,2) con
15 ácido clorhídrico 1N hasta pH 2,0 y se liofiliza a 0,1-0,3
mm durante 20 horas para dar hidrocioruro de L-3-(3,4- di-
hidroxifenil)-2-metilalaninato de α -maleimidoetilo.

C. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de α -succinimidoetilo

20 Una solución de 1,0 g (2,7 milimoles) de hidrocioru-
ro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -malei-
midoetilo en 25 ml de etanol absoluto se hidrogena con 1,0 g
de catalizador de paladio al 10 % en carbón, a la presión
atmosférica y 25°C, hasta que se ha absorbido un equivalente
25 de hidrógeno. Se filtra el catalizador y el filtrado se eva-

1 pora a presión reducida a 30-40°C. El residuo se disuelve
 en 50 ml de una solución de 10 % de etanol y 90 % de aceta-
 to de etilo (en volumen) y se agita con 5 ml de una solu-
 ción saturada de carbonato sódico y aproximadamente 5 g de
5 carbonato sódico anhidro durante 10 minutos. Después de
 filtrar, el filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhi-
 dro, se filtra y evapora a sequedad bajo presión reducida.
 El residuo se disuelve en 20 ml de cloroformo seco, la so-
 lución se enfría en un baño de hielo y se satura con cloru-
10 ro de hidrógeno durante 15 minutos. Se recoge el sólido, se
 lava por suspensión en 25 ml de éter anhidro tres veces y
 después se suspenden 25 ml de acetato de etilo bajo nitróge-
 no en un matraz tapado, a 20-25°C, durante la noche. El só-
 lido insoluble se separa por filtración, se agita con 30 ml
15 de hexano durante 2 horas y se seca en un desecador de va-
 cío sobre CaCl₂ para dar hidrócloruro de L-3-(3,4-dihidro-
 xifenil)-2-metilalaninato de α-succinimidoetilo en forma
 de mezcla de isómeros α y β, R_f observado = 0,7 por cromatografía en capa fina [placa de gel de sílice fluorescente, disolvente 50 % de metanol-50 % de benceno (en volumen)].
20

EJEMPLO 40

A. Preparación de 3-cloro-2,2-dimetilpropionato de α-cloro-etilo

25 Se funden 400 mg de cloruro de cinc a una presión
 de 0,2-0,5 mm y se enfrían a 25-30°C bajo nitrógeno. Se

1 añaden 62 g (0,40 moles) de cloruro de 3-cloro-2,2-dimetilpropionilo al cloruro de cinc fundido seguido de 19,2 g (0,44 moles) de acetaldehido. Durante la adición del acetaldehido, que se realiza lo más rápidamente posible, la
5 mezcla de reacción se agita y enfría para evitar la pérdida de acetaldehido debida al carácter exotérmico de la reacción. Después de calentar a reflujo durante una hora, por destilación se obtiene el 3-cloro-2,2-dimetilpropionato de α -cloroetilo.

10 B. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -(3-cloro-2,2-dimetilpropionilo) etilo

Una solución de 0,95 g (4,0 milimoles) de sesquihidrato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 0,81 g
15 (4,06 milimoles) de 3-cloro-2,2-dimetilpropionato de α -cloroetilo en 5 ml de dimetilsulfóxido se agita a 20-25°C durante 23 horas. La solución se diluye con 10 ml de agua destilada y se pasa por una columna que contiene 5 g de una resina cambiadora de anión débilmente básica, en el ciclo básico.
20 Después de eluir con fracciones de agua, se combinan las fracciones que dan un ensayo positivo con cloruro férrico y se añaden a una columna de 3 g de una resina cambiadora de catión débilmente ácida, en el ciclo ácido. La L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina que no ha reaccionado se eluye
25 con agua destilada hasta que se obtiene un ensayo nega-

1 tivo con cloruro férrico y después el éster se eluye con
ácido acético 1N. Se acidulan 50 ml de la fracción éster
(pH 3,2) hasta pH 2,0 con ácido clorhídrico 1N y se liofi-
lizan a 0,1-0,3 mm durante 20 horas para dar hidrocioruro
5 de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -(3-cloro-
2,2-dimetilpropioniloxi)etilo en forma de solvato con áci-
do acético.

C. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de α -pivaloiloxietilo

10 Una solución de 1,5 g (3,66 milimoles) de hidroclo-
ruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de α -(3-
cloro-2,2-dimetilpropioniloxi)etilo en 20 ml de etanol abso-
luto se hidrogena con 1,0 g de un catalizador de paladio al
10 % en carbón a 20-25°C y a la presión atmosférica, hasta
15 que se ha absorbido un equivalente de hidrógeno. Después de
separar el catalizador por filtración, se elimina el etanol
a 15-20 mm y 30-35°C. El residuo se disuelve en 40 ml de ace-
tato de etilo, se suspende brevemente con una mezcla de 2 g
de carbonato sódico sólido y 2 ml de una solución saturada
20 de carbonato sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhi-
dro. Después de filtrar, se añade 1 ml de solución etanóli-
ca 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro y la solución se
concentra a presión reducida hasta sequedad. Se seca de nue-
vo a 65°C y 0,2 mm de presión obteniéndose el hidrocioruro
25 del éster α -pivaloiloxietílico.

1

EJEMPLO 41

A. Preparación de succinamato de bencilo

5

10

Se agita a 95°C durante 20 horas una mezcla de 23,4 g (0,20 moles) de ácido succinámico, 25,4 g (0,20 moles) de cloruro de bencilo, 20,2 g (0,20 moles) de trietilamina y 250 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se diluye con 500 ml de agua y el producto se extrae en dos porciones de 200 ml de éter etílico. Los extractos etéreos combinados se lavan dos veces con 50 ml cada vez de una solución saturada de bicarbonato sódico y después dos veces con 50 ml cada vez de agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, la solución se concentra a 15-20 mm y 40°C para dar el succinamato de bencilo.

15

20

B. Preparación de N-hidroximetilsuccinamato de bencilo

A una solución agitada de 20,7 g (0,10 moles) de succinamato de bencilo en 150 ml de acetato de etilo a 25°C se añaden 3,0 g de paraformaldehído y 1 ml de una solución al 20 % (en peso) de hidróxido potásico etanólico. Después de agitar a 25°C durante 20 horas, se añade hexano hasta el punto de turbidez y la mezcla se enfría a 5°C durante 24 horas. Los disolventes se separan por decantación y el residuo se lava con 25 ml de hexano para dar N-hidroximetilsuccinamato de bencilo.

25

C. Preparación de N-clorometilsuccinamato de bencilo

Se agita a reflujo durante 12 horas una solución de

1 24,2 g (0,10 moles) de N-hidroximetilsuccinamato de bencilo
y 28,9 g (0,11 moles) de trifenilfosfina en 500 ml de te-
tracloruro de carbono. Después de filtrar y lavar el preci-
5 pitado con benceno, los disolventes orgánicos se separan
a 15-20 mm y 30-40°C para dar N-clorometilsuccinamato de
bencilo de pureza suficiente para uso en la siguiente etapa.

D. Preparación de L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-difenilmetilendio-
xifenil)-2-metilalaninato de bencilsuccinamidometilo

10 Una solución de 10,2 g (0,020 moles) de L-N-carbo-
benciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxifenil)-2-metilalanina,
2,02 g (0,020 moles) de trietilamina y 5,12 g (0,020 moles)
de N-clorometilsuccinamato de bencilo en 20 ml de dimetil-
formamida se agita a 70°C durante 5 horas, después a 20-30°C
durante 5 horas y finalmente se vierte en 200 ml de agua.

15 El producto se extrae tres veces con 100 ml cada vez de ace-
tato de etilo, se lava con 50 ml de una solución de hidróxi-
do sódico al 5 %, 50 ml de agua y 50 ml de una solución sa-
turada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico
anhidro. Después de filtrar, los disolventes se separan a
20 15-20 mm y 30-40°C para dar L-N-carbobenciloxi-3-(3,4-dife-
nilmetilendioxifenil)-2-metilalaninato de bencilsuccinamido-
metilo.

