

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

459412

19 ES	11 NUMERO	19 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	2-6-77	

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
22877/76	3-6-76	Gran Bretaña
50340/76	2-12-76	" "
12145/77	23-3-77	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS DERIVADOS DE HIDANTOINA".

71 SOLICITANTE (S)

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED (Case A 498)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

183-193 Euston Road, Londres N.W.1. Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

Albert Gordon Caldwell y Norman Whittaker

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

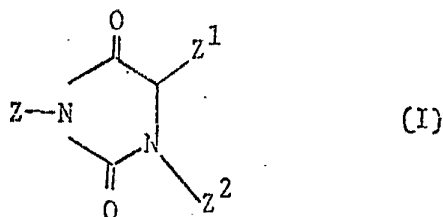
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 65971)

1 Esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos, su síntesis, composiciones que los contienen, y su uso en medicina.

Se ha encontrado que los derivados de hidantoína, 5 definidos a continuación en la fórmula (I), tienen propiedades farmacológicas relacionadas con las de las prostaglandinas naturales, como se demuestra por su capacidad para imitar o exhibir antagonismo frente a los efectos de las prostaglandinas naturales en diversas preparaciones biológicas.

10 En particular, se ha encontrado que ciertos compuestos de la fórmula (I) son imitadores potentes de las propiedades de la prostaglandina E₁ contra la agregación de las plaquetas.

En la fórmula (I) "



20 Z es hidrógeno o alcoholo; uno de Z¹ y Z² está representado por el grupo -CH₂-X-X¹-X²

donde X es fenileno, -C≡C-, cis o trans -CH=CH-, ó -CH₂-CQ₂- en la que cada grupo Q se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alcoholo tal como etilo o los 25 dos grupos Q forman juntos un radical alcoholeno que tiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono; X¹ es un enlace covalente o una cadena de alcoholeno recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente uno de sus grupos metileno reemplazado por oxa(-O-) con la 30 condición de que al menos un átomo de carbono separa el grupo

1 oxa de un grupo $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ ó $-CO-$; y X^2 se selecciona de entre 5-tetrazolilo, carboxilo, carboxamido, hidroximetileno y alcóxicarbonilo;

5 y el otro de Z^1 y Z^2 está representado por el grupo $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$,

10 donde Y es $-CR_2-CH_2-$ en el que cada R se selecciona independientemente de entre hidrógeno y metilo; Y^1 es carbonilo, metileno, metileno sustituido por hidroxilo o metileno sustituido por hidroxilo y alcohol; Y^2 es un enlace covalente o un alcoholeno recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente en el carbono adyacente a Y^1 por uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre alcohol, bicicloalcohol, cicloalcohol; Y^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene 1 a 15 7, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono; cicloalcohol, bicicloalcohol, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, donde cada uno de los grupos fenilo, bencilo, fenoxi y benciloxi puede estar sustituido en el anillo de benceno por uno o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, nitró, amino, acilamino, alquenilo, alcoxi, fenilo y alcohol que puede estar sustituido a su vez con uno o más grupos halógeno; ó Y es un enlace, $-CH_2-$, ó $-CH_2-CH_2-$, e Y^1 , Y^2 e Y^3 tomados juntos forman un grupo cicloalcohol sustituido con un grupo hidroxilo que preferiblemente tiene tres átomos de carbono que lo separan del anillo de hidantoína.

25 A no ser que se indique otra cosa, en la fórmula (I) y otras fórmulas de esta memoria descriptiva, los restos alcohol se seleccionan de entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, con inclusión de todos los isómeros de los mismos.

30

1 Por ejemplo, en las definiciones de Y¹ e Y² los
grupos alcohilo son preferiblemente metilo; y el resto alcohilo del alcóxicarbonilo es deseablemente metilo o etilo.
Análogamente, los grupos alcohileno tienen 2 a 4 átomos de
5 carbono, por ejemplo vinilo.

En la fórmula (I), los grupos cicloalcohilo tienen 3 a 10 átomos de carbono y los grupos bicicloalcohilo tienen 4 a 10 átomos de carbono, por ejemplo adamantilo.

10 En un compuesto de la fórmula (I), el enlace del grupo fenileno divalente puede ser orto, meta o para, y el grupo oxa es preferiblemente adyacente al fenileno, o cuando X es distinto de fenileno entonces X¹ puede ser -CH₂-O-
-CH₂-.

15 En el significado de los compuestos de la fórmula (I) se incluyen las sales correspondientes a los ácidos carboxílicos y tetrazoles en los que X² es carboxilo o tetrazolilo respectivamente, y las sales que pueden formarse también cuando Z es hidrógeno. Sales particularmente valiosas para fines médicos son aquéllas que tienen un catión
20 farmacéuticamente aceptable tal como amonio o el de un metal alcalino, p.ej. sodio y potasio, un metal alcalinotérreo, p.ej. calcio y magnesio, o una base orgánica, particularmente una amina tal como etanolamina. Las sales que tienen cationes no aceptables farmacéuticamente se incluyen dentro
25 del ámbito de esta invención como compuestos intermedios útiles para la obtención de sales farmacéuticamente aceptables, o los ácidos o ésteres de fórmula (I).

30 Excepto cuando exista una indicación clara de lo contrario, la fórmula (I) y otras fórmulas de la presente memoria descriptiva abarcan todos los estereoisómeros repre

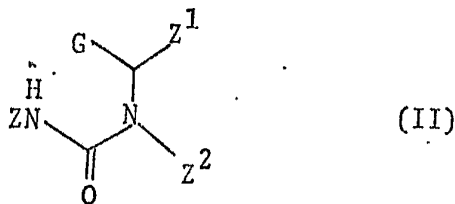
1 sentados en ellas. En particular, tales fórmulas incluyen las formas enantiómeras, mezclas tales como las que se designan como racematos, y los diastereoisómeros.

5 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) en la que Z es hidrógeno o alcohilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o butilo;

uno de Z^1 y Z^2 es $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{X}^1-\text{X}^2-$ donde X y X^1 considerados juntos forman alcoholeno de 3 a 7, en particular de 5 átomos de carbono, y X^2 es alcoxicarbonilo, carboxilo o una sal del mismo;

10 y el otro de Z^1 y Z^2 es $-\text{Y}-\text{Y}^1-\text{Y}^2-\text{Y}^3-$ donde Y, Y^1 e Y^2 son como se ha definido anteriormente e Y^3 es hidrógeno, cicloalcohilo de 4 a 7 átomos de carbono, fenilo o bencilo, tienen propiedades afines a las de las prostaglandinas particularmente interesantes. Dentro de esta definición se incluye la subclase en la que Z es hidrógeno y Z^1 es $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{X}^1-\text{X}^2-$ como se han definido anteriormente.

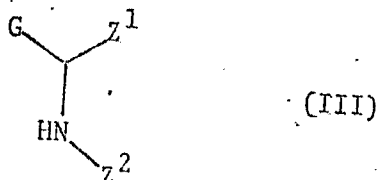
15 Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse por cualquier método conocido en la técnica para la síntesis de compuestos de estructura análoga. Por ejemplo, aquéllos se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados del ácido hidantoico de la fórmula (II)



30 donde G es carboxilo o un derivado del mismo tal como una amida o éster, en particular un alcoholéster, y cada uno de Z, Z^1 y Z^2 tiene el mismo significado que en la

1 fórmula (I), por ciclización en condiciones ácidas o por
calentamiento solamente. La reacción se puede efectuar en
ausencia de un disolvente, pero si se desea puede utilizar-
se un disolvente inerte, por ejemplo un disolvente hidrocar-
5 burado tal como gasolina. Alternativamente, si G es alcoxi-
carbonilo, la ciclización puede efectuarse en presencia de
una base adecuada, por ejemplo un alcóxido tal como etóxi-
do de sodio.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan conve-
10 nientemente a partir de un derivado de aminoácido de fórmu-
la (III)



15 donde G, Z¹ y Z² son como se define en la fórmu-
la (I) con la condición de que G puede ser también nitrilo,
por reacción con ácido ciánico o con un isocianato de alco-
20 hilo dependiendo respectivamente de si Z es hidrógeno o al-
cohilo.

Cuando se utiliza ácido ciánico, el ácido ciánico
se produce convenientemente in situ por el uso de un ciana-
to de metal alcalino, p.ej. cianato de potasio, y un ácido
25 que puede estar presente como una sal de adición de ácido
del compuesto de fórmula (III) o un ácido libre de fórmula
(III) en la que uno o los dos de R y X² son hidrógeno. Al-
ternativamente, puede añadirse una cantidad equivalente de
ácido mineral o un ácido orgánico al medio de reacción. La
30 reacción puede transcurrir en ausencia de un disolvente,

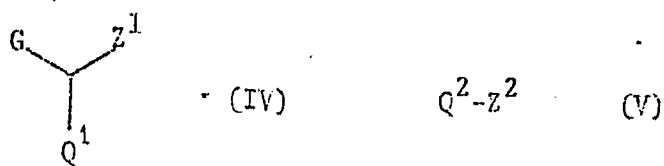
1 pero deseablemente se utiliza un disolvente inerte que es
preferiblemente polar tal como agua o una mezcla de agua
con acetona, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o un
alcohol inferior tal como etanol, o aquél puede ser un hi-
5 drocarburo, un éter o un hidrocarburo halogenado tal como
cloroformo. Si se desea, por ejemplo si no se utiliza ningún
disolvente, la reacción puede activarse por calentamiento
de los reactivos.

10 Condiciones de reacción similares pueden utilizar
se cuando se usa un isocianato de alcohol, excepto que es
innecesario proporcionar una cantidad equivalente de ácido,
en forma de una sal de adición de ácido o en cualquier otra
forma, en los reactivos.

15 En lugar de utilizar un cianato o isocianato, un
compuesto de fórmula (III) se puede hacer reaccionar con
urea, nitrourea o una N-alcoholurea, según sea apropiado.
No es esencial un disolvente, pero si se desea puede utili-
zarse un disolvente inerte tal como uno de los mencionados
arriba, y la reacción se efectúa preferiblemente a una tem-
20 peratura elevada, por ejemplo de 100° a 125°C, pero pueden
emplearse temperaturas de hasta 150°C.

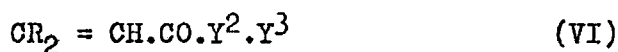
25 En la síntesis arriba descrita, los compuestos in-
termedios de fórmula (II) no necesitan ser aislados de la
mezcla de reacción, y pueden convertirse directamente en los
compuestos de fórmula (I) en las condiciones de reacción des-
critas.

30 Un compuesto intermedio de fórmula (III) se puede
preparar convenientemente por reacción de un compuesto de
fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V)



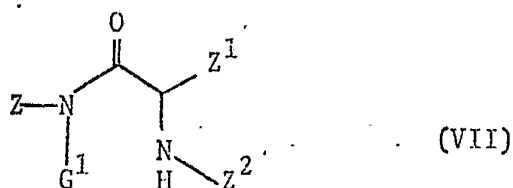
5 donde G, Z¹ y Z² son como se define en la fórmula (III), uno de Q¹ y Q² es amino y el otro es halógeno, preferiblemente bromo. La reacción se puede llevar a cabo por calentamiento en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte tal como etanol.

10 Los compuestos de fórmula (III), en la que Z² es -Y-Y¹-Y²-Y³ cuando Y¹ es carbonilo se pueden preparar también por reacción de una amina de fórmula (IV) en la que Q¹ es amino con una cetona insaturada de fórmula (VI)



15 donde Y² e Y³ tienen el mismo significado que en la fórmula (III); efectuándose la reacción en presencia o en ausencia de un disolvente inerte, y a la temperatura ambiente u opcionalmente con calentamiento.

20 Las hidantoínas de fórmula (I) se pueden preparar también por ciclización de un compuesto de fórmula (VII)

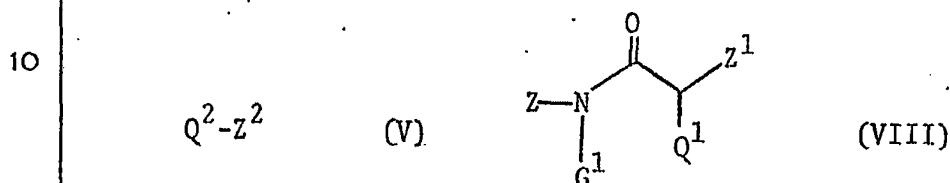


25 donde Z, Z¹ y Z² son como se define en la fórmula (I) y G¹ es carboxilo o un derivado reactivo del mismo tal como alcóxicarbonilo, p.ej. etóxicarbonilo. Los compuestos

30

1 de fórmula (VII) se pueden ciclisar en condiciones simila-
 res a las de un compuesto de fórmula (II), y convenientemen-
 te el método elegido para preparar un compuesto de fórmula
 (VII) se selecciona de tal modo que las condiciones de reac-
 5 ción reinantes permitan la ciclización espontánea.

