

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19	ES	11	478517	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			12 MAR. 1979		

**PATENTE DE INVENCION**

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
814.243	11-7-1977	USA
67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 101/08, 101/18; A61K 31/195	
64 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para la preparacion de alfa-halometil amino acidoes Derivose de la patente n° 471.595.		
71 SOLICITANTE (S)		
PERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE. (sociedad francesa).		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
67000 STRASBOURG (FRANCIA) 16, rue d'Alsace.		
72 INVENTOR (ES)		
1) Philippe BEY. 2) Michel JUNG. (sabon de nacionalidad francesa).		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. CARLOS ROEB UNGEMEIER.		

POOR  
QUALITY

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Este invento se relaciona con la preparación de nuevos derivados de  $\alpha$ -halometil amino ácido farmacéuticamente útiles, que son inhibidores de decarboxilasa de amino ácido aromático.

Los amino ácidos triptofano, 5-hidroxitriptofano, 3,4-dihidroxisfenilalanina (DOPA), tirosina y fenilalanina se convierten metabólicamente en triptamina, 5-hidroxitriptamina, 3,4-dihidroxisfenetilamina o dopamina, tiramina y fenitilamina, respectivamente, por una decarboxilasa de amino ácido aromático. Se cree que la enzima de decarboxilasa de amino ácido aromático es no específica, particularmente, en cuanto concierne a la catalisis periférica. Sin embargo, existe evidencia para indicar que en las enzimas de decarboxilación específicas del cerebro existe para cada uno de DOPE y 5-hidroxitriptofano.

Las aminas aromáticas, arriba enumeradas se conoce que están comprendidas en varios procesos patofisiológicos. Por ejemplo, se ha encontrado que triptamina, el producto de decarboxilación de triptofano, se metiliza enzimáticamente a monometiltriptamina que, a su vez, se metiliza enzimáticamente en dimetiltriptamina (DMT) en las células rojas de la sangre humana, en el plasma y en las plaquetas. La enzima metilizadora está presente en muchas especies de mamíferos y ha demostrado que se produce en los tejidos del cerebro de varias especies, incluyendo el hombre. DMT

1 que tiene fuertes propiedades alucinogénicas o psicomimé-  
ticas puede representar un papel en la etiología de es-  
quizofrenia y otros desórdenes psicóticos. Por lo tanto,  
cualquier agente, que bloquee la formación de DMT, puede  
5 ser útil como un agente antipsicótico. El bloquear la de-  
carboxilación de criptofana da por resultado niveles dis-  
minuidos de triptamina, separando el substrato para la  
formación de DMT. Por lo tanto, un inhibidor de decarbo-  
xilasa de amino ácido aromático, bloquearía la conversión  
10 de triptofana en triptamina y puede ser útil como un agen-  
te antipsicótico. Tanto la 5-hidroxitriptamina (5-HT), el  
producto de decarboxilación de 5-hidroxi-triptofana, co-  
mo 3,4-dihidroxi-fenetilamina (dopamina), el producto de  
15 decarboxilación de DOPA, están comprendidas en procesos  
periféricos y centrales fisiológicos, y los agentes, que  
son eficaces en el control de niveles de estas aminas han  
resultado ser agentes farmacológicos útiles. Se ha demos-  
20 trado que los niveles centrales o cerebrales de 5-HT y  
norepinefrina, que se forma metabólicamente por hidroxi-  
lación de dopamina, son más elevados en pacientes con de-  
sórdenes maníacos que en los individuos sin tales desór-  
25 denes. También se ha demostrado que los agentes que dis-  
minuyen los niveles centrales de monoaminas, por ejemplo,  
5-HT y particularmente norepinefrina tienen propiedades  
antimaniacas cuando se administran a sujetos humanos,  
30

1 mientras que las drogas, que incrementan los niveles de  
monoamina, podrían precipitar la manía en individuos sus-  
ceptibles. Por lo tanto, agentes que bloquean la formación  
de 5-HT y dopamina, tales como por ejemplo, inhibiendo la  
5 enzima de decarboxilasa de amino ácido aromático, que con-  
vierte 5-hidroxitriptofano y dopa en 5-HT y dopamina res-  
pectivamente, pueden ser útiles como agentes antipsicóti-  
cos y tranquilizantes principales al tratar desórdenes  
10 maníacos. También se ha demostrado que agentes útiles en  
inhibir la decarboxilación de DOPA en dopamina, son útiles  
en el tratamiento de parkinsonismo, cuando se administran  
concurrentemente con DOPA exógeno o L-DOPA. Se cree que el  
15 parkinsonismo se debe, por lo menos en parte, a niveles cen-  
trales disminuidos de dopamina, puesto que se sabe que la  
administración exógena de DOPA o L-DOPA es un medio efi-  
caz para el tratamiento del parkinsonismo. Sin embargo,  
20 puesto que el DOPA administrado exógenamente se convierte  
con facilidad enzimáticamente en dopamina periféricamente  
es necesario administrar grandes cantidades con el fin de  
tener centralmente una absorción incrementada. DOPA pene-  
tra fácilmente en la barrera de sangre-cerebro mientras  
25 que no lo hace la dopamina. La administración de DOPA o de  
L-DOPA en conjunción con un inhibidor periféricamente ac-  
tivo de la enzima, que convierte DOPA en dopamina, reduce  
la cantidad de L-DOPA que tiene que administrarse, con el  
30

1 fin de tener adecuados niveles circulantes para absorción  
central. Otras ventajas también se observan por adminis-  
tración de un inhibidor de decarboxilasa de amino ácido  
5 aromático junto con L-DOPA. Evitando la formación de do-  
pamina periféricamente, pueden evitarse efectos secunda-  
rios atribuidos a dopamina, tales como arritmia cardíaca-  
náusea y vómitos.

10 Los estudios indican que los niveles de 5-hidroxitripta-  
mina (5-HT) son más bajos en pacientes con síndromes de-  
presivos que en individuos sin tales síndromes. También  
la administración de L-5-hidroxitriptofano (L-5-HTP) exó-  
geno es eficaz para tratar a ciertos pacientes deprimidos.

15 Sin embargo, con DOPA, puesto que L-5-HTP se metaboliza  
fácilmente periféricamente a 5-HT, es necesario adminis-  
trar grandes cantidades de L-5-HTP con el fin de conseguir  
niveles centrales incrementados del amino ácido. Se ha de-  
20 mostrado que administrando un inhibidor de la enzima de  
decarboxilasa de amino ácido aromático, que cataliza la  
formación de 5-HTP desde 5-HTP periféricamente, la canti-  
dad de 5-HTP exógeno requerido para dar niveles centrales  
incrementados es marcadamente reducido. En otras palabras,  
25 los inhibidores de decarboxilasa 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

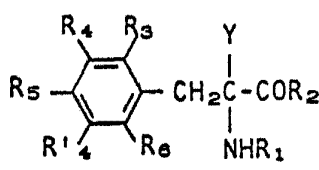
1 en 5-HT, pueden ser útiles para tratar otras condiciones  
que respondan a niveles centrales incrementados de 5-HTP  
como un resultado de administración exógena de 5-HTP. Se  
ha demostrado que L-5-HTP exógeno es útil para tratar  
5 acción miclonus. También, algunos estudios revelan que la  
administración de 5-HTP exógeno es útil para tratar in-  
somnios. Por lo tanto, la administración de 5-HTP y un  
inhibidor de decarboxilasa de amino ácido aromático, pue-  
de ser beneficiosa para tratar estas condiciones.  
10 El bloquear la formación periférica de 5-hidroxitriptamina  
puede dar por resultado otros efectos beneficiosos, pues-  
to que se sabe que está comprendido 5-HT, por ejemplo, en  
la etiología de artritis reumatoide y el síndrome carri-  
noide incrementando niveles de colágeno. También se informa  
que 5-HT es el autocoide primario, responsable de rea-  
cciones anafilactoides en seres humanos, así como para  
20 broncoconstricción en seres humanos asmáticos y agentes  
que antagonizan o inhiben la formación de 5-HT son útiles  
para tratar estas condiciones. 5-HT se conoce que causa  
la agregación de plaquetas y se ha implicado como factor  
causal en el síndrome de caída post-gastrectómico y en  
25 dolor de cabeza de migraña. Metil-sergiuro, un antagonista  
de 5-hidroxitriptamina, ha demostrado ser eficaz para tra-  
tar el síndrome de caída post-gastrectómico.  
30 Se ha sugerido que fenetilamina, el producto de decarbo-

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

xilación de fenilalanina, como un compuesto endógeno, contribuye a los síntomas esquizofrénicos y dispara los dolores de cabeza de migraña. También, se ha sugerido que la tiramina endógena, el producto de decarboxilación de tirosina, contribuye a desórdenes de captación.

Por lo tanto, es fácilmente evidente que los agentes que son útiles para regular los niveles de amino ácidos aromáticos y aminas encuentran uso en muchas situaciones farmacológicas. Los compuestos del presente invento son inhibidores de decarboxilasa de amino ácido aromático que convierte triptofano, 5-hidroxitriptofano, 3,4-dihidrofenilalanina, tirosina y fenilalanina a las respectivas aminas y, por lo tanto, procura agentes farmacológicos útiles.

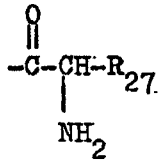
Los compuestos obtenidos según el presente invento se representan por la siguiente fórmula general.



