



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 481.602	10 AT
	22	FECHA DE PRESENTACION 15-6-79	

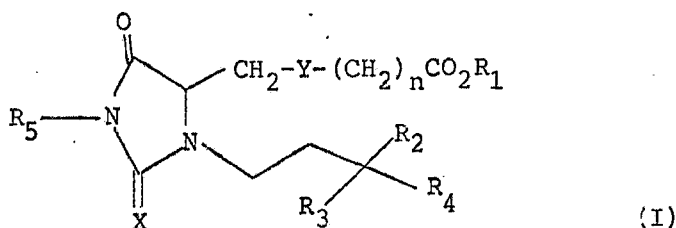
PATENTE DE INVENCION

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 27017/78		32 FECHA 15-6-78	33 PAIS Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 233/72 // A61K 31/415	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA HIDANTOINA. CADUCADO			
71 SOLICITANTE (S) BEECHAM GROUP LIMITED			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex. GRAN BRETAÑA			
72 INVENTOR (ES) Gordon Wootton y Richard William Moore, ambos de nacionalidad británica.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-			

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto de fórmula (I):



donde

X es O o S;

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

n es 1 a 5;

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

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_3 es hidroxí o hidroxí protegido;

R_4 es alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-8} o (cicloalquil C_{3-8}) alquilo C_{1-6} ; o

R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquilo C_{5-8} y

R_5 es $(\text{CH}_2)_a\text{NR}_6\text{R}_7$, donde a es 0 a 3 y R_6 y R_7 son hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenil(alquilo C_{1-4}) o bien R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que puede contener como otro heteroátomo único un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alilo o propargilo; $(\text{CH}_2)_b\text{CO}-(\text{CH}_2)_c-\text{CH}_3$, donde $b + c$ es 1 a 5 y b no es 0; o $\text{S}-\text{R}_8$ donde R_8 es alquilo C_{1-6} , fenilo o fenilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo trifluormetilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o nitro;

y sales del mismo presentan actividad farmacéutica útil, in-

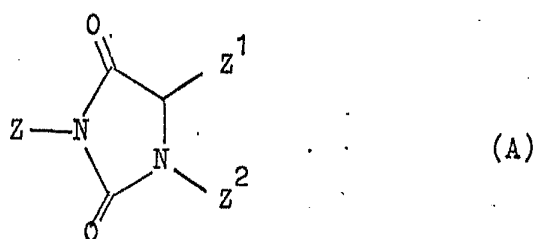
1 cluía la actividad broncodilatadora.

COMPENDIO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que poseen actividad farmacológica, a un procedimiento para su preparación, a intermedios útiles en ese procedimiento y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

En la patente alemana publicada n° 2.724.948 se indica que los compuestos de fórmula general (A):

10



15

donde

20

25

30

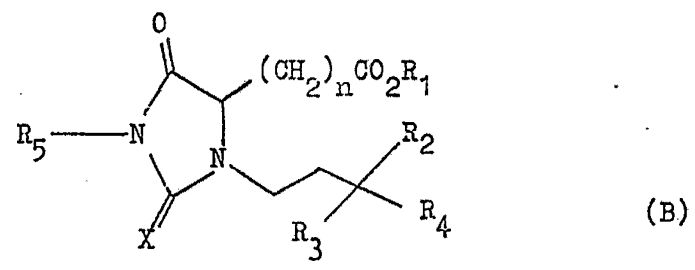
Z es hidrógeno o alquilo;
uno de los grupos Z^1 o Z^2 es un grupo $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{X}^1-\text{X}^2$,
donde X es fenileno, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, cis- o trans- $\text{CH}=\text{CH}-$ o
 $-\text{CH}_2-\text{CQ}_2-$, donde cada radical Q es independientemente
hidrógeno o alquilo o los dos radicales Q unidos forman un grupo alquileno C_{4-6} , X^1 es un enlace covalente o una cadena alquilénica C_{1-6} lineal o ramificada, donde un grupo metileno está opcionalmente sustituido con un grupo oxa (-O-), con la condición de que por lo menos un átomo de carbono separa al grupo oxa de un grupo $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o CO, y X^2 es tetrazolilo, carboxilo, carboxamido, hidroximetileno o alcóxicarbonilo; y el otro grupo Z^1 o Z^2 es un grupo $-\text{Y}-\text{Y}^1-\text{Y}^2-\text{Y}^3$, donde Y es $-\text{CR}_2-\text{CH}_2-$, donde cada radical R es independientemente hidrógeno o metilo; Y^1 es carbonilo, metileno, metileno sustituido con un grupo hidroxilo o metileno

1
5
10
15
20
25
30

sustituído con un grupo hidroxí y un grupo alquilo; Y^2 es un enlace covalente o un alquileo C_{1-7} de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido en el átomo de carbono adyacente a Y^1 con uno o dos grupos alquilo, bicicloalquilo o cicloalquilo mutuamente independientes; e Y^3 es hidrógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-7} (preferiblemente C_{1-4}), cicloalquilo, bicicloalquilo, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, donde cada grupo fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxí, halógeno, nitro, amino, acilamino, alqueniilo, alcoxi, fenilo y/o alquilo, que a su vez pueden estar sustituidos con uno o más halógenos; o bien Y es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$; e Y^1 , Y^2 e Y^3 unidos representan un cicloalquilo que está sustituido con un grupo hidroxí que preferiblemente está separado por tres átomos de carbono del anillo de hidantoina, poseen actividad farmacológica similar a la de las prostaglandinas naturales.

Ahora hemos descubierto una clase de compuestos con actividad farmacológica útil y que son estructuralmente distintos de los compuestos descritos en la patente alemana n° 2.724.948.

Esta clase de compuestos de esta invención también es estructuralmente distinta de los compuestos de fórmula (B):



1 donde

X es O o S;

n es 1 a 8;

5

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 hidroxilo o hidroxilo protegido;

10

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 átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, fenil(alcoxi C₁₋₆) o nitro; o

15

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

20

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo nitro, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, CO₂A, (CO₂A)₂, CN o halógeno, cicloalquilo C₅₋₈, fenilo, fenil(alquilo C₁₋₆), fenil(cicloalquilo C₃₋₆), donde cualquiera de los radicales fenilo puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro; o un

25

grupo CO₂A; en R⁵, cuando está presente, A es hidrógeno o bien CO₂A representa un grupo éster donde el radical A contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

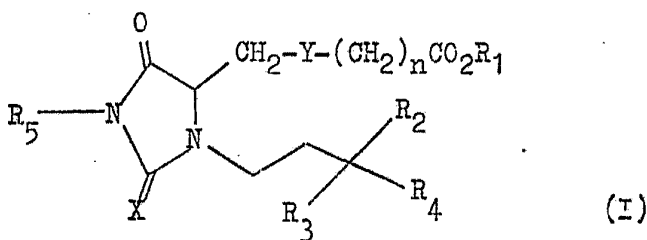
30

y sus sales, que están descritos en nuestra patente alemana occidental publicada n° 2.755.771 como poseedores de útil actividad prostaglandínica. Debe observarse que la patente de Alemania Occidental n° 2.755.771 ha sido publicada después

1 de la fecha de prioridad de esta invención.

