



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	AI
21		47 1422	
		FECHA DE PRESENTACION	
		14 JUL. 1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
842,058	1-7-1977	USA
NO REGISTRADA ESTA PRIORIDAD - NO REGISTRADA ESTA PRIORIDAD		
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
67 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para la preparación de amino ácidos alfa-acetilónicos.		
Int Cl <sup>3</sup> C07C.101/04, 101/18 / A61K31/195, 31/215		
68 SOLICITANTE (S)		
MERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE. (sociedad francesa).		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
67000 STRASBOURG (FRANCIA) 16, rue d'Ankara.		
69 INVENTOR (ES)		
1) Bryan Walter METCALF. (nacionalidad australiano). 2) Michel JUNG. (nacionalidad francesa).		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.		

1 El presente invento se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de amino ácidos alfa acetilénicos farmacéuticamente útiles, que son inhibidores de decarboxilasa de amino ácido aromático.

5 Los amino ácidos triptofano, 5-hidroxi-triptofano, 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), tirosina y fenilalanina, se convierte metabólicamente en triptamina, 5-hidroxitriptamina, 3,4-dihidroxifenetilamina o dopamina, tiramina y fenetilamina respectivamente, por una decarboxilasa de amino ácido aromático. Se cree que la enzima de decarboxilasa de amino ácido aromático es no específica, particularmente en tanto concierne a la catalisis periférica.

10 No existe, sin embargo, evidencia para indicar que en las enzimas específicas de decarboxilación del cerebro existen enzimas para cada uno de DOPA y 5-hidroxitriptofano.

15 Las arriba enumeradas aminas aromáticas se conoce que están comprendidas en varios procesos patofisiológicos. Por ejemplo, se ha hallado que triptamina, el producto de decarboxilación de triptofano, se metila enzimáticamente en monometiltriptamina que, a su vez, es metilada enzimáticamente en dimetiltriptamina (DMT) en células de sangre roja humana, plasma y plaquetas. La enzima metiladora está presente en muchas especies de mamíferos y se ha demostrado que puede producirse en los tejidos del cerebro de varias especies incluyendo el hombre. El DMT, que tiene

20

25

30

1 fuertes propiedades alucinógenas o psicomiméticas puede  
representar un papel en la etiología de esquizofrenia y  
otros desórdenes psicóticos. Hasta ahora ningún agente  
que bloquease la formación de DMT puede ser útil como un  
5 agente antipsicótico. El bloquear la decarboxilación de  
triptofano da por resultado niveles disminuidos de triptamina,  
eliminando el sustrato para formación de DMT. Por lo tanto,  
un inhibidor de decarboxilasa de amino ácido aromático,  
10 que bloquease la conversión de triptofano en triptamina  
puede ser útil como un agente antipsicótico.  
Tanto 5-hidroxitriptamina (5-HT), el producto de decarboxilación  
de 5-hidroxitriptofano, como 3,4-dihidroxifenetil-amina  
(dopamina) el producto de decarboxilación de DC-PA,  
15 están comprendidos en procesos periféricos y fisiológicos  
centrales y agentes, que son eficaces en el control de niveles  
de estas aminas han dado por resultado agentes farmacológicos  
útiles. Se ha demostrado que los niveles centrales o cerebrales  
de 5-HT y norepinefrina, que se forma metabólicamente por  
20 hidroxilación de dopamina, son más altos en pacientes con  
desórdenes maníacos que en individuos sin tales desórdenes.  
También se ha demostrado que agentes que disminuyen los niveles  
centrales de monoaminas, por ejemplo, 5-HT y particularmente  
norepinefrina, tienen propiedades antimaníacas cuando se administran  
a sujetos humanos, mientras que las drogas que incrementan  
25  
30

1 los niveles de monoamina podrían precipitar manía en in-  
dividuos susceptibles. Por lo tanto, los agentes que blo-  
quean la formación de 5-HT y dopamina, tales como, por  
ejemplo, inhibiendo la enzima de descarboxilasa de amino  
5 ácido aromático que convierte 5-hidroxitriptofano y DOPA  
en 5-HT y dopamina, pueden ser respectivamente útiles como  
agentes antipsicóticos o tranquilizantes principales para  
tratar desórdenes maniacos.

10 También se ha demostrado que los agentes útiles para in-  
hibir la descarboxilación de DOPA en dopamina son útiles  
en el tratamiento del parkinsonismo cuando se administran  
concurrentemente con DOPA exógeno o L-DOPA. Se cree que  
15 el parkinsonismo se debe en parte a niveles centrales dis-  
minuidos de dopamina, puesto que se sabe que la adminis-  
tración exógena de DOPA o L-DOPA son medios eficaces para  
el tratamiento del parkinsonismo. Sin embargo, puesto que  
20 DOPA administrado exógenamente se convierte con facilidad  
enzimáticamente en dopamina periféricamente, es necesario  
administrar grandes cantidades con el fin de tener central-  
mente absorción incrementada. DOPA penetra fácilmente a  
25 través de la barrera de sangre-cerebro mientras que la  
dopamina no lo hace. La administración de DOPA o de L-DOPA  
en conjunción con un inhibidor, periféricamente acti-  
vo, de la enzima, que convierte DOPA en dopamina, reduce  
30 la cantidad de L-DOPA, que tiene que administrarse con el

1 fin de tener adecuados niveles circulantes para absorción  
central. Otras ventajas también se realizan por administra-  
ción de un inhibidor de descarboxilasa de amino ácido aromá-  
tico, junto con L-DOPA. Impidiendo la formación de dopa-  
5 mina periféricamente, los efectos secundarios atribuidos  
a dopamina, tales como arritmia cardíaca, náusea o vómitos  
pueden evitarse.

Los estudios indican que los niveles de 5-hidroxitripta-  
10 mina (5-HT) son más bajos en pacientes con síndromes depre-  
sivos que en individuos sin tales síndromes. También la  
administración de L-5-hidroxitriptofano exógeno (L-5HTP)  
es eficaz para tratar a ciertos pacientes deprimidos. Sin  
15 embargo, como con DOPA, puesto que L-5-HTP se metaboliza  
con facilidad periféricamente en 5-HT, es necesario admi-  
nistrar grandes cantidades de L-5-HTP con el fin de con-  
seguir niveles centrales incrementados de amino ácido. Se  
ha conocido que por administrar un inhibidor de la enzima  
20 de descarboxilasa de amino ácido aromático que cataliza la  
formación de 5-HT de 5-HTP periféricamente, la cantidad  
de 5-HTP exógeno, requerido para dar niveles centrales in-  
crementados, se reduce marcadamente. En otras palabras,  
25 los inhibidores de descarboxilasa de amino/ácido aromático,  
cuando se usan en conjunción con 5-HTP exógeno, han demos-  
trado ser útiles para tratar la depresión.

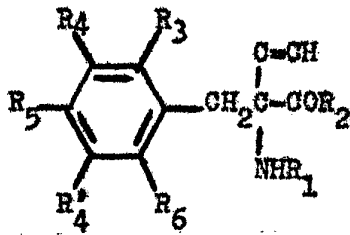
30 Los agentes que bloquean la conversión periférica de 5-HTP

1 en 5-HT, pueden ser útiles para tratar otras condiciones,  
que respondan a niveles centrales incrementados de 5-HTP  
como un resultado de administración exógena de 5-HTP. Se ha  
demostrado que L-<sup>5</sup>HTP exógeno es útil para tratar la acción  
5 myoclonus. También, unos estudios revelan que la adminis-  
tración de 5-HTP exógeno es útil para tratar los insomnios.  
Por lo tanto, la administración concurrente de 5-HTP y un  
inhibidor de decarboxilasa de amino ácido aromático puede  
10 ser beneficiosa para tratar estas condiciones.  
El bloquear la formación periférica de 5-hidroxitriptamina  
puede dar por resultado otros efectos beneficiosos, pues-  
to que se sabe que 5-HT está comprendido, por ejemplo, en  
la etiología de artritis reumatoide y del síndrome carcino-  
15 noide incrementando los niveles de colágeno. También, se  
ha informado que 5-HT es el autocoide primario responsa-  
ble de reacciones anafilactoides en seres humanos así como  
en bronco-constricción en sujetos humanos asmáticos y agen-  
20 tes que antagonizan o inhiben la formación de 5-HT son  
útiles para tratar estas condiciones. Se sabe que 5-HT  
causa agregación de plaquetas y ha estado implicado como  
factor causal en el síndrome de amortiguación post-gastrec-  
25 tómica y en la migraña o dolor de cabeza. Metil-sergiuro,  
un antagonista de 5-hidroxitriptamina, ha demostrado ser  
eficaz para tratar el síndrome de amortiguación post-gas-  
trectomica.  
30

1 Se ha sugerido que fenetilamina el producto de decarboxi-  
lación de fenilalanina, como un compuesto endógeno, con-  
tribuye a síntomas esquizofrénicos y dispara dolores de  
5 cabeza de migraña. También, se ha sugerido que la tiramina  
endógena, el producto de decarboxilación de tirosina, con-  
tribuye a desórdenes de captación.

10 Por lo tanto, es fácilmente evidente que los agentes, que  
son útiles para regular los niveles de amino ácidos aro-  
máticos y aminas encuentran uso en muchas situaciones far-  
macológicas. Los compuestos del presente invento son in-  
hibidores de la decarboxilasa de amino ácido aromático,  
15 que convierte triptofano 5-hidroxitriptofano, 3,4-dihidro-  
xifenilalanina, tirosina y fenil alañina en las respecti-  
vas aminas y por ello procuran útiles agentes farmacoló-  
gicos.

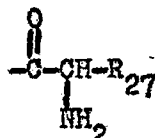
20 Los compuestos del presente invento se representan por la  
siguiente fórmula general.



