



ESPAÑA

19 ES

11

NUMERO

473.091

10 A1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

5-9-78

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
37054/77 (provisional)	5-9-77	Gran Bretaña
50092/77	1-12-77	" "
37054/77 (completa)	31-5-78	" "

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS HETEROCICLICOS NITROGENADOS"

71 SOLICITANTE (S)
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED (Case A 551)

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

72 INVENTOR (ES)
Norman Whittaker y Albert Gordon Caldwell

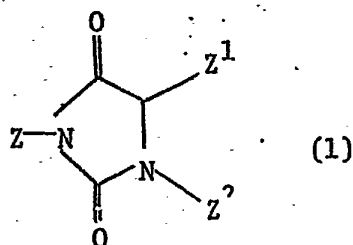
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 68.919)

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

5 Se ha encontrado que derivados de hidantoína, definidos más adelante en esta memoria en la fórmula (I), tienen propiedades farmacológicas afines a las de las prostaglandinas naturales, como se demuestra por su capacidad para imitar o antagonizar los efectos fisiológicos de las prostaglandinas naturales en diversas preparaciones biológicas. En particular, se ha encontrado que ciertos compuestos de la fórmula (I) son potentes agentes miméticos de las propiedades contra la agregación de las plaquetas de la prostaglandina E₁.

En la fórmula (I):



20 Z es hidrógeno o alcohilo; uno de Z¹ y Z² se representa por el grupo -X-X¹-X²-X³

25 donde X es metileno, X¹ es fenileno, -J≡C-, -CH=CH - cis o trans o -CH₂-CQ₂- en el que cada Q se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alcohilo tal como etilo, o bien los dos grupos Q forman juntos un radical alcohileno que tiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono; X² es un enlace covalente o una cadena de alcoholeno recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono; X³ se selecciona de entre 5-tetrazolilo, carboxilo, carboxamida, hidroximetileno y alcoxicarbonilo; y uno de los

30
23098

1 grupos metileno de X, X¹ y X² puede estar reemplazado por oxa (-O-) o tia (-S-) con tal que al menos un átomo de carbono separe el grupo oxa o tia de un grupo -C≡C-, -CH=CH- o -CO- o del nitrógeno del anillo de hidantoína;

5 y el otro de Z¹ y Z² está representado por el grupo -Y-Y¹-Y²-Y³,

donde Y es -CR₂-CH₂- en el que cada grupo R se selecciona independientemente de entre hidrógeno y metilo; Y¹ es carbonilo, metileno, metileno sustituido por hidroxilo o metileno sustituido por hidroxilo y alcoholilo; Y² es un enlace covalente o un grupo alcoholeno recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido en el carbono adyacente Y¹ por uno o dos grupos cada uno de los cuales puede ser alcoholilo o un radical cíclico; Y³ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene 1 a 7 preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono, un radical cíclico, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, en el que cada uno de los grupos fenilo, bencilo, fenoxi y benciloxi puede estar sustituido en el anillo de benceno por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, amino, acilamino, alquenilo, alcoxi, fenilo, benciloxi y alcoholilo que puede estar sustituido a su vez por uno o más grupos halógeno; o bien Y² e Y³ forman juntos un grupo alcoholilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono de los cuales al menos un hidrógeno está reemplazado por flúor; o bien Y es un enlace, -CH₂-, o -CH₂.CH₂-, e Y¹, Y² e Y³ considerados juntos forman un grupo cicloalcoholilo o bicicloalcoholilo sustituido por un grupo hidroxilo que preferiblemente tiene tres átomos de carbono que lo separan del anillo de hidantoína; con la condición de que: X o X¹ incluye un grupo oxa; o uno de X, X¹ y X² incluye un

1 grupo tia; y/o al menos uno de Y^2 e Y^3 incluye un radical
cíclico distinto de cicloalcoholo de 3 a 10 átomos de carbono
o bicicloalcoholo de 4 a 10 átomos de carbono; o que Y^2
5 e Y^3 forman juntos alcoholo de 1 a 7 átomos de carbono del
que al menos un hidrógeno está reemplazado por flúor; o que
 Y^1 , Y^2 e Y^3 se consideran juntos para formar un grupo bici-
cloalcoholo sustituido con hidroxilo, y/o que Y^3 incluye un
anillo de benceno sustituido por benciloxi.

10 En la fórmula (I), la expresión radical cíclico
significa el radical monovalente derivado por pérdida de un
átomo de hidrógeno del anillo de un compuesto monocíclico o
policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo selec-
cionados entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, com-
puesto que puede ser saturado o insaturado y puede estar
15 sustituido adicionalmente por uno o más grupos alcoholo, pe-
ro excluyendo fenilo. Tales radicales cíclicos incluyen ci-
cloalcoholo que tiene 3 a 10 átomos de carbono tal como ci-
clopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo, bici-
cloalcoholo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono tal como
adamantilo o norbornanilo (biciclo- $\sqrt{2,2,1}$ -heptilo), espiro
20 alcanilo que tiene 5 a 12 átomos de carbono tal como 2-espi-
ro $\sqrt{3,3}$ heptilo, 1-espiro $\sqrt{4,4}$ nonilo y 8-espiro $\sqrt{4,5}$ decilo,
cicloalquenilo que tiene 4 a 10 átomos de carbono tal como
4-ciclopentenilo, radicales heterocíclicos tales como tetra
25 hidrofuranilo y tetrahidropiranilo y radicales heteroarilo
tales como tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, tiazoli-
lo, imidazolilo y diazapiñilo. Incluidos en la expresión ra-
dical cíclico se encuentran aquellos en los que uno o más
átomos de hidrógeno están reemplazados por flúor.

A no ser que se indique otra cosa, en la fórmula

1 (I) y otras fórmulas de esta memoria descriptiva, los res-
tos alcohilo se seleccionan entre metilo, etilo, propilo,
butilo, pentilo y hexilo, con inclusión de todos los isóme-
ros de los mismos; por ejemplo, en las definiciones de X^1 e
5 Y^2 los grupos alcohilo son preferiblemente metilo; y el
resto alcohilo de alcoxicarbonilo es deseablemente metilo
o etilo. Análogamente, los grupos alcohileno tienen 2 a 4
átomos de carbono, por ejemplo, vinilo.

10 En un compuesto de la fórmula (I), la unión del
grupo fenileno divalente puede ser orto, meta o para, y el
grupo oxa o tia es preferiblemente adyacente al fenileno,
o cuando X^1 es diferente de fenileno entonces X^2 puede ser
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$.

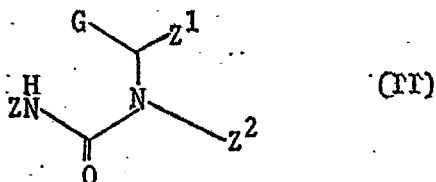
15 Incluidas en el significado de los compuestos de
la fórmula (I) se encuentran las sales correspondientes a
los ácidos carboxílicos y tetrazoles cuando X^3 es carboxi-
lo o tetrazolilo respectivamente, y las sales que se pue-
den formar también cuando Z es hidrógeno. Sales particular-
mente valiosas para fines médicos son aquellas que tienen
20 un catión farmacéuticamente aceptable tal como amonio o el
de un metal alcalino, p. ej. sodio y potasio, un metal al-
calinotérreo, p. ej. calcio y magnesio, o una base orgáni-
ca, particularmente una amina tal como etanolamina. Sales
que tienen cationes no farmacéuticamente aceptables se in-
25 cluyen dentro del ámbito de esta invención como compuestos
intermedios útiles para sales farmacéuticamente aceptables
o los ácidos o ésteres de la fórmula (I).

30 Excepto cuando existe una indicación clara en
contrario, la fórmula (I) y otras fórmulas de la memoria
descriptiva abarcan todos los estereoisómeros representados

1 en ella. En particular, tales fórmulas incluyen las formas
 2 enantiómeras, mezclas tales como las denominadas racematos,
 3 y los diastereoisómeros.

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

10

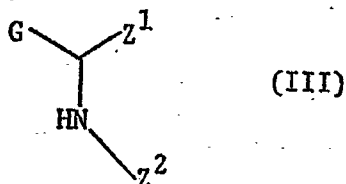


15

16 donde G es carboxilo o un derivado del mismo tal
 17 como amida o éster, en particular un éster alcohólico, y ca
 18 da uno de Z, Z¹ y Z² tiene el mismo significado que en la
 19 fórmula (I), por ciclización en condiciones ácidas o por ca
 20 lentamiento simplemente. La reacción puede efectuarse en
 21 ausencia de un disolvente, pero si se desea se puede em
 22 plear un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo tal
 23 como gasolina ligera. Alternativamente, cuando G es alcoxi
 24 carbonilo, la ciclización puede efectuarse en presencia de
 25 una base adecuada, por ejemplo un alcóxido tal como etóxido
 26 de sodio.

25

27 Los compuestos de fórmula (II) se preparan conve
 28 nientemente a partir de un derivado de aminoácido de la fór
 29 mula (III):



1 donde G, Z¹ y Z² son como se define en la fórmula
(I) con la condición de que G puede ser también nitrilo, por
reacción con ácido ciánico o con un isocianato de alcohol
dependiendo respectivamente de si Z es hidrógeno o alcohol.

5 Cuando se utiliza ácido ciánico, el ácido ciánico
se produce convenientemente in situ mediante el uso de un
cianato de metal alcalino, p. ej. cianato de potasio, y un
ácido que puede estar presente como una sal de adición de
10 ácido del compuesto de fórmula (III) o un ácido libre de la
fórmula (III) en la que uno u otro de R y X³, o ambos, son
hidrógeno. Alternativamente, puede añadirse al medio de reac-
ción una cantidad equivalente de ácido mineral o un ácido
orgánico. La reacción puede transcurrir en ausencia de un
disolvente, pero deseablemente se utiliza un disolvente que
15 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 puede tratarse de un
hidrocarburo, un éter o un hidrocarburo halogenado tal como
cloroformo. En caso deseado, por ejemplo si no se utiliza
20 disolvente alguno, la reacción puede promoverse por calenta-
miento de las sustancias reaccionantes.

