

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

| | | |
|-------|-----------------------|-------|
| 10 ES | 11 NUMERO | 10 A1 |
| 21 | 483.532 | |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION | |
| | 21-8-79 | |

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

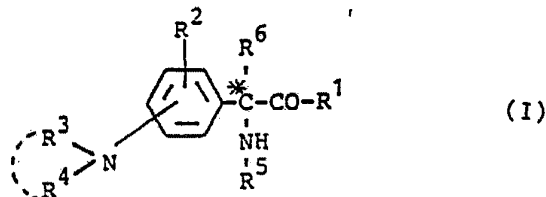
| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | |
| P 28 36 613.4 | 22 de Agosto de 1978 | Rep. Federal Alemana |
| CORD 295/14, CORD 101/442, CORD 233/36, CORD 249/88 | | |
| 47 FECHA DE PUBLICACION | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO α -AMINOFENILACETICO | | |
| 71 SOLICITANTE (ES) | | |
| BAYER AKTIENGESELLSCHAFT | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana. | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Gunter Schmidt.; Wolfgang Opitz.; Haireddin Jacobi. | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| Don José Miguel Gomez-Acebo y Pombo | | |

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido α -aminofenilacético, a un procedimiento para su obtención, así como a su empleo como medicamento, especialmente como antiflogístico.

5. Ya es sabido que los derivados del ácido fenilacético tienen propiedades farmacológicas. En las patentes: US 3 692 819, 3 767 800, 3 766 260, 3 868 391, 3 936 467, 3 997 669; en la patente británica 1 299 172 y en la patente holanda NE 68, 10359 se describen derivados del ácido fenilacético que, entre otras, tienen propiedades inhibitoras de la inflamación y antipiréticas. Hasta ahora no se han conocido correspondientes derivados del aminoácido.

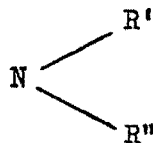
La presente invención se refiere a nuevos derivados del ácido α -aminofenilacético de fórmula general

15.



20. donde R^1 significa hidroxilo, alcoxi, éster de aminoácido (peptidilo) o el resto

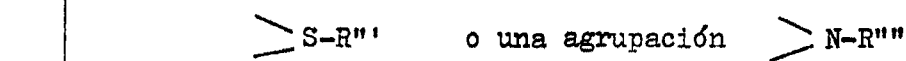
25.



30.

donde R' y R'' son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo, R^2 significa hidrógeno, alquilo, trifluormetilo, halógeno, alcoxi, hidroxilo, ciano o alquiltercapto, R^3 y R^4 son iguales o diferentes y, en cada caso, significan hidrógeno

5. no, alquilo o alquenido, donde los restos alquilo están, en caso dado, sustituidos por hidroxilo, mercapto, amino, ciano, alcoxi, alquilmercapto, carboxilo o sulfo ($-\text{SO}_3\text{H}$) o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 hasta 7 miembros que como ulterior heteroátomo puede contener oxígeno, azufre, 2 átomos de nitrógeno (como triazol), 3 átomos de nitrógeno (como tetrazol), una agrupación



15. donde R'' significa uno o dos átomos de oxígeno o alquilo y R''' significa alquilo, alquenido o alcoxialquilo, R^5 significa hidrógeno, alquilo o acilo y R^6 significa hidrógeno, alquilo, NC-CH_2- , $\text{H}_3\text{COOC-CH}_2-$, $\text{H}_3\text{CO-CH}_2-$ ó $\text{H}_3\text{CS-CH}_2-$.

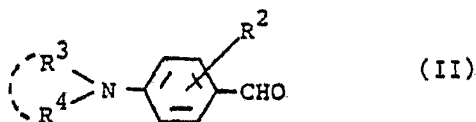
Los compuestos de la presente invención se pueden presentar, con respecto al centro de quiralidad C^* en las dos configuraciones posibles R(D) y S(L) y como mezclas racémicas (DL).

