



220165

29/1/65

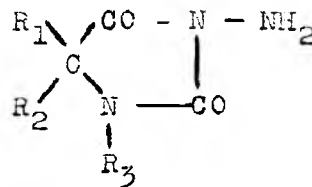
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-AMINO-HIDANTOINAS
SUSTITUIDAS", a favor de J. R. GEIGY A.G., de nacionalidad
suiza, residente en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de
nuevos hidantoinderivados farmacológicamente activos, o sea
3-amino-hidantoinas 5,5-disustituídas de fórmula general



I

en la cual significan

5. R_1 y R_2 radicales de hidrocarburo iguales o distintos, eventual-
tamente interrumpidos por O o S y/o halogenosubsti-

220165



tuídos en eventuales núcleos aromáticos, y que pueden estar, asimismo, enlazados entre sí, y R_3 hidrógeno, o un radical alcohilo de bajo peso molecular.

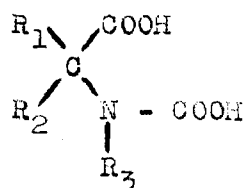
5. Se ha encontrado, particularmente, que estos compuestos tienen eficacia marcadamente diurética.

10. Las β -amino-hidantoínas 5,5-disubstituídas no han llegado a ser conocidas hasta el presente. K.Schlögl y G. Korger, Monatshefte für Chemie 82, 799-814 (1951), han transformado glicin-N-carbodiésteres C-monosubstituídos por tratamiento con hidrazina, en compuestos solubles en álcalis que primero fueron considerados como triazindionas asimétricas C-substituídas. Posteriormente, K. Schlögl, J. Derkosch y E. Wawersich (ibidem 85, 607-626 (1954)), no obstante, estaban en condiciones de comprobar que los citados productos reaccionales son, con gran probabilidad, β -amino-hidantoínas 5-monosubstituídas. Los autores mencionados no han indicado, ni propiedades farmacológicas de los compuestos por ellos preparados, ni han propuesto posibilidades de utilización farmacológica para los mismos. Tanto más sorprendente ha sido la comprobación de que las β -aminohidantoínas 5,5-disubstituídas según la fórmula general antes definida poseen la ya indicada eficacia diurética.

15. Se puede preparar las nuevas β -amino-hidantoínas 5,5-disubstituídas, de modo conocido, sometiendo a condiciones que cierran el anillo, particularmente a temperatura aumentada en presencia o ausencia de disolventes, un derivado funcional apto para reaccionar con respecto a la función carboxilo remanente, de una monohidrazida de un ácido glicin-N-carboxílico C,C-disubstituído de fórmula general

25.

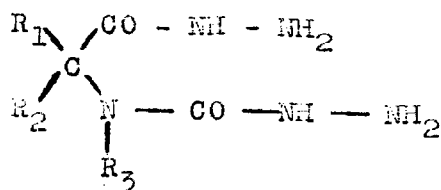
220165



II

5. en la cual R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado, o la monohidrazida de un ácido de esta naturaleza, apta para reaccionar con respecto al grupo carboxilo en posición N, es decir con grupo carboxilo en posición C libre, a cuyo efecto el átomo de nitrógeno terminal de la hidrazida, eventualmente puede llevar, asimismo, un substituyente fácilmente dissociable.

Una forma de realización ventajosa de este procedimiento consiste, por ejemplo, en calentar la hidrazida, o sea una dihidrazida de fórmula general



III

10. en la cual R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado, como derivado apto para reaccionar con respecto al grupo carboxilo remanente, en suspensión o solución acuosa. Al efecto se puede destilar paulatinamente una gran parte del agua para la eliminación continua de la hidrazina liberada. Las dihidrazidas necesarias al efecto, son obtenidas, por ejemplo, por calentamiento de diésteres de ácidos glicín-N-carboxílicos C,C-disubstituídos con hidrazina en exceso, en solución alcohólica.
- 15.

