

5 DIC. 1978

ES

11	NUMERO	465.176
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	16-12-1.977

A 1

IN. -



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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
52.955/76	18-12-1.976	Gran Bretaña
30.369/77	20--7-1.977	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A01K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE HIDANTOINA.

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex - Gran Bretaña

72 INVENTOR (ES)

Gordon Wootton, de nacionalidad británica, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

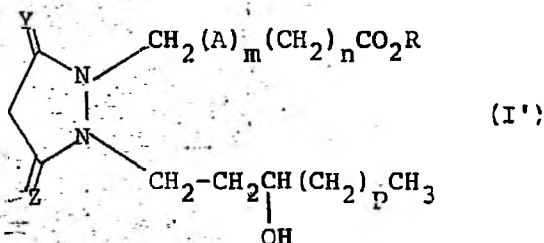
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

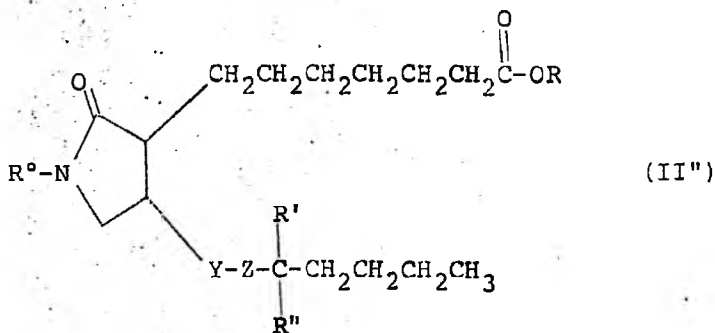
1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos con actividad farmacológica, a un procedimiento para su preparación, a intermediarios útiles en ese procedimiento y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 En la solicitud de patente alemana publicada número 2.323.193 se indica que los derivados de pirazolidina de fórmula (I')



15 donde A es CH=CH o C≡C; R es H, un metal alcalino, una sal amínica o un resto hidrocarbonado o clorohidrocarbonado de no más de 12 átomos de carbono; m es 0 o 1; n es 0-6; p es 0-6 e Y y Z son O o H₂, a excepción de que Y y Z no son ambos O; presentan propiedades biológicas similares a las de las prostaglandinas o son antagonistas de las prostaglandinas.

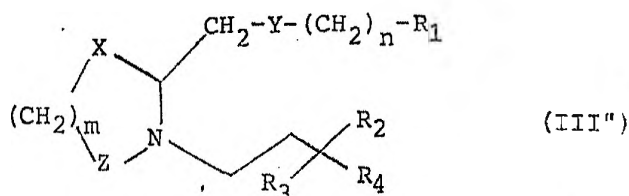
20 En la solicitud de patente francesa 2.258.376 se indica que las 10-azaprostaglandinas de fórmula (II'')



30 donde R es H o alquilo inferior; R' y R'' son CH₃ o C₂H₅; R° es H o alquilo inferior; Y es -CH₂CH₂- o -CH=CH-; Z es -CO

1 o -CH(OH)-; son útiles en el tratamiento de los trastornos de la presión sanguínea y gastrointestinal y en la preparación para la confinación.

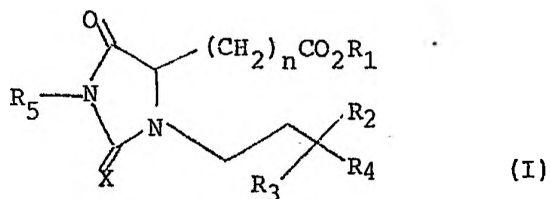
5 La patente belga n° 835.989 indica que los compuestos de fórmula (III"):



10 donde X es CO, CO protegido, CROH donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y donde el radical OH puede estar protegido; Y es CH₂CH₂ o CH=CH; Z es CO o CH₂; n es 1 a 8; m es 1, 2 o 3; R₁ es hidrógeno, CH₂OH, CH₂OH donde el radical OH está protegido, CO₂W donde W es hidrógeno o CO₂W representa un grupo éster cuyo radical éster contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o CONH₂; R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o junto con R₃ y el átomo de carbono al que está unido representa un grupo carbonilo; R₃ es hidrógeno, hidroxí o hidroxí protegido; R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₉; y sus sales; presentan
15 útil actividad farmacológica.

20 Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos que también presentan actividad farmacológica útil y que son estructuralmente distintos de los compuestos de la técnica anterior antes citados.

25 Por consiguiente, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde

X es O o S;

n es 1 a 8;

R₁ es hidrógeno o CO₂R₁ representa un grupo éster donde el radical R₁ contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fenilo;

R₃ es hidróxi o hidroxil protegido;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo(C₁₋₆), fenilo, fenil-alquilo(C₁₋₆), naftilo, naftil-alquilo(C₁₋₆), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, fenil-alcoxi(C₁₋₆) o nitro; o

R₂ y R₄ junto con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquilo C₅₋₈;

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo nitro, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, CO₂A, (CO₂A)₂, CN o halógeno, cicloalquilo C₅₋₈, fenilo, fenil-alquilo(C₁₋₆) o fenil-cicloalquilo C₃₋₆, donde cualquiera de los radicales fenilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro; o un grupo CO₂A; cuando en R₅ hay presente un grupo A, este último es hidrógeno o bien CO₂A representa un grupo éster cuyo radical A

1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono;
y sus sales, que presenta actividad farmacológica útil.

Un grupo de compuestos de fórmula (I) incluye aquéllos donde:

5 X es O o S;

n es 4 a 8;

R₁ es hidrógeno o bien CO₂R₁ representa un grupo éster donde el radical R₁ contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fenilo;

10 R₃ es hidroxil o hidroxil protegido;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilo (C₅₋₈)alquilo (C₁₋₆), fenilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), naftilo o naftil-alquilo (C₁₋₆), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo pueda estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro;

15 R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo (C₁₋₆) o un grupo CO₂A, donde A es hidrógeno o bien CO₂A representa un grupo éster cuyo radical A contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

20 y sales de los mismos.

Son compuestos de fórmula (I) especialmente adecuados aquéllos donde X es O.

Adecuadamente, n es 5, 6 o 7, preferiblemente 6.

25 R₁ es hidrógeno o bien CO₂R₁ representa un grupo éster donde el radical R₁ contiene de 1 a 12 átomos de carbono. Son ejemplos de R₁ los radicales hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, fenilo, bencilo, toluilo y similares, aunque normalmente se
30 prefieren el hidrógeno o los grupos alquilo C₁₋₆.

1 Como ejemplos adecuados de R_2 podemos citar hidrógeno, metilo, etilo y fenilo. Más adecuadamente R_2 es hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente metilo.

5 Los grupos hidroxilo R_3 protegidos adecuados incluyen los grupos fácilmente hidrolizables como grupos hidroxil acilados donde el radical acilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo acetoxi y los grupos hidroxil eterificados con grupos inertes fácilmente escindibles como el grupo bencilo o similares. Preferiblemente R_3 es hidroxilo.

10 Los grupos R_4 adecuados cuando R_4 es un grupo alquilo son los grupos alquilo C_{4-9} . Estos grupos alquilo C_{4-9} pueden ser de cadena lineal, como n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-heptilo o pueden estar ramificados con uno o dos

15 grupos metilo (en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos). Así, por ejemplo, R_4 puede ser un grupo CH_2R_7 , $CH(CH_3)R_7$ o $C(CH_3)_2R_7$, donde R_7 es un grupo alquilo de cadena lineal de manera que el grupo R_4 resultante contiene de 4 a 9 átomos de carbono.

20 En general, los grupos R_4 preferidos cuando R_4 es alquilo son los grupos pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal. Entre éstos, frecuentemente el más útil es el grupo hexilo lineal. Otros grupos R_4 preferidos son los grupos $CH(CH_3)R_7$ y $C(CH_3)_2R_7$, donde R_7 es butilo, pentilo y hexilo

25 de cadena lineal.

Otros ejemplos adecuados de R_4 cuando R_4 es un grupo alquilo son los grupos alquilo inferiores, es decir, alquilo C_{1-4} .

30 Cuando R_4 es o contiene un radical cicloalquilo C_{3-8} , el radical puede ser ciclopropilo. El radical también

1 puede ser un cicloalquilo C_{5-8} tal como ciclohexilo. Son
ejemplos de radicales alquilo C_{1-6} cuando R_4 es un grupo ci-
cloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-6}) los radicales metilo, etilo,
propilo, butilo y amilo.

5 Cuando R_4 es un grupo arilo como el definido anterior-
mente, los grupos adecuados son fenilo, fenilmetilo, fenil-
etilo, fenil-n-propilo, fenil-n-butilo, naftilo, naftilmeti-
lo, naftiletilo, naftil-n-propilo y naftil-n-butilo y estos
10 mismos grupos ramificados en el radical alquilo con uno o
dos grupos metilo (en el mismo átomo de carbono o en átomos
diferentes). Estos grupos pueden estar sustituidos en el ra-
dical fenilo o naftilo con normalmente 1, 2 o 3 grupos selec-
cionados entre los grupos sustituyentes antes citados. Son
ejemplos de grupos sustituyentes adecuados los átomos de
15 flúor, cloro y bromo y los grupos CF_3 , metilo, etilo, n-pro-
pilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y
nitro. Otros ejemplos de estos grupos son hidroxilo y bencil-
oxi. Preferiblemente los radicales arilo cuando están susti-
tuídos con estos grupos están monosustituidos o disustituidos.

20 Asimismo, R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al
que están enlazados pueden representar un grupo cicloalquilo
 C_{5-8} , como el grupo ciclohexilo.

25 Son ejemplos adecuados de R_5 los siguientes: hidróge-
no, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-buti-
lo, t-butilo, fenilo, fenilmetilo, feniletilo, fenil-n-propi-
lo, fenil-n-butilo y estos grupos fenilalquilo ramificados
en sus radicales alquilo con uno o dos grupos metilo (en el
mismo átomo de carbono o en átomos diferentes). Más adecuada-
mente, R_5 es alquilo C_{1-6} como metilo y etilo.

30 R_5 también puede ser un grupo fenil-cicloalquilo(C_{3-6}),

1 en cuyo caso son ejemplos adecuados de R_5 el grupo fenil-ciclopropilo.

5 Cuando R_5 es o incluye un radical fenilo, opcionalmente puede estar sustituido como se ha descrito antes en el caso de los grupos arilo R_4 .

