

389 999



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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

PRODUCTOS FRUMTOST S.A.

de nacionalidad española, domiciliada en
Barcelona, calle Suiza núm. 9, relativa
a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS
DERIVADOS HETEROCICLICOS"

=====

Inventores: D. Arturo Bladé Font y
D. José M^a Torres Esteban

7 AB

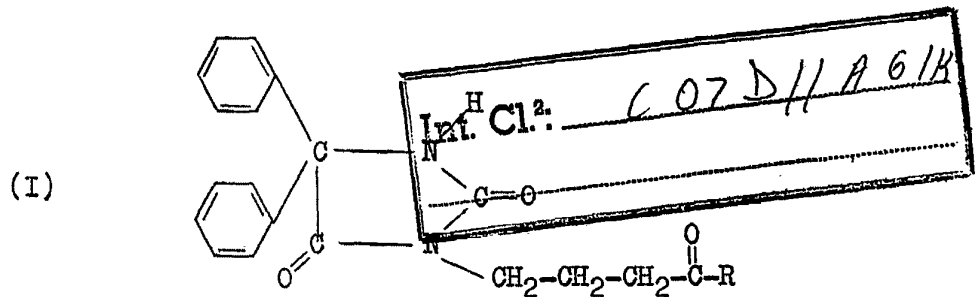


389999

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la obtención de nuevos derivados heterocíclicos de la fórmula general: - - -



5. donde R representa un radical hidroxilo, un radical alcoholoxi, un radical hidroxilamino, un radical hidrazino substituído o no sobre el nitrógeno amínico terminal con dos radicales alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono cada radical alcoholo, un radical amino, un radical monoalcoholamino de 1 a 5 átomos de carbono o un radical dialcoholamino de 1 a 5 átomos de carbono en cada radical alcoholo. - - - - -

10.

15. Los nuevos derivados de la 5,5-difenilhidantoína según la invención, que pueden también ser considerados como 3-(3-carboxipropil)-5,5- difenilhidantoína y derivados de la misma, son valiosos desde el punto de vista terapéutico por su acción anticonvulsionante. - - - - -

Es bien conocida la eficacia de la 5,5-difenilhidantoína en el tratamiento de las afecciones epilépticas. Por



otra parte el ácido 4-aminobutírico ha demostrado poseer propiedades anticonvulsivantes (J. Maj et al., *Dissertationes Pharm.* 17 (3), 1965, 283-294 citado en *Chemical Abstracts*, 64 (1966) 11720-e) que han permitido su aplicación como fármaco de acción antiepiléptica en el hombre (D. Ameri, *Semana Médica*, Buenos Aires (1964), 125 (49), 2124-38, 2143, citado en *Chemical Abstracts*, 63 (1965) 2296-d). Estas acciones anticonvulsivantes del ácido 4-aminobutírico están de acuerdo con el papel que se le atribuye en el organismo como transmisor de la inhibición cortical (E. Roberts, "Inhibition Nervous System and Gamma-aminobutyric acid", Pergamon Press, 1960; M. Randic et al., *Journal Physiology London*, 184 (1), 1966, 78-105, citado en *Chemical Abstracts*, 64 (1966) 20471-a). - - - - -

15. Puede observarse que los productos según la invención presentan una estructura química en la cual, en una misma molécula, se integran dos partes: la 5,5-difenilhidantoina y el ácido 4-aminobutírico, como tal o en forma de derivado. Pero hasta ahora no se había logrado la integración de dichas dos partes en una misma molécula, y esto es lo que se consigue gracias al procedimiento según la invención. - - - - -

25. El procedimiento según la invención se caracteriza por comprender la reacción de una sal alcalina de la 5,5-difenilhidantoina con un derivado del ácido 4-hidroxi-butírico escogido dentro del grupo formado por los 4-halobutiratos de alcohol y la gamma-butirolactona. - - - - -



Dentro de las sales alcalinas de la 5,5-difenilhidantoina se usan preferentemente la sal sódica o potásica. Dentro de los halo-butiratos de alcohol se usan preferentemente los 4-cloro-, los 4-bromo, o los 4-yodo-butiratos de alcohol de 1 a 5 átomos de carbono. - - - - -

5.

Al hacer reaccionar una sal alcalina de la difenilhidantoina con un 4-halo-butirato de alcohol se obtienen 3-(3-alcoholoxicarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoinas. Estos ésteres están comprendidos dentro de la referida fórmula general I, por corresponder al caso en que R es un resto alcoholoxi. - - - - -

10.