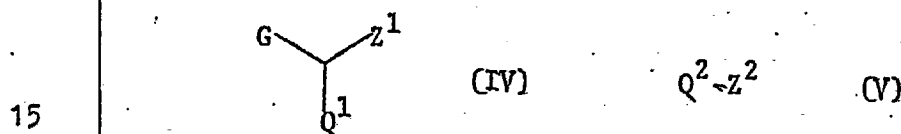
 Pueden utilizarse condiciones de reacción simila-
res cuando se utiliza un isocianato de alcohol excepto que
es innecesario proporcionar una cantidad equivalente de áci-
25 do, como una sal de adición de ácido o de cualquier otro mo-
do, en las sustancias reaccionantes.

 En lugar de utilizar un cianato o isocianato, pue-
de hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (III) con
urea, nitrourea o una N-alcoholurea según sea apropiado. No
30 es esencial un disolvente, pero si se desea puede utilizar-

1 se un disolvente tal como uno de los mencionados arriba, y la reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura elevada, por ejemplo de 100°C a 125°C, pero se pueden emplear temperaturas de hasta 150°C.

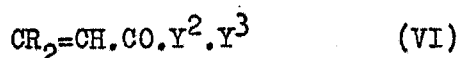
5 En la síntesis arriba descrita, los compuestos intermedios de fórmula (II) no precisan ser aislados de la mezcla de reacción y pueden convertirse directamente en compuestos de fórmula (I) en las condiciones de reacción descritas.

10 Un compuesto intermedio de fórmula (III) puede prepararse convenientemente por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V):



20 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 puede llevarse a cabo por calentamiento en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte tal como etanol.

25 Los compuestos intermedios de la fórmula (III) en la que Z² es -Y-Y¹-Y²-Y³ en los que Y¹ es carbonilo pueden prepararse también por reacción de una amina de la fórmula (IV) en la que Q¹ es amino con una cetona insaturada de fórmula (VI):

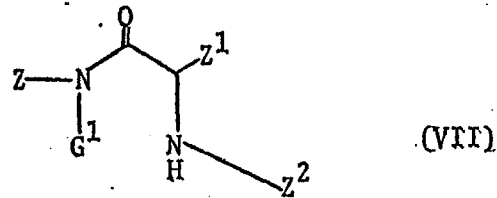


30 donde Y² e Y³ tienen el mismo significado que en la fórmula (III); efectuándose la reacción en presencia o ausencia de un disolvente inerte, y a la temperatura ambiente

1 te u, opcionalmente, con calentamiento.

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

5



10

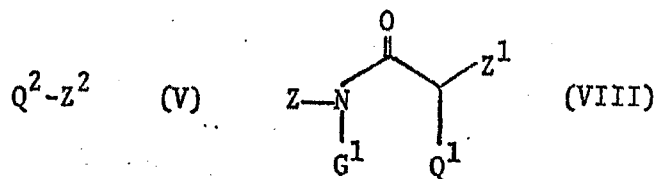
donde Z, Z¹ y Z² son como se define en la fórmula (I) y G¹ es carboxilo o un derivado reactivo del mismo tal como alcoxicarbonilo, p. ej. etoxicarbonilo. Los compuestos de la fórmula (VII) pueden ciclizarse en condiciones similares a las de un compuesto de fórmula (II) y convenientemente se selecciona el método utilizado para preparar un compuesto de fórmula (VII) de tal modo que las condiciones de reacción reinantes permitan la ciclización espontánea.

15

20

Por ejemplo, los compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VIII):

25



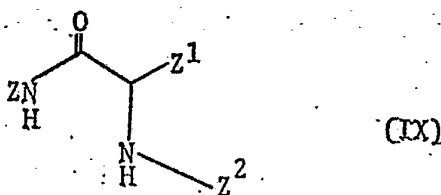
30

donde uno de Q¹ y Q² es halógeno, preferiblemente cloro o bromo y el otro es amino y cada uno de Z, Z¹, Z² y G¹ tiene el mismo significado que en la fórmula (VII). La reacción puede efectuarse por mezcla de las sustancias reaccionantes u opcionalmente se utiliza un disolvente inerte y

1 se calienta la mezcla. Disolventes adecuados incluyen alco-
noles, éteres, hidrocarburos e hidrocarburos halogenados.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden fabricar-
se, a su vez, por reacción de un derivado de ácido carbámi-
co apropiado, por ejemplo un éster alcohólico, con un com-
5 puesto de fórmula (IV), utilizando métodos conocidos por
los expertos en la técnica.

En un método relacionado con los descritos ante-
riormente en esta memoria, las hidantoínas de fórmula (I)
10 pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula
(IX):

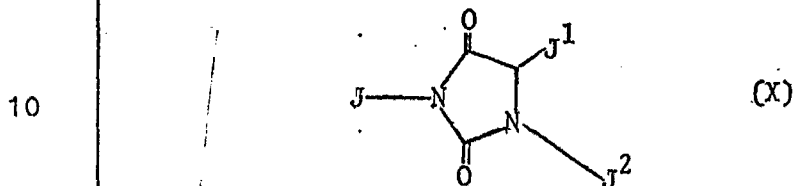


15 donde cada uno de Z, Z¹ y Z² tiene el mismo signi-
ficado que en la fórmula (I) con un derivado de ácido carbó-
nico. Puede utilizarse cualquier derivado de ácido carbóni-
co conocido por los expertos en la técnica como apropiado,
20 por ejemplo fosgeno, carbonato de difenilo o un haloformia-
to de alcoholo tal como cloroformiato de etilo. La reacción
se efectúa deseablemente en presencia de una base, por ejem-
plo una amina tal como trietilamina o diisopropil-etilami-
na, y utilizando un disolvente sin protones inerte tal como
25 tolueno, dimetilformamida o un éter tal como éter dietílico.
La reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambien-
te, pero si se desea la mezcla de reacción puede calentarse.

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden producir

1 utilizando métodos análogos a los descritos arriba para la
preparación de compuestos de fórmula (III).

Las hidantoínas de fórmula (I) en las que Z es al
cohilo pueden prepararse también por alcoholación, utilizan
5 do un agente de alcoholación que puede designarse como un
derivado de éster reactivo de un alcohol $J^3.OH$, de un com-
puesto de fórmula (X):



15 donde J es hidrógeno o alcoholo, J^1 es hidrógeno
o Z^1 , J^2 es hidrógeno o Z^2 , y J^3 es alcoholo, Z^1 o 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 o J^2 ; en la definición de
 J^1 , J^2 y J^3 cada uno de Z^1 y Z^2 tiene el mismo significado
que en la fórmula (I). Derivados de éster reactivos adecua-
dos incluyen cloruro, bromuro, yoduro y sulfonatos tales co
20 mo p-toluensulfonato, metanosulfonato y bencenosulfonato.
La alcoholación puede efectuarse utilizando condiciones de
reacción que se conocen 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
25 metal alcalino, típicamente hidruro de sodio o un alcóxido
de sodio, p. ej. metóxido de sodio.

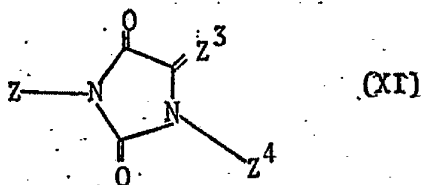
La reacción se lleva a cabo convenientemente en
un disolvente inerte que actúa simplemente como diluyente
de las sustancias reaccionantes tal como tolueno, dioxano,
éter, dimetilformamida, tetrahydrofurano; sulfóxido de dime
30

1 tilo o acetonitrilo o, cuando la base es un alcóxido de me-
tal alcalino, entonces puede utilizarse el alcohol corres-
pondiente.

5 Se apreciará que los compuestos intermedios de
fórmula (X) en la que J es hidrógeno son también compuestos
de fórmula (I) y pueden prepararse por uno de los métodos
que anteceden. Los compuestos de fórmula (X) se pueden pre-
parar adicionalmente por adaptación de métodos ya conocidos
en la técnica (véase, por ejemplo, Chemical Reviews (1950)
10 46, p. 403-425).

Un método adicional de preparación de compuestos
de fórmula (I) es por reducción de un compuesto insaturado
correspondiente de fórmula (XI):

15



20

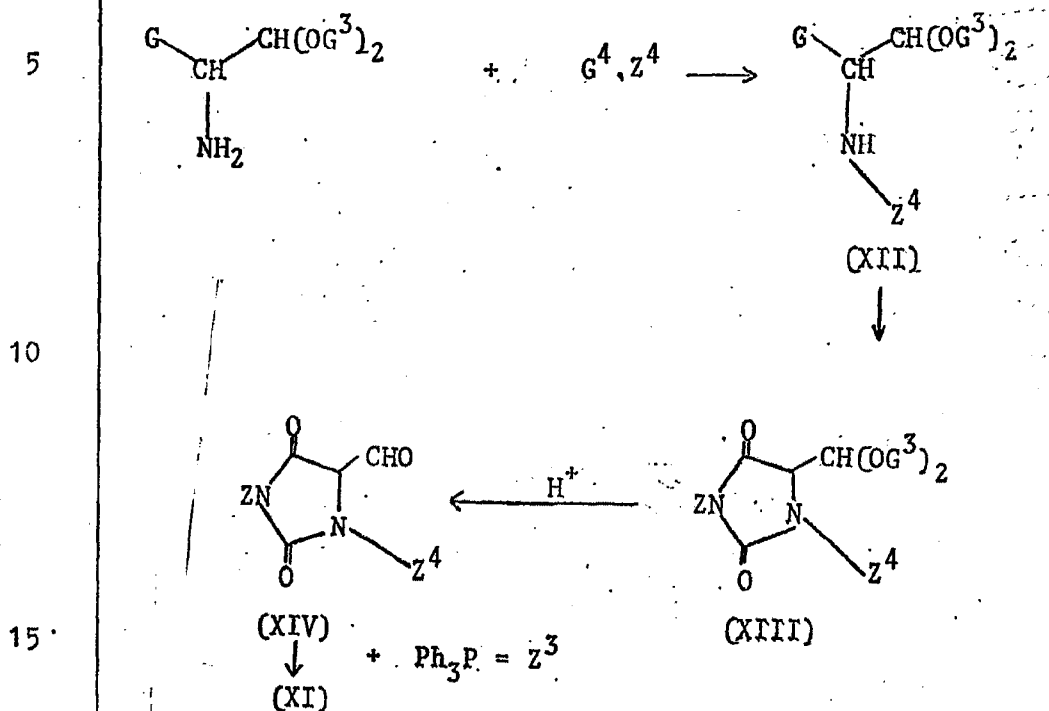
donde, o bien Z^3 es $=CR-CH_2-Y^1-Y^2-Y^3$ y Z^4 es
 $-X-X^1-X^2-X^3$, o bien Z^3 es $=CH-X^1-X^2-X^3$ y Z^4 es $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$
en cuyas fórmulas cada uno de R, X a X^3 e Y a Y^3 es como se
define en la fórmula (I), con un agente reductor adecuado.

