

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
			28-11-78

PATENTE DE INVENCION

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

20 FEB. 1979

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
31 NUMERO		
49975/77	30-11-77	Gran Bretaña.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE FENIL GLICINA.

71 SOLICITANTE (S)
PFIZER CORPORATION.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Calle 1572, Avenida Santa Isabel, Colón, Panamá, con establecimiento comercial en 102 Rue Leon Theodor, 1090 Bruselas, Bélgica.

72 INVENTOR (ES)
Ian Thompson Barnish; Peter Edward Cross y John Christopher Daniel Lewicz, todos de nacionalidad británica.

73 TITULAR (ES)

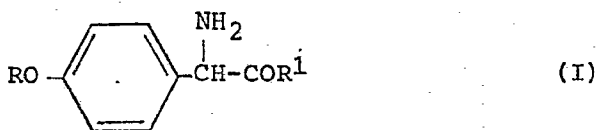
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

Esta invención se refiere a ciertos nuevos derivados de fenilglicina y en especial a derivados amídicos sustituidos de L- y DL-fenilglicina.

5

En nuestra solicitud de patente británica copendiente n° 40.306/76, se describen L- y DL-fenilglicinas y derivados de las mismas de fórmula:



10

donde R es H o CH₃ y R¹ es NH₂, OH o completa un grupo éster carboxílico, como útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones que se caracterizan por flujo sanguíneo, disponibilidad de oxígeno o metabolismo de hidratos de carbono reducidos en el sistema cardiovascular. Entre estas condiciones se incluyen la enfermedad cardiaca isquémica (especialmente la angina de pecho y el infarto de miocardio), los fallos cardiacos y la insuficiencia cerebral. Los compuestos también son útiles en otras enfermedades que implican defectos en el metabolismo de los hidratos de carbono, tales como obesidad y diabetes.

15

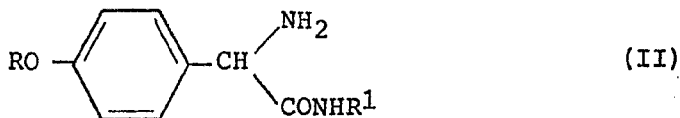
20

De acuerdo con esta invención, se proporcionan nuevos derivados amídicos sustituidos de dichos compuestos, que tienen una utilidad similar y pueden presentar ventajas en uso.

25

Así, de acuerdo con la invención, se proporcionan

1 derivados amídicos sustituidos de L- y DL-fenilglicina de
fórmula:



donde

R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y
R¹ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo, amino, mono- o di-(alquil inferior)amino, fenilo y fenoxi, donde cualquiera de estos grupos fenilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; o un grupo alquinilo, alquenilo o cicloalquilo; excluyendo el caso donde R¹ es un grupo 4-hidroxilo o 4-metoxi- α -carboxibencilo;

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

20 Los términos alquilo inferior y alcoxi inferior se refieren a grupos de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (II) incluyen las sales de adición con ácidos que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos o

1 bisulfatos, fosfatos o fosfatos ácidos, acetatos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos, tartratos, citratos, gluconatos, sacaratos y p-toluensulfonatos.

5 La forma L es la forma preferida de los compuestos de fórmula (I), ya que la forma D es prácticamente inactiva. Por lo tanto, se observará que los compuestos de fórmula (II) derivados de la L-fenilglicina serán considerablemente más activos que los derivados de la forma racémica (DL).

10 R es preferiblemente un átomo de hidrógeno. R¹ es preferiblemente un grupo p-hidroxibencilo o un grupo 2-metoxietilo; también son adecuados los grupos alquilo inferior que contienen carboxi, especialmente cuando derivan de los α-aminoácidos naturales (L) y asimismo los grupos alquilo inferior sencillos sin sustituir.

15 Los nuevos compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados empleando las técnicas clásicas de protección y copulación de la química de los aminoácidos, por ejemplo las descritas en "Chemistry of the Amino Acids" por J.P. Greenstein y M. Winitz. Así, el grupo amino en la 4-hidroxi
20 o 4-metoxi-fenilglicina es protegido con un grupo de bloqueo selectivamente separable y el grupo carboxilo se hace reaccionar después con una amina de fórmula R¹NH₂, donde R¹ es el definido anteriormente, por ejemplo empleando un agente copulante o una técnica con un éster activado. En el caso
25 de que el propio componente amínico contenga un grupo car

1 boxilo u otro grupo amino libre, éste también requiere protección durante la formación del enlace amídico. Los grupos protectores son finalmente separados para dar las amidas de fórmula (II).