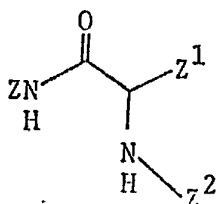
Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula
 la (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto
 de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VIII)



15 donde uno de Q^1 y Q^2 es halógeno, preferiblemente
 cloro o bromo, y el otro es amino y cada uno de Z , Z^1 , Z^2 y
 G^1 tienen el mismo significado que en la fórmula (VII). La
 reacción puede efectuarse por mezclado de los reactivos u
 opcionalmente se utiliza un disolvente inerte y se calien-
 ta la mezcla. Disolventes adecuados incluyen alcoholes, éte-
 20 res, hidrocarburos e hidrocarburos halogenados.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse,
 a su vez, haciendo reaccionar un derivado de ácido car-
 bámico apropiado, por ejemplo un alcoholéster, con un com-
 puesto de fórmula (IV), utilizando métodos conocidos por
 25 los expertos en la técnica.

En un método afín a los descritos anteriormente
 en esta memoria, las hidantoínas de fórmula (I) pueden pre-
 pararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



5

donde cada uno de Z, Z¹ y Z² tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con un derivado de ácido carbónico. Puede emplearse cualquier derivado de ácido carbónico conocido por los expertos en la técnica que sea apropiado, por ejemplo fosgeno, carbonato de difenilo o un haloformiato de alcohol tal como cloroformiato de etilo. La reacción se efectúa deseablemente en presencia de una base, por ejemplo una amina tal como trietilamina o diisopropil-etilamina, y utilizando un disolvente aprotónico inerte tal como tolueno, dimetilformamida o un éter tal como éter dietílico. La reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente, pero si se desea puede calentarse la mezcla de reacción.

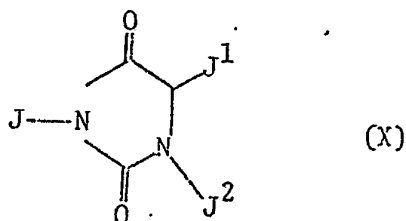
15

Los compuestos intermedios de fórmula (IX) se pueden preparar utilizando métodos análogos a los descritos arriba para la preparación de compuestos de la fórmula (III).

20

Las hidantoínas de fórmula (I) en la que Z es alcohol se pueden preparar también por alcoholación, utilizando un agente de alcoholación que puede designarse como un derivado éster reactivo de un alcohol J³.OH, de un compuesto de fórmula (X)

25



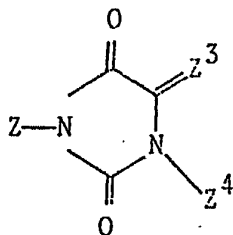
30

1 donde J es hidrógeno o alcoholo, J^1 es hidrógeno
ó Z^1 , J^2 es hidrógeno ó Z^2 y J^3 es alcoholo, Z^1 ó Z^2 , con
la condición de que uno de J, J^1 y J^2 es hidrógeno y J^3 no
tiene el mismo valor que J, J^1 ó J^2 ; en la definición de J^1 ,
5 J^2 y J^3 , cada uno de Z^1 y Z^2 tiene el mismo significado que
en la fórmula (I). Derivados éster reactivos adecuados in-
cluyen cloruro, bromuro, yoduro y sulfonatos, tales como p-
-toluensulfonato, metanosulfonato y bencenosulfonato. La al-
coholación puede efectuarse utilizando condiciones de reac-
10 ción que son conocidas en la técnica como adecuadas, por
ejemplo en presencia de una base tal como un hidruro de me-
tal alcalino, una amida de metal alcalino, o un alcóxido de
metal alcalino, típicamente hidruro de sodio o un alcóxido
de sodio, p.ej. metóxido de sodio.

15 La reacción se lleva a cabo convenientemente en
un disolvente inerte que actúa simplemente como un diluyen-
te de los reactivos tal como tolueno, dioxano, éter, dime-
tilformamida, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo o ace-
tonitrilo, o cuando la base es un alcóxido de metal alcali-
20 no, entonces puede utilizarse el alcohol correspondiente.

Se apreciará que los compuestos intermedios de fó-
mula (X) en la que J es hidrógeno son también compuestos de
fórmula (I) y pueden prepararse por uno de los métodos que
antecedan. Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse
adicionalmente por adaptación de métodos ya conocidos en la
25 técnica (véase, por ejemplo, Chemical Reviews (1950) 46,
págs. 403-425).

Una preparación adicional de los compuestos de fó-
mula (I) es por reducción de un compuesto insaturado corres-
pondiente de fórmula (XI)

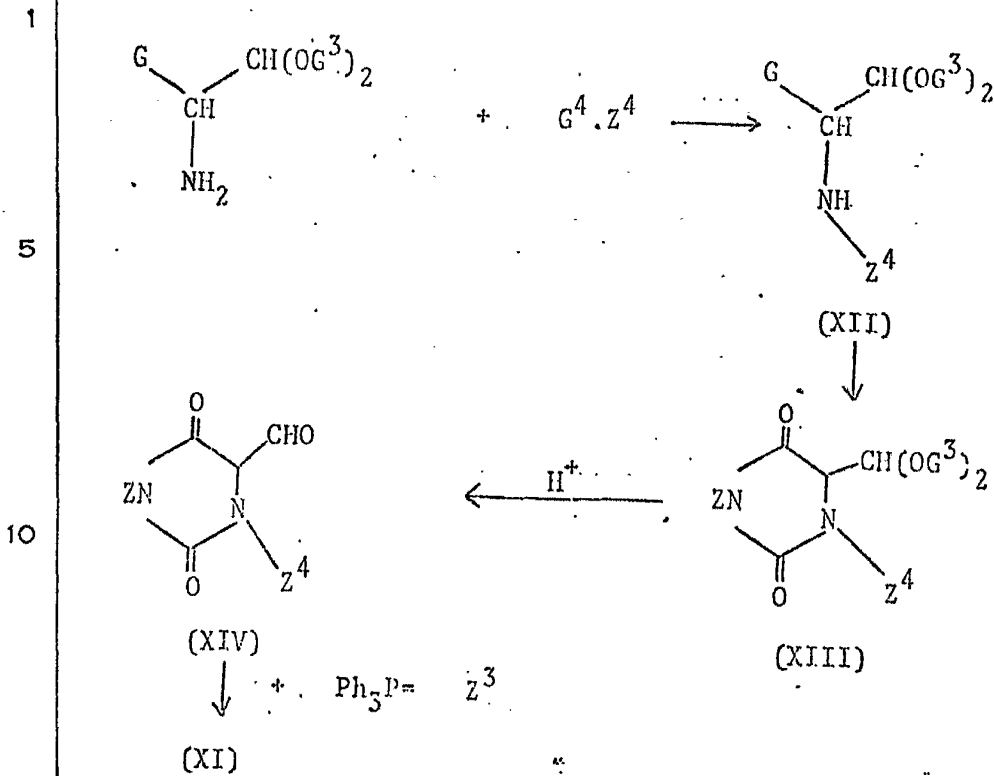


(XI)

donde, o bien Z^3 es $=CR-CH_2-Y^1-Y^2-Y^3$ y Z^4 es $-CH_2-X-X^1-X^2$, o bien Z^3 es $=CH-X-X^1-X^2$ y Z^4 es $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$ en los que cada uno de R, X a X^2 e Y a Y^3 son como se define en la fórmula (I), con un agente reductor adecuado.

Un agente reductor adecuado es cloruro estannoso, el cual puede emplearse como una solución acuosa opcionalmente en presencia de ácido mineral diluido, o bien se puede efectuar una hidrogenación catalítica en presencia de, por ejemplo, níquel Raney, platino, paladio, rutenio o rodio. La elección del agente reductor en una situación dada vendrá, por supuesto, dictada por la presencia de otros grupos reactivos en la molécula que puedan ser en sí mismos susceptibles de reducción.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse por la serie de reacciones siguiente:



En las fórmulas anteriores, Z, Z³, Z⁴ y G tienen los mismos significados que en las fórmulas (XI) y (III) respectivamente, G³ es alcoholo, por ejemplo n-butilo y G⁴ es halógeno tal como bromo. La formación de (XIII) es análoga al cierre de anillo en que está implicado un compuesto de fórmula (II), y los compuestos de fórmula (XIV) se preparan utilizando un ácido mineral concentrado tal como ácido clorhídrico.

Los tetrazoles de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes en los que el grupo -X² está reemplazado por

$$\begin{array}{c}
 -\text{C} = \text{N} \\
 | \quad | \\
 \text{X}^4 \quad \text{X}^3
 \end{array}$$

donde X³ y X⁴ forman juntos un enlace (nitrilo), X³ es hidrógeno o alcoholo y X⁴ es alcoxi (imidoéster), alcoholitio (imidotioéster), -NH-NH₂ (amidrazona), o amino (emidino),

1 o bien X^3 es hidroxilo y X^4 es amino (amidoxima). La reac-
ción se lleva a cabo preferiblemente en un medio líquido po-
lar aprotónico tal como dimetilformamida utilizando una sal
de un ácido hidrazoico, p.ej. azida de sodio. Sin embargo,
5 cuando X^2 se reemplaza por una amidina o amidrazona, un
reactivo adecuado es el ácido nitroso. Si se hace reaccio-
nar una amidina con ácido nitroso, entonces se requiere la
reducción del producto intermedio de nitrosación, con o sin
aislamiento previo, utilizando por ejemplo amalgama de so-
10 dio, para dar el tetrazol correspondiente. El precursor de
tetrazol puede obtenerse por métodos bien conocidos; por
ejemplo el nitrilo puede obtenerse por deshidratación de
la amida correspondiente.

Los alcoholes de fórmula (I) en la que X^2 es hi-
15 droximetileno se pueden obtener también por reducción con
un agente reductor apropiado del correspondiente ácido, és-
ter, haluro de ácido, anhídrido de ácido o aldehído. El
agente reductor apropiado dependerá del substrato particu-
lar, pero reactivos que pueden utilizarse son sodio en eta-
20 nol. En particular, un ácido carboxílico puede, por ejemplo,
convertirse en un anhídrido mixto correspondiente con clo-
roformiato de etilo en presencia de una base tal como trie-
tilamina, y subsiguientemente puede reducirse al alcohol
utilizando borohidruro de sodio. Análogamente, un éster
25 puede reducirse al alcohol utilizando hidruro de diisobu-
til-aluminio en un disolvente inerte tal como éter o un hi-
drocarburo tal como hexano o benceno. Tales alcoholes se
pueden preparar también por hidrogenación catalítica.

Alternativamente, los alcoholes de fórmula (I) en
30 la que X^2 es hidroximetileno se pueden preparar por hidró-

1 lisis de un haluro correspondiente con un reactivo apropiado. Para este fin puede utilizarse un hidróxido, por ejemplo, un álcali acuoso o una suspensión de óxido de plata en agua.

5 En la síntesis de hidantoínas de fórmula (I) que tienen un grupo hidroxilo en una cadena lateral, puede ser deseable proteger éste durante el curso de la reacción. Esto puede hacerse fácilmente de un modo conocido utilizando un grupo protector tal como acilo, aroílo, tetrahidropirran-2-ilo, 1-etoxietilo o aralcoholo, por ejemplo bencilo.

10 La separación de los grupos protectores puede realizarse por métodos apropiados conocidos por los expertos en la técnica; por ejemplo, un grupo acilo puede separarse por hidrólisis ácida o básica, y un grupo bencilo por escisión reductora.

15 Adicionalmente, una cetona de fórmula (I) en la que Y^1 es carbonilo puede convertirse en el alcohol secundario correspondiente por reducción con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio. Asimismo, un alcohol de fórmula (I) en la que Y^1 es $-CH.OH-$ puede oxidarse a la cetona correspondiente utilizando reactivo de Jones, dicromato ácido o cualquier otro reactivo adecuado.

20 Análogamente, cuando los compuestos de fórmula (I) tienen un enlace $-C\equiv C-$ ó $-CH=CH-$, éstos pueden convertirse por técnicas de hidrogenación convencionales, por ejemplo utilizando un catalizador de tipo Lindlar o Adams, para dar los compuestos correspondientes etilénicos o saturados, según sea apropiado.

25 Las hidantoínas de fórmula (I) tienen un átomo de carbono asimétrico en la posición 5, y un centro asimétrico adicional está presente en aquellos compuestos en los que

30

1 Y¹ incluye un grupo hidroxilo. Por esta razón, tales alco-
holes existen como cuatro isómeros que son separables por
cromatografía en capa delgada o por cromatografía en fase
5 líquida de alta selectividad, para dar dos diastereoisóme-
ros, cada uno de los cuales es una mezcla racémica de dos
isómeros. Cuando se separan los diastereoisómeros, un dias-
tereoisómero puede convertirse en una mezcla de los cuatro
isómeros por tratamiento con una base, tal como un hidróxi-
do de metal alcalino, y subsiguientemente puede volver a se-
10 pararse para proporcionar dos diastereoisómeros. El empleo
repetido de esta técnica permite la conversión eficaz de un
diastereoisómero en el otro; esto puede ser deseable cuando
un diastereoisómero tiene una actividad biológica preferida
a la del otro.

15 Los correspondientes alcoholes de fórmula (III)
existen también en cuatro formas isómeras. Si se desea, és-
tas pueden separarse en dos epímeros, y la subsiguiente ci-
clización a un compuesto de la fórmula (I) retiene la confi-
guración estereoquímica.