25

Un agente reductor adecuado es cloruro estannoso,
que puede utilizarse como una solución acuosa opcionalmente
en presencia de ácido mineral diluido, o bien puede efec-
tuarse hidrogenación catalítica en presencia de, por ejem-
plo, níquel Raney, platino, paladio, rutenio o rodio. La
elección de agente reductor en una situación dada será dic-
tada, por supuesto, por la presencia de otros grupos reacti-
vos en la molécula que puedan ser susceptibles de reducción
30

1 en sí mismos.

Los compuestos intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar por la serie de reacciones siguiente:



20 En las fórmulas arriba indicadas, 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 que implica un compuesto de fórmula (II), y los compuestos de fórmula (XIV) se preparan utilizando ácido mineral concentrado tal como ácido clorhídrico.

25

Los tetrazoles de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos correspondientes en los que el grupo -X³ está reemplazado por $\begin{array}{c} \text{---C=N} \\ | \quad | \\ \text{X}^5 \quad \text{X}^4 \end{array}$ donde X⁴ y X⁵ forman juntos un enlace (nitrilo), X⁴ es hidrógeno o alcoholo y X⁵ es alcoxi (imidoéster), alcoholitio (imidotioéster), -NH-NH₂ (ami

30
23098

1 drazona), o amino (amidina), o bien X^4 es hidroxilo y X^5 es
amino (amidoxima). La reacción se lleva a cabo preferible-
mente en un medio líquido sin protones y polar tal como di-
metilformamida utilizando una sal de ácido hidrazoico, p.ej.
5 azida de sodio. Sin embargo, cuando X^3 está reemplazado por
una amidina o amidrazona, un reactivo adecuado es el ácido
nitroso. Si se hace reaccionar una amidina con ácido nitro-
so, entonces se requiere la reducción del producto de nitro-
sación intermedio, con o sin aislamiento previo, utilizando
10 por ejemplo amalgama de sodio, para dar el tetrazol corres-
pondiente. El precursor de tetrazol puede obtenerse por mé-
todos bien conocidos, por ejemplo el nitrilo se puede obte-
ner por deshidratación de la amida correspondiente.

Los alcoholes de la fórmula (I) en la que X^3 es
15 hidroximetileno pueden obtenerse 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 sustrato particu-
lar, pero sustancias reaccionantes que pueden utilizarse
20 son sodio en etanol. En particular, un ácido carboxílico
puede convertirse, por ejemplo, en un anhídrido mixto co-
rrespondiente con clorocformiato de etilo en presencia de
una base tal como trietilamina, y reducirse subsiguientemen-
te al alcohol utilizando borohidruro de sodio. Análogamen-
te, un éster puede reducirse al alcohol utilizando hidruro
25 de di-isobutil-aluminio en un disolvente inerte tal como
éter o un hidrocarburo tal como hexano o benceno. Tales al-
coholes pueden prepararse también por hidrogenación catalí-
tica.

1 la que X^3 es hidroximetileno pueden prepararse por hidrólisis 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 efectuarse fácilmente de manera conocida utilizando un grupo protector tal como acilo, aroílo, tetrahidropirano-10 -2-ilo, 1-etoxietilo o aralcohilo, por ejemplo bencilo.

La separación de los grupos protectores se puede llevar a cabo 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 reductor.

15 Adicionalmente, una cetona de fórmula (I) en la que Y^1 es carbonilo se puede convertir 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 el reactivo de Jones, dicromato ácido o cualquier otro reactivo adecuado.

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

25 Las hidantoínas de la fórmula (I) tienen un átomo de carbono asimétrico en la posición 5, y está presente un

1 centro de asimetría adicional en aquellos compuestos en los
que Y¹ incluye un grupo hidroxilo. Tales alcoholes, por con-
siguiente, existen como cuatro isómeros que son separables
por cromatografía en capa delgada o cromatografía líquida
5 de alta eficiencia en dos diastereoisómeros, cada uno de los
cuales es una mezcla racémica de dos isómeros. Por separa-
ción de los diastereoisómeros, un diastereoisómero puede
convertirse en una mezcla de los cuatro isómeros por trata-
miento con una base, tal como un hidróxido de metal alcali-
10 no, y puede separarse de nuevo subsiguientemente para pro-
porcionar dos diastereoisómeros. El uso repetido de esta
técnica permite la conversión eficaz de un diastereoisómero
en el otro; esto puede ser deseable cuando un diastereoisó-
mero tiene una actividad biológica preferida a la del otro.

15 Los alcoholes correspondientes de fórmula (III)
existen también en cuatro formas isómeras. Si se desea, éstos
pueden separarse en dos epímeros, y la ciclización subsiguien-
te a un compuesto de la fórmula (I) retiene la configuración
estereoquímica.

20 En la totalidad de los procedimientos químicos
que anteceden, es evidente por supuesto, que la elección de
la sustancia reaccionante vendrá dictada en parte por los
grupos funcionales presentes en el sustrato, y en caso nece-
sario deberán utilizarse sustancias reaccionantes que ten-
25 gan una selectividad de acción apropiada.

Las hidantoínas de la fórmula (I) son valiosas
por el hecho de tener propiedades farmacológicas relaciona-
das con las de las prostaglandinas naturales; es decir, que
las hidantoínas mimetizan o antagonizan los efectos biológi-
cos de los miembros de las series de las prostaglandinas

1 (PG) "A", "B", "C", "D", "E" y "F". Por ejemplo, se ha en-
contrado que las hidantoínas de la fórmula (I) mimetizan el
efecto antiagregatorio de la PGE_1 sobre las plaquetas de la
sangre, y antagonizan la contracción inducida por la PGE_2 o
5 la PGF_2 sobre la musculatura lisa tomada del estómago de la
rata, el colon de la rata, el recto del pollo y la tráquea
del cobaya. En general, se han observado propiedades antago-
nistas, en oposición a las miméticas, cuando se utilizan do-
sis mayores de las hidantoínas. El perfil farmacológico,
10 por el que se entienden las actividades relativas, miméti-
cas o antagonistas, comparado con el de las prostaglandinas
naturales, variará por supuesto dependiendo de la hidantoí-
na específica que se considere.

15 Por razón de sus propiedades relacionadas con las
de las prostaglandinas, las hidantoínas de la fórmula (I)
son útiles en la caracterización farmacológica y la diferen-
ciación de las actividades biológicas de las prostaglandi-
nas naturales y sus "receptores". La comprensión ulterior
de la misión fisiológica de las prostaglandinas es, por su-
20 puesto, valiosa en la investigación de nuevas y mejoradas
sustancias terapéuticas.

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

1 la prevención de los infartos de miocardio, el tratamiento
y la prevención de las trombosis, y son útiles asimismo para
favorecer la permeabilidad de los injertos vasculares
subsiguientes a la cirugía, y para tratar las complicacio-
5 nes de la arterioesclerosis y estados tales como la ateros-
clerosis, los defectos de la coagulación de la sangre debi-
dos a la lipemia, y otros estados clínicos en los que la
etiología subyacente está asociada con un desequilibrio de
lípidos o con hiperlipidemia. Un uso adicional de tales com-
10 puestos es como aditivo para la sangre y otros fluidos que
se utilizan en la circulación extracorpórea artificial y la
perfusión de porciones del cuerpo aisladas.

Un grupo de compuestos que son particularmente va-
liosos como inhibidores de la agregación de las plaquetas
son los de la fórmula (I) en la que Z es hidrógeno; Z¹ es
15 carboxialcohilo en el que el resto alcohileno tiene de 3 a
9 átomos de carbono; y Z² es un grupo $-(CH_2)_2.CH.OH.Y^2.Y^3$
donde Y² es un enlace o un alcohileno ramificado que tiene
un átomo de carbono terciario adyacente al carbono sustitui-
do con hidroxilo, e Y³ es como se define en la fórmula (I).
20

Dentro de este grupo de compuestos, son especial-
mente activos aquellos en los que Z¹ es carboxihexilo e Y³
es cicloalcohilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono.

Las hidantoínas de fórmula (I) causan también rela-
25 jación de la musculatura lisa vascular de un modo similar a
como lo hacen los miembros de las series de las prostaglan-
dinas "A" y "E". Los compuestos que relajan la musculatura
lisa vascular son capaces de inducir la vasodilatación y
por consiguiente tienen propiedades antihipertensivas y son
útiles para rebajar la tensión sanguínea en los mamíferos,
30

1 con inclusión del hombre, y pueden utilizarse solos o en
combinación con un agente de bloqueo β -adrenoceptor u otra
sustancia antihipertensiva para el tratamiento de todos los
grados de hipertensión con inclusión de las hipertensiones
5 esencial, maligna y secundaria.

Los compuestos de la fórmula (I) mimetizan tam-
bién el efecto de la PGE₁ consistente en antagonizar la
bronco-constricción inducida por la histamina. Los compues-
tos (I) que tienen esta propiedad pueden utilizarse en el
tratamiento o la profilaxis del asma bronquial y de las
10 bronquitis por aliviar la bronco-constricción asociada con
este estado.

Las hidantoínas de fórmula (I), que inhiben la se-
creción de ácido gástrico inducida por la pentagastrina y
15 reducen la formación de lesiones gástricas inducidas por la
aspirina en las ratas son útiles para reducir una secreción
gástrica excesiva, reducir y evitar la formación de úlceras
gastro-intestinales y acelerar la curación de tales úlceras
ya presentes en el tracto gastrointestinal, tanto si tales
20 úlceras surgen espontáneamente como si son componentes de
síndromes de adenoma poliglandular.

Las infusiones intravenosas de hidantoína de fór-
mula (I) a perros hacen aumentar el volumen de orina, lo
que indica una utilidad potencial para tales compuestos co-
25 mo agentes diuréticos, los usos de los cuales incluyen el
tratamiento del edema, por ejemplo del edema asociado con
los fallos cardíacos, las insuficiencias hepáticas o las in-
suficiencias renales en el hombre u otros mamíferos.