La reacción se lleva a cabo utilizando preferentemente como medio de reacción disolventes orgánicos como el etanol, el propanol, el isopropanol, la dimetilformamida, etc. y a temperaturas comprendidas entre 70 y 100°. Las sales alcalinas de la 5,5-difenilhidantoina pueden ser las comercialmente disponibles o pueden prepararse previamente in situ por reacción entre la 5,5-difenilhidantoina y los hidróxidos alcalinos antes de efectuar la siguiente transformación con el 4-halobutirato de alcohol. - - - - -

15.

20.

Dichos ésteres, es decir las 3-(3-alcoholoxicarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoinas, pueden constituir una materia de partida para preparar la 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoina y otros derivados de la fórmula general I. Para ello dichas 3-(3-alcoholoxicarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoinas se someten a reacciones de sustitución tratándolas con

25.

389999



los compuestos básicos apropiados y los resultados obtenidos son sorprendentes dado que, teóricamente, podría creerse que la ausencia, en los ésteres de partida, de las propiedades ácidas de la difenilhidantoína y el carácter diacilado del nitrógeno en posición 3 del ciclo hidantoinico deberían aumentar la facilidad de apertura de dicho ciclo por la acción de los compuestos nucleófilos utilizados. En realidad, de manera inesperada, se conserva la integridad del anillo hidantoinico y es el carbonilo de la cadena alifática el que reacciona con los agentes básicos o nucleófilos empleados. La hidrólisis alcalina de las 3-(3-alcoholoxicarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoínas conduce al ácido correspondiente, es decir, la 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína, realizándose ventajosamente esta transformación por la acción de álcalis como el hidróxido sódico, potásico, lítico o cálcico, en disolventes como el etanol, el metanol o mezclas hidro-alcohólicas y a temperaturas moderadas, preferentemente entre 20 y 50°C. - - - - -

Al hacer reaccionar la 5,5-difenilhidantoína sódica o potásica con gamma-butirolactona se obtiene directamente la 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína. Este ácido está comprendido dentro de la fórmula general I, por corresponder al caso en que R es un radical hidróxilo. - - - -

La reacción tiene lugar en ausencia de disolventes, a temperaturas elevadas, preferentemente comprendidas entre 130 y 160°C, y seguidamente se efectúa la acidificación del medio reaccionante. - - - - -



389999

5. A partir de la 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína pueden obtenerse otros derivados comprendidos dentro de la fórmula general I, en especial aquellos en los cuales R contiene un nitrógeno por el que se une al carbono de la cadena butírica. Estas obtenciones pueden efectuarse según métodos conocidos como por ejemplo la reacción de los compuestos aminados apropiados con el cloruro del ácido correspondiente a la 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína o con los anhídridos mixtos formados por reacción de dicho ácido con cloruros de ácidos alifáticos o con cloroformatos de alcohol. - - - - -

10.

15. Pueden utilizarse también como productos de partida para la obtención de los derivados nitrogenados en cuestión las mismas 3-(3-alcoholoxycarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoína, tal como se mencionó anteriormente, sin necesidad de transformar estos ésteres previamente en 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína. - - - - -

20. El tratamiento de dichos ésteres, por ejemplo la 3-(3-carbetoxipropil)-5,5-difenilhidantoína con amoníaco, aminas primarias y aminas secundarias permite la obtención respectivamente, de la 3-(3-carbamilpropil)-5,5-difenilhidantoína, las 3-(3-N-alcoholcarbamilpropil)-5,5-difenilhidantoínas y las 3-(3-N,N-dialcoholcarbamilpropil)-5,5-difenilhidantoínas, realizándose de una manera ventajosa las reacciones en medio alcohólico o hidroalcohólico y a temperaturas moderadas, comprendidas preferentemente entre 20 y 50°. - -

25.



De manera semejante a la indicada para la obtención de los derivados carbamóidicos anteriores, por reacción de las 3-(3-alcoholoxycarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoinas con la hidroxilemina, la hidrazina o las N,N-dialcoholhidrazinas, se obtienen respectivamente la 3-(3-N-hidroxicarbamilpropil)-5,5-difenilhidantoina, la 3-(3-hidrazinocarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoina y las 3-(3-N,N-dialcoholhidrazinocarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoina. - -

5.

A partir de la 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoina se pueden preparar, según métodos conocidos, derivados como el cloruro o los anhídridos mixtos carboxílicos o carboxílico-carbónicos las reacciones de los cuales con los compuestos nucleófilos apropiados (alcoholes, aminas, hidrazinas, etc.) constituyen, como se mencionó anteriormente, otra manera de obtener los ésteres, amidas e hidrazidas de la 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoina definidos por los diferentes significados de R en la fórmula general I. - - - - -

10.