20 En todos los procedimientos químicos que antece-
den, es evidente, por supuesto, que la elección del reactivo
vendrá dictada en parte por los grupos funcionales presentes
en el sustrato, y en caso necesario deberán utilizarse reac-
tivos que tengan una selectividad de acción apropiada.

25 Las hidantoínas de fórmula (I) son valiosas por
tener propiedades farmacológicas relacionadas con las de las
prostaglandinas naturales; esto es, que las hidantoínas mi-
metizan o exhiben antagonismo frente a los efectos biológi-
cos de miembros de la serie de las prostaglandinas (PG) "A",
30 "B", "C", "D", "E" y "F". Por ejemplo, se ha encontrado que

1 las hidantoínas de fórmula (I) mimetizan el efecto antiagregatorio de PGE, sobre las plaquetas de la sangre, y exhiben antagonismo frente a la contracción inducida por PGE₂ ó PGF₂ sobre los músculos lisos tomados del estómago de la rata, 5 el colon de la rata, el recto del pollo y la tráquea del cobaya. En general, se han observado propiedades antagonistas, opuestas a las miméticas, cuando se utilizan dosis mayores de las hidantoínas. El perfil farmacológico, por el que se entienden las actividades relativas, miméticas o antagonistas, comparado con las prostaglandinas naturales, 10 variará por supuesto dependiendo de la hidantoína específica que se considere.

Debido a sus propiedades relacionadas con las de las prostaglandinas, las hidantoínas de fórmula (I) son útiles en la caracterización y diferenciación farmacológica 15 de las actividades biológicas de las prostaglandinas naturales y sus "receptores". La comprensión adicional de la función fisiológica de las prostaglandinas es, por supuesto, valiosa en la investigación de sustancias terapéuticas nuevas y mejoradas. 20

Las hidantoínas de fórmula (I) son también valiosas como agentes terapéuticos. En particular, hidantoínas tales como las descritas previamente por tener un potente efecto anti-agregatorio sobre las plaquetas de la sangre son útiles siempre que se desee inhibir la agregación de las 25 plaquetas o reducir el carácter adhesivo de las plaquetas, y pueden utilizarse para tratar o prevenir la formación de trombos en los mamíferos, con inclusión del hombre. Por ejemplo, los compuestos son útiles en el tratamiento y la prevención de los infartos de miocardio, para tratar y pre- 30

1 venir las trombosis, para favorecer la permeabilidad de los
injertos vasculares subsiguientemente a la cirugía, y para
tratar las complicaciones de la arterioesclerosis y condi-
5 ciones tales como la aterosclerosis, los defectos de coa-
gulación de la sangre debidos a la lipemia, y otros estados
clínicos en los que la etiología básica está asociada con
el desequilibrio de los lípidos o la hiperlipidemia. Un em-
pleo adicional de tales compuestos es como aditivo para la
sangre y otros fluidos que se utilizan en la circulación y
10 perfusión extracorpórea artificiales de porciones del cuer-
po aisladas.

Un grupo de compuestos que se han encontrado par-
ticularmente valiosos como inhibidores de la agregación de
las plaquetas son aquéllos de fórmula (I) en los que Z es
15 hidrógeno; Z¹ es carboxialcoholeno en el que el resto de
alcoholeno tiene 3 a 9 átomos de carbono; y Z² es un grupo
-(CH₂)₂.CH.OH.Y².Y³ donde Y² es alcoholeno ramificado que
tiene un átomo de carbono terciario adyacente al carbono
sustituido con hidroxilo e Y³ es como se define en la fór-
20 mula (I). Dentro de este grupo de compuestos, se han encon-
trado especialmente activos aquéllos en los que Z¹ es carbo-
xihexilo e Y³ es cicloalcoholo que tiene 4 a 7 átomos de
carbono.

Se ha encontrado también que las hidantoínas de
25 fórmula (I) causan la relajación de los músculos lisos vas-
culares en una forma similar a como lo hacen los miembros
de la serie de las prostaglandinas "A" y "E". Ejemplos de
tales compuestos son 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-di-
metil-octil)hidantoína y 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-
30 -dimetil-5-fenilpentil)hidantoína. Los compuestos que rela-

1 jan los músculos lisos vasculares son capaces de inducir la
vasodilatación y por esta razón tienen propiedades antihi-
pertensivas y son útiles para rebajar la tensión sanguínea
en los mamíferos, con inclusión del hombre, y pueden utili-
5 zarse solos o en combinación con un agente bloqueante β -adre-
noceptor u otra sustancia antihipertensiva para el tratamien-
to de todos los grados de hipertensión incluyendo las hiper-
tensiones esencial, maligna y secundaria.

10 El compuesto 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-
-dimetiloctil)hidantoína mimetiza también el efecto de la
PGE₁ antagonista de la bronco-constricción inducida por la
histamina. Las hidantoínas de fórmula (I) que tienen esta
propiedad pueden utilizarse en el tratamiento o la profila-
xis del asma bronquial y la bronquitis al aliviar la bronco-
15 constricción asociada con este estado.

Las hidantoínas de fórmula (I), tales como 5-(6-
-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocil)-hidantoína, 5-(6-carboxi-
hexil)-3-metil-1-(3-oxooctil)hidantoína, 5-(6-carboxihexil)-
-1-(3-oxooctil)hidantoína y 5-(6-carboxihexil)-1-(4-fenoxi-
20 butil)hidantoína, que inhiben la secreción de ácido gástri-
co inducida por la pentagastrina y reducen la formación de
lesiones gástricas inducidas por la aspirina en las ratas,
son útiles para reducir la secreción gástrica excesiva, re-
ducir y evitar la formación de úlceras gastro-intestinales,
25 y acelerar la curación de tales úlceras cuando están ya pre-
sentes en el tracto gastro-intestinal, tanto si tales úlce-
ras surgen espontáneamente o como componentes de síndromes
de adenomas poliglandulares.

30 Se ha encontrado que las infusiones intravenosas
de ciertas hidantoínas de fórmula (I), típicamente 5-(6-car-

1 boxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantofna, a los perros incre-
mentan el volumen de orina, lo cual indica una utilidad po-
tencial para tales compuestos como agentes diuréticos, los
usos de los cuales incluyen el tratamiento del edema, por
5 ejemplo el edema asociado con los fallos cardíacos, la insu-
ficiencia del hígado o la insuficiencia renal en el hombre
u otros mamíferos.

Una utilización adicional de las hidantoínas de
fórmula (I) que mimetizan los efectos sobre la musculatura
10 lisa del útero de PGE_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$ es como agentes antifertili-
dad, en particular como agentes abortivos.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) reque-
rida para alcanzar el efecto biológico deseado dependerá,
por supuesto, de cierto número de factores, por ejemplo el
15 compuesto específico seleccionado, el uso para el que se
destina, el modo de administración, y el paciente que lo re-
ciba. En general, puede esperarse que una dosis diaria esté
comprendida dentro del intervalo de 1 μg a 20 mg por kilo-
gramo de peso corporal. Por ejemplo, una dosis intravenosa
20 puede estar comprendida dentro del intervalo que va desde
5 μg a 1 mg/kg, que puede administrarse convenientemente co-
mo una infusión comprendida entre 0,01 y 50 μg por kilogra-
mo y por minuto. Los fluidos de infusión adecuados para es-
te fin pueden contener desde 0,001 a 100, por ejemplo desde
0,01 a 10 μg por mililitro. Las dosis unitarias pueden con-
25 tener desde 10 μg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I);
por ejemplo las ampollas para inyección pueden contener des-
de 0,01 a 1 mg, y las formulaciones de dosis unitarias admi-
nistrables oralmente tales como tabletas o cápsulas pueden
30 contener desde 0,1 a 50, por ejemplo de 2 a 20 mg.

1 Más específicamente, cuando un compuesto de fórmula
la (I) se utiliza para inhibir la agregación de las plaquet-
tas, generalmente es deseable alcanzar una concentración en
el líquido apropiado, tanto si éste es la sangre de un pa-
5 ciente como si se trata de un fluido de perfusión, de apro-
ximadamente 1 μ g a 10 mg, por ejemplo desde 10 μ g a 1 mg,
por litro.

Las dosis arriba mencionadas se refieren a los áci-
dos, amidas, ésteres, alcoholes y tetrazoles de fórmula (I);
10 si se utiliza una sal, la dosis debe tomarse como referida
al anión correspondiente.

Para uso en el tratamiento o la profilaxis de las
condiciones a que se ha hecho referencia arriba, si bien
los compuestos de hidantoína pueden utilizarse como el com-
15 puesto químico bruto, aquéllos se presentan preferiblemente
con un vehículo aceptable de los mismos como formulación
farmacéutica. El vehículo tiene que ser, por supuesto, "acep-
table" en el sentido de ser compatible con los otros ingre-
dientes de la formulación y no perjudicial para el organis-
mo del paciente que haya de recibirlo. El vehículo puede ser
20 un sólido o un líquido, y preferiblemente se formula con un
compuesto de hidantoína como formulación de dosis unitaria,
por ejemplo una tableta, la cual puede contener desde 0,05%
a 95% en peso del compuesto de hidantoína. Otras sustancias
25 farmacológicamente activas pueden estar presentes también
en formulaciones de la presente invención como se ha indica-
do arriba. Los compuestos de hidantoína pueden incorporarse
en las formulaciones bien sea en forma del ácido o de la sal
o éster de los mismos, y las formulaciones pueden prepararse
30 por cualquiera de las bien conocidas técnicas de farmacia

1 consistentes esencialmente en el mezclado de los componentes de la formulación.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica (bucal, p.ej. sublingual),
5 parenteral (es decir subcutánea, intramuscular y endovenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y severidad del estado que se esté tratando, y de la naturaleza del compuesto de hidantoína.

Las formulaciones adecuadas para administración
10 oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, rótulas o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto de hidantoína; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; como una
15 emulsión de aceite en agua; o como una emulsión líquida de agua en aceite. Tales formulaciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de la farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto de hidantoína con el vehículo que constituye uno o más
20 ingredientes accesorios. En general, aquéllas se preparan mezclando uniforme e íntimamente el compuesto de hidantoína con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto para darle la presentación deseada. Por ejemplo, una tableta puede
25 prepararse por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto de hidantoína, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse por compresión, en una máquina adecuada, del compuesto de hidantoína en una forma que fluye libremente tal como
30 un polvo o gránulos opcionalmente mezclados con un agluti-

1 nante, lubricante, diluyente inerte, y/o con uno o más agen-
tes tensioactivos o dispersantes. Las tabletas moldeadas se
pueden preparar por moldeo en una máquina adecuada del com-
puesto de hidantoína pulverizado humedecido con un diluyen-
5 te líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para administración
bucal (sublingual) incluyen rótulas que comprenden un com-
puesto de hidantoína en una base provista de sabor, usual-
mente sacarosa y goma arábica o tragacanto; y pastillas que
10 comprenden un compuesto de hidantoína en una base inerte tal
como gelatina y glicerina; o sacarosa y goma arábica.

Las formulaciones de la presente invención adecua-
das para la administración parenteral comprenden convenientemente
preparaciones acuosas estériles de un compuesto de
15 hidantoína, las cuales preparaciones son preferiblemente iso-
tónicas con la sangre del individuo al que estén destinadas.
Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía
intravenosa, aunque la administración puede efectuarse
también por medio de inyección subcutánea o intramuscular.
20 Tales preparaciones pueden prepararse convenientemente por
mezclado del compuesto de hidantoína con agua, seguido por
esterilización del producto y modificación del mismo para
hacerlo isotónico con la sangre.

Las formulaciones adecuadas para administración
25 rectal se presentan preferiblemente como supositorios de do-
sis unitaria. Estos se pueden preparar por mezcla del com-
puesto de hidantoína con uno o más de los vehículos sólidos
convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y conformación
de la mezcla resultante.

30 Se apreciará por lo que antecede, que el objeto de

1 las reivindicaciones de la presente invención puede compren-
der cualquier característica nueva descrita en esta memoria,
principal y no exclusivamente, por ejemplo:

5 (a) Los nuevos compuestos de fórmula (I) como se
han definido anteriormente en esta memoria.

(b) Un método para la preparación de los nuevos
compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente
en esta memoria.

10 (c) Una formulación farmacéutica que comprende un
compuesto de fórmula (I) en asociación con un vehículo far-
macéuticamente aceptable para el mismo, y métodos para la
preparación de tales formulaciones.

15 (d) Un método para rebajar la tensión sanguínea
en un mamífero con inclusión del hombre, que comprende la
administración al mamífero de una cantidad efectiva y no tó-
xica de un compuesto de fórmula (I).

20 (e) Un método para el tratamiento o la profilaxis
de la trombosis en un mamífero o en un tejido de mamífero,
con inclusión del hombre, que comprende la administración de
una cantidad no tóxica y efectiva como anti-trombótica de un
compuesto de fórmula (I).

25 (f) Un método para inducir la vasodilatación en
un mamífero, con inclusión del hombre, que comprende la ad-
ministración a dicho mamífero de una cantidad no tóxica y
efectiva como vasodilatadora de un compuesto de fórmula (I).