20. Ya es conocido que las sustancias de la serie indol poseen fuertes propiedades antiflogísticas y antipiréticas. Estos antiflogísticos conocidos tienen, sin embargo, la desventaja de presentar efectos secundarios indeseados o poseer solo una reducida actividad terapéutica y entonces se han

25. de administrar en grandes cantidades. Los compuestos de la presente invención muestran, además de una fuerte actividad terapéutica solo unos efectos secundarios muy reducidos y representan, por lo tanto, un enriquecimiento de la farmacia.

30. Se ha descubierto que los nuevos derivados del ácido α -aminofenilacético de fórmula I se obtienen si derivados

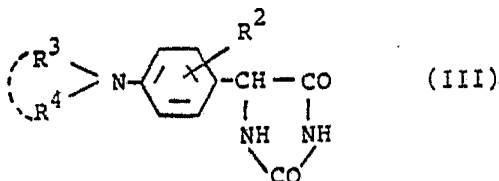
de benzaldehído sustituidos de fórmula II



5.

donde R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados indicados, se hacen reaccionar con cianuro sódico y carbonato amónico a derivados de hidantoina de la fórmula general III

10.



15.

y éstos se hidrolizan entonces a los correspondientes aminoácidos de fórmula general I y, a continuación, estos aminoácidos se esterifican o amidan en el grupo carboxilo y/o se acilan en el grupo amino en forma en sí conocida. La reacción de los compuestos de hidantoina de fórmula general III a los compuestos de ácido α -aminofenilacético de fórmula I se efectúa en forma en sí conocida por hidrólisis ácida o alcalina.

20.

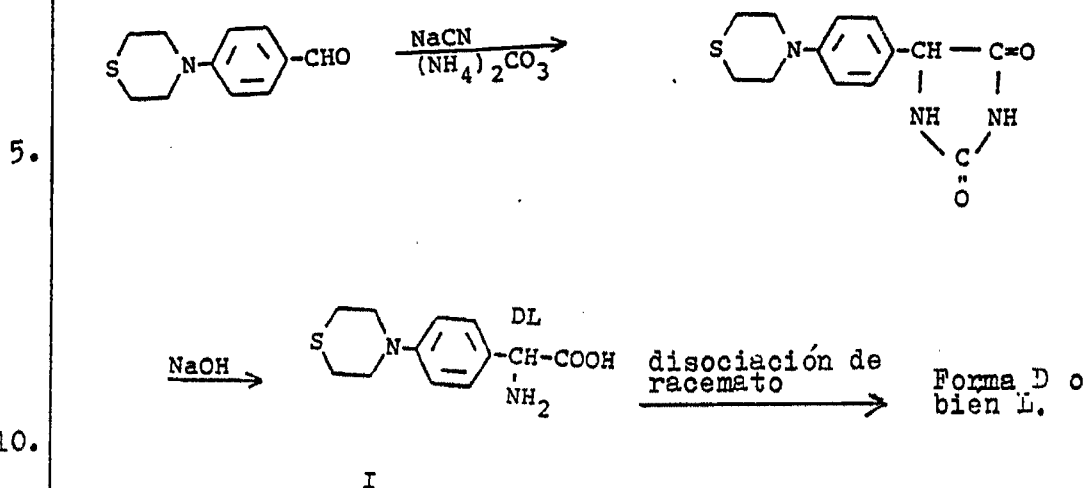
Los compuestos de la presente invención se presentan en formas estereoisómeras. Tanto los antípodas como también las formas de racematos y las mezclas de diastereómeros son objeto de la presente invención. Los racematos se pueden, al igual que los diastereómeros, separar en forma en sí conocida en los componentes estereoisómeros unitarios (véase E.L. Elile, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw Hill, 1962).

25.

Según la clase de los productos de partida empleados se puede representar la síntesis de los compuestos de la presente invención, en forma de ejemplo, mediante el siguiente

30.

esquema de fórmulas:



15. Los aldehidos de fórmula general II utilizables como productos de partida, son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos haciendo reaccionar, por ejemplo, los derivados de anilina sustituidos correspondientes, según Vilsmeier con oxicloruro de fósforo y dimetilformamida a aldehidos (véase G.A. Olah et al., Friedel-Crafts and Related Reactions, volumen III, parte 2, 1153-1256). Además, los compuestos de fórmula II se pueden obtener si en aminobenzaldehido correspondientes se

20. varían en forma en sí conocida en la función amina.

