

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

11	NUMERO	10	A1
21	482.010		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	28 Junio 1979		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	22877/76		3-6-1976		Gran Bretaña
	50340/76		2-12-1976		"
	12145/77		23-3-1977		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 233/72 / A61K 31/415		No. 478.156

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS DERIVADOS DE HIDANTOINA"

71	SOLICITANTE (S)
	THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED (Case A498 Div.III)

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

72	INVENTOR (ES)
	Albert Gordon Caldwell y Norman Whittaker

73	TITULAR (ES)

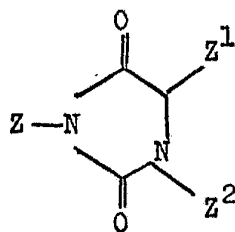
74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.330)

Jga

Esta invención se refiere a un método de preparar compuestos heterocíclicos utilizables en medicina.

Se ha encontrado que los derivados de hidantoína, definidos a continuación en la fórmula (I), tienen propiedades farmacológicas relacionadas con las de las prostaglandinas naturales, como se demuestra por su capacidad para imitar o exhibir antagonismo frente a los efectos de las prostaglandinas naturales en diversas preparaciones biológicas. En particular, se ha encontrado que ciertos compuestos de la fórmula (I) son imitadores potentes de las propiedades de la prostaglandina E_1 contra la agregación de las plaquetas.

En la fórmula (I)



Z es hidrógeno o alcoholilo; uno de Z^1 y Z^2 está representado por el grupo $-CH_2-X-X^1-X^2-$, donde X es fenileno, $-C\equiv C-$, cis o trans $-CH=CH-$, ó $-CH_2-CO_2-$, en que cada grupo Q se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alcoholilo o los dos grupos Q forman juntos un radical alcoholileno que tiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono; X^1 es un enlace covalente o una cadena de alcoholileno recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente uno de sus grupos metileno reemplazado por oxa(-O-), con la condición de que al menos un átomo de carbono separa el grupo oxa de un grupo $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$ ó $-CO-$; y X^2 es hidroximetileno; 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 que cada R se selecciona independientemente de entre hidrógeno y metilo; Y^1 es carbonilo, metileno, metileno sustituido por hidroxilo o metileno sustituido por hidroxilo y alcoholilo; Y^2 es un enlace covalente o un alcoholileno recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente en el carbono adyacente a Y^1 por uno o dos grupos alcoholilo; Y^3 es hidrógeno, cicloalcoholilo de 4 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi que tiene 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, donde cada uno de los grupos fenilo, bencilo, fenoxi y benciloxi puede estar sustituido en el anillo de benceno por uno o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, nitro, amino, acilamino, alqueni-
lo, alcoxi, fenilo y alcoholilo, que pueden estar sustituidos a su vez con uno o más grupos halógeno.

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

Por ejemplo, en las definiciones de Y^1 e Y^2 los grupos alcoholilo son preferiblemente metilo; y el resto alcoholilo del acoxicarbonilo es deseablemente metilo o etilo. Análogamente, los grupos alcoholileno tienen 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilo.

En la fórmula (I), los grupos cicloalcoholilo tienen 3 a 10 átomos de carbono.

En un compuesto de la fórmula (I), el enlace del grupo fenileno divalente puede ser orto, meta o para, y el grupo oxa es preferiblemente adyacente al fenileno, o cuan-

do X es distinto de fenileno entonces X^1 puede ser $-\text{CH}_2-\text{O}-$
 $-\text{CH}_2-$.

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

Excepto cuando exista una indicación clara de lo contrario, la fórmula (I) y otras fórmulas de la presente memoria descriptiva abarcan todos los estereoisómeros representados en ellas. En particular, tales fórmulas incluyen las formas enantiómeras, mezclas tales como las que se designan como racematos, y los diastereoisómeros.

Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse por cualquier método conocido en la técnica para la síntesis de compuestos de estructura análoga. Por ejemplo, los alcoholes de fórmula (I) se pueden obtener también por reducción con un agente reductor apropiado del correspondiente ácido, éster, haluro de ácido, anhídrido de ácido o aldehído. El agente reductor apropiado dependerá del sustrato particular, pero reactivos que pueden utilizarse son sodio en etanol. En particular, un ácido carboxílico puede, por ejemplo, convertirse en un anhídrido mixto correspondien

te con cloroformiato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina, y subsiguientemente puede reducirse al alcohol utilizando borohidruro de sodio. Análogamente, un éster puede reducirse al alcohol utilizando hidruro de diisobutil-aluminio en un disolvente inerte tal como éter o un hidrocarburo tal como hexano o benceno. Tales alcoholes se pueden preparar también por hidrogenación catalítica.

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

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

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

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

rados, según sea apropiado.

Las hidantoínas de fórmula (I) tienen un átomo de carbono asimétrico en la posición 5, y un centro asimétrico adicional está presente en aquellos compuestos en los que Y^1 incluye un grupo hidroxilo. Por esta razón, tales alcoholes existen como cuatro isómeros que son separables por cromatografía en capa delgada o por cromatografía en fase líquida de alta selectividad, para dar dos diastereoisómeros, cada uno de los cuales es una mezcla racémica de dos isómeros. Cuando se separan los diastereoisómeros, un diastereoisómero puede convertirse en una mezcla de los cuatro isómeros por tratamiento con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, y subsiguientemente puede volver a separarse para proporcionar dos diastereoisómeros. El empleo repetido de esta técnica permite la conversión eficaz de un diastereoisómero en el otro; esto puede ser deseable cuando un diastereoisómero tiene una actividad biológica preferida a la del otro.

En el procedimiento químico que antecede es evidente, por supuesto, que la elección del reactivo vendrá dictada en parte por los grupos funcionales presentes en el substrato, y en caso necesario deberán utilizarse reactivos que tengan una selectividad de acción apropiada.

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

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

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

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

tos vasculares subsiguientemente a la cirugía, y para tratar las complicaciones de la arterioesclerosis y condiciones tales como la aterosclerosis, los defectos de coagulación de la sangre debidos a la lipemia, y otros estados clínicos en los que la etiología básica esté asociada con el desequilibrio de los lípidos o la hiperlipidemia. Un empleo adicional de tales compuestos es como aditivo para la sangre y otros fluidos que se utilizan en la circulación y perfusión extracorpórea artificiales de porciones del cuerpo aisladas.

Un grupo de compuestos que se han encontrado particularmente valiosos como inhibidores de la agregación de las plaquetas son aquéllos de fórmula (I) en los que Z es hidrógeno; Z^1 es carboxialcoholeno en el que el resto de alcoholeno tiene 3 a 9 átomos de carbono; y Z^2 es un grupo $-(CH_2)_2.CH.OH.Y^2.Y^3$ donde Y^2 es alcoholeno ramificado que tiene un átomo de carbono terciario adyacente al carbono sustituido con hidroxilo e Y^3 es como se define en la fórmula (I). Dentro de este grupo de compuestos, se han encontrado especialmente activos aquéllos en los que Z^1 es carboxihexilo e Y^3 es cicloalcoholo que tiene 4 a 7 átomos de carbono.

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

vasodilatación y por esta razón tienen propiedades antihipertensivas y son útiles para rebajar la tensión sanguínea en los mamíferos, con inclusión del hombre, y pueden utilizarse solos o en combinación con un agente bloqueante β -adrenoceptor u otra sustancia antihipertensiva para el tratamiento de todos los grados de hipertensión incluyendo las hipertensiones esencial, maligna y secundaria.

El compuesto 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetilooctil)hidantoina mimetiza también el efecto de la PGE_1 antagonista de la bronco-constricción inducida por la histamina. Las hidantoinas de fórmula (I) que tienen esta propiedad pueden utilizarse en el tratamiento o la profilaxis del asma bronquial y la bronquitis al aliviar la broncoconstricción asociada con este estado.

Las hidantoinas de fórmula (I), tales como 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)-hidantoina, 5-(6-carboxihexil)-3-metil-1-(3-oxooctil)hidantoina, 5-(6-carboxihexil)-1-(3-oxooctil)hidantoina y 5-(6-carboxihexil)-1-(4-fenoxibutil)hidantoina, que inhiben la secreción de ácido gástrico inducida por la pentagastrina y reducen la formación de lesiones gástricas inducidas por la aspirina en las ratas, son útiles para reducir la secreción gástrica excesiva, reducir y evitar la formación de úlceras gastro-intestinales, y acelerar la curación de tales úlceras cuando están ya presentes en el tracto gastro-intestinal, tanto si tales úlceras surgen espontáneamente o como componentes de síndromes de adenomas poliglangulares.