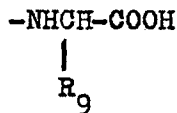
Fórmula I

En la arriba indicada fórmula general I, Y es FH<sub>2</sub>-, F<sub>2</sub>CH-, ClCH<sub>2</sub>- ó Cl<sub>2</sub>CH-; R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilarbonilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o ramificada, alcoxi carbonilo, en que la mitad al-

1 coxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recta o rami-  
 ficada ó



5 en que  $\text{R}_{27}$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto  
 o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hi-  
 droxibencilo;  $\text{R}_2$  es hidroxilo, un grupo alcoxi recto o ra-  
 mificado de 1 a 8 átomos de carbono,  $-\text{NR}_7\text{R}_8$ , en que cada  
 10 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 o



15 en que  $\text{R}_9$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o  
 ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidro-  
 xibencilo; cada uno de  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}'_4$  y  $\text{R}_6$  tiene el sig-  
 nificado definido en la tabla siguiente I en que  $\text{R}_2$  es  
 20 hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8  
 átomos de carbono, alquilcarbonilo, en que la mitad al-  
 quilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de  
 25 carbono, benzoilo o fenilalquilehocarbonilo, en que la mi-  
 tad de alquileo es recta o ramificada y tiene de 1 a 6  
 átomos de carbono:

TABLA 1

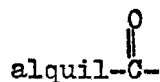
	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R'_4$	$R_6$
	H	$-O-\overset{1}{CH_2}-O$		H	H
	H	H	H	H	H
5	H	H	OR <sub>10</sub>	H	H
	H	OR <sub>10</sub>	H	H	H
	H	OR <sub>10</sub>	OR <sub>10</sub>	H	H
	OR <sub>10</sub>	H	Cl	H	H
10	H	OR <sub>10</sub>	Cl	H	H
	Cl	OR <sub>10</sub>	H	H	H
	Cl	OR <sub>10</sub>	Cl	H	H
	Cl, F	H	OR <sub>10</sub>	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

	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R' <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>
1	OR <sub>10</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>
5	H	H	OR <sub>10</sub>	H	tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

Sales farmacéuticamente aceptables e isómeros ópticos individuales de los compuestos de la fórmula heneral I, también se incluyen dentro del alcance de este invento.

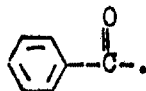
10 Los compuestos de la fórmula general I son agentes farmacológicos útiles, porque dichos compuestos son inhibidores de decarboxilasa de amino ácido aromático y útiles como intermediarios en la preparación de agentes farmacológicos útiles.

En la arriba indicada fórmula general I, el término de alquilcarbonilo se adopta significando el grupo



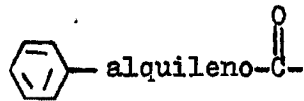
en que la mitad alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y es de cadena recta o ramificada.

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



30 El término de fenilalquilenocarbonilo, según se usa en la fórmula general I, se adopta como significando el grupo

1



5

en que la mitad alquileno tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es de cadena recta o ramificada, ilustrativamente, metileno, etileno, isopropileno y butileno.

10

Ejemplos ilustrativos de grupos alcoxi rectos o ramificados teniendo de 1 a 8 átomos de carbono según se usa aquí, son metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi, terciario-butoxi, n-pentiloxi, terciario-pentoxi, nheliloxi y n-octiloxi.

15

Ejemplos ilustrativos de grupos alquilo rectos o ramificados teniendo de 1 a 6 átomos de carbono son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terciario-butilo y n-pentilo.

20

Ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de este invento incluyen sales de adición de ácido no tóxicas, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido metano-sulfónico, salicílico, maléico, malónico, tartárico, cítrico y ascórbico; y sales no tóxicas, formadas con bases inorgánicas u orgánicas, tales como aquellas de metal de álcali, por ejemplo, sodio, potasio y litio, metales alcalino y térreos, por ejemplo, calcio y magne-

30

1       sio, metales ligeros del grupo III A, por ejemplo, alu-  
minio, aminas orgánicas, tales como aminas primarias, se-  
cundarias y terciarias, por ejemplo, ciclohexilamina, eti-  
lamina, piridina, metilamino-etanol, etanol-amina y pi-  
5       peracina. Las sales se preparan por medios convencionales.  
Compuestos preferidos de este invento son aquellos de la  
fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquylcarbóni-  
lo, en que la mitad de alquilo tiene de 1 a 4 átomos de  
10       carbono y es recta o ramificada, con compuestos, en que  
R<sub>1</sub> es hidrógeno, siendo estos los más preferidos. Otra  
ejecución preferida de este invento consiste en los com-  
puestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hidróxi o un  
15       grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbo-  
no. Compuestos en que R<sub>2</sub> es hidroxil son los más preferi-  
dos. Los compuestos de la fórmula general I, 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> es hidrógeno o OR<sub>10</sub> en que R<sub>10</sub>  
20       es hidrógeno, representan otra ejecución preferida de es-  
te invento. También se prefieren compuestos de la fórmula  
general I, en que Y es FCH<sub>2</sub>- ó F<sub>2</sub>CH-.

Ejemplos ilustrativos de compuestos de la fórmula general  
I son los siguientes:  
25       ácido 2-difluorometil-2-amino-3-frenilpropiónico.  
ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(3-hidroxifenil)propiónico.  
ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)pro-  
piónico.  
30

1	ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico.
	ácido 2-fluorometil-2-amino-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)propiónico.
5	ácido 2-clorometil-2-amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)propiónico.
	2-diclorometil-2-amino-3-(2-cloro-3-(2-cloro-3-benzoxifenil), ácido propiónico.
10	ácido 2-fluorometil-2-amino-3-(2,4-dicloro-3-hidroxifenil)-propiónico.
	ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(2-cloro-4-hidroxifenil)propiónico.
15	ácido 2-clorometil-2-amino-3-(2-cloro-6-metilfenil)propiónico.
	ácido 2-fluorometil-2-amino-3-(2,4-dicloro-6-metilfenil)-propiónico,
20	ácido 2-diclorometil-2-amino-3-(4-cloro-6-metilfenil)propiónico.
	ácido 2-diclorometil-2-amino-3-(2-hidroxi-4,6-dimetilfenil)-propiónico,
25	ácido 2-clorometil-2-amino-3-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)propiónico,
	ácido 2-fluorometil-2-amino-3-(4-hidroxi-6-metilfenil)propiónico,
30	ácido 2-diclorometil-2-amino-3-(5-etil-4-fenilpropioniloxi-

1	ácido fenil)propiónico,
	ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(4,6-di <del>etil</del> -2-hidroxife- nil)-propiónico,
5	ácido 2-clorometil-2-amino-3-(4-cloro-6-etilfenil)propió- nico,
	ácido 2-fluorometil-2-amino-3-(4-cloro-6- <u>tert</u> -butilfenil)- propiónico,
	ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(6- <u>tert</u> -butil-4-hidroxi- fenil)-propiónico,
10	ácido 2-dichloromethyl-2-(N-etoxicarbonilamino)3-(4- <u>n</u> - butoxifenil)propiónico,
	N,N-di- <u>n</u> -propil 2-difluorometil-2-amino-3-(4-acetiloxi- fenil)propionamida,
15	ácido 2-fluorometil-2-(N-(2-amino-1-oxoetil)amino)-3-(3- hidroxifenil)propiónico,
	ácido 2-fluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil-1-oxo- propilaminoacético,
20	ácido 2-(2-difluorometil-2-amino-1-oxo-3-fenil)propila- mino)-dihidrocinnámico,
	ácido 2-difluorometil-2-(1-oxoetilamino)-3-(4-hidroxife- nil-1-oxopropilamino-2-propiónico,
25	metil 2-fluorometil-2-(1-oxoetilamino)-3-(4-hidrox)-fe- nil-1-oxopropilaminoacetato,
	2-clorometil-2-amino-fenilpropionamida,
30	N,N-dimetil 2-difluorometil-2-amino-3-(3-hidroxifenil)-

1 propionamida,  
N,N-diethyl 2-diclorometil-2-amino-3-(3', 4', dimetoxifenil)propionamida,  
N-n-butyl 2-difluorometil-2-amino-3-(4-hidroxifenil)- pro-  
5 pionamida,  
metil 2-clorometil-2-amino-3-(3-hidroxifenil)propionato,  
isopropil 2-diclorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-  
propionato,  
10 tert-butil 2-fluorometil-2-amino-3-(4-hidroxifenil)-pro-  
pionato,  
etil-2-difluorometil-2-amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-  
propionato, and  
15 2-fluorometil-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propionamida  
Los compuestos de la fórmula general I son inhibidores  
irreversibles de la enzima, que cataliza metabólicamente  
la conversión de triptofano, 5-hidroxitriptofano, 3,4-di-  
20 hidroxifenil-alanina, tirosina y fenilalanina a triptami-  
na, 5-hidroxitriptamina, 3,4-dihidroxifeniletilamina, ti-  
ramina y fenetilamina, respectivamente. Como se indica  
más arriba los resultados de estudios indican que la enzi-  
25 ma responsable de la conversión de los amino-ácidos arri-  
ba enumerados a las respectivas aminas periféricamente es  
una decarboxilasa de amino-ácido aromático no específica.  
Por ello, los estudios de conversión central indican que  
30 las decarboxilasas específicas son responsables de la con-

1 versión de cada uno de 5-hidroxitriptofano y 3,4-dihidro-  
xifenilalanina, mientras que los restantes amino-ácidos,  
arriba enumerados, se transforman enzimáticamente a las  
5 respectivas aminas por decarboxilasa de amino ácido aro-  
mático no específica. Los compuestos del presente invento  
son eficaces en inhibir irreversiblemente, tanto de modo  
central, como periféricamente la actividad de decarboxi-  
10 lasa de amino-ácido aromático no específica así como la  
actividad de decarboxilasa de 3,4-dihidroxifenilalanina  
(DOPA). Como se usa aquí respecto a la utilidad de los  
compuestos del presente invento, el término de central,  
se refiere al sistema nervioso central, principalmente  
15 al cerebro, mientras que periférico se refiere a otros  
tejidos del cuerpo, en que esté presente la enzima de de-  
carboxilasa, la selectividad de inhibición de decarboxi-  
lasas de amino ácido, central o periféricamente, por ad-  
20 ministración de compuestos de la fórmula general I, es  
dependiente de la dosis.

Como inhibidores irreversibles de decarboxilasa de amino-  
ácido aromático y decarboxilasa DOPA, los compuestos del  
presente invento poseen muchas utilidades farmacológicas.