Un uso adicional para las hidantoínas de fórmula
30 (I) que mimetizan los efectos sobre la musculatura lisa
23098

1 uterina de las PGE₂ y PGE_{2α} es como agentes antifertilidad, en particular como agentes abortivos.

5 Además de ello, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento de las enfermedades proliferantes de la piel tales como las asociadas con una división celular excesiva en la epidermis o la dermis que pueden ir acompañadas por una diferenciación celular incompleta. Condiciones particulares que pueden aliviarse incluyen la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatitis no específica, la dermatitis por contacto irritante primaria, la dermatitis por contacto alérgica, los carcinomas de las células basales y escamosas de la piel, la ictiosis laminar, la hiperqueratosis epidermolítica, la queratosis premaligna inducida por el sol, la queratosis no maligna, el acné, y la dermatitis seborreica en los seres humanos y la dermatitis atópica y la sarna en los animales domésticos. Para el tratamiento de estos estados, los compuestos se aplican deseablemente por vía tópica a la piel afectada. Alternativamente, pueden administrarse por una inyección intradérmica o intramuscular, la cual puede aplicarse directamente en la lesión de la piel o en el tejido circundante. Las composiciones inyectables contendrán generalmente de 0,1 a 0,5% en peso/volumen de ingrediente activo.

25 La cantidad de un compuesto de fórmula (I) requerida para conseguir el efecto biológico deseado dependerá por supuesto de varios factores, por ejemplo, del compuesto específico seleccionado, del uso para el que se destine, del modo de administración, y del recipiente. En general, puede esperarse que una dosis diaria esté comprendida en el intervalo de 1 microgramo a 20 mg por kilogramo de peso cor

1 -poral. Por ejemplo, una dosis intravenosa puede estar com-
prendida dentro del intervalo de 5 microgramos a 1 mg/kg,
que puede administrarse convenientemente como una infusión
de 0,01 a 50 microgramos por kilogramo por minuto. Los flui-
5 dos de infusión adecuados para este propósito pueden conte-
ner desde 0,001 a 100, por ejemplo desde 0,01 a 10 microgra-
mos por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener des-
de 10 microgramos a 100 mg de un compuesto de fórmula (I);
por ejemplo, las ampollas para inyección pueden contener
10 desde 0,01 a 1 mg, y las formulaciones de dosis unitarias
administrables por vía oral tales como tabletas o cápsulas
pueden contener desde 0,1 a 50, por ejemplo de 2 a 20 mg.

Más específicamente, cuando se utiliza un compues-
to de fórmula (I) para inhibir la agregación de las plaquet-
15 tas, generalmente es deseable lograr una concentración en
el líquido apropiado, sea éste la sangre de un paciente o
un fluido de perfusión, de aproximadamente 1 microgramo a
10 mg, por ejemplo desde 10 microgramos a 1 mg, por litro.

Las dosis arriba mencionadas se refieren a los
20 ácidos, amidas, ésteres, alcoholes y tetrazoles de fórmula
(I); cuando se utiliza una sal, debe considerarse que la do-
sis se refiere al anión correspondiente.

Para uso en el tratamiento o profilaxis de los es-
tados a que se ha hecho referencia arriba, si bien los com-
25 puestos de hidantoína pueden utilizarse como el compuesto
químico bruto, se presentan preferiblemente con un vehículo
aceptable de los mismos en forma de formulación farmacéuti-
ca. El vehículo tiene que ser "aceptable", por supuesto, en
el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de
la formulación y no perjudicial para el paciente que vaya a

1 recibir la misma. El vehículo puede ser un sólido o un líquido,
do, y preferiblemente se formula con un compuesto de hidantoína
en forma de formulación de dosis unitaria, por ejemplo una tableta,
5 la cual puede contener desde 0,05% a 95% en peso del compuesto de hidantoína. Otras sustancias farmacológicamente activas pueden estar también presentes en formulaciones de la presente invención como se indica arriba. Los compuestos de hidantoína se pueden incorporar en las formulaciones bien sea en forma del ácido o de la sal o éster
10 del mismo, y las formulaciones pueden prepararse por cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas que consisten esencialmente en el mezclado de los componentes de la formulación.

15 Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para administración oral, rectal, tópica (bucal, p. ej. sublingual), parenteral (esto es, subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de la condición que se esté tratando, y de la naturaleza del compuesto de hidantoína.
20

25 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas, sellos, pastillas o tabletas cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto de hidantoína; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; como una emulsión de aceite en agua; o como una emulsión líquida de agua en aceite. Tales formulaciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación
30

1 el compuesto de hidantoína con el vehículo que constituye
uno o más ingredientes accesorios. En general, se prepara
mezclando uniforme e íntimamente el compuesto de hidantoína
5 con vehículos sólidos finamente divididos o vehículos líqui-
dos, o ambos, y después, si es preciso, conformando el pro-
ducto para darle la presentación deseada. Por ejemplo, una
tableta puede prepararse por compresión o moldeo de un pol-
vo o gránulos del compuesto de hidantoína, opcionalmente
con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas compri-
10 midas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina ade-
cuada, el compuesto de hidantoína en una forma que fluya li-
bremente tal como un polvo o gránulos opcionalmente mezcla-
dos con uno o varios agentes aglutinantes, lubricantes, di-
luyentes inertes, tensioactivos o dispersantes. Las table-
15 tas moldeadas pueden fabricarse por moldeo en una máquina
adecuada del compuesto de hidantoína en polvo humedecido
con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para administración
bucal (sublingual) incluyen pastillas que comprenden un com-
20 puesto de hidantoína en una base que posea cierto sabor,
usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas que
comprenden un compuesto de hidantoína en una base inerte
tal como gelatina y glicerina; o sacarosa y acacia.

Las formulaciones adecuadas para aplicaciones tó-
25 picas en la piel toman preferiblemente la forma de un un-
guento, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o
aceite. Los vehículos que pueden utilizarse incluyen vaseli-
na, lanolina, polietilen-glicoles, alcoholes y combinacio-
nes de los mismos. El ingrediente activo está presente gene-
ralmente en una concentración comprendida entre 0,1 y 15%

1 en peso/peso de la composición, por ejemplo entre aproximada-
mente 0,5 y aproximadamente 2%.

5 Las formulaciones de la presente invención adecua-
das para administración parenteral comprenden conveniente-
mente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de hi-
dantoína, las cuales preparaciones son preferiblemente iso-
tónicas con la sangre del paciente a que vayan destinadas.

10 Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía
intravenosa, aunque la administración puede efectuarse tam-
bién por medio de inyección subcutánea o intramuscular. Ta-
les preparaciones pueden prepararse convenientemente mezclan-
do el compuesto de hidantoína con agua y haciendo el produc-
to estéril e isotónico con la sangre.

15 Las formulaciones adecuadas para administración
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 conforma-
ción de la mezcla resultante.

20 Se apreciará por lo que antecede que lo que será
objeto de reivindicación puede comprender cualquier nueva
característica descrita en esta memoria, principalmente y
no exclusivamente, por ejemplo:

25 (a) Los nuevos compuestos de fórmula (I) tal 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.

(c) Una formulación farmacéutica que comprende un
compuesto de fórmula (I) en asociación con un vehículo far-

1 macéuticamente aceptable para la misma, y métodos para la
preparación de tales formulaciones.

5 (d) Un método para rebajar la tensión sanguínea
en un mamífero con inclusión del hombre que comprende la ad-
ministración al mamífero de una cantidad efectiva como hipo-
tensiva y no tóxica de un compuesto de fórmula (I).

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

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

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

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

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

1 (j) Un método para inducir el aborto de un feto en un mamífero con inclusión del ser humano que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva como abortiva y no tóxica de un compuesto de fórmula (I).

5 (k) Un método para inducir la infertilidad en un mamífero con inclusión del ser humano que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva como anticonceptiva y no tóxica de un compuesto de fórmula (I).

10 (l) Un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa de la piel en un mamífero que comprende poner una cantidad terapéutica efectiva en proximidad de la lesión de la piel.

(m) Un compuesto de fórmula (II), (III), (IV), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) u (XI) como se han definido anteriormente en esta memoria, cuando se trata de compuestos nuevos.

Preparación de referencia 1

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

20 A. 2-Aminononanodioato de dietilo

Se disolvieron acetamidomalonato de dietilo (16,7 g) y 7-bromoheptanoato de etilo (16,6 g) en etóxido de sodio 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 mezcla de agua y hielo, el producto se extrajo en éter, y el extracto seco se evaporó para dar acetamido-(6-etoxicarbonihexil)malonato de dietilo bruto en forma de un aceite amarillo pálido, δ 2,2(3H, singulete, $-\text{COCH}_3$), 4,17(6H, multiplete, 3 x $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$). Esta amida se calentó a reflujo con ácido clor-

1 hídrico concentrado (111 ml) durante 5,5 horas, la solución
enfriada se lavó con éter, y la capa acuosa se decoloró con
carbón vegetal activado y se evaporó a sequedad a vacío. El
vidrio incoloro residual se disolvió en la cantidad mínima
5 de etanol absoluto y se añadió gota a gota a una mezcla agi-
tada y enfriada (-10°C) de etanol absoluto (125 ml) y cloru-
ro de tionilo (15,7 g). La solución resultante se dejó a la
temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a reflujo
durante 1,5 horas, se enfrió, y se vertió en mezcla de agua
10 y hielo, ajustándose el pH a 9 con hidróxido de sodio acuo-
so. La mezcla se extrajo con éter, y el extracto seco se con-
centró y se destiló, dando 2-aminononanodioato de dietilo.
(rendimiento del 55%) en forma de un aceite incoloro, punto
de ebullición 114-115°/0,02-0,03 mm.

15 B. 2-[(4,4-Dimetil-3-oxo-fenilpentil)amino]nonanodioato de
dietilo

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

C. 2-[(3-Hidroxi-4,4-dimetil-5-fenilpentil)amino]nonanodioa-
to de dietilo

25 La cetona bruta precedente (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 más y luego se dejó en reposo a la temperatura
ambiente durante 5 horas. Se evaporó la mayor parte del al-
cohol, se añadió agua, y se acidificó la solución a pH 6.