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

5



donde

10

X es O o S;

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

n es 1 a 5;

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

15

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_3 es hidroxilo o hidroxilo protegido;

R_4 es alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-8} o (cicloalquil- C_{3-8})alquilo C_{1-6} ; o

20

R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquilo C_{5-8} y

R_5 es $(\text{CH}_2)_a\text{NR}_6\text{R}_7$, donde a es 0 a 3 y R_6 y R_7 son hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenil(alquilo C_{1-4}) o bien R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados

25

representan un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que puede contener como otro heteroátomo único un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alilo o propargilo; $(\text{CH}_2)_b-\text{CO}-(\text{CH}_2)_c-\text{CH}_3$, donde $b + c$ es 1 a 5 y b no es 0; o $\text{S}-\text{R}_8$, donde R_8 es alquilo C_{1-6} , fenilo o fenilo sustituido con un átomo de halógeno

30

1 o un grupo trifluormetilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro y sales del mismo.

5 Un grupo de estos compuestos es el definido pero donde R₅ es (CH₂)_aNR₆R₇, donde a es 0 a 3 y R₆ y R₇ son hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o bien R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene un heteroátomo; alilo o propargilo; (CH₂)_b-CO-(CH₂)_c-CH₃, donde b + c es 1 a 5 y b no es 0; o S-R₈, donde R₈ es alquilo C₁₋₆, fenilo o fenilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo trifluormetilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro; y sales del mismo.

10 En el caso más preferido X es O. También, en el caso más preferido Y es -CH₂-CH₂-. A menudo n será 2-4, para el ejemplo 3

15 Son ejemplos adecuados de R₁ el hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, fenilo, bencilo, tolilo y similares, mientras que normalmente son preferidos el hidrógeno o los grupos alquilo C₁₋₆.

Son ejemplos adecuados de R₂ el hidrógeno, metilo y etilo. Más adecuadamente R₂ es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo.

20 Los grupos hidroxilo protegidos R₃ adecuados son los grupos fácilmente hidrolizables tales como los grupos hidroxilo acilados donde el radical acilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo acetoxi y los grupos hidroxilo eterificados con grupos inertes fácilmente separables tales como los grupos bencilo o similares. Preferiblemente R₃ es hidroxilo.

25 Los grupos R₄ adecuados cuando R₄ es un grupo alquilo son los grupos alquilo C₄₋₉. Estos grupos alquilo C₄₋₉ pueden ser de cadena lineal, como n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-heptilo o pueden ser grupos alquilo ramificados con uno

30


1 dos grupos metilo (en el mismo átomo de carbono o en átomos
diferentes). Así, por ejemplo, R_4 puede ser un grupo CH_2R_9 ,
5 $CH(CH_3)R_9$ o $C(CH_3)_2R_9$, donde R_9 es un grupo alquilo de cade-
na lineal tal que el grupo R_4 resultante contiene de 4 a 9
átomos de carbono.

En general, los grupos R_4 preferidos cuando R_4 es un
grupo alquilo son pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal.
Entre éstos, frecuentemente el más útil es el hexilo de cade-
na lineal. Otros grupos R_4 preferidos son los grupos $CH(CH_3)R_9$
10 y $C(CH_3)_2R_9$, donde R_9 es butilo, pentilo y hexilo de cadena
lineal.

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

15 Cuando R_4 es o contiene un radical cicloalquilo C_{3-8} ,
este radical puede ser ciclopropilo. El radical también pue-
de ser un grupo cicloalquilo C_{5-8} tal como ciclohexilo. Son
ejemplos de radicales alquilo C_{1-6} cuando R_4 es (cicloalquil
20 C_{3-8})-alquilo C_{1-6} los grupos metilo, etilo, propilo, butilo
y pentilo.

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

25 Cuando R_5 es un grupo $(CH_2)_a NR_6R_7$, puede ser ventajosa-
mente amino. Sin embargo, otros ejemplos adecuados de R_5 son
los grupos donde R_6 y R_7 son metilo, etilo, n-propilo e iso-
propilo y el grupo donde NR_6R_7 representa el anillo N .
30 a es adecuadamente 0 o 1 pero cuando R_6 y R_7 representan un
anillo, entonces a es preferiblemente 1.

Otros ejemplos de R_6 y R_7 no ciclados en un grupo R_5 de

1 fórmula $(CH_2)_a NR_6 R_7$ son bencilo y feniletilo. Frecuentemente, en estos grupos R_6 y R_7 son iguales, por ejemplo dibencilo.

5 Otros ejemplos de R_6 y R_7 ciclados en un grupo R_5 de fórmula $(CH_2)_a NR_6 R_7$ son morfolino y $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-R_6^1$, donde R_6^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , como metilo. En general, se observará que cuando R_6 y R_7 están ciclados, el correspondiente ciclo contiene preferiblemente 6 átomos en el anillo.

10 Así, puede observarse que son ejemplos adecuados de R_5 los casos donde R_5 es $(CH_2)_a NR_6 R_7$, donde a es 0, 1 o 2 y R_6 y R_7 son hidrógeno, metilo o bencilo o bien R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede contener como otro heteroátomo único un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} .

15 Entre estos ejemplos son preferidos aquellos donde a es 0 o 1, R_6 y R_7 son hidrógeno o metilo o bien R_6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan pirrolidino, morfolino o piperidino.

20 En el caso preferido, estos grupos R_5 son amino o a es 1 y R_6 y R_7 son hidrógeno o metilo.

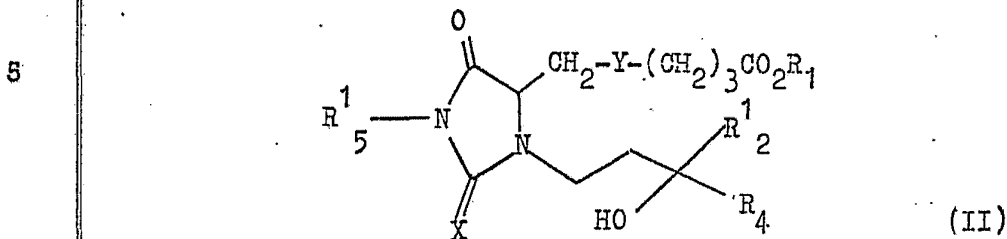
R_5 también puede ser un grupo $(CH_2)_b -CO-(CH_2)_c -CH_3$ como se ha indicado antes. Adecuadamente, b es 1 y c es 0 o 1 y preferiblemente b es 1 y c es 0.

