

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

25 ENE 1978 ES

NUMERO
471836
FECHA DE PRESENTACION
18-7-78

10 A3

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

PATENTE DE INTRODUCCION

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dpto. INFORMACION TECNOLOGICA
Paseo, 1-MADRID-16 Tel. (91) 458 22 00

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K
54 TITULO DE LA INVENCIÓN "Procedimiento de obtención de un ácido L- α -hidrazinocarboxílico de interés terapéutico"	
58 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION el objeto de esta patente se ejecuta en RAHWAY New Jersey, U.S.A., por la firma MERCK & CO. Inc.	
71 SOLICITANTE (S) S.A. LASA LABORATORIOS	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE SANT FELIU DE LLOBREGAT (Barcelona)- Avenida del Caudillo, 385	
72 INVENTOR (ES)	
73 TITULAR (ES) S.A. LASA LABORATORIOS	
74 REPRESENTANTE D ^o . JAIME ISERN CUYAS-Agente Oficial PROPIEDAD INDUSTRIAL	

**POOR
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

El ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazi
nopropiónico, inhibidor de la dopa descarboxilasa (Journal
of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 172:406 (1970);
5 Biochemical Pharmacology, 11:1067-1077 (1962); Clinical Phar-
macology and Therapeutics, II, 5:740-746 (1970)), ha supuesto
un importante avance en la utilización de fármacos que acce-
den al sistema nervioso central y cuyo catabolismo se reali-
za en parte por descarboxilación mediante la acción de la dopa
10 descarboxilasa. La inhibición de dicho enzima favorece la
biodisponibilidad y por ende el acceso de fármacos a la bio-
fase en el caso de que ésta se encuentre en el sistema ner-
vioso central. En consecuencia, la utilización del ácido
L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico permite
15 rebajar las dosis administradas de dichos fármacos y disminuir
por tanto la toxicidad de los mismos. El incremento de la
biodisponibilidad y la disminución de la toxicidad, son razo-
nes suficientes para justificar un procedimiento técnico -
para la obtención de esta sustancia.

20 Este procedimiento describe la obtención del
isómero L(-) del ácido α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazino
propiónico que por el mero hecho de ser L es el único fisio-
lógicamente activo. Para evitar el problema de resolución
del ácido racémico que se obtiene al emplear otros métodos
25 (por ejemplo J. Org. Chem., 36,14 (1971) 1946-1948), se ha
partido en este caso de un precursor ópticamente activo, la
L(-)- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina.

El procediniento objeto de la presente Patente
de Introducción, consiste en hacer reaccionar la L(-)- α -
30 -metil-3,4-dihidroxifenilalanina con cianato potásico bajo
atmósfera inerte, por calentameinto de una solución acuosa

de ambos productos a 60°C a fin de obtener el ácido L-4-
-(3,4-dihidroxibencil)-4-metilhidantoico, que posterior-
mente se metila, sin necesidad de ser aislado, con sulfa-
to de dimetilo en medio fuertemente básico y de forma tal
5 que al realizarse la metilación la temperatura no supere
los 20°C. La solución se lleva a pH = 2 con ácido clorhí-
drico concentrado después de haber realizado previamente
una extracción con éter sulfúrico a fin de evitar produc-
tos de reacción secundarios, con lo que se obtiene el áci-
do L-4-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilhidantoico. Seguidamen-
10 te, mediante la reacción de formación de hidrazinas por
interacción de la urea con hipoclorito sódico, se trata a
80°C el ácido L-4-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilhidantoico
obtenido con solución de hipoclorito sódico en medio bási-
co, se añaden, transcurrido cierto tiempo, tolueno, hidra-
15 to de hidrazona y ácido clorhídrico concentrado y la mez-
cla se calienta nuevamente a 80°C. Después de dejar enfriar,
separar la capa de tolueno y hacer una segunda extracción
con este disolvente, se evapora la solución acuosa resul-
tante a sequedad y se realiza la extracción con alcohol
20 absoluto del residuo obtenido. La solución alcohólica se
neutraliza con dietilamina y precipita el ácido L- α -
(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico. Este ácido
se calienta a 120°C con exceso de ácido clorhídrico con-
25 centrado en tubo cerrado durante dos horas, se evapora a
sequedad la solución resultante y se disuelve el residuo
en alcohol absoluto. Al neutralizar la solución alcohóli-
ca con dietilamina separa el ácido L- α -(3,4-dihidroxiben-
cil)- α -hidrazinopropiónico.

30 Para la mejor comprensión de todo lo expues-
to se da a continuación un ejemplo práctico de cómo ha de rea-

lizarse la preparación objeto de la presente Patente de In-
troducción, aunque se entenderá que la protección ha de ex-
tenderse a otros modos operativos, como el empleo de diver-
sos disolventes en los procesos de purificación, utiliza-
5 ción de distintos agentes de metilación, etc., todo ello
dentro del mismo espíritu de la Patente.