1 El aceite insoluble se extrajo con éter, y la solución eté-
rea se secó y se evaporó para dejar 2-[(3-hidroxi-4,4-dime-
til-5-fenilpentil)amino]nonanodioato de dietilo como un
5 aceite amarillo pálido que se utilizó sin purificación ulte-
rior.

D. 5-(6-Etoxicarbonil-hexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fe-
nilpentil)hidantoína y el ácido correspondiente

Una solución del alcohol anterior (8,45 g) en ete-
nol (37,6 ml) y ácido clorhídrico 2N (18,8 ml) se agitó y
10 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, después de lo cual se evaporó el alcohol, se aña-
dió agua y se extrajo con éter el aceite insoluble. La solu-
15 ción etérea secada se evaporó para dejar un aceite viscoso
que se calentó en el baño de vapor durante 6 horas para dar
5-(6-etoxicarbonilhexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenil-
pentil)hidantoína como un aceite amarillo pálido viscoso.

Este éster se añadió a una mezcla de hidróxido de
20 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 transparen-
te se acidificó con ácido clorhídrico 2N y el aceite preci-
pitado se extrajo con éter. La evaporación de la solución
25 etérea seca dio un aceite viscoso (6,8 g) que se purificó
en una columna cromatográfica de gel de sílice para dar
5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenilpentil)-
hidantoína como un aceite viscoso incoloro que solidificó,
punto de fusión aproximadamente 115°C, con contracción des-
de aproximadamente 90°C, que era una mezcla de diastereoisó

1 meros. La recristalización varias veces en una mezcla de acetato de etilo y gasolina ligera (intervalo de ebullición 60-80°C) dio uno de los diastereoisómeros en forma de pequeñas agujas, punto de fusión (p.f.) 135-137°C.

5 Preparación de referencia 2

Preparación de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocil)hidantoína

A. 2-(3-Tetrahidropiran-2-iloxi)ocilamino)nonanodioato de dietilo

10 Se añadió gota a gota bromuro de hidrógeno etéreo seco, preparado a partir de éter (200 ml) y bromuro de hidrógeno (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 agitada se dejó a esta temperatura durante 1 hora, se dejó luego que se elevara su temperatura a 0°C, se agitó durante 1 hora a 0°C y se añadió después gota a gota a bromuro de pentil-magnesio etéreo (preparado a partir de 1-bromopentano (54 g), magnesio (8,8 g) y éter (120 ml)), manteniendo reflujo constante. La mezcla de reacción se descompuso con

15 cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter, y el extracto seco se concentró y se destiló, dando 1-bromo-3-hidroxiocilano como un aceite incoloro, punto de ebullición 68,5-72,5/0,08 mm. Una solución de este bromo-alcohol (20,9 g) en dihidropirano (17,0 g), se trató con ácido p-toluensulfónico (500 mg) en un poco de éter, se dejó a la temperatura ambiente durante 18 horas, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se percoló a través de sílice en éter/hexano 1:9 y el disolvente se separó a vacío, dando 1-bromo-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)ocilano como un aceite incoloro, δ 0,88 (3H, triplete, -CH₃) y 4,62 (1H,

20

25

1 ancho, /-O-CHR-O-). Una solución de este compuesto intermedio
de tetrahidropiraniilo (15,0 g) y 2-aminononanodioato de die-
tilo (13,0 g) en etanol absoluto (100 ml) se calentó a re-
flujo durante 18 horas, el etanol se separó a vacío, y el
5 residuo se diluyó con agua que contenía un pequeño exceso
de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano,
el extracto se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó,
y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre
sílice en hexano/éter 1:4, dando 2-(3-(tetrahidropiran-2-
10 -iloxi)octilamino)nonanodioato de dietilo como un aceite vis-
coso incoloro, δ 0,88 (3H, triplete, -CH₃), 2,28 (2H, triple-
te, -CH₂-CO₂Et), 2,61 (2H, multiplete, -CH₂-N), 3,20 (1H,
triplete, N-CHR-CO₂Et), 4,13 (4H, multiplete, 2 x -O-CH₂-
-CH₃), 4,60 (1H, ancho -O-CHR-O-).

15 El aminodiéster arriba indicado se preparó alter-
nativamente de la manera siguiente. Se mezclaron lentamente
2-aminononanodioato de dietilo (10,40 g) y oct-1-en-3-ona
(5,04 g) a 0°C con agitación, y se dejaron a la temperatura
ambiente durante 3 horas, dando 2-(3-oxooctilamino)nonanodio-
20 ato de dietilo como un aceite incoloro, δ 2,3 (4H, multiplete,
-CH₂-CO₂Et y NCH₂CH₂CO-), 3,16 (1H, triplete, EtO₂C-
-CHR-N), 4,11 (2H, cuartete, -O-CH₂-CH₃), 4,17 (2H, cuarte-
te, -O-CH₂-CH₃). Una solución agitada de esta cetona (13,5
g) en etanol absoluto (140 ml) se trató gota a gota a 0°C
25 con borohidruro de sodio (665 mg) en etanol absoluto (70
ml), se mantuvo 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 ex-
trajo exhaustivamente con cloroformo, después de lo cual el
30 extracto se lavó con agua, se secó, y se evaporó, dando

1 2-(3-hidroxiocetilamino)nonanodioato de dietilo como un acei-
te incoloro. Sin purificación adicional, este último se di-
solvió en dihidropirano (14,0 ml), se trató con éter (10
5 ml) seguido por ácido p-toluensulfónico (6,72 g) en porcio-
nes, y se dejó a la temperatura ambiente durante 18 horas.
La solución de reacción se diluyó con éter, se lavó con car-
bonato de sodio acuoso y luego con agua, se secó, y se evapo-
ró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna
10 sobre sílice en hexano/éter 1:4, dando 2-(3-(tetrahidropi-
ran-2-iloxi)ocetilamino)nonanodioato de dietilo idéntico (re-
sonancia magnética nuclear, infrarrojos, cromatografía en
capa delgada mixta) al preparado previamente.

B. 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)ocetil-
hidantoína

15 A una solución de 2-(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-
ocetilamino)nonanodioato 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
durante la adición gradual de ácido clorhídrico 2N (16,7
20 ml). La solución se dejó en reposo a la temperatura ambien-
te durante 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 magnesio, y se evaporó. El aceite amarillo así obtenido
25 (8,0 g) se disolvió en gasolina ligera (intervalo de ebulli-
ción 60-80°C) y la solución se calentó a reflujo durante 4
horas, se evaporó a sequedad, y el aceite residual se calen-
tó en el baño de vapor durante 2 horas para dar 5-(6-etoxi-
carbonilhexil)-1-(3-(tetrahidropiran-2-iloxi)ocetil)hidantoí-
na como un aceite amarillo (7,3 g) que se utilizó sin puri-

1 ficación ulterior.

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

10 C. 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 luego se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mayor parte del disolvente se evaporó, 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 aceite amarillo viscoso. El aceite se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, y se llevó a cabo la elución primeramente con cloroformo y después con una mezcla de cloroformo y metanol (19:1) dando 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína como un aceite casi incoloro muy viscoso, δ 0,89 (3H, triplete, $-\text{CH}_3$), 2,34 (2H, triplete, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$), 2,9-4,2 (4H, complejo, $-\text{CH}_2-\text{N}$, $\text{CH}-\text{N}$, $\text{CH}-\text{OH}$), aproximadamente 5,6 (2H, ancho, intercambiable, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$), aproximadamente 9,0 (1H, ancho, intercambiable, NH).

Utilizando el método de la preparación de referencia 1 se preparó también la hidantoína arriba identificada por la vía del correspondiente 2-[(3-hidroxiocetil)amino]-no

1 nanodipato de dietilo.

D. Separación de diastereoisómeros

5 La hidantoína resultante de la preparación arriba descrita era un aceite viscoso que, por utilización de cromatografía en fase líquida de alta eficiencia (HPLC) en una columna de sílice con una mezcla de cloroformo, metanol y ácido acético (97:2,5:0,5) como disolvente se separó en dos diastereoisómeros, ambos formaban pequeñas agujas incoloras de punto de fusión 76-78°C y 63-65°C respectivamente.

10 Se prepararon los mismos diastereoisómeros por ciclisación de los correspondientes diastereoisómeros de fórmula (III). Esto es, la mezcla de diastereoisómeros de 2-[(3-hidroxiocetil)amino]nonanodioato de dietilo, preparada como en la preparación de referencia 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 diastereoisómeros en forma de un aceite viscoso, que se solidificó parcialmente al dejarlo en reposo. Se añadió éter y la 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 agujas incoloras, p.f. 95-96,5°, de un clorhidrato puro. Esta sal se suspendió en solución diluida de hidróxido de sodio y se agitó con éter, y la solución etérea separada se lavó, se secó y se evaporó para dar uno de los diastereoisómeros (A) de 2-[(3-hidroxiocetil)amino]nonanodioato de dietilo como un aceite incoloro.

25 El filtrado etéreo que quedaba después de la recogida del clorhidrato sólido original se evaporó para dejar un clorhidrato aceitoso, que se convirtió en base como se

1 ha descrito arriba para dar el segundo diastereoisómero casi puro (B) de 2-[(3-hidroxiocetil)amino]nonanodioato de dietilo como un aceite incoloro.

5 Por el método descrito en la preparación de referencia 1, el diastereoisómero (A) anterior se convirtió en un único diastereoisómero de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína, que se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y gasolina ligera (intervalo de ebullición 60-80°C) en forma de agujas incoloras, p.f. 63-65°.

10 Análogamente, el diastereoisómero anterior (B) se convirtió en el segundo diastereoisómero de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína, que cristalizó en acetato de etilo/gasolina ligera (intervalo de ebullición 60-80°C) en forma de agujas incoloras pequeñas, p.f. 76-78°.

15 E. Interconversión de los diastereoisómeros

Una solución de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína (diastereoisómero de p.f. 76-78°) (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 de éter se lavó con agua, se secó y se evaporó para dejar un aceite viscoso. Por medio de cromatografía líquida de alta eficiencia, este aceite se separó en los dos diastereoisómeros de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína, p.f. 76-78°C idéntico al material de partida (aproximadamente 40 mg), y p.f. 63-65°C (aproximadamente 40 mg) idéntico al diastereoisómero (A) arriba descrito.