Como diluyentes entran en consideración en el procedimiento de la presente invención todos los disolventes orgánicos inertes, agua y mezclas de los mismos. Entre éstos se encuentran preferentemente los alcoholes tales como metanol, etanol, iso-

25. propanol, los éteres, tales como dioxano, dietiléter, tetrahydrofurano, glicolmonometiléter o dimetilformamida, sulfóxido dimetílico y acetonitrilo.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 10 y 120°C,

30. preferentemente entre el margen entre 25 y 100°C.

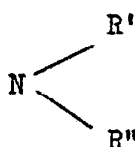
En la realización del procedimiento de la presente invención se hace reaccionar el cianuro sódico y del carbonato amónico preferentemente en exceso con el aldehído de fórmula II. Especialmente ventajoso emplear estos reactantes en un exceso de 2 hasta 5 veces.

5.

De especial interés son los compuestos según la presente invención, de fórmula I, donde

R¹ significa hidroxilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, restos de aminoácido o el resto

10.



15. donde R' y R'' son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono,

R² significa hidrógeno, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, trifluorometilo, halógeno, especialmente fluor, cloro o bromo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, hidroxilo, ciano o alquil-

20. mercapto con 1 hasta 4 átomos de carbono,

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y en cada caso significa hidrógeno, alquilo o alqueno, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, estando los restos alquilo en caso dado sustituidos por hidroxilo, mercapto, amino, ciano, alcoxi o alquilmercapto, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono,

25.

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 hasta 7 miembros, que puede estar saturado o insaturado y que puede contener un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, una agrupación SO, una agrupación SO₂, una o dos agrupaciones CO,

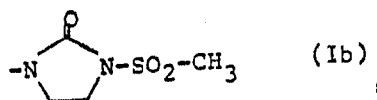
30.

una agrupación N-R''', donde R''' significa hidrógeno, alquilo o

alquenilo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o uno, dos o tres átomos de nitrógeno,

R⁵ significa hidrógeno, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono o acilo, donde el grupo acilo CO-R''' en sustituyente R''' sig-

5. nifica alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, aralquilo, especialmente bencilo, o el resto



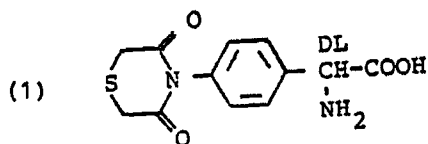
10.

y R⁶ significa hidrógeno o alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, donde el grupo alquilo en caso dado está sustituido por ciano, alcoxi, alquilmercapto, en cada caso con 1 hasta 2

15. átomos de carbono, o por carboalcoxi con 1 hasta 2 átomos de carbono en el grupo alcoxi, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

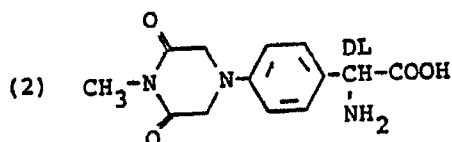
Adicionalmente a los compuestos mencionados bajo los ejemplos de ejecución a continuación sean señalados, como

20. ejemplo, los siguientes compuestos de la presente invención:



25.

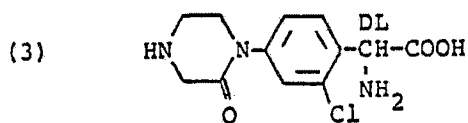
ácido DL- α -amino- α -[4-(3,5-diceto-1,4-tiazanil)fenil]acético



30.

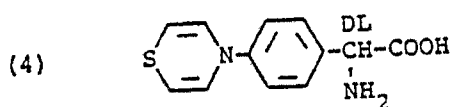
ácido DL- α -amino- α -[4-(4-metil-piperacina-3,5-dion-1-il)]
fenil]acético

5.



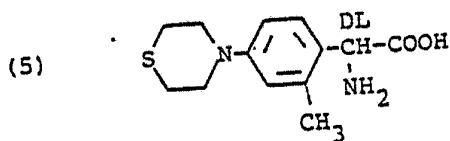
ácido DL- α -amino- α -[2-cloro-4-(piperacina-2-on-1-il)]fenil]acético

10.