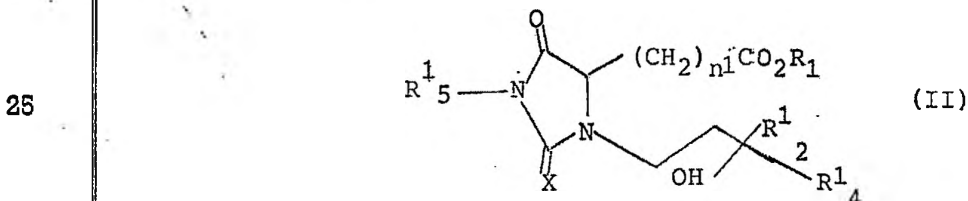
Cuando R_5 es cicloalquilo C_{5-8} , es adecuadamente ciclohexilo.

10 Cuando R_5 es o contiene un grupo CO_2A , son ejemplos adecuados de A el hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, fenilo, bencilo, toluilo y similares, aunque normalmente se prefieren los significados de hidrógeno o alquilo C_{1-6} para A.

15 R_5 también puede ser un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo nitro, hidroxí, alcoxi C_{1-6} (como metoxi), CO_2A , $(CO_2A)_2$, CN o halógeno. En estos casos, frecuentemente R_5 es un grupo metileno sustituido con uno de estos grupos.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales convencionales. Estas sales incluyen las formadas con metales alcalinos y alcalino-térreos, adecuadamente sodio y potasio y sales de amonio y amonio sustituido.

De lo que antecede se deduce que un grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (II):



donde

X y R^1_1 son los definidos en la fórmula (I);

n^1 es 5, 6 o 7;

30 R^1_2 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

1 R_4^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-9} ;

R_5^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, fenil-alquilo-
(C_{1-6}) o un grupo CO_2A , donde A es hidrógeno o CO_2A
5 representa un grupo éster donde el radical A contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

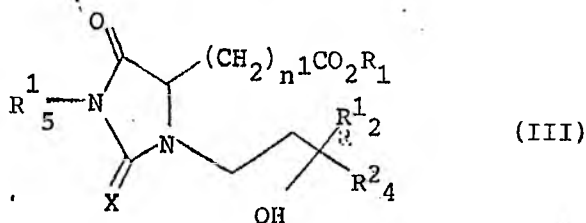
y sus sales.

En la fórmula (II), n^1 es preferiblemente 6. También X es adecuadamente O.

10 R_2^1 es más adecuadamente hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente metilo. Aunque R_4^1 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-9} , normalmente es un grupo alquilo C_{4-9} . En estos casos, los grupos R_4^1 lineales y ramificados adecuados y preferidos son los descritos anteriormente como adecuados y preferidos para el grupo R_4 cuando R_4 es un grupo alquilo C_{4-9} . Estos grupos R_4^1 preferidos incluyen los grupos pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal y entre éstos, normalmente el más útil es el grupo hexilo de cadena lineal. Otros grupos R_4^1 preferidos son $CH(CH_3)R_7^1$ y $C(CH_3)_2R_7^1$, donde R_7^1 es butilo, pentilo o hexilo lineales.

15 Adecuadamente R_5^1 es alquilo C_{1-6} , como metilo y etilo.

20 Un segundo grupo de compuestos de fórmula (I) de especial interés son los de fórmula (III):



30 donde

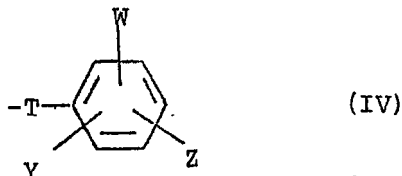
X y R_1 son los definidos en la fórmula (I);

1 n^1 es 5, 6 o 7;

R^1_2 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

R^2_4 es un grupo de fórmula (IV):

5



10

donde T es un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} que puede ser lineal o estar ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo átomo de carbono o en átomos diferentes y W, Y y Z son cada uno de ellos átomos de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o grupos CF_3 , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o nitro;

15

R^1_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, fenil-alquilo- (C_{1-6}) o un grupo CO_2A , donde A es hidrógeno o CO_2A representa un grupo éster donde el radical A contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

y sales de los mismos.

En la fórmula (III), n^1 es preferiblemente 6. También adecuadamente X es O.

20

R^1_2 es más adecuadamente hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente metilo.

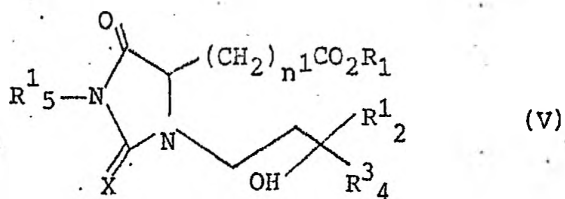
En la fórmula (IV) frecuentemente T es un grupo $-(CH_2)_q-$, donde q es 0-4. También adecuadamente W e Y son hidrógeno.

25

Adecuadamente R^1_5 es alquilo C_{1-6} , como metilo y etilo.

Otro grupo de compuestos de fórmula (I) de especial interés son los de fórmula (V):

30



5 donde .

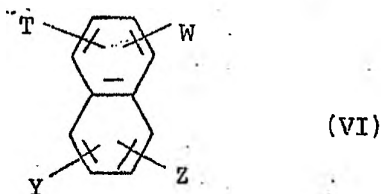
X y R_1 son los definidos en la fórmula (I);

n^1 es 5; 6 o 7;

R_2^1 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

R_4^3 es un grupo de fórmula (VI);

10



15

donde T, W, Y y Z son los definidos en la fórmula (IV);

R_5^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, fenil-alquilo-

(C_{1-6}) o un grupo CO_2A , donde A es hidrógeno o CO_2A

representa un grupo éster en el que el radical A contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

20

y sales de los mismos.

En la fórmula (V), n^1 es preferiblemente 6. También adecuadamente X es O.

R_2^1 es más adecuadamente hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente metilo.

25

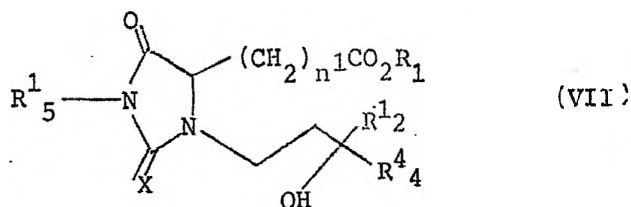
En la fórmula (VI) frecuentemente T es un grupo $-(CH_2)_q-$, donde q es 0-4. También adecuadamente W e Y son hidrógeno.

Adecuadamente R_5^1 es alquilo C_{1-6} como metilo y etilo.

30

Otro grupo de compuestos de fórmula (I) de interés

1 son los de fórmula (VII):



5

donde

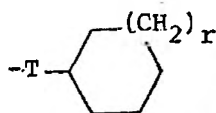
X y R₁ son los definidos en la fórmula (I);

n¹ es 5, 6 o 7;

R₂¹ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

10

R₄⁴ es un grupo de fórmula (VIII):



(VIII)

15

donde T es el definido en la fórmula (IV) y

r es 0 a 3;

R₅¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo (C₁₋₆) o un grupo CO₂A, donde A es hidrógeno o CO₂A representa un grupo éster donde el radical A contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

20

y sales de los mismos.

En la fórmula (VII), n¹ es preferiblemente 6. También adecuadamente X es O.

R₂¹ es más adecuadamente hidrógeno, metilo o etilo, preferiblemente metilo.

25

En la fórmula (VIII), frecuentemente T es un grupo -(CH₂)_q-, donde q es 0 a 4. También adecuadamente r es 1.

Adecuadamente R₅¹ es alquilo C₁₋₆, como metilo y etilo.

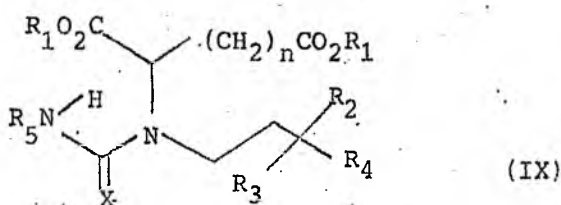
30

Un compuesto de esta invención especialmente preferido por su útil actividad es la 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-

1 3-metil-5-(6"-carboxi-n-hexil)hidantofna.

Esta invención proporciona además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), que consiste en ciclar un compuesto de fórmula (IX):

5

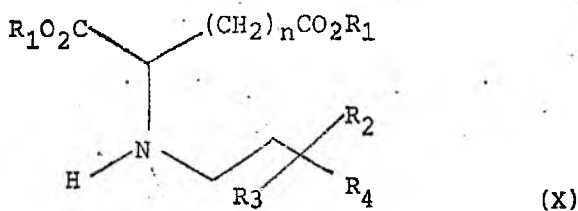


10 donde los grupos variables son los definidos anteriormente y después, si se desea o es necesario, convertir R₁ y/o R₃ y/o R₅ del compuesto así formado en otras variables R₁, R₃ y R₅.

15 Cuando R₁ y R₅ son hidrógeno en el compuesto de fórmula (IX), entonces la ciclación puede llevarse a cabo adecuadamente en condiciones acuosas a pH ácido, por ejemplo en una solución acuosa ácida al 25 %. Estos compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por reacción de una sal M⁺CNX, donde M⁺ es un ión metálico y X es O o S como se ha definido,

20 con un compuesto de fórmula (X):

20



25

donde n, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos anteriormente. La sal metálica así obtenida puede convertirse en el ácido (IX) con un ácido mineral. Adecuadamente M⁺ es un ion sodio o potasio, preferiblemente un ion potasio.

30

Cuando R₁ es distinto de hidrógeno y R₅ es hidrógeno,

1 el compuesto de fórmula (IX) se forma convenientemente
in situ durante la conversión de un compuesto de fórmula (X)
en el correspondiente compuesto de fórmula (I) (donde R₅ es
hidrógeno) por reacción con M⁺CN⁻X, que es un proceso prefe-
5 rido de esta invención. Esta conversión puede realizarse
adecuadamente empleando un hidrocloruro del compuesto de
fórmula (X) y haciendo reaccionar esta sal con M⁺CN⁻X en so-
lución acuosa a reflujo o en diclorometano acuoso con un
10 catalizador de transferencia de fases.