25 Como inhibidores irreversibles periféricos de decarboxi-  
lasa de amino-ácido aromático, los compuestos de la fór-  
mula general I son útiles en el tratamiento de parkinso-  
nismo, cuando se administran en conjunción con 3,4-dihi-  
30

1 droxifenilalanina (DOPA) o L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-  
DOPA).DOPA,y más particularmente al isómero activo L-DOPA,  
se conoce que son eficaces para tratar parkinsonismo cuando  
se administran sistemáticamente, como es usual en una canti-  
5 dad de 0,5 a 1 gr. diario, inicialmente después de lo cual la  
cantidad administrada se incrementa gradualmente en un perío-  
do de 3 a 7 días a una dosis máximamente tolerada diaria de  
alrededor de 8 gr.La administración concurrente de un com-  
10 puesto de la fórmula general I y L-DOPA procura un método  
mejorado para tratar el parkinsonismo, porque los compuestos  
de la fórmula I bloquearán la decarboxilación de L-DOPA a  
L-3,4-dihidroxifenetilamina (L-dopamina) periféricamente,  
15 inhibiendo la actividad de enzima de decarboxilasa de amino-  
ácido aromático, reteniendo así altos niveles circulantes de  
L-DOPA, para absorción central y evitando también la formación  
periférica de niveles incrementados de dopamina que es cono-  
cido que da por resultado ciertos efectos secundarios inde-  
20 seables, tales como arritmia cardiaca. Administrando concurren-  
temente un 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 uti-  
25 lidad cuando se administra L-DOPA sola. Se prefiere que los  
compuestos de este invento se administren antes de la admi-  
nistración de L-DOPA. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula  
I puede administrarse desde 30 minutos a 4 horas antes de  
30

1 la administración de L-DOPA dependiendo de la ruta de ad-  
ministración y de la condición del paciente, que deba tra-  
tarse. Los compuestos de la fórmula general I también son  
5 útiles para tratar síndromes depresivos en individuos cuando  
se dan en conjunción con 5-hidroxitriptofano (5-HTP) o más  
particularmente el isómero levo activo, que es conocido que  
es útil en el tratamiento de la depresión, cuando se admi-  
nistra sistemáticamente. Los compuestos de la fórmula general  
10 I, inhibiendo periféricamente la actividad de decarboxilasa  
de amino-ácido aromático, lo que harán es la conversión de  
5-hidroxitriptofano a 5-hidroxitriptamina, reteniendo así  
mayores niveles circulantes de 5-HTP para absorción central.  
15 Los compuestos de la fórmula general I cuando se administran  
concurrentemente con 5-HTP exógeno, también son útiles para  
tratar la acción niclonus que, según es conocido, puede tra-  
tarse eficazmente incrementando los niveles centrales de  
20 5-HTP. Los compuestos de la fórmula general I, en virtud de su  
acción inhibitoria sobre decarboxilasa de amino ácido aro-  
mático periféricamente, también son útiles en el tratamiento  
de artritis reumatoide, síndrome carcinoide, reacciones ana-  
25 filactoides en seres humanos, broncoconstricción en humanos  
asmáticos, así como otras condiciones, que se conoce que  
están causadas por altos niveles periféricos, de 5-hidrox-  
triptamina. Como se indica más arriba, se ha demostrado que  
30 los agentes, que disminuyen los elevados niveles de 5-HT y nore

1 pinefrina, el producto de hidroxilación de dopamina, son  
útiles para tratar a pacientes con desórdenes maníacos.  
Por lo tanto, como inhibidores irreversibles centrales  
de descarboxilasa de amino-ácido aromático y descarboxilasa  
5 de DOPA los compuestos de la fórmula general I son úti-  
les para tratar desórdenes maníacos. Adicionalmente en  
virtud de la acción inhibitoria central de los compuestos  
de la fórmula general I sobre carboxilasa de amino ácido  
aromático, dichos compuestos también pueden ser útiles  
10 con agentes antipsicóticos, puesto que se disminuyen los  
niveles centrales de triptamina y útiles en el tratamien-  
to de esquizofrénia y desórdenes de captación, puesto que  
los niveles centrales de fenitilamina y tiramaina se dis-  
minuyen por administración de un compuesto de la fórmula  
15 general I.

La utilidad de los compuestos de la fórmula general I  
como inhibidores irreversibles de descarboxilasa de amino  
20 ácido aromático, puede demostrarse como sigue. Un com-  
puesto de la fórmula general I se administra como una  
colución acuosa o suspensión aciosa a ratas o ratones. A  
diferentes intervalos de tiempo, después de la adminis-  
25 tración del compuesto de 1 a 48 horas, los animales son  
sacrificados por decapitación y se mide la actividad de  
decarboxilasa de amino-ácido aromático por un esnayo ra-  
diométrico, según se describe por Christenson y otros,  
30

1 Arch, Biochem, Biophys, 141, 356 (1970) en homogenatos  
de riñón, corazón y cerebro, preparados de acuerdo con  
Burkard y otros, Arch. Biochem, Biophys, 107, 187 (1964).  
5 Los compuestos de este invento pueden administrarse de  
varias maneras para conseguir el efecto deseado. Los com-  
puestos pueden ser administrados solos o en la forma de  
preparaciones farmacéuticas al paciente que deba tratarse,  
10 bien sea oral o parenteralmente, por ejemplo, subcutánea-  
mente, intravenosamente o intraperitonealmente. Los com-  
puestos pueden administrarse por instilación intranasal  
o por aplicación a membranas mucosas, tal como aquella de  
la nariz, garganta y tubos bronqueales, por ejemplo, en  
15 un rociado de aerosol conteniendo pequeñas partículas de  
un nuevo compuesto de este invento en una solución de  
rociado o forma de polvo seco.  
La cantidad de nuevo compuesto administrado variará y  
20 podrá ser cualquier cantidad eficaz. Dependiendo del pa-  
ciente, de la condición, que se esté tratando y del modo  
de administración, la cantidad de nuevo compuesto admi-  
nistrado puede variar en un amplio alcance para procurar  
25 un importe eficaz en una forma de dosificación unitaria.  
Cuando los compuestos de la fórmula general I se adminis-  
tran para afectar a una inhibición irreversible periféri-  
ca de decarboxilasa aromática, la cantidad eficaz de  
30 compuesto administrado variará desde alrededor de 0,1 mg/

1 kg (miligramos por Kg) a 100 mg/kg de peso del cuerpo del  
paciente, por dosis y preferentemente desde alrededor de  
5 mg/kg a 25 mg/kg. Por ejemplo, el efecto periférico de-  
5 seado puede ser obtenido por consumo de una forma de do-  
sificación unitaria, tal como por ejemplo, una tableta  
conteniendo de 10 a 250 mg. de un nuevo compuesto de este  
invento, tomada de una a cuatro veces diarias. Cuando los  
10 compuestos de la fórmula general I se administran para  
conseguir una inhibición central irreversible de decar-  
boxilasa aromática o de decarboxilación de 3,4-dihidroxi-  
fenilalanina, la cantidad eficaz de compuesto administra-  
do variará desde alrededor de 100 mg/kg a 500 mg/kg del  
15 peso del cuerpo del paciente por día, y preferentemente  
desde alrededor de 150 mg/kg a 300 mg/kg. Por ejemplo  
el efecto central deseado puede conseguirse por consumo  
de una forma de dosificación unitaria, tal como, por  
20 ejemplo, una tableta conteniendo desde alrededor de 350  
mg. a 500 mg. de un nuevo compuesto de este invento to-  
mada de 1 a 4 veces diarias.

Según se usa aquí, el término de paciente se adopta para  
25 que signifique animales de sangre caliente, tales como  
mamíferos tales como gatos, perros, ratas, ratones, coba-  
yas, ovejas, caballos, vacas bovinas y seres humanos.

Las formas de dosificación unitarias sólidas, pueden ser  
30 del tipo convencional así, la forma sólida puede ser una

1 cápsula, que puede ser del tipo de gelatina ordinaria con-  
teniendo un nuevo compuesto de este invento y un soporte,  
por ejemplo, lubricante y rellenos inertes, tales como  
5 lactosa, sucrosa y almidón de maíz. En otra ejecución  
los nuevos compuestos se tabletean con base de tabletas  
convencionales, tales como lactosa, sucrosa o almidón de  
maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia,  
almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes, tales  
10 como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico  
y un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de  
magnesio.

Para administración parenteral, los compuestos pueden ser  
15 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 adi-  
ción de un surfactante y otros adyuvantes farmacéuticamen-  
20 te aceptables. Son ilustrativos de aceites, que pueden  
emplearse en estas preparaciones aquellos del petróleo,  
de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite  
de cacahuete, aceite de soja y aceite mineral. En general,  
25 agua salina, dextrosa acuosa, soluciones de azúcar rela-  
cionadas, etanoles y glicoles, tales como propilenglicol  
o polietileno glicol, son soportes líquidos preferidos,  
30 particularmente para soluciones inyectables.

1 Los compuestos pueden ser administrados en la forma de una  
inyección de depósito o preparación de implante, que pue-  
den formularse de tal manera que permitan una liberación  
sostenida del ingrediente activo. El ingrediente activo  
5 puede comprimirse en píldoras o pequeños cilindros y pue-  
de implantarse subcutánea o intramuscularmente como in-  
yecciones de depósito o implantes. Los implantes pueden  
emplear materiales inertes, tales como polímeros biodegra-  
dables o silicones sintéticas, por ejemplo, Silastic, go-  
10 ma de silicona fabricada por la Dow-Corning Corporation.  
Para uso como aerosoles, los nuevos compuestos en solu-  
ción o suspensión pueden empaquetarse en un recipiente  
de aerosol presurizado, junto con un impulsor gaseoso o  
15 licuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, diclorodi-  
fluorometano con diclorodifluoroetano, bióxido de carbono,  
nitrógeno o propano con los adyuvantes usuales, tales  
como cosolventes y agentes humectantes, como sea neces-  
20 rio o deseable. Los compuestos también pueden administrar-  
se en una forma no presurizada como en un nebulizador o  
atomizador.

25 Como se ha indicado arriba, los compuestos de la fórmu-  
la general I encuentran utilidad particular cuando se ad-  
ministran junto con L-DOPA exógeno, en cuyo caso pueden  
administrarse formulaciones individuales de un compuesto  
de la fórmula general I y L-DOPA, o ambos ingredientes.