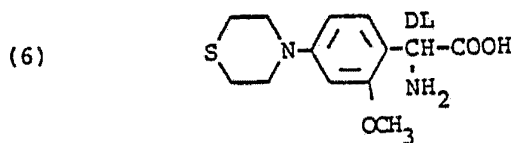
15. ácido DL- α -amino- α -[4-(1,4-tiacinil)]fenil]acético

20.



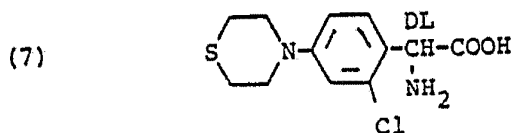
ácido DL- α -amino- α -[4-tiomorfolino-2-metil-fenil]acético

25.



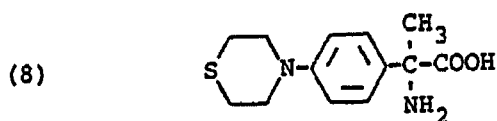
ácido DL- α -amino- α -[4-tiomorfolino-2-metoxifenil]acético

30.



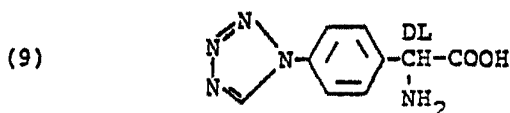
ácido DL- α -amino- α -(4-tiomorfolino-2-clorofenil)acético

5.



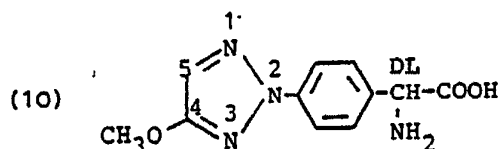
4-tiomorfolino- α -metilfenilglicina

10.



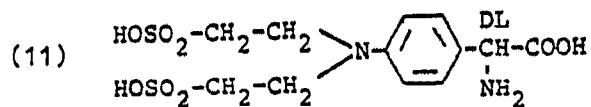
ácido DL- α -amino- α -[4-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]acético

15.



ácido DL- α -amino- α -[4-(4-metoxi-2H-1,2,3-triazolil-2)fenil]acético

20.



25.

ácido DL- α -amino- α -[4-bis(β -sulfoetil)aminofenil]acético.

30.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, aerosoles,

jarabes, emulsiones, suspensiones o soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes, son tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí deberá encontrarse el compuesto terapéuticamente activo, en cada caso presente en una concentración de aproximadamente un 0,1 hasta 95 % en peso, especialmente de unos 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante alargamiento de las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente se pueden emplear en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejemplo: agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas, (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles, (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos, tales como, por ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éster polietilénico del ácido graso, éter polioxietilénico del alcohol graso, sulfonatos alquílicos y sulfonatos arílicos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, celulosa metilica, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido

estearínico y sulfato laurílico sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral, especialmente perlingüal, intravenosa o intramuscular.

5. En el caso de la aplicación oral pueden contener las tabletas naturalmente, además de las sustancias excipientes mencionadas, también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio, junto con distintos aditivos, tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares.

10. Asimismo se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a administración oral, pueden mezclarse las sustancias activas además de con los agentes auxiliares arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

15. En el caso de la administración parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas empleando materialés excipientes líquidos adecuados

20. Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 hasta 10 mg/kg, preferentemente unos 0,05 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la administración oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,01 hasta 20 mg/kg, preferentemente 0,1 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

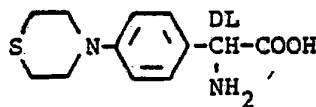
25. Sin embargo, en caso dado puede ser necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bién de la clase de aplicación,
- 30.

5. pero también en base de la clase del animal y su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien la clase de su formulación y el momento o bien intervalo, en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente emplear una cantidad inferior a la cantidad mínima antes mencionada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior indicado. En el caso de aplicarse cantidades mayores puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales en el transcurso del día.