5 Un grupo de bloqueo del amino conveniente es el grupo ter-butoxicarbonilo. Este grupo se introduce fácilmente por reacción con ter-butoxicarbonilazida y es fácilmente separado del producto final por tratamiento con un ácido. La preparación de la N-ter-butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicina está descrita en nuestra solicitud co-
10 pendiente n° 19001/77. También pueden emplearse otros grupos de N-bloqueo como el grupo benciloxycarbonilo, que se separa por hidrogenólisis catalítica. La formación de las amidas puede conseguirse por diversos métodos; por ejemplo,
15 en un método, la amina se hace reaccionar con un anhídrido mixto preparado a partir del ácido por reacción con un cloroformiato, v.g. cloroformiato de isobutilo y cloroformiato de etilo. Esta reacción se lleva a cabo agregando el cloroformiato (en ligero exceso, por ejemplo un exceso del 5 %) a
20 una solución de 4-hidroxí(o metoxi)fenilglicina N-protegida en un disolvente orgánico inerte a la reacción, v.g. 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano y se realiza ventajosamente a temperatura baja, por ejemplo de -5 a 0°C y en presencia
25 de una base, v.g. trietilamina. La formación del anhídrido mixto es en general prácticamente completa al cabo de 10 mi-

1 nutos en estas condiciones. Después puede agregarse el com-
ponente amínico, preferiblemente como solución en un di-
solvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano. La
formación de la amida es habitualmente completa en varias
5 horas (v.g. 3 horas) a la temperatura ambiente.

 Alternativamente, la amina puede reaccionar con un
éster activado preparado a partir del ácido, por ejemplo
por reacción con N-hidroxisuccinimida y dicitclohexilcarbo-
diimida. Así, la 4-hidroxi(o metoxi)fenilglicina N-prote-
10 gida puede tratarse en un disolvente orgánico inerte a la
reacción (v.g. acetato de etilo o tetrahidrofurano) con un
ligero exceso equimolecular de N-hidroxisuccinimida y dici-
clohexilcarbodiimida para efectuar la formación del succini-
midoéster. La reacción se lleva a cabo a una temperatura
15 comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente y generalmen-
te es completa en algunas horas, v.g. 3 horas. El precipita-
do de dicitclohexilurea puede ser separado por filtración,
si se desea y después puede agregarse el componente amínico
como antes; la formación del producto amídico generalmente
20 es completa dentro de algunas horas a la temperatura ambien-
te, por ejemplo dejando en reposo durante la noche. En cual-
quier caso, el producto se aísla de forma convencional, v.g.
separando el disolvente y después se purifica, si es nece-
sario, por extracción con disolvente para separar los mate-
25 riales de partida que no han reaccionado o las impurezas o

1 por cristalización.

A continuación se separa el grupo de N-bloqueo. Así, si se ha empleado el grupo ter-butoxicarbonilo, este puede ser separado por tratamiento con un ácido, por ejemplo disolviendo el producto en cloruro de hidrógeno etéreo
5 o con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial a la temperatura ambiente. Inicialmente puede ser necesario calentarlo algo para disolver el producto y después generalmente la desprotección es completa en algunas horas, por ejemplo durante la noche. A continuación se aísla el producto en
10 forma de sal hidrócloruro o hidrobromuro por filtración y puede ser purificado a voluntad por técnicas convencionales.

Cuando el componente amínico contiene un grupo carboxilo, es decir, cuando se emplea un aminoácido en la reacción, el grupo carboxilo también requiere protección y esto
15 se consigue convenientemente por esterificación, por ejemplo en forma de éster metílico. La hidrólisis para formar el ácido libre se realiza preferiblemente antes de separar el otro grupo N-protector y se consigue por hidrólisis alcalina, por ejemplo por tratamiento con una solución diluida de
20 hidróxido sódico acuoso a la temperatura ambiente durante 30 minutos.

La conversión en otras sales farmacéuticamente aceptables puede conseguirse por un método convencional, por ejemplo por neutralización para formar la base libre, extracción
25

1 y reacidulación con el ácido deseado o por cromatografía
de intercambio de ion.

5 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser adminis-
trados a los pacientes mezclados o disueltos en un vehí-
culo farmacéuticamente aceptable seleccionado teniendo en
cuenta la vía de administración pretendida y la práctica
farmacéutica habitual.

10 Por ejemplo, pueden ser administrados por vía oral
en forma de tabletas o cápsulas que contienen una dosis uni-
taria del compuesto de fórmula (II) junto con excipientes
como almidón de maíz, carbonato cálcico, fosfato dicálcico,
ácido algínico, lactosa, estearato magnésico, carboximetil-
celulosa sódica o talco.

15 Los compuestos también pueden ser administrados por
vía parenteral, por ejemplo por inyección intramuscular,
intravenosa o subcutánea. Para la administración parenteral,
lo mejor es utilizarlos en forma de solución acuosa estéril
que puede contener otros solutos, por ejemplo sales suficien-
tes (v.g. acetato sódico, lactato sódico, succinato sódico
20 o cloruro sódico) o dextrosa (v.g. 5 % de dextrosa anhidra
para inyección, Farmacopea Británica) para que la solución
sea isotónica.