E. Preparación de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de succinamidometilo

25 Una solución de 13,8 g (0,0189 moles) de L-N-carboben

1 ciloxi-3-(3,4-difenilmetilendioxfenil)-2-metilalaninato de
bencilsuccinamidometilo en 180 ml de una mezcla de 25 % de
etanol absoluto y 75 % de acetato de etilo (en volumen) se
5 hidrogena con 5 g de catalizador de paladio al 10 % en car-
bón a 20-25°C y a una presión inicial de 40 psi (2,8 kg/cm²)
durante 18 horas, hasta que cesa la absorción de hidrógeno.
Después de separar el catalizador por filtración y concen-
trar a sequedad bajo presión reducida, el residuo se disuel-
ve en 200 ml de una solución de 10 % de etanol absoluto y
10 90 % de acetato de etilo (en volumen) y se agita con 5 ml
de una solución saturada de carbonato sódico y un exceso de
carbonato sólido durante 2 minutos. Se añaden 10 g de sulfa-
to magnésico anhidro y al cabo de algunos minutos se separan
por filtración. Los disolventes se eliminan a presión redu-
15 cida, el residuo se lava con 25 ml de hexano y después 25 ml
de acetato de etilo y se seca a presión reducida. El residuo
se vuelve a tratar con carbonato sódico como antes para eli-
minar las últimas trazas de α -metil-3,4-dihidroxifenilalani-
na y se convierte en el hidrocioruro con 3 ml de una solu-
20 ción etanólica 9,6N de cloruro de hidrógeno anhidro para
dar el hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalani-
nato de succinamidometilo.

F. Preparación de hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-di-
hidroxifenil)-2-metilalaninato de succinimidometilo

25 Se agita a 25°C durante 6 horas una mezcla de 3,95 g

1 (10 milimoles) de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de succinamidometilo y 100 ml de cloruro
de acetilo. Después de concentrar a 15-20 mm y 35°C, el
residuo se disuelve en 25 ml de ácido clorhídrico 1N y se
5 agita bajo nitrógeno a 20-25°C durante 5 horas. Después
de liofilizar a 0,1-0,3 mm durante 20 horas, el residuo
se trata con 50 ml de una solución de 10 % de etanol y 90 %
de acetato de etilo (en volumen), 5 ml de una solución sa-
turada de carbonato sódico y 5 g de carbonato sódico sólido.
10 Después de filtrar, el filtrado se seca sobre sulfato magné-
sico anhidro, se filtra y se concentra a 15-20 mm y 30-40°C.
El residuo se redisuelve en 25 ml de etanol absoluto, se tra-
ta con 5 ml de una solución etanólica 9,6N de cloruro de hi-
drógeno anhidro y se concentra a presión reducida para dar
15 hidrato de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metil-
alaninato de succinimidometilo, homogéneo por cromatografía
en capa fina [placa de gel de sílice transparente, disolven-
te 30 % de metanol-70 % de benceno (en volumen)] con un Rf ob-
servado = 0,5.

20

EJEMPLO 42

A. Hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina- to de 2-hidroxietilo

25

Una solución de 0,95 g (4,0 milimoles) de sesquihi-
drato de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina y 0,51 g
(4,06 milimoles) de 2-bromoetanol en 5 ml de dimetilsulfóxi-

1 do se agita a 60°C durante 5 horas y después se deja en-
fríar a 20-25°C durante 23 horas. La solución se diluye
con 10 ml de agua destilada y se pasa por una columna que
5 contiene 5 g de una resina cambiadora de anión débilmente
básica, en el ciclo básico. Después de eluir con fracciones
de agua, se combinan las fracciones que dan un ensayo po-
sitivo con el cloruro férrico y se añaden a una columna de
3 g de una resina cambiadora de catión débilmente ácida,
en el ciclo ácido. La L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalala-
10 nina que no ha reaccionado se eluye con agua destilada has-
ta que se obtiene un ensayo negativo con cloruro férrico y
después el éster se eluye con ácido acético 1N. Se acidulan
50 ml de la fracción éster (pH 3,2) hasta pH 2,0 con ácido
clorhídrico 1N y se liofiliza a 0,1-0,3 mm durante 20 ho-
15 ras para dar hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
metilalaninato de 2-hidroxietilo.