10. Estas indicaciones valen tanto para la aplicación de los compuestos de la presente invención en la medicina veterinaria, como también en la medicina humana. En forma correspondiente vale también lo arriba expuesto.

Ejemplos de obtención

15. Ejemplo 1



20.

a) ácido DL- α -amino- α -[4-(tetrahidro-1,4-tiazinil)fenil]acético o ácido DL- α -amino- α -(4-tiomorfolino-fenil)acético.

25. 105 g (0,378 moles) de 5-[4-(tetrahidro-1,4-tiacinil)fenil]-2,4-amidazolidindiona se calientan en 720 cc de lejía sódica al 10 % bajo agitación durante 20 horas a 100°C. Se enfría a 0°C, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 1 y se sigue agitando aún durante 10 minutos. A continuación se ajusta la solución con NaOH 4-n bajo enfriamiento con hielo a un valor pH de 5,0. El material amarillo pálido

30.

precipitado se separa por succión y se lava a fondo con agua. Después de secar a 50°C se obtienen 90 g del producto en bruto que se frota dos veces con etanol hirviendo, después se separa por succión y se lava con éter.

5. Rendimiento: 84,5 g (83 %).

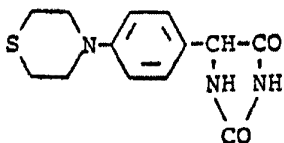


Calculado: C 53,22 H 6,71 N 10,37 S 11,88

Hallado: C 54,4 H 6,2 N 10,7 S 12,1

10. 1H -NMR (D₂O, 60 MHz): δ = 3,10-3,25 (m; 3-CH₂, 5-CH₂, tiazina), 3,90-4,06 (m; 2-CH₂, 6-CH₂, tiazina), 5,42 (s; Δ -CH), 7,74 ppm (s; 4 H, fenilo).

15.



20.

b) 5-[4-(tetrahidro-1,4-tiazinil)fenil]-2,4-imidazolidin diona
102 g (0,47 moles) de 4-(tiomorfolino)benzaldehido, disueltos en 1200 cc de etanol, se gotean a una suspensión de 34,8 g (0,71 moles) de cianuro sódico y 184 g (1,91 moles) de carbonato amónico en 1200 cc de agua en un matraz de tres cuellos de 4 litros de capacidad a 60°C y se agita durante 30 horas a 60°C. La solución verde pálido inicialmente clara se precipita durante una noche un material claro. Después de separar el etanol por destilación en vacío se acidifica la solución residual con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 2. El material suspendido se disuelve así. La solución clara se agita durante 15 minutos y a 5°C se ajusta con NaOH 4-n a un pH de 7. El material precipitado se separa por succión y se lava con agua. El producto seco succinado se frota entonces

30.

tres veces con éter se separa por succión y se seca a 60°C.
Rendimiento en bruto: 185 g.

El producto en bruto se frota en 700 cc de etanol caliente, se separa por succión en caliente y se lava con etanol.

5.

Rendimiento: 105 g (81 %).

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$ (277,3)

Calculado: C 56,31 H 5,45 N 15,15 S 11,56

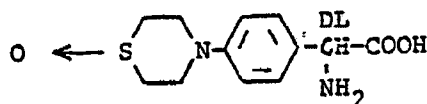
Hallado: C 56,4 H 5,8 N 15,5 S 11,4

10.

1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, 60 MHz): δ = 2,63-2,72 (d; 3-CH₂, 5-CH₂, tiazina), 3,49-3,60 (d; 2-CH₂, 6-CH₂, tiazina), 5,03 (s; 5-H), 6,83-7,27 ppm (4H AA'BB'-sistema).

Ejemplo 2

15.



20.

a) ácido DL- α -amino- α -[4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acético.

25.

Una solución de 2,7 g (0,01 moles) de ácido DL- α -amino- α -(4-tiomorfolinofenil)acético en 30 cc de ácido clorhídrico 1-n se mezcla con 11,3 cc (0,01 moles) de solución al 3% de peróxido de hidrógeno y se mantiene durante 90 minutos a temperatura ambiente. Después de separar por filtración, reducidas partes sin disolver se vierte la solución en una columna intercambiadora de iones (Amberlite IR-120, forma H⁺). Después de lavar la columna neutro con agua se eluye el producto con solución de amoníaco 2-n. El eluado se concentra mucho, se mezcla con etanol y el precipitado obtenido se separa por filtra-

30.

ción, se lava con éter y se seca.