15 Cuando R₁ y R₅ son distintos de hidrógeno en el com-
puesto de fórmula (IX), entonces este compuesto se preparará
convenientemente in situ durante la reacción de un compuesto
de fórmula (X) con R₅NCX (donde R ≠ H), que es un segundo
procedimiento preferido de esta invención. Este segundo pro-
cedimiento preferido se lleva a cabo adecuadamente a reflujo
en un disolvente inerte como benceno y similares. Hay que
señalar que cuando en esta reacción R₅ es un grupo con impe-
20 dimento estérico, entonces la reacción solo puede transcu-
rrir hasta el compuesto sin ciclar de fórmula (IX), en cuyo
caso la ciclación necesaria del compuesto (IX) puede conse-
guirse con una base fuerte, como hidruro sódico o etóxido
sódico, en un disolvente orgánico seco. Son reactivos adecua-
dos el etóxido sódico en benceno o el t-butóxido potásico en
25 tolueno, benceno o hexametilfosforamida.

La conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro
compuesto de fórmula (I) donde R₁, R₃ y/o R₅ son distintos,
cuando se desee o sea necesario, puede conseguirse por mé-
30 todos convencionales.

Por ejemplo, si se desea, el grupo R₁ del compuesto

1 puede modificarse por reacciones convencionales de esterifi-
cación y/o desesterificación. Los radicales hidroxilo R_3 análo-
gamente protegidos pueden desprotegerse de forma convencio-
5 nal. Por ejemplo, cuando R_3 es un grupo benciloxi, el grupo
bencilo puede ser escindido fácilmente por hidrogenólisis.
Así, puede verse que los compuestos "protegidos en el grupo
hidroxilo" de fórmula (I) son intermediarios útiles en la pre-
paración de los correspondientes compuestos "hidroxilo libre"
de fórmula (I). Asimismo, cuando un compuesto de fórmula (I)
10 contiene uno o varios átomos de hidrógeno como radical ácido,
sus sales pueden prepararse por métodos convencionales, por
ejemplo por reacción del compuesto de fórmula (I) con la ba-
se necesaria. Para las sales de los compuestos donde R_5 es
hidrógeno, la base debe ser fuerte, por ejemplo sodio en un
15 alcohol, como etanol, o similares.

También los compuestos de fórmula (I) donde R_5 es hi-
drógeno pueden convertirse en los correspondientes compuestos
con diferentes valores de R_5 por reacciones convencionales
de sustitución con R_5X , donde X es un grupo desplazable tal
20 como un haluro u otro buen grupo saliente. En estas reaccio-
nes, puede ser necesario convertir primero el compuesto de
fórmula (I) en una sal metálica alcalina del R_5 hidrógeno.

El experto en este campo observará que en algunos ca-
sos al sustituir el hidrógeno de R_5 también se sustituye el
25 hidrógeno R_1 . Así, si se desea un compuesto donde R_1 es hi-
drógeno y R_5 está sustituido, es preferible esterificar el
hidrógeno del R_1 antes de la reacción de sustitución y des-
pués desesterificar para obtener el compuesto deseado donde
30 R_1 es hidrógeno.

Creemos que los compuestos de fórmula (IX) son nuevos

1 y por lo tanto forman una parte importante de esta invención
como intermediarios.

5 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse por
el método descrito en la patente belga 835.989 o por métodos
análogos.

10 Naturalmente, se observará que los compuestos de
fórmula (I) contienen centros asimétricos y por lo tanto pue-
den existir en diversas formas estereoisoméricas. La inven-
ción se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas
y a las mezclas de las mismas. Las diferentes formas estereo-
isoméricas pueden separarse entre sí por los métodos habi-
tuales.

15 Los compuestos de fórmula (I) presentan útil activi-
dad farmacológica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I)
presentan actividad antisecretora gástrica, v.g. actividad
antiulcerosa; actividad cardiovascular, v.g. actividad anti-
hipertensora; actividad inhibidora de la agregación de pla-
quetas, afectan al tracto respiratorio, v.g. actividad bron-
codilatadora y actividad antifertilizante, relajante de los
20 músculos lisos y antiarrítmica.

25 En general, puede decirse que los compuestos de fór-
mula (I) presentan una serie de actividades farmacológicas
similares a las mostradas por las prostaglandinas naturales
pero que estas actividades suelen ser más selectivas.

Por lo tanto, la invención también proporciona una
composición farmacéutica que comprende un compuesto de fór-
mula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Evidentemente, la formulación de dicha composición
farmacéutica dependerá de la naturaleza de la actividad mos-
trada por el compuesto elegido de fórmula (I) y de otros fac-

1 tores como la preferencia en un campo particular de la terapia por una forma especial de administración.

5 Las composiciones pueden encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líquidos, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

10 Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitarias y pueden contener los excipientes convencionales como agentes ligantes, cargas, lubricantes para tabletas, desintegrantes y agentes humectantes aceptables y similares. Las tabletas pueden recubrirse por métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados líquidos orales pueden encontrarse en forma, por ejemplo, de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas y oleosas, jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco para reconstituirlos con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener los aditivos convencionales como agentes suspensores, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), preservativos y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales y similares.

20 Para administración parenteral, las dosis unitarias fluídas se preparan utilizando el compuesto de fórmula (I) y un vehículo estéril. Según el vehículo y la concentración empleada, el compuesto puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo

25

30

1 coadyuvantes como anestésicos locales, preservativos y agen-
tes reguladores del pH. Las suspensiones parenterales se pre-
paran prácticamente de la misma forma a excepción de que el
5 compuesto está suspendido en el vehículo en lugar de estar
disuelto y no puede esterilizarse por filtración. El compues-
to puede esterilizarse por exposición al óxido de etileno
antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente
se incluye un agente tensoactivo o un agente humectante en
la composición para facilitar la distribución uniforme del
10 compuesto.

Cuando resulte apropiado, las composiciones de esta
invención pueden presentarse en forma de aerosol para admi-
nistración oral o como polvo microfino para insuflaciones.

15 Como es práctica común, las composiciones irán habi-
tualmente acompañadas de instrucciones escritas o impresas
para uso en el tratamiento médico implicado.

Naturalmente, se observará que la dosis exacta uti-
lizada en el tratamiento de cualquiera de los trastornos
antes descritos depende del compuesto concreto de fórmula (I)
20 empleado y también de otros factores tales como la gravedad
del trastorno en tratamiento.

La invención también proporciona un método de tra-
tamiento y/o profilaxis de los trastornos en los seres huma-
25 nos o animales que consiste en administrar al paciente una
cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Sin embargo, normalmente los compuestos se utiliza-
ran en la terapia de los trastornos en el hombre.

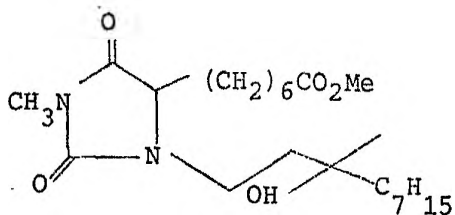
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
30 compuestos de fórmula (I) y sus propiedades farmacológicas.

1

EJEMPLO 1

Compuesto 1

5



10

Se calientan a reflujo 9,6 g de 2-(N-3'-hidroxi-3'-metil-n-decil)aminoazelato de dimetilo con 1,365 g de isocianato de metilo durante 3 horas en 80 ml de benceno seco. El benceno se evapora a vacio para dar 10,2 g de una goma de color amarillo pálido. Esta se cromatograffa sobre kieselgel (relación de relleno 30:1), empleando cloroformo como eluyen te para dar 6 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-decil)-3-metil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoína como aceite transparente.

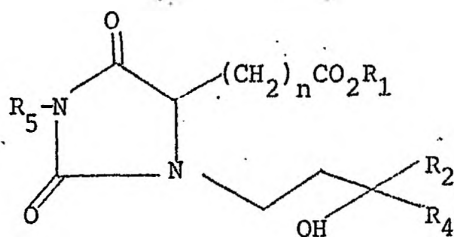
15

Los compuestos mostrados en la Tabla I se preparan de forma similar.

20


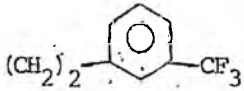


TABLA I

25



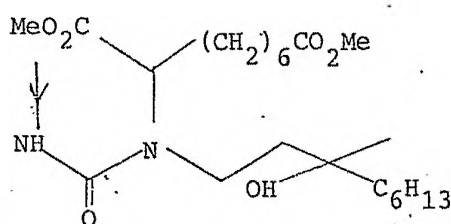
30

TABLA I (continuación)

Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	n
2	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	6
3	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	6
4	CH ₃			CH ₃	6
5	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	CH ₃	6
6	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	6
7	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)C ₄ H ₉	CH ₃	6
8	CH ₃	CH ₃	Ph	CH ₃	6
9	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃	Ph	6
10	CH ₃	CH ₃		CH ₃	6
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	6
12	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃		6
35	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃	Ph- 	6
36	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	7
37	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	5
38	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	1

EJEMPLO 2

Compuesto 13

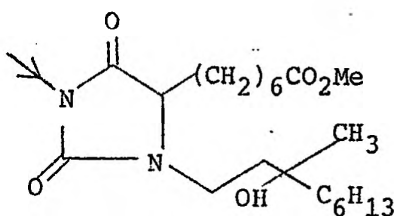


1 . Se calientan a reflujo 20 g de 2-{N-(3'-hidroxi-3'-me-
til)-n-nonil}aminoazelato de dimetilo con 5,12 g de isociana-
to de t-butilo en 200 ml de benceno seco durante 3 horas. El
5 benceno se evapora a vacío para dar 20 g de una goma de co-
lor amarillo pálido. La goma se cromatografía sobre 600 g
de kieselgel empleando cloroformo como eluyente para dar
11,6 g de 2-{N-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-N-(N'-t-butil-
formamido)}aminoazelato de dimetilo en forma de goma trans-
parente.

10

EJEMPLO 3

Compuesto 14



15

20

Se calientan a reflujo 10 g de 2-{N-(3'-hidroxi-3'-me-
til-n-nonil)-N-(N'-t-butilformamido)}aminoazelato de dimeti-
lo con 2,5 g de t-butóxido potásico en 150 ml de tolueno se-
co durante 3 horas. El tolueno se evapora a vacío y la goma
resultante se reparte entre éter y ácido clorhídrico no di-
luído. La solución etérea se lava con salmuera, después se
seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar
8,4 g de una goma amarilla. La goma se cromatografía en 250 g
25 de kieselgel empleando cloroformo como eluyente para dar
5,2 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-t-butil-5-(6"-me-
toxicarbonil-n-hexil)hidantofina en forma de goma transpa-
rente.