B. Preparación de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato
de 2-acetoxietilo

20 Se agita a 25°C durante 6 horas una mezcla de 1,0 g
(3,4 milimoles) de hidrocioruro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-
2-metilalaninato de 2-hidroxietilo y 50 ml de cloruro de
acetilo. Después de concentrar a 15-20 mm y 35°C, el resi-
duo se disuelve en 25 ml de ácido clorhídrico 1N y se agi-
ta bajo nitrógeno a 20-25°C durante 5 horas. Después de lio-
25 filizar a 0,1-0,3 mm durante 20 horas, el residuo se trata

1 con 50 ml de una solución de 10 % de etanol y 90 % de acetato de etilo (en volumen), 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico y 5 g de carbonato sódico sólido. Después de filtrar, el filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a 15-20 mm y 30-40°C.

5 El residuo se cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con 20 % de metanol-80 % de benceno (en volumen). La recristalización se efectúa disolviendo el éster en acetato de etilo caliente y añadiendo ciclohexano suficiente para precipitar el L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxietilo deseado, p.f. 114-118°C (desc.).

EJEMPLO 43

Preparación de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-acetoxietilo

15 Se agita a 25°C durante 6 horas una mezcla de 1,0 g (3,4 milimoles) de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalaninato de 2-hidroxietilo y 50 ml de cloruro de metanosulfonilo. Concentrando a 15-20 mm y 35°C seguido de secado a 0,1-0,5 mm y 40°C, se obtiene el derivado metanosulfonílico crudo. A este producto se añaden 10 ml de dimetilsulfóxido y 6,6 g (10 milimoles) de acetato de litio y la mezcla se agita a 60°C durante 6 horas. Después de la adición de un exceso de solución etanólica de cloruro de hidrógeno anhidro, el dimetilsulfóxido se separa agitando

20

25 tres veces con 50 ml de éter etílico y separando el éter

1 etílico por decantación. El residuo se disuelve en 25 ml
de ácido clorhídrico 1N y se agita bajo nitrógeno a 20-
25°C durante una hora. Después de liofilizar a 0,1-0,3 mm
durante 20 horas, el residuo se trata con 50 ml de una so-
5 lución de 10 % de etanol-90 % de acetato de etilo (en vo-
lumen), 5 ml de una solución saturada de carbonato sódico
y 5 g de carbonato sódico sólido. Después de filtrar, el
filtrado se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se fil-
tra y se concentra a 15-20 mm y 30-40°C.

10 El residuo se cromatografía sobre gel de sílice
y se eluye con una mezcla de 20 % de metanol y 80 % de ben-
ceno (en volumen). La recristalización del éster se efectúa
disolviéndolo en acetato de etilo y agregando ciclohexano
suficiente para precipitar el L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-
15 metilalaninato de 2-acetoxietilo deseado, p.f. 114-118°C
(desc.).

EJEMPLO 44

Cápsulas de gelatina dura

	<u>g.</u>
20 Hidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidro- xifenil)-2-metilalaninato de succini- midometilo	200
Almidón de maíz	150
Estearato magnésico en polvo	50
Talco	50

25 Los ingredientes finamente pulverizados se mezclan

1 íntimamente y después se encapsulan en 1000 cápsulas de
gelatina dura de dos piezas, conteniendo cada una de
ellas 200 mg de hidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxi-
fenil)-2-metilalaninato de succinimidometilo.

5

EJEMPLO 45

Tabletas

Se preparan 1000 tabletas conteniendo cada una de
ellas 100 mg de dihidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxi-
fenil)-2-metilalaninato de α -succinimidoetilo (isóme-
ro β) a partir de los siguientes ingredientes:

10

	<u>g</u>
Dihidrato de hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxi- fenil)-2-metilalaninato de α -succini- midoetilo (isómero β)	100
Lactosa	50
15 Almidón	50
Estearato cálcico	10
Talco	10

20

Los ingredientes finamente pulverizados se mezclan
íntimamente y después se comprimen en tabletas mediante un
procedimiento con troquel.