Fórmula I

25 En la arriba citada fórmula general I, R<sub>1</sub> se selecciona de  
hidrógeno, alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo tie-  
30 ne de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada,

1      alcoxicarbonilo, en que la mitad alcoxi tiene de 1 a 4  
átomos de carbono y es recta o ramificada y

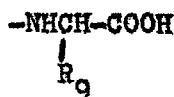


5

en que  $\text{R}_{27}$  se selecciona de hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo;  $\text{R}_2$  se selecciona de hidroxi, un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono,  $-\text{NR}_7\text{R}_8$ , en que cada uno de  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_8$  es hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y

10

15



20

25

en que  $\text{R}_9$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo y p-hidroxibencilo, cada uno de  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}'_4$  y  $\text{R}_6$  tiene el significado definido en la tabla siguiente I, en que  $\text{R}_{10}$  es hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, benzoilo o fenilalquileno carbonilo, en que la mitad alquileno es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono:

30

	<u>TABLA I</u>				
	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>H<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sup>*</sup><sub>4</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>
	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	H
	H	H	H	H	H
5	H	H	OR <sub>10</sub>	H	H
	H	OR <sub>10</sub>	H	H	H
	H	OR <sub>10</sub>	OR <sub>10</sub>	H	H
	OR <sub>10</sub>	H	Cl	H	H
10	H	OR <sub>10</sub>	Cl	H	H
	Cl	OR <sub>10</sub>	H	H	H
	Cl	OR <sub>10</sub>	Cl	H	H
	Cl, F	H	OR <sub>10</sub>	H	H
15	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>
	Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	Cl, F	H	CH <sub>3</sub>
	OR <sub>10</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
20	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	OR <sub>10</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	OR <sub>10</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	OR <sub>10</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
25	H	OR <sub>10</sub>	H	OR <sub>10</sub>	H
	H	OR <sub>10</sub>	OR <sub>10</sub>	OR <sub>10</sub>	H
	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H
30	OR <sub>10</sub>	OR <sub>10</sub>	H	H	H

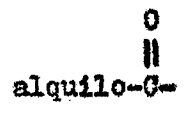
	<u>Sigue tabla I</u>				
	<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R'<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>
	OR <sub>10</sub>	H	H	H	H
	H	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5	H	H	Cl	H	<u>tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></u>
	H	H	OR <sub>10</sub>	H	<u>tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></u>
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-fenilpropiónico,				
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3-hidroxifenil)propiónico				
10	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico,				
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico,				
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)propiónico,				
15	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)propiónico,				
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2-cloro-3-benzoiloxifenil)propiónico,				
20	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2,4-dicloro-3-hidroxifenil)propiónico,				
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2-cloro-4-hidroxifenil)propiónico,				
25	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2-cloro-6-metilfenil)propiónico,				
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)propiónico,				
30					

1	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-cloro-6-metilfenil)propiónico,
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2-hidroxi-4,6-dimetilfenil)-propiónico,
5	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)-propiónico,
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxi-6-metilfenil)propiónico,
10	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(5-etil-4-fenilpropioniloxifenil)-propiónico,
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4,6-dietil-2-hidroxifenil)-propiónico,
15	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-cloro-6-etilfenil)propiónico
	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-cloro-6- <u>tert</u> -butilfenil)-propiónico,
20	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(6- <u>tert</u> -butil-4-hidroxifenil)-propiónico,
	ácido 2-acetileno-2-(N-etoxicarbonilamino)-3-(4- <u>n</u> -butoxifenil)-propiónico,
25	N,N-di- <u>n</u> -propil 2-acetileno-2-amino-3-(4-acetiloxifenil)-propionamida,
	ácido 2-acetileno-2- $\sqrt{N-(2-amino-1-oxoetil)amino}$ -3-(hidroxifenil)propiónico,
30	ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil-1-oxopropil-

1 aminoacético,  
ácido 2- $\sphericalangle$ (2-acetileno-2-amino-1-oxo-3-fenil)propilamino)  
dihidrocinnámico,  
ácido 2-acetileno-2-(1-oxoetilamino)-3-(4-hidroxifenil-1-  
5 oxopropilamino-2-propiónico,  
metil 2-acetileno-2-(1-oxoetilamino)-3-(4-hidroxi)-fenil-  
1-oxopropilam<sup>no</sup>acetato,  
2-acetileno-2-amino-3-fenilpropionamida,  
10 N,N-dimetil 2-acetileno-2-amino-3-(3-hidroxifenil)-propio-  
namida,  
N,N-dietyl 2-acetileno-2-amino-3-(3', 4'-dimetoxifenil)-  
propionamida,  
15 N-n-butyl 2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propiona-  
mida,  
metil 2-acetileno-2-amino-3-(3-hidroxifenil)propionato,  
isopropil 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-pro-  
20 pionato,  
tert-butil 2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propio-  
nato,  
etyl-2-acetileno-2-amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-propio-  
nato y  
25 2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propionamida.  
Sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos in-  
dividuales de los compuestos de la fórmula general I tam-  
bién están incluidos dentro del alcance de este invento.  
30

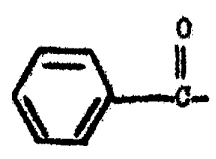
1 Los compuestos de la fórmula general I son agentes farma-  
 cológicos útiles, porque dichos compuestos son inhibido-  
 res de decarboxilasa de amino ácido aromático y útiles co-  
 mo intermediarios en la preparación de agentes farmacoló-  
 5 gicos útiles.

En la arriba citada fórmula general I, el término alquil-  
 carbonilo se adopta para que signifique el grupo

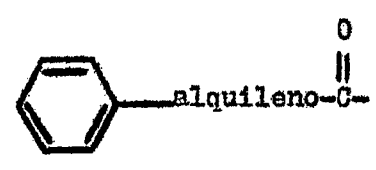


10 en que la mitad alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y  
 es una cadena recta o ramificada.

El término benzoilo, según se usa en la fórmula general  
 I significa el grupo



20 El término fenilalquilenocarbonilo, según se usa en la  
 fórmula general I, se entiende que significa el grupo



25 en que la mitad alquileno tiene de 1 a 6 átomos de carbono  
 y es una cadena recta o ramificada, ilustrativamente meti-  
 leno, etileno, isopropileno y butileno.  
 30

1 Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi rectos o ramifica-  
dos teniendo de 1 a 8 átomos de carbono según se usa aquí,  
son metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, terciario-buto-  
xi, n-pentiloxi, terciario-pentoxi, n-hexiloxi y n-octilo-  
5 xi.

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo rectos o ramifi-  
cados teniendo de 1 a 6 átomos de carbono, son metilo, eti-  
lo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terciario-butilo y n-  
10 pentilo.

Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente acepta-  
bles de los compuestos de este invento incluyen sales  
de acción de ácido no tóxicas, formadas con ácidos incor-  
15 gánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sul-  
fúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido  
metano sulfónico, salicílico, maléico, malónico, tartárico,  
cítrico y ascórbico; y sales no tóxicas, formadas con ba-  
ses inorgánicas u orgánicas, tales como aquellas de meta-  
20 les de álcali, por ejemplo, sodio, potasio y litio, meta-  
les alcalino-térreos, por ejemplo, calcio y magnesio, me-  
tales ligeros del grupo III A, por ejemplo, aluminio,  
aminas orgánicas, tales como aminas primarias, secunda-  
25 rias o terciarias, por ejemplo, ciclohexilamina, etilami-  
na, piridina, metilaminoetanol, etanolamina y piperacina.  
Las sales se preparan por medios convencionales.

30 Compuestos preferidos de este invento son aquellos de la

1 fórmula general I, en que  $R_1$  es hidrógeno o alquilocarboni-  
lo en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de car-  
bono y es recta o ramificada con compuestose, en que  $R_1$  es  
5 hidrógeno, siendo los más preferidos. Otra ejecución pre-  
ferida de este invento consiste en los compuestos de la  
fórmula general I en que  $R_2$  es hidroxí o un grupo alcoxi  
recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. Compuestos,  
en que  $R_2$  es hidroxí, son más preferidos,. Compuestos de  
10 la fórmula general I, en que cada uno de  $R_3, R_4, R_5, R'_4$  y  
 $R_6$  es hidrógeno o  $OR_{10}$  en que  $R_{10}$  es hidrógeno, represen-  
tan otra ejecución preferida del presente invento.

Los compuestos de la fórmula general I son inhibidores  
15 irreversibles de la enzima, que cataliza metabólicamente  
la conversión de triptofano, 5-hidroxitriptofano, 3,4-di-  
hidroxifenilalanina, tirosina y fenilalanina en triptamina,  
5-hidroxitriptamina, 3,4-dihidroxifeniletilamina, tirami-  
na y fenetilamina, respectivamente. Como se indicado aquí  
20 más arriba, los resultados de estudios indican que la en-  
zima responsable de la conversión de los amino ácidos arri-  
ba enumerados en las respectivas aminas periféricamente es  
una decarboxilasa de amino ácido aromático no específica.  
25 En efecto, estudios de conversión central indican que las  
decarboxilasas específicas son responsables de la conver-  
sión de cada uno de 5-hidroxitriptofano y 3,4-dihidroxife-  
nilalanina, mientras que los restantes amino ácidos, arriba  
30

1 enumerados, son transformados enzimáticamente en las res-  
pectivas aminas en una descarboxilasa no específica de ami-  
no ácido aromático. Los compuestos del presente invento  
son eficaces para inhibir irreversiblemente, tanto la ac-  
5 tividad central, como la periférica de descarboxilasa de  
amino ácido aromático, no específica, así como la actibi-  
dad de descarboxilasa de 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA).  
Según se usa aquí respecto a la utilidad de los compues-  
10 tos del presente invento, el término central se refiere  
al sistema nervioso central, principalmente al cerebro,  
mientras que periférico se refiere a otros tejidos del  
cuerpo, en que esté presente la enzima de la descarboxila-  
15 sa. La selectividad de inhibición de descarboxilasa de ami-  
no ácido central o periféricamente, administrando compues-  
tos de la fórmula general I, es dependiente de la dosis.  
Como inhibidores irreversibles de descarboxilasa de amino  
20 ácido aromático y descarboxilasa DOPA, los compuestos del  
presente invento poseen muchas utilidades farmacológicas.  
Como inhibidores irreversibles periféricos de descarboxi-  
lase de amino ácido aromático, los compuestos de la fór-  
25 mula general I son útiles en el tratamiento de parkinso-  
nismo cuando se administran en conjunción con 3,4-dihidro-  
xifenilalanina-(DOPA) o L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DO-  
PA). DOPA y más particularmente el isómero activo L-DOPA  
se conoce que son eficaces para tratar parkinsonismo,

1 cuando se administran sistémicamente, de un modo usual des-  
de una cantidad desde 0,5 a 1 gr. diariamente de manera  
inicial, después de lo cual la cantidad administrada se  
5 incrementa gradualmente por encima de un periodo de 3 a  
7 días a una dosis diaria máximamente tolerable de alre-  
dedor de 8 gr. La administración concurrente de un com-  
puesto de la fórmula general I y L-DOPA procura un método  
mejorado para tratar el parkinsonismo, porque los com-  
10 puestos de la fórmula general I bloquearán la decarboxila-  
ción de L-DOPA en L-3,4-dihidroxifenetilamina (L-DOPAMINA)  
periféricamente, inhibiendo la actividad de la enzima de  
decarboxilasa de amino ácido aromático, reteniendo así  
15 altos niveles circulantes de D-DOPA para absorción central  
y también impidiendo la formación periférica de niveles  
incrementados de dopamina, que se conoce que dan por re-  
sultado ciertos efectos secundarios indeseables, tales co-  
mo arritmia cardiaca. Administrando concurrentemente un  
20 compuesto de la fórmula general I y L-DOPA, la cantidad de  
L-DOPA administrada puede reducirse de 2 a 10 veces en  
comparación con las cantidades requeridas para que tengan  
utilidad cuando se administra sola L-DOPA. Se prefiere  
25 que los compuestos de este invento se administren antes de  
la administración de L-DOPA. Por ejemplo, un compuesto  
de la fórmula general I, puede administrarse desde 30 mi-  
nutos hasta 4 horas antes de la administración de L-DOPA,  
30

1        dependiendo de la ruta de administración y condición del  
         paciente, que deba ser tratado.

         Los compuestos de la fórmula general I también son útiles  
         para tratar síndromes depresivos en individuos cuando se  
5        administran en conjunción con 5-hidroxitriptofano (5-HTP)  
         o más particularmente el isómero levo-activo, que es co-  
         nocido que es útil en el tratamiento de la depresión cuando  
         se administra sistemáticamente. Los compuestos de la fór-  
10        mula general I, inhibiendo periféricamente la actividad  
         de decarboxilasa de ácido amino aromático, bloquearán la  
         conversión de 5-hidroxitriptofano en 5-hidroxitriptamina,  
         reteniendo así más altos niveles circulantes de 5-HTP para  
         absorción central. Los compuestos de la fórmula general I,  
15        cuando se administran concurrentemente con 5-HTP exógeno,  
         también son útiles para tratar la acción mioclonus que, se-  
         gún es conocido, puede ser tratada eficazmente incrementan-  
20        do los niveles centrales de 5-HTP.