25

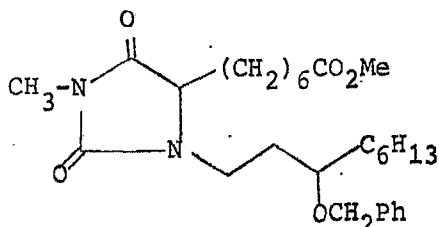
30

1

EJEMPLO 4

Compuesto 15

5



10

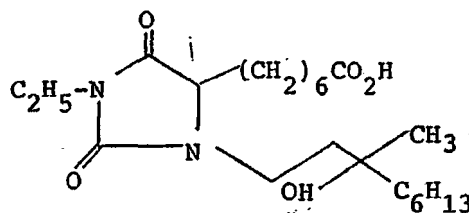
Se calientan a reflujo 20 g de 2-(N-3'-benciloxi-n-nonil)aminoazelato de dimetilo con 2,46 g de isocianato de metilo en 200 ml de benceno seco durante 3 horas. El benceno se evapora a vacio para dar un aceite amarillo intenso que se cromatografía sobre kieselgel (relación de relleno 30:1) empleando cloroformo como eluyente para dar 9 g de 1-(3'-benciloxi-n-nonil)-3-metil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoina en forma de goma incolora.

15

EJEMPLO 5

Compuesto 16

20



25

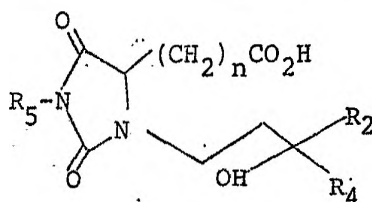
Se calientan a reflujo durante la noche 1,1 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-etil-5-(6"-etoxicarbonil-n-hexil)hidantoina con 7,5 ml de solución acuosa de carbonato potásico al 10 % y 30 ml de etanol. La solución se enfría y acidula con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae tres veces en 100 ml de éter cada vez. La solución etérea se extrae con una solución de bicarbonato sódico al 5 %. La fase acuosa resultante se lava de nuevo con éter y despues se aci

30

1 dula con ácido clorhídrico diluido. El producto se extrae
 2 con éter y la solución etérea se lava con salmuera, se seca
 3 sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 770 mg
 4 de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-etil-5-(6"-carboxi-n-
 5 hexil)hidantoína en forma de goma incolora.

Los compuestos indicados en la Tabla II se preparan de
 forma similar.

TABLA II




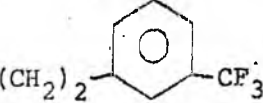


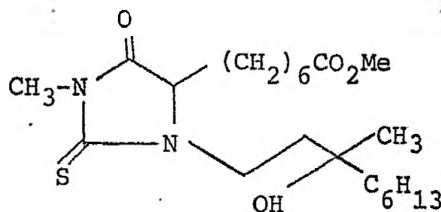
Compuesto n°	R ₂	R ₄	R ₅	n
17	CH ₃	C ₇ H ₁₅	CH ₃	6
18	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	6
19			CH ₃	6
20	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	CH ₃	6
21	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	6
22	CH ₃	CH(CH ₃)C ₄ H ₉	CH ₃	6
23	CH ₃	Ph	CH ₃	6
24	H	C ₆ H ₁₃	CH ₃	6
25	CH ₃	C ₆ H ₁₃	C(CH ₃) ₃	6
26	CH ₃	C ₆ H ₁₃	Ph	6
27	CH ₃		CH ₃	6
28	CH ₃	CH ₃	CH ₃	6

TABLA II (continuación)

Compues to n°	R ₂	R ₄	R ₅	n
29	CH ₃	C ₆ H ₁₃		6
39	CH ₃	C ₆ H ₁₃	Ph- 	6
40	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	7
41	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	5
42	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃	1
48	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₂ OCH ₃	6
49	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₂ CO ₂ H	6

EJEMPLO 6

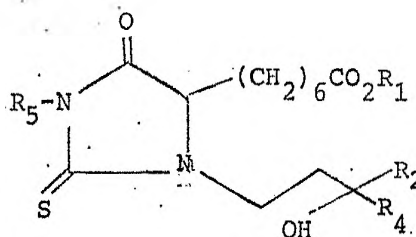
Compuesto 30



Se calientan a reflujo 10 g de 2-(N-3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)aminoazelato de dimetilo con 1,89 g de isotiocianato de metilo en 100 ml de tolueno seco durante 3 horas. El tolueno se evapora a vacío para dar 11,1 g de un aceite amarillo. El aceite se cromatografía sobre 330 g de kieselgel empleando cloroformo como eluyente para dar 9,49 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-metil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)-2-tiohidantoína en forma de aceite amarillo pálido.

Los compuestos de la Tabla III se preparan de forma similar:

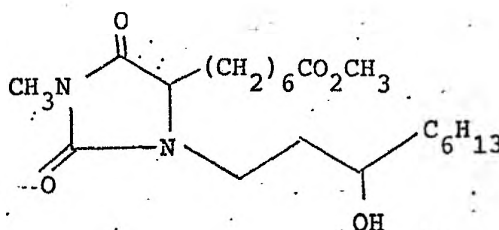
TABLA III



Compuesto n°	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅
31	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₁₃	CH ₃
32	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃

EJEMPLO 8

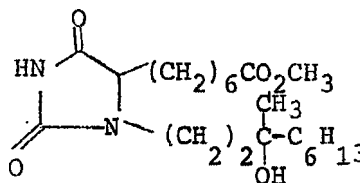
Compuesto 34



Se hidrogenolizan 5 g de 1-(3'-benciloxi-n-nonil)-3-metil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoína sobre paladio al 10 % en carbón en 50 ml de dimetoxietano seco, a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. Después se filtra la mezcla de reacción a través de kieselguhr y el dimetoxietano se evapora a vacío para dar 3,8 g de un aceite incoloro. El aceite se cromatografía sobre 110 g de gel de sílice empleando cloroformo como eluyente para dar 2,48 g de 1-(3'-hidroxi-n-nonil)-3-metil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoína en forma de aceite incoloro.

EJEMPLO 9

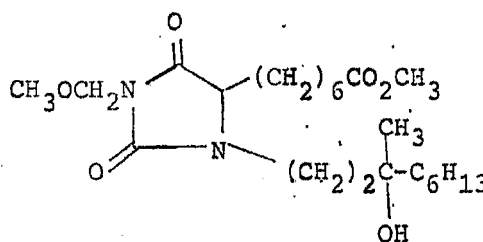
Compuesto 43



Se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso seco a través de una solución enfriada con hielo de 40 g de 2-[N-(3'-hidroxi-3'-metil)-n-nonil]aminoazelato de dimetilo en 1 litro de éter seco. El éter se evapora a vacío y el hidrocioruro resultante se agita con 300 ml. de agua. Se añade una solución de 8,2 g (1,01 equivalentes) de cianato potásico en 20 ml de agua y la suspensión resultante se agita a la temperatura ambiente durante hora y media y después a reflujo durante hora y media. Se deja enfriar la mezcla y el producto se extrae en diclorometano. La solución en diclorometano se lava con salmuera hasta que las aguas de lavado son neutras y después se seca y evapora para dar 38 g de una goma amarilla. Se purifica una muestra mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 30:1) empleando cloroformo y mezclas de cloroformo y metanol como eluyentes para dar 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoina en forma de goma de color amarillo pálido.

EJEMPLO 10

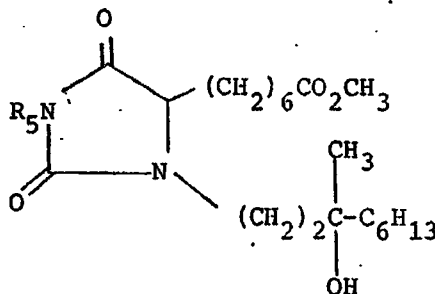
Compuesto 44



1 Se agregan 5 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-
(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofina en 10 ml de dimetilfor-
mamida seca a una suspensión agitada de 376 mg de hidruro
sódico (dispersión en aceite al 80 %) en 20 ml de dimetilfor-
5 mamida seca, bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente. La
mezcla se agita durante la noche. Se añaden gota a gota 1,01g
de éter clorometilmetílico en 10 ml de dimetilformamida se-
ca y la mezcla se agita durante 24 horas a la temperatura
ambiente. El producto se reparte entre ácido clorhídrico muy
10 diluído y éter. La solución etérea se lava con solución acuo-
sa de hidróxido sódico al 5 % y con salmuera hasta que las
aguas de lavado son neutras, después se seca y se evapora a
vacío para dar 4,1 g de un aceite amarillo. El aceite se cro-
matograffia sobre gel de sílice (30:1) empleando cloroformo,
15 1 % de metanol/cloroformo y 2 % de metanol/cloroformo como
eluyentes para dar 2,5 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-
3-metoximetil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofina en for-
ma de goma de color amarillo pálido.

20 Los compuestos de la Tabla VII se preparan de forma
similar.

TABLA VII

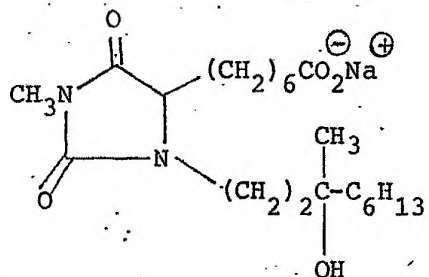


Compuesto n°	R ₅ X	R ₅
45	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃
46	BrCH ₂ CN	CH ₂ CN
47*	BrCH(CO ₂ CH ₃) ₂	CH(CO ₂ CH ₃) ₂
51	BrCH ₂ PH	CH ₂ PH

* Se elimina el proceso de extracción con álcali.

EJEMPLO 11

Compuesto 50



Se añade una solución al 1 % de hidróxido sódico en metanol seco (1 equivalente) a una solución de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-metil-5-(6"-carboxi-n-hexil)hidantoína en metanol seco a la temperatura ambiente. El metanol se evapora a vacío a 30°C y el producto se tritura con éter de petróleo 40/60. Se recoge el producto y se seca sobre hidróxido sódico en un desecador a vacío y después se muele para dar un polvo amarillo pálido fino.

De forma similar se prepara la correspondiente sal de litio.

Datos analíticos

Compuesto 1

I.R. (cm⁻¹): 3450 (OH), 1760, 1700 (-N-C-N-C-), 1730

(-CO₂CH₃)

RMN (τ) : 7,15, s (OH)

1
 7,05, s (-N-CH_3)
 6,95 a 6,35, m, (-N-CH_2)
 6,35, s ($\text{-CO}_2\text{CH}_3$)
 6,0, t ancho (-N-CH).