EJEMPLO 46

Cápsulas de gelatina dura

25

Se preparan 5000 cápsulas de gelatina dura de dos pie-
zas, conteniendo cada una de ellas 400 mg de hidrocloreuro
de L-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-metilalaninato de α -pivaloil-

1 oxietilo, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>g</u>
Hidrocloreuro de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2- metilalaninato de α -pivaloiloxietilo	2000
5 Lactosa	3000
Estearato magnésico	1000
Talco	1000

Los ingredientes finamente pulverizados se mezclan íntimamente y después se encapsulan por técnicas convencionales.

10

EJEMPLO 47

Actividad antihipertensora

El procedimiento para evaluar la actividad antihipertensora de los agentes activos consiste en administrar el compuesto, por vía oral o intraperitoneal, a unas ratas espontáneamente hipertensas de la variedad Wistar-Okamoto. La presión arterial se registra continuamente en estos animales a través de un catéter aórtico insertado, introducido a través de la arteria caudal. Se permite que los animales se muevan libremente en la jaula de metabolismo durante las medidas.

15

20

25

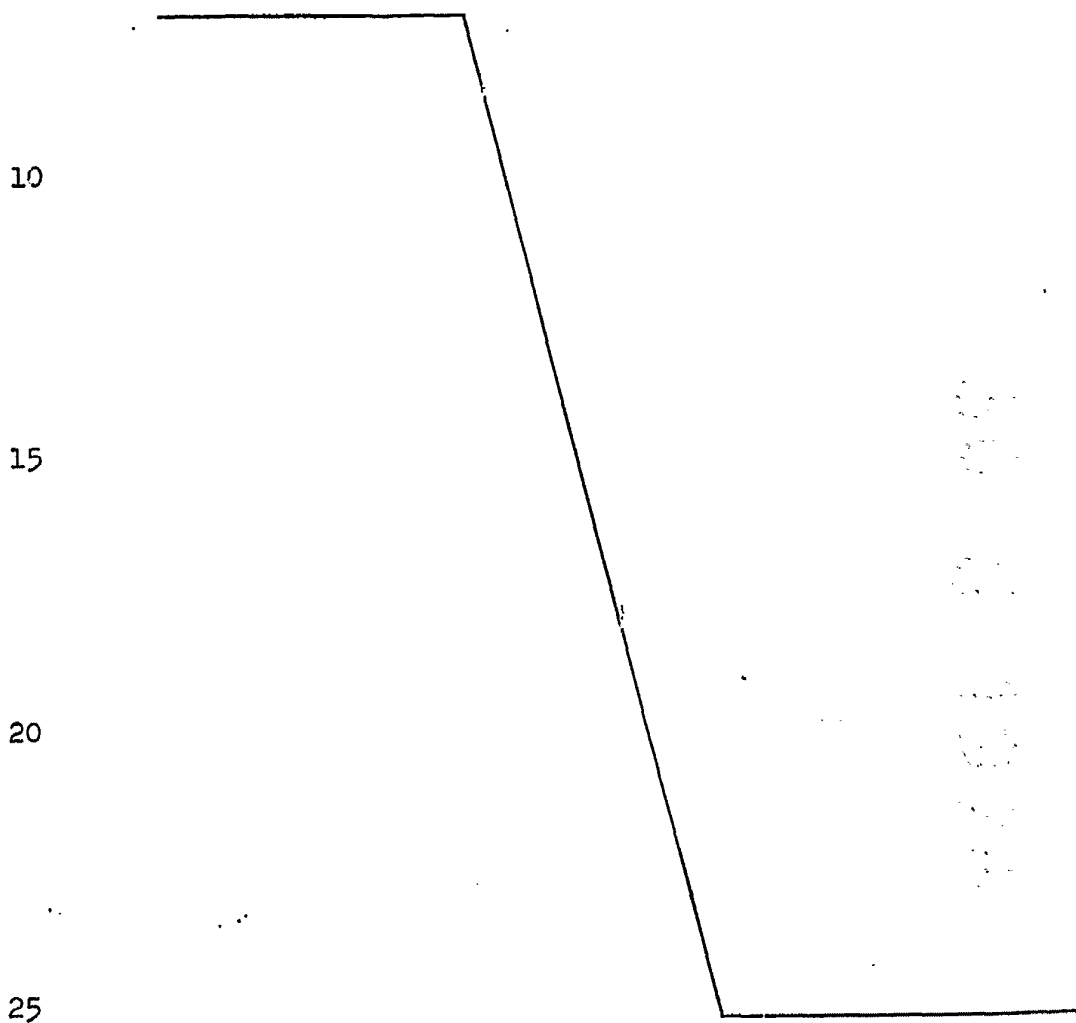
Cuando los compuestos de esta invención se ensayan por vía oral, se observa una actividad antihipertensora evidente. Los compuestos también presentan actividad antihipertensora cuando se ensayan por vía intraperitoneal. En algunos

1

casos, los compuestos presentan una actividad considerablemente superior a la de la L- α -metildopa.