25 Cuando R_5 es un grupo $S-R_8$, entonces son ejemplos adecuados de R_8 los grupos metilo, etilo, n-propilo e isopropilo; fenilo o fenilo sustituido con uno o dos de los sustituyentes anteriormente definidos.

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

1 sales amónicas y amónicas sustituidas.

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



donde

10 X, Y, R₁ y R₄ son los definidos anteriormente;

R¹₂ es hidrógeno, metilo o etilo y

R¹₅ es (CH₂)_aNR₆R₇ como se ha definido antes;

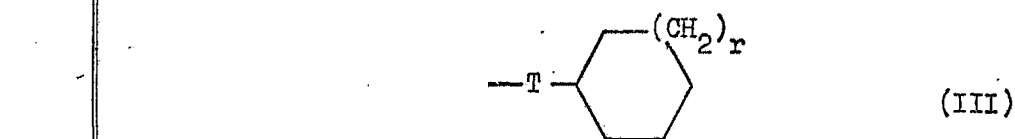
y sus sales.

En la fórmula (II), X es adecuadamente O.

15 R¹₅ es más adecuadamente hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo.

20 Cuando R₄ es un grupo alquilo C₁₋₉, normalmente es un grupo alquilo C₄₋₉. En estos casos, los grupos R₄ de cadena lineal o ramificada adecuados y preferidos son los descritos anteriormente. Estos grupos R₄ preferidos son pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal y entre estos normalmente el más útil es el hexilo de cadena lineal. Otros grupos R₄ preferidos son CH(CH₃)R₉ y C(CH₃)₂R₉, donde R₉ es butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal.

25 En la fórmula (II), R₄ también puede ser adecuadamente un grupo de fórmula (III):



1

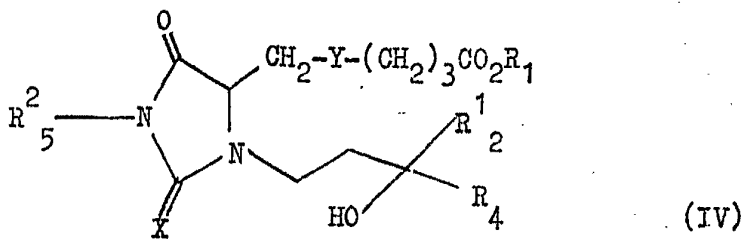
donde T es un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} que puede ser lineal o está ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo átomo de carbono o en átomos diferentes y r es 0 a 3. En la fórmula (III), frecuentemente T es un grupo $-(CH_2)_q-$, donde q es 0 a 4. También adecuadamente r es 1.

5

Son ejemplos adecuados y preferidos de R_5^1 en la fórmula (II) los grupos considerados adecuados y preferidos como grupos R_5 anteriormente.

10

Un segundo grupo interesante de compuestos de fórmula (I) son los de fórmula (IV):

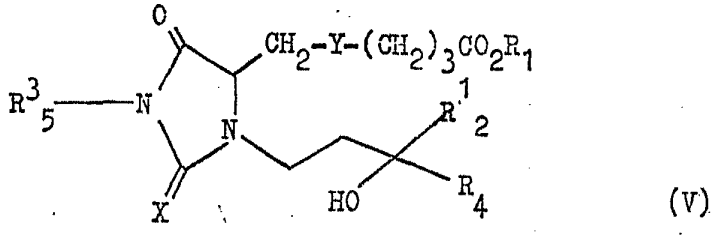


15

donde los grupos variables y sus ejemplos adecuados y preferidos son iguales que para la fórmula (II) y R_5^2 es alilo o propargilo; y sus sales.

20

Un tercer grupo especialmente útil de compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (V):



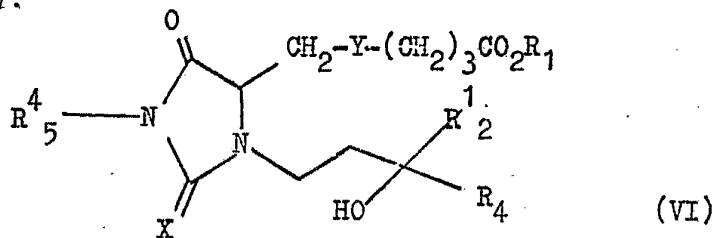
25

donde los grupos variables y sus ejemplos adecuados y preferidos son como en la fórmula (II) y R_5^3 es un grupo $-(CH_2)_b-CO-(CH_2)_c-CH_3$ definido anteriormente y sus sales.

30

Son ejemplos adecuados de R_5^3 el grupo CH_2COCH_3 y los otros grupos antes descritos como adecuados para grupos R_5 .

1 Un cuarto grupo de compuestos de fórmula (I) es el de
fórmula (VI):

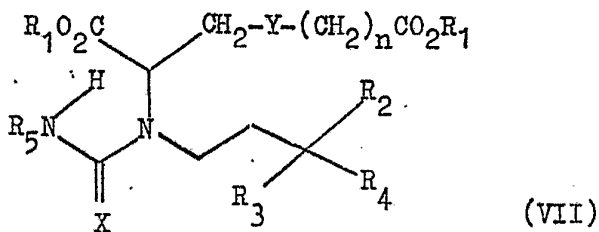


10 donde los grupos variables y sus ejemplos adecuados y preferidos son los de la fórmula (II) y R_5 es un grupo S- R_8 antes definido; y sus sales.

Son ejemplos adecuados de R_5 los grupos antes descritos como adecuados para dichos grupos R_5 .

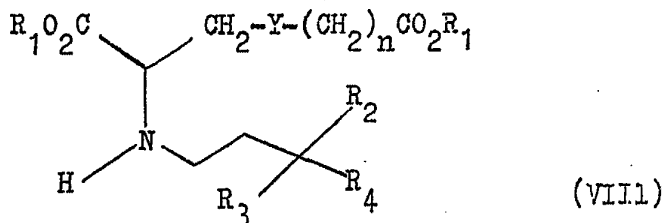
15 Naturalmente, se observará que los compuestos de fórmula (I) contienen centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas estereoisoméricas. La invención abarca cada una de estas formas estereoisoméricas y las mezclas de las mismas. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden ser separadas entre sí por los métodos habituales.