Se ha encontrado que las infusiones intravenosas de ciertas hidantoinas de fórmula (I), típicamente 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoina, a los perros incre

mentan el volumen de orina, lo cual indica una utilidad potencial para tales compuestos como agentes diuréticos, los usos de los cuales incluyen el tratamiento del edema, por ejemplo el edema asociado con los fallos cardíacos, la insuficiencia del hígado o la insuficiencia renal en el hombre u otros mamíferos.

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

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) requerida para alcanzar el efecto biológico deseado dependerá, por supuesto, de cierto número de factores, por ejemplo el compuesto específico seleccionado, el uso para el que se destina, el modo de administración, y el paciente que lo reciba. En general, puede esperarse que una dosis diaria esté comprendida dentro del intervalo de $1 \mu g$ a 20 mg por kilogramo de peso corporal. Por ejemplo, una dosis intravenosa puede estar comprendida dentro del intervalo que va desde $5 \mu g$ a 1 mg/kg, que puede administrarse convenientemente como una infusión comprendida entre 0,01 y $50 \mu g$ por kilogramo y por minuto. Los fluidos de infusión adecuados para este fin pueden contener desde 0,001 a 100, por ejemplo desde 0,01 a $10 \mu g$ por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener desde $10 \mu g$ a 100 mg de un compuesto de fórmula (I); por ejemplo las ampollas para inyección pueden contener desde 0,01 a 1 mg, y las formulaciones de dosis unitarias administrables oralmente tales como tabletas o cápsulas pueden contener desde 0,1 a 50, por ejemplo de 2 a 20 mg.

Más específicamente, cuando un compuesto de fórmu-

la (I) se utiliza para inhibir la agregación de las plaquetas, generalmente es deseable alcanzar una concentración en el líquido apropiado, tanto si éste es la sangre de un paciente como si se trata de un fluido de perfusión, de aproximadamente 1 μ g a 10 mg, por ejemplo desde 10 μ g a 1 mg, por litro.

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

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

tes de la formulación.

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

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

más agentes tensioactivos o dispersantes. Las tabletas moldeadas se pueden preparar por moldeo en una máquina adecuada del compuesto de hidantoína pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte.

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

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

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

Se apreciará por lo que antecede, que el objeto de las reivindicaciones de la presente invención puede compren
30

der cualquier característica nueva descrita en esta memoria, principal y no exclusivamente. En concreto, la invención concierne a un método para la preparación de los nuevos compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en esta memoria, abarcando también los nuevos compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente en esta memoria. Asimismo, la invención incluye una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, y la preparación de tales formulaciones. Están relacionados igualmente con la invención:

5
10
15
- Un método para rebajar la tensión sanguínea en un mamífero con inclusión del hombre, que comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva y no tóxica de un compuesto de fórmula (I).

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

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

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

- Un método para inducir la broncodilatación en

un mamífero, con inclusión del hombre, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad no tóxica y efectiva como broncodilatadora de un compuesto de fórmula (I).

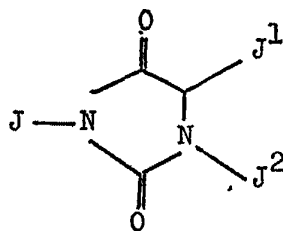
5 - Un método para el tratamiento o la profilaxis de un estado alérgico en un mamífero, con inclusión del hombre, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad no tóxica y efectiva como profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula (I).