30 (g) Un método para el tratamiento o la profilaxis
de lesiones gástricas en un mamífero con inclusión del hombre,
que comprende la administración a dicho mamífero de una can-
tidad no tóxica y efectiva como profiláctica o terapéutica
de un compuesto de fórmula (I).

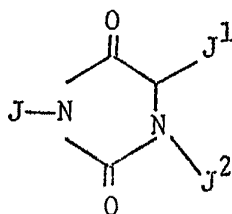
1 (h) Un método para inducir la broncodilatación en
un mamífero, con inclusión del hombre, que comprende la ad-
ministración a dicho mamífero de una cantidad no tóxica y
efectiva como broncodilatadora de un compuesto de fórmula
5 (I).

(i) Un método para el tratamiento o la profilaxis
de un estado alérgico en un mamífero, con inclusión del
hombre, que comprende la administración a dicho mamífero de
una cantidad no tóxica y efectiva como profiláctica o tera-
10 péutica de un compuesto de fórmula (I).

(j) Un método de inducir el aborto de un feto en
un mamífero con inclusión de los seres humanos, que compren-
de la administración a dicho mamífero de una cantidad no tó-
xica y efectiva como abortiva de un compuesto de fórmula
15 (I).

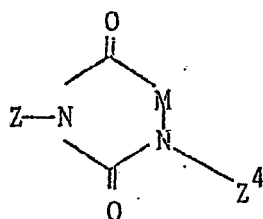
(k) Un método de inducir la infertilidad en un ma-
mífero con inclusión de los seres humanos que comprende la
administración a dicho mamífero de una cantidad no tóxica y
efectiva como anticonceptiva de un compuesto de fórmula (I).

20 (l) Un compuesto de la fórmula



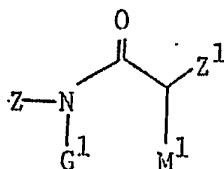
25 en la que dos de J, J¹ y J² son iguales que dos de Z, Z¹ y
Z² como se han definido anteriormente en la fórmula (I) res-
pectivamente, y el otro es hidrógeno.

30 (m) Un compuesto de la fórmula



en la que M representa $>C=Z^3$, $>CH-CHO$ ó $>CH-CH(OG^3)_2$ y Z, Z^3 , Z^4 y G^3 son como se ha definido anteriormente en las fórmulas (XI) y (XII) respectivamente.

(n) Un compuesto de la fórmula



en la que M^1 representa $-Q^1$, como se define en la fórmula (VIII), ó $-NH-Z^2$ y Z, Z^1 , Z^2 y G^1 son como se define en la fórmula (VII), excepto que G^1 puede ser también hidrógeno.

EJEMPLO 1 - Preparación de 5-(6-carboxihexil)-1--(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenilpentil)hidantoína

A. 2-Aminononanodioato de dietilo

Se disolvieron acetamidomalonato de dietilo (16,7 g) y 7-bromoheptanoato de etilo (16,6 g) en etóxido sódico etanólico (preparado a partir de sodio (1,51 g) y etanol absoluto (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 27 horas. La solución enfriada se vertió en agua de hielo, el producto se extrajo en éter, y el extracto seco se evaporó para dar acetamido-(6-etoxicarbonilhexil)malonato de dietilo bruto como un aceite de color amarillo pálido, δ 2,2(3H, singulete, $-COCH_3$), 4,17 (6H, multiplete, 3 x $-OCH_2-CH_3$).

1 Esta amida se calentó a reflujo con ácido clorhídrico con-
centrado (111 ml) durante 5,5 horas, la solución enfriada
se lavó con éter, y la capa acuosa se decoloró con carbón ve-
getal activado y se evaporó a sequedad bajo vacío. El vi-
5 drio incoloro residual se disolvió en la cantidad mínima de
etanol absoluto y se añadió gota a gota a una mezcla agita-
da y enfriada (-10°C) de etanol absoluto (125 ml) y cloruro
de tionilo (15,7 g). La solución resultante se dejó aparte
a la temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a re-
10 flujo durante 1,5 horas, se enfrió, y se vertió en agua de
hielo, ajustando el pH a 9 con hidróxido de sodio acuoso.
La mezcla se extrajo con éter, y el extracto seco se concen-
tró y se destiló, dando 2-aminononanodioato de dietilo (ren-
dimiento del 55%) como un aceite incoloro, punto de ebulli-
15 ción 114-115°C/0,02-0,03 mm).

B. 2-[4,4-Dimetil-3-oxo-fenilpentil]amino nona-
nodioato de dietilo

Se añadió gota a gota a 2-aminononanodioato de die-
tilo (5,18 g) 4,4-dimetil-5-fenilpent-1-en-3-ona (3,95 g)
20 con enfriamiento y agitación. La mezcla se dejó en reposo a
la temperatura ambiente durante 21 horas, para dar 2-[4,4-
-dimetil-3-oxo-5-fenilpentil]amino nonanodioato de dietilo.

C. 2-[3-Hidroxi-4,4-dimetil-5-fenilpentil]amino nona-
nonanodioato de dietilo

25 La cetona bruta anterior (5,1 g) se disolvió en
etanol absoluto (70 ml) y la solución se agitó en un baño de
hielo durante la adición gradual de borohidruro de sodio
(380 mg). La solución se agitó en el baño de hielo durante
10 minutos adicionales y luego se dejó en reposo a la temp-
30 ratura ambiente durante 5 horas. Se evaporó la mayor parte

1 del alcohol, se añadió agua, y se acidificó la solución a
pH 6. El aceite insoluble se extrajo con éter, y la solu-
ción etérea se secó y se evaporó para dejar 2-(3-hidroxi-
-4,4-dimetil-5-fenilpentil)amino]nonanodioato de dietilo
5 como un aceite amarillo pálido que se utilizó sin purifica-
ción ulterior.

D. 5-(6-Etoxicarbonil-hexil)-1-(3-hidroxi-4,4-di-
metil-5-fenilpentil)hidantoína y el ácido correspondiente

Una solución del alcohol anterior (8,45 g) en ete-
10 nol (37,6 ml) y ácido clorhídrico 2N (18,8 ml) se agitó y
se enfrió en hielo durante la adición gota a gota de una so-
lución de cianato de potasio (3,05 g) en agua (5,6 ml). La
mezcla se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante
18 horas, se evaporó después el alcohol, se añadió agua y
15 el aceite insoluble se extrajo con éter. La solución etérea
seca se evaporó para dejar un aceite viscoso que se calentó
en un baño de vapor durante 6 horas para dar 5-(6-etoxicar-
bonilhexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenilpentil)hidantoí-
na como un aceite viscoso amarillo pálido.

20 Se añadió este éster a una mezcla de hidróxido de
sodio 2N (25 ml) y agua (60 ml), y la solución turbia resul-
tante se dejó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La
solución se lavó con éter, y la solución alcalina transpa-
rente se acidificó con ácido clorhídrico 2N, después de lo
25 cual se extrajo con éter el aceite precipitado. La evapora-
ción de la solución etérea seca dió un aceite viscoso (6,8
g) que se sometió a cromatografía en una columna de gel de
sílice para dar 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-
-5-fenilpentil)-hidantoína como un aceite viscoso incoloro
30 que solidificó, punto de fusión aproximado 115°C, con con-

1 tracción desde aproximadamente 90°C, que era una mezcla de
diastereómeros. La recristalización varias veces en una mez-
cla de acetato de etilo y gasolina ligera (punto de ebulli-
ción 60-80°C) dió uno de los diastereómeros en forma de agu-
5 jas pequeñas, punto de fusión 133-137°C.

EJEMPLO 2 - Preparación de 5-(6-carboxihexil)-1-
-(3-hidroxiocetil)hidantoína

10 A. 2-[3-(Tetrahidropiran-2-iloxi)octilamino]-
nonanodioato de dietilo

Se añadió gota a gota bromuro de hidrógeno etéreo
seco, preparado a partir de éter (200 ml) y bromuro de hi-
drógeno (26,8 g) a 0°C, a una solución agitada de acroleína
(19,15 g) en éter (100 ml) enfriada a -25°C. La mezcla agi-
15 tada se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, se dejó
que se calentase a 0°C, se agitó durante 1 hora a 0°C y se
añadió luego gota a gota a bromuro de pentil magnesio eté-
reo [preparado a partir de 1-bromopentano (54 g), magnesio
(8,8 g) y éter (120 ml)], manteniendo un reflujo constante.

20 La mezcla de reacción se descompuso con cloruro de amonio
acuoso saturado y se extrajo con éter, y el extracto seco
se concentró y se destiló, dando 1-bromo-3-hidroxiocetano en
forma de un aceite incoloro, punto de ebullición 68,5-72,5°C/
0,08 mm. Una solución de este bromo-alcohol (20,9 g) en di-
25 hidropirano (17,0 g), se trató con ácido p-toluenosulfónico
(500 mg) en un poco de éter, se dejó aparte a la temperatu-
ra ambiente durante 18 horas, y se lavó con bicarbonato de
sodio acuoso. La capa orgánica se percoló a través de síli-
ce en éter/hexano 1:9, y el disolvente se separó a vacío,
30 dando 1-bromo-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)octano como un acei

1 te incoloro, δ 0,88 (3H, triplete, $-\text{CH}_3$) y 4,62 (1H, ancho,
-O-CHR-O-). Una solución de este compuesto intermedio de tetra-
trahidropiraniolo (15,0 g) y 2-aminononanodioato de dietilo
5 (13,0 g) en etanol absoluto (100 ml) se calentó a reflujo
durante 18 horas, se separó el etanol a vacío, y el residuo
se diluyó con agua que contenía un ligero exceso de carbo-
nato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano, se
secó el extracto sobre sulfato de sodio y se evaporó, y el
residuo se purificó por cromatografía en columna sobre síli-
10 ce en hexano/éter 1:4, dando 2-[3-(tetrahidropiran-2-ilo-
xi)octilamino]nonanodioato de dietilo como un aceite vis-
coso incoloro, δ 0,88 (3H, triplete $-\text{CH}_3$), 2,28 (2H, triple-
te, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$), 2,61 (2H, multiplete, $-\text{CH}_2-\text{N}$), 3,20 (1H,
triplete, $\text{N}-\text{CHR}-\text{CO}_2\text{Et}$), 4,13 (4H, multiplete, $2 \times -\text{O}-\text{CH}_2-$
15 $-\text{CH}_3$), 4,60 (1H, ancho $-\text{O}-\text{CHR}-\text{O}-$).

El aminodiéster anterior se preparó alternativa-
mente del modo siguiente. Se mezclaron lentamente 2-aminono-
nanodioato de dietilo (10,40 g) y oct-1-en-3-ona (5,04 g) a
0°C con agitación, y se dejaron aparte a la temperatura
20 ambiente durante 3 horas, dando 2-(3-oxooctilamino)nonano-
odioato de dietilo como un aceite incoloro, δ 2,3 (4H, mul-
tiplete, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ y $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 3,16 (1H, triplete,
 $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CHR}-\text{N}$), 4,11 (2H, cuartete, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4,17 (2H,
cuartete, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Una solución agitada de esta cetona
25 (13,5 g) en etanol absoluto (140 ml) se trató gota a gota
a 0°C con borohidruro de sodio (665 mg) en etanol absoluto
(70 ml), se dejó después durante 3,5 horas a la temperatura
ambiente, y se concentró a 40°C a vacío. El residuo, disuel-
to en agua, se llevó a pH 5 con ácido clorhídrico N y se
30 extrajo a fondo con cloroformo; el extracto se lavó con

1 agua, se secó, y se evaporó, dando 2-(3-hidroxi-octilamino)-
nonanodicoato de dietilo como un aceite incoloro. Sin purifi-
cación ulterior, se disolvió éste último en dihidropirano
5 (14,0 ml), se trató con éter (10 ml) seguido por ácido p-to-
luensulfónico (6,72 g) en porciones, y se dejó aparte a la
temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reac-
ción se diluyó con éter, se lavó con carbonato de sodio acu-
so y a continuación con agua, se secó, y se evaporó, y el
10 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre síli-
ce en hexano/éter 1:4, dando 2-[3-(tetrahidropiran-2-ilo-
xi)octilamino]nonanodicoato de dietilo idéntico (r.m.n., in-
frarrojo, y cromatografía de capa delgada) al preparado pre-
viamente.

15 B. 5-(6-Carboxihexil)-1-[3-(tetrahidropiran-2-
-iloxi)octil]hidantoína.

A una solución de 2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
octilamino]nonanodicoato de dietilo (7,8 g) en etanol (32
ml) se añadió una solución de cianato de potasio (3,0 g) en
agua (6 ml). La suspensión resultante se agitó y se enfrió
20 durante la adición gradual de ácido clorhídrico 2N (16,7 ml).
La solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente du-
rante 22 horas, se evaporó la mayor parte del etanol, se
añadió agua, y el aceite insoluble se extrajo con éter. La
solución etérea se lavó con agua, se secó sobre sulfato de
25 magnesio, y se evaporó. El aceite amarillo así obtenido (8,0
g) se disolvió en gasolina ligera (punto de ebullición 50-
-80°C) y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas,
se evaporó a sequedad, y el aceite residual se calentó en el
baño de vapor durante 2 horas para dar 5-(6-etoxicarbonilhe-
30 xil)-1-(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)octil)hidantoína en forma

1 de un aceite amarillo (7,3 g), que se utilizó sin purificación adicional.