         Los compuestos de la fórmula general I, en virtud de sus  
         acción inhibitoria sobre decarboxilasa de ácido amino aro-  
         mático periféricamente también son útiles en el tratamiento  
25        de artritis reumatoide, síndrome carcinoide, reacciones  
         anafilactoides en seres humanos, broncoconstricción en  
         seres humanos asmáticos así como otras condiciones que se  
         conocen como causadas por altos niveles periféricos de 5-  
30        hidroxitriptamina.

1 Como se ha indicado aquí más arriba, se ha demostrado que  
los agentes, que disminuyen los elevados niveles de 5-HT  
y norepinefrina, el producto de hidroxilación de dopamina,  
son útiles para tratar pacientes con desórdenes maníacos.  
5 Por lo tanto, como inhibidores irreversibles centrales de  
decarboxilasa de amino ácido aromático y decarboxilasa de  
DOPA los compuestos de la fórmula general I son útiles  
para tratar desórdenes maníacos. Adicionalmente, en virtud  
10 de la acción inhibitoria central de los compuestos de la  
fórmula general I sobre decarboxilasa de amino ácido aro-  
mático, dichos compuestos también pueden ser útiles como  
agentes antipsicóticos, puesto que los niveles centrales  
15 de triptamina se disminuyen, y útiles en el tratamiento  
de esquizofrenia y desórdenes de captación, puesto que los  
niveles centrales de fenitilamina y tiramina se disminu-  
yen por administración de un compuesto de la fórmula gene-  
20 ral I.

La utilidad de los compuestos de la fórmula general I co-  
mo inhibidores irreversibles de decarboxilasa de amino  
ácido aromático pueden demostrarse como sigue. Un compues-  
25 to de la fórmula general I es administrado como una solu-  
ción acuosa o suspensión acuosa a ratas o ratones. A di-  
ferentes intervalos de tiempo después de la administración  
del compuesto desde 1 a 48 horas, los animales son sacri-  
30 ficados por decapitación y se mide la actividad de decar-

1 boxilasa de amino ácido aromático por un ensayo radiométrico según se describe por Christenson y otros, Arch. Biochem Biophys, 141, 356- (1970) en homogenados de riñón, corazón y cerebro, preparados de acuerdo con Burkard y otros, Arch. Biochem. Biophys, 187 (1964).

5 Los compuestos de este invento pueden administrarse de varias maneras para conseguir el efecto deseado. Los compuestos pueden ser administrados solos o en la forma de preparaciones farmacéuticas al paciente, que se está tratando, bien sea oral o parenteralmente, por ejemplo, de manera cutánea, intravenosa o intraperitoneal. Los compuestos pueden ser administrados por instilación intranasal o por aplicación a membranas mucosas, tal como las de la nariz, garganta y tubos bronquiales, por ejemplo, en una pulverización de aerosol conteniendo pequeñas partículas de un nuevo compuesto de este invento en una solución de rociado o forma de polvo seco.

10 15 20 25 30 La cantidad de nuevo compuesto administrado variará y podrá ser cualquier cantidad eficaz. Dependiendo del paciente, de la condición, que se esté tratando y del modo de administración, la cantidad de nuevo compuesto administrado puede variar a través de un amplio alcance para procurar una cantidad eficaz en una forma de dosificación unitaria. Cuando los compuestos de la fórmula general I se administran para afectar a una inhibición irreversible

1 periférica de carboxilasa aromática,; la cantidad de com-  
puesto administrado variará desde alrededor de 0,1 mg/kg  
(miligramos por kilogramo) hasta 100 mg/kg de peso del  
cuerpo del paciente por dosis y preferentemente desde alre-  
5 dedor de 5 mg/kg a 25 mg/kg. Por ejemplo, el deseado efec-  
to periférico puede ser obtenido por consumo de una forma  
de dosificación unitaria, tal como por ejemplo, una ta-  
bleta conteniendo de 10 a 250 mg de un nuevo compuesto  
10 de este invento, tomado de 1 a 4 veces diarias. Cuando los  
compuestos de la fórmula general I son administrados para  
conseguir una inhibición irreversible central de decar-  
boxilasa aromática o decarboxilasa de 3,4-dihidroxifeni-  
15 lalanina, la cantidad eficaz de compuesto administrado  
variará desde alrededor de 100 mg/kg hasta 500 mg/kg de  
peso del cuerpo del paciente por día y con preferencia  
desde alrededor de 150 mg/kg hasta 300 mg/kg. Por ejemplo  
20 puede conseguir el efecto central deseado por consumo de  
una forma de dosificación unitaria tal como, por ejemplo,  
una tableta conteniendo desde alrededor de 350 mg. hasta  
500 mg. de un nuevo compuesto de este invento tomado desde  
25 1 a 4 veces diaria.

Según se usa aquí, el término paciente, es adoptado para  
que signifique animales de sangre caliente, tales como  
mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratas, ratones, co-  
bayas, ovejas, caballos, vacas bovinas y seres humanos.  
30

1 Las formas de dosificación unitaria sólida pueden ser del  
tipo convencional. Así, la forma sólida puede ser una cápsula,  
que puede ser del tipo de gelatina ordinaria conteniendo un  
nuevo compuesto de este invento y un soporte, por ejemplo,  
5 lubricante y rellenos inertes, tales como lactosa, sucrosa y almidón de maíz. En otra ejecución, los nuevos compuestos son tableteados con bases convencionales de tabletas, tales como lactosa, sucrosa o almidón de maíz en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata ó ácido algínico y lubricante, tal como ácido esteárico o estearato de  
10 magnesio.

15 Para administración parenteral, los compuestos pueden ser administrados como dosis inyectables de una solución o suspensión del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un soporte farmacéutico, que puede ser un líquido estéril tal como agua y aceites, con o sin la adición de un surfactante y otros adyuvantes farmacéuticamente  
20 aceptables. Son ilustrativos de aceites, que pueden emplearse en esta preparación, aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de soja y aceite mineral. En general, se prefieren como soportes, líquidos, particularmente para  
25 soluciones inyectables, el agua, salina, dextrosa acuoso y

30

1 soluciones de azúcar relacionadas, etanoles y glicoles, tales como propileno glicol o polietileno glicol.

5 Los compuestos pueden ser administrados en la forma de una inyección de depósito o preparación de implante, que puede formularse de tal manera que permita una liberación sostenida del ingrediente activo. El ingrediente activo puede ser comprimido en píldoras o pequeños cilindros a implantarse subcutánea o intramuscularmente como inyecciones o  
10 implantes de depósito. Los implantes pueden emplear materiales inertes, tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo Silactic, goma de silicona manufacturada por Dow-Corning Corporation.

15 Para uso como aerosoles los nuevos compuestos, en solución o suspensión pueden empaquetarse en un recipiente de aerosol a presión, junto con un impulsor gaseoso o licuado, por ejemplo, diclorofluorometano, diclorodifluorometano, con diclorodifluoroetano, dióxido de carbono, nitrógeno o  
20 propano con los adyuvantes usuales, tales como cosolventes y agentes humectadores según sean necesarios o deseables.

25 Los compuestos también pueden ser administrados en una forma no presurizada, tales como en un nebulizador o atomizador.

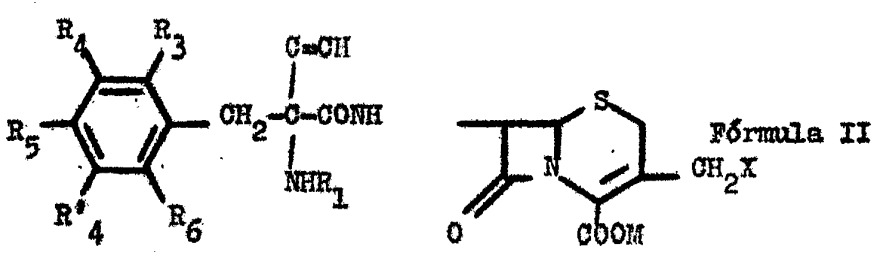
30 Como se ha indicado aquí arriba, los compuestos de la fórmula general I encuentran posibilidad particular cuando se administran conjuntamente con L-DOPA exógeno, en cuyo caso

1 las formulaciones individuales de un compuesto de la fórmula general I y L-DOPA pueden administrarse o ambos ingredientes activos pueden formularse en una simple combinación de formulación farmacéutica. En cualquier modo  
5 de administración, la cantidad de compuesto de la fórmula general I en comparación con la cantidad de L-DOPA administrado, variará desde alrededor de 1 : 1 hasta 1 : 10. Una formulación de combinación puede contener una porción  
10 interna conteniendo L-DOPA y una porción exterior conteniendo un compuesto de la fórmula general I, estando formulado adecuadamente cada ingrediente activo. Una formulación de combinación, particularmente adecuada, puede ser preparada comprimiendo L-DOPA opcionalmente con soportes  
15 adecuados a un núcleo procurando dicho núcleo con un revestimiento laminado, que sea resistente al jugo gástrico y aplicando sobre el núcleo revestido una capa externa, que contiene un compuesto de la fórmula general I, adecuadamente formulado. Usando tal formulación de combinación, el inhibidor de decarboxilasa, es decir, un compuesto de la fórmula general I, es liberado, preferentemente  
20 durante 30-60 minutos antes del L-DOPA. El revestimiento laminado puede ser formado por uso de una solución no acuosa de gliceruros o un polímero insoluble en agua, tal como etil celulosa o ftalato de acetato de celulosa. La formulación en que el L-DOPA está entéricamente revestido por  
25  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

uso de mezclas de lacas y derivados de la goma laca y ftalatos de acetatos de celulosa también puede emplearse. En los ejemplos específicos, incluidos más abajo, se describen ejemplos ilustrativos de formulaciones farmacéuticas adecuadas.

En adición a ser agentes farmacológicos útiles, los compuestos de la fórmula general I son también útiles como intermediarios para la preparación de antibióticos de cefalosporina útiles. Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hidrógeno, son útiles en la preparación de derivados de cefalosporina de la siguiente fórmula general II.



En la arriba citada fórmula general II, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub><sup>\*</sup> y R<sub>6</sub> tienen los significados definidos en la fórmula general I, M es hidrógeno o una carga negativa y X es hidrógeno o acetoxi.

Los compuestos de la fórmula general II y las sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos individuales son compuestos nuevos, útiles como antibióticos y pueden ser administrados de una manera similar a aquella de

1 muchos derivados de cefalosporina, bien conocidos, por  
ejemplo, cefalexina, cefalotina o cefaloglicina. Los com-  
puestos de la fórmula general I y sales farmacéuticamente  
aceptables y sus isómeros pueden administrarse solos o en  
5 la forma de preparaciones farmacéuticas, bien sea oral o  
parenteralmente y tópicamente a animales de sangre calien-  
te, es decir, aves y mamíferos, por ejemplo, gatos, perros,  
vacas bovinas, ovejas, caballos y seres humanos. Para la  
10 administración oral, los compuestos deben ser administra-  
dos en la forma de tabletas, cápsulas o píldoras, o en la  
forma de elixires o suspensiones. Para administración pa-  
renteral, los compuestos pueden usarse mejor en la forma de  
15 una solución acuosa estéril, que puede contener otros so-  
lutos, por ejemplo, suficiente salina o glucosa para hacer  
isotónica la solución. Para administración tópica, los  
compuestos de la fórmula general II, sus sales e isómeros,  
20 pueden incorporarse en cremas o ungüentos.