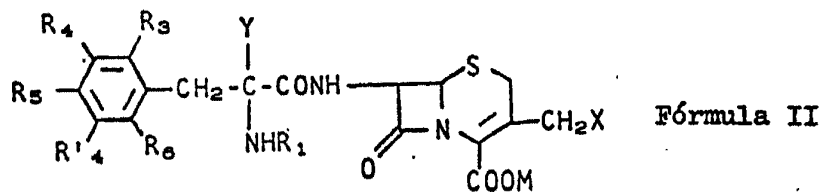
30

1 activos pueden formularse en una simple formulación far-  
macéutica de combinación. En cualquier modo de adminis-  
tración, la cantidad de compuesto de la fórmula general I  
5 en comparación con la cantidad de L-DOPA administrada va-  
riará desde alrededor de 1: 1 hasta alrededor 1:10. Una  
combinación de formulación puede contener una porción in-  
terna conteniendo L-DOPA y una porción exterior conteniend-  
10 do un compuesto de la fórmula general I, estando cada in-  
grediente activo adecuadamente formulado. Una formulaciór.  
de combinación, particularmente adecuada, puede prepararse  
comprimiento L-DOPA, opcionalmente con soportes adecuados,  
a un núcleo, proveyendo dicho núcleo de un revestimiento  
15 laminado que sea resistente al jugo gástrico y aplicando  
sobre el núcleo revestido una capa externa, que contenga  
un compuesto de la fórmula general I, adecuadamente for-  
mulado. Usando tal formulación de combinación, el inhibi-  
dor de decarboxilasa, es decir un compuesto de la fórmula  
20 general I, es liberado, preferentemente de 30 a 60 minu-  
tos antes del L-DOPA. El revestimiento laminado puede ser  
formado por el uso de una solución no acuosa de gliceru-  
ros o un polímero insoluble en agua, tal como etil celu-  
25 losa o celulosa acetato ftalato. La formulación em que  
L-DOPA se reviste entéricamente por el uso de mezclas de  
goma laca y derivados de goma laca y celulosa acetato fta-  
latos, también puede emplearse.  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

En los ejemplos específicos, incluidos más abajo, se describen ejemplos ilustrativos de formulaciones farmacéuticas adecuadas.

Además de ser agentes farmacológicamente útiles, los compuestos de la fórmula general I también son útiles como intermediarios para la preparación de antibióticos de cefalosporina útiles. Compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hidroxilo, son útiles en la preparación de derivados de cefalosporina de la siguiente fórmula general II:



En la arriba citada fórmula general II, Y, R<sub>1</sub>, 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 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 nuevos compuestos útiles como antibióticos y pueden administrarse de una manera similar a aquella de los bien conocidos derivados de cefalosporina, por ejemplo,

1 cefalexina, cefalotina o cefaloglicina. Los compuestos de  
la fórmula general II y sus sales e isómeros farmacéuti-  
camente aceptables pueden administrarse solos o en la for-  
5 ma de preparaciones farmacéuticas, bien sea oral o paren-  
teralmente y de modo tópico a animales de sangre caliente,  
es decir aves y mamíferos, por ejemplo, gatos, perros,  
vacas bovinas, ovejas, caballos y seres humanos. Para ad-  
ministración oral, los compuestos pueden ser administra-  
10 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  
una solución acuosa estéril, que puede contener otros so-  
15 lubles, por ejemplo, suficiente salina o glucosa para ha-  
cer isotónica la solución. Para administración tópica,  
los compuestos de la fórmula general II, sus sales e isó-  
meros pueden incorporarse en cremas o ungüentos.

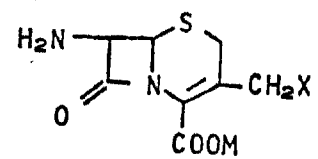
20 Ejemplos ilustrativos de bacterias, contra las que son  
activos los compuestos de la fórmula general II, y sus sa-  
les e isómeros ópticos individuales farmacéuticamente  
aceptables, son *Staphylococcus aureus*, *Salmonella scho-*  
*tmuehleri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*  
25 y *Streptococcus pyogenes*.

Sales de adición de ácido inorgánico, no tóxicas farma-  
céuticamente aceptables, ilustrativas de los compuestos  
de la fórmula general II, son sales de adición de ácido  
30

1  
  
  
  
5  
  
  
  
10  
  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
  
30

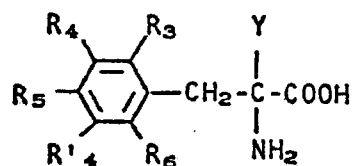
mineral, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, sulfatos, sulfamatos, fosfato y sales de adición de ácido orgánico, por ejemplo, maleato, acetato, citrato, oxalato, succinato, benzoato, tartrato, fumarato, malato y ascorbato. Las sales pueden formarse por medios convencionales.

Ejemplos ilustrativos de derivados de cefalosporina, según se representa por la fórmula general II, son ácido 7- $\left[ \left[ 2\text{-acetileno-2-amino-3-fenilpropionil} \right] \text{amino} \right]$ -3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicillo  $\left[ 4.2.0 \right]$  oct-2-ene-2-carboxílico, ácido 7- $\left[ \left[ 2\text{-acetileno-2-amino-3-(3-hidroxifenil)propionil} \right] \text{-amino} \right]$ -3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicillo  $\left[ 4.2.0 \right]$  oct-2-ene-2-carboxílico, ácido 7- $\left[ \left[ 2\text{-acetileno-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propionil} \right] \text{amino} \right]$ -3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo  $\left[ 4-2-0 \right]$  oct-2-ene-2-carboxílico y ácido 7- $\left[ \left[ 2\text{-acetileno-2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propionil} \right] \text{amino} \right]$ -3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo  $\left[ 4.2.0 \right]$  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 tienen los significados definidos de la fórmula general II con un ácido de la fórmula



Fórmula IV

5

10

15

20

25

30

o uno de sus derivados funcionales, tales como el cloruro ácido o un anhídrido ácido y en presencia de un agente deshidratante, tal como dicitclohexilcarbodiimida, cuando se usa 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 adecuado bloqueador, tal como terciario-butoxicarbonilo, seguido de hidrólisis ácida para separar los grupos aminos protectores.

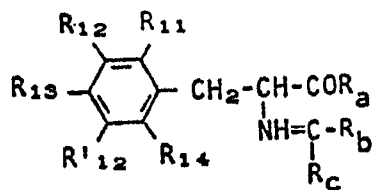
La reacción de acoplamiento se realiza generalmente en un disolvente, tal como etil acetato, dioxano, cloroformo o tetrahidrofurano. En presencia de una base tal como bicarbonato alcalino. La temperatura de la reacción puede variar desde alrededor de -10°C hasta 100°C y el tiempo de reacción puede variar desde 1/2 hasta 10 horas. Los productos de cefalosporina se aíslan por procedimientos convencionales. Los compuestos de la fórmula general IV se preparan por procedimientos descritos más arriba y los compuestos de la fórmula III están disponibles comercialmente o se preparan por procedimientos bien conocidos en

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

la técnica.

Los compuestos de la fórmula general II, en que R<sub>1</sub> es otro que hidrógeno, se preparan de los correspondientes derivados, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno, por 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>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es hidroxilo, 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, o tanto R<sub>4</sub>, como R<sub>5</sub> conjuntamente son -O-CH<sub>2</sub>-O-, o 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 el significado definido de otro modo en la tabla I, expuesto que R<sub>10</sub> es metilo, se preparan tratando un fenilpropionato, adecuadamente protegido de la fórmula



Fórmula V

con una base fuerte para generar un carbanión, que es tratado con un adecuado agente reactivo halometil alquilizador, seguido de hidrólisis ácida. En la arriba citada fórmula general IV, R<sub>a</sub> es un grupo alcoxi recto o ramificado teniendo de 1 a 8 átomos de carbono, R<sub>b</sub> es hidrógeno, fenilo, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos

1 de carbono, metoxi o etoxi;  $R_c$  es fenilo o un grupo alqui-  
 lo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono; ó  $R_b$  y  
 5  $R_c$  tomados conjuntamente, forman un grupo alquileo de 5 a  
 7 átomos de carbono, es decir,  $-CH_2-(CH_2)_m-CH_2-$  en que m es  
 un número entero de 3 a 5. Ejemplos ilustrativos de gru-  
 pos alquilo rectos o ramificados de 1 a 8 átomos de car-  
 bono, que pueden representar  $R_b$  y  $R_c$ , son metilo, etilo,  
n-propilo, isopropilo, n-butilo, terciario-butilo, n-hexi-  
 10 lo, n-octilo y neopentilo. Cada uno de  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R'_{12}$   
 y  $R_{14}$  tienen el significado definido en la siguiente ta-  
 bla II;

TABLA II

$R_{11}$	$R_{12}$	$R_{13}$	$R'_{12}$	$R_{14}$
-O-C-O- $\begin{array}{c} \diagup \\ H_3C \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$		H	H	H
H	-O-C-O- $\begin{array}{c} \diagup \\ H_3C \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$		H	H
H	-O-CH <sub>2</sub> -O		H	H
H	H	H	H	H
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
25 H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H
OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H
H	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	H
30				

		<u>TABLA II</u>				
		$R_{11}$	$R_{12}$	$R_{13}$	$R'_{12}$	$R_{14}$
1		Cl	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
5		Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	H
		Cl, F	H	OCH <sub>3</sub>	H	H
		Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>
		Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>
10		H	H	Cl, F	H	CH <sub>3</sub>
		OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
		Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
		H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
15		H	H	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
		OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
		H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
		H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
20		H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	H
		H	H	OCH <sub>2</sub> Ph	OCH <sub>3</sub>	H
		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
		OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
25		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>
		H	H	OCH <sub>3</sub>	H	tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

Bases fuertes adecuadas, que pueden emplearse en la secuencia de reacción arriba indicada para formar el inter-

1 mediario de carbanión son aquellas que abstraerán un pro-  
tón del átomo de carbono alfa al grupo carboxi, tal como,  
alquil litio, por ejemplo, butil litio o fenil litio,  
5 dialquilamida de litio, por ejemplo, diisopropilamida  
de litio ó amida de litio, butilato terciario de potasio,  
amida de sodio, hidruros metálicos, por ejemplo, hidruro  
de sodio o hidruro de potasio, aminas terciarias, tales  
como trietilamina acetiliuro de litio o acetiliuro de  
10 dilitio. Acetiliuro de litio, acetiliuro de delitio, hi-  
druro de sodio y diisopropilamida de litio son bases par-  
ticularmente preferidas.

15 Reactivos alquilizadores de halometilo adecuados, que pue-  
den emplearse en la reacción arriba indicada, son, ilus-  
tratativamente, clorofluorometano, bromofluorometano, fluo-  
royodometano, clorodifluorometano, bromodifluorometano,  
difluoroyodometano, bromoclorometano, diclorometano, clo-  
royodometano, bromodiclorometano y dicloroyodometano. Los  
20 reactivos alquilizadores de halometilo son conocidos en  
la técnica.

25 La reacción alquilizadora puede realizarse en un disolven-  
te aprótico, por ejemplo, benceno, tolueno, éteres, tetra-  
hidrofurano, dimetilsulfóxido o hexametilfosfortriamida.