Una solución del éster (6,2 g) en solución de hidróxido de sodio 0,5N (80 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2,5 horas, después de lo cual la solución se lavó con éter, se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 2N, y el aceite precipitado se extrajo con éter. El extracto etéreo lavado y seco se evaporó para dar 5-(6-carboxihexil)-1-(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)octil)hidantoína en forma de un aceite amarillo.

10 G. 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína

Este compuesto de tetrahidropiraniloxi (3,55 g) se disolvió en tetrahidrofurano (28 ml) y ácido clorhídrico 5N (7 ml), y la solución se dejó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas, y después se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se evaporó la mayor parte del disolvente, se añadió agua, y el aceite insoluble se extrajo con éter. La solución etérea se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 3,15 g de un aceite amarillo viscoso. El aceite se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, se eluyó primero con cloroformo y después con una mezcla de cloroformo y metanol (19:1), dando 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína como un aceite muy viscoso casi incoloro, δ 0,89 (3H, triplete, -CH₃), 2,34 (2H, triplete, -CH₂-CO₂H), 2,9-4,2 (4H, complejo, -CH₂-N, CH-N, CH-OH), aproximadamente 5,6 (2H, ancho, intercambiable, -CO₂H, -OH), aproximadamente 9,0 (1H, ancho, intercambiable, NH).

30 Utilizando el método del Ejemplo 1, se preparó

1 también la hidantoína arriba identificada por la vía del correspondiente 2- χ (3-hidroxiocetil)amino χ nonanodicoato de dietilo.

D. Separación de los Diastereómeros

5 La hidantoína resultante de las preparaciones arriba descritas era un aceite viscoso que, por medio de la utilización de CLAE en una columna de sílice con una mezcla de cloroformo, metanol y ácido acético (97:2,5:0,5) como di-
10 solvente se separó en dos diastereómeros, ambos de los cuales formaban pequeñas agujas incoloras de puntos de fusión 76-78°C y 63-65°C respectivamente.

Los mismos diastereómeros se prepararon por ciclización de los correspondientes diastereómeros de fórmula (III). Esto es, la mezcla de diastereómeros de 2- χ (3-hidroxiocetil)amino χ nonanodicoato de dietilo, preparada como en
15 el Ejemplo 1, se disolvió en etanol y se añadió una solución etérea de cloruro de hidrógeno. La solución se evaporó a sequedad para dejar la mezcla de clorhidratos de los diastereómeros en forma de un aceite viscoso, el cual se solidificó parcialmente al dejarlo en reposo. Se añadió éter, y la
20 masa se agitó y se enfrió para dar un sólido cristalino, que se recogió, se lavó con éter, y se secó. El sólido se cristalizó en acetato de etilo para dar pequeñas láminas incoloras, punto de fusión 95-96,5°C, de un clorhidrato puro. Esta sal se suspendió en solución diluida de hidróxido de
25 sodio y se agitó con éter, y la solución etérea separada se lavó, se secó y se evaporó para dar uno de los diastereómeros (A) de 2- χ (3-hidroxiocetil)amino χ nonanodicoato de dietilo en forma de un aceite incoloro.

30 El filtrado etéreo restante después de recoger el

1 clorhidrato sólido original se evaporó para dejar un clorhi-
drato aceitoso, que se convirtió en una base como se ha des-
crito arriba para dar el segundo diastereómero casi puro
(B) de 2-[(3-hidroxiocetil)amino]nonanodioato de dietilo
5 en forma de un aceite incoloro.

Por el método descrito en el Ejemplo 1, el diastereómero (A) anterior se convirtió en un diastereómero simple de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína, que cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y gasolina
10 ligera (punto de ebullición 60-80°C) en forma de pequeñas agujas incoloras, punto de fusión 63-65°C.

Análogamente, el diastereómero (B) anterior se convirtió en el segundo diastereómero de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína, que cristalizó en acetato de etilo-gasolina ligera (punto de ebullición 60-80°C) en forma
15 de pequeñas agujas incoloras, punto de fusión 76-78°C.

E. Interconversión de los diastereómeros

Una solución de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína (diastereómero de punto de fusión 76-78°C)
20 (100 mg) en solución de hidróxido de sodio N (3 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 19 horas. La solución se acidificó y se extrajo con éter, y el extracto etéreo se lavó con agua, se secó y se evaporó para dejar un aceite viscoso. Por medio de cromatografía en fase líquida
25 de alta eficiencia, este aceite se separó en los dos diastereómeros de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína, punto de fusión 76-78°C, idéntico al material de partida (aproximadamente 40 mg) y punto de fusión 63-65°C (aproximadamente 40 mg), idéntico al diastereómero (A) descrito arriba.
30

1 De una manera similar, el diastereómero de punto
de fusión 63-65°C se convirtió en una mezcla de cantidades
aproximadamente iguales de sí mismo y del diastereómero de
punto de fusión 76-78°C, y los diastereómeros puros se ais-
5 laron por medio de cromatografía en fase líquida de alta
eficiencia.

EJEMPLOS 3 a 27

10 Por una serie de reacciones análogas a las descri-
tas en el Ejemplo 1, utilizando las vinil-cetonas apropiadas
como materiales de partida, se prepararon:

3a) 2- \sphericalangle (3-oxopentil)amino \sphericalangle nonanodicoato de dietilo;

4a) 2- \sphericalangle (3-oxo-4,4-dimetilpentil)amino \sphericalangle nonanodicoato de die-
tilo;

15 5a) 2- \sphericalangle (3-oxo-4-metilpentil)amino \sphericalangle nonanodicoato de dietilo;

6a) 2- \sphericalangle (3-oxononil)amino \sphericalangle nonanodicoato de dietilo;

7a) 2- \sphericalangle (3-oxo-4-metiloctil)amino \sphericalangle nonanodicoato de dietilo;

8a) 2- \sphericalangle (3-oxodecil)amino \sphericalangle nonanodicoato de dietilo;

20 9a) 2- \sphericalangle (3-oxo-4,4-dimetiloctil)amino \sphericalangle nonanodicoato de die-
tilo;

10a) 2- \sphericalangle (3-oxo-4-etilhexil)amino \sphericalangle nonanodicoato de dietilo;

11a) 2- \sphericalangle (3-ciclobutil-3-oxopropil)amino \sphericalangle nonanodicoato de die-
tilo;

25 12a) 2- \sphericalangle (3-ciclopentil-3-oxopropil)amino \sphericalangle nonanodicoato de
dietilo;

13a) 2- \sphericalangle (3-oxo-4,4-dimetil-5-(3-trifluorometilfenil)pentil)-
amino \sphericalangle nonanodicoato de dietilo;

14a) 2- \sphericalangle (3-ciclohexil-3-oxopropil)amino \sphericalangle nonanodicoato de die-
tilo;

15a) 2- \sphericalangle (3-cicloheptil-3-oxopropil)amino \sphericalangle nonanodicoato de

1 dietilo;

16a) 2-[3-oxo-3-fenilpropil)amino]nonanodioato de dietilo;

17a) 2-[3-oxo-4-fenilbutil)amino]nonanodioato de dietilo;

5 18a) 2-[3-oxooctil)amino]pentanodioato de dietilo;

19a) 2-[3-oxooctil)amino]undecanodioato de dietilo;

20a) 2-[3-oxooctil)amino]-3-(3-etoxicarbonilmetoxifenil)propionato de etilo;

10 21a) 2-[3-oxo-4,4-dimetilpentil)amino]-3-(3-etoxicarbonilmetoxifenil)propionato de etilo;

22a) 2-(3-oxooctilamino)-3-(3-(2-etoxicarboniletíl)fenil)propionato de etilo;

23a) 2-(3-ciclobutil-3-oxopropilamino)-3-(3-(2-etoxicarboniletíl)fenil)propionato de etilo;

15 24a) 2-(3-ciclopentil-3-oxopropilamino)-3-(3-(2-etoxicarboniletíl)fenil)propionato de etilo;

25a) 2-(3-ciclohexil-3-oxopropilamino)-3-(3-(2-etoxicarboniletíl)fenil)propionato de etilo;

26a) 2-(3-oxooctilamino)-7-oxanonanodioato de dietilo; y

20 27a) 2-(3-ciclopentil-3-oxopropilamino)-7-oxanonanodioato de dietilo;

los cuales se convirtieron en los correspondientes compuestos hidroxilados:

3b) 2-[3-hidroxi-3-pentil)amino]nonanodioato de dietilo;

25 4b) 2-[3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)amino]nonanodioato de dietilo;

5b) 2-[3-hidroxi-4-metilpentil)amino]nonanodioato de dietilo;

6b) 2-[3-hidroxi-3-octil)amino]nonanodioato de dietilo;

30 7b) 2-[3-hidroxi-4-metiloctil)amino]nonanodioato de dietilo;

- 1 1o;
- 8b) 2- \sphericalangle (3-hidroxidecil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 9b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-4,4-dimetiloctil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 5 10b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-4-etilhexil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 11b) 2- \sphericalangle (3-ciclobutil-3-hidroxi-propil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 12b) 2- \sphericalangle (3-ciclopentil-3-hidroxi-propil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 10 13b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-4,4-dimetil-5-(3-trifluorometilfenil)pentil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 14b) 2- \sphericalangle (3-ciclohexil-3-hidroxi-propil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 15 15b) 2- \sphericalangle (3-cicloheptil-3-hidroxi-propil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 16b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-3-fenilpropil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 17b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-4-fenilbutil)amino \sphericalangle nonanodioato de dietilo;
- 20 18b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-octil)amino \sphericalangle pentanodioato de dietilo;
- 19b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-octil)amino \sphericalangle undecanodioato de dietilo;
- 20b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-octil)amino \sphericalangle -3-(3-etoxicarbonilmetoxifenil)propionato de etilo;
- 25 21b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)amino \sphericalangle -3-(3-etoxicarbonilmetoxifenil)propionato de etilo;
- 22b) 2- \sphericalangle (3-hidroxi-octilamino)-3-(3-(2-etoxicarboniletil)fenil)propionato de etilo;
- 23b) 2- \sphericalangle (3-ciclobutil-3-hidroxi-propilamino)-3-(3-(2-etoxicarboniletil)fenil)propionato de etilo;
- 30

- 1 24b) 2-[(3-ciclopentil-3-hidroxi-propilamino-3-(3-(2-etoxi-carboniletíl)fenil)]propionato de etilo;
- 25b) 2-(3-ciclohexil-3-hidroxi-propilamino)-3-(2-etoxicarbo-niletíl)fenil)propionato de etilo;
- 5 26b) 2-(3-hidroxi-octilamino)-7-oxanonanodioato de dietilo; y
- 27b) 2-(3-ciclopentil-3-hidroxi-propilamino)-7-oxa-nonanodioa-to de dietilo;

a partir de los cuales se preparan las siguientes hidantoínas de fórmula (I) que, en los casos indicados, se separaron por HPLC para proporcionar dos diastereómeros que tienen los puntos de fusión que se indican.

- 3c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-pentil)hidantoína, un aceite incoloro, diastereómeros 71-73° y 56-58°;
- 4c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)hidan-toína, diastereómeros 114-115° y 144-146°;
- 15 5c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4-metil-pentil)hidantoí-na, punto de fusión aproximadamente 70-80°, diastereóme-ros 73-76° y 110-111°;
- 6c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-nonil)hidantoína, un acei-te viscoso;
- 20 7c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4-metil-octil)hidantoína, un aceite viscoso;
- 8c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-decíl)hidantoína, un acei-te viscoso, diastereómeros 68-70° y 82-83°;
- 25 9c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-octil)hidan-toína en forma de cristales incoloros, punto de fusión 90-98°, un diastereómero aislado por cristalización en acetato de etilo, punto de fusión 103-104°;
- 10c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4-etil-hexil)hidantoína, punto de fusión 70-80°, diastereómeros 82-84° y 120-122°;
- 30

- 1 11c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-ciclobutil-3-hidroxi-propil)hidantoína, diastereómeros 114-116° y 103-105°;
- 12c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-ciclopentil-3-hidroxi-propil)hidantoína, diastereómeros 116-117° y 97-99°;
- 5 13c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-m-trifluorometilfenilpentil)hidantoína, diastereómeros 110-120° y 145-147°;
- 14c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-ciclohexil-3-hidroxi-propil)hidantoína, diastereómeros 96-98° y 124-126°;
- 10 15c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-cicloheptil-3-hidroxi-propil)hidantoína, punto de fusión aproximado 70-76°, diastereómeros 107-109° y 107-109°;
- 16c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)hidantoína, diastereómeros que forman ambos aceites viscosos incoloros;
- 15 17c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4-fenilbutil)hidantoína, diastereómeros 102-104° y 61-63°;
- 18c) 5-(3-carboxipropil)-1-(3-hidroxi-octil)hidantoína, diastereómeros que forman ambos aceites viscosos incoloros;
- 20 19c) 5-(8-carboxioctil)-1-(3-hidroxi-octil)hidantoína, diastereómeros 57-60° y 69-71°;
- 20c) 5-(3-carboximetoxibencil)-1-(3-hidroxi-octil)hidantoína, una especie de merengue incoloro;
- 21c) 5-(3-carboximetoxibencil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)hidantoína; diastereómeros de los ésteres etílicos correspondientes, punto de fusión 100-103° y 151-154°;
- 25 22c) 5- \int 3-(2-carboxietilbencil) \int -1-(3-hidroxi-octil)hidantoína; un diastereómero, punto de fusión 82-86°;
- 23c) 5- \int 3-(2-carboxietilbencil) \int -1-(3-ciclobutil-3-hidroxi-propil)hidantoína; un diastereómero, punto de fusión
- 30

- 1 118-121^o;
- 24c) 5- $\left[3-(2\text{-carboxietilbencil})\right]_7-1-(3\text{-ciclopentil-3-hidro-}$
xipropil)hidantoína; un diastereómero, punto de fusión
140-143^o;
- 5 25c) 5- $\left[3-(2\text{-carboxietilbencil})\right]_7-1-(3\text{-ciclohexil-3-hidro-}$
xipropil)hidantoína;
- 26c) 5-(4-carboximetoxibutil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína; y
- 27c) 5-(4-carboximetoxibutil)-1-(3-ciclopentil-3-hidroxiopro-
pil)hidantoína;

10 todas las cuales se obtuvieron por la vía del co-
rrespondiente éster etílico.