20. Según otra forma de realización, se calienta ésteres de monohidrazidas de ácidos glicín-N-carboxílicos C,C-disubstituídos hasta la completa disociación del oxicompuento existente en enlace de éster. Los monohidrazida-ésteres de ácidos



glicin-N-carboxílicos C,C-disustituídos que sirven de materias de partida para esta forma de realización, son obtenidos, por ejemplo, si se hace reaccionar hidrazina con los respectivos diésteres, a temperatura ambiente o solo moderadamente aumentada, en solución alcohólica.

5.

En lugar de las hidrazidas y de los ésteres antes citados, como derivados funcionales de monohidrazidas de ácidos glicin-N-carboxílicos C,C-disustituídos con respecto a la segunda función carboxilo de los mismos, entran en consideración por ejemplo, asimismo, los nitrilos, es decir los monohidrazida-

10.

En vez de la ebullición en agua, o del calentamiento a temperaturas más elevadas, como ulterior condición que cierra el anillo, eventualmente entra en cuenta, también, el calentamiento en medio ácido o alcalino. Así, se puede hervir, por ejemplo, una N-bencilidenuhidrazinocarbonil-glicina C,C-disustituída en solución acética que contiene ácido clorhídrico.

15.

En la serie de materias de partida antes indicada, el átomo de nitrógeno en posición final del grupo de hidrazida lleva un radical bencilideno. Como ejemplo ulterior de un sustituyente fácilmente dissociable del grupo de hidrazida se indica el radical isopropilideno. Estos sustituyentes son dissociados al cerrar el anillo, particularmente si esto tiene lugar por ebullición en agua, o en ácidos que contienen agua.

20.

Los diésteres de ácidos glicin-N-carboxílicos C,C-disustituídos, ya mencionados como materias de partida para la preparación de las dihidrazidas y de los monohidrazida-ésteres utilizados para el cierre de anillo, de su parte, pueden ser preparados por ejemplo partiendo de cetonas de fórmula general R_1-

25.

$-CO-R_2$ según sucesiones reaccionales diversas, en sí conocidas,

30.



razón por la cual las cetonas fácilmente accesibles constituyen las sustancias básicas para la obtención según el invento, de numerosas β -amino-hidantoínas disubstituídas. Tales cetonas pueden ser transformadas, por ejemplo, primero en los

5. nitrilos de glicinas C,C-disubstituídas, y éstas en los correspondientes ésteres que, por la reacción con ésteres clorofórmicos, dan los deseados diésteres de ácidos glicin-N-carboxílicos C,C-disubstituídos. También se puede llegar a los ésteres de glicinas C,C-disubstituídas, transformando de modo
10. conocido (comp. vg. Org.Synth. 20, 42) las cetonas en las hidantoínas respectivas, disociando éstas y esterificando los aminoácidos obtenidos. Para la preparación de las materias de partida inmediatas para tales β -amino-hidantoínas 5,5-disubstituídas a las cuales no corresponden cetonas R_1-CO-R_2 fácilmente accesibles, en la desintegración según Hoffman, de cianacetamidas C,C-disubstituídas que tiene lugar para la conversión bajo cierre de anillo en hidantoínas disubstituídas, según Errera, está disponible una ulterior sucesión de reacciones que ofrece numerosas posibilidades de variación con respecto a los radicales R_1 y R_2 . Otras posibilidades para la
15. preparación de materias de partida resultan de ulteriores síntesis para alfa-aminoácidos, descritas en la literatura.
- 20.

Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos, sin limitarlos. En ellos, en tanto que no se indique expresamente partes en volumen, las partes significan partes en peso. La proporción de las partes en peso con respecto a las partes en volumen, es la de g a cc.

E J E M P L O 1.

30. Se calienta una solución de 20.3 partes de etiléster



N-carbetoxi-alfa-amino-isobutírico y 50 partes de hidrato de hidrazina en 200 partes en volumen de alcohol etílico absoluto, durante 20 horas bajo reflujo.

El alcohol es evaporado, el residuo es disuelto en 500 partes en volumen de agua destilada y la solución es concentrada a presión normal por evaporación del agua, a 50 partes en volumen. Al enfriar se cristaliza 5,5-dimetil-3-amino-hidantoína en cristales incoloros. El punto de fusión es 184° C, después de recristalización de agua.