30 La temperatura de reacción puede variar desde alrededor  
de  $-120^{\circ}\text{C}$  hasta alrededor de  $65^{\circ}\text{C}$ , siendo una temperatura  
de reacción preferida alrededor de  $40^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de

1 reacción variará desde alrededor de 1/2 hora hasta 24 ho-  
ras..

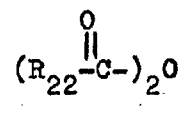
5 La hidrolisis ácida para separar cualquier material de par-  
tida no reaccionado y grupos protectores puede conseguirse  
en una etapa o en varias etapas. En un procedimiento de  
hidrolisis de una etapa, la concentración de ácido emplea-  
da variará obviamente con la duración de la etapa de hi-  
drolisis y con la temperatura empleada, Por ejemplo, puede  
10 conseguirse hidrolisis de una etapa por tratamiento con  
ácido clorhídrico concentrado de 1 a 4 días a alrededor  
de 25° hasta 120°C. Puede conseguirse hidrolisis por etapas  
por tratamiento con ácido diluido durante alrededor de 1/2  
15 hora hasta 6 horas a alrededor de 25°C para separar meta-  
rial de partida no reaccionado, repitiendo el tratamiento  
con ácido diluido para separar cualquier grupo protector  
de amina, seguido por tratamiento con ácido concentrado  
durante alrededor de 1 a 3 días a alrededor de 25° hasta  
20 125°C para suprimir cualquier éster o grupos de éster. Se  
prefiere la hidrolisis por etapas.

25 Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es hi-  
drógeno, R<sub>2</sub> es hidroxí y alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, ó R<sub>5</sub> es  
OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> es hidrógeno, se preparan del correspondiente  
derivado, en que alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> ó R<sub>5</sub> es OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub>  
es metilo, por tratamiento de dicho derivado con bromuro de  
30 hidrógeno en agua ó ácido acético a una temperatura de al-

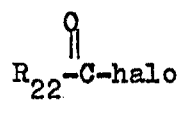
1       rededor de 25° a 125°C durante alrededor de 4 a 24 horas.  
Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es hi-  
drógeno, R<sub>2</sub> es hidroxí y alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>' ó R<sub>5</sub> es OR<sub>10</sub>  
5       y R<sub>10</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 áto-  
mos de carbono, pueden prepararse alquilizando los corres-  
pondientes compuestos, en que R<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  
10       alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono e  
Y<sub>2</sub> es halógeno, por ejemplo, bromo o yodo, en un disolven-  
te alcoholico inferior, tal como metano o etanol o disol-  
ventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno en  
presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o  
15       piridina o en un disolvente aprótico tal como dimetilfor-  
mamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido en presencia  
de hidruro sódico durante alrededor de 1 a 24 horas a una  
temperatura de alrededor de 25°C hasta 85°C , seguido de  
20       hidrolisis con base acuosa, bajo la condición de que antes  
de la reacción de alquilación, el grupo -amino y opcio-  
nalmente el grupo carboxílico del material de partida hi-  
droxi-sustituido, se protejan con un adecuado grupo pro-  
25       tector, respectivamente, tal como terciario-butoxicarbonilo  
o benciloxicarbonilo y bencilo, que subsiguientemente se  
suprimen por hidrogenolisis o por tratamiento con ácido,  
tal como ácido trifluoroacético. Los alquil haluros emplea-  
dos en este procedimiento son conocidos en la técnica o  
30

1 pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hidroxí, R<sub>1</sub> es hidrógeno y alguno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub> ó R<sub>5</sub> es OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> es alquilcarbonilo, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es recta o ramificada, benzoilo o fenilalquilenocarbonilo en que la mitad alquilenó es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se preparan tratando los correspondientes derivados, en que R<sub>10</sub> es hidrógeno con un anhídrido de la fórmula



15 o un haluro ácido de la fórmula



20 en que halo es cloro o bromo y R<sub>22</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o fenilalquileno en que la mitad alquileno 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 hasta 100°C, bajo la condición de que antes de la reacción, el grupo C-amino y opcionalmente del grupo car-

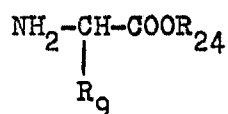
25

30

1        boxílico del material de partido hidroxí sustituido se  
protejan con un adecuado grupo bloqueador, respectivamente  
tal como, terciario-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo  
y bencilo, que se suprimen subsiguientemente por trata-  
5        miento con ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético e  
hidrogenolisis. Los reactivos de anhídrido ácido y haluro  
ácido, empleados en este procedimiento, son conocidos en  
la técnica o pueden prepararse de los ácidos apropiados  
por procedimientos bien conocidos en la técnica.  
10        Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es un  
grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbo-  
no, se preparan tratando los correspondientes derivados,  
en que R<sub>2</sub> es hidroxí, con cloruro de tionilo, para formar  
15        el cloruro ácido, que se hace reaccionar con un alcohol  
de la fórmula R<sub>23</sub>-OH, en que R<sub>23</sub> es un grupo alquilo rec-  
to o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, tal como me-  
tilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, hexilo u oc-  
20        tilo a alrededor de 25°C, desde alrededor de 4 a 12 horas.  
Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es -NR<sub>7</sub>  
          que  
R<sub>8</sub>, en cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es hidrógeno o un alquilo-rec-  
25        to 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, del correspondiente compuesto,  
en que R<sub>2</sub> es hidroxí y R<sub>1</sub> tiene el significado definido  
30        en la fórmula I, con la condición de que cualquier amino-

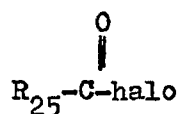
1 grupo libre esté protegido con un adecuado grupo protec-  
tor, por ejemplo, carbobenciloxi o terciario-butoxicarbo-  
nilo y cuando alguno de  $R_3, R_4, R_5$  ó  $R'_4$  es  $OR_{10}$  y  $R_{10}$  es  
5 hidrógeno, dichos grupos son protegidos como el correspon-  
diente grupo alquilcarboniloxi, con un exceso de una ami-  
na apropiada que puede ser representada como  $HNR_7R_8$ . La  
reacción se efectúa en cloruro de metileno, cloroformo, di-  
metilformamida, éteres como tetrahidrofurano o dioxano o  
10 benceno a alrededor de 25°C durante alrededor de 1 a 4 ho-  
ras. Son aminas adecuadas, por ejemplo, amoniaco, o un com-  
puesto por ejemplo, que es una fuente potencial de amonia-  
co, por ejemplo, hexametenotetramina; aminas primarias,  
15 por ejemplo, metil amina, etil amina o n-propilamina y  
aminas secundarias, tales como dimetilamina, dietilamina  
o di-n-butilamina. Siguiendo la reacción de oscilación,  
el grupo protector amino se separa por tratamiento con  
20 ácido, por ejemplo, bromuro de hidrógeno en dioxano o hi-  
drogenolisis, y el grupo protector hidroxil, cuando sea  
apropiado, se separa por hidrolisis de base o de ácido.  
-NH- $\underset{R_9}{\text{CH}}$ -COOR, Los compuestos de la fórmula general I, en que  
25  $R_2$  se preparan haciendo reaccionar el correspondiente deri-  
vado, en que  $R_2$  es hidroxil o uno de sus derivados funcio-  
nales, tal como un anhídrido ácido, y  $R_1$  tiene el signi-  
ficado definido en la fórmula I, bajo la condición de que  
30 cualquier grupo amino libre esté protegido con un adecua-

do grupo bloqueador, tal como bencil-oxicarbonilo o tercario-butoxicarbonilo con un compuesto de la fórmula



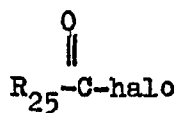
en que  $R_9$  tiene el significado definido en la fórmula general I y  $R_{24}$  es un grupo alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo en un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano a 0°C hasta alrededor de 50°C durante alrededor de 1 a 24 horas, seguido de hidrólisis ácida para separar el grupo protector, con la condición de que, cuando el ácido libre protegido de amina es empleado, la reacción se realiza usando un agente deshidratante, tal como diciclohexilcarbodiimida.

Los compuestos de la fórmula general I, en que  $R_1$  es alquilcarbonilo, 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  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es hidroxilo con un haluro ácido de la fórmula



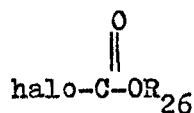
en que halo es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo y  $R_{25}$  es un grupo alquilo recto o ramificado teniendo de 1 a 4 átomos de carbono, en agua, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico o borato sódico, a una

1 temperatura desde 0°C a 25°C durante 1/2 hora hasta 6 ho-  
ras. Estos compuestos también pueden ser preparados desde  
un 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  
5 de 1 a 8 átomos de carbono por tratamiento con el haluro  
ácido,



10 descrito arriba, en agua, cloruro de metileno, cloroformo  
o dimetil acetamida en presencia de una base, tal como hi-  
dróxido sódico, hidróxido de potasio o exceso de trieti-  
lamina a una temperatura desde alrededor de 0°C hasta 25°C  
15 durante alrededor de 1/2 hasta 24 horas.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es al-  
coxicarbonilo, en que la mitad alcoxi es recta o ramifi-  
cada y tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se preparan tra-  
tando el correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidróge-  
no y R<sub>2</sub> es hidroxilo, con un alquil haloformato de la fór-  
mula

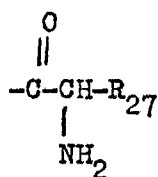


25 en que halo es un átomo de halógeno tal como cloro o bromo  
y R<sub>26</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado teniendo de  
1 a 4 átomos de carbono, en agua en presencia de una base,  
tal como hidróxido sódico o borato sódico a una tempera-  
30 tura desde alrededor de 0°C hasta 25°C durante alrededor

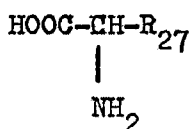
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

de 1/2 hasta 6 horas.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R<sub>1</sub> es



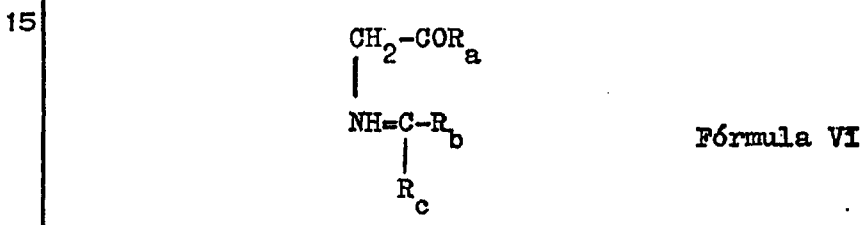
en que R<sub>27</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo inferior recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o p-hidroxibencilo, se preparan tratando el correspondiente derivado, en que R<sub>1</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> es un grupo alcoxi recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, con un ácido de la fórmula



o uno de sus anhídridos, en que el grupo amino está protegido con: un adecuado grupo bloqueador, tal como benciloxicarbonilo o terciario-butoxicarbonilo, y R<sub>27</sub> tiene el significado arriba definido, en un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano, cloruro de metileno o cloroformo y en presencia de un agente deshidratante, cuando se emplea ácido libre, a una temperatura desde alrededor de 0°C hasta 35°C durante alrededor de 1 a 12 horas, seguido de hidrólisis ácida y de base para separar los grupos protectores. Opcionalmente puede eliminarse la hidrólisis de base para dar el derivado de peptiuro de éster.