20 Esta invención proporciona además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), donde R_5 no es $(CH_2)_aNR_6R_7$, cuyo procedimiento consiste en ciclar un compuesto de fórmula (VII):



30 donde los grupos variables son los definidos anteriormente y después, si es conveniente o necesario, convertir Y, R_1 o R_3 en el compuesto así formado en otras variables Y, R_1 o R_3 .

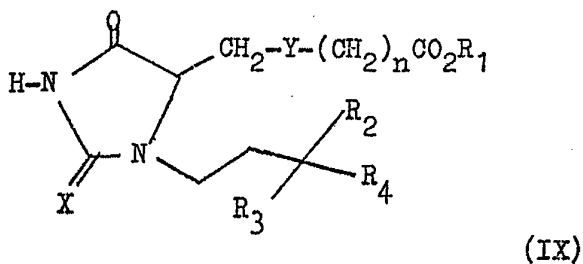
1 El compuesto de fórmula (VII) se prepara convenientemen-
te in situ durante la reacción de un compuesto de fórmula
(VIII):



10 donde n, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos anteriormente,
con un compuesto de fórmula R₅NCX, lo que constituye un pro-
cedimiento preferido de la invención para los compuestos de
fórmula (I) donde R₅ es distinto de amino.

15 Este procedimiento preferido se lleva a cabo adecuada-
mente a reflujo en un disolvente inerte, como benceno o si-
milar. Debe indicarse que, cuando en esta reacción R₅ es un
grupo con impedimento estérico, entonces la reacción solamen-
te puede transcurrir hasta el compuesto no ciclado de fórmu-
la (VII), en cuyo caso la ciclación necesaria del compuesto
20 (VII) puede realizarse con una base fuerte, como hidruro só-
dico o etóxido sódico, en un disolvente orgánico seco. Son
reactivos adecuados el etóxido sódico en benceno o ter-butó-
xido potásico en tolueno, benceno o hexametilfosforamida.

25 Esta invención también proporciona un procedimiento pa-
ra la preparación de compuestos de fórmula (I) donde R₅ no
es (CH₂)_aNR₆R₇ donde a es 0 o 1, cuyo procedimiento consis-
te en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



1 donde las variables son las definidas en la fórmula (I), con
un compuesto de fórmula R_5L donde R_5 es el definido en la fórmula (I) y L es un buen grupo saliente. En estas reacciones
5 puede ser necesario convertir el compuesto de fórmula (VII) primero en una sal de metal alcalino en la posición 10 (numera-
ción de las prostaglandinas).

Esta reacción se lleva a cabo en condiciones convencio-
nales para la reacción de sustitución. L puede ser adecuada-
mente un haluro. Se observará que si en cualquiera de estas
10 reacciones R_5 contiene un grupo amino libre, puede ser necesario ó aconsejable proteger este grupo amino libre durante
la reacción.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden ser preparados por
reacción de un compuesto de fórmula (VIII) como el definido
15 anteriormente con una sal M^+CNX^- , donde M^+ es un ion metálico, en presencia de un ácido.

En esta reacción, el ácido necesario puede ser proporci-
onado convenientemente utilizando una sal de adición de ácido
del compuesto de fórmula (VIII), como el hidrocloreuro, o efec-
20 tuando la reacción en un ácido acuoso.

La conversión subsiguiente de un compuesto de fórmula
(I) en otro compuesto de fórmula (I) donde Y, R_1 o R_3 son
distintos, cuando se desee o sea necesario, puede conseguir-
se por métodos convencionales.

25 Por ejemplo, si se desea, los compuestos donde Y es $-C\equiv C-$ pueden ser reducidos a compuestos donde Y es $-CH=CH-$, por métodos conocidos. Adecuadamente esta reacción se lleva a cabo por hidrogenación catalítica, como catálisis de Lindlar.

30 Cuando Y es $-CH=CH-$, puede ser reducido a $-CH_2-CH_2-$ por métodos conocidos, adecuadamente por hidrogenación catalítica

1 por ejemplo mediante catálisis con un metal de transición.

Asimismo, si se desea, el grupo R_1 del compuesto puede ser modificado por reacciones convencionales de esterificación y/o desesterificación. Análogamente, los radicales hidroxilo R_3 -protegidos pueden ser desprotegidos de forma convencional. Por ejemplo, cuando R_3 es un grupo benciloxi, el grupo bencilo puede ser fácilmente separado por hidrólisis ácida. Así, puede observarse que los compuestos "hidroxilo protegidos" de fórmula (I) son intermedios útiles en la preparación de los correspondientes compuestos "hidroxilo libre" de fórmula (I). Asimismo, cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un átomo de hidrógeno ácido, puede prepararse una sal del mismo por métodos convencionales, por ejemplo por reacción del compuesto de fórmula (I) con la base requerida.

15 Los compuestos de fórmula (I) donde R_5 es NR_6R_7 pueden ser preparados por N-aminación de un compuesto de fórmula (IX) como se ha indicado antes.

Adecuadamente esta reacción se lleva a cabo con reactivos como O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina.

20 Los compuestos de fórmula (I) donde R_5 es $CH_2NR_6R_7$ pueden ser preparados mediante una reacción de copulación entre la correspondiente amina derivada de HNR_6R_7 amina y un compuesto de fórmula (IX). Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente por métodos del tipo de Mannich, por ejemplo empleando formaldehído como reactivo copulante.

25 Después de estas reacciones, cualquier interconversión deseada o necesaria de grupos en el compuesto resultante de fórmula (I) puede realizarse como se ha descrito antes.

30 Los compuestos de fórmula (VIII) son compuestos conocidos o pueden ser preparados por métodos similares a los de

1 los compuestos conocidos.

5 Los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad farmacológica especialmente útil. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) presentan actividad antisecretora gástrica, actividad antiulcerante, actividad cardiovascular, v.g. actividad antihipertensiva, actividad inhibidora de la agregación de plaquetas, afectan al tracto respiratorio, v.g. actividad broncodilatadora y presentan actividad antifertilizante, sobre el músculo liso y antiarrítmica.

10 Los compuestos de fórmula (I), por consiguiente, pueden ser utilizados en el tratamiento y la profilaxis de los correspondientes trastornos en el hombre y los animales.

15 En general, puede decirse que los compuestos de fórmula (I) presentan una gama de actividades farmacológicas similar a la presentada por las prostaglandinas naturales pero que estas actividades suelen ser más bien más selectivas.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles como agentes broncodilatadores.

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

Los compuestos de fórmula (I) también presentan buena estabilidad.

25 Evidentemente, la formulación de las composiciones farmacéuticas depende de la naturaleza y de la actividad mostrada por el compuesto de fórmula (I) elegido y de factores tales como la preferencia en un campo determinado de terapia para una forma particular de administración.