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

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

- Un compuesto de la fórmula

20



25

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

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

30

A. 2-Aminononanodioato de dietilo

Se disolvieron acetamidomalonato de dietilo (16,7 g) y 7-bromoheptanoato de etilo (16,6 g) en etóxido sódico etanólico (preparado a partir de sodio (1,51 g) y etanol absoluto (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 27 horas. La solución enfriada se vertió en agua de hielo, el producto se extrajo en éter, y el extracto seco se evaporó para dar acetamido-(6-etoxicarbonilhexil)malonato de dietilo bruto como un aceite de color amarillo pálido, δ 2,2(3H, singulete, $-\text{COCH}_3$); 4,17 (6H, multiplete, 3 x $-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$). Esta amida se calentó a reflujo con ácido clorhídrico 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 bajo vacío. El vidrio incoloro residual se disolvió en la cantidad mínima de etanol absoluto y se añadió gota a gota a una mezcla agitada y enfriada (-10°C) de etanol absoluto (125 ml) y cloruro de tionilo (15,7 g). La solución resultante se dejó aparte a la temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió, y se vertió en agua de hielo, ajustando el pH a 9 con hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con éter, y el extracto seco se concentró y se destiló, dando 2-aminononano₂dioato de dietilo (rendimiento del 55%) como un aceite incoloro, punto de ebullición 114-115°C/0,02-0,03 mm).

B. 2-[(4,4-Dimetil-3-oxo-fenilpentil)amino]nonano₂dioato de dietilo

Se añadió gota a gota a 2-aminononano₂dioato 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 la temperatura ambiente durante 21 horas, para dar 2-[(4,4-dimetil-3-oxo-5-fenilpentil)amino]nonano₂dioato de dietilo.

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

La cetona bruta anterior (5,1 g) se disolvió en etanol absoluto (70 ml) y la solución se agitó en un baño de hielo durante la adición gradual de borohidruro de sodio (380 mg). La solución se agitó en el baño de hielo durante 10 minutos adicionales y luego se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó la mayor parte del alcohol, se añadió agua, y se acidificó la solución a pH 6. El aceite insoluble se extrajo con éter, y la solución etérea se secó y se evaporó para dejar 2-[(3-hidroxi-4,4-dimetil-4-fenilpentil)amino]nonanodioato de dietilo como un aceite amarillo pálido que se utilizó sin purificación ulterior.

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

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

Se añadió este éster a una mezcla de hidróxido de sodio 2N (25 ml) y agua (60 ml), y la solución turbia resultante se dejó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La

solución se lavó con éter, y la solución alcalina transparente se acidificó con ácido clorhídrico 2N, después de lo cual se extrajo con éter el aceite precipitado. La evaporación de la solución etérea seca dió un aceite viscoso (6,8 g) que se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice para dar 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-5-fenilpentil)-hidantoína como un aceite viscoso incoloro que solidificó, punto de fusión aproximado 115°C, con contracción desde aproximadamente 90°C, que era una mezcla de diastereómeros. La recristalización varias veces en una mezcla de acetato de etilo y gasolina ligera (punto de ebullición 60-80°C) dió uno de los diastereómeros en forma de agujas pequeñas, punto de fusión 133-137°C.

EJEMPLO 2

Por una serie de reacciones análogas a las descritas en el Ejemplo 1, utilizando la vinil-cetona apropiada como material de partida, se preparó:

2a) 2-[(3-ciclohexil-3-oxopropil)amino]nonanodioato de dietilo;

el cual se convirtió en el correspondiente compuesto hidroxilado:

2b) 2-[(3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)amino]nonanodioato de dietilo;

a partir del cual se prepara la siguiente hidantoína de fórmula (I) que se separó por HPLC para proporcionar dos diastereómeros que tienen los puntos de fusión que se indican.

2c) 5-(6-carboxihexil)-1-(3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)hidantoína, diastereómeros 96-98° y 124-126°;

la cual se obtuvo por la vía del correspondiente éster etílico.

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)-5-(7-hidroxiheptil)hidantoína

Se añadió una solución de cloroformiato de etilo (108,5 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a una solución agitada de 5-(6-carboxihexil)-1-(3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)-hidantoína (mezcla de diastereómeros) (Ejemplo 2c) (368 mg) y trietilamina (101 mg), y se enfrió a -5° durante un periodo de 15 minutos. Después de 1 hora más a 0° , se recogió el sólido y se lavó con tetrahidrofurano (1 ml).

Los productos combinados de filtración y lavado se añadieron gota a gota durante aproximadamente 30 minutos a una solución de borohidruro de sodio (100 mg) en agua (1 ml) a 15° . Después de completarse la adición, se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, se acidificó la solución con ácido clorhídrico $2N$ y se extrajo con éter. La solución en éter se lavó con solución de bicarbonato sódico y luego con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dejar un aceite viscoso incoloro (330 mg).