1 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  
5 48, 4617 (1971). Otros agentes resolventes tales como áci-  
do (+) camfor-10-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> son otros que H y OH respectivamente,  
10 pueden obtenerse como se describe aquí para el racemato,  
solamente partiendo del amino-ácido resuelto.

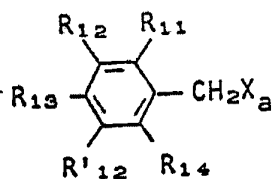
Los compuestos de la fórmula general V pueden prepararse  
tratando un equivalente de un glicinato de la fórmula



20 en que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> tienen los significados definidos en  
la fórmula general V con un equivalente de una base fuerte  
tal como alquil litio, por ejemplo, butil litio o fenil  
litio, litio di-alquilamida, por ejemplo, litio diisopro-  
25 pilamida, o litio amida, butilato terciario de potasio,  
amida de sodio, hidruros metálicos, tal como hidruro de  
sodio, aminas terciarias, tales como trietilamina, litio  
acetiliuro o dilitio acetiliuro, seguido de tratamiento  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

con un reactivo acilador de la siguiente fórmula



Fórmula VII

en que R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R'<sub>12</sub> y R<sub>14</sub> tienen los significados definidos en la fórmula V, y X<sub>a</sub> es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro o bromo. El reactivo de alquilación puede ser realizado en un disolvente aprótico, por ejemplo, benceno, éteres, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o hexametilfosfortriamida. El tiempo de reacción varía desde alrededor de 1/2 hasta 24 horas y la temperatura varía desde alrededor de -120<sup>o</sup> hasta 25<sup>o</sup>C.

Los compuestos de la fórmula general VI se preparan tratando un apropiado alquil glicinato con un compuesto llevando carbonilo para formar una base de Schiff de una manera generalmente conocida, específicamente, (a) cuando R<sub>b</sub> es hidrógeno, tratando el apropiado éster de amino-ácido con benzaldehido o alcanal, teniendo de 1 a 9 átomos de carbono, siendo recto o ramificado, por ejemplo, 1-propanal, 1-butanal, 2,2-dimetilpropan-1-al o 2,2-dietilbutan-1-al, (b) cuando R<sub>b</sub> es fenilo, tratando el apropiado éster de amino ácido con benzofenona o fenol alquilo ce-

1 tona, en que la mitad alquilo tiene de 1 a 8 átomos de  
carbono y es recta o ramificada, por ejemplo, fenil, me-  
til, cetona, fenil, etil cetona, fenil isopropil cetona,  
fenil n-butil cetona o fenil terciario-butil cetona y (c)  
5 cuando R<sub>p</sub> es un grupo alquilo recto o ramificado, tenien-  
do de 1 a 8 átomos de carbono, tratar el apropiado éster  
de amino ácido con una alquil cetona de fenilo, como se  
describe arriba, con una di-alquil cetona, en que cada mi-  
10 tad alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono y es recta  
o ramificada, por ejemplo, dimetil isopropil, cetona, di-  
n-butil cetona o metil terciario-butil cetona. Los com-  
puestos llevando carbonilo son conocidos en la técnica o  
15 pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en la  
técnica.

Cuando R<sub>p</sub> es metoxi o etoxi en compuestos de la fórmula  
VI, se hace reaccionar un apropiado alquil glicinato con  
20 benzoil haluro, por ejemplo, cloruro o un haluro de áci-  
do alcanóico, por ejemplo, cloruro, en que el ácido al-  
canóico tenga de 1 a 9 átomos de carbono y pueda ser recto  
o ramificado, tal como acetil cloruro, propionil cloruro,  
25 butiril cloruro, terciario-butiril cloruro, cloruro de  
ácido 2,2-dietilbutírico o cloruro de valerilo a 0°C, en  
éteres, metileno cloruro, dimetilformamida, dimetilaceta-  
mida o clorobenceno en presencia de una base orgánica, tal  
30 como trietilamina o piridina, después de lo cual se deja

1       recalentar la mezcla de reacción hasta alrededor de 25°C  
durante 1 hora. El resultante derivado de amida es combi-  
nado con un reactivo alquilizador, tal como metilfluoro-  
5       sulfonato, dimetilsulfato, metilioduro, metil p-tolueno-  
sulfonato o trimetiloxonio hexafluorofosfato, cuando R<sub>b</sub>  
es metoxi o trietiloxonio tetrafluoroborato cuando R<sub>b</sub> es  
etoxi, a alrededor de 25°C en un disolvente de hidrocar-  
buro clorado, tal como metileno cloruro, clorobenceno o  
10       cloroformo, y la mezcla de reacción se hace refluir du-  
rante alrededor de 12 a 20 horas. La mezcla entonces se  
enfria hasta alrededor de 25°C y se añade una base orgá-  
nica tal como trietilamina o piridina, después de lo cual  
15       la solución se extrae con salmuera y el producto es ais-  
lado.

20       Cuando en los compuestos de la fórmula VI, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> con-  
juntamente forman un grupo alquileno de 5 a 7 átomos de  
carbono, dichos derivados de éster de amino ácido se ob-  
tienen tratando el éster de amino ácido con un alcanona  
cíclica, seleccionada entre ciclopentanona, ciclohexa-  
nona y cicloheptanona para formar una base de Schiff por  
25       procedimientos generalmente conocidos en la técnica.

30       Los alquil-glicinatos se obtienen tratando glicina con  
un alcohol de la fórmula R<sub>a</sub>H, en que R<sub>a</sub> tiene el signi-  
ficado definido en la fórmula VI saturado con gas HCl a  
alrededor de 25°C durante alrededor de 12 a 36 horas, o

1  
  
  
5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25  
  
30

los compuestos pueden ser obtenidos desde fuentes comerciales.

Los compuestos de la fórmula general VII son conocidos en la técnica o pueden prepararse de los correspondientes derivados apropiadamente sustituidos, de ácido benzóico o benzaldehído, que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los bencil-haluros de la fórmula VII pueden prepararse del correspondiente benzaldehído por reducción con borohidruro sódico, litio aluminio hidruro o por reducción catalítica o desde el correspondiente éster de ácido benzóico por reducción con litio aluminio hidruro o borano o reducción del correspondiente derivado de ácido benzóico con hidruro de litio y tratando el así formado derivado de bencil alcohol, por ejemplo, con cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo.

Ciertos compuestos de la fórmula general V pueden obtenerse directamente del apropiado-amino ácido, convirtiendo dichos ácidos a un apropiado éster, protegiendo después el grupo -amino por los procedimientos generales descritos más arriba para proteger el amino grupo de alquilglicinato. Por ejemplo, el derivado de éster amino protegido de tirosina o fenilalanina puede obtenerse de tal manera. Este procedimiento no puede ser empleado para preparar compuestos de la fórmula V en que el anillo aromá-

1 tico contenga un grupo hidroxilo en la posición meta, sin embargo.

5 El siguiente ejemplo 1 ilustra el uso de un compuesto de la fórmula general I, en que R<sub>2</sub> es hidroxilo, como un intermediario químico en la preparación de cefalosporina de la fórmula II.

EJEMPLO 1

10 ácido 7- $\left[ \left[ 2\text{-difluorometil-2-amino-3-fenilpropionil} \right] \text{amino} \right] \text{-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo} \left[ 4.2.0 \right] \text{oct-2-ene-2-carboxílico.}$

15 Una mezcla de 1 gr. de ácido 3-acetiloxi-7-amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo  $\left[ 4.2.0 \right] \text{oct-2-ene-2-carboxílico}$  y 1 gr. de cloruro de ácido 2-difluorometil-2-amino-3-fenilpropiónico en que el amino grupo libre está protegido con terciario-butoxicarbonilo en 50 ml. de etil acetato, se hace refluir durante 2 horas después de lo cual se separa el disolvente, dejando un residuo que es tratado con ácido suave y se cromatografía sobre gel de sílice usando benceno-acetona como eluyente, para dar ácido 7- $\left[ \left[ 2\text{-difluorometil-2-amino-3-fenilpropionil} \right] \text{amino} \right] \text{-3-acetiloximetil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo} \left[ 4.2.0 \right] \text{oct-2-ene-2-carboxílico.}$

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

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

EJEMPLO 2

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

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

La formulación se prepara haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclándolos bien. El polvo entonces se rellena en cápsulas de gelatina dura con un relleno neto de 115 mg. por cápsulas.

EJEMPLO 3

Una composición ilustrativa para tabletas es como sigue:

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

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

1

EJEMPLO 4

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

5

Peso por ciento

(a) ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico 1,0

(b) Polivinilpirrolidona 0,5

10

(c) Lecitina 0,25

(d) Agua para inyección para completar 100,0

15

Los materiales (a)-(d) se mezclan, homogeneizan y rellenan en ampollas de 1 ml. que se cierran y someten al autoclave durante 20 minutos a 121°C. Cada ampolla contiene 100 mg. por ml. del nuevo compuesto (a).

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

20

EJEMPLO 5

Ácido 2-amino-2-difluorometil-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico.