25 De manera similar, el diastereoisómero de p.f. 63-65°C se convirtió en una mezcla de cantidades aproximadamente iguales del mismo con el diastereoisómero de p. f.

1 76-78°C, y los diastereoisómeros puros se aislaron por medio de cromatografía líquida de alta eficiencia.

Utilizando el método de las preparaciones de referencia que anteceden se prepararon:

- 5 1a) 2-((3-oxo-3-(4-tetrahidropiranyl)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 2a) 2-((3-oxo-3-cis-4-metilciclohexilpropil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 3a) 2-((3-oxo-3-trans-4-metilciclohexilpropil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 10 4a) 2-((3-oxo-3-(1-adamantil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 5a) 2-((3-oxo-3-(2-tienil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 15 6a) 2-((3-oxo-3-(2-furil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 7a) 2-((3-oxo-3-(ciclopent-3-enil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 8a) 2-((norbornan-2-on-3-ilmetil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 20 9a) 2-((3-oxo-3-(3,3-dimetilciclobutil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 10a) 2-((3-oxo-3-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 25 11a) 2-((3-oxo-3-(1-metilciclohexil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 12a) 2-((3-oxo-3-trans-4-metilciclohexilpropil)amino)-non-4Z-enodioato de dietilo;
- 13a) 2-((3-oxo-3-cis-4-metilciclohexilpropil)amino)non-4Z-enodioato de dietilo;

- 1 14a) 2-((3-oxo-3-fenilpropil)amino)-4-(etoxicarbonilmetiltio)hexanoato de etilo;
- 15a) 2-((3-oxo-3-cicloexilpropil)amino)-5-etoxicarbonilmetiltio-pentanoato de etilo;
- 5 16a) 2-((3-oxo-3-ciclohexilpropil)amino)-6-etoxicarbonilmetiltiohex-4Z-enoato de etilo;
- 17a) 2-((3-oxo-3-ciclohexilpropil)amino)-6-etoxicarbonilmetiltiohex-4E-enoato de etilo;
- 18a) 2-((3-oxo-3-ciclohexilpropil)amino)-3-(3-etoxicarbonilpropiltio)propionato de etilo;
- 10 19a) 2-(3-oxooctilamino)-3-(3-etoxicarbonilpropiltio)-propionato de etilo;
- 20a) 2-((3-oxo-3-ciclopentilpropil)amino)-3-(4-etoxicarbonilbutiltio)propionato de etilo;
- 15 21a) 2-((3-oxo-3-(3-furil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 22a) 2-((3-oxo-3-(4-benciloxifenil)propil)amino)nonanodioato de dietilo; y
- 23a) 2-((3-oxo-3-ciclohexilpropil)amino)-5-(2-etoxicarbonil
- 20 etiltio)pentanoato de etilo;
- los cuales se convirtieron en:
- 1b) 2-((3-hidroxi-3-(4-tetrahidropiranyl)propil)amino)-nonanodioato de dietilo;
- 2b) 2-((3-hidroxi-3-cis-4-metilciclohexilpropil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 25 3b) 2-((3-hidroxi-3-trans-4-metilciclohexilpropil)amino)-nonanodioato de dietilo;
- 4b) 2-((3-hidroxi-3-(1-adamantil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;

- 1 5b) 2-((3-hidroxi-3-(2-tienil)propil)amino)-nonanodioato de dietilo;
- 6b) 2-((3-hidroxi-3-(2-furil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 5 7b) 2-((3-hidroxi-3-(ciclopent-3-enil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 8b) 2-((norbormán-2-hidroxi-3-ilmetil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 9b) 2-((3-hidroxi-3-(3,3-dimetilciclobutil)propil)amino)-nonanodioato de dietilo;
- 10 10b) 2-((3-hidroxi-3-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)propil)amino)nonanodioato de dietilo;
- 11b) 2-((3-hidroxi-3-(1-metilciclohexil)propil)amino)-nonanodioato de dietilo;
- 15 12b) 2-((3-hidroxi-3-trans-4-metilciclohexilpropil)amino)-non-4 \underline{Z} -enodioato de dietilo;
- 13b) 2-((3-hidroxi-3-cis-4-metilciclohexilpropil)amino)-non-4 \underline{Z} -enodioato de dietilo;
- 14b) 2-((3-hidroxi-3-fenilpropil)amino)-6-etoxicarbonilmetiltiohexanoato de etilo;
- 20 15b) 2-((3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)amino)-5-etoxicarbonilmetiltiopentanoato de etilo;
- 16b) 2-((3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)amino)-6-etoxicarbonilmetiltiohex-4 \underline{Z} -enoato de etilo;
- 25 17b) 2-((3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)amino)-6-etoxicarbonilmetiltiohex-4 \underline{E} -enoato de etilo;
- 18b) 2-((3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)amino)-3-(3-etoxicarbonilpropiltio)propionato de etilo;
- 19b) 2-((3-hidroxi-3-octilamino)-3-(3-etoxicarbonilpropiltio)propionato de etilo;

- 1 20b) 2-((3-hidroxi-3-ciclopentilpropil)amino)-3-(4-etoxicar
bonilbutiltio)propionato de etilo;
- 21b) 2-((3-hidroxi-3-(3-furil)propil)amino)nonanodioato de
dietilo;
- 5 22b) 2-((3-hidroxi-3-(4-benciloxifenil)propil)amino)nonano-
dioato de dietilo; y
- 23b) 2-((3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)amino)-5-(2-etoxicar-
boniletiltio)pentanoato de etilo;
- a partir de los cuales se obtuvieron las siguientes hi-
dantoínas que, en los casos que se indican, se separa-
ron para proporcionar diastereoisómeros individuales,
que tienen las características indicadas:
- 10 1c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(4-tetrahidropira-
nil)propil)-hidantoína, 106-108°C; 101-103°C;
- 15 2c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-cis-4-metilciclohe-
xilpropil)-hidantoína, 88-90°C, 98-100°C;
- 3c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-trans-4-metilciclohe-
xilpropil)hidantoína, 87-89°C, 99-101°C;
- 4c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi(1-adamantil)propil)-hi-
dantoína, 155-157°C;
- 20 5c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(2-tienil)propil)hi-
dantoína, 78-80°C;
- 6c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(2-furil)propil)hi-
dantoína;
- 25 7c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(ciclopent-3-enil)pro-
pil)hidantoína, 86-87°C;
- 8c) 5-(6-carboxihexil)-1-(2 α -hidroxinorbornan-3-ilmetil)hi-
dantoína, 103-107°C, 132-136°C;
- 9c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(3,3-dimetilciclobu-
til)-propil)hidantoína, 91-92°C, 108-109°C;

- 1 10c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)hidantoína, 93-95°C, 135-137°C;
- 11c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(1-metilciclohexil)propil)hidantoína, 100-102°C, 131-132°C;
- 5 12c) 5-(6-carboxihex-2Z-enil)-1-(3-hidroxi-3-trans-4-metilciclohexilpropil)hidantoína, 63-65°C, 87-89°C;
- 13c) 5-(6-carboxihex-2Z-enil)-1-(3-hidroxi-3-cis-4-metilciclohexilpropil)hidantoína, 63-65°C, 87-89°C;
- 14c) 5-(4-carboximetiltiobutil)-1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)hidantoína, 101-102,5°C;
- 10 15c) 5-(3-carboximetiltiopropil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína, 93-96°C;
- 16c) 5-(4-carboximetiltiobut-2Z-enil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína, 117-118,5°C, 116-117,5°C;
- 15 17c) 5-(4-carboximetiltiobut-2E-enil)-1-(3-ciclohexil-3-hidroxi-3-propil)hidantoína;
- 18c) 5-(3-carboxipropiltiometil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína, 131-133°C, 108-110°C;
- 19c) 5-(3-carboxipropiltiometil)-1-(3-hidroxi-3-octil)hidantoína, 44-47°C, 57-60°C;
- 20 20c) 5-(4-carboxibutiltiometil)-1-(3-hidroxi-3-ciclopentilpropil)hidantoína, 80-82°C, 91-93°C;
- 21c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-(3-furil)propil)hidantoína;
- 25 22c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-(4-benciloxifenil)propil)hidantoína, 70-71°C, 130-130,5°C; y
- 23c) 5-(3-(2-carboxietiltio)propil)-1-(3-hidroxi)-3-ciclohexilpropil)hidantoína, 100,5-102,5°C, 95-97°C.

EJEMPLO A - Inhibición de la agregación de las plaquetas

La agregación de las plaquetas en 1 ml de plasma

1 humano reciente rico en plaquetas (PRP) se comprobó en un agregómetro de Born.

Se añadió el compuesto a ensayar 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 adición de difosfato de adenosina (ADP) en una concentración de 5 μ M.

Se determinó el efecto anti-agregatorio del compuesto midiendo el porcentaje de inhibición de la agregación de las plaquetas en presencia del compuesto en comparación con el valor observado cuando el mismo estaba completamente ausente.

Se ensayaron de este modo la prostaglandina E₁ y la 5-(4-carboximetiltiobutil)-1-(3-ciclohexil)-3-hidroxiopropil)hidantoína, y se encontró que esta última era aproximadamente 20 veces más potente que la PGE₁.

En los ejemplos que siguen, el "compuesto" es 5-(4-carboximetiltiobutil)-1-(3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)hidantoína.

20 EJEMPLO B

<u>Tableta</u>	<u>En una tableta</u>
Compuesto	5,0 mg
Lactosa B.P.	82,0 mg
Almidón B.P.	10,0 mg
25 Povidona B.P.C.	2,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg

Se mezclan el compuesto, la lactosa y el 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,

1 de 100 mg por tableta.

EJEMPLO C

	<u>Cápsula</u>	<u>En una cápsula</u>
	Compuesto	10 mg
5	Lactosa	79 mg
	Almidón	10 mg
	Estearato de magnesio	1 mg

10 Se mezclan los polvos en un mezclador de polvo, y se llenan con ellos cápsulas de gelatina dura, de 100 mg por cápsula.

EJEMPLO D

	<u>Inyección de 1 μg/ml</u>	
	Compuesto	100 μ g
	Agua para inyección	hasta 100 ml

15 Se disuelve el compuesto en el agua para inyección. Se esteriliza la solución por filtración a través de un filtro de membrana, de 0,22 micras de diámetro de poro, y se recoge el filtrado en un recipiente estéril. En condiciones asépticas, se introduce la solución en ampollas de vidrio estériles, de 1 ml por ampolla. Se cierran éstas hermeticamente por fusión del vidrio.