30 La composición puede encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líquidos,

1 por ejemplo soluciones o suspensiones orales o parenterales
estériles.

5 Las tabletas y cápsulas para administración oral pue-
den presentarse en forma de dosis unitaria y pueden contener
los excipientes convencionales como agentes ligantes, cargas,
lubricantes de tabletas, desintegrantes, agentes humectantes
aceptables y similares. Las tabletas pueden ser recubiertas
por métodos conocidos en la práctica farmacéutica habitual.
10 Los preparados líquidos orales pueden encontrarse, por ejem-
plo, en forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixi-
res acuosos u oleosos o pueden presentarse como producto
seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo ade-
cuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden con-
15 tener los aditivos convencionales como agentes suspensores,
agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden in-
cluir aceites comestibles), preservativos y, si se desea,
agentes aromatizantes o colorantes convencionales y simi-
lares.

20 Para la administración parenteral, se preparan dosis
unitarias fluídas utilizando el compuesto de fórmula (I) y
un vehículo estéril. El compuesto, de acuerdo con el vehícu-
lo y la concentración utilizados, puede estar suspendido o
disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones,
25 el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizar-
se por filtración antes de introducirlo en un vial o ampo-
lla adecuado y cerrar. Es ventajoso disolver en el vehículo
coadyuvantes como anestésicos locales, preservativos y agen-
tes reguladores del pH. Las suspensiones parenterales se pre-
30 paran prácticamente de la misma manera, a excepción de que
el compuesto está suspendido en el vehículo en lugar de estar

1 disuelto y no puede esterilizarse por filtración. El compues-
to puede ser esterilizado por exposición a los vapores de
óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril.
Ventajosamente se incluye en la composición un agente tenso-
5 activo o humectante para facilitar la distribución uniforme
del compuesto.

Cuando sea adecuado, las composiciones de esta invención
pueden presentarse en forma de aerosol para la administración
oral o como polvo microfino para insuflaciones.

10 Como es habitual en la práctica, las composiciones van
acompañadas habitualmente de instrucciones escritas o impre-
sas para uso en el tratamiento médico implicado.

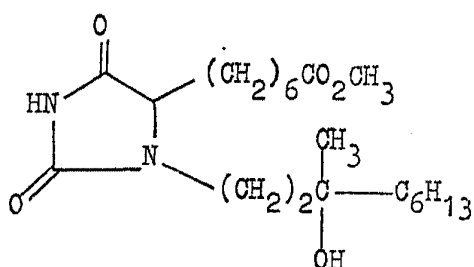
Naturalmente, se observará que la dosis precisa utiliza-
da en el tratamiento de cualquiera de los trastornos antes
15 descritos dependerá del compuesto particular de fórmula (I)
utilizado y también de otros factores como la gravedad de la
enfermedad tratada.

La invención también proporciona un método de tratamien-
to y/o profilaxis de los trastornos en el hombre o los anima-
20 les, que consiste en administrar al paciente una cantidad
efectiva de un compuesto de fórmula (I). Sin embargo, nor-
malmente los compuestos se utilizan en la terapia de enfer-
medades del hombre.

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

30

EJEMPLO DE PREPARACION DE LOS INTERMEDIOS



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 hidrocloreuro resultante se agita con 300 ml de agua. Se agrega 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 con diclorometano. La solución diclorometánica 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 por cromatografía en columna (gel de sílice; 30:1), empleando cloroformo y mezclas de cloroformo/metanol como eluyentes para dar 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoína como goma de color amarillo pálido.

IR(cm^{-1}): 3500 (OH), 3300 (NH), 1770, 1710 ($\begin{array}{c} | \quad | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C}- \\ || \quad || \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$),

1730 (CO_2CH_3)

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

1

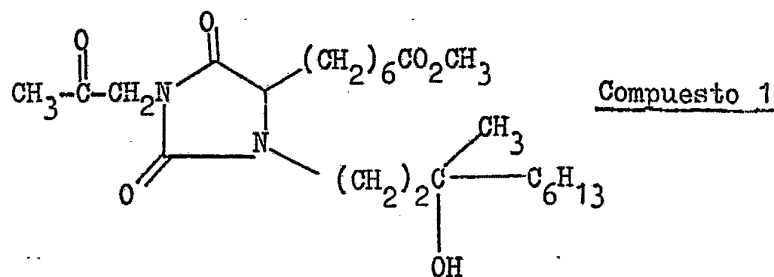
Espectro de masas: $C_{21}H_{36}N_2O_4$ ($m^* - H_2O$)

requiere : 380,2675

hallado : 380,2659

EJEMPLO 1

5



10

Se agregan 5 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofna en 10 ml de dimetilformamida seca a una suspensión agitada de 0,38 g de hidruro sódico (dispersión al 80 % en aceite) en 20 ml de dimetilformamida seca, bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche. Se añaden gota a gota 1,72 g de bromoacetona en 10 ml de dimetilformamida seca y la mezcla se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. El producto se reparte en ácido clorhídrico muy diluido y éter. La solución etérea se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % y con salmuera hasta que las aguas de lavado son neutras y después se seca y se evapora a vacío para dar un aceite amarillo oscuro. El aceite se cromatografía sobre gel de sílice (30:1) empleando como eluyentes cloroformo, 1 % de metanol/cloroformo y 2 % de metanol/cloroformo para dar 2,2 g de 1-(3-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-acetoximetil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofna en forma de aceite amarillo pálido.

15

20

25

30

Análisis para $C_{24}H_{41}N_2O_6$:

Calculado: C, 63,41; H, 9,31; N, 6,16 %

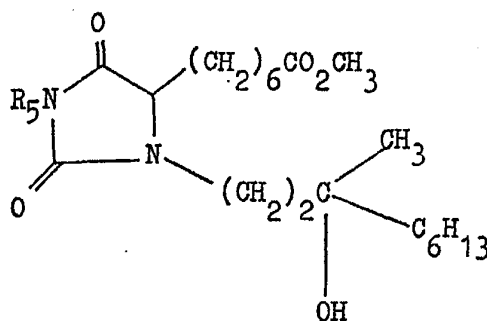
1

Encontrado: C, 63,32; H, 9,61; N, 6,40 %.

El compuesto de la Tabla I fué producido de forma similar.