25

A una solución agitada de 112 gr. de carbonato de potasio en 100 ml. de agua, refrigerada en una mezcla congeladora de hielo-sal, se añadieron 25 gr. de hidrocloreto de metiléster de glicina, después de lo cual la mezcla se extrajo inmediatamente 5 veces con éter. Los extractos combinados de éter se secaron sobre sulfato de magnesio y

30

1 evaporaron a temperatura atmosférica para obtener base li-  
bre de metil éster de glicina. A una solución agitada de  
5 17,7 gr. de la base libre de metil éster de glicina en  
150 ml. de cloruro de metileno, enfriado en baño de hie-  
lo, se añadieron a gotas 21,1 gr. (1 equivalente) de ben-  
zaldehido. Después de la adición el baño de hielo se se-  
paró y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura  
ambiente. La fase de cloruro de metileno se lavó con sal-  
muera y bicarbonato sódico acuoso, después se secó sobre  
10 sulfato de magnesio y evaporó a presión reducida. El re-  
siduo resultante se destiló a 0,3=0,5 mm. Hg para obtener  
la metiléster-benzaldimina de glicina, punto de ebullición  
15 104°C.

EJEMPLO 6

3,-4-dimetoxibencilbromuro.

A una solución agitada de 50,3 gr. de 3,4-dimetoxibencil  
alcohol en 500 ml. de éter anhidro se añadió lentamente  
20 27,1 gr. (9,5 ml) de tribromuro de fósforo a 0°C. Des-  
pués de completar la adición, la mezcla se agitó a tempe-  
ratura ambiente durante 1 hora, después se vertió en una  
solución de 56 gr. de carbonato sódico en 50 ml. de agua.  
25 La fase de éter se separó, secó sobre sulfato de magnesio  
y evaporó para dar 3,4-dimetoxibencilbromuro, que se re-  
cristalizó desde éter de petróleo/punto de ebullición  
30 35-60°C.

EJEMPLO 7

1 ácido 2-amino-2-difluorometil-3-(3,4-dihidroxifenil)pro-  
piónico.

5 (A). A diisopropilamina (53 ml., solución 1 N en tetrahi-  
drofurano) se añadió 25 ml. (2,05 M) de n-butilitio bajo  
10 nitrógeno bajo agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después varios minutos  
la mezcla se trató con una solución de la benzaldimina  
de glicina metil éster (8,85 gr., 50 mmoles) en 50 ml. de  
15 tetrahidrofurano anhidro. Después de otros varios minu-  
tos, se añadió muy lentamente durante 1 hora una solución  
de 11,52 gr. (50 mmoles) de 3,4-dimetoxibencilbromuro en  
80 ml. de tetrahidrofurano anhidro, manteniéndose la tem-  
20 peratura a  $-78^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual se separó el baño  
refrigerador y la mezcla agitada se dejó retornar a tem-  
peratura ambiente a durante 2 1/2 horas. La mezcla enton-  
ces se refrigeró de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se trató con una so-  
lución de litio diisopropilamida, preparada de diisopro-  
25 pilamina (62 ml., solución 1 M en tetrahidrofurano) y n-  
butillitio (27,2 ml., 2,05 M) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual  
se separó el baño refrigerador y se reemplazó por un baño  
de agua caliente a  $45^{\circ}\text{C}$  hasta  $50^{\circ}\text{C}$ . Cuando la temperatura  
de la mezcla de reacción alcanzó  $45^{\circ}$  hasta  $50^{\circ}\text{C}$ , se hizo  
30 burbujear una corriente rápida de clorodifluorometano a  
través de la solución agitada durante 1 hora con agita-  
ción. La mezcla refrigerada se diluyó con éter, se lavó

1 tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio  
y se evaporó para dar metilester crudo de  $\alpha$ -difluorometil-  
3,4-dimetoxifenilalanina-N-benzaldimina.

5 (B) El arriba obtenido metil ester crudo de  $\alpha$ -difluorome-  
til-3,4-dimetoxifenilalamina-N-benzaldimina (17,5 gt.) se  
agitó con una mezcla de 100 ml. de éter y 250 ml. de áci-  
do clorhídrico N durante 6 horas a temperatura ambiente.  
La fase de éster se separó. La fase acuosa se extrajo  
10 cinco veces con cloruro de metileno, después se evaporó  
a sequedad a presión reducida. El residuo se hizo refluir  
con ácido bromhídrico concentrado (250 ml., 47%) durante  
la noche bajo nitrógeno, después de lo cual la solución  
15 se evaporó a sequedad y el residuo se trató sucesivamente  
con agua y con isopropanol (2X), evaporándose las solu-  
ciones a sequedad después de cada tratamiento. Se man-  
tuvo una atmósfera de nitrógeno durante estos y los si-  
20 guientes tratamientos para evitar cualquier oxidación de  
catechol. Una solución del residuo en 250 ml. de agua se  
decoloró con ácido, se lavó con carbón vegetal, se filtró  
y concentró a alrededor de 75 ml. El pH de la solución se  
ajustó a 4,5-4,8 usando trietilamina, después de lo cual  
25 se añadieron 300 ml. de acetona. El precipitado resultante  
se recogió, lavó con cloroformo y se recristalizó desde  
agua/etanol (1:5) para dar ácido 2-amino-2-difluorometil-  
3-(3,4-dihidroxifenilpropiónico, punto de fusión 250°C.

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

EJEMPLO 8

Metil 2-benzaldimida-3-(4-hidroxifenil)propionato.

A una suspensión, refrigerada en hielo, de 11,58 gr.-  
(50 mmoles) de hidrocloreuro de metiléster de tirosina en  
300 ml. de cloruro de metileno se añadió 5,3 gr.(50 mmo-  
les) de benzaldehido, seguido de la adición a gotas de una  
solución de 5,05 gramos (50 mmoles) de trietilamina en  
cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a tem-  
peratura ambiente durante la noche, después se concentró  
a presión reducida para producir un residuo que se extrajo  
con éter. La elaboración usual y cristalización desde clo-  
ruro de metileno/pentano dió metil-2-benzaldimina-3-(4-  
hidroxifenil)propionato, punto de fusión 109-11°C.

EJEMPLO 9

Metil 2-clorometil-2-benzaldimina-3-(4-hidroxifenil)-pro-  
pionato.

A una solución agitada de litio diisopropilamida (8 mmo-  
les) preparada en laboratorio a partir de una solución de  
diisopropilamina- 1 molar en tetrahidrofurano y una solu-  
ción de 2 molar butilitio en hexano, en tetrahidrofurano y  
hexametilfosfortriamida (2,5 ml.) enfriada a -78°C, se aña-  
dió lentamente bajo atmósfera de nitrógeno, una solución  
de 1,132 gr. ( 4 mmoles) de metil 2-benzaldimina-3-(4-hi-  
droxifenil)-propionato en 30 ml. de tetrahidrofurano. La  
mezcla de reacción enfriada se agitó durante 1/2 hora a

1 -78°C, después de lo cual se añadió una solución de cromo-  
bromopropano (1,05 gr., 8 mmoles) en tetrahidrofurano. Se  
dejó subir la temperatura lentamente hasta la temperatura  
ambiente y se continuó la agitación durante la noche. La  
5 mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con  
éter. La elaboración usual y cristalización desde éter/pen-  
tano dió metil 2-clorometil-2-benzaldimina-3-(4-hidroxife-  
nil)propionato, punto de fusión 50°C.

10 EJEMPLO 10

Acido 2-amino-2-clorometil-3-(4-hidroxifenil)propiónico.

(A). Una solución de 645 mg. de metil 2-clorometil-2-ben-  
zaldimina-3-(4-hidroxifenil)propionato en 10 ml. de éter  
15 se agitó vigorosamente con 10 ml. de ácido clorhídrico 1  
normal durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente, después  
se extrajo con éter. La fase acuosa después se concentró  
a presión reducida para dar metil- 2-amino-2-clorometil-  
20 3-(4-hidroxifenil)propionato como un residuo oleoso.

(B). Una solución de 450 mg. (1,6 mmoles) de hidrocioruro  
de metil 2-amino-2-clorometil-3-(4-hidroxifenil)propionato  
en 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado se hizo refluir  
25 durante 15 horas. El sólido castaño resultante, obtenido  
después de concentración a presión reducida, se recibió  
en ácido clorhídrico diluido y se decoloró con carbón ve-  
getal, después de lo cual el disolvente se evaporó y el  
30 residuo se secó al vacío para dar un polvo blanco, que se

1

lavó dos veces con agua, produciendo ácido 2-amino-2-clorometil-3-(4-hidroxifenil)propiónico. Punto de fusión 256°C.

EJEMPLO 11

5

Hidrocioruro de etil 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propionato.

10

Una suspensión de 2,47 gr. (10 mM) de ácido 2-difluorometil-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 etil 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propionato.

15

EJEMPLO 12

Acido 2-difluorometil-3-(3,4-diacetiloxifenil)-2-(benciloxi-carbonilamino)propiónico.

20

Hidróxido sódico acuoso 2 N y anhídrido acético (3,5 gr.) se añadieron simultáneamente durante 1/2 hora a una solución de ácido 2-difluorometil-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(4-dihidroxifenil) propiónico (6 g) preparado de ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico y bencilcloroformato, en 30 ml. de hidróxido sódico 1 M bajo argón, de modo que el pH se mantuvo entre 6,5 y 7,5. Después de 1 hora a 25°C, el pH se ajustó a 1, usando ácido sulfúrico 6 M y después la solución se extrajo con clo-

30

1 ruro de metileno. La fase orgánica se secó y concentró para dar ácido 2-difluorometil-2-(3,4-diacetiloxifenil)-2-(benciloxicarbonilamino)propiónico.

EJEMPLO 13

5 Acido 2-difluorometil-2-(acetilamino)-3-(3,4-dihidroxifenil)-propiónico.

A una solución agitada de 6,8 g. de bórax en 10 ml. de agua se añadió 2,47 gr. (10 mM) de ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico, bajo argón. Después de 15 minutos, el pH se ajustó a 9 por la adición de hidróxido sódico 2N, después se añadió 780 mg. de acetilcloruro a gotas mientras que el pH se mantuvo entre 9,0 y 9,5. La solución acuosa se lavó con éter se ajustó a un pH de 1, usando ácido sulfúrico 6 N y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó y concentró para producir ácido 2-difluorometil-2-(acetilamino)-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico que puede ser tratado con HCl etanólico para producir el correspondiente metiléster.

EJEMPLO 14

25 Acido 2- / 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-diacetiloxifenil) -1-oxo-propilamino / propiónico.

Una solución de 4,66 gr. (10 mM) de ácido 2-difluorometil-2-(carbobenciloxiamino)-3-(3,4-diacetiloxifenil)propiónico, preparado de ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-diacetiloxifenil)propiónico y cloroformato de bencilo en 50 ml.