5

Muchas otras modificaciones equivalentes resultarán evidentes para los expertos en la técnica mediante la lectura de lo que antecede sin apartarse del concepto inventivo.



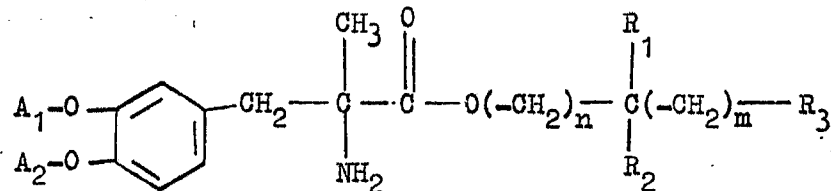
1

En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de dihidroxifenilalanina de fórmula:



10

donde

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

15

A₁ y A₂ son individualmente hidrógeno o un grupo al-
canoílo inferior;

R₁ y R₂ son individualmente hidrógeno o alquilo de 1
a 3 átomos de carbono y

R₃ está seleccionado entre el grupo formado por

20

(A) un radical heterocíclico, monocíclico o bicí-
clico, conteniendo de 3 a 12 átomos de carbono
en el núcleo y 1 ó 2 heteroátomos en el núcleo
seleccionados entre N y S, siendo N por lo me-
nos uno de ellos y conteniendo cada anillo de
dicho radical heterocíclico 5 ó 6 miembros y

25

(B) el radical X-R₄,

1

donde

X es -O-, -S- o -NH- y

R₄ contiene hasta 21 átomos de carbono y

5

es (1) un radical hidrocarburo o (2) un

radical acilo de un ácido carboxílico orgánico, acíclico o monocíclico, con-

teniendo no más de un heteroátomo en

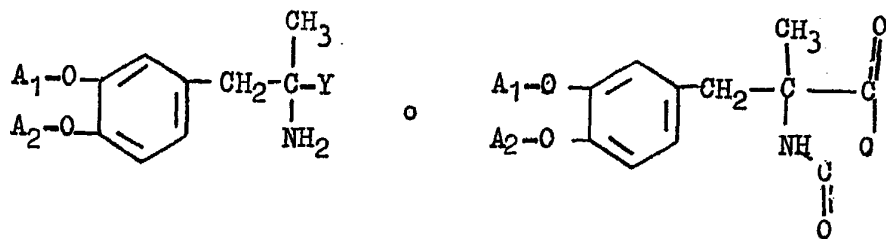
el anillo

10

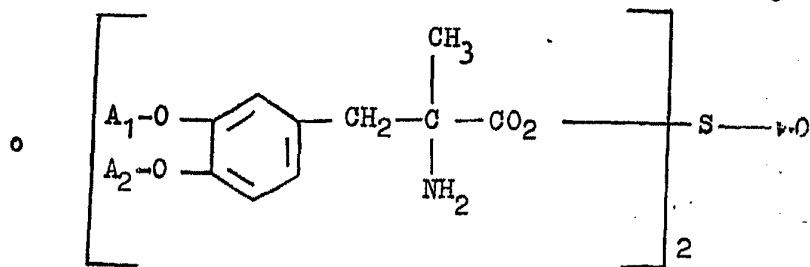
o una sal de adición de ácido del mismo en forma de mezcla racémica o de isómeros D y L, cuyo procedimiento consiste en

esterificar un derivado de ácido de fórmula.