20

EJEMPLO E

	<u>Inyección de 10 μg/ml</u>	
	Compuesto	1 mg
25	Alcohol etílico	10 ml
	Propilenglicol	30 ml
	Agua para inyección	hasta ... 100 ml

30 Se disuelve el compuesto en el alcohol etílico, se añade el propilenglicol y se diluye a volumen con el agua para inyección.

1 Se esteriliza la solución por filtración a través
de un filtro de membrana, de 0,22 micras de diámetro de po-
ro, y se recoge el filtrado en un recipiente estéril. En
condiciones asépticas, se introduce la solución en viales
5 de vidrio estériles, de 10 ml por vial. Se cierra con un ta-
pón de caucho estéril y se fija con un collar de aluminio.

EJEMPLO 24

Preparación de 5-(4-carboximetiltiobutil)-1-(3-hidroxi-3-di-
clohexilpropil)hidantoína

10

A. 2-Amino-7-tianonano-diato de dietilo

Se disolvió 4-bromobutilacetamidomalonato de die-
tilo (Rec. Trav. Chim., 1971, 874) (35,2 g) en etanol abso-
luto (150 ml) y se añadió gota a gota una solución de mer-
captoacetato de etilo (12,0 g) en etóxido de sodio etanóli-
co (obtenido a partir de 2,30 g de sodio y 130 ml de eta-
nol), con agitación. Una ligera exotermia se redujo pronto,
y la mezcla turbia resultante se agitó a la temperatura am-
biente durante 24 horas. La mezcla se evaporó a bajo volu-
men a vacío, se diluyó después con agua y se extrajo con clo-
roformo. El extracto seco se evaporó dando acetamido-(4-eto-
xicarbonilmetiltio)butil-malonato de dietilo (42,2 g) en
forma de una goma incolora. Esta se suspendió en ácido clor-
hídrico acuoso al 10% (750 ml) y se calentó a reflujo duran-
te 3 horas, se enfrió, y se evaporó después a bajo volumen
a vacío, utilizando etanol para separar azeotrópicamente
las últimas trazas de agua. La goma residual se disolvió en
un poco de etanol y se añadió a una solución de cloruro de
tionilo (21,0 ml) y etanol (300 ml) (preparada a -10°) y la
solución se mantuvo a +5° durante 18 horas y después se ca-
lentó a reflujo durante 1 hora. La solución enfriada se eva-

25

30

1 poró, y el residuo se repartió entre cloroformo y agua y la
capa acuosa se llevó a pH aproximado de 10 con solución de
carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo exhaustivamen
te con cloroformo y los extractos combinados se secaron y
5 se evaporaron, dando 2-amino-7-tia-nonanodioato de dietilo
(25,5 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

B. 2-((3-Oxo-3-ciclohexilpropil)amino)-6-(etoxi-
carbonilmetiltio)hexanoato de etilo

Se añadió gota a gota a 2-amino-7-tianonanodioato
10 de dietilo (4,16 g) 3-ciclohexilprop-1-en-3-ona (2,07 g)
con enfriamiento y agitación. Se dejó la mezcla en reposo a
la temperatura ambiente durante 21 horas para dar 2-((3-oxo
-3-ciclohexilpropil)amino)-6-(etoxicarbonilmetiltio)hexa-
noato de etilo en forma de un aceite amarillo.

15 C. 2-((3-Hidroxi-3-ciclohexilpropil)amino)-6-(eto-
xicarbonilmetiltio)hexanoato de etilo

La cetona bruta anterior (6,2 g) se disolvió en
etanol absoluto (180 ml) y la solución se agitó en un baño
de hielo durante la adición gradual de borohidruro de sodio
20 (750 mg). La solución se agitó en el baño de hielo durante
10 minutos más, y luego se dejó en reposo a la temperatura
ambiente durante una noche. Se evaporó la mayor parte del
alcohol, se añadió agua, y el aceite insoluble se extrajo
con éter, después de lo cual la solución etérea se secó y
25 se evaporó para dejar 2-((3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)ami-
no)-6-(etoxicarbonilmetiltio)hexanoato de etilo en forma de
un aceite amarillo pálido que se utilizó sin purificación
ulterior.

D. 5-(4-Carboximetiltiobutil)-1-(3-hidroxi-3-ci-
clohexilpropil)hidantoína

1 Una solución del alcohol arriba indicado (6,05 g)
en etanol (30 ml) y ácido clorhídrico 2N (15 ml) se agitó y
se enfrió en hielo durante la adición gota a gota de una so-
lución de cianato de potasio (2,60 g) en agua (8 ml). La
5 mezcla se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante
18 horas, después de lo cual se evaporó el alcohol, se aña-
dió agua y el aceite insoluble se extrajo con éter. La solu-
ción etérea seca se evaporó para dejar un aceite viscoso
que se calentó en el baño de vapor durante 19 horas para
10 dar 5-(4-etoxicarbonilmetiltiobutil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína en forma de un aceite viscoso amarillo
pálido.

 Una solución de este éster en hidróxido de sodio
0,5N (75 ml) se dejó a la temperatura ambiente durante 2 ho-
15 ras. La solución se lavó con éter y la solución alcalina
transparente se acidificó con ácido clorhídrico 2N y el
aceite precipitado se extrajo con éter. La evaporación de
la solución etérea seca dio un aceite viscoso (6,8 g) que
se purificó por cromatografía en una columna de gel de síli-
20 ce para dar 5-(4-carboximetiltiobutil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína en forma de un aceite viscoso. La se-
paración por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)
en una columna de sílice con una mezcla de cloroformo, meta-
nol y ácido acético (97:2,5:0,5) dio los dos diastereoisóme-
25 ros puros, obteniéndose uno de ellos como una goma viscosa
y formando el otro cristales incoloros, p.f. 104-108°C.

 Las sustancias de partida para los ejemplos 15 a
17:

1. 2-amino-6-tia-octanodicoato de dietilo;
2. 2-amino-7-tia-non-4Z-enoato de dietilo; y

- 1 3. 2-amino-7-tia-non-4E-enoato de dietilo,
se obtuvieron a partir de:
1. 3-cloropropilacetamidomalonato de dietilo (Coll. Czech. Chem. Comm., 1968, 33, 3823);
 - 5 2. 4-clorobut-2Z-enilacetamidomalonato de dietilo (véase Chem. Eng. Data (1970) 205); y
 3. 4-clorobut-2E-enilacetamidomalonato de dietilo (Chem. Eng. Data (1970) 205);

10 de una manera análoga a la descrita para la sustancia de partida para el ejemplo 24.

La sustancia de partida para el ejemplo 20, éster etílico de S-(4-etoxicarbonilbutil)-L-cisteína, se preparó como sigue:

15 Se añadió clorhidrato del éster etílico de L-cisteína (18,6 g, 0,10 moles) a una solución de sodio (4,6 g, 0,20 átomos-gramo) en etanol (320 ml, absoluto), se agitó 15 minutos y luego se separó el disolvente a vacío. A una solución de las sales de sodio residuales en sulfóxido de dimetilo seco (200 ml) se añadió 5-bromoalcerato de etilo

20 (21,0 g, 0,10 moles) en una sola porción, con agitación. La mezcla de reacción se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante una noche, se calentó suavemente en un baño de vapor durante 5 minutos y luego se vertió sobre agua (300 ml) que contenía dihidrogenofosfato de sodio (1 g). El

25 aceite se extrajo con éter (3 veces), los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. Se separó el disolvente a vacío, obteniéndose 24,7 g de producto en forma de un aceite amarillo pálido.

El éster etílico de S-(3-etoxicarbonil)propil-L-cisteína, utilizado en los ejemplos 18 y 19, se preparó de

1 un modo análogo.

El 2-amino-6-tianonanodioato de dietilo, utilizado en el ejemplo 23, se preparó como sigue:

5 Se disolvieron 3-cloropropilacetamidomalonato de dietilo (Coll. Czech. Chem. Comm., 1968, 33, 3823) (18,5 g) y yoduro de sodio (100 mg) en etanol absoluto (90 ml) y se añadió gota a gota con agitación una solución de 3-mercapto propionato de etilo (7,96 g) en etóxido de sodio etanólico (obtenido a partir de 1,37 g de sodio y 75 ml de etanol).

10 La solución se agitó a la temperatura ambiente durante 45 horas, se evaporó a bajo volumen a vacío y se diluyó después con agua y se extrajo con cloroformo. El extracto seco se evaporó dando acetamido-3-(2-etoxicarboniletilitio)propilmalonato de dietilo bruto (24 g) como un jarabe amarillo pálido. Se suspendió éste en ácido clorhídrico acuoso al 10% (470 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió, y se evaporó después a bajo volumen a vacío, utilizando etanol para separar azectrópicamente las últimas trazas de agua. La goma residual se disolvió en un poco de etanol y se añadió a una solución de cloruro de tionilo (13,5 ml) y etanol (200 ml) (preparada a -10°) y la solución se dejó en reposo a $+5^{\circ}$ durante 18 horas, después de lo cual se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución fría se evaporó y el residuo se repartió entre cloroformo y solución acuosa de carbonato de sodio. Se separó la capa clorofórmica y se extrajo dos veces más la capa acuosa con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron, sometándose el aceite residual a cromatografía en columna sobre sílice. La elución con metanol al 30 7%/cloroformo dio 2-amino-6-tianonanodioato de dietilo (7,0 g) como un aceite amarillo pálido.