15.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención, sin por ello limitarla: - - -

20.

Ejemplo 1

Obtención de 3-(3-Carboxipropil)-5,5-difenilhidantoina.

Se calienta una mezcla de 20,25 g de 4-bromobutirato de etilo y 33 g de 5,5-difenilhidantoina sódica en

25.



389999

300 ml de etanol absoluto a reflujo durante 24 horas. Se enfría y se separa por filtración el bromuro potásico formado. - - - - -

5. El filtrado se concentra a sequedad al vacío. El residuo se disuelve en benceno y se lava la solución con hidróxido sódico diluido y después con agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, decolora con carbón activo y concentra a sequedad al vacío. El residuo aceitoso se disuelve en éter isopropilo caliente y se deja cristalizar a temperatura ambiente. - - - - -
- 10.

Se obtienen 31,5 g de 3-(3-carbetoxipropil)-5,5-difenilhidantoína, en forma de producto blanco con un punto de fusión de 92°C sobre el banco de Kofler. - - - - -

Ejemplo 2

15. Obtención de 3-(3-Carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína.

Se disuelve 1,0 g de 3-(3-carbetoxipropil)-5,5-difenilhidantoína en 3,0 ml de metanol, se agrega 1 ml de hidróxido sódico al 40% y se agita 1 hora a temperatura ambiente.-

20. Se enfría y se acidifica la solución por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se diluye con agua y se deja 20 horas en el refrigerador. El producto sólido obtenido se filtra y lava con agua, obteniendo, después de secado en la estufa a 100°C, 0,90 g de 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína con un punto de fusión de 148-149°C sobre el banco
- 25.

389999



de Kofler. - - - - -

Ejemplo 3

Obtención de 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína.

- 5. Se calienta, durante 16 horas, a 130-160°C, una mezcla de 1,0 g de 5,5-difenilhidantoína sódica y 3,0 ml de gamma-butirolactona. Se enfría, trata con agua y acidifica la suspensión blanca obtenida con ácido clorhídrico diluido. Precipita una goma blanca amarillenta que solidifica completamente al cabo de cierto tiempo. Se disgrega lo mejor posible, filtra y lava con agua destilada. Después de secar el producto se recristaliza en metanol acuoso al 50% y deja en la estufa a 100°C hasta peso constante. Se obtienen así 0,707 g de 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína, idéntica al producto preparado según el ejemplo 2.

Ejemplo 4

Obtención de 3-(3-Carbamilpropil)-5,5-difenilhidantoína.

- 20. Se agita durante 96 horas a temperatura ambiente una mezcla de 11,5 g de 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína, 40 ml de metanol, 20 ml de etanol y 60 ml de amoniaco concentrado. Se destilan al vacío los disolventes



389999

y el residuo se trata con agua para precipitar el producto. Se abandona algunas horas en el refrigerador, se filtra el producto blanco, lava con agua y seca a la estufa a 100°C.-

5. Se obtienen 8,0 de 3-(3-carbamilpropil)-5,5-difenilhidantoína con un punto de fusión de 210°C sobre el banco de Kofler. - - - - -

Ejemplo 5

Obtención de 3-(3-N-etilcarbamilpropil)-5,5-difenilhidantoína.

10. Se disuelven 50 mg de 3-(3-carbetoxipropil)-5,5-difenilhidantoína en 1 ml de etanol absoluto y 1 ml de etilamina acuosa al 70%. Se deja a temperatura ambiente durante 4 días, concentra a sequedad al vacío, añade 2 ml de etanol absoluto y 2 ml de benceno y vuelve a evaporar a sequedad para eliminar completamente el agua. El residuo cristaliza espontáneamente o rascando las paredes. Se trata con éter isopropílico caliente y se filtra, lavando los cristales con el mismo disolvente y finalmente con éter etílico. Se obtienen 30 mg de 3-(3-N-etilcarbamilpropil)-5,5-difenilhidantoína con un punto de fusión de 139-141°C sobre el banco de Kofler. - - - - -

Ejemplo 6

Obtención de 3-(3-N-etilcarbamilpropil)-5,5-difenilhidantoína.