Ejemplos ilustrativos de bacterias, contra las que son ac-  
tivos los compuestos de la fórmula general II y sus sales  
e isómeros ópticos individuales farmacéuticamente acepta-  
bles son *Staphylococcus aureus*, *Sammonella schotmuehleri*,  
25 *Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae* y *Strepto-*  
*coccus pyogenes*.

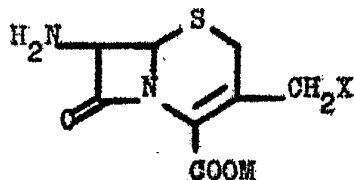
30 Sales de adición de ácido inorgánico no tóxicas, farmacéu-  
ticamente aceptables de los compuestos de la fórmula gene-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

ral II son sales de adición de ácido mineral, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, sulfatos, sulfamatos, fosfato y sales de adición de ácido orgánico son, por ejemplo, maleato, acetato, citrato, oxalato, succinato, benzoato, tartrato, fumarato, malato y ascorbato. Las sales pueden ser formadas por medios convencionales.

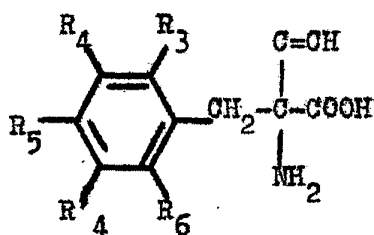
Ejemplos ilustrativos de derivados de cefalosporina según se representa por la fórmula general II son ácido 7-[[[2-acetileno-2-amino-3-fenilpropionil]amino]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, ácido 7-[[[2-acetileno-2-amino-3-(3-hidroxifenil)propionil]amino]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, ácido 7-[[[2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propionil]amino]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico y ácido 7-[[[2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propionil]amino]-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

Los compuestos de la fórmula general II, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, se preparan acoplado ácido 7-aminocefalosporánico o uno de sus derivados, teniendo la fórmula



Fórmula III

1 en que Z y M tiene los significados definidos en la fórmula general II, con un ácido de la fórmula



Fórmula IV

10 o uno de sus derivados funcionales tales como el cloruro ácido o un anhídrido ácido en presencia de un agente deshidratante, tal como dicitclohexilcarbodiimida, cuando se use el ácido libre, en que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub>' y R<sub>6</sub> tienen los significados definidos en la fórmula general II y el grupo amino está protegido con un grupo bloqueador adecuado, tal como terciario-butoxicarbonilo, seguido de hidrólisis ácida para eliminar los grupos amino protectores.

20 La reacción de acoplamiento se realiza generalmente en un disolvente, tal como etil acetato, dioxano, cloroformo o tetrahidrofurano en presencia de una base, tal como bicarbonato alcalino. La temperatura de reacción puede variar desde -10°C hasta 100°C y el tiempo de reacción puede variar desde alrededor de 1/2 hora a 10 horas. Los productos de cefalosporina son aislados por procedimientos convencionales. Los compuestos de la fórmula general IV son  
25  
30 preparados por procedimientos descritos aquí más arriba

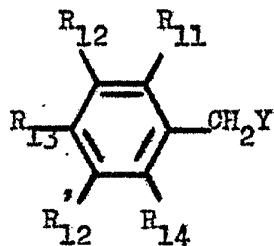
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

y los compuestos de la fórmula III están comercialmente disponible o se confeccionan por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general II, en que R<sub>1</sub> es otro que hidrógeno, se preparan a partir de los correspondientes derivados, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, por los procedimientos generales, expuestos más abajo para compuestos de la fórmula general I en que R<sub>1</sub> es otro que hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hidroxil, R<sub>1</sub> es hidrógeno y tanto R<sub>3</sub> como R<sub>4</sub> son OR<sub>10</sub>, en que R<sub>10</sub> es hidrógeno o tanto R<sub>4</sub> como R<sub>5</sub> son OR<sub>10</sub>, en que R<sub>10</sub> es hidrógeno, ambos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O- ó en que cada uno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub>' y R<sub>6</sub> tiene los significados definidos en la tabla I, excepto R<sub>10</sub> que es metilo se prepara tratando un derivado de propargilamina, adecuadamente protegido con una base fuerte, para formar un intermediario de carbanión de propargilamina protegido, que es alquilizado respectivamente cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> es hidrógeno con 2,3-isopropilidenodioxibencilhaluro, cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son ambos OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> es hidrógeno, con 3,4-isopropilidenodioxibencilhaluro y cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O- con 3,4-metilenodioxibencilhaluro, en que el haluro es, por ejemplo, cloruro ó bromuro y, cuando R<sub>3</sub> hasta R<sub>6</sub> y R<sub>4</sub>' son como de otro modo se describe arriba, con un compuesto de la fórmula:

1



Fórmula V

5

en que Y es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo y cada uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> tiene los significados definidos en la siguiente Tabla II, en que R<sub>15</sub> es metilo:

10

TABLA II

15

<u>R<sub>11</sub></u>	<u>R<sub>12</sub></u>	<u>R<sub>13</sub></u>	<u>R<sub>12</sub>'</u>	<u>R<sub>14</sub></u>
H	H	H	H	H
H	H	OR <sub>15</sub>	H	H
H	OR <sub>15</sub>	H	H	H
H	OR <sub>15</sub>	OR <sub>15</sub>	H	H
OR <sub>15</sub>	H	Cl	H	H
H	OR <sub>15</sub>	Cl	H	H
Cl	OR <sub>15</sub>	H	H	H
Cl	OR <sub>15</sub>	Cl	H	H
Cl, F	H	OR <sub>15</sub>	H	H
Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>
Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>
H	H	Cl, F	H	CH <sub>3</sub>

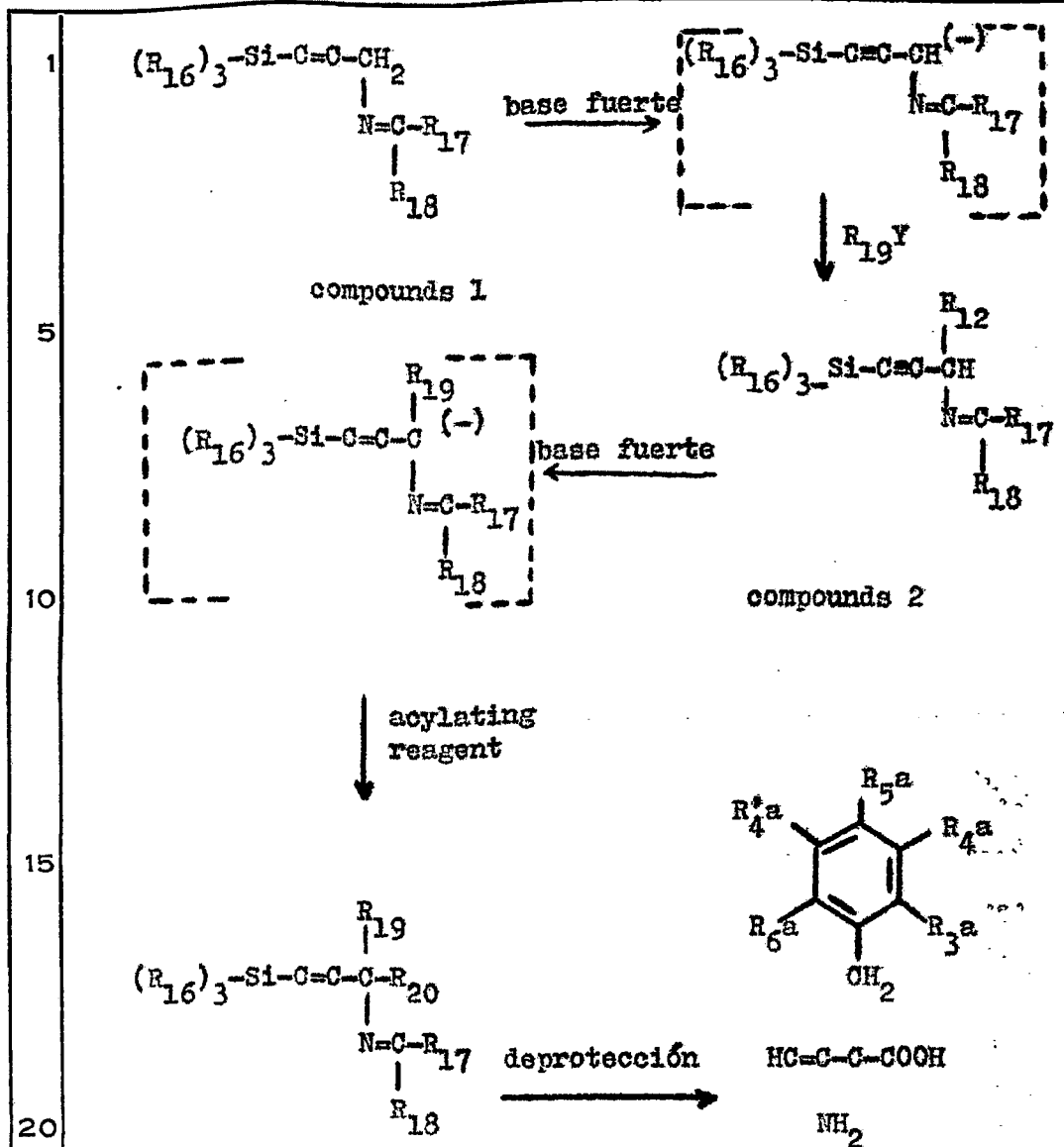
20

25

30

Sigue Tabla II

	<u>R<sub>11</sub></u>	<u>R<sub>12</sub></u>	<u>R<sub>13</sub></u>	<u>R'<sub>12</sub></u>	<u>R<sub>14</sub></u>
1					
	OR <sub>15</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
5	H	H	OR <sub>15</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	OR <sub>15</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	OR <sub>15</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	OR <sub>15</sub>	H	OR <sub>15</sub>	H
10	H	OR <sub>15</sub>	OR <sub>15</sub>	OR <sub>15</sub>	H
	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	H
	H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	OCH <sub>3</sub>	H
	OR <sub>15</sub>	OR <sub>15</sub>	H	H	H
15	OR <sub>15</sub>	H	H	H	H
	H	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	Cl	H	tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
20	H	H	OR <sub>15</sub>	H	tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
25	<p>El así formado derivado de propargilamina alquilizado es tratado con una base fuerte para formar un carbanión de propargilamina alquilizado, dicho segundo intermediario de carbanión es tratado con reactivo acilador con subsiguiente eliminación de los grupos protectores según se representa por la siguiente secuencia de reacción:</p>				
30					



Fórmula VII

25 En el arriba indicado esquema de reacción,  $R_{16}$  representa un grupo alquilo inferior recto o ramificado teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, N-propilo y terciario-butilo,  $R_{17}$  es fenilo, terciario-butilo o trietilmetilo, 1-adamantanilo o 2-furilo;  $R_{18}$  es hidrógeno,

30

1 metoxi o etoxi con la condición de que, cuando  $R_{17}$  es 1-  
adamantanilo o 2-furilo,  $R_{18}$  no es hidrógeno;  $R_{19}$  y re-  
5 presenta los reactivos alquilizadores de la fórmula V ó  
2,3-isopropilidenodioxibencilhaluro, 3,4-metilidenodio-  
xibencilhaluro 3,4-isopropilidenodioxibencilhaluro ó 3,4-  
metilenedioxibencilhaluro; Ph representa fenilo;  $R_{20}$  es  
un anión carboxi, un éster de ácido carboxílico, una car-  
boxamida, un nitrilo u otro grupo capaz de ser hidroliza-  
10 do a una función de ácido carboxílico, que varía con el  
reactivo acilador empleado; y cada uno de  $R_{3a}$ ,  $R_{4a}$ ,  $R_{5a}$ ,  
 $R'_{4a}$  y  $R_{6a}$  respectivamente tiene el significado definido  
para  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_4$  y  $R_6$  en la Tabla I, excepto que  $R_{10}$   
15 es metilo o ambos  $R_{3a}$  y  $R_{4a}$  son  $OR_{10}$  y  $R_{10}$  es hidrógeno  
o ambos  $R_{4a}$  y  $R_{5a}$  representan  $OR_{10}$ , en que  $R_{10}$  es hidró-  
geno.