5

TABLA I



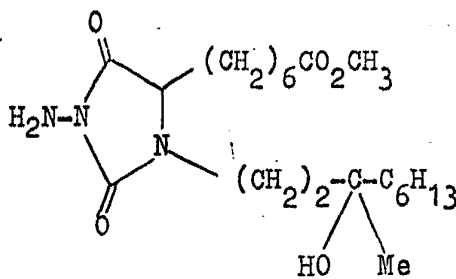
10

Compuesto n°	R ₅ X	R ₅
2	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	CH ₂ =CH-CH ₂

EJEMPLO 2

15

Preparación de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-amino-5-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofna



20

Compuesto 3

25

Se añaden 2 g (0,005 moles) de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofna en 10 ml de dimetilformamida seca a una suspensión agitada de 0,165 g de hidruro sódico (dispersión al 80 % en aceite, 0,0055 moles), bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas. Se agregan poco a poco 1 g (0,005 moles) de O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (preparada en la forma descrita por T. Sheradsky, J.Heterocyclic.Chem. 4, 413 (1967)) y la mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción de color naranja oscu

30

1 ro se vierte en 100 ml de agua y se extrae dos veces con
 100 ml de éter cada vez. Las soluciones orgánicas combina-
 das se lavan cuatro veces con 100 ml de salmuera, se secan
 sobre sulfato sódico y se evaporan a vacío para dar 1,6 g
 5 de un aceite pardo oscuro. El aceite se cromatografía en gel
 de sílice (Merck Kieselgel 60; 100 g) empleando como eluyen-
 te 1 % de metanol/cloroformo para dar 0,7 g de 1-(3'-hidroxi-
 3'-metil-n-nonil)-3-amino-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hi-
 dantofina en forma de goma naranja.

10

IR(cm^{-1}): 3450 (OH)

3350, 3200 (N-NH₂)

1760, 1720 (ancho) (-N-C(=O)-N-C(=O)-; CO₂Me)

RMN (τ) CDCl₃: 7,8 (s ancho, 1H, OH)

7,7 (t, 2H, CH₂CO₂Me)

15

aprox. 7 a 6 (m ancho, 2H, N-CH₂)

6,3 (s, 3H, CO₂Me)

5,95 (t, 1H, N-CH)

5,85 (s ancho, 2H, H₂N-N)

Espectro de masas: C₂₁H₃₇N₃O₄ (M^{*}-H₂O)

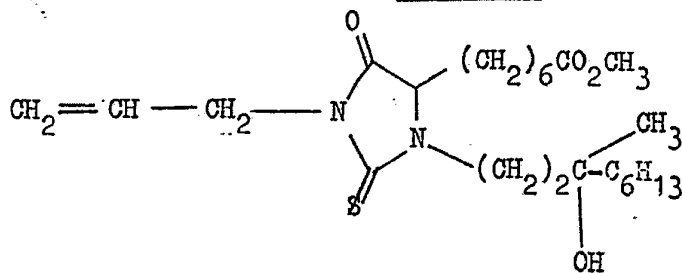
20

requiere : 395,2784

hallado : 395,2760.

EJEMPLO 3

25



Compuesto 4

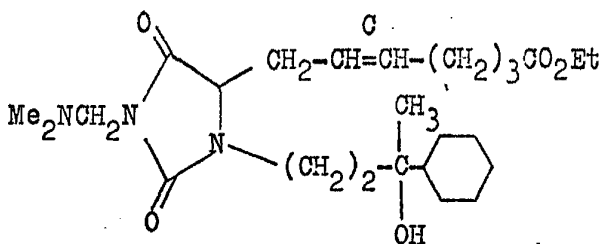
30

Se calientan a reflujo 25 g de 2-[N-(3'-hidroxi-3'-me-
 til-n-nonil)]aminoazelato de dimetilo con 6,41 g de isotio-
 cianato de alilo en 100 ml de tolueno seco, durante 3 horas.

1 El tolueno se evapora a vacfo para dar 35,1 g de un aceite
 amarillo que se destila en una columna de trayectoria corta
 para dar 18,2 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-(prop-2"-
 5 enil)-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)-2-tiohidantoína como go-
 ma amarilla pálida.

P.e. 183° a 1 milibaría.

EJEMPLO 4



Compuesto 5

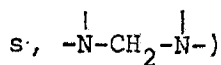
15 A 2,0 g (5,5 milimoles) de 1-(3'-hidroxi-3'-ciclohexil-
 butil-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)hidantoína en 8 ml
 de metanol a 0°C (baño de hielo) se añaden 2 ml de una solu-
 ción al 25 % de dimetilamina en agua (11 milimoles) y 0,5 ml
 de formalina al 40 % (7 milimoles). La solución se agita du-
 20 rante 2 horas a 0°C y el disolvente se separa a presión redu-
 cida. Se agregan 15 ml de benceno seco y se separan a presión
 reducida. Este procedimiento se repite dos veces. El producto
 (un aceite amarillo intenso) se cromatografía sobre alúmina
 neutra (una almohadilla de 1", 25 mm, de espesor) empleando
 25 cloroformo como eluyente para dar 1,8 g (75 %) de 1-(3'-hi-
 droxi-3'-ciclohexilbutil)-3-(dimetilaminometil)-5-(6"-etoxi-
 carbonil-n-hex-2"-enil)hidantoína en forma de aceite amarillo.

IR(ν_{\max}) cm^{-1} : 1765 y 1705 $\left(\begin{array}{c} | \quad | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{N}-\text{C} \\ || \quad || \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \right)$

1730 (CO₂Et)

30 RMN (τ) : 4,5 (m, 2H, protones vinílicos), 5,65 (2H,

1



5,86 (2H, q, OCH_2 , Me), 7,70 (6H, s, NMe_2), 8,75

(3H, t, OCH_2-CH_3), 8,86 (3H, s, $\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

Espectro de masas de alta resolución (HRMS): 465,320;

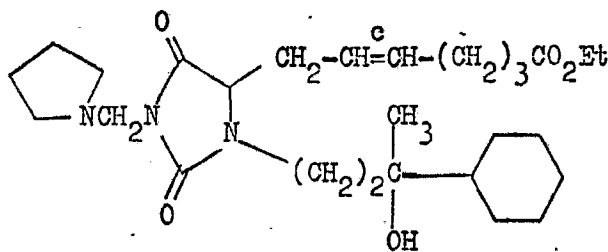
5

$\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ requiere: 465,3203

De forma análoga se preparan los compuestos de los Ejemplos 5 a 9.

EJEMPLO 5

10



Compuesto 6

15

1-(3'-Hidroxi-3'-ciclohexilbutil)-3-(pirrolidinometil)-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)hidantofna a partir de 1-(3'-hidroxi-3'-ciclohexilbutil)-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)hidantofna, pirrolidina y formalina, con un rendimiento del 68 %.