25 Para la administración oral a pacientes humanos, se
espera que la dosis diaria de la forma L de un compuesto de
fórmula (II) será de 1 a 50 mg, preferiblemente de 2 a 20 mg/

1 kg al día para un paciente adulto típico (70 kg). Para la
administración parenteral, se espera que la dosis diaria de
la forma L de un compuesto de fórmula (II) sea de 1 a 10 mg,
preferiblemente de 2 a 5 mg/kg al día para un paciente adul-
5 to típico. Así, es de esperar que las tabletas o cápsulas
contengan generalmente de 20 mg a 1 g de compuesto activo
para la administración por vía oral hasta cuatro veces al
día. Las dosis unitarias para administración parenteral po-
drán contener de 70 a 700 mg de compuesto activo. La dosis
10 esperada de la forma racémica (DL) de los compuestos será
naturalmente más alta que la de la forma L.

Naturalmente, se observará que, en cualquier caso,
el médico determinará la dosis efectiva más adecuada para
el individuo y esta dosis variará con la edad, peso y res-
15 puesta del paciente. Las dosis anteriores son ilustrativas
de un paciente medio y naturalmente puede haber casos indi-
viduales donde sean necesarias dosis más altas o más bajas.

La utilidad potencial de los compuestos de fórmula
(II) para el tratamiento de enfermedades o condiciones ca-
20 racterizadas por un flujo sanguíneo, una disponibilidad de
oxígeno y un metabolismo de hidratos de carbono reducidos
en el sistema cardiovascular, o de otras enfermedades o con-
diciones que impliquen un defecto del metabolismo de hidra-
tos de carbono, es determinada por su capacidad de aumentar
25 la oxidación de la glucosa y/o del piruvato por los prepara-

1 dos de músculo de rata aislado in vitro o por su capacidad
para aumentar la proporción de la forma activa de la enzima
piruvato-dehidrogenasa en órganos de animales in vivo o por
5 su capacidad para reducir la demanda de oxígeno y afectar a
la utilización relativa de los hidratos de carbono y de los
metabolitos lípidos por el corazón con marcapasos eléctrico
de perros anestesiados en presencia o ausencia de un estímulo
de isoprenalina.

10 Así, los compuestos de fórmula (II) han sido ensayados
para determinar su capacidad para aumentar la oxidación
de la glucosa y/o del piruvato como sigue:

15 Se obtiene el tejido del diafragma de ratas con una
dieta alta en grasa similar a la "Dieta B" descrita por Zaragoza
y Felber (Horm. Metab. Res. 1970, 2, 323). La oxidación
del piruvato por este tejido es determinada midiendo la
velocidad de incorporación de carbono-14 a partir de piruvato
20 marcado con carbono-14 en dióxido de carbono in vitro,
como describe Bringolf (Eur. J. Biochem. 1972, 26, 360). La
velocidad de oxidación del piruvato es disminuída en un 50-
75 % en comparación con la del tejido de diafragma de ratas
que reciben una dieta normal. Cuando los compuestos de fórmula
(II) se agregan al medio, se encuentra que estimulan
25 la oxidación del piruvato por el tejido de diafragma de las
ratas alimentadas con grasa en una forma que depende de la
dosis.

1 El grado de estimulación a una concentración de
0,5 milimoles está indicada en la siguiente tabla:

	<u>Ejemplo</u>	<u>Estimula- ción, %</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Estimula- ción, %</u>
5	1	72	7	45
	2	108	8	76
	3	15	9	55
	4	82	10	67
	5	23	11	41
10	6	38		

La capacidad de los compuestos de fórmula (II) para
aumentar la proporción de la forma activa de la enzima pi-
ruvato-deshidrogenasa ha sido medida en el siguiente ensayo:

15 Unas ratas que reciben una dieta alta en grasas como
en el ensayo anterior se tratan con placebo o con el compues-
to de fórmula (II) por inyección subcutánea o intravenosa
o por administración oral. Al cabo de hora y media se extir-
pa el corazón de las ratas y se homogeneizan en condiciones
que reducen al mínimo los cambios en la proporción de la en-
20 zima piruvato-deshidrogenasa (PDHt) que está presente en la
forma activa, como describen Whitehouse y Randle (Biochem.
J. 1973, 134, 651). La cantidad total de enzima presente
(PDHt) y la cantidad que está presente en la forma activa
(PDHa) se determinan por un método similar al descrito por
25 Taylor y colaboradores (J.Biol.Chem. 1973, 248, 73). Se en-

1 cuenta que el proceso de alimentación de grasas deprime
la relación PDHa/PDht desde un valor normal de 0,7 aproxima-
damente hasta un valor comprendido entre 0,05 y 0,2. El tra-
tamiento de las ratas alimentadas con grasa con los compuestos
5 de fórmula (II) por vía parenteral u oral aumenta esta rela-
ción de una forma que depende de la dosis. El aumento en la
relación PDHa/PDht efectuado por los compuestos de fórmula
(III) a una dosis de 0,6 mg/kg por vía oral está indicado en
la siguiente tabla:

10

Ej.	<u>Relación PDHa/PDht</u>		Ej.	<u>Relación PDHa/PDht</u>	
	<u>Placebo</u>	<u>Compuesto</u>		<u>Placebo</u>	<u>Compuesto</u>
1	0,14	1,00	7	0,14	0,55
2	0,13	0,65	8	0,14	0,88
3	0,14	0,56	9	0,18	0,25
15 4	0,18	0,73	10	0,12	0,31
5	0,18	0,88	11	0,18	0,31
6	0,21	0,78			

La preparación de los nuevos compuestos de la inven-
ción es ilustrada en los siguientes ejemplos:

20

EJEMPLO 1

(i) (L)-N-Ter-butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicina

Se obtiene a partir de L(+)-2-(4-hidroxifenil)glicina
por el método de Grzonka y Lammek (Synthesis, 1974, 661). Por
cristalización de hexano/acetato de etilo se obtiene un ma-
25 terial adecuado para la síntesis posterior con rendimientos

1 del 68 al 90 % típicamente, p.f. 114-115°C (desc.); $\{\alpha\}_D^{28}$
+128° (1,02 %, metanol). Por recristalización de etanol
acuoso se obtiene el material puro que funde a 115-117°C
(desc.); $\{\alpha\}_D^{28}$ +135° (1,01 %, metanol).

5 (ii) (L)-N-(4-Hidroxibencil)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-
(4-hidroxifenil)acetamida

Se disuelven 5,3 g (0,02 moles) del producto de (i)
en 50 ml de tetrahidrofurano seco y la solución se agita y
enfria a 0°C. Se añaden 2,1 g (0,021 moles) de trietilamina
10 seguido de 2,77 g (0,0203 moles) de cloroformiato de isobuti-
lo y la mezcla se agita y se deja en reposo entre -5° y 0°C
durante algunos minutos. Después se agrega gota a gota, a lo
largo de 10 minutos, una solución de 2,82 g (0,02 moles) de
4-hidroxibencilamina en 10 ml de tetrahidrofurano seco a una
15 solución agitada que se deja calentar a la temperatura ambien-
te y se agita durante 3 horas más. La suspensión se evapora a
sequedad y el sólido residual se reparte entre agua y aceta-
to de etilo. Se separa la capa acuosa y se extrae con aceta-
to de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan so-
20 bre sulfato sódico, se filtran y se evapora el disolvente
para dar un aceite que solidifica al triturarlo con éter de
petróleo (p.e. 60-80°C) dando 3,9 g (50 %) de la amida, p.f.
60°C; $\{\alpha\}_D^{25}$ +50,7° (1 % en metanol).

25

1 (iii) Hidrocloruro de (L)-N-(4-hidroxibencil)-2-amino-2-(4-
hidroxifenil)acetamida

5 Se disuelven 3 g del producto crudo de (ii) en 10 ml de acetato de etilo y se agregan 20 ml de HCl etéreo con agitación. Se forma rápidamente una goma que solidifica cuando se continúa agitando para formar un sólido pardo. Se prosigue la agitación durante la noche, el sólido se recoge por filtración, se lava con éter seco y se recrystaliza de una mezcla de alcohol isopropílico y éter dietílico para dar
10 1,3 g (42 %) de hidrocloruro, p.f. 185-190°C; $[\alpha]_D^{25} +50,7^\circ$ (1 % en metanol).

Análisis para $C_{15}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$:

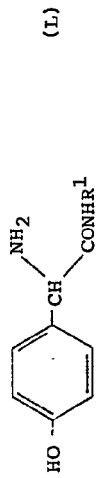
Encontrado: C, 58,5; H, 5,8; N, 8,8

Calculado : C, 58,35; H, 5,55; N, 9,05 %.

15 EJEMPLOS 2 a 6

Los siguientes compuestos se preparan por el método general del Ejemplo 1, empleando L-N-ter-butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicina y la amina apropiada. La Tabla I muestra los compuestos preparados junto con sus puntos de
20 fusión, rotación óptica y datos analíticos.