20 Bases fuertes adecuadas, que pueden emplearse en la  
reacción arriba indicada, para formar cada carbanión, son  
aquellas que abstraerán un protón del átomo de carbono  
adyacente y la mitad de acetileno, tal como alquil litio,  
por ejemplo, butil litio o fenil litio, di-alquilamida  
25 de litio, por ejemplo, di-isopropilamida de litio, amida  
de litio, butilato terciario de potasio o amida de sodio.  
Los reactivos alquilizadores empleados en la reacción arri-  
ba indicada se conocen en la técnica o pueden prepararse  
30 por procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo,

1 puede obtenerse 2,3-isopropilidenodioxi bencil haluro a  
partir de 2,3-dihidroxitolueno por tratamiento con acetona  
en presencia de pentóxido de fósforo, seguido por trata-  
5 miento con bromosuccinimida por el procedimiento general  
de K. Ogura y G. Tsuchihashi, Tetrahedron Letters 1971, 3151.  
Reactivos aciladores adecuados, que pueden ser empleados  
en la reacción arriba indicada son halo-formatos, tales  
como clorometilformato o cloroetilformato, ácido terciario-  
10 butilformato, bromuro de cianógeno, dióxido de carbono,  
dietilcarbonato, fenilisocianato, trietoximetilium, tetra-  
fluoroborato, N,N-dimetilcarbamoil cloruro, yoduro de 2-  
metiltio-1,3-ditiolinio, carbonato de etileno o tritio-car-  
15 bonato de etileno. Cuando se emplea 2-metiltio-1,3-diti-  
linium yoduro, la etapa adicional de alcoholisi con alcohol  
inferior, por ejemplo, etanol o isopropil alcohol se re-  
quiere antes de la desprotección por hidrolisis.  
20 La reacción alquilizadora y la reacción aciladora pueden  
efectuarse en un disolvente aprótico, por ejemplo, ben-  
ceno, tolueno, éteres, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido,  
hexametil fosfortriamida. Para cada reacción la temperatu-  
25 ra varía desde -120°C hasta alrededor de 25°C, siendo una  
temperatura de reacción preferida desde alrededor de -70°C  
y el tiempo de reacción varía desde alrededor de 1/2 hora  
hasta 24 horas.  
30 La separación de los grupos protectores se consigue por

1 tratamiento con base acuosa, por ejemplo, hidróxido de so-  
dio o potasio o uso de hidrazina o fenilhidrazina, seguido  
de hidrólisis ácida, por ejemplo, ácido clorhídrico cuando  
5 el reactivo alquilizador es 3,4-isopropilidenedioxibencil  
haluro ó 2,3-isopropilidenedioxibencil haluro y cuando el  
reactivo alquilizador contiene un grupo benciloxi de hidro-  
lisis de base se sigue por tratamiento con amida de litio  
o amida de sodio en amoniaco seguido por la adición de li-  
10 tío o metal de sodio hasta que persista el color azul du-  
rante alrededor de 15 minutos.

Los derivados de propargilamina, en que  $R_{18}$  es hidrógeno,  
se preparan con la adición de grupos protectores sobre la  
15 función de acetileno y la función de nitrógeno de propargilamina. La protección de la función de nitrógeno de la propargilamina se consigue formando, de una manera conocida, una base de Schiff con un compuesto llevando carbonilo nonenolizable, seleccionado de benzaldehido, 2,2-dimetilpropanal y 2,2-diethylbutanal. La protección de la función acetilénica se realiza haciendo reaccionar la arriba mencionada base de Schiff con trialquilsililcloruro, en que  
20 la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, trimetilsililcloruro o trietilsililcloruro formando de una manera conocida el correspondiente trialquilsilil derivado. Los derivados  
25 de propargilamina, en que  $R_{18}$  es metoxi o etoxi se preparan

30

1        haciendo reaccionar propargilamina, en que la función ace-  
tileno está protegida por un grupo trialquilsililo, en que  
la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con  
cloruro de benzoilo, cloruro de ácido pivalico, cloruro de  
5        ácido 2,2-dietilbutírico, cloruro de ácido 2-furónico o clo-  
ruro de ácido 1-adamantano carboxílico a 0°C en dietil  
eter, dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de  
metileno, dimetilformamida, dimetilacetamida o cloroben-  
10        ceno en presencia de una base orgánica tal como trietila-  
mina o piridina, después de lo cual la mezcla de reacción  
se deja calentar hasta alrededor de 25°C durante 1 hora.  
El derivado resultante de amina se combina con un reacti-  
15        vo alquilizador, tal como metilfluorosulfonato, dimetil-  
sulfato, metil yoduro, metil p-toluenosulfonato o trimetil-  
oxonio hexafluorofosfato, cuando R<sub>18</sub> es metoxi y trieti-  
loxonio tetrafluoroborato cuando R<sub>18</sub> es etoxi a alrededor  
20        de 25°C en un disolvente clorado de hidrocarburo, tal co-  
mo cloruro de metileno, clorobenceno o cloroformo y la mez-  
cla de reacción se hace refluir durante alrededor de 12 a  
25        20 horas. La mezcla entonces se enfría hasta alrededor de  
25°C y se añade una base orgánica, tal como trietilamina  
o piridina, después de lo cual la solución se extrae con  
salmuera y el producto se aísla.  
El material de partida protegido de propargilamina se ob-  
tiene tratando un derivado de 3-trialquilsililprop-2-inil-

30

1 iminobencilo con hidrazina o fenilhidrazina a alrededor  
 de 25°C durante alrededor de 1/2 hora después de lo cual  
 la mezcla se diluyó, por ejemplo, con éter de petróleo,  
 benceno o tolueno y se aísla el derivado protegido de pro-  
 5 pargilamina. Alternativamente, el tratamiento con 0,5 a 1  
 N de HCl da el hidrobóboruro.

Los compuestos de la fórmula general V son conocidos en  
 la técnica o pueden prepararse del correspondientemente  
 10 ácido benzóico apropiadamente sustituido o derivados de  
 benzaldehído, que son conocidos en la técnica. Por ejem-  
 plo, los bencilhaluros de la fórmula V pueden prepararse  
 del correspondiente benzaldehído por reducción de borohi-  
 15 druro de sodio, hidruro de litio aluminio o por reducción  
 catalítica o a partir del correspondiente éster de ácido  
 benzóico por reducción con hidruro de litio aluminio o  
 borano por reducción del correspondiente derivado de áci-  
 20 do de benzóico con hidruro de litio y tratando el así for-  
 mado derivado de bencil alcohol, por ejemplo, con cloruro  
 de tionilo, oxiclóruo de fósforo, tricloruro de fósforo,  
 tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo.

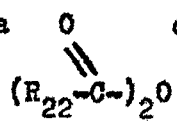
25 Los compuestos de la fórmula general V, en que  $R_1$  es hi-  
 drógeno,  $R_2$  es hidroxil y alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  o  $R_4'$  es  $OR_{10}$   
 en que  $R_{10}$  es hidrógeno, se preparan del correspondiente  
 derivado, en que alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ó  $R_4'$  es  $OR_{10}$  y  $R_{10}$   
 30 es metilo, por tratamiento de dicho derivado con un alcohol.

1 inferior, tal como metanol, saturado con HCl anhidro, du-  
rante alrededor de 15 horas a alrededor de 25°C para for-  
mar el éster de alquilo inferior, por ejemplo, el metil  
éster que es suspendido en cloruro de metileno, dimetil-  
5 formamida, dimetilacetimida, clorbenceno o un éter, tal  
como dietil éter, dioxano o tetrahidrofurano y se trata  
con cloruro de benzilo, seguido de tratamiento con una  
base orgánica, tal como trietilamina o piridina con agi-  
tación durante alrededor de 24 horas, a alrededor de 25°C  
10 para dar el derivado de alquil éster inferior, en que el  
grupo amino está protegido con fenilcarbonilo, que es sub-  
siguientemente tratado con un ácido de Lewis, tal como  
15 tribromuro de boro, tricloruro de boro o trifluoruro de  
boro, después un ácido acuoso, por ejemplo, ácido clor-  
hídrico.

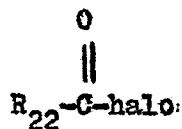
20 Compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es hidróge-  
no,  $R_2$  es hidroxil y alguno de  $R_3, R_4, R_5$  ó  $R_4'$  es  $OR_{10}$  y  
 $R_{10}$  es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 áto-  
mos de carbono, pueden prepararse alquilizando los corres-  
pondientes compuestos, en que  $R_{10}$  es hidrógeno con un al-  
quil haluro de la fórmula  $R_{21} Y_2$ , en que  $R_{21}$  es un grupo  
25 alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono e  
 $Y_2$  es halógeno, por ejemplo, bromo o yodo, en un disol-  
vente alcohólico inferior tal como metanol o etanol o di-  
solventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno,  
30

1 en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o  
 2 piridina o en un disolvente aprótico, tal como dimetilfor-  
 3 mamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido, en presencia  
 4 de hidruro de sodio, durante alrededor de 1 a 24 horas, a  
 5 una temperatura de alrededor de 25°C hasta 85°C seguido de  
 6 hidrolisis con base acuosa con la condición de que antes  
 7 de la reacción de alquilización, el grupo α-amino del ma-  
 8 terial de partida hidroxil sustituido se proteja con un  
 9 adecuado grupo protector, tal como terciario-butoxicarbo-  
 10 nilo, que es subsiguientemente separado por tratamiento  
 11 con ácido, tal como ácido trifluoroacético. Los alquil ha-  
 12 luros, empleados en la reacción arriba indicada, son co-  
 13 nocidos en la técnica o pueden prepararse por procedimien-  
 14 tos bien conocidos en la técnica.