La cromatografía de este aceite (300 mg) en acetato de etilo saturado con agua sobre una columna de sílice dio un aceite (250 mg) que en cromatografía de capa delgada sobre sílice en una mezcla de cloroformo, metanol y ácido acético (90:5:5) mostró solamente 2 manchas, Rf. 0,60, 0,63, atribuibles a los diastereómeros de 1-(3-ciclohexil-3-hidroxiopropil)-5-(7-hidroxiheptil)hidantoína. Se separaron los diastereómeros mediante el uso de HPLC; el isómero menos polar se solidificó, con p. de f. $73-77^{\circ}$, permaneciendo el

isómero más polar como un aceite viscoso.

En los ejemplos que siguen, las hidantoínas se designan así:

5

Compuesto 2: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína.

Compuesto 4: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)hidantoína.

Compuesto 6: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxinonil)hidantoína.

10

Compuesto 9: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-4,4-dimetil-octil)hidantoína.

Compuesto 11: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclobutilpropil)hidantoína.

15

Compuesto 12: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclopentilpropil)hidantoína.

Compuesto 14: 5-(6-Carboxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína.

Compuesto 38: 5-(6-Carboxihexil)-3-metil-1-(3-oxooctil)hidantoína.

20

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

EJEMPLO A.- Efectos cardiovasculares en las ratas

25

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

30

200380

grado con un cardiotacómetro liberado de las ondas de presión arterial.

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

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

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

EJEMPLO B.- Inhibición de la Agregación de las Plaquetas

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

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

El efecto anti-agregatorio del compuesto se evaluó midiendo el porcentaje de inhibición de la agregación

de las plaquetas en presencia del compuesto en comparación con el encontrado cuando el mismo estaba totalmente ausente.

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

15 Empleado comparaciones tales como ésta, se demostraron las siguientes potencias relativas con respecto a PGE₁. Compuesto 2 (punto de fusión 76-78°), 12,5x; Compuesto 4 (punto de fusión 144-146°), 0,05x; Compuesto 11 (114-116°), 5,2x; Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°), 12,5x; y Compuesto 14 (punto de fusión 96-98°), 16x.

20 EJEMPLO C

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

25 EJEMPLO D

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

30 EJEMPLO E

Se encontró que una inyección intravenosa del Compuesto 9 (50 µg/kg) antagonizaba completamente la bronco-

constricción inducida por la histamina en los cobayos anestesiados.

EJEMPLO F

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

EJEMPLO G

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

15 Se mezclan juntos el Compuesto 12, 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, de un peso de 100 mg por tableta.

20

EJEMPLO H

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

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

EJEMPLO I

30

Inyección de 1 μ g/ml

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

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

10

EJEMPLO JInyección de 10 μ g/ml

Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	1 mg
Alcohol etílico	10 ml
15 Propilenglicol	30 ml
Agua para Inyecciones	hasta 100 ml

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

20

25

EJEMPLD KInyección de Dosis Simple de 100 μ g (liofilizada)

Compuesto 12 (punto de fusión 116-117°)	10,0 mg
Manita	2,5 g

Solución de hidróxido de sodio N/10 cantidad suficiente
 para pH 10,0

Agua para Inyecciones hasta 100,0 ml

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

10 Se esteriliza la solución haciéndola pasar a través de un filtro de membrana, de 0,22 micras de tamaño de poro, y se distribuye asépticamente en viales esterilizados, a razón de 1 ml por vial. Se liofilizan las soluciones y se cierran herméticamente los envases en condiciones asépticas con tapones de goma. Cada vial contiene 100 µg del Compuesto 12 en forma de su sal de sodio liofilizada.

15 EJEMPLO I

Supositorio

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

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

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

30 Compuestos específicos seleccionados que pueden prepararse conforme al invento son los siguientes: 5-(6-car-

boxihexil)-1-(3-hidroxiocetil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-
-1-(3-hidroxi-4,4-dimetilpentil)hidantoína; 5-(6-carboxihe-
xil)-1-(3-hidroxinonil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-1-(3-
-hidroxi-4,4-dimetiloctil)hidantoína; 5-(6-carboxihexil)-1-
5 -(3-hidroxi-3-ciclobutilpropil)hidantoína; 5-(6-carboxihe-
xil)-1-(3-hidroxi-3-ciclopentilpropil)hidantoína; 5-(6-car-
boxihexil)-1-(3-hidroxi-3-ciclohexilpropil)hidantoína; 5-(6-
-carboxihexil)-3-metil-1-(3-hidantoinooctilo); y sales y
ésteres de los mismos.