15



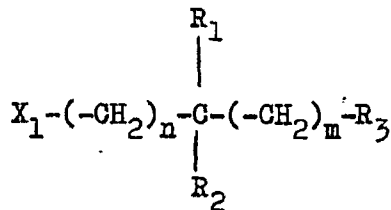
20



25

o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto de fórmula

1

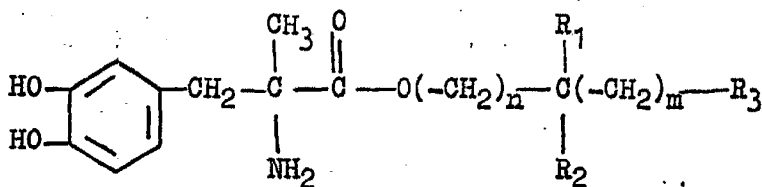


5

donde Y es -COOH, -CO-halógeno o una sal de ácido carbo-
xílico y n, m, A₁, A₂, R₁, R₂ y R₃ son los definidos an-
teriormente y X₁ es hidróxilo, metal alcalino-O-, halóge-
no o un grupo -SO₃- sustituido.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de un compuesto de fórmula

10



15

donde

n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R₁ y R₂ son individualmente hidrógeno o alquilo de
1 a 3 átomos de carbono y

20

R₃ está seleccionado entre el grupo formado por

25

(A) un radical heterocíclico, monocíclico o bicí-
clico, conteniendo de 3 a 12 átomos de carbo-
no en el núcleo y 1 ó 2 heteroátomos en el nú-
cleo seleccionados entre N y S, siendo N por
lo menos uno de ellos y conteniendo cada anillo

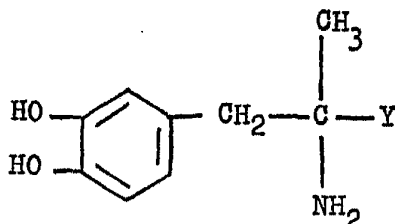
de dicho radical heterocíclico 5 ó 6 miembros y
1 (B) el radical X-R₄,

donde

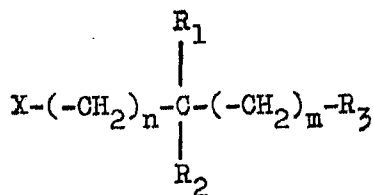
X es -O-, -S- o -NH- y

5 R₄ contiene hasta 21 átomos de carbono y es
(1) un radical hidrocarburo o (2) un radical acilo de un ácido carboxílico orgánico, acíclico o monocíclico, conteniendo no más de un heteroátomo en el anillo,

10 o una sal de adición de ácido del mismo, cuyo procedimiento consiste en esterificar un derivado de ácido de fórmula



o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto de fórmula



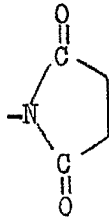
25 donde Y es -COOH, -CO-halógeno o una sal de ácido carboxílico y n, m; R₁, R₂ y R₃ son los definidos anteriormente y X es hidroxilo, metal alcalino-O-, Halógeno o un grupo -SO₃-sustituído.

1

3.- Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde el ácido de dicho derivado de ácido se encuentra en la configuración L.

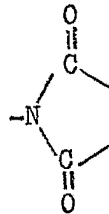
5

4.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde n y m son 0, R₁ y R₂ son hidrógeno y R₃ es



10

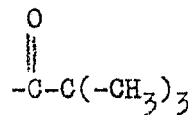
5.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde n y m son 0, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno y R₃ es



15

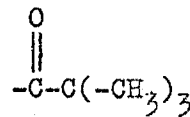
6.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde n y m son 0, R₁ y R₂ son hidrógeno, X es -O- y R₄ es

20



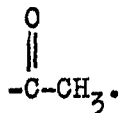
25

7.- Un procedimiento de la Reivindicación 1, donde n y m son 0, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, X es -O- y R₄ es



1

8.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde n es 0, R₁ y R₂ son hidrógeno, m es 1, X es -NH- y R₄ es



5

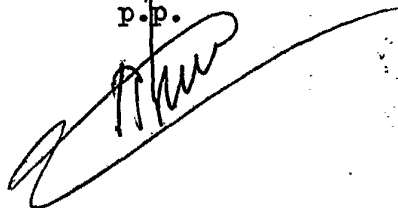
9.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE DIHIDROXIFENILALANINA.

10

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

Madrid, 23 de Septiembre de 1974
BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25