15 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hi-  
 16 droxi o un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 áto-  
 17 mos de carbono, R<sub>1</sub> es hidrógeno y alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ó  
 18 R<sub>4</sub> es OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> es alquilcarbonilo, en que la mitad al-  
 19 quilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es recta o rami-  
 20 ficada, benzoilo o fenilalquilenocarbonilo, en que la mi-  
 21 tad alquieno es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 áto-  
 22 mos de carbono, se preparan tratando los correspondientes  
 23 derivados, en que R<sub>10</sub> es hidrógeno, con un anhídrido áci-  
 24 do de la fórmula



30



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

en que halo es cloro o bromo y  $\text{R}_{22}$  es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o fenil-alquileo, en que la mitad alquileo es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una base orgánica tal como piridina, quinolina o trietilamina, cuya base sirve como disolvente durante alrededor de 1 a 24 horas a una temperatura de alrededor de 25°C a 100°C con la condición de que antes de la reacción el grupo  $\alpha$ -amino del material de partida hidroxilado se proteja con un adecuado grupo bloqueador, tal como terciario-butoxicarbonilo, que es subsiguientemente separado por tratamiento con ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético.

El anhídrido ácido y los reactivos de haluro ácido, empleados en la reacción arriba indicada, son conocidos en la técnica y pueden prepararse de los ácidos apropiados por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general I, en que  $\text{R}_2$  es un grupo alcoxilado recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, se preparan tratando los correspondientes derivados, en que  $\text{R}_2$  es hidroxilado, con cloruro de tionilo, para formar el cloruro de ácido, que se hace reaccionar con un alcohol

1 de la fórmula  $R_{23}-OH$ , en que  $R_{23}$  es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, hexilo u octilo a alrededor de  $25^{\circ}C$  durante alrededor de 4 a 12 horas.

5 Los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_2$  es  $-NR_7$   $R_8$  en que cada uno de  $R_7$  y  $R_8$  es hidrógeno o un alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan por una reacción de acilación de un haluro ácido, por ejemplo, un cloruro ácido o el correspondiente compuesto en que  $R_2$  es hidroxilo y  $R_1$  tiene el significado definido en la fórmula I con la condición de que cualquier grupo amino libre está protegido con un adecuado grupo protector, por ejemplo, carbobenciloxi o terciario-butoxicarbónilo y cuando alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , ó  $R_4'$  es  $OR_{10}$  y  $R_{10}$  es hidrógeno, dichos grupos son protegidos como el correspondiente grupo alquilcarboniloxi, con un exceso de amina apropiada, que puede ser representada como  $NHR_7R_8$ . La reacción se efectúa en cloruro de metileno, cloroformo, dimetilformamida, éteres, tales como tetrahydrofurano o dioxano o benceno a alrededor de  $25^{\circ}C$  durante alrededor de 1 a 4 horas. Son aminas adecuadas, por ejemplo, amoniaco o un compuesto que es una fuente potencial de amoniaco, por ejemplo, hexametenotetramida, aminas primarias, por ejemplo, metilamina, etilamina o n-propilamina; y aminas se-

10

15

20

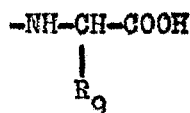
25

30

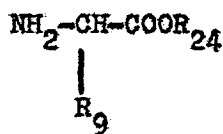
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

cundarias, tales como dimetilamina, dietilamina o di-n-butilamina. Después de la reacción de acilación, el grupo protector amino es separado por tratamiento con ácido o bromuro de hidrógeno en dioxano y el grupo protector hidroxilo, cuando es apropiado se suprime por hidrólisis de base o de ácido.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es



se preparan haciendo reaccionar el correspondiente derivado, en que R<sub>2</sub> es hidroxilo o uno de sus derivados funcionales, tales como un anhídrido ácido y R<sub>1</sub> tiene el significado definido en la fórmula I con la condición de que cualquier grupo amino libre esté protegido con un adecuado grupo bloqueador tal como benciloxycarbonilo o terciario-butoxicarbonilo, con un compuesto de la fórmula



en que R<sub>9</sub> tiene el significado definido en la fórmula general I y R<sub>24</sub> es un grupo alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, en un éter, tal como tetrahydrofurano o dioxano a 0° hasta alrededor de 50°C durante alrededor de 1 a 24 horas, seguido de hidrólisis ácida para separar el grupo protector, con la condición de que, cuando el

1 ácido libre, protegido con amina, es empleado la reacción se realice usando un agente deshidratante, tal como diciohexilcarbodiimida.

5 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es alquilearbonilo, en que la mitad alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan tratando los correspondientes derivados en que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es hidroxil con un haluro ácido de la fórmula



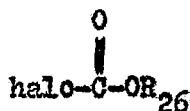
15 en que halo es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo y R<sub>25</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en agua, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico o borato sódico a una temperatura desde 0°C hasta 25°C desde 1/2 hora a 6 horas. Estos compuestos también pueden prepararse del derivado de éster, es decir compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es un grupo alcoxi desde 1 a 8 átomos de carbono por tratamiento con el haluro ácido,



30 arriba descrito, en agua, cloruro de metileno, cloroformo o dimetilacetamida en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o exceso de trietilamina, a una temperatura desde alrededor de 0°C hasta 25°C

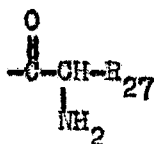
1 durante alrededor de 1/2 hora hasta 24 horas.

Los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es alcoxycarbonilo, en que la mitad alcoxi es recta o ramificada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan tratando el correspondiente derivado, en que  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es hidroxilo, con un alquil haloformato de la fórmula

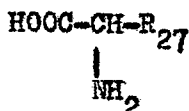


10 en que halo es un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo y  $R_{26}$  es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en agua, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico o borato sódico a una temperatura desde alrededor de 0°C hasta 25°C durante alrededor de 1/2 hora hasta 6 horas.

Los compuestos de la fórmula general I en que  $R_1$  es



20 en que  $R_{27}$  es hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado inferior de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o *p*-hidroxibencilo, se preparan tratando el correspondiente derivado, en que  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono con un ácido de la fórmula



1 o uno de sus anhídridos en que el grupo amino está prote-  
gido con un adecuado grupo bloqueador, tal como benciloxi-  
carbonilo o terciario-butoxicarbonilo, y R<sub>27</sub> tiene el sig-  
nificado definido aquí arriba, en un éter, tal como tetra-  
5 hidrofurano o dioxano, cloruro de metileno o cloroformo y  
en presencia de un agente deshidratante a una temperatura  
de alrededor de 0°C hast 35°C durante alrededor de 1 a 12  
horas, seguido de hidrólisis ácida y de base para suprimir  
10 los grupos protectores.

Los isómeros ópticos individuales de los compuestos de la  
fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es OH, pueden sepa-  
rarse usando una sal de ácido (+) o (-) binaftilfosfórico  
por el método de R. Viterbo y otros, Tetrahedron Letters  
15 48, 4617 (1971).

Otros agentes resolutores, tal como ácido (+) canfor<sup>10</sup>-  
sulfónico, también pueden emplearse. Los isómeros ópticos  
individuales de compuestos de la fórmula I, en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>  
20 son otros que H y OH, pueden obtenerse como se ha descrito  
aquí para el racemato, sólo partiendo del amino ácido re-  
suelto.

El siguiente ejemplo 1 ilustra el uso de un compuesto de la  
fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hidróxi, como un interme-  
diario químico en la preparación de una cefalosporina de la  
fórmula II.

25  
30

1

EJEMPLO 1

Acido 7-[2-acetileno-2-amino-3-fenilpropionil] amino 7  
3-acetil-oximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-  
2-ene-2-carboxilico

5

Una mezcla de 1 gr. de ácido 3-acetiloxi-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico y 1 gr. de cloruro de ácido 2-acetileno-2-amino-3-fenilpropiónico, en que el grupo amino libre está protegido con terciario- butoxicarbonilo en 50 ml. de etilacetato, se hace refluir durante 2 horas, después de lo cual se separó el disolvente dejando un residuo, que fue tratado con ácido suave y se cromatografió sobre gel de sílice, usando acetona como eluyente para dar ácido 7-[2-acetileno-2-amino-3-fenilpropionil] amino 7-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxilico.

10

15

20

Los siguientes ejemplos 2 a 4 son ilustrativos de preparaciones farmacéuticas de los compuestos de este invento.

EJEMPLO 2

Una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura es como sigue:

25

- (a) ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-hidroxifenil)propiónico 20 mg.
- (b) Talco 5 mg.
- (c) Lactosa 90 mg.

30

La formulación se prepara haciendo pasar los polvos secos

de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclán-  
do los bien. El polvo entonces se rellena en cápsulas de  
gelatina dura con un relleno neto de 115 mg por cápsula.

EJEMPLO 3

Una composición ilustrativa para tabletas es como sigue:

- (a) Acido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-  
dihidroxifenil)propiónico 20 mg.
- (b) Almidón 43 mg.
- (c) Lactosa 45 mg.
- (d) Estearato de magnesio 7 mg.

La granulación obtenida después de mezclar la lactosa con  
el compuesto (a) y parte del almidón y granulado con pasta  
de almidón se seca, tamiza y mezcla con el estearato de  
magnesio. La mezcla se comprime en tabletas pesando cada  
una 110 mg.

EJEMPLO 4

Una composición ilustrativa para una suspensión inyectable  
es la siguiente ampolla de 1 ml. para una inyección intra-  
muscular.

Peso por ciento

- (a) Acido 2-acetileno-2-amino-3-  
(3,4-hidroxifenil)propiónico 1,0
- (b) Polivinilpirrolidona 0,5
- (c) Lecitina 0,25
- (d) Agua para inyección para componer 100,0

Los materiales (a)-(d) fueron mezclados, homogeneizados y

1 rellenados en ampollas de 1 ml. que fueron cerradas y so-  
metidas a autoclave durante 20 minutos a 121°C. Cada ampo-  
5 lla contuvo 10 mg. por 10 mg. por ml. del nuevo compuesto  
(a).

Los siguientes ejemplos ilustran además los compuestos de  
la fórmula general I.

EJEMPLO 5

Acido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico.

10 (A). Una solución de 32,4 gr. (0,15 M) de 3-trimetilsilil-  
prop-2-inil-1-iminobencilo en 20 ml. de tetrahydrofurano  
se añadió a litio diisopropilamida, preparada de 21 ml.  
(0,15 M) de diisopropilamina y 73,2 ml. de una solución  
15 2,05 M de n-butillitio (0,15 M) en 1 litro de tetrahydro-  
furano a -78°C. Después de 15 minutos se añadieron 32,7  
gr. (1,35 M) de 3,4-isopropilidenodioxibenzilbromuro en  
20 ml. de tetrahydrofurano y la mezcla se mantuvo a -78°C  
durante 2 horas, después de lo cual se añadieron 73,2 ml.  
de una solución 2,05 N (0,15 M) de n-butillitio, seguido  
de la adición de 14,2 gr., 11,6 ml. (0,15 N) de metil clo-  
roformato. Después de 30 minutos adicionales a -78° la mez-  
25 cla de reacción se trató con salmuera y se extrajo con  
éter. El extracto de éter se evaporó dejando un residuo,  
que se disolvió en 300 ml. de éter de petróleo, punto de  
ebullición 30°-60°C y se trató con 16,2 gr. (0,15 M) de  
30 fenilhidrazina a 25°C durante 2 horas. El predipitado se

1 separó por filtración y el éter de petróleo se evaporó,  
dejando un residuo, que se trató con 40 gr. de hidróxido  
de potasio en 300 ml. de etanol y 300ml de agua a 25°C du-  
5 rante alrededor de 15 horas. El etanol se evaporó y la  
solución acuosa se lavó bien con cloruro de metileno, des-  
pués se aciduló y volvió a lavar con cloruro de metileno.  
El agua se separó y el sólido restante en forma de re-  
10 siduo se trituró con etanol, filtró, y el filtrado se eva-  
poró dejando un residuo que se disolvió en agua. El pH  
de la solución de agua se ajustó a 6 y se aplicó a una  
columna de resina de Amberlite 120 H<sup>+</sup> y se eluyó con so-  
lución de hidróxido amónico a M, lo que procuró ácido 2-  
15 acetileno-2-amino-3\*, 4\*-isopropilidenodioxifenilpropióni-  
co después de recristalización de agua-etanol.