5
 Análisis : $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : C, 74,76; H, 9,92; N, 6,57 %
 Encontrado : C, 64,44; H, 9,92; N, 6,71 %
 Espectro de masas: $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : 426,3093
 10 Encontrado : 426,3065

Compuesto 2

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1700, 1760 (-N-C-N-C-), 1730
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \end{array}$
 (CO₂Et)
 15 RMN (τ) : 7,2, s (OH)
 (CCl₄) 6,2 a 6,8, m, ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$; -N-CH_2)
 5,9, m (-N-CH ; CO₂CH₂CH₃)

Compuesto 3

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1710, 1760 (-N-C-N-C-), 1730
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \end{array}$
 (-CO₂Et)
 RMN (τ) : 7,2, s (OH)
 7,0, s (-N-CH_3)
 6,2 a 7, m (-N-CH_2)
 25 5,9, m (-N-CH ; -CO₂CH₂CH₃)

Compuesto 4

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1700, 1760 (-N-C-N-C-), 1720,
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \end{array}$
 (-CO₂-CH₃)
 RMN (τ) : 7,05, s (-N-CH_3 ; OH)
 30 6,2 a 6,9, m (-N-CH_2)

1	6,35, s (-CO ₂ CH ₃)
	6,0, t (-N- <u>CH</u>)
	Análisis : C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₅
	Calculado : C, 62,80; H, 8,96; N, 7,32 %
5	Encontrado : C, 62,61; H, 8,95; N, 7,19 %
	Espectro de masas : C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₅
	Calculado : 382,2468
	Encontrado : 382,2466
	<u>Compuesto 5</u>
10	I.R. (cm ⁻¹) : 3500 (OH), 1700, 1760 ($\begin{array}{c} \quad \\ -N-C-N-C- \\ \quad \\ O \quad O \end{array}$), 1730 (-CO ₂ CH ₃)
	RMN (τ) : 7,75, t (-CH ₂ CO ₂ CH ₃)
	7,3, m (-CH ₂ Ph)
15	7,1, s (-OH)
	7,05, s (-N- <u>CH₃</u>)
	6,5 a 7,0, m (-N- <u>CH₂</u>)
	6,5, s (-CO ₂ <u>CH₃</u>)
	6,05, t ancho (-N- <u>CH</u>)
20	Espectro de masas : C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₄ (m*-H ₂ O)
	Calculado : 414,2518
	Encontrado : 414,2523
	<u>Compuesto 6</u>
25	I.R. (cm ⁻¹) : 3500 (OH), 1700, 1760 ($\begin{array}{c} \quad \\ -N-C-N-C- \\ \quad \\ O \quad O \end{array}$), 1730 (-CO ₂ CH ₃)
	RMN (τ) : 7,3, s (OH)
	7,05, s (-N- <u>CH₃</u>)
	6,3 a 7, m (-N- <u>CH₂</u>)
30	6,35, s (-CO ₂ CH ₃)
	6,0, m (-N- <u>CH</u>)

1
Análisis : $C_{22}H_{40}N_2O_5$
Calculado : C, 64,05; H, 9,77; N, 6,79 %
Encontrado : C, 64,14; H, 9,68; N, 6,62 %

5
Espectro de masas : $C_{22}H_{38}N_2O_4$ ($m^* - H_2O$)
Calculado : 394,2832
Encontrado : 394,2848

Compuesto 7

10
I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1710, 1760 ($\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ O \quad O \end{array}$), 1730 ($-CO_2CH_3$)

15
RMN (τ) : 7,75, m ($-\underline{CH_2}CO_2CH_3$)
7,2, s (OH)
7,05, s ($-N-\underline{CH_3}$)
6,4 a 6,9, m ($-N-\underline{CH_2}$)
6,35, s ($-CO_2\underline{CH_3}$)
6,05, m ($-N-\underline{CH}$)

Espectro de masas : $C_{22}H_{38}N_2O_4$ ($m^* - H_2O$)

Calculado : 394,2831

Encontrado : 394,2794

20
Compuesto 8

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1700, 1760 ($\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ O \quad O \end{array}$), 1730 ($-CO_2CH_3$)

Compuesto 9

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1710, 1770 ($\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ O \quad O \end{array}$), 1730 ($-CO_2CH_3$)

25
RMN (τ) : 7,75, t ($-\underline{CH_2}CO_2CH_3$)
7,45, s (OH)
6,2 a 7,0, m ($-N-\underline{CH_2}$)
6,37, s ($-CO_2\underline{CH_3}$)
5,95, m ($-N-\underline{CH}$)
30
2,65, s (C_6H_5)

1 Espectro de masas: $C_{27}H_{42}N_2O_5$

Calculado : 474,3094

Encontrado : 474,3083

Compuesto 10

5 I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1710, 1760 ($\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ O \quad O \end{array}$), 1730

($-CO_2CH_3$)

RMN (τ) : 7,8, t ($-\underline{CH_2}CO_2CH_3$)

7,3, m ($-\underline{CH_2}-Ar$)

7,1, s ($-\overset{|}{N}-\underline{CH_3}$)

10

6,5 a 7, m ($-\overset{|}{N}-\underline{CH_2}$)

6,45, s ($-\overset{|}{CO_2}\underline{CH_3}$)

6,1, m ($-\overset{|}{N}-\underline{CH}$)

2,65, s ancho ($-Ar$)

15

Espectro de masas: $C_{25}H_{33}N_2O_4F_3$ (m^*-H_2O)

Calculado : 482,2392

Encontrado : 482,2415

Compuesto 11

20

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1710, 1760 ($\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ O \quad O \end{array}$), 1730

($-CO_2CH_3$)

RMN (τ) : 7,75, t ($-\underline{CH_2}-CO_2CH_3$)

7,15, s (OH)

7,1, s ($-\overset{|}{N}-\underline{CH_3}$)

6,2 a 7, m ($-\overset{|}{N}-\underline{CH_2}$)

25

6,4, s ($-\overset{|}{CO_2}\underline{CH_3}$)

6,05, m ($-\overset{|}{N}-\underline{CH}$)

30

Espectro de masas: $C_{17}H_{30}N_2O_5$

Calculado : 342,2154

Encontrado : 342,2144

1	Espectro de masas: $C_{17}H_{28}N_2O_4$ (m^*-H_2O)
	Calculado : 324,2049
	Encontrado : 324,2050
	<u>Compuesto 12</u>
5	I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1700, 1760 ($\begin{array}{c} \quad \\ -N-C-N-C- \\ \quad \\ O \quad O \end{array}$), 1740 ($-CO_2CH_3$)
	RMN (τ) : 7,75, t ($-\underline{CH}_2CO_2CH_3$) 7,1, s (OH) 6,2 a 7, m ($-\overset{ }{N}-\underline{CH}_2$)
10	6,4, s ($-\underline{CO}_2\underline{CH}_3$) 6,1, m ($-\overset{ }{N}-\underline{CH}$)
	Espectro de masas: $C_{27}H_{48}N_2O_5$
	Calculado : 480,3564
15	Encontrado : 480,3536
	<u>Compuesto 13</u>
	I.R. (cm^{-1}) : 3400 (OH), 1740 ($-CO_2CH_3$), 1630 ($\begin{array}{c} \\ -N-C-N- \\ \\ O \end{array}$)
	Análisis : $C_{26}H_{50}N_2O_6$
20	Calculado : C, 64,16; H, 10,36; N, 5,76 %
	Encontrado : C, 64,22; H, 10,69; N, 5,43 %
	Espectro de masas: $C_{25}H_{44}N_2O_4$ ($m^*-H_2O-CH_3OH$)
	Calculado : 436,3301
	Encontrado : 436,3293
25	<u>Compuesto 14</u>
	I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1700, 1750 ($\begin{array}{c} \quad \\ -N-C-N-C- \\ \quad \\ O \quad O \end{array}$), 1735 ($-CO_2CH_3$)
	RMN (τ) : 7,2, s (OH) 6,3 a 7, m ($-\overset{ }{N}-\underline{CH}_2-$)
30	6,3, s ($-\underline{CO}_2\underline{CH}_3$)

1

6,2, m (-N-CH)

Análisis : C₂₅H₄₆N₂O₅
 Calculado : C, 66,05; H, 10,20; N, 6,16 %
 Encontrado : C, 65,89; H, 10,30; N, 6,13 %

5

Espectro de masas: C₂₅H₄₆N₂O₅
 Calculado : 454,3406
 Encontrado : 454,3451
 Espectro de masas: C₂₅H₄₄N₂O₄ (m*-H₂O)
 Calculado : 436,3301

10

Encontrado : 436,3317

Compuesto 15

I.R. (cm⁻¹) : 1710, 1760, (-N-C-N-C-), 1730 (CO₂CH₃)

$$\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ O \quad O \end{array}$$

15

RMN (τ) : 7,1, d (-N-CH₃)
 6,3 a 7, m (-N-CH₂)
 6,35, s (-CO₂CH₃)
 6,2, m (-N-CH)
 5,5, s con hombro (-OCH₂Ph)
 2,75, s (-OCH₂Ph)

20

Análisis : C₂₈H₄₄N₂O₅
 Calculado : C, 68,82; H, 9,08; N, 5,73 %
 Encontrado : C, 68,62; H, 9,21; N, 5,66 %

25

Espectro de masas: C₂₈H₄₄N₂O₅
 Calculado : 488,3250
 Encontrado : 488,3287

Compuesto 16

I.R. (cm⁻¹) : 3700 a 2500 (-CO₂H, OH), 1760, 1710,
 1700 (-N-C-N-C-, CO₂H)

$$\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ O \quad O \end{array}$$

30

RMN (τ) : 7,05 a 5,9, m (-N-CH₂)x2; -N-CH

1 4,4, s ancho ($\text{-CO}_2\text{H}$, OH)

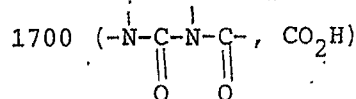
Espectro de masas: $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado : 412,2937

Encontrado : 412,2917

5 Compuesto 17

I.R. (cm^{-1}) : 3700 a 2400 ($\text{-CO}_2\text{H}$, OH), 1760, 1720,



RMN (τ) : 7,05, s (-N-CH_3)

10 6,95 a 6,35, m (-N-CH_2)

6, s ancho (-N-CH)

3,15, s ancho (CO_2H , OH)

Análisis : $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado : C, 64,05; H, 9,77; N, 6,79 %