389999



5. Se disuelven 0,356 g de 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína en 5 ml de cloruro de metileno y 0,145 ml de trietilamina. Se enfría a -12°C y se agrega 0,1 ml de cloroformiato de etilo disuelto en 2,0 ml de cloruro de metileno. Se agita 5 minutos a la misma temperatura y se adiciona 0,5 ml de etilamina acuosa al 70%. Se agita seguidamente durante 30 minutos entre 0° y 10°C , diluye con cloruro de metileno y lava con bicarbonato sódico acuoso y después con agua. Las soluciones acuosas se extraen con cloruro de metileno 3 veces. Las fases orgánicas se reúnen, secan sobre sulfato sódico anhidro y evaporan a sequedad al vacío. Tratando el residuo con éter isopropílico caliente se obtienen 0,165 g de 3-(3-N-etilcarbamilpropil)-5,5-difenilhidantoína, idéntica al producto obtenido según el ejemplo 5. - - - -
- 10.

15. Ejemplo 7

Obtención de 3-(3-hidrazinocarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoína.

20. Se disuelven 0,716 g de 3-(3-carboxipropil)-5,5-difenilhidantoína en 5,0 ml de cloruro de metileno por adición de 0,29 ml de trietilamina. Se enfría a -12°C y se agrega 0,2 ml de cloroformiato de etilo disuelto en 2,0 ml de cloruro de metileno. Se deja 5 minutos agitando a la misma temperatura y se adiciona 0,8 ml de hidrato de hidrazina al 80%. Se deja 20 minutos agitando entre -5° y 0°C , diluye con cloruro de metileno y lava la solución orgánica con bicarbonato acuoso y después con agua. Las fases acuosas se extraen
- 25.



389999

3 veces con cloruro de metileno. Se reúnen todas las fases orgánicas, secan sobre sulfato sódico anhidro y concentran a sequedad al vacío. El residuo cristaliza tratándolo con cloruro de metileno-éter isopropílico 1:1. Se obtienen 0,70 g de 3-(3-hidrazinocarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoína que funde a 140°C sobre el banco de Kofler. - - - - -

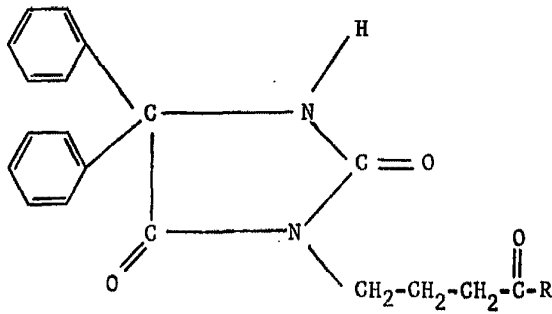
La invención dentro de su esencialidad puede ser llevada a la práctica siguiendo otras formas de realización que difieren en detalle de las señaladas a título de ejemplo. Podrá pues realizarse con los medios y aparatos más convenientes, empleando los materiales más adecuados así como los tiempos, temperaturas de reacción y proporciones que mejor conduzcan al fin propuesto y a todas estas formas de practicar la invención alcanzarán igualmente la protección que se recaba por quedar todas ellas comprendidas en el espíritu de las reivindicaciones. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos, de la fórmula general: - - - - -



5. donde R representa un radical hidroxilo, un radical alcohilo, un radical hidroxilamino, un radical hidrazino substituido o no sobre el nitrógeno aminico terminal con dos radicales alcohilo de 1 a 5 átomos de carbono en cada radical alcohilo, un radical amino, un radical monoalcoholamino de 1 a 5 átomos de carbono o un radical dialcoholamino de 1 a 5 átomos de carbono en cada radical alcohilo, caracterizado por comprender la reacción de una sal alcalina de la 5,5-difenilhidantoina con un derivado del ácido 4-hidroxibutírico escogido dentro del grupo formado por los 4-halobutiratos de alcohilo y la gamma-butirolactona. - - - - -

15. 2.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado por comprender la reacción de la 5,5-difenilhidantoina sódica o potásica con 4-cloro-, 4-bromo- o 4-yodobutirato de alcohilo, seguida eventualmente de la transformación de la 3-(3-alcoholoxicarbonilpropil)-5,5-difenilhidantoina obtenida en otro compuesto de la referida fórmula general. - - - - -

20. 3.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado por comprender la reacción de la 5,5-difenilhidantoina sódica o potásica con gamma-butirolactona, seguida

389999⁷



eventualmente de la transformación de la 3-(3-carboxipropil)-
-5,5-difenilhidantoína obtenida en otro compuesto de la refe-
rida fórmula general. - - - - -

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS
DERIVADOS HETEROCICLICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en
la presente memoria que consta de catorce hojas, foliadas
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 7 ABR. 1971

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. C. Curell Suñol