1 de éter, se trató con 1,0 gr. (10 mM) de trietilamina, se-  
guido de 1,08 (10 mM) de etilcloroformato. Después de 1  
hora a 25°C el precipitado se separó por filtración y a la  
solución de éter se añadió una solución de alanina-benci-  
5 léster (10 mM) en 30 ml. de éter. La solución se mantuvo  
a 25°C durante la noche, después se evaporó a sequedad.  
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  
10 hidrobromuro precipitado se separó por filtración para dar  
ácido 2-[2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-diacetiloxifenil)  
-1-oxopropilamino]-propiónico.

EJEMPLO 15

15 Hidrocloreuro de ácido 2-difluorometil-2-(2-amino-1-oxo-  
propilamino)-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico.

Una suspensión de 3,56 gr. (10 mM) de bencil 2-difluoro-  
metil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propionato en 50 ml.  
de cloruro de metileno, se trató con 1 gr. (10 mM) de  
20 trietilamina, después de lo cual 10 mM de N-carbobencilo-  
xialanina, en que la función ácida se activó por etoxicar-  
bonilo en 10 ml. de cloruro de metileno, se añadió. La  
mezcla se agitó a 25°C durante alrededor de 16 horas, des-  
25 pués se lavó con agua. La capa orgánica se secó y evapo-  
ró. El residuo se recibió en éter y la solución de éter  
se refrigeró a 0°C. Una vigorosa corriente de gas de HCl  
se hizo burbujear a través de la solución durante 3 horas,  
30

1 después de lo cual la solución de éter se lavó con agua.  
La fase acuosa se evaporó para producir hidrocloreto de  
ácido 2-difluorometil-2-(2-amino-1-oxopropilamino)-3-(3,4-  
dihidroxifenil)propiónico como una goma.

5 EJEMPLO 16

Acido 2-difluorometil-2-carbobenzoxiamino-3-(3,4-dihidro-  
xifenil)propiónico.

10 A una solución de 8,2 gr. de ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico y 12,7 gr. de bórax en 80 ml. de agua refrigerada a 0°C y mantenido bajo nitrógeno se añadió a gotas 7,5 gr. de bencilcloroformato durante un período de 1 hora, el pH de la solución se mantuvo a 9 por la adición de hidróxido sódico acuoso a 2 N. Se continuó la agitación durante 1 hora, después de la adición y el material no disuelto se separó por filtración. El filtrado se extrajo varias veces con éter. Las fases orgánicas se separaron y el pH de la fase acuosa se ajustó a 1 por adición de ácido sulfúrico concentrado con refrigeración. La extracción con éter produjo ácido crudo 2-difluorometil-2-carbobenzoxiamino-3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico.

25 Cuando en el procedimiento arriba indicado se sustituyó una cantidad apropiada de acetyl cloruro o benzoyl cloruro por bencil cloroformato, ácido 2-difluorometil-2-acetilamino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico y ácido 2-difluo-

30

1 rometil-2-benzoilamino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico  
se obtuvieron respectivamente.

EJEMPLO 17

5 Acido 2-(2-amino-2-difluorometil-3-fenil-1-oxopropanoa-  
mino)-propiónico.

A una solución de 3,15 gr. de N-terciario-butoxicarbonil-  
-difluorometilfenilalanina en 30 ml. de éter se añadió  
1,01 gr. de trietilamina, seguido de solución de etanol  
10 de etilcloroformato recién destilado (1 gr.). La mezcla  
de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambien-  
te y el hidrocloreuro de trietilamina precipitado se sepa-  
ró por filtración. Al filtrado se añadió de una vez una  
15 solución de 1,45 gr. de alanina terciario-butilester en  
éter. La mezcla de reacción se mantuvo durante la noche  
a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad.  
El residuo se recibió en ácido trifluoroacético. La solu-  
20 ción se concentró y el residuo se purificó por cromato-  
grafía de intercambio de iones sobre una resina para dar  
ácido 2-(2-amino-2-difluorometil-3-fenil-1-oxopropanca-  
mino)propiónico.

25 EJEMPLO 18:

Acido 2-(2-amino-1-oxopropilamino-2-difluorometil-3-fenil-  
propiónico.

A una solución de 2,3 gr. de metilester de  $\alpha$ -difluorometil-

30

1 fenilalanina en 30 ml. de éter refrigerada a 0°C se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de N-ben-  
ciloxicarbonil-O-etoxicarbonilalanina (2,9 gr.) en éter.  
5 Después de completar la adición el baño refrigerante se separó y se continuó la agitación durante la noche. La solución se evaporó y el residuo en forma de jarabe se recibió en 5 ml. de metanol y en 10 ml. de amoniaco acuoso 2 N. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se extrajo con éter varias veces.  
10 La fase acuosa se neutralizó y se aisló ácido 2-(2-amino-1-oxopropilamino)-2-difluorometil-3-fenilpropiónico por cromatografía de intercambio de iones sobre una Amberlite IR 120 H+ resina.

15 EJEMPLO 19

Metil 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-propiónico.

20 A una solución de metil-2-difluorometil-2-benzaldimina-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato (30 g.) en éter (200 ml) se añadió una solución de HCl 0,5 M (15 ml). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La fase orgánica se separó y después se añadió una solución de HCl M (200 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, la fase acuosa se separó y concentró a presión reducida para dar  
25 hidrocioruro de metil-2-difluorometil-2-amino-2-(3,4-di-  
30

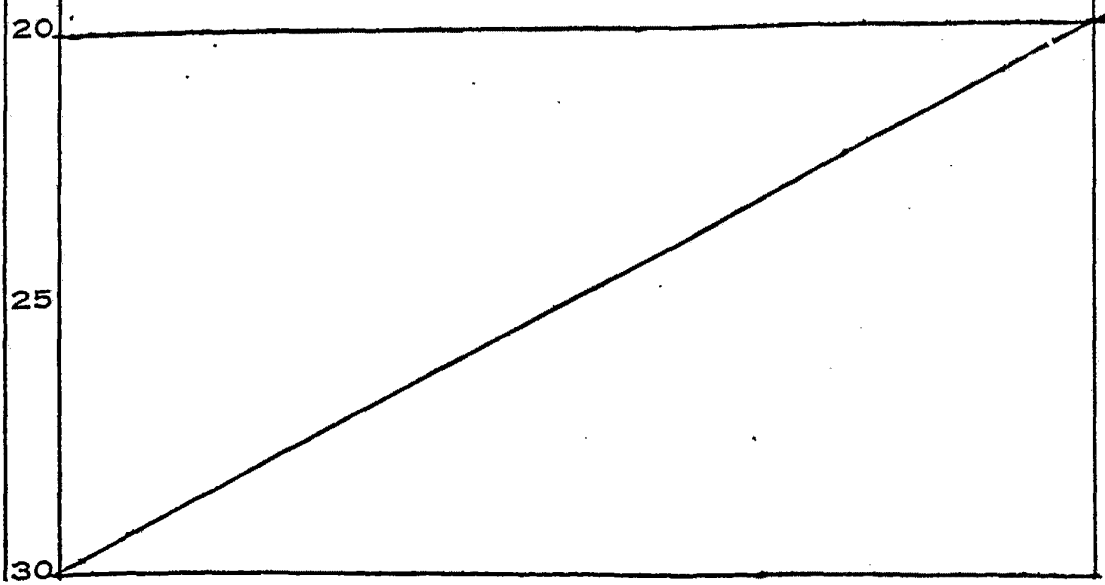
metoxifenil)propionato.

EJEMPLO 20

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

Una solución de hidrociorometil-2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propionato (20 g.) en HBr acuoso al 47% (200 ml) se calentó bajo N<sub>2</sub> a temperatura de reflujo durante 12 horas. El residuo obtenido, después de concentración a presión reducida, se disolvió en agua (30 ml) y el pH de la solución se ajustó a 4,5 con una solución de NEt<sub>3</sub> y acetona se añadió hasta que comenzó la precipitación. Dihidrato de ácido 2-difluorometil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico se recogió por filtración, punto de fusión 260°C.

La presente patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.





1 tiene el significado definido en la Tabla I, en que R<sub>10</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono, alquilcarbonilo, en que la mitad de alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 5 átomos de carbono, benzilo o fenilalquilenocarbonilo, en que la mitad de alquilo es recta o ramificada y tiene de 1 a 6 átomos de carbono y cada uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>12</sub>' y R<sub>14</sub> tiene el significado definido en la Tabla I, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus isómeros ópticos individuales, caracterizado porque comprende:

5

10 (a) cuando R<sub>1</sub> es alquilcarbonilo, en que la mitad de alquilo 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 hidroxilo, con un haluro ácido de la fórmula

15 
$$R_{25}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{halo}$$
 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 a 25°C durante alrededor de 1/2 hora a 6 horas;

20 (b) cuando R<sub>1</sub> es alcoxycarbonilo, en que la mitad de alcoxilo 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 hidroxilo, con un halo alquilformato de la fórmula

25 
$$\text{halo}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_{26}$$
 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 a 25°C durante alrededor de

30

1/2 hora a 6 horas;

(c) cuando  $R_1$  es  $\begin{array}{c} R \\ | \\ -C-CH-R_{27} \\ | \\ NH_2 \end{array}$  en que  $R_{27}$  tiene el significado

arriba definido, tratar el correspondiente derivado, en que  $R_1$  es hidrógeno y  $R_2$  es alcoxi recto o ramificado, de 1 a 8, átomos de carbono, con un ácido de la fórmula  $\begin{array}{c} HOOC-CH-R_{27} \\ | \\ NH_2 \end{array}$  o

uno de sus anhídridos, en que  $R_{27}$  tiene el significado arriba definido, y el grupo amino está adecuadamente protegido, en un disolvente adecuado y en presencia de un agente deshidratante, cuando se emplee el ácido libre, a una temperatura de alrededor de 0°C hasta 35°C durante alrededor de 1 a 12 horas, seguido de hidrólisis de ácido y base.

2 - Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque la obtención de una sal farmacéuticamente aceptable se realiza haciendo reaccionar el compuesto obtenido, con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable.

3 - Procedimiento para la preparación de alfa-halometil amino ácidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva y consta de 62 hojas de texto foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

12 MAR. 1979

CARLOS ROEB  
P. P.

Fco. Alfonso Sánchez

25

30