Rendimiento: 1,4 g. Por concentración de la lejía madre y nueva precipitación con etanol se pueden obtener otros 0,45 g de sulfóxido.

5. Rendimiento: 1,85 g (70 %).

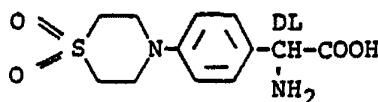
Punto de fusión: 204°C.

$C_{12}H_{16}N_2O_3S$ (268,3)

Calculado: C 53,71 H 6,01 N 10,44 S 11,95

Hallado: C 52,96 H 6,17 N 10,42 S 11,75

10. Ejemplo 3



15.

S,S,-dióxido de ácido DL- α -amino- α -(4-tiomorfolinofenil)acético.

162 g (0,524 moles) de 5-(4-tiomorfolinofenil)-2,4-imidazolidiona se agitan en 1300 cc de lejía sódica al 10%

20.

durante 40 horas a 100°C. Después de enfriar a 0°C se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 2, después se reajusta a un pH de 4,6 y después de reposar durante largo se separa del precipitado. El filtrado se concentra a aproximadamente a 1 litro de volumen y se agregan 1500 cc

25.

de etanol. El producto precipitado se separa por succión y se lava con etanol. Rendimiento: 167 g (112 %; contiene un 24 % de cloruro sódico).

$C_{12}H_{16}N_2O_4S$ (284,3)

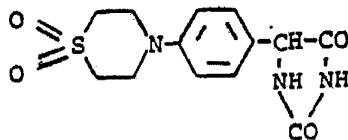
Calculado: C 38,5 H 4,3 N 7,5 S 8,57

30.

Hallado: C 37,6 H 4,3 N 7,3 S 7,9 Cl 14,6

¹H-NMR ($\sqrt{D_6}$ -DMSO, 100 MHz): $\delta = 3,03-3,15$ (m; 3-CH₂, 5-CH₂, dióxido de tiomorfolina), 3,65-3,80 (m; 2-CH₂, 6-CH₂, dióxido de tiomorfolina), 6,87-6,99 (sistema BB'; 3-H, 5-H), 7,16-7,32 ppm (sistema AA', 2-H, 6-H).

5.



10. b) S,s-dióxido de 5-(4-tiomorfolinofenil)-2,4-imidazolidindiona.

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 87,7 g (0,367 moles) de 4-tiomorfolino-benzaldehido, 26,8 g (0,546 moles) de cianuro sódico y 143 g (1,49 moles) de carbonato amónico en 1100 cc de agua y 1100 cc de etanol la correspondiente hidantoina.

15.

Rendimiento: 87 g (77 %).

C₁₃H₁₅N₃O₄S (309,3)

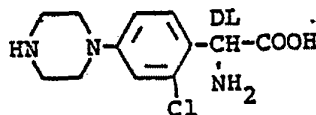
Calculado: C 50,48 H 4,89 N 13,58 S 10,37

Hallado: C 49,4 H 5,0 N 13,9 S 10,0

20. ¹H-NMR ($\sqrt{D_6}$ -DMSO, 60 MHz): $\delta = 2,95-3,30$ (m; 3-CH₂, 5-CH₂, tiomorfolina dióxido), 3,62-3,95 (m; 2-CH₂, 6-CH₂, dióxido de tiomorfolina), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 3-H, 5-H), 7,3 ppm (d, J = 8,4 Hz, 2-H, 6-H).

Ejemplo 4

25.



30. a) ácido de DL-2-amino-2-(2-cloro-4-(1-piperazinil)fenil)-acé-

tico.

5. A través de una suspensión de 20 g de negro de paladio en 350 cc de metanol, donde se ha disuelto la sal sódico de 19,5 g (0,0362 moles) de ácido DL- α -benciloxicarbonilamino- α -{2-cloro-4- $\overline{4}$ -(benciloxicarbonil)-1-piperazinil/fenil} acético se deja fluir hidrógeno durante 3,5 horas. Después se separa el catalizador, se lava con metanol y el filtrado se concentra en vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 9,6 g (86 %).