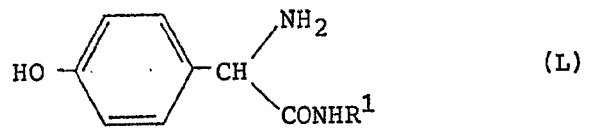
TABLA I



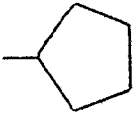
Ej. n°	R ¹	Forma salina	P. f. °C	[α] _D ²⁵	Análisis, % (Teórico entre paréntesis)
2	-CH(CH ₃) ₂	HBr	218° (desc.)	+61,5° (1% MeOH)	C, 45,85 H, 5,85 N, 9,8 (C, 45,7 H, 5,9 N, 9,7)
3	-C(CH ₃) ₃	HCl	168°	+97,6° (1% MeOH)	C, 54,9 H, 7,4 N, 9,95 (C, 54,75 H, 7,5 N, 10,6) (Calculado para 1/4 H ₂ O)
4	-CH ₂ C≡CH	HCl	-	+66,6° (0,5% MeOH)	C, 53,4 H, 5,5 N, 11,15 (C, 53,55 H, 5,6 N, 11,35) (Calculado para 1/3 H ₂ O)
5		HCl	148° (desc.)	+55,3° (1% MeOH)	C, 56,8 H, 6,95 N, 9,8 (C, 56,7 H, 7,15 N, 10,2) (Calculado para 1/4 H ₂ O)
6	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2HCl	80° (desc.)	+70° (1% MeOH)	C, 49,8 H, 8,6 N, 11,3 (C, 50,05 H, 8,05 N, 10,95) (Calculado para H ₂ O, 2/3 C ₃ H ₇ OH)

1

TABLA I



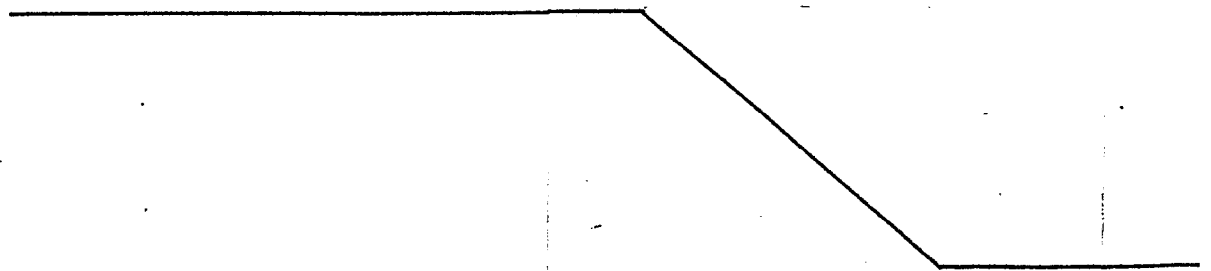
5

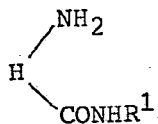
Ej. n°	R ¹	Forma salina	P. f. °C	[α] _D ²⁵	(Teór)
2	-CH(CH ₃) ₂	HBr	218° (desc.)	+61,5° (1% MeOH)	C, (C,
3	-C(CH ₃) ₃	HCl	168°	+97,6° (1% MeOH)	C, (C,
4	-CH ₂ C≡CH	HCl	-	+66,6° (0,5% MeOH)	C, (C,
5		HCl	148° (desc.)	+55,3° (1% MeOH)	C, (C,
6	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	2HCl	80° (desc.)	+70° (1% MeOH)	C, (C, (Ca.

15

20

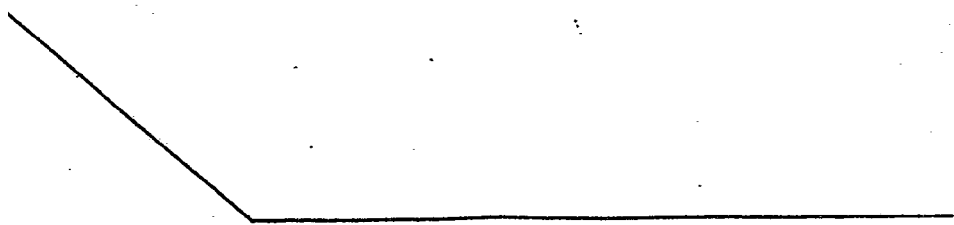
25





(L)

P.f. °C	25 {α} _D	Análisis, %		
		(Teórico entre paréntesis)		
218° (desc.)	+61,5° (1% MeOH)	C, 45,85 (C, 45,7)	H, 5,85 H, 5,9	N, 9,8 N, 9,7)
168°	+97,6° (1% MeOH)	C, 54,9 (C, 54,75)	H, 7,4 H, 7,5	N, 9,95 N, 10,6)
		(Calculado para 1/4 H ₂ O)		
-	+66,6° (0,5% MeOH)	C, 53,4 (C, 53,55)	H, 5,5 H, 5,6	N, 11,15 N, 11,35)
		(Calculado para 1/3 H ₂ O)		
148° (desc.)	+55,3° (1% MeOH)	C, 56,8 (C, 56,7)	H, 6,95 H, 7,15	N, 9,8 N, 10,2)
		(Calculado para 1/4 H ₂ O)		
80° (desc.)	+70° (1% MeOH)	C, 49,8 (C, 50,05)	H, 8,6 H, 8,05	N, 11,3 N, 10,95)
		(Calculado para H ₂ O, 2/3 C ₃ H ₇ OH)		