15 Encontrado : C, 64,36; H, 9,99; N, 6,99 %

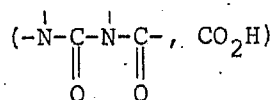
Espectro de masas: $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^* - \text{H}_2\text{O}$)

Calculado : 394,2831

Encontrado : 394,2848

Compuesto 18

20 I.R. (cm^{-1}) : 3700 a 2500 (CO_2H , OH), 1760, 1700 (ancho)



RMN (τ) : 7,05, s (-N-CH_3)

(CD_3)₂CO 6,9 a 6,1, m (-N-CH_2)

25 5,9 a 5,7, s + t (-N-CH , CO_2H , OH)

Espectro de masas: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$

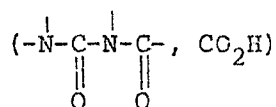
Calculado : 342,2155

Encontrado : 342,2174

Compuesto 19

30 I.R. (cm^{-1}) : 3700 a 2400 (CO_2H , OH), 1760, 1700 (ancho)

1



RMN (τ) : 7,1, s ($\text{N}-\text{CH}_3$)
 6,6, m ($-\text{N}-\text{CH}_2$)
 6,05, s ancho (CO_2H , OH)
 5,85, t ($-\text{N}-\text{CH}$)

5

Análisis : $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : C, 61,93; H, 8,75; N, 7,60 %
 Encontrado : C, 61,99; H, 8,97; N, 7,64 %

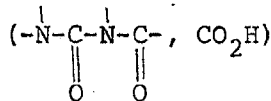
10

Espectro de masas: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : 368,2311
 Encontrado : 368,2313

Compuesto 20

15

I.R. (cm^{-1}) : 3700 a 2400 (CO_2H , OH), 1760 a 1700



RMN (τ) : 7,3, m ($-\text{CH}_2\text{Ph}$)
 7,05, s ($-\text{N}-\text{CH}_3$)
 6,8 a 6,1, m ($-\text{N}-\text{CH}_2$)
 6,15, s ($-\text{CO}_2\text{H}$, OH)
 5,8, t ($-\text{N}-\text{CH}$)

20

Análisis : $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : C, 66,01; H, 8,19; N, 6,69 %
 Encontrado : C, 65,82; H, 8,38; N, 6,37 %

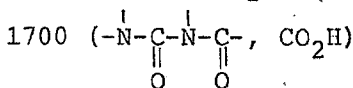
25

Espectro de masas: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$)
 Calculado : 400,2362
 Encontrado : 400, 2323

Compuesto 21

30

I.R. (cm^{-1}) : 3700 a 2400 (CO_2H , OH), 1760, 1720,
 1700 ($-\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-$, CO_2H)



1	RMN (τ)	: 7,1, s ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}_3$) 6,8 a 6,1, m ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}_2$) 6,1, s ($\text{CO}_2\overset{ }{\text{H}}, \text{OH}$) 5,85, t ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}$)
5	Espectro de masas	: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$) Calculado : 380,2675 Encontrado : 380,2672
	<u>Compuesto 22</u>	
10	I.R. (cm^{-1})	: 3700 a 2500 ($\text{CO}_2\text{H}, \text{OH}$), 1760, 1740 a 1690 ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{C}}-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{C}}-$, CO_2H) $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$
	RMN (τ)	: 7,1, s ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}_3$) (CD_3) ₂ CO : 6,9 a 6,1, m ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}_2$) 5,9, t ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}$)
15		5 a 3, protuberancia ancha, ($\text{CO}_2\text{H}, \text{OH}$)
	Análisis	: $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ Calculado : C, 63,29; H, 9,61; N, 7,03 % Encontrado : C, 62,94; H, 9,79; N, 6,65 %
20	Espectro de masas	: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$) Calculado : 380,2675 Encontrado : 380,2641
	<u>Compuesto 23</u>	
25	I.R. (cm^{-1})	: 3700 a 2500 ($\text{CO}_2\text{H}, \text{OH}$), 1760, 1700 (ancho) ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{C}}-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{C}}-$, CO_2H) $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$
	RMN (τ)	: 7,25, d ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}_3$) 6,9 a 6,1, m ($-\overset{ }{\text{N}}-\overset{ }{\text{CH}}_2$) 5,6, s ancho ($-\text{CO}_2\text{H}, \text{OH}$) 2,65, m (<u>Ph</u>)
30	Análisis	: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$

1	Calculado	: C, 64,60; H, 7,74; N, 7,17 %
	Encontrado	: C, 64,83; H, 7,96; N, 6,91 %
	Espectro de masas	: $C_{21}H_{28}N_2O_4$ (m^*-H_2O)
	Calculado	: 372,2049
5	Encontrado	: 372,2037
	<u>Compuesto 24</u>	
	I.R. (cm^{-1})	: 3700 a 2500 (CO_2H , OH), 1760, 1710 (ancho), $(-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-, CO_2H)$
10	RMN (τ)	: 7,1, s ($-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$) 6,8 a 6,1, m ($-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2$) 5,9, t ($-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH$) 4,5, ancho (CO_2H , OH)
	Análisis	: $C_{20}H_{36}N_2O_5$
15	Calculado	: C, 62,47; H, 9,44; N, 7,29 %
	Encontrado	: C, 62,40; H, 9,59; N, 7,04 %
	Espectro de masas	: $C_{20}H_{36}N_2O_5$
	Calculado	: 384,2624
	Encontrado	: 384,2640
20	<u>Compuesto 25</u>	
	I.R. (cm^{-1})	: 3700 a 2400 (CO_2H , OH), 1760, 1700 (ancho) $(-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-, CO_2H)$
25	RMN (τ)	: 6,7, s (CO_2H , OH) 7 a 6,3, m ($-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2$) 6,1, t ($-N-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH$)
	Análisis	: $C_{24}H_{44}N_2O_5$
	Calculado	: C, 65,42; H, 10,07; N, 6,36 %
	Encontrado	: C, 65,21; H, 10,29; N, 6,08 %
30	Espectro de masas	: $C_{24}H_{44}N_2O_5$

1	Calculado : 440,3250
	Encontrado : 440,3280
	<u>Compuesto 26</u>
	I.R. (cm ⁻¹) : 3200 a 2600 (CO ₂ H, OH), 1770, 1700 (ancho; $\begin{array}{c} \quad \\ -\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}, \text{CO}_2\text{H})$
5	RMN (τ) : 7 a 6,1, m (-N-CH ₂) 5,95 (ancho), (CO ₂ H, OH) 5,6, t (-N-CH) 2,6, d (Ph)
	Espectro de masas : C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₄ (m*-H ₂ O)
10	Calculado : 442,2832
	Encontrado : 442,2841
	<u>Compuesto 27</u>
	I.R. (cm ⁻¹) : 3200 a 2400 (CO ₂ H, OH), 1770, 1730 a 1680 $\begin{array}{c} \quad \\ -\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}, \text{CO}_2\text{H})$
15	RMN (τ) : 7,8, t (-CH ₂ -CO ₂ H)
	D ₆ DMSO 7,4, m (-CH ₂ -Ar)
	7,15, s (-N-CH ₃)
	7 a 6, m (-N-CH ₂)
	5,8, m (-N-CH)
20	Análisis : C ₂₄ H ₃₃ N ₂ O ₅ F ₃
	Calculado : C, 59,25; H, 6,83; N, 5,76 %
	Encontrado : C, 59,29; H, 7,13; N, 5,82 %
	Espectro de masas : C ₂₄ H ₃₁ N ₂ O ₄ F ₃ (m*-H ₂ O)
25	Calculado : 468,2236
	Encontrado : 468,2245
	<u>Compuesto 28</u>
	I.R. (cm ⁻¹) : 3200 a 2400 (CO ₂ H, OH), 1760, 1730 a 1690 $\begin{array}{c} \quad \\ -\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}, \text{CO}_2\text{H})$
30	

1 RMN (τ) : 7,75, t ($-\overset{|}{\text{CH}}_2-\text{CO}_2\text{H}$)
 (D_6DMSO) 7,1, s ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{CH}}_3$)
 7 a 6, m ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{CH}}_2$)
 5,8, t ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{CH}}$)

5 Análisis : $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : C, 58,52; H, 8,59; N, 8,53 %
 Encontrado : C, 58,59; H, 8,71; N, 8,70 %
 Espectro de masas : $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : 328,1998
 10 Encontrado : 328,1995

Compuesto 29

I.R. (cm^{-1}) : 3200 a 2400 (CO_2H , OH), 1760 a 1660
 $(-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-, \text{CO}_2\text{H})$

15 RMN (τ) : 7 a 6,2, m ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{CH}}_2$)
 (CD_3)₂CO 6,1, s ancho (CO_2H , OH)
 6,0, m ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-\text{C}-$)
 5,5, m ($-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{CH}}$)
 20 $\text{O} \text{ C}=\text{O}$

Análisis : $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$
 Calculado : C, 66,92; H, 9,94; N, 6,00 %
 Encontrado : C, 66,57; H, 10,06; N, 6,25 %
 Espectro de masas : $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$
 25 Calculado : 466,3406
 Encontrado : 466,3403

Compuesto 30

I.R. (cm^{-1}) : 3510 (OH), 1750 a 1720 ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-, \text{CO}_2\text{CH}_3$)
 30 RMN (τ) : 7,75, m (OH, $\overset{|}{\text{CH}}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$)

1 6,8, s (-N-CH₃)
 7 a 6,2, m (-N-CH₂)
 6,35, s (-CO₂CH₃)
 5,9, m (-N-CH)

5 Análisis : C₂₂H₄₀N₂O₄S
 Calculado : C, 61,64; H, 9,41; N, 6,53; S, 7,48 %
 Encontrado : C, 61,71; H, 9,51; N, 6,54; S, 7,34 %

Espectro de masas: C₂₂H₃₈N₂O₃S (m*-H₂O)
 Calculado : 410,2603
 10 Encontrado : 410,2610

Compuesto 31

I.R. (cm⁻¹) : 3500 (OH), 1740 (-N-C-N-C-, CO₂Et)

$$\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ S \quad O \end{array}$$

15 RMN (τ) : 7,7, s (OH)
 6,8, s (-N-CH₃)
 6,9 a 6,2, m (-N-CH₂)
 5,9, m (-N-CH, -CO₂CH₂CH₃)

Análisis : C₂₃H₄₂N₂O₄S
 20 Calculado : C, 62,41; H, 9,56; N, 6,33; S, 7,24 %
 Encontrado : C, 62,54; H, 9,85; N, 6,05; S, 7,35 %

Espectro de masas: C₂₃H₄₂N₂O₄S
 Calculado : 442,2865
 Encontrado : 442,2866

Compuesto 32

25 I.R. (cm⁻¹) : 3500 (OH), 1740, 1720 (-N-C-N-C-, CO₂CH₃)

$$\begin{array}{c} | \quad | \\ -N-C-N-C- \\ || \quad || \\ S \quad O \end{array}$$

RMN (τ) : 7,45, s (OH)
 6,8, s (-N-CH₃)
 6,9 a 6,2, m (-N-CH₂)
 30 6,4, s (-CO₂CH₃)

1 5,9, m (-N-CH)

Espectro de masas: $C_{17}H_{30}N_2O_4S$

Calculado : 358,1926

Encontrado : 358,1956.