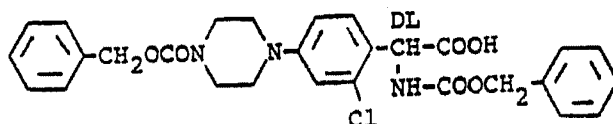
10. $C_{12}H_{15}Cl N_3NaO_2 \cdot H_2O$ (309,7)

Calculado: C 46,54 H 5,54 N 13,56 Cl 11,45

Hallado: C 46,9 H 5,6 N 11,7 Cl 11,5

1H -NMR (NaOD, 60 MHz): δ = 2,67-3,18 (sanco; 8H, piperazinilo), 4,32 (s; α -CH), 7,03 (d; J = 8,4 Hz,

15. 3-H, 5-H), 7,37 ppm (d; J = 8,4 Hz, 6-H).



20.

b) ácido de DL- α -benciloxicarbonilamino- α -{2-cloro-4- $\overline{4}$ -(benciloxicarbonil)-1-piperazinil/fenil} acético

25. 45,0 g (0,167 moles) de ácido de DL- α -amino- α - $\overline{2}$ -cloro-4-(1-piperazinil)fenil/acético se disuelven en 200 cc de agua y con NaOH 2-n se ajusta a un pH de 8,8-9,0. La solución clara se enfría a 0 hasta 5°C y en el transcurso de 50 minutos se gotean 6l cc (0,40l moles) de cloroformiato de bencilo bajo adición simultánea de NaOH 1-n. Después de breve tiempo se forma una suspensión untuosa que mediante ulterior
30. adición de 200 hasta 300 cc de NaOH 2-n se transforma en una

5. solución clara teñida rojo oscuro. Se gotea entonces el resto de cloroformiato de bencilo a 5°C y se deja agitando durante la noche. La solución de reacción se extrae entonces una vez con 600 cc de éter, se separa la fase acuosa que contiene una capa oleaginosa, se acidifica con ácido clorhídrico enfriando con hielo a un pH de 2 y se extrae con éster acético. Después de lavar con agua, secar con sulfato sódico y concentrar la fase orgánica se obtienen 66,9 g (74 %) de aminoácido protegido por benciloxicarbonilo.

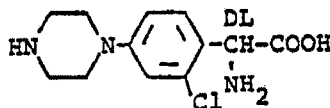
10. $C_{28}H_{28}ClN_3O_6$ (538,0)

Calculado: C 62,51 H 5,25 N 7,81 Cl 6,59

Hallado: C 63,6 H 5,4 N 7,1 Cl 6,1

1H -NMR ($CDCl_3$, 60 MHz); δ = 2,85-3,22 (s ancho; 2- CH_2 , 6- CH_2 , piperazinilo), 3,40-3,71 (s ancho; 3- CH_2 , 5- CH_2 , piperazinilo), 4,6 (s; α -CH), 5,04 (s; bencilo- CH_2), 5,13 (s; bencilo- CH_2), 6,76-7,50 ppm (m ancho; 13H, fenilo).

20.



c) ácido DL- α -amino- α - β -cloro-4-(1-piperazinil)fenil/acético.

25.

67,1 g (0,229 moles) de 5- β -cloro-4-(1-piperazinil)fenil/2,4-imidazolidin diona calientan en 750 cc de solución al 48 % de ácido bromhídrico durante 48 horas bajo reflujo. La solución se concentra a continuación en vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en 150 cc de agua y con NaOH 2-n se

30.

ajusta a un pH de 4,5. La fase acuosa se mezcla con aproxima-

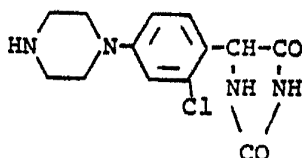
damente 4 litros de etanol; se precipita así el aminoácido en parte en forma de una pasta.

Rendimiento: 38,1 g (62 %).

El filtrado se aisla a un 95,7 g de sustancia.