1

EJEMPLO 7

(i) (L)-N-Metil-2-(ter-butiloxycarbonilamino)-2-(4-hidroxi-
fenil)acetamida

5 Se agrega una solución de 5,1 g (0,0248 moles) de
diciclohexilcarbodiimida en 50 ml de acetato de etilo a
una solución agitada de 6,0 g (0,0225 moles) de (L)-N-ter-
butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicina y 2,7 g (0,0235
moles) de N-hidroxisuccinimida en 75 ml de acetato de eti-
10 lo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
2,5 horas, después se enfría a 0°C y el precipitado de di-
ciclohexilurea se separa por filtración. Se agregan al fil-
trado 2,4 g de metilamina (en forma de solución al 33 % en
peso en etanol) y se continúa agitando durante la noche. Se
15 añaden 50 ml de agua y la mezcla se sacude y se filtra para
separar una pequeña cantidad de materia insoluble. Se separa
la capa orgánica, se lava, se seca sobre sulfato sódico, se
filtra y se evapora para dar un aceite. Por trituración con
hexano caliente se obtienen 4,23 g (70 %) de la amida cruda
en forma sólida, p.f. 165-167°C, $[\alpha]_D^{25} + 125,1^\circ$ (1 % en
20 metanol).

(ii) Hidrocloruro de (L)-N-metil-2-amino-2-(4-hidroxifenil)-
acetamida

25 Se disuelven 2,8 g de la mezcla cruda de (i) en 20 ml
de acetato de etilo caliente, se enfría y se agregan 30 ml
de HCl etéreo. La mezcla se agita durante la noche a la tem-

1 peratura ambiente y el precipitado resultante se recoge por
filtración y se seca para dar 2,1 g (75 %) del hidroclo-
ro, p.f. 236-239°C, $[\alpha]_D^{25} +128,2^\circ$ (1 % en metanol).

Análisis para $C_9H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$:

5 Encontrado: C, 49,9; H, 6,1; N, 12,5

Calculado : C, 49,9; H, 6,05; N, 12,9 %

EJEMPLOS 8 y 9

Los siguientes compuestos se preparan por el método
general del Ejemplo 7, empleando (L)-N-ter-butiloxycarbonil-
10 2-(4-hidroxifenil)glicina y la amina apropiada. La Tabla II
muestra los compuestos preparados junto con sus puntos de
fusión, rotación óptica y resultados analíticos.

15

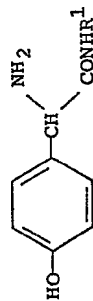
20

25

1

5

TABLA II



(L)

Ej. n°	R ¹	Forma salina	P.f. °C	{α} D ₂₅	Análisis, % (Teórico entre paréntesis)
8	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	HCl	135° (ablandamiento)	+73,0° (1% MeOH)	C, 49,8; H, 6,6; N, 10,2 (C, 49,8; H, 6,65; N, 10,55) (Calculado para 1/4H ₂ O)
9	 (DL)	HCl	105° (desc.)	+74,5° (1% MeOH)	C, 59,1; H, 6,2; N, 7,55 (C, 58,9; H, 6,3; N, 7,65)

15

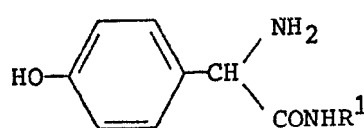
20

25

1

5

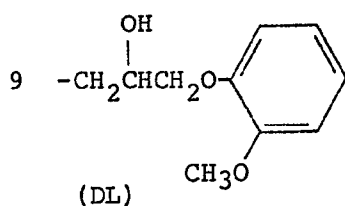
TABLA II



10

Ej. n°	R ¹	Forma salina	P.f. °C	[α] _D ²⁵
8	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	HCl	135° (ablandamiento)	+73,0° (1% MeOH)

15



9	(DL)	HCl	105° (desc.)	+74,5° (1% MeOH)
---	------	-----	--------------	------------------