Los materiales de partida utilizados en los proce-
dimientos anteriores se prepararon como sigue:

15 A. EJEMPLOS 18 y 19

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo
1A se prepararon 2-aminopentanodioato de dietilo, punto de
ebullición 93-96^o/0,02 mm, n_D^{24} 1,4425 y 2-aminoundecanodioa-
to de dietilo, punto de ebullición 160^o/0,1 mm, que se uti-
lizaron en los Ejemplos 18 y 19, respectivamente.

20 B. 2-Amino-3-(3-etoxicarbonilmetoxifenil)propio-
nato de etilo

Se disolvieron acetamidomalonato de dietilo (2,60
g) y 3-(clorometil)fenoxiacetato de etilo (Robertson, J.
25 Chem. Soc. (1933), 492; Patente de los EE.UU. 3.933.895)
(2,39 g) en etóxido sódico etanólico (preparado a partir de
sodio (230 mg) y etanol absoluto (10 ml)) y la mezcla se ca-
lentó a reflujo durante 19 horas. La solución enfriada se
vertió en mezcla hielo-agua, el producto se extrajo en éter,
30 y el extracto seco se evaporó. La goma residual se cristali-

1 zó en éter/hexano para dar acetamido-(3-etoxicarbonilmetoxi
fenil)malonato de dietilo en forma de prismas blancos, pun-
to de fusión 98,5-101,5°. Este derivado (1,90 g) se calentó
a reflujo con ácido clorhídrico acuoso al 10% (25 ml) duran-
5 te 3,5 horas, y la solución enfriada se evaporó a sequedad
a vacío. El sólido blanco residual se disolvió en la canti-
dad mínima de etanol absoluto y se añadió gota a gota a una
mezcla agitada y enfriada (-10°) de etanol absoluto (15 ml)
y cloruro de tionilo (1,64 g). La solución resultante se de-
10 jó aparte a la temperatura ambiente durante 18 horas, se ca-
lentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, y se vertió en
mezcla hielo-agua, ajustando el pH a 9-10 con hidróxido de
sodio acuoso. La mezcla se extrajo con éter, y el extracto
seco se concentró, dando 2-amino-3-(3-etoxicarbonilmetoxi-
15 fenil)propionato de etilo en forma de un aceite incoloro,
que se utilizó sin purificación ulterior en los Ejemplos 20
y 21.

C. 2-Amino-3-(3-(2-etoxicarboniletil)fenil)pro-
pionato de etilo

20 Una solución de di-isopropilamina (4,04 g) y bu-
til-litio (25 ml, 1,60 M en hexano) en tetrahidrofurano se-
co (40,0 ml), agitada a -78° en atmósfera de nitrógeno seco,
se trató durante 5 minutos con acetato de terc-butilo (4,64
g). A esta solución se añadió, gota a gota, en el transcur-
25 so de 5 minutos, una solución de α,α -dibromo-m-xileno
(11,60 g) y hexametilfosforanida seca (1,42 g) en tetrahidro-
furano seco (8,0 ml). La solución amarilla resultante se
agitó a -78° durante media hora, y después se dejó que se
calentase a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se aña-
30 dió un exceso de mezcla hielo-agua, y la mezcla se extrajo

1 con éter, después de lo cual el extracto se lavó con ácido
clorhídrico 1N (60 ml) y a continuación con agua. El extrac
to seco se concentró a vacío, para dar un aceite amarillo
que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice,
5 eluyendo con éter:hexano 1:1, obteniéndose 3-(3-bromometil-
fenil)propionato de terc.butilo en forma de un aceite inco-
loro. Utilizando el método descrito en el último párrafo an
terior, éste se convirtió en el éster dietílico descado que
se utilizó en cada uno de los Ejemplos 22 a 25.

10

D. 2-Amino-7-oxa-nonanodioato de dietilo

Este compuesto se preparó a partir de 4-bromobuto
xiacetato de etilo (Merck, D.O.S. 2.354.085) por una serie
de reacciones análogas a las descritas en el párrafo B ante
rior, y se obtuvo como un aceite incoloro, punto de ebulli-
15 ción 120-121°/0,005 mm. Se utilizó en los Ejemplos 25 y 27.

EJEMPLO 27b.- Preparación de 5-(6-carboxihexil)-
-1-(3-oxooctil)hidantoína

20

2-(3-Oxooctilamino)nonanodioato de dietilo (7,7 g)
preparado por el método descrito en el Ejemplo 1B, se trató
con cianato de potasio y ácido clorhídrico para dar 5-(6-eto
xicarbonilhexil)-1-(3-oxooctil)hidantoína. La hidrólisis de
este éster utilizando solución de hidróxido de sodio dió
5-(6-carboxihexil)-1-(3-oxooctil)hidantoína como un aceite
25 viscoso, que cristalizó para dar un sólido de punto de fu-
sión bajo.

EJEMPLO 28.- Preparación de 5-(6-carboxihexil)-1-
-(5-fenilpentil)hidantoína

30

Una mezcla de 2-aminononanodioato de dietilo (25,9

1 g) y bromuro de 5-fenilpentilo (22,7 g) se calentó en un ba-
ño a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió
éter (100 ml) a la mezcla, la cual se dejó luego en reposo
durante 2 horas, a 0°C. El sólido incoloro (21,95 g) que
5 cristalizó se recogió y se secó. Este bromhidrato de 2-[(5-
-fenilpentil)amino]nonanodioato de dietilo fundía a 70-72°C.

Una solución de este bromhidrato (4,86 g) en eta-
nol (20 ml) y ácido clorhídrico 2N (5 ml) se enfrió en hie-
lo y se agitó durante la adición gradual de una solución de
10 cianato de potasio (1,62 g) en agua (5 ml), después de lo
cual la solución se dejó en reposo a la temperatura ambien-
te durante 18 horas. Se evaporó el alcohol, se añadió agua,
se extrajo el aceite insoluble con éter, y el extracto eté-
reo se secó y se evaporó para dejar un aceite amarillo páli-
15 do. Este material se calentó en el baño de vapor durante 6
horas para dar 5-(6-etoxicarbonilhexil)-1-(5-fenilpentil)hi-
dantoína.

El éster anterior (4,0 g) se hidrolizó por trata-
miento con solución diluida de hidróxido de sodio y el pro-
ducto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, pa-
20 ra dar 5-(6-carboxihexil)-1-(5-fenilpentil)hidantoína que
se cristalizó en acetato de etilo-gasolina ligera (punto de
ebullición 60-80°C) dando agujas prismáticas incoloras, pun-
to de fusión 90-92°C.

25 EJEMPLOS 29 a 35

Por una serie de reacciones análoga a la descrita
en el Ejemplo 28 utilizando los haluros de alcoholo apropia-
dos, se prepararon:

30 29a) 2-octilaminononanodioato de dietilo;

- 1 30a) 2-(4-propoxibutil)aminononanodioato de dietilo;
31a) 2-(4-fenoxibutil)aminononanodioato de dietilo;
32a) 2-(4-m-trifluorometilfenoxibutil)aminononanodioato de dietilo;
- 5 33a) 2-(3-m-toliloxipropil)aminononanodioato de dietilo;
34a) 2-(3-hidroxipropil)aminononanodioato de dietilo; y
35a) 2-(3-hidroxi-3-metiloctil)aminononanodioato de dietilo;
los cuales se convirtieron en las hidantoínas deseadas;
- 29b) 5-(6-etoxicarbonilhexil)-1-octilhidantoína, punto de fusión 46-48°;
- 10 29c) 5-(6-carboxihexil)-1-octilhidantoína, punto de fusión 88-89°;
- 30b) 5-(6-carboxihexil)-1-(4-propoxibutil)hidantoína, punto de fusión 72-74°;
- 15 31b) 5-(6-carboxihexil)-1-(4-fenoxibutil)hidantoína, punto de fusión 88-90°;
- 32b) 5-(6-carboxihexil)-1-(4-m-trifluorometilfenoxibutil)hidantoína, punto de fusión 51-54°;
- 33b) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-m-toliloxipropil)hidantoína, un aceite viscoso incoloro;
- 20 34b) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxipropil)hidantoína, punto de fusión 111-113°; y
35b) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-metiloctil)hidantoína, un aceite viscoso.

25 EJEMPLO 36.- Preparación de 1-(6-carboxihexil)-5-octilhidantoína

Se añadió ácido 2-aminodecanoico (J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 450) (16,0 g) en porciones a una mezcla enfriada (-10°C) de etanol absoluto (70 ml) y cloruro de tionilo (6

30

1 ml), con agitación. La solución resultante se dejó aparte durante 2 horas, a la temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se vertió en mezcla hielo-agua, y el pH de la solución se ajustó a 9 con hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con éter, el extracto se secó, se concentró, y se destiló a continuación, dando 2-aminodecanoato de etilo (75%) como un aceite incoloro, punto de ebullición 82-4°C/0,2 mm.

Una solución del aminoéster arriba indicado (8 g) y 7-bromoheptanoato de etilo (20 g) en etanol absoluto (50 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas, y el etanol se evaporó a continuación. La adición de éter hizo que precipitase una sal de bromhidrato, punto de fusión 98°C, que se disolvió en un poco de diclorometano, se trató con un equivalente de trietilamina, se lavó concienzudamente con agua, y se secó; la separación del disolvente dió 2-(6-etoxycarbonilhexilamino)decanoato de etilo (52%) como un aceite viscoso incoloro, punto de ebullición 142-4°C/0,001 mm.

Se hizo reaccionar el 2-(6-etoxycarbonilhexilamino)decanoato de etilo (7,4 g) con cianato de potasio y ácido clorhídrico para dar 1-(6-etoxycarbonilhexil)-5-octilhidantoína, que formaba cristales incoloros, punto de fusión 68-70°C, en gasolina ligera (punto de ebullición 60-80°C).

Este éster (4,0 g) se hidrolizó con solución de hidróxido de sodio para dar 1-(6-carboxihexil)-5-octilhidantoína que se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y gasolina ligera (punto de ebullición 60-80°C) en forma de agujas incoloras, punto de fusión 65-66°C.

EJEMPLO 37.- Preparación de 5-(6-carboxihexil)-3-metil-1-octilhidantoína

1 Una solución de 2-octilaminononanoato de dieti
lo (742 mg) e isocianato de metilo (120 mg) en éter seco
(7,5 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente duran-
te 48 horas, después de cuyo tiempo se evaporó el éter para
5 dejar un aceite amarillo pálido (800 mg). El aceite se ca-
lentó en el baño de vapor durante 2 horas para dar 5-(6-eto
xicarbonil)-3-metil-1-octilhidantoína en forma de un aceite
amarillo.

10 El éster (650 mg) se hidrolizó dejándolo en repo-
so en solución en etanol (2,4 ml) y solución de hidróxido
de sodio 5N (0,6 ml) durante 3 horas a la temperatura ambien
te. Después de la evaporación del etanol, el producto ácido
se aisló por extracción con éter, y se purificó por cromato
grafía en una columna de gel de sílice para dar 5-(6-carbo
15 xihexil)-3-metil-1-octilhidantoína como un aceite incoloro.

EJEMPLO 38.- Preparación de 5-(6-carboxihexil)-3-
-metil-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína

20 Se dejó que reaccionase 2-[(3-oxooctil)amino]no-
nanodioato de dietilo (Ejemplo 28) con isocianato de metilo
como se ha descrito en el Ejemplo 37 para dar 5-(6-etoxicar
bonilhexil)-3-metil-1-(3-oxooctil)hidantoína, la cual se hi
drolizó a 5-(6-carbonilhexil)-3-metil-1-(3-oxooctil)hidan-
toína, un aceite incoloro.

25 Este cetoácido (1,23 g) se disolvió en solución de
hidróxido de sodio 0,25 N (15 ml) y la solución se agitó en
un baño de hielo durante la adición de borohidruro de sodio
(63 mg). Después de 3 horas de agitación a la temperatura
ambiente, la solución se acidificó y se extrajo con éter.
30 El extracto etéreo lavado y secado se evaporó para dejar un

1 aceite que se purificó por cromatografía en una columna de sílice utilizando una mezcla de cloroformo y metanol (50:1) como eluyente para dar 5-(6-carboxihexil)-3-metil-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína como un aceite viscoso incoloro.