EJEMPLO I

Una solución de 100 g (0,47 mol) de
L- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina y 600 mg (0,01 mol)
10 de bisulfito sódico en 500 ml de agua a la que se añaden
57,6 g (0,71 mol) de cianato potásico, se calienta a 60°C
en atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después, se
añaden otros 57,6 g (0,71 mol) de cianato potásico y se
continúa el calentamiento durante dos horas más en atmós-
15 fera de nitrógeno.

La solución del ácido L-4-(3,4-dihidroxibencil)-4-metilhidantoico así obtenido se concentra a va-
cío. Se destilan unos 300 ml de agua con lo que se consi-
gue que en la solución no se detecte la presencia de amonia-
20 co. Se añade agua destilada hasta reponer el volumen origi-
nal, se adicionan 20 ml de solución de hidróxido potásico
8N y mientras se agita la solución en un baño de hielo y
sal, se añaden simultáneamente 566 ml de solución de hidrox-
ido potásico 8N y 376 ml (3,6 mol) de sulfato de dimetilo a un
25 ritmo tal que la temperatura no supere los 20°C. Esta adi-
ción dura unas 2,5 horas. Media hora después de la adición
se procede a la extracción de la solución resultante con
unos 400 ml de éter sulfúrico. Se separa la capa etérea y
la capa acuosa se lleva a pH = 2 con unos 200 ml de ácido
30 clorhídrico al 37'5%. Precipita el ácido L-4-(3,4-dime-
toxibencil)-4-metilhidantoico (125 g) el cual se recristali-

za en una mezcla de agua: etanol (3:7). Así se obtienen 50 g de producto de punto de fusión 190-194°C.

5 A una solución, enfriada a 0°C, de 50 g (0,177 mol) de ácido L-4-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilhidan-
toico en 355 ml de solución de hidróxido potásico 2,5N se añaden 433,5 ml de solución de hipoclorito sódico 0,5N (0,22 mol). Diez minutos después de la adición se calienta a 80°C durante dos horas, se añaden 600 ml de tolueno y 18,2 ml de hidrato de hidrazina y se agita la mezcla vigorosamente mientras se añaden 182 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se sigue agitando a 80°C una hora más, se separan las dos fases y la capa acuosa se evapora a sequedad. El residuo obtenido se digiere tres veces con porciones de 150 ml de alcohol absoluto y la solución alcohólica resultante se neutraliza a pH = 6,4 con dietilamina. Precipita un producto que se filtra, lava con alcohol absoluto y seca a vacío. Se obtienen 10 g de ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

20 7 g del ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico se calientan a 130-135°C en tubo cerrado con 105 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 2,5 horas. Después de dejarla enfriar, la solución se evapora a sequedad a vacío. El producto resultante se disuelve en 150 ml de alcohol absoluto y la solución se neutraliza a pH = 6,4 con dietilamina. Precipitan 3,5 g de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico que se recristalizan en 95 ml de agua que contiene un 0,1% de C activo respecto al peso de ácido. Se obtienen así 2,5 g de ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico de punto de fusión 190-192°C (con descomp.).

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones.

1.- Procedimiento de obtención de un ácido L- α -hidrazinocarboxílico de interés terapéutico, esencialmente el L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico, caracterizado porque se hace reaccionar un α -aminoácido ópticamente activo en la forma L con cianato potásico en atmósfera inerte para dar un ácido hidantoico del que, por metilación y posterior reacción con hipoclorito sódico e hidrato de hidrazina, se obtiene un ácido hidrazinopropiónico del cual resulta finalmente, por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado en tubo cerrado, el ácido L- α -hidrazinocarboxílico.

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado porque en una forma de realización preferente, se parte de la L(-)- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina como α -aminoácido ópticamente activo en la forma L del cual se obtiene como derivado el ácido L-4-(3,4-dihidroxibencil)-4-metilhidantoico, por tratamiento del primero con cianato potásico a 60°C y en atmósfera inerte, y por metilación sin separación previa a temperatura inferior a 20°C de dicho ácido se forma a su vez el ácido L-4-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilhidantoico que por tratamiento, primero con hipoclorito sódico a 0°C y posteriormente con hidrato de hidrazina a 8°C, da lugar al ácido L- α -(3,4-dimetoxibencil)- α -hidrazinopropiónico, de donde finalmente por calentamiento con ácido clorhídrico concentrado a 130-135°C en tubo cerrado, se obtiene el ácido L- α -(3,4-dihidroxibencil)- α -hidrazinopropiónico.

3.- Procedimiento de obtención de un ácido
L- α -hidrazinocarboxílico de interés terapéutico.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 JUL, 1978

P.a.

JAIME ISERN

P. P.


Firmado: JESUS PICAZO