20

25

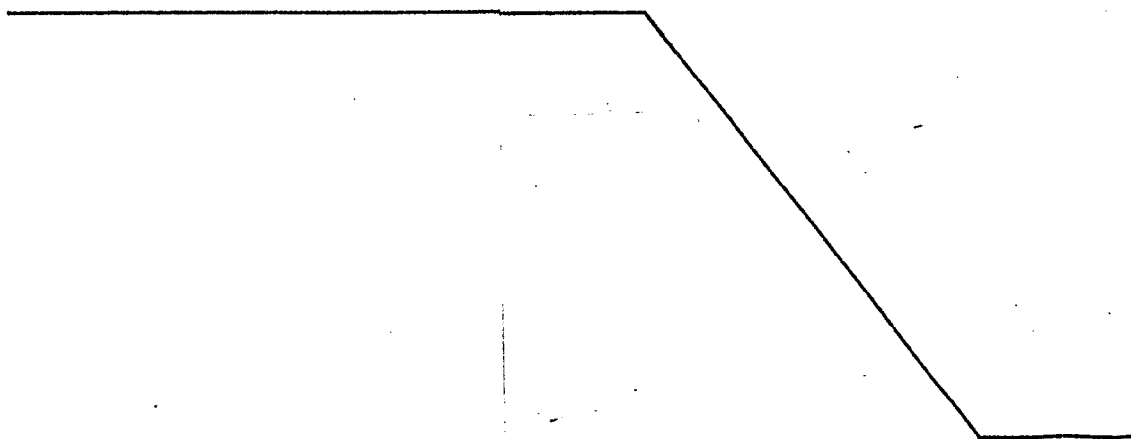
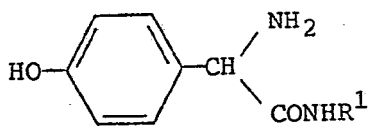
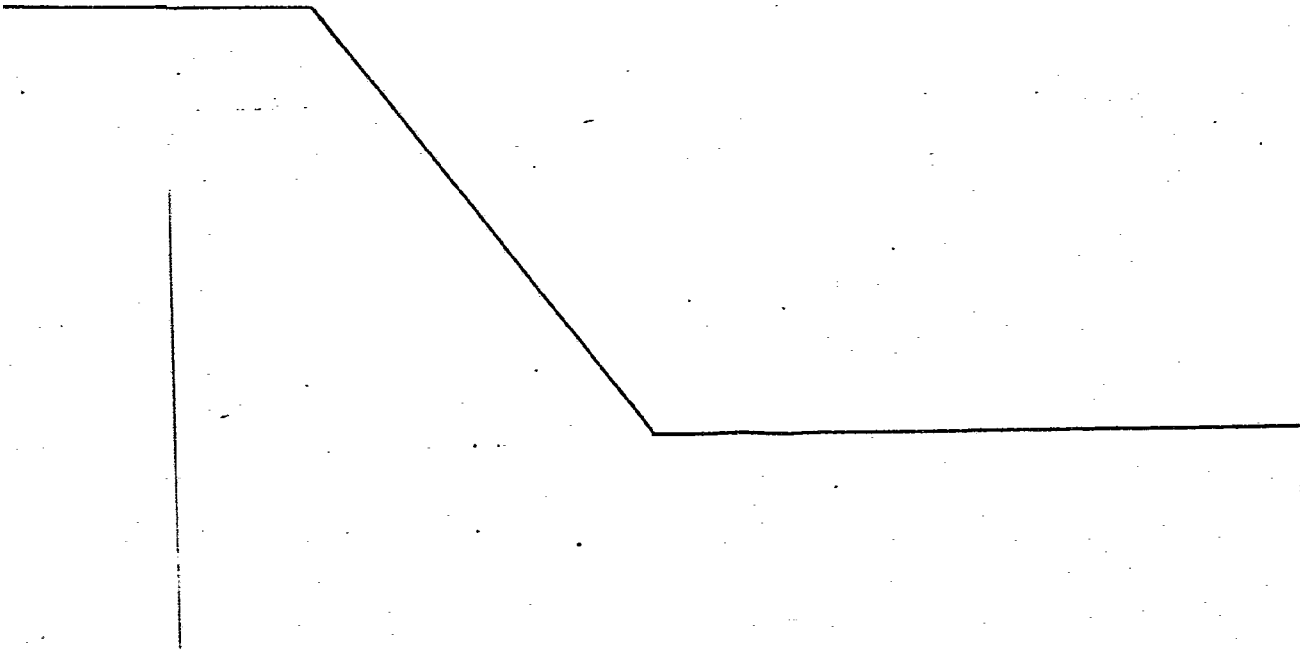


TABLA II



(L)

<u>1</u>	<u>Forma salina</u>	<u>P.f. °C</u>	<u>{α} _D²⁵</u>	<u>Análisis, %</u> <u>(Teórico entre paréntesis)</u>
	HCl	135° (ablandamiento)	+73,0° (1% MeOH)	C, 49,8; H, 6,6; N, 10,2 (C, 49,8; H, 6,65; N, 10,55) (Calculado para 1/4H ₂ O)
>	HCl	105° (desc.)	+74,5° (1% MeOH)	C, 59,1; H, 6,2; N, 7,55 (C, 58,9; H, 6,3; N, 7,65)



EJEMPLO 10

1 (i) N-[(L)-N-ter-butiloxycarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicil]-
L-tirosina