5 Compuesto 34

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1760, 1710 (-N-C-N-C-), 1730

(-CO₂CH₃)

RMN (τ) : 7,05, s (-N-CH₃)

6,7 a 6,2, m (-N-CH₂)

6,35, s (-CO₂CH₃)

6,0, s (-N-CH)

10

Análisis : $C_{21}H_{38}N_2O_5$

Calculado : C, 63,29; H, 9,61; N, 7,03 %

15

Encontrado : C, 63,61; H, 9,83; N, 7,34 %

Espectro de masas: $C_{21}H_{38}N_2O_5$

Calculado : 398,2780

Encontrado : 398,2769

Compuesto 35

20

I.R. (cm^{-1}) : 3550 (OH), 1770, 1730 (ancho) (-N-C-N-C-),

-CO₂CH₃)

RMN (τ) : 7,75, t (CH₂CO₂CH₃)

7,35, m (Ph-CH)

7,35, s (OH)

25

7,0 a 6,2, m (-N-CH₂)

6,4, s (-CO₂CH₃)

6,1, m (-N-CH) x 2

2,7, s (Ph)

30

Espectro de masas: $C_{30}H_{44}N_2O_4$ (m*-H₂O)

Calculado : 496,3301

1
5
5
5
5
5

(-CO₂CH₃)
RMN (τ) : 7,75, s (OH)
7,1, m (CH₂CO₂CH₃)
6,9 a 6,3 aproximadamente, m (-N-CH₂)
6,95, s (-N-CH₃)
6,25, s (-CO₂CH₃)
5,7, t (-N-CH)

Espectro de masas: C₁₇H₂₈N₂O₄ (m*-H₂O)

Calculado : 324,2048

10
Encontrado : 324,2056

Compuesto 39

15
I.R. (cm⁻¹) : 3700 a 2500 (-CO₂H, OH), 1760, 1720 (ancho)
(-N-C-N-C-, CO₂H)
|| ||
O O

15
20
20

RMN (τ) : 7,7, m (CH₂CO₂H)
7,3, m (Ph-CH)
7,0 a 6,1, m (-N-CH₂)
5,9, t (-N-CH) x 2
5,7, s ancho (CO₂H, OH)
2,75, s (Ph)

Espectro de masas: C₂₉H₄₂N₂O₄ (m*-H₂O)

Calculado : 482,3145

Encontrado : 482,3184

25
Análisis : C₂₉H₄₄N₂O₅

Calculado : C, 69,57; H, 8,86; N, 5,60 %

Encontrado : C, 69,83; H, 9,05; N, 5,32 %

Compuesto 40

30
I.R. (cm⁻¹) : 3800 a 2500 (-CO₂H, OH), 1770, 1720 (ancho)
(-N-C-N-C-, CO₂H)
|| ||
O O

1 RMN (τ) : 7,7, t ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$)
7,1, s ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_3$)
7,0 a 6,1, m ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2$)
6,2, s ancho ($-\text{CO}_2\text{H}$, OH)
5 5,8, t ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}$)

Espectro de masas: $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$)

Calculado : 394,2831

Encontrado : 394,2823

Análisis : $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$

10 Calculado : C, 64,05; H, 9,77; N, 6,79 %

Encontrado : C, 63,98; H, 9,97; N, 6,57 %

Compuesto 41

15 I.R. (cm^{-1}) : 3700 a 2500 ($-\text{CO}_2\text{H}$, OH), 1760, 1710 (anchos)
($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-, -\text{CO}_2\text{H}$)

20 RMN (τ) : 7,8, t ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$)
7,2, s ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_3$)
6,9 a 6,1, m ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2$)
5,95, t ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}$)
4,6 a 3,3, protuberancia ancha ($-\text{CO}_2\text{H}$, OH)

Espectro de masas: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$)

Calculado : 366,2518

Encontrado : 366,2513

Compuesto 42

25 Espectro de masas: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$)

Calculado : 310,1892

Encontrado : 310,1891

Compuesto 43

30 I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 3300 (NH), 1770, 1710
($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{||}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-, 1730 (-\text{CO}_2\text{CH}_3)$)

1 RMN (τ) : 7,85 m ($-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)
 7,5 a 6,5, m ($-\text{N}-\underline{\text{CH}}_2$)
 6,4, s ($-\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$)
 5,95, s ancho ($-\text{N}-\underline{\text{CH}}$)

5 Espectro de masas: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$)
 Calculado : 380,2675
 Encontrado : 380,2659

Compuesto 44

10 I. R. (cm^{-1}) : 3500' (OH), 1770, 1720 (ancho) ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$,
 CO_2CH_3)

15 RMN (τ) : 7,8, t ($-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)
 7,3, s (OH)
 7 a 6, m ($-\text{N}-\underline{\text{CH}}_2$)
 6,6, s ($-\text{OCH}_3$)
 6,3, s ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$)
 5,9, t ($-\text{N}-\underline{\text{CH}}$)
 5,2, s ($\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_3$)

20 Espectro de masas: $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ ($m^*-\text{H}_2\text{O}$)
 Calculado : 424,2937
 Encontrado : 424,2942

Compuesto 45

25 I. R. (cm^{-1}) : 3550 (OH), 1760 a 1710 (ancho), ($\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}-\text{C}-$,
 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$)

30 RMN (τ) : 7,75, t ($\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)
 7,4, s (OH)
 7 a 6,4, m ($-\text{N}-\underline{\text{CH}}_2$)
 6,4, s ($\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$)
 6,25, s ($\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$)
 5,9, s + m ($-\text{N}-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}-\underline{\text{CH}}$)

1 Espectro de masas: $C_{24}H_{40}N_2O_6$ (m^*-H_2O)
 Calculado : 452,2886
 Encontrado : 452,2892

Compuesto 46

5 I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1765, 1720 (ancho), $(-N-C-N-C-)$
 $\begin{array}{c} \parallel \quad \parallel \\ O \quad O \end{array}$
 CO_2CH_3)

10 RMN (τ) : 7,7, t ($-CH_2CO_2CH_3$)
 7,3, s (OH)
 7,0 a 6,3, m ($-N-CH_2$)
 6,35, s (CO_2CH_3)
 5,85, m ($-N-CH$)
 5,65, s ($-CH_2CN$)

15 Espectro de masas: $C_{23}H_{37}N_3O_4$ (m^*-H_2O)
 Calculado : 419,2784
 Encontrado : 419,2771
 Análisis : $C_{23}H_{39}N_3O_5$
 Calculado : C, 63,13; H, 8,98; N, 9,60 %
 Encontrado : C, 63,21; H, 9,13; N, 9,31 %

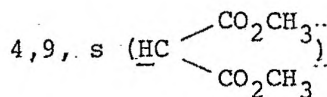
Compuesto 47

20 I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1730 (muy ancho), $(-N-C-N-C-)$
 $\begin{array}{c} \parallel \quad \parallel \\ O \quad O \end{array}$
 CO_2CH_3)

25 RMN (τ) : 7,75, t ($CH_2CO_2CH_3$)
 7,6, s (OH)
 7 a 6,4 aproximadamente, m ($-N-CH_2$)
 6,4, s ($-CO_2CH_3$)
 6,2, s ($HC \begin{array}{l} \nearrow CO_2CH_3 \\ \searrow CO_2CH_3 \end{array}$)
 5,9, m ($-N-CH$)

30

1



Espectro de masas: $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$ ($m^* - \text{H}_2\text{O}$)

Calculado : 510,2941

5

Encontrado : 510,2937

Compuesto 48

I.R. (cm^{-1}) : 3200 a 2600 ($-\text{CO}_2\text{H}$, OH), 1770, 1700
(ancho), ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}-$, CO_2H)
 $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ || & || \\ \text{C} & \text{C} \end{matrix}$

10

RMN (τ) : 7,7, t ($-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$)
7 a 6,1, aproximadamente, m ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2$)
6,65, s ($-\text{OCH}_3$)
5,95, m ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}$)
5,15, s ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$)
4,3 (s ancho) (CO_2H , OH)

15

Espectro de masas: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ ($m^* - \text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$)

Calculado : 378,2519

Encontrado : 378,2507

Compuesto 49

20

I. R. (cm^{-1}) : 3600 a 2400 (CO_2H , OH), 1760 a 1690
($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}-$, CO_2H)
 $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ || & || \\ \text{C} & \text{C} \end{matrix}$

Compuesto 50

25

Análisis : $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$

Calculado : C, 59,98; H, 8,87; N, 6,66; Na, 5,47 %

Encontrado : C, 60,15; H, 9,19; N, 6,71; Na, 5,52 %

Compuesto 51

30

I.R. (cm^{-1}) : 3500 (OH), 1760, 1710 ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{|}{\text{C}}-$), 1730
(CO_2CH_3)
 $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} \\ || & || \\ \text{C} & \text{C} \end{matrix}$

1 RMN (τ) : 7,8, t ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)
7,2 (protuberancia), ($-\text{OH}$)
7 a 6,2 aproximadamente, m ($-\text{N}-\text{CH}_2-$)
6,4, s ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$)
5 6,05, t ($-\text{N}-\text{CH}$)
5,45, s (CH_2Ph)
2,7, s ancho (CH_2Ph)

DATOS FARMACOLOGICOS

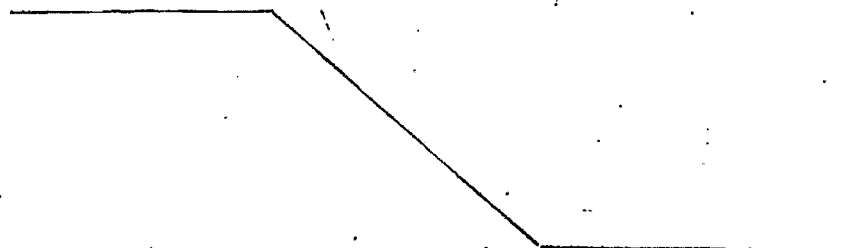
Actividad broncodilatadora

10 1. Se examinó la capacidad de los compuestos de inhibir la broncoconstricción inducida por 5-hidroxitriptamina o histamina en cobayas anestesiados con respiración artificial (preparación Konzett-Rossler). Los compuestos se administraron intravenosamente. Los resultados se encuentran en la Ta-
15 bla A.