10. EJEMPLO 2.

Se calienta una solución de 24.5 partes de etiléster N-carbetoxi-alfa-amino-isobutil-propiónico (punto de ebullición_{20 mm} 150-153° C), y 50 partes de hidrato de hidrazina en 200 partes en volumen de alcohol absoluto, durante 20 horas bajo reflujo. Seguidamente el alcohol es evaporado, el residuo es disuelto en 500 partes en volumen de agua destilada y la solución es concentrada a presión normal por evaporación del agua, a aproximadamente 50 partes en volumen. Al enfriar se cristaliza la 5-metil-5-isobutil-3-amino-hidantoína en cristales incoloros. El punto de fusión de este compuesto es de 171° C después de recristalización de metanol diluido.

20. EJEMPLO 3.

Se calienta una solución de 23.1 partes de etiléster N-carbetoxi-alfa-amino-alfa-etil-butírico (punto de ebullición_{21 mm} 133-140° C), y 50 partes de hidrato de hidrazina en 200 partes en volumen de etanol absoluto, durante 30 horas bajo reflujo. Seguidamente el alcohol es evaporado, el residuo es suspendido en 500 partes en volumen de agua destilada y la solución es concentrada a presión normal por evaporación del agua, a aproximadamente 50 partes en volumen. Al enfriar cris-

30.



taliza 5,5-diethyl-3-amino-hidantoína en cristales incoloros. El punto de fusión es de 178-180° C, después de la recristalización de etanol diluido.

E J E M P L O 4.

5. Se calienta una solución de 25.9 partes de etiléster N-carbetoxy-alfa-amino-alfa-butil-butírico (punto de ebullición_{20 mm} 160-162° C) y 50 partes de hidrato de hidrazina en 200 partes en volumen de etanol absoluto, durante 20 horas bajo reflujo. Seguidamente el alcohol es evaporado, el residuo es suspendido en 500 partes en volumen de agua destilada y el líquido es concentrado por evaporación del agua a presión normal, a aproximadamente 70 partes en volumen. Al enfriar cristaliza 5-etil-5-n-butil-3-amino-hidantoína en cristales incoloros que, después de recristalización de agua, presentan un punto de fusión de 143-144° C.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 5.

20. Se calienta una solución de 27.3 partes de etiléster N-carbetoxy-n-hexil-alfa-amino-propiónico (punto de ebullición_{22 mm} 180-181° C) y 65 partes de hidrato de hidrazina en 175 partes en volumen de metanol absoluto, durante 30 horas bajo reflujo. Seguidamente, el disolvente es evaporado, el residuo es suspendido en 750 partes en volumen de agua destilada y el líquido es concentrado por evaporación del agua a presión normal, a aproximadamente 55 partes en volumen. Al enfriar cristaliza 5-metil-5-n-hexil-3-amino-hidantoína en cristales incoloros. Después de recristalización de etanol, el nuevo compuesto funde a 136° C.
- 25.

E J E M P L O 6.

30. Se calienta una solución de 24.3 partes de etiléster N-carbetoxy-1-amino-ciclohexancarboxílico (obtenible partiendo

220165



- del etiléster 1-amino-ciclohexancarboxílico de punto de ebullición₁₄ = 100° por tratamiento con etiléster clorofórmico en cloroformo, bajo sacudido con lejía acuosa de sosa diluída) y 60 partes de hidrato de hidrazina en 200 partes en volumen de etanol absoluto durante 30 horas bajo reflujo. Seguidamente el etanol es evaporado, el residuo es suspendido en 500 partes en volumen de agua destilada y la suspensión es llevada a ebullición, en cuya operación tiene lugar la paulatina disolución de la dihidrazida. La solución es concentrada por evaporación del agua a presión normal, a aproximadamente 60 partes en volumen. Después del enfriamiento la 5,5-pentametilen-3-amino-hidantoína es separada y recristalizada en etanol.