5 Se disuelven 5,3 g (0,02 moles) de L-N-ter-butiloxycar-
bonil-2-(4-hidroxifenil)glicina en 50 ml de tetrahidrofurano
y la solución se agita y se enfría a -5°C. Se añaden 2,9 ml
(0,0209 moles) de trietilamina seguido de la adición gota a
gota de 2,2 g (0,213 moles) de cloroformiato de etilo a lo
10 largo de un periodo de 10 minutos. Después se agrega a lo
largo de 15 minutos una solución de 3,9 g (0,020 moles) del
éster metílico de L-tirosina en 25 ml de tetrahidrofurano y
la solución se deja calentar a la temperatura ambiente y se
agita durante 3 horas más. La suspensión se evapora a sequedad
y el sólido residual se reparte en agua y acetato de etilo.
15 Después de filtrar, se separa la capa orgánica y se lava
sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 2N, agua, bicarbo-
nato sódico diluido y agua. La solución se seca sobre sulfa-
to sódico y el disolvente se evapora para dar un aceite vis-
coso. El producto se recoge en 150 ml de dioxano y se añaden
20 35 ml de agua. La solución se agita a la temperatura ambiente
mientras se agrega lentamente una solución de 2,2 g de hidró-
xido sódico en 50 ml de agua. Se continúa agitando durante
media hora más y después se agregan 35 ml de agua y se ajus-
ta el pH a 3-7 con ácido cítrico acuoso. El producto se ex-
25 trae en acetato de etilo y el extracto se seca y evapora pa-

1 ra dar un vidrio que se tritura con hexano para dar 4,0 g (45 %) del dipéptido N-protégido en forma de sólido cristalino.

(ii) Hidrocloruro de N-{(L)-2-(4-hidroxifenil)glicil}-L-tirosina

5 Se disuelven 3,4 g del producto de (i) en 10 ml de acetato de etilo y se agregan 15 ml de HCl etéreo saturado. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante media hora y después se evapora a sequedad. El residuo se tritura
10 con 10 ml de acetato de etilo caliente y se seca para dar 1,75 g (50 %) del hidrocloruro, p.f. 231-234°C (desc.), $[\alpha]_D^{25} +15,1^\circ$ (1 % en metanol).

Análisis para $C_{17}H_{18}N_2O_5 \cdot HCl$:

Encontrado: C, 55,4; H, 5,2; N, 7,85

15 Calculado : C, 55,65; H, 5,2; N, 7,65 %

EJEMPLO 11

Se hace reaccionar el éster metílico de la glicina con L-N-ter-butiloxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicina por el método general del Ejemplo 10 (i). El producto se disuelve en dioxano y se trata con hidrocloruro etéreo como se ha
20 descrito en el Ejemplo 10 (ii) para formar el dioxanato de hidrocloruro de N-{(L)-2-(4-hidroxifenil)glicil}glicina, p.f. 142-147°C, $[\alpha]_D + 9,8^\circ$ (1 % en metanol)

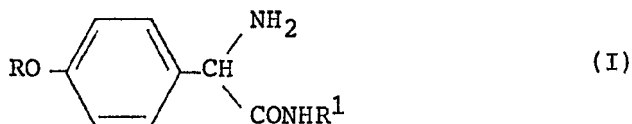
Análisis para $C_{10}H_{12}N_2O_4 \cdot HCl \cdot C_4H_8O_2$:

25 Encontrado: C, 47,3; H, 5,8; N, 8,0

Calculado : C, 48,2; H, 6,1; N, 8,0 %.

REIVINDICACIONES

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



donde

R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y

R¹ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, amino, mono- o di-(alquilo inferior)amino, fenilo y fenoxi y cualquiera de estos grupos fenilo o fenoxi puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo, alquilo inferior o alcoxi inferior; o un grupo alquilo, alqueno o cicloalquilo; con exclusión del caso donde R¹ es un grupo 4-hidroxilo o 4-metoxi- α -carboxiben-

cilo; y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en:

(a) proteger los grupos amino de la 4-hidroxilo- o 4-metoxi-fenilglicina con un grupo de bloqueo del amino selectivamente eliminable;

(b) hacer reaccionar el grupo carboxi con una amina de fórmula R¹NH₂ (donde R¹ es el definido anteriormente y don-

1 de cualquier grupo carboxilo o amino libre está protegido) y
(c) separar el grupo protector y aislar el compuesto
de fórmula (II) y, si se desea, formar una sal farmacéutica-
mente aceptable del mismo.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
la 4-hidroxi- o 4-metoxi-fenilglicina se encuentra en forma L.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o
2, donde la amina de fórmula R^1NH_2 es 4-hidroxibencilamina
o 2-metoxietilamina.

10 4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a
3, donde el grupo de bloqueo del amino selectivamente elimi-
nable es el grupo ter-butiloxicarbonilo.

15 5. Un procedimiento según cualquiera de las preceden-
tes reivindicaciones, donde el grupo carboxilo de la 4-hidroxi
o 4-metoxi-fenilglicina se hace reaccionar con la amina de
fórmula R^1NH_2 a través de un anhídrido mixto preparado a
partir del ácido por reacción con un cloroformiato.

20 6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a
4, donde el grupo carboxilo de 4-hidroxi- o 4-metoxi-fenil-
glicina se hace reaccionar con la amina de fórmula R^1NH_2 a
través de un éster activado preparado a partir del ácido por
reacción con N-hidroxisuccinimida y dicitclohexilcarbodiimida.

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

1 DE FENILGLICINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 28 noviembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25