2. También se examinó la capacidad de los compuestos de proteger a los cobayas conscientes contra la broncoconstricción inducida por un aerosol de histamina (ensayo de Herxheimer). En estos experimentos, los compuestos se adminis-
20 traron por aerosol o por vía oral. Los resultados se encuentran en la Tabla B. Los resultados son la media de varios ex-
perimentos.

25

30



1 Actividad antiulcerosa

Método

5 La actividad antiulcerosa se determinó por la inhibición de los daños gástricos inducidos por la indometacina en la rata, de acuerdo con el método de Eleghe (1974), Israeli J. Med.Sci. 10, 1451. Unas ratas mantenidas en ayunas durante la noche recibieron 15 mg/kg de indometacina por vía subcutánea y se sacrificaron 4 horas más tarde. Los estómagos se volvieron a aplanar con solución salina 1N, se cortaron a lo largo de la mayor curvatura, se sujetaron y se clasificaron los daños gástricos mediante el siguiente sistema:

10 Puntuación 1-3: De acuerdo con el grado de eritema y ligera hemorragia

15 Puntuación 4-6: De acuerdo con el grado de erosión de la mucosa

Puntuación 7-9: De acuerdo con la intensidad de las lesiones gástricas.

20 Se utilizaron grupos de 7 ratas para cada tratamiento y el compuesto de ensayo o el vehículo se administraron 30 minutos antes de suministrar la indometacina. La dosis del compuesto de ensayo era de 100 mg/kg por vía oral y se utilizaron simultáneamente grupos de control que recibían solamente el vehículo. Se obtuvieron los valores medios de cada tratamiento utilizando el sistema de puntuación anterior y aplicando el ensayo de Mann Witney para la significancia de la diferencia entre los valores obtenidos con los tratamientos.

25 Los resultados se encuentran en la Tabla C.

TABLA C

Compuesto núm.	Puntuación media del control con vehículo + E.S. de la media	Puntuación media del ensayo + E.S. de la media
5 17	4,86 ± 0,77	0,43 ± 0,30 (P < 0,01)
22	2,29 ± 0,87	0,00 ± 0,00 (P < 0,05)
25	3,86 ± 0,74	1,14 ± 0,74 (P < 0,05)
10 30	2,86 ± 0,83	0,14 ± 0,14 (P < 0,05)
31	2,00 ± 0,79	0,00 ± 0,00

En comparación con el tratamiento con vehículo solamente, los compuestos reducen la puntuación media de la úlcera y por lo tanto presentan una actividad antiulcerosa significativa.

Actividad antisecretora

Se examinó la capacidad de los compuestos de inhibir la secreción de ácidos gástricos estimulada por la pentagastrina en un preparado estomacal de rata perfundida anestesiada (preparación de Ghosh and Schild). Los compuestos se administraron intravenosamente.

El Compuesto 17 inhibió la secreción de ácidos gástricos a dosis comprendidas entre 5 y 10 mg/kg, i.v.

Actividad antiagregadora de plaquetas

Se examinó la capacidad de los compuestos para inhibir la agregación de plaquetas inducida in vitro por el colágeno en un plasma humano rico en plaquetas.

Los Compuestos 18 y 17 inhibían la agregación en un 100 % y un 34 % respectivamente, a una concentración de 100 µM. La CI₅₀ para el Compuesto 18 frente a la agregación in-

1 ducida por el colágeno era de 7 μ M.

Actividad antiarrítmica

5 Se examinó la actividad antiarrítmica de los compues-
tos determinando su capacidad para impedir la fibrilación
cardíaca en ratones expuestos al cloroformo.

Cuando el Compuesto 17 se administró intraperitoneal-
mente a una dosis de 10 mg/kg, evitó la fibrilación inducida
por el cloroformo en un grupo de 3 ratones.

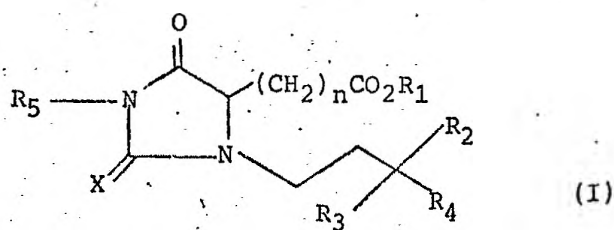
Toxicidad

10 No parece que los compuestos sean agudamente tóxicos.
Por ejemplo, el Compuesto 17 no es tóxico en ratones a do-
sis de hasta 300 mg/kg por vía oral o a dosis de hasta
100 mg/kg por vía intraperitoneal, mientras que el Compues-
to 21 no es tóxico a dosis de hasta 900 mg/kg por vía oral
15 en ratones.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de hidantoína de fórmula (I):



25 donde

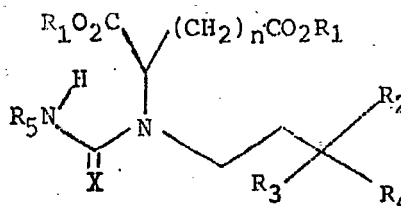
X es O o S;

n es 1 a 8;

30 R₁ es hidrógeno o bien CO₂R₁ representa un grupo éster
donde el radical R₁ contiene de 1 a 12 átomos de car-

1 un compuesto de fórmula (IX);

5 (IX)



b) someter a reacción de ciclación el compuesto de fórmula (IX) obtenido en la etapa anterior;

10 c) si se desea, convertir R₁ y/o R₃ y/o R₅ del compuesto así formado en otras variables R₁, R₃ y R₅;

d) opcionalmente, cuando R₁ es hidrógeno, salificar o cuando CO₂R₁ es un grupo éster, simultaneamente desesterificar y salificar el compuesto;

13 e) opcionalmente, cuando R₅ es hidrógeno, convertir el compuesto en una sal;

f) opcionalmente, cuando R₅ es CO₂A y A es hidrógeno, convertir el compuesto en una sal.

20 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la etapa a) se realiza con una sal de fórmula M⁺CN⁻X⁻, donde M⁺ es un ión metálico.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R₁ y R₅ son distintos de hidrógeno y la etapa a) se realiza con un compuesto de fórmula R₅NCX.

25 4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde X es O.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde n es 5, 6 o 7.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

30 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R₂ es hidrógeno o metilo.

1 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde R_3 es hidroxí.

 9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde R_4 es alquilo C_{1-9} .

5 10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, donde R_5 es alquilo C_{1-6} .

 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo nitro, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , CO_2A , $(CO_2A)_2$, CN o halógeno.

10 12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde R_5 es un grupo metileno sustituido con un grupo nitro, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , CO_2A , $(CO_2A)_2$, CN o halógeno.

 13. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde

15 X es O o S;

 n es 4 a 8;

R_1 es hidrógeno o bien CO_2R_1 representa un grupo éster donde el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono;


20 R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo;

R_3 es hidroxí o hidroxí protegido;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquil(C_{5-8})-alquilo(C_{1-6}), fenilo, fenil-alquilo(C_{1-6}), naftilo o naftil-alquilo(C_{1-6}), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o nitro;

25 R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo, fenil-alquilo(C_{1-6}) o un grupo CO_2A , donde A es hidrógeno o CO_2A representa un grupo éster donde el radical A contiene de 1 a 12 átomos

30



1

mos de carbono;

o una sal del mismo.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, donde n es 5, 6 o 7.

5

15. Un procedimiento según las Reivindicaciones 13 o 14, donde R₃ es hidroxí.

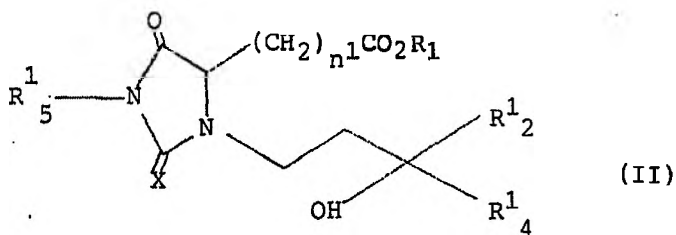
16. Un procedimiento según las Reivindicaciones 13, 14 o 15, donde R₄ es alquilo C₁₋₉.

10

17. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 16, donde R₅ es alquilo C₁₋₆.

18. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde la fórmula del compuesto obtenido es:

15



donde

X y R₁ son los definidos en la Reivindicación 1;

n¹ es 5, 6 o 7;

20

R₂¹ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

R₄¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₉;

R₅¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo-

(C₁₋₆) o un grupo CO₂A donde A es hidrógeno o CO₂A

representa un grupo éster donde el radical A contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

25

o una sal del mismo.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 18, donde X es O.

30

20. Un procedimiento según las Reivindicaciones 18

o 19, donde R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

1 21. Un procedimiento según las Reivindicaciones 18, 19 o 20, donde R_2^1 es hidrógeno.

 22. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 21, donde R_2^1 es metilo.

5 23. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 22, donde R_4^1 es alquilo C_{4-9} .

 24. Un procedimiento según la Reivindicación 23, donde R_4^1 es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo.

10 25. Un procedimiento según la Reivindicación 24, donde R_4^1 es n-hexilo.

 26. Un procedimiento según la Reivindicación 23, donde R_4^1 es un grupo $CH(CH_3)R_7^1$ donde R_7^1 es n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

15 27. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 18 a 26, donde R_5^1 es alquilo C_{1-6} .

 28. Un procedimiento según la Reivindicación 27, donde R_5^1 es metilo.

20 29. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, que incluye la etapa de convertir un compuesto de fórmula (I) donde R_1 es hidrógeno en una sal sódica.

 30. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 o 3, adaptado a la preparación del compuesto 1-(3¹-hidroxi-3¹-metil-n-nonil)-3-metil-5-(6"-carboxi-n-hexil)hidantoína.

25 31. Un procedimiento según la Reivindicación 30, donde el compuesto así formado se convierte en su sal sódica.

30



1

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

5

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

10

Madrid, 16 de Diciembre de 1.977

BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

25

30