1

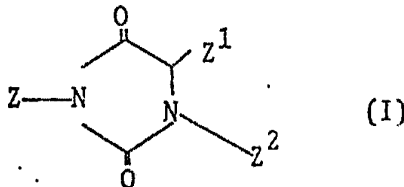
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un método para preparar compuestos heterocíclicos nitrogenados de fórmula (I):



15

donde Z es hidrógeno o alcoholilo; uno de Z¹ y Z² está representado por el grupo -X-X¹-X²-X³ en el que X es metileno, X¹ es fenileno, -C≡C-, -CH=CH- cis o trans o -CH₂-CQ₂- en el que cada Q se selecciona independientemente entre hidrógeno y alcoholilo o los dos grupos Q juntos forman un radical alcoholileno que tiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono; X² es un enlace covalente o una cadena de alcoholileno recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono; X³ se selecciona entre 5-tetrazolilo, carboxilo, carboxamido, hidroximetileno y alcoxicarbonilo; y uno de los grupos metileno de X, X¹ y X² puede estar sustituido por oxa (-O-) o tia (-S-), con la condición de que al menos un átomo de carbono separa el grupo oxa o tia de un grupo -C≡C-, -CH=CH- o -CO- o del nitrógeno del anillo de hidantoína; y el otro de Z¹ y

20

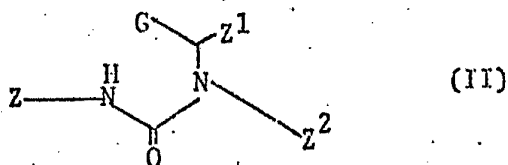
25

30

25049

1 Z^2 está representado por el grupo $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$, donde Y es
- CR_2-CH_2- , en el que cada R se selecciona independientemente
entre hidrógeno y metilo; Y^1 es carbonilo, metileno, me-
tileno sustituido con hidroxilo o metileno sustituido con
5 hidroxilo y alcoholilo; Y^2 es un enlace covalente o un alco-
hileno recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono
opcionalmente sustituido en el carbono adyacente Y^1 con uno
o dos grupos cada uno de los cuales puede ser alcoholilo o un
radical cíclico; Y^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene
10 1 a 7 átomos de carbono, un radical fenilo, bencilo, fenoxi
o benciloxi, en el que cada uno de los grupos fenilo, benci-
lo, fenoxi y benciloxi puede estar sustituido en el anillo
de benceno con uno o más grupos seleccionados entre hidro-
xi, halógeno, nitro, amino, acilamino, alquenilo, alcoxi,
15 fenilo, benciloxi y alcoholilo que puede estar sustituido a
su vez con uno o más grupos halógeno; o bien Y^2 e Y^3 forman
juntos un grupo alcoholilo que tiene 1 a 7 átomos de carbono
de los cuales al menos un átomo de hidrógeno está reempla-
zado por flúor; o bien Y es un enlace, $-CH_2-$, o $-CH_2.CH_2-$ e
20 Y^1 , Y^2 e Y^3 considerados juntos forman un grupo cicloalco-
hilo o bicicloalcoholilo sustituido con un grupo hidroxilo que
preferiblemente tiene tres átomos de carbono que lo separan
del anillo de hidantoína; con la condición de que: (a) (i)
X o X^1 incluye un grupo oxa; o bien (ii) uno de X, X^1 y X^2
25 incluye un grupo tia; o (b) cuando (a) no se aplica, enton-
ces: (i) al menos uno de Y^2 e Y^3 incluye un radical cíclico
distinto de cicloalcoholilo de 3 a 10 átomos de carbono o bi-
cicloalcoholilo de 4 a 10 átomos de carbono; (ii) Y^2 e Y^3 for-
man juntos alcoholilo de 1 a 7 átomos de carbono, de los cua-
30 les al menos un hidrógeno está reemplazado por flúor; (iii)

1 Y^1 , Y^2 e Y^3 se consideran juntos formando un grupo bicicloalcohilo sustituido con hidroxilo; o (iv) Y^3 incluye un anillo de benceno sustituido con benciloxi; en donde la expresión radical cíclico significa el radical monovalente derivado por pérdida de un átomo de hidrógeno del anillo a partir de un compuesto monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo seleccionados entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, compuesto que puede ser saturado o insaturado y puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos alcohilo, pero excluyendo fenilo; caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula (II):



15

donde G es carboxilo o un derivado del mismo, y cada uno de Z, Z^1 y Z^2 tiene el mismo significado que en la fórmula (I); y opcionalmente se interconvierte el compuesto de fórmula (I) así obtenido en cualquier otra(o) sal, ácido, éster, amida, alcohol o cetona deseada(o) de fórmula (I).

20

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

25

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

4^a.— Un método de acuerdo con la reivindicación 1^a, 2^a ó 3^a, en el que la reacción se efectúa en condiciones ácidas.

30

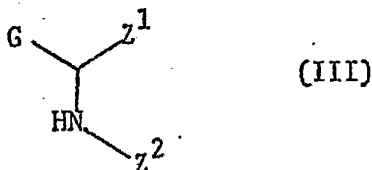
25049

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)



20 donde 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 alcohol o una N-alcohilurea según sea apropiado.

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-alcohilurea y la reacción se efectúa a una temperatura de hasta 150°C.

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 en la fórmula (I) Y^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene 1 a 7 átomos de carbono, un radical cíclico fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, donde cada uno de los grupos fenilo, bencilo, fenoxi y benciloxi puede estar sustituido en el anillo de benceno con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, amino, acilamino, alqueno, alcoxi, fenilo y alcohol que puede estar sustituido a su vez con uno o más grupos halógeno; o bien Y^2 e Y^3 forman juntos un grupo alcohol que tiene 1 a 7 átomos de carbono de los cuales al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por flúor; o bien Y es un enlace, $-CH_2-$, o $-CH_2 \cdot CH_2-$ e Y^1 , Y^2 e Y^3 considerados juntos forman un grupo cicloalcohol o bicicloalcohol sustituido por un grupo hidroxilo.

5

10

15

20

25

30

13ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, en el que en la fórmula (I) Z es hidrógeno o alcohol; uno de Z^1 y Z^2 está representado por el grupo $-X-X^1-X^2-X^3$ en el que X es metileno, X^1 es fenileno, $C=C-$, $-CH=CH-$ cis o trans, o $-CH_2-$ $-CQ_2-$ en el que cada Q se selecciona independientemente entre hidrógeno y alcohol o los dos grupos Q juntos forman un radical alcoholeno que tiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono; X^2 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 reemplazados por oxa (-O-) con la condición de que al menos un átomo de carbono separe el grupo oxa de un grupo $-C \equiv C$, $-CH=CH-$ o $-CO-$; y el otro de Z^1 y Z^2 está representado por el grupo $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$ donde Y es $-CR_2-CH_2-$ en el que cada R se selecciona indepen-

25049

1 dientamente entre hidrógeno y metilo; Y^1 es carbonilo, metileno, metileno sustituido con hidroxilo o metileno sustituido con hidroxilo y alcoholo; Y^2 es un enlace covalente o un alcoholeno recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de

5 carbono opcionalmente sustituido en el carbono adyacente Y^1 con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alcoholo, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuraniolo, bicicloalcoholo y cicloalcoholo; Y^3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi que tiene 1 a 7 átomos de carbono; cicloalcoholo, bicicloalcoholo, tetrahidrofuraniolo, tetrahidropiraniolo, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, en el que cada uno de los grupos fenilo, bencilo, fenoxi y benciloxi puede estar sustituido en el anillo de benceno con uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, nitro, amino, acilamino, alqueniolo, alcoxi, fenilo y alcoholo que puede estar sustituido a su vez con uno o más grupos halógeno, y cada uno de los grupos cicloalcoholo y bicicloalcoholo puede estar sustituido con uno o más grupos alcoholo, y el cicloalcoholo puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; con la condición de que Y^2 e Y^3 incluyen al menos un grupo seleccionado entre cicloalcoholo sustituido, bicicloalcoholo sustituido, tetrahidropiraniolo y tetrahidrofuraniolo o que Y^2 e Y^3 considerados juntos forman alcoholo recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono de los cuales al menos un hidrógeno está reemplazado por flúor.

15

20

25

14ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, en el que en la fórmula (I): uno de Z^1 y Z^2 es un grupo $-X-X^1-X^2-X^3$ en el que X es metileno; X^1 es $-C=C-$, $-CH=CH-$ cis o trans o $-CH_2-CH_2-$; X^2 es un enlace covalente o una cadena de alcoholeno recta o ramificada

30

1 que tiene 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente
 uno de sus grupos metileno reemplazado por oxa (-O-) o tia
 (-S-), con la condición de que al menos un átomo de carbono
 separa el grupo oxa o tia de un grupo $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ o $-CO-$;
 5 y X^3 se selecciona entre carboxilo, carboxamida, hidroxime-
 tileno y alcoxicarbonilo; y el otro de Z^1 y Z^2 es un grupo
 $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$ en el que Y, Y^1 , Y^2 e Y^3 son como se define en
 la reivindicación 1ª.

10 15ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 1ª a 11ª, en el que en la fórmula (I): Z
 es hidrógeno; Z^1 es un grupo $-X-X^1-X^2-X^3$ en el que X es me-
 tileno, X^1 es $-CH=CH-$ cis o trans o $-CH_2-CH_2-$, X^2 es
 $-CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2-$, $-CH_2\cdot O\cdot CH_2-$ o $-CH_2\cdot S\cdot CH_2-$; y X^3 es carboxi-
 lo o alcoxicarbonilo; y Z^2 es un grupo $-Y-Y^1-Y^2-Y^3$ en el
 15 que Y es $-CH_2-CH_2-$, Y^1 es metileno sustituido con hidroxilo
 o metileno sustituido con hidroxilo y alcohol; Y^2 es un en-
 lace covalente o alcoholeno recto o ramificado que tiene 1
 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido en el carbo-
 no adyacente Y^1 con uno o dos grupos cada uno de los cuales
 20 puede ser alcohol o un radical cíclico; Y^3 es hidrógeno,
 alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono o un radical cíclico.

16ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 1ª a 11ª, en el que en la fórmula (I) un
 radical cíclico es cicloalcohol de 3 a 10 átomos de carbono.

25 17ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 1ª a 11ª, en el que se prepara un compues-
 to seleccionado entre: 5-(4-carboximetiltiobutil)-1-(3-hi-
 droxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína; 5-(4-carboximetiltiobut-
 -2Z-enil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína; 5-(4-
 30 -carboximetiltiobut-2E-enil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpro-

1

pil)hidantoina; y sales y ésteres de los mismos.

18a.- Un método para preparar compuestos heterocíclicos nitrogenados.

5

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

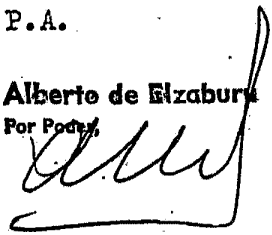
Esta memoria consta de CINCUENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30.ABR.1979

P.A.

10

Alberto de Elizaburu
Por Poderes



15

20

25

30

25049

VAL