20

IR (ν_{max}) cm^{-1} : 1765 y 1705 ($-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{|}{\text{N}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), 1730 (CO_2Et)

RMN(τ) : 4,55 (m, 2H, protones vinílicos), 5,50

(2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$), 5,86 (2H, q, OCH_2 Me),

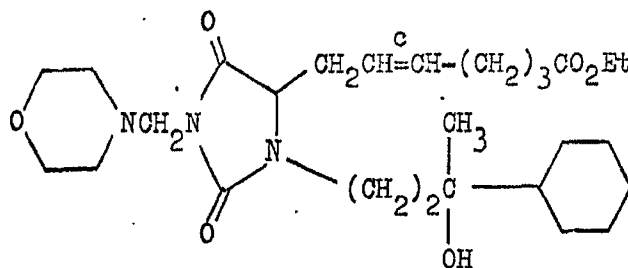
8,75 (3H, t, OCH_2 Me), 8,87 (3H, s, $\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

25

HRMS m/e: 491,3359; $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ requiere: 491,3355

30

EJEMPLO 6



Compuesto 7

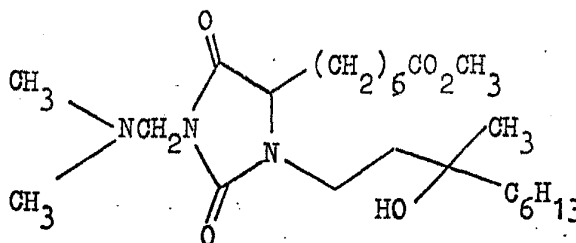
1-(3'-Hidroxi-3'-ciclohexilbutil)-3-(morfolinometil)-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)hidantofina a partir de 1-(3'-hidroxi-3'-ciclohexilbutil)-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)hidantofina, morfolina y formalina, con un rendimiento del 65 %.

IR (v_{max}) cm⁻¹: 1765 y 1705 (N-C-N-C), 1735 (CO₂Et)

RMN (τ) : 4,55 (2H, s, protones vinílicos), 5,40 (2H, s, N-CH₂-N), 5,87 (2H, q, OCH₂Me), 6,30 (4H, m, -CH₂-O-CH₂-), 8,75 (3H, t, OCH₂-Me), 8,87 (3H, s, HO-CH₃)

HRMS: 507,3275; C₂₇H₄₅N₃O₆ requiere: 507,3308

EJEMPLO 7



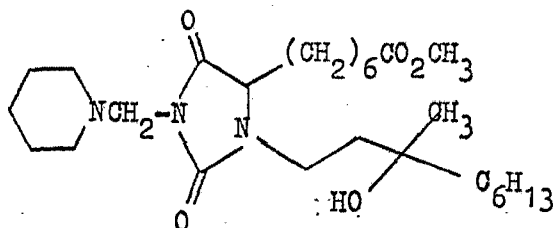
Compuesto 8

1-(3'-Hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-dimetilaminometil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofina (Compuesto 8) a partir de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofina, formaldehido y dimetilamina.

1

EJEMPLO 8

5



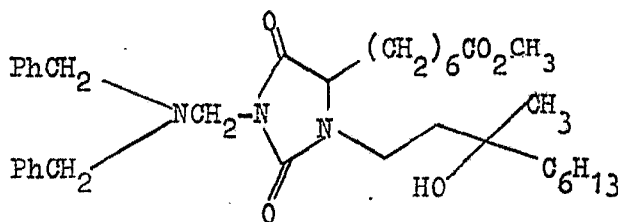
Compuesto 9

10

1-(3'-Hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-piperidinometil-5-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoina (Compuesto 9) a partir de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoina, formaldehido y piperidina.

EJEMPLO 9

15



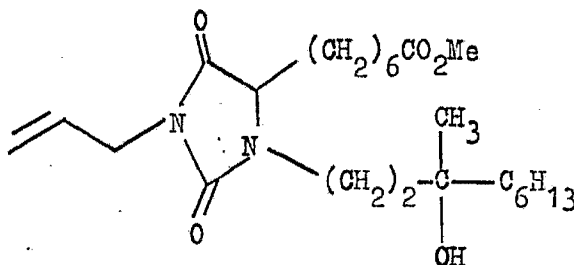
Compuesto 10

20

1-(3'-Hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-dibencilaminometil-5-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoina (Compuesto 10) a partir de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)hidantoina, formaldehido y dibencilamina.

EJEMPLO 10

25



Compuesto 2

30

A una suspensión agitada de 0,164 g de hidruro sódico (dispersión al 80 % en aceite, 5,5 milimoles) en 20 ml de dimetilformamida seca se agregan 2,19 g (5,5 milimoles) de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)

1 hidantofina en 20 ml de dimetilformamida seca, bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente. La solución se agita durante la noche a la temperatura ambiente. A la mañana siguiente se
5 agregan 0,665 g (5,5 milimoles) de bromuro de alilo en 5 ml de dimetilformamida seca y la solución se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas más. Se añaden 200 ml de éter y la solución se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 0,05M, solución de hidróxido sódico al 10 % y salmuera hasta neutralidad. La solución se seca sobre sulfato sódico,
10 se separa el disolvente a presión reducida y el producto (2,02 g) se cromatografía sobre gel de sílice (60 g) empleando cloroformo como eluyente, para dar 1,5 g (62 milimoles) de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-alil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofina, en forma de aceite incoloro.

15 IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3450 (OH), 1765, 1705 (N-C-N-C), 1735

(CO₂Et).

20 RMN (τ) : 4,2-5,0 (3H, m, -CH=CH₂), 5,96 (3H, m, N-CH₂-CH, $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{matrix}$), 6,36 (3H, s, CO₂Me), 7,25 (1H, b, OH eliminado con D₂O).

HRMS : m/e 438,3093; C₂₄H₄₂N₂O₅ requiere: 438,3091.

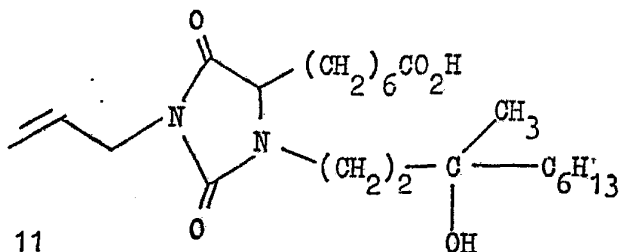
25 Análisis para C₂₄H₄₂N₂O₅:

Calculado : C, 65,72; H, 9,65; N, 6,39

Encontrado: C, 65,92; H, 9,95; N, 6,20

30

EJEMPLO 11



Compuesto 11

Se calientan a reflujo durante la noche 1,0 g (2,3 milimoles) de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-alil-5-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)hidantofina en 20 ml de metanol con 10 ml de carbonato potásico acuoso al 10 %. La mezcla se enfría y se agregan 10 g de hielo. Se acidula la solución a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae tres veces con 100 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos combinados se extraen tres veces con 100 ml cada vez de una solución de bicarbonato sódico al 5 %. Las capas de bicarbonato combinadas se lavan con 50 ml de éter, se acidulan a pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado y se extraen tres veces con 100 ml cada vez de éter. Las capas etéreas combinadas se lavan tres veces con 50 ml de salmuera saturada y se secan sobre sulfato sódico. Por separación del disolvente a presión reducida se obtienen 0,6 g (69 %) de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-alil-5-(6"-carboxi-n-hexil)hidantofina.