(B). 3 g. /0,13 M) de ácido 2-acetileno-2-amino-3,4-iso-  
propilidenodioxifenilpropiónico se calentaron a reflujo  
20 con 200 ml. de ácido clorhídrico 2 N, durante 2 horas,  
después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo  
resultante se recibió en agua y el pH se ajustó a 6 por  
cuidadosa adición de hidrato de hidracina. Al enfriar la  
25 solución a 0°C se formó un precipitado que se recogió y  
recristalizó (carbón vegetal) desde agua para procurar  
ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propióni-  
co.

30

EJEMPLO 6

Acido 2-acetileno-2-amino-3-(3-metoxifenil)propiónico.

Cuando en el procedimiento del Ejemplo 5 (A) se usó 25,8 gr. (0,12 M) de 3-trimetilsililprop-2-inil-1-iminobencilo en lugar de 32,4 gr. (0,15 M) y 20,1 gr. (0,1 M) de 1-bromometil-3-metoxibenceno en lugar de 5-bromometil-1,3-benzodioxol, después de recristalización desde agua, se obtuvo ácido 2-acetil-eno-2-amino-3-(3-metoxifenil)propiónico.

EJEMPLO 7

Acido 2-acetileno-2-amino-3-(3-hidroxifenil)propiónico

Una suspensión de 2,0 gr. (9,1 mM) de ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3-metoxifenil)propiónico en 20 ml. de metanol, saturado con HCl anhidro se agitó durante alrededor de 17 horas a 25°C, después de lo cual se evaporó el disolvente. El resultante derivado de metil éster se suspendió en 50 ml. de cloruro de metileno y se trató con 1,26 gr. de cloruro de benzoilo, seguido de tratamiento con 3,6 gr. de trietilamina. La mezcla se agitó durante 24 horas, después se lavó con agua, se secó y después se evaporó. El residuo resultante se recristalizó desde metanol para dar el derivado de metil éster, en que el grupo amino estuvo protegido con fenilcarbonilo.

Una solución de 1,2 gr. (3,5 mM) del metil éster, protegido con amina, en 50 ml. de cloruro de metileno a 25°C, se trató con 0,9 gr. de tribromuro de boro. La mezcla se

1 agitó durante alrededor de 15 horas a 25°C, después de lo  
cual se añadieron 10 ml. de metanol y se evaporaron los  
disolventes. El residuo resultante se calentó a reflujo  
5 solución se concentró, el pH se ajustó a 6 y se aplicó a  
una columna de Amberlite 120 H<sup>+</sup>. Eluyendo con hidróxido  
amónico 1 M se produjo ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3-hi-  
droxifenil)-propiónico después de recristalización desde  
10 agua-etanol. Cuando en el procedimiento del Ejemplo 5 se  
sustituyó una cantidad apropiada de bencilcloruro 4-cloro-  
2-metoxibencilcloruro, 2-cloro-6-metilbencilcloruro, 2,4-  
dicloro-6-metilbencilcloruro, 4-metoxi-6-metilbencilcloruro  
15 o 6-terciario-butil-4-clorobencil-cloruro por 3; 4'-isopro-  
pílidenedioxibencilbromuro se obtuvieron los siguientes  
productos:  
ácido 2-acetileno-2-amino-3-fenilpropiónico, ácido 2-ace-  
20 tileno-2-amino-3-(4-cloro-2-metoxifenil)propiónico, ácido  
2-acetileno-2-amino-3-(2-cloro-6-metilfenil)propiónico,  
ácido 2-acetileno-2-amino-3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)pro-  
piónico, ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-metoxi-6-metil)fe-  
25 nil)propiónico y ácido 2-acetileno-2-amino-3-(6-terciario-  
til-4-clorofenil)propiónico.

EJEMPLO 8

Hidrocloruro de etil 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidro-  
xifenil)propionato.

1 Una suspensión de 2,2 gr. (10 mM) de ácido 2-acetileno-2-amino-3(3,4-dihidroxifenil)propiónico en 30 ml. de etanol se saturó con HCl anhidro y la solución resultante se dejó reposar a 25°C durante 24 horas. El disolvente se evaporó dejando un residuo que se recristalizó desde etanol-éter para dar hidrocioruro de etil 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico.

#### EJEMPLO 9

10 Acido 2-acetileno-3-(3,4-diacetiloxifenil)-2-(terciario-butoxicarbonilamino) propiónico.

Hidróxido sódico acuoso 2 N y anhídrido acético (3,5g.) se añadieron simultáneamente durante 1/2 hora a una solución de ácido 2-acetileno-2-terciario-butoxicarbonilamino) -3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico (6 gr.) preparado de ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico y terciario-butyl ácido formato en 30 ml. de hidróxido sódico 1 N bajo argón, de modo que el pH se mantuviera entre 6,5 y 7,5. Después de 1 hora a 25°C, el pH se ajustó a 1 usando ácido sulfúrico 6 N, después se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y se concentró para dar ácido 2-acetileno-3-(3,4-diacetiloxifenil)-2-terciario-butoxicarbonilamino)propiónico.

#### EJEMPLO 10

30 Acido 2-acetileno-2-(acetilamino)-3-3,4-dihidroxifenil) propiónico.

1 A una suspensión agitada de 6,8 gr. (10 mM) de borax en  
 10 ml. de agua se añadió 2,2 gr. (10 mM) de ácido 2-aceti-  
 leno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico bajo argón.  
 Después de 15 minutos el pH se ajustó a 9 por la adición  
 5 de hidróxido sódico 2 N, después se trató a gotas con 780  
 mg. de cloruro de acetilo, manteniendo el pH entre 9,5 y  
 9,5. La solución acuosa se lavó con agua se ajustó a un  
 pH de 1, usando ácido sulfúrico 6 N y se extrajo con clo-  
 10 ruro de metileno. La fase orgánica se secó y concentró  
 para procurar ácido 2-acetileno-2-(acetilamino)-3-(3,4-  
 dihidroxifenil)propiónico, que puede ser tratado con HCl  
 etanólico para producir el etil éster.

EJEMPLO 11

15 Acido 2- $\sqrt{2}$ -acetileno-2-amino-3-(3,4-diacetiloxifenil)-1-  
oxopropilamino 7propiónico.

Una solución de 4,4 gr. (10 mM) de ácido 2-acetileno-2-  
 20 carbobenciloxiamino)-3-(3,4-diacetiloxifenil)propiónico  
 preparado de ácido 2-acetileno-2-amino-3-(3,4-diacetiloxi-  
 fenil)propiónico y bencil cloroformato en 50 ml. de éter  
 se trató con 1,0 g. (10 mM) de trietil amina seguido de  
 25 1,08 g. (10 mM) de etil cloroformato. Después de 1 hora  
 a 25°C el precipitado se separó por filtración y a la so-  
 lución de éter se añadió una solución de éster de alanina  
 benciloxi (10 mM) en 30 ml. de éter. La solución se man-  
 tuvo a 25°C durante la noche, después se evaporó a seque-

30

1      dad. El residuo se trató con HBr en dioxano (40% w/w, 20  
ml.) durante 30 minutos a 25°C. Después se añadió éter y  
el hidrobromuro precipitado se separó por filtración para  
5      dar ácido 2-[2-acetileno-2-amino-3-(3,4-diacetiloxifenil)  
-1-oxopropilamino]propiónico.

EJEMPLO 12

Hidrocioruro de ácido 2-acetileno-2-(2-amino-1-oxopropi-  
lamino)-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico.

10      Una suspensión de 3,3 gr. (10 mM) de bencil 2-acetileno-  
2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propionato en 50 ml. de clo-  
ruro de metileno, se trató con 1 gr. (10 mM) de trietila-  
mina, después de lo cual se añadió 10 mM de N-carbobenzi-  
15      loxialanina, en que la función ácido se activó por etoxi-  
carbonilo en 20 ml. de cloruro de metileno. La mezcla se  
agitó a 25°C durante alrededor de 16 horas, después se la-  
vó con agua. La capa orgánica se secó y evaporó. El resi-  
20      duo se recibió en éter y la solución de éter se enfrió a  
0°C. Una vigorosa corriente de gas de HCl se hizo turbu-  
lentar a través de la solución durante 3 horas, después de lo  
cual la solución de éter se lavó con agua. La fase acuosa  
25      se evaporó para procurar hidrocioruro de ácido 2-acetileno-  
2-(2-amino-1-oxopropilamino)-3-(3,4-dihidroxifenil)pro-  
piónico, como una goma.

EJEMPLO 13

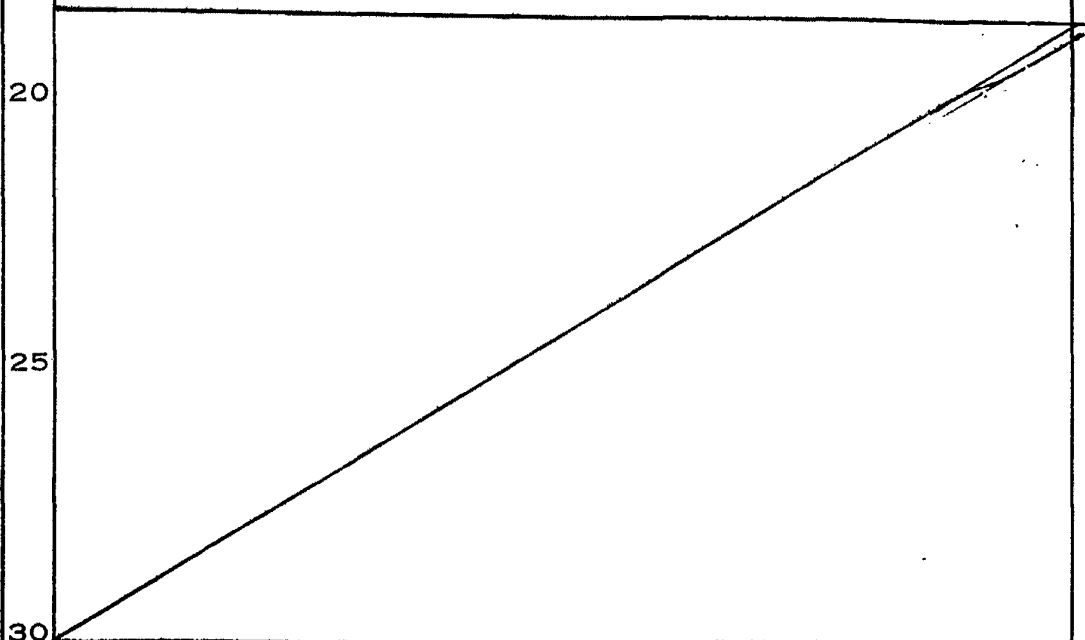
30      Acido 2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)pro-

1 piónico.