E J E M P L O 7.

- Se calienta una solución de 23.9 partes de metiléster N-carbometoxi-alfa-amino-alfa-bencil-propiónico, punto de fusión 45°, ó 26.7 partes de etiléster N-carbetoxi-alfa-amino-alfa-bencil-propiónico, y 60 partes de hidrato de hidrazina en 200 partes en volumen de etanol absoluto, durante 30 horas bajo reflujo. Después de evaporar el disolvente, el residuo es suspendido en 1000 partes en volumen de agua, y el volumen total es concentrado por evaporación del agua bajo presión normal, a aproximadamente 80 partes en volumen. Después del enfriamiento la 5-metil-5-bencil-3-amino-hidantoína segregada, es filtrada y recristalizada de etanol.

25. Le modo análogo pueden ser preparados los siguientes compuestos:

5-metil-5-etil-3-amino-hidantoína	p.f. 157° C
5-metil-5-n-propil-3-amino-hidantoína	" 137° C
5-etil-5-n-amil-3-amino-hidantoína	" 140° C
30. 5-metil-5-ciclopropil-3-amino-hidantoína	" 160° C

220165



5-metil-5-fenil-3-amino-hidantoína p.f. 166° C
5-etil-5-fenil-3-amino-hidantoína " 146° C
5,5-difenil-3-amino-hidantoína " 188° C

5-metil-5-alil-3-amino-hidantoína

5. 5-etil-5-ciclohexenil-3-amino-hidantoína

5-metil-5-(p-cloro-fenil)-3-amino-hidantoína

5-metil-5-(p-metoxi-fenil)-3-amino-hidantoína

5-metil-5-fenoxietil-3-amino-hidantoína

5-etil-5-metilmercaptoetil-3-amino-hidantoína

10. 5-metil-5-butyl sec.-3-amino-hidantoína

1,5-dietil-5-metil-3-amino-hidantoína

1,5-dimetil-5-isobutil-3-amino-hidantoína

1,5-dimetil-5-fenil-3-amino-hidantoína

1-metil-5,5-tetrametilen-3-amino-hidantoína.

15.

La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por

20.

quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

NOTA

Descrito el invento, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

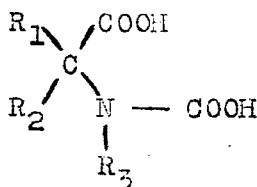
25.

1. Procedimiento para la preparación de 3-amino-hidantoínas substituídas, caracterizado porque se somete a condiciones que cierren el anillo, particularmente a temperatura aumentada, en presencia o ausencia de disolventes, un derivado funcional apto para reaccionar con respecto a la función car-



220105

boxilo remanente, de una monohidrazida de un ácido glicin-N-carboxílico C,C-disustituído de fórmula general



en la cual significan

- R_1 y R_2 radicales de hidrocarburo idénticos o distintos, eventualmente interrumpidos por O o S y/o halogenosustituídos en eventuales núcleos aromáticos, y que pueden estar asimismo enlazados entre sí, y
5. R_3 hidrógeno, o un radical alcoholilo de bajo peso molecular,
10. o la monohidrazida de un tal ácido apta para reaccionar con respecto al grupo carboxilo en posición N, a cuyo efecto el átomo de nitrógeno terminal de la hidrazida puede llevar, eventualmente, también un sustituyente fácilmente dissociable.
15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta la dihidrazida de un ácido glicin-N-carboxílico C,C-disustituído, que responde a la fórmula general definida en la reivindicación 1, en agua.
20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta un éster de la monohidrazida de un ácido glicin-N-carboxílico C,C-disustituído que responde a la fórmula general definida en la reivindicación 1, hasta la disociación total del oxicompuento presente en enlace de éster.
4. Procedimiento para la preparación de 3-amino-hidantoinas sustituidas.
25. Según se describe y reivindica en la presente memoria



420165

descriptiva, que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Febrero de 1955.

J.R. BEIGY A.G.

p.a.

A large, stylized handwritten signature in dark ink, appearing to be "J. R. Beigy".