10

15

20

25

30

200380

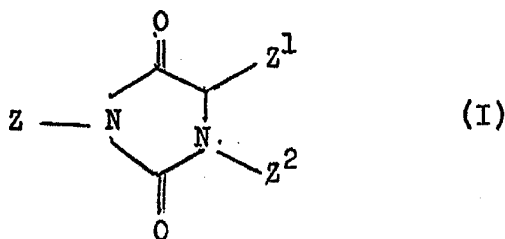
REIVINDICACIONES

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 de preparación de compuestos heterocíclicos derivados de hidantoína de fórmula (I)



15

20

25

30

200380

en la que Z es hidrógeno o alcoholilo; uno de Z^1 y Z^2 está representado por el grupo $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{X}^1-\text{X}^2-$; en el que X es fenileno, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ cis ó trans, ó $-\text{CH}_2-\text{CQ}_2-$ donde cada Q se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alcoholilo o bien los dos grupos Q forman juntos un radical alcoholileno que tiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono; X^1 es un enlace covalente o una cadena de alcoholileno recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente uno de sus grupos metileno reemplazado por oxa ($-\text{O}-$) con la condición de que al menos un átomo de carbono separa el grupo oxa de un grupo $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{CO}-$; y X^2 es hidroximetileno; y el otro de Z^1 y Z^2 está representado por el grupo $-\text{Y}-\text{Y}^1-\text{Y}^2-\text{Y}^3-$; en el que Y es $-\text{CR}_2-\text{CH}_2-$ en el cual cada R se selecciona independientemente de entre

hidrógeno y metilo; Y^1 es carbonilo, metileno, metileno sustituido por hidroxilo o metileno sustituido por hidroxilo y alcoholilo; Y^2 es un enlace covalente o un alcoholeno recto o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido en el carbono adyacente a Y^1 por uno o dos grupos alcoholilo; Y^3 es hidrógeno, cicloalcoholilo de 4 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi que tiene 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, donde cada uno de los grupos fenilo, bencilo, fenoxi y benciloxi puede estar sustituido en el anillo de benceno con uno o más grupos seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, nitro, amino, acilamino, alquenilo, alcoxi, fenilo y alcoholilo, los cuales pueden estar sustituidos a su vez con uno o más grupos halógenos; y sales de los mismos; caracterizado por el hecho de que se reduce un ácido, éster, haluro de ácido, anhídrido de ácido o aldehído correspondiente con un agente reductor apropiado; y, según se desee o sea necesario, se elimina cualquier grupo protector y opcionalmente se interconvierte el compuesto de la fórmula (I) así obtenido en cualquier otro(a) sal, ácido, éster, amida, alcohol o cetona de fórmula (I).

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la reacción se efectúa en presencia de un disolvente.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que se hace reaccionar azida de sodio con un compuesto en el que el grupo $-C.X^3=N.X^4$ es nitrilo.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que se reduce un anhídrido de ácido con borohidruro de sodio.

5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que se reduce un éster con hidruro de diisobutil-aluminio.

5 6ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es hidrógeno; X² es hidroximetileno; y cuando Y² e Y³ se consideran juntos forman un grupo cicloalcohilo de 1 a 7 átomos de carbono.

10 7ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es hidrógeno; X es fenileno; cis -CH=CH- ó -CH₂-CH₂-; X² es hidroximetileno; cada grupo R es hidrógeno; e Y² e Y³ no forman juntos un grupo cicloalcohilo.

15 8ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es hidrógeno; X es cis -CH=CH- ó -CH₂-CH₂, X¹ es un enlace covalente o un alcoholeno recto o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono; X² es hidroximetileno; Y es -CH₂-CH₂; Y² e Y³ no forman juntos cicloalcohilo, e Y³ es hidrógeno.

20 9ª.- Un método de preparación de compuestos heterocíclicos derivados de hidantoína.

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

Esta Memoria consta de VEINTIOCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 25. MAR 1980

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poderes