IR (ν_{\max}) cm^{-1} : 3500-2550 (OH, CO₂H), 1765, 1700 (N-C-N-C),

1700 (CO₂H)

RMN (τ) : 3,55 (2H, b, OH, CO₂H), 4,2-5,0 (3H, m, grupo vinilo), 5,93 (3H, m, N-CH₂-vinilo, C-CH-N)

HRMS : m/e 424,2945; C₂₃H₄₀N₂O₅ requiere: 424,2933.

1 RESULTADOS FARMACOLOGICOS

Actividad broncodilatadora

5 (a) Se determinó la capacidad de los compuestos para inhibir la broncoconstricción inducida por 5-hidroxitriptamina en cobayas anestesiados con respiración artificial (preparación de Konzett-Rossler).

El compuesto 1 tiene una DE₅₀ de 445 µg/kg i.v.

El compuesto 3 tiene una DE₅₀ de 1 µg/kg i.v.

10 (b) También se determinó la capacidad de los compuestos para proteger a los cobayas conscientes contra la broncoconstricción inducida por un aerosol de histamina (Ensayo de Herxheimer). Los compuestos se administraron por aerosol.

Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla I.

El aerosol se preparó de la siguiente forma:

15 Los compuestos solubles en agua se disolvieron en solución salina normal a una concentración de 1 µg/ml. Los compuestos insolubles en agua se disolvieron en etanol a una concentración de 10 µg/ml. Después estas soluciones se diluyeron hasta la concentración de ensayo con solución salina normal.

TABLA I

<u>Compuesto</u>	<u>% de aumento en el tiempo de tos pre-convulsiva</u>
5	100 % a 10 µg/ml al cabo de 2 minutos
25 6	116 % a 10 µg/ml al cabo de 2 minutos
7	88 % a 10 µg/ml al cabo de 2 minutos
8	109 % a 10 µg/ml al cabo de 2 minutos.

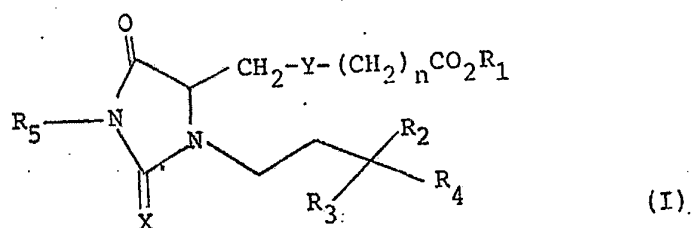
Toxicidad

30 No se observaron efectos tóxicos en ninguno de estos ensayos.

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

REIVINDICACIONES:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de deriva-
dos de la hidantoina de fórmula (I):



10 donde

X es O o S;

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

n es 1 a 5;

15 R_1 es hidrógeno o CO_2R_1 representa un grupo éster don-
de el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_3 es hidroxí o hidroxí protegido;

20 R_4 es alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-8} (cicloalquil
 C_{3-8}) alquilo C_{1-6} ; o

R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están
enlazados representan un grupo cicloalquilo C_{5-8} y

R_5 es $(\text{CH}_2)_b-\text{CO}-(\text{CH}_2)_c-\text{CH}_3$, donde $b + c$ es 1

25 a 5 y b no es 0; o $\text{S}-R_8$ donde R_8 es alquilo C_{1-6} ,

fenilo o fenilo sustituido con un átomo de halógeno

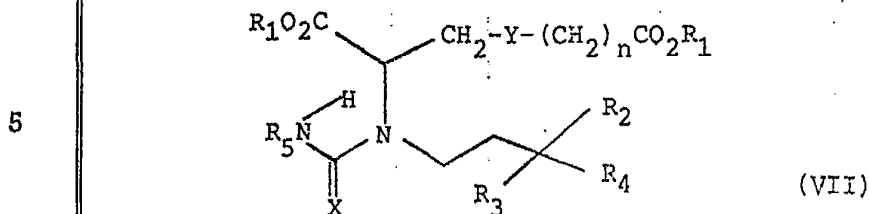
o un grupo trifluormetilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6}

o nitro;

y sales del mismo; cuyo procedimiento se caracteriza por-
que consiste en:

30

1 (i) someter a reacción de ciclación un compuesto de
fórmula (VII):



10 donde los grupos son los definidos anteriormente y des-
pués, si se desea o es necesario, convertir los grupos Y,
R₁ o R₃ del compuesto así formado en otras variables Y,
R₁ o R₃.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de X es O.

15 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
2, donde Y es -CH₂-CH₂-

4.- Un procedimiento según cualquiera de las prece-
dentes reivindicaciones, donde n es 2 a 4.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, don-
de n es 3.

20 6.- Un procedimiento según cualquiera de las preceden-
tes reivindicaciones, donde R₁ es hidrógeno.

7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 5, donde R₁ es alquilo C₁₋₆.

25 8.- Un procedimiento según cualquiera de las preceden-
tes reivindicaciones, donde R₂ es hidrógeno o metilo.

9.- Un procedimiento según cualquiera de las preceden-
tes reivindicaciones, donde R₃ es hidroxilo.

30 10.- Un procedimiento según cualquiera de las preceden-
tes reivindicaciones, donde R₄ es alquilo C₄₋₉.

1 11.- Un procedimiento según la reivindicación 10,
donde R_4 es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 11,
donde R_4 es n-hexilo.

5 13.- Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 9, donde R_4 es $\text{CH}(\text{CH}_3) \text{R}_9$ o $\text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{R}_9$,
donde R_9 es n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

14.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 9, donde R_4 es ciclohexil (alquilo C_{1-6}).

10 15.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 9, donde R_4 es ciclohexilo.

16.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 15, donde R_5 es alilo o propargilo.

15 17.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 15, donde R_5 es $(\text{CH}_2)_b - \text{CO} - (\text{CH}_2)_c - \text{CH}_2$,
b es 1 y c es 0 o 1.

18.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 15, donde R_5 es S- R_3

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

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y dos
páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 junio 1.979
BERNARDO UNGRIA

F.P.