5 EJEMPLO 39.- Preparación de 1-(6-carboxihexil)-3-metil-5-octilhidantoína

10 Por el método descrito en el Ejemplo 37, se convirtió 2-(6-etoxicarbonilhexilamino)decanoato de etilo (Ejemplo 36) en 1-(6-etoxicarbonilhexil)-3-metil-5-octilhidantoína, y a continuación por hidrólisis en 1-(6-carboxihexil)-3-metil-5-octilhidantoína, que se aisló como un aceite incoloro.

15 EJEMPLO 40.- Preparación de 3-butil-5-(6-carboxihexil)-1-octilhidantoína

20 A una solución de sodio (308 mg) en etanol (40 ml) se añadió 5-(6-etoxicarbonilhexil)-1-octilhidantoína (véase el Ejemplo 29b), seguida por bromuro de butilo (1,8 g), y la solución se calentó a reflujo durante 24 horas. Se evaporó el disolvente, se añadió agua, y el aceite insoluble se extrajo con éter. El extracto lavado y seco se evaporó para dar 3-butil-5-(6-etoxicarbonilhexil)-1-octilhidantoína.

25 Este éster (3,2 g) se disolvió en etanol (15 ml) e hidróxido de sodio 2N (15 ml) y se dejó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El producto ácido se aisló por extracción con éter y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3-butil-5-(6-carboxihexil)-1-octilhidantoína como un aceite incoloro.

30 EJEMPLO 41.- Preparación de 3-butil-1-(6-carboxihe-

1 xil)-5-octilhidantoína

Por el método del Ejemplo 40, se convirtió 1-(6-
-etoxicarbonilhexil)-5-octilhidantoína (véase el Ejemplo
36) en 3-butil-1-(6-etoxicarbonilhexil)-5-octilhidantoína,
5 la cual se hidrolizó para dar 3-butil-1-(6-carboxihexil)-5-
-octilhidantoína como un aceite incoloro.

EJEMPLO 42.- Preparación de 5-(6-carboxihex-2-inil)-
-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína

10 En las condiciones de reacción descritas en el
Ejemplo 1A, se hicieron reaccionar acetamidomalonato de die-
tilo y 7-bromohept-5-inoato de metilo para dar acetamido-
-(6-metoxicarbonilhex-2-inil)malonato de dietilo como un
aceite amarillo.

15 Este producto bruto se hidrolizó por ebullición
con ácido clorhídrico 5N, y el producto se reesterificó pa-
ra dar 2-aminonon-4-inodioato de dietilo, que se destiló
para dar un aceite incoloro, punto de ebullición 116°/1 mm;
n_D¹⁷ 1,4703.

20 El aminocompuesto que antecede se hizo reaccio-
nar con oct-1-en-3-ona para dar 2-[(3-oxooctil)amino]-non-
-4-inodioato de dietilo que se redujo con borohidruro de so-
dio para dar 2-[(3-hidroxiocetil)amino]-non-4-inodioato de
dietilo.

25 El tratamiento de este compuesto con cianato de
potasio y ácido clorhídrico, y la hidrólisis del éster de
hidantoína así producido, dieron un aceite de color pardo
claro. La purificación por cromatografía en una columna de
sílice con una mezcla de cloroformo y metanol (30 : 1) como
eluyente dió 5-(6-carboxihex-2-inil)-1-(3-hidroxiocetil)hi-
30 dantoína como un aceite incoloro (mezcla de diastereómeros),

1 que exhibió dos manchas, Rf 0,38, 0,44, cuando se hizo
fluir en una mezcla de cloroformo, metanol, y ácido acéti-
co (90:5:5) sobre una capa delgada de sílice. Empleando
HPLC se aisló uno de los diastereómeros (cromatografía de
5 capa delgada, Rf. 0,38) en forma de un aceite incoloro; RMN
(CDCl₃) δ 0,89 (3H, triplete, -CH₃), 2,2-2,4 (6H, multiple-
te, -CH₂, C=C-CH₂- + -CH₂.CO₂H), 3,54 (2H, triplete, >N-CH₂-),
aproximadamente 3,6 (1H, multiplete, >CH.OH), 4,11 (1H,
triplete, >N-CH.CO-).

10 Este compuesto se hidrogenó luego catalíticamente
a la correspondiente 5-(6-carboxihex-2-enil)-1-(3-hidroxioc
til)hidantoína y subsiguientemente al correspondiente compues
to saturado, encontrándose que éste último era idéntico al
compuesto del título del Ejemplo 2.

15 EJEMPLO 43.

A. Ester etílico de 2-(dibutoximetil)glicina

Se formiló en C el éster etílico de N-formilglicil
na utilizando un método basado en el descrito por Harman y
20 Hutchinson en J. Org. Chem. 1975, 40, 3474, y el compuesto
resultante se convirtió en éster etílico de 2-(dibutoxime-
til)glicina utilizando el método descrito en "Chemistry of
Penicillin", eds. H.T. Clarke y otros, publicado por Prince
town University Press, Nueva Jersey, 1949, pág. 517.

25 B. 1-(6-Carboxihexil)hidantoína-5-carboxaldehido

Una mezcla de éster etílico de 2-(dibutoximetil)-
glicina (2,0 g) con 7-bromoheptanoato de etilo (1,82 g) se
calentó bajo nitrógeno en un baño a 100°C durante 3 horas
para dar bromhidrato de 7- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (2,2-dibutoxi-1-etoxicarbonile-
30 til)amino-7-heptanoato de etilo bruto. Una solución agitada

1 de 3,28 g de este bromhidrato en etanol (13 ml) se enfrió
en mezcla hielo-agua y se trató con una solución de cianato
de potasio (1,34 g) en agua (4 ml), seguida por ácido clor-
hídrico acuoso 2N (3,63 ml); se retiró el baño de enfria-
5 miento y se continuó la agitación a la temperatura ambiente
durante 22 horas. Se evaporó el etanol a vacío, se agitó el
residuo con agua y éter, y la solución etérea se separó, se
lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$);
la eliminación del éter dejó un aceite que se calentó bajo
10 nitrógeno a 100°C durante 3 horas, para dar 5-dibutoximetil-
-1-(6-etoxicarbonilhexil)hidantoína (2,94 g). Esta se agitó
en éter (6 ml) con agua (48 ml) e hidróxido de sodio acuoso
N (24,9 ml) a la temperatura ambiente durante 1,5 horas y,
después de la adición de más éter (50 ml), la fase acuosa
15 se separó, se enfrió (hielo-agua), se agitó con éter de nue-
vo aporte, y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso N,
empleando Rojo Congo como indicador. La solución etérea de
ácido carboxílico se lavó tres veces con agua, se secó
($MgSO_4$), y se evaporó, para dejar 1-(6-carboxihexil)-5-dibu-
20 toximetilhidantoína (2,15 g), en forma de una goma. Cuando
se enfriaron 1,89 g de ésta última, en mezcla hielo-agua y
se agitaron con ácido clorhídrico acuoso concentrado (8,5
ml), la solución resultante dió lugar espontáneamente a una
suspensión de cristales incoloros. La suspensión se dejó
25 aparte a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, se dilu-
yó con agua (10 ml), y se dejó aparte 15 minutos; los cris-
tales se recogieron después, se lavaron con agua, se seca-
ron a vacío, se suspendieron en éter (3 ml), y se recogie-
ron de nuevo, para dar 1-(6-carboxihexil)hidantoína-5-carbo-
30 xaldehído (0,74 g), punto de fusión 223,5-225°C. (Encontra-

do: C, 51,86%; H, 6,66; N, 10,62. $C_{11}H_{16}N_2O_5$ requeriría C, 51,56; H, 6,29; N, 10,93%). En sulfóxido de dimetilo $-d_6$, este compuesto existè predominantemente como el aldehido en mascarado, 1-(6-carboxihexil)-5-hidroximetilen-hidantoína.

C. 1-(6-Carboxihexil)-5- \sphericalangle (E)-3-oxo-octiliden \sphericalangle -hidantoína

Una mezcla de 1-(6-carboxihexil)hidantoin-5-carboxaldehido (20 mg) con 2-oxoheptiliden-trifenilfosforano (59 mg) (véase J. Org. Chem. (1972) 37, 1818) y 1 gota de benceno se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 35 minutos, y la goma resultante se tomó en acetato de etilo. El producto se extrajo en bicarbonato de sodio acuoso diluido, el extracto se lavó con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso N empleando Rojo Congo como indicador, y el ácido carboxílico liberado se extrajo en éter. La solución etérea se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), y se evaporó, para dar una goma (25 mg), que se identificó por espectroscopía RMN 1H (señales características para δ 5,72 (1H, triplete, =CH-) y 3,93 (2H, doblete, =CH- $\underline{CH_2}$ -CO) con J 7,1 Hz, en deuterocloroformo) como 1-(6-carboxihexil)-5- \sphericalangle (E)-3-oxooctiliden \sphericalangle hidantoína.

D. 1-(6-Carboxihexil)-5- \sphericalangle (E)-3-hidroxiocetiliden \sphericalangle -hidantoína

Una solución agitada de 1-(6-carboxihexil)-5- \sphericalangle (E)-3-oxo-octiliden \sphericalangle hidantoína (20 mg) en agua (1,5 ml) que contenía un ligero exceso de bicarbonato de sodio se trató con borohidruro de sodio (5 mg). Después de 60 minutos, la solución se acidificó con ácido clorhídrico acuoso N empleando Rojo Congo como indicador, el ácido carboxílico liberado se extrajo en acetato de etilo, y la solución de acetato de

1 etilo se lavó tres veces con agua y se secó ($MgSO_4$). La eva-
poración del acetato de etilo dejó una goma de color amari-
llo pálido (14 mg) que se identificó por espectroscopía 1H
RMN (señal característica para δ 5,61 (1H, triplete =CH-,
5 J 7,1 Hz) en deuterocloroformo) como 1-(6-carboxihexil)-5-
-((E)-3-hidroxiocetilideno)hidantoína.

E. 1-(6-Carboxihexil)-5-(3-hidroxiocetil)hidantoí-
na

El producto descrito en el párrafo C se redujo
10 subsiguientemente a 1-(6-carboxihexil)-5-(3-oxooctil)hidan-
toína y al compuesto del título, encontrándose que los mis-
mos eran idénticos a los compuestos de los títulos de los
Ejemplos 28 y 2 respectivamente.

EJEMPLO 44

15

Preparación de 5-(6-carboxihex-2Z-enil)-1-(3-ci-
clohexil-3-hidroxiopropil)hidantoína

Se hicieron reaccionar 7-bromohept-5-enoato de
cis-metilo (preparado por el método de la Patente Británica
20 Nº 1.355.991) y acetamidomalonato de dietilo en las condi-
ciones descritas en el Ejemplo 1A para dar acetamido-(6-me-
toxicarbonilhex-2-enil)malonato de dietilo como un aceite
amarillo.

Este producto bruto se hidrolizó por ebullición
25 con ácido clorhídrico 5N, y el producto se esterificó, como
se describe en el Ejemplo 1A, para dar 2-aminonon-4-enodica-
to de dietilo como un aceite incoloro, punto de ebullición
118-123°/0,05 mm, $n_D^{19,5}$ 1,4620.

La reacción de este aminocompuesto con 1-ciclohe-
30 xilprop-2-enona como en el Ejemplo 2B y la reducción del 2-

1 --(3-ciclohexil-3-oxopropil)amino)non-4-enodioato de dietilo
así producido con borohidruro de sodio como en el Ejemplo
2C dieron 2-((3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)amino)non-2-enodioa
to de dietilo.

5 El tratamiento de este compuesto con cianato de
potasio y ácido clorhídrico y la hidrólisis del éster de
hidantoína resultante como en el Ejemplo 2D dieron 5-(6-car
boxihex-2Z-enil)-1-(3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)hidantoína
como un aceite amarillo, que tendía a solidificarse. Por el
10 empleo de HPLC, este compuesto se separó en sus diastereóme
ros, uno de los cuales formaba pequeños prismas incoloros,
punto de fusión 95-97°, mientras que el otro formaba agujas
incoloras, punto de fusión 108-110°.

En los ejemplos que siguen, las hidantoínas se de
15 signan así:

- Compuesto 2: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidan-
toína.
- Compuesto 4: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-
pentil)hidantoína.
- 20 Compuesto 6: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxinonil)hidan-
toína.
- Compuesto 9: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimeti-
loctil)hidantoína.
- Compuesto 11: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclobutil
propil)hidantoína.
- 25 Compuesto 12: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclopentil
propil)hidantoína.
- Compuesto 14: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexil
propil)hidantoína.
- 30 Compuesto 38: 5-(6-Carboxihexil)-3-metil-1-(3-oxooctil)hi-

1 dantoína.

Si se utiliza un diastereómero particular, éste se indica por referencia a su punto de fusión.