5 Una solución de 3,25 gr. (10 mM) de ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-benciloxi-3-metoxifenil)propiónico en 20 ml. de tetrahidrofurano se añadió a 100 ml. de amoniaco a -30°C, conteniendo 0,5 gr. de litio amida. Después de 1 hora se añadió metal de litio hasta que persistiera el color azul durante 20 minutos, después se añadió cloruro de amonio y el amoniaco se dejó evaporar. El residuo se disolvió en agua, el pH se ajustó a 6 y se aplicó a una resina de Amberlite 120H<sup>+</sup>.

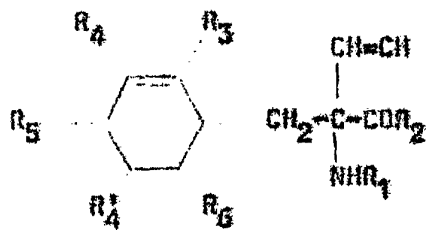
10 La elución con hidróxido de amonio 1 M procuró ácido 2-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propiónico que se recristalizó desde agua.

15 La presente patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de amino ácidos  $\alpha$ - $\beta$  cetólicos, teniendo la fórmula



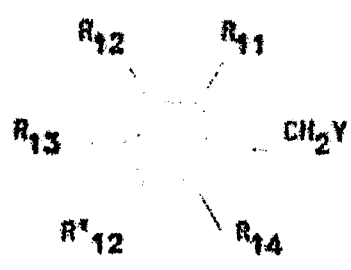
bajo la condición de que, cuando  $R_2$  es hidroxil o un grupo alcoxil recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, y  $R_1$  es hidrógeno, los respectivos significados de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_4'$  y  $R_6$  son otros que H,  $OR_{10}$ ,  $OR_{10}$ , H y H, en que  $R_{10}$  es hidrógeno o alquilcarbonilo, en que la cited alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en relación con la tabla I, caracterizado porque comprende

a) cuando  $R_1$  es hidrógeno,  $R_2$  es hidroxil y ambas  $R_3$  y  $R_4$  son  $OR_{10}$ , en que  $R_{10}$  es hidrógeno, tanto  $R_4$  como  $R_4'$  son ambas  $OR_{10}$  en que  $R_{10}$  es hidrógeno, ambas  $R_4$  y  $R_5$  conjuntamente son  $-O-CH_2-O-$ , o en que cada uno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_4'$  y  $R_6$  tienen los significados definidos al principio, excepto que  $R_{10}$  es metilo, tratar un derivado de propargilamina adecuadamente protegida con una base fuerte adecuada para formar un intermedio de carbanión de propargilamina protegida que es alquilizado, respectivamente, cuando  $R_3$  y  $R_4$  son ambas  $OR_{10}$  y  $R_{10}$  es hidrógeno con 2,3 isopropilidenodioxibencilhaluro, cuando  $R_4$  y  $R_5$  son ambas  $OR_{10}$  y  $R_{10}$  es hidrógeno, con 3,4-isopropilideno-dioxibencilhaluro, cuando  $R_4$  y  $R_5$  juntos son  $-O-CH_2-O-$

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

con 3,4-estilidenedioxihaluro y cuando  $R_3$  a  $R_6$  son como se ha descrito de otro modo arriba, con un compuesto de la fórmula



en que Y es un átomo de halógeno y cada uno de  $R_{11}$  y  $R_{14}$  tienen los significados definidos en la Tabla II, en que  $R_{15}$  es metilo, tratar el así formado derivado de propargilamina alquilada con una adecuada base fuerte para formar un carbanión alquilado de propargilamina, haciendo reaccionar dicho segundo compuesto intermediario de carbanión con un adecuado reactivo acilador, seguido de hidrólisis, realizándose dichas reacciones de alquilación y acilación en un disolvente adecuado durante alrededor de 1/2 hora hasta 24 horas a alrededor de  $-120^{\circ}\text{C}$  hasta  $25^{\circ}\text{C}$ , según Tabla II.

(b) cuando  $R_1$  es hidrógeno,  $R_2$  es hidroxil y alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ó  $R'_4$  es  $\text{OR}_{10}$ , en que  $R_{10}$  es hidrógeno, tratar el correspondiente derivado de alquil ester inferior protegido con amina, en que  $R_{10}$  es metilo con un ácido de Lewis en un disolvente adecuado durante alrededor de 4 a 18 horas a alrededor de  $0^{\circ}$  a  $50^{\circ}\text{C}$  seguido de tratamiento con ácido acuoso;

(c) cuando  $R_1$  es hidrógeno,  $R_2$  es hidroxil y alguno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ó  $R'_4$  es  $\text{OR}_{10}$  y  $R_{10}$  es un grupo alquilo recto o ramificado

1 de 1 a 8 átomos de carbono, tratar los correspondientes deriva-  
vados protegidos con amina, en que R<sub>10</sub> es hidrógeno, con un  
alquil haluro de la fórmula R<sub>21</sub>Y<sub>2</sub>, en que R<sub>21</sub> es un grupo al-  
quilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono e Y<sub>2</sub> es  
halógeno, en un disolvente adecuado, en presencia de una ami-  
na orgánica durante alrededor de 1 a 24 horas, a alrededor de  
5 25°C hasta 85°C, seguido de hidrólisis con bases y ácidos;  
(d) cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es hidroxil o un grupo alcoxi  
recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono y alguno de R<sub>3</sub>  
R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> es OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> es alquilarcarbonilo en que la mitad  
10 alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono y es recto o ramifi-  
cada, benzilo o fenilalquilcarbonilo, en que la mitad al-  
quilenos es recto o ramificada y tiene de 1 a 5 átomos de car-  
bono, tratar los correspondientes derivados protegidos con -  
amina en que R<sub>10</sub> es hidrógeno con un anhídrido ácido de la -  
15 fórmula

$$\begin{matrix} \text{O} & & \text{O} \\ | & & | \\ (\text{R}_{22}-\text{C})_2\text{O} & \text{o un haluro ácido de la fórmula} & \text{R}_{22}-\text{C}-\text{halo} \end{matrix}$$

que halo es bromo o cloro y R<sub>22</sub> es un grupo alquilo recto o  
20 ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, fenilo o fenilalquile-  
no, en que la mitad alquilenos es recto o ramificada y tiene  
de 1 a 5 átomos de carbono, en presencia de una base orgánica  
que sirve como disolvente, durante alrededor de 1 a 24 horas a  
a alrededor de 25 a 100°C seguido de hidrólisis ácida;  
25 (e) cuando R<sub>2</sub> es un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8  
átomos de carbono, hacer reaccionar el correspondiente deriva-  
do, en que R<sub>2</sub> es hidroxil con cloruro de tionilo seguido de -  
tratamiento con un alcohol de la fórmula R<sub>23</sub>-OH, en que R<sub>23</sub>  
es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de car-

30

1      bano a alrededor de 25°C durante alrededor de 4 a 12 horas;

5      (f) cuando  $R_2$  es  $-NR_7R_8$ , en que cada uno de  $R_7$  y  $R_8$  tiene -  
 el significado definido más arriba, tratar un haluro ácido  
 del correspondiente derivado, en que  $R_2$  es hidroxí y  $R_1$  tie-  
 ne el significado definido en la relación arriba citada, ba-  
 10      jo la condición de que cualquier grupo amino libre esté pro-  
 tegido con un adecuado grupo protector y cuando alguno de  
 $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ó  $R^*_4$  es  $OR_{10}$  y  $R_{10}$  es hidrógeno, dichos grupos  
 están protegidos como al correspondiente grupo alquilarboni-  
 loxi con un exceso de una amina apropiada de la fórmula  $NHR_7$   
 $R_8$ , en que  $R_7$  y  $R_8$  tienen los significados arriba definidos,  
 en un disolvente apropiado a alrededor de 25°C durante alre-  
 dedor de 1 a 4 horas, seguido de hidrolisis de ácido o base;

15      (g) cuando  $R_2$  es  $-NH-CH-COOH$ , en que  $R_9$  tiene el significado  
 $R_9$   
 arriba definido, tratar el correspondiente derivado, en que  
 $R_2$  es hidroxí o un derivado funcional del mismo y  $R_1$  tiene  
 el significado definido en la relación arriba citada, bajo -  
 la condición de que cualquier grupo de amino libre esté apr-  
 20      piadamente protegido con un compuesto de la fórmula  
 $NH_2-CH-COOR_{24}$  en que  $R_9$  tiene el significado arriba defini-  
 $R_9$   
 do y  $R_{24}$  es un grupo alquilo inferior en un disolvente adecua-  
 do, a alrededor de 0°C a 50°C durante alrededor de 1 a 24 ho-  
 25      ras, seguido de hidrolisis con ácido, bajo la condición de -  
 que cuando el ácido libre, protegido con amina, es empleado  
 la reacción se efectua en presencia de un agente deshidratan-  
 te;

30      (h) cuando  $R_1$  es alquilarbonilo, en que la mitad alquilo tie

1 ne de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, tratar el correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es hidroxil con un halo ácido de la fórmula

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{R}_{25}\text{-C-halo} \end{array}$$

5 en que halo es un átomo de halógeno y R<sub>25</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono en un disolvente adecuado, en presencia de una base, a una temperatura desde alrededor de 0°C hasta 25°C durante alrededor de 1/2 horas a 24 horas;

10 (i) cuando R<sub>1</sub> es alcóxicarbonilo, en que la mitad alcóxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y es recta o ramificada tratar el correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es hidroxil, con un halo alquilformato de la fórmula

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{halo-C-OR}_{26} \end{array}$$

15 en que halo es un átomo de halógeno y R<sub>26</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado, teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en agua en presencia de una base, a una temperatura desde alrededor de 0°C hasta 25°C durante alrededor de 1/2 a 6 horas;

20 (j) cuando R<sub>1</sub>-C-CH-R<sub>27</sub> en que R<sub>27</sub> tiene el significado arriba definido, tratar correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es alcóxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono con un ácido de la fórmula

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{HOOC-CH-R}_{27} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

25 o uno de sus anhídridos, en que R<sub>27</sub> tiene el significado arriba definido y el grupo amino está adecuadamente protegido, en un disolvente adecuado en presencia de un agente deshidratante, cuando se emplea el ácido libre, a una temperatura de alrededor -

30

1

de 0.8C hasta 35.4C durante alrededor de 1 a 12 horas, seguido de hidrólisis con ácido y base y cuando se desea una sal farmacéuticamente aceptable, hacer reaccionar el compuesto así obtenido con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

5

2.- " Procedimiento para la preparación de amino ácidos alfa-acetilánicos,"

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva. Consta de 60 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de Julio de 1.978

10

CARLOS RUIZ  
P. P.

Edo.: Pedro Matamoros

15

20

25

30