5 EJEMPLO A.- Efectos cardiovasculares en las ratas

Se anestesiaron (cloroformo) ratas macho normotensivas de la cepa Wistar (Charles River) (250-350 g), antes de la canulación de la vena femoral izquierda, y se mantuvo la anestesia por medio de cloralosa intravenosa (60 mg/kg). Se registró la presión sanguínea pulsátil de la arteria femoral izquierda con un transductor electrónico (Bell and Howell, Tipo 4-327 L221) y se midió el ritmo cardíaco integrado con un cardiotacómetro liberado de las ondas de presión arterial.

15 El compuesto de ensayo se administró como una solución en solución salina fisiológica por inyección intravenosa por la vía de la cánula femoral. Se dejó que las respuestas registradas volvieran a los niveles anteriores a la inyección entre las administraciones sucesivas.

20 Las inyecciones del vehículo solo en volúmenes equivalentes a los que contenían el medicamento no produjeron hipotensión.

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u>	<u>Caída media de la presión sanguínea mm/Hg</u>
PGE ₂	4 µg/kg	28
"	16 µg/kg	44
Compuesto 2	10 µg/kg	14
"	1 mg/kg	42
Compuesto 6	3 mg/kg	40
Compuesto 9	3 mg/kg	22

30

1 EJEMPLO B.- Inhibición de la Agregación de las
Plaquetas

5 La agregación de las plaquetas en 1 ml de plasma humano reciente rico en plaquetas (PRP) se determinó en un agregómetro de Born.

10 El compuesto a ensayar se añadió al PRP en la concentración deseada, y la mezcla resultante se incubó a 37°C durante 1 minuto, después de lo cual se estimuló la agregación de las plaquetas por la adición de difosfato de adenosina (ADP) a una concentración de 5 μ M.

El efecto anti-agregatorio del compuesto se evaluó midiendo el porcentaje de inhibición de la agregación de las plaquetas en presencia del compuesto en comparación con el encontrado cuando el mismo estaba totalmente ausente.

15	<u>Compuesto</u>	<u>Concentración</u>	<u>Porcentaje de Inhibición de la Agregación</u>
	PGE ₁	15 ng/ml	33
	"	20 ng/ml	47
	"	30 ng/ml	63
	"	40 ng/ml	69
20	Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	0,5 ng/ml	25
	"	1,0 ng/ml	51
	"	2,0 ng/ml	79
	"	4,0 ng/ml	94

25 Empleado comparaciones tales como ésta, se demostraron las siguientes potencias relativas con respecto a PGE₁. Compuesto 2 (punto de fusión 76-78°), 12,5x; Compuesto 4 (punto de fusión 144-146°), 0,05x; Compuesto 11 (114-116°), 5,2x; Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°), 12,5x;

30

1 y Compuesto 14 (punto de fusión 96-98°), 16x.

EJEMPLO C

5 Se encontró que el Compuesto 38 reducía la ulceración gástrica inducida por la aspirina en las ratas; una dosis oral de 1 mg/kg proporcionaba un 80% de protección.

EJEMPLO D

10 A una dosis intravenosa de 30 µg/kg, el Compuesto 2 inhibía completamente la secreción de ácido gástrico inducida por la pentagastrina en las ratas.

EJEMPLO E

15 Se encontró que una inyección intravenosa del Compuesto 9 (50 µg/kg) antagonizaba completamente la broncoconstricción inducida por la histamina en los cobayos anestesiados.

EJEMPLO F

20 Se ha encontrado que las infusiones intravenosas del Compuesto 2 (punto de fusión 76-78°) a una dosis de 250 µg/minuto reducen la trombosis arterial inducida eléctricamente en los conejos anestesiados.

EJEMPLO G

	<u>Tableta</u>	<u>En una tableta</u>
25	Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	5,0 mg
	Lactosa, B P	82,0 mg
	Almidón, B P	10,0 mg
	Povidona, B.P.C.	2,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg

30 Se mezclan juntos el Compuesto 12, la lactosa y el

1 almidón. Se granulan los polvos utilizando una solución de la povidona en agua purificada. Se secan los gránulos, se añade el estearato de magnesio y se comprime para producir tabletas, de un peso de 100 mg por tableta.

5

EJEMPLO H

<u>Cápsula</u>	<u>En una cápsula</u>
Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	10 mg
Lactosa	79 mg
10 Almidón	10 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Se mezclan los polvos en un mezclador de polvos, y se introducen en cápsulas de gelatina dura, para un peso de 100 mg por cápsula.

15

EJEMPLO IInyección de 1 µg/ml

Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	100 µg
Agua para Inyecciones	hasta 100 ml

20

Se disuelve el Compuesto 12 en el Agua para Inyecciones. Se esteriliza la solución por filtración a través de un filtro de membrana, de 0,22 micras de tamaño de poro, recogándose el filtrado en un recipiente esterilizado. En condiciones asépticas, se envasa la solución en ampollas de vidrio esterilizadas, a razón de 1 ml por ampolla. Se cierran éstas herméticamente por fusión del vidrio.

25

EJEMPLO JInyección de 10 µg/ml

30 Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	1 mg
--	------

1	Alcohol etílico	10 ml
	Propilenglicol	30 ml
	Agua para Inyecciones	hasta 100 ml

5 Se disuelve el Compuesto 12 en el alcohol etílico, se añade el propilenglicol y se diluye a volumen con el Agua para Inyecciones. Se esteriliza la solución por filtración a través de un filtro de membrana, de 0,22 micras de tamaño de poro, recogiendo el filtrado en un recipiente esterilizado. En condiciones asépticas, se introduce la solución en viales de vidrio esterilizados, a razón de 10 ml por vial. Se cierran éstos con un tapón de goma esterilizado, y se asegura éste con un collar de aluminio.

EJEMPLO K

Inyección de Dosis Simple de 100 µg (liofilizada)

15	Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	10,0 mg
	Manita	2,5 g
	Solución de hidróxido de sodio N/10	cantidad suficiente para pH 10,0
20	Agua para Inyecciones	hasta 100,0 ml

25 Se suspende el Compuesto 12 en aproximadamente 20 ml de agua. Se añade suficiente solución de hidróxido de sodio para producir un pH de 10, y se agita para disolver el Compuesto 12. Se añade y se disuelve la manita, y se diluye a volumen con el Agua para Inyecciones.

30 Se esteriliza la solución haciéndola pasar a través de un filtro de membrana, de 0,22 micras de tamaño de poro, y se distribuye asépticamente en viales esterilizados, a razón de 1 ml por vial. Se liofilizan las soluciones y se cierran herméticamente los envases en condiciones asépticas

1 con tapones de goma. Cada vial contiene 100 µg del Compuesto 12 en forma de su sal de sodio liofilizada.

EJEMPLO L

5 Supositorio

Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°) 3 mg
Massa Esterinum C para 2 mg

10 Se funde la base del supositorio a aproximadamente 40°C. Se incorpora gradualmente el Compuesto 12 en polvo fino, y se mezcla hasta homogeneidad. Se vierte en moldes adecuados, y se deja que se endurezcan los supositorios.

15 Massa Esterinum C es una base para supositorios comercialmente asequible que está constituida por una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos vegetales saturados. Es comercializada por Henkel International, Düsseldorf.

20

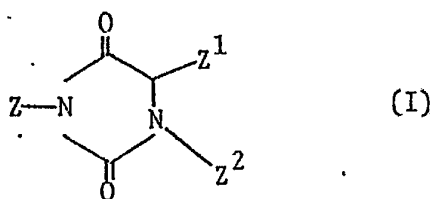
25

30

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
 gen en las reivindicaciones siguientes:

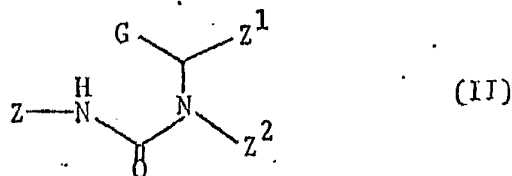
1ª.- Un método de preparación de compuestos hete-
 rocíclicos derivados de hidantoína de formula (I)



en la que Z es hidrógeno o alcohilo; uno de Z¹ y Z² está re
 presentado por el grupo -CH₂-X-X¹-X²-; en el que X es feni-
 leno, -C=C-, -CH=CH- cis ó trans, ó -CH₂-CQ₂- donde cada Q
 se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alco-
 hilo o bien los dos grupos Q forman juntos un radical alco-
 hileno que tiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono; X¹
 es un enlace covalente o una cadena de alcohileno recta o
 ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y que tiene op-
 cionalmente uno de sus grupos metileno reemplazado por oxa
 (-O-) con la condición de que al menos un átomo de carbono
 separa el grupo oxa de un grupo -C≡C-, -CH=CH- ó -CO-; y X²
 se selecciona de entre 5-tetrazolilo, carboxilo, carboxami-
 do, hidroximetileno y alcoxicarbonilo; y el otro de Z¹ y Z²
 está representado por el grupo -Y-Y¹-Y²-Y³-; en el que Y es
 -CR₂-CH₂- en el cual cada R se selecciona independiemen-
 te de entre hidrógeno y metilo; Y¹ es carbonilo, metileno,
 metileno sustituido por hidroxilo o metileno sustituido por

1 hidroxilo y alcohol; Y^2 es un enlace covalente o un alcohol
 leno recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono
 opcionalmente sustituido en el carbono adyacente a Y^1 por
 uno o dos grupos alcohol; Y^3 es hidrógeno, cicloalcohol
 5 de 4 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi que tiene 1 a
 7 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi,
 donde cada uno de los grupos fenilo, bencilo, fenoxi y ben-
 ciloxi puede estar sustituido en el anillo de benceno con
 uno o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, halógeno,
 10 nitro, amino, acilamino, alqueno, alcoxi, fenilo y alcohol,
 los cuales pueden estar sustituidos a su vez con uno o
 más grupos halógenos; y sales de los mismos; caracterizado
 por el hecho de que se cicliza un compuesto de fórmula (II)

15



en la que G es carboxilo o un derivado del mismo, y cada
 20 uno de Z, Z^1 y Z^2 tiene el mismo significado que en la fór-
 mula (I); y opcionalmente se interconvierte el compuesto de
 la fórmula (I) así obtenido en cualquier otro(a) sal, ácido,
 éster, amina, alcohol o cetona de fórmula (I).

25 2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
 1ª, en el que G es carboxilo, carboxamido o alcóxicarbonilo.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
 1ª ó 2ª, en el que la reacción se efectúa por calentamiento.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
 1ª, 2ª ó 3ª, en el que la reacción se efectúa en condicio-
 nes ácidas.

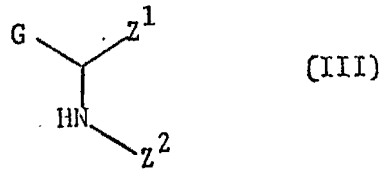
30

1 5ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente.

5 6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
1ª, 2ª ó 5ª, en el que G es alcóxicarbonilo y la ciclización se efectúa en presencia de una base.

7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
6ª, en el que la base es etóxido de sodio.

10 8ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 7ª, en el que el compuesto de fórmula
(II) se prepara a partir de un compuesto correspondiente de
fórmula (III)



15 en la que G, Z¹ y Z² tienen el mismo significado que en la
fórmula (II) y G puede ser también nitrilo, por reacción
con ácido cianico, urea, nitrourea, un isocianato de alcohilo o una N-alcoholurea, según sea apropiado.

20 9ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
8ª, en el que se utiliza un cianato de metal alcalino en
presencia de una cantidad equivalente de ácido.

25 10ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación
8ª, en el que se utiliza urea, nitrourea o una N-alcoholurea y la reacción se efectúa a una temperatura de hasta
150°C.

30 11ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 10ª, en el que la reacción se efectúa
en presencia de un disolvente.

1 12ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que Z es hidrógeno; X²
se selecciona de entre carboxilo y alcoxicarbonilo; y cuan-
do Y² e Y³ se consideran juntos forman un grupo cicloalcohi-
5 lo de 4 a 7 átomos de carbono.

13ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que Z es hidrógeno; X es
fenileno, cis -CH=CH- ó -CH₂-CH₂-; X² se selecciona de en-
tre carboxilo y alcoxicarbonilo; cada grupo R es hidrógeno;
10 e Y² e Y³ no forman juntos un grupo cicloalcoholo.

14ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que Z es hidrógeno; X es
cis-CH=CH- ó -CH₂-CH₂-, X¹ es un enlace covalente o un alco-
hilo recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono;
15 X² se selecciona de entre carboxilo y alcoxicarbonilo; Y es
-CH₂-CH₂-; Y² e Y³ no forman juntos cicloalcoholo, e Y³ es
hidrógeno.

15ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1ª a 11ª, en el que se prepara un compues-
to seleccionado de entre: 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxioc-
20 til)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil
pentil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-
octil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclobutilpro-
25 pil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclopent-
tilpropil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ci-
clohexilpropil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-3-metil-1-(3-
hidantoinooctilo); y sales y ésteres de los mismos.

16ª.- Un método de preparación de compuestos hete-
30 rocíclicos derivados de hidantoína.

1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

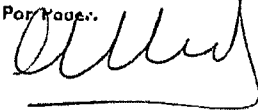
5

Madrid, 01 JUN 1978

P. A.

Fernando de Elzaburu

Por hacer.



10

15

20

25

31058

LBG.