5. $^1\text{H-NMR}$ (NaOD, 60 MHz): $\delta = 2,94$ (s ancho; 8H, piperazinilo), 4,66 (s; $\alpha\text{-CH}$), 6,97 (d; $J = 8,4$ Hz, 3-H, 5-H), 7,33 ppm (d; $J = 8,4$ Hz, 6-H).

10.



d) 5-(2-cloro-4-(1-piperazinil)fenil)-2,4-imidazolidina. dióna

15. La hidantoina se obtiene análogo al ejemplo 1 de 99,6 g (0,384 moles) de 2-cloro-4-(1-piperazinil)benzaldehido de hidrocioruro, 28,2 g (0,576 moles) de cianuro sódico y 312 g (3,26 moles) de carbonato amónico en 600 cc de agua y 500 cc de etanol.

20. Rendimientos: 1ª fracción 33,7 g (30 %)

2ª fracción 34,4 g (31 %)

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl N}_4 \text{O}_2$ (293,7)

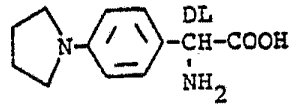
Calculado: C 53,16 H 4,81 N 19,08 Cl 12,07

Hallado: C 52,5 H 5,4 N 16,6 Cl 14,4

25. $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO; 60 MHz): $\delta = 2,84\text{-}3,50$ (m ancho; 8H, piperazinilo), 5,21 (s; 5-H), 6,93-7,41 ppm (m; 3H, fenilo).

30. El 2-cloro-4-(1-piperazinil)benzaldehido se obtiene según las instrucciones de D. Rosi et al., J. Med. Chem. 10, 877-880 (1967).

Ejemplo 5



5.

a) ácido DL- α -amino- α -(4-pirrolidino-fenil)acético.

De 63,5 g (0,259 moles) de 5-(4-pirrolidino-fenil)-2,4-imidazolidindiona se obtiene, análogo al ejemplo 1, el nuevo derivado de fenilglicina.

10.

Rendimiento: 22,3 g (37 %)

C₁₂H₁₆N₂O₂ (220,3)

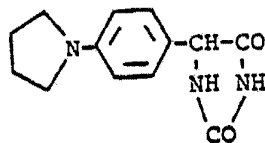
Calculado: C 65,43 H 7,32 N 12,71

Hallado: C 64,8 H 7,2 N 12,8

15.

¹H-NMR (NaOD/D₂O): δ = 1,75-2,08 (m; 3-CH₂, 4-CH₂, pirrolidino), 3,0-3,34 (m; 2-CH₂, 5-CH₂, pirrolidino), 4,32 (s; α -CH), 6,74 (d; J = 8,3 Hz, 3-H, 5-H), 7,36 ppm (d; J = 8,3 Hz, 2-H, 6-H).

20.



b) 5-(4-pirrolidino-fenil)-2,4-imidazolidindiona

25.

La hidantoina se obtiene análogo al Ejemplo 1 de 130,4 g (0,745 moles) de p-pirrolidinobenzaldehído, 55 g (1,12 moles) de cianuro sódico y 287 g (2,99 moles) de carbonato amónico.

Rendimiento: 127,4 g (74 %)

30.

C₁₃H₁₅N₃O₂ (245,3)

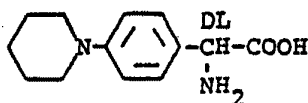
Calculado: C 63,65 H 6,16 N 17,13

Hallado: C 62,8 H 6,2 N 16,7

5. $^1\text{H-NMR}$ ($\sqrt{D_6}$ DMSO, 60 MHz): $\delta = 1,79-2,09$ (m; 3-CH₂, 4-CH₂, pirrolidino), 3,07-3,36 (m; 2-CH₂, 5-CH₂, pirrolidino), 4,99 (s; 5-H), 6,53 (d; J = 8,3 Hz, 3-H, 5-H), 7,10 ppm (d; J = 8,3 Hz, 2-H, 6-H).

La N-fenilpirrolidina y el p-pirrolidinobenzaldehído se obtienen según las instrucciones de la patente de invención nº 616 609 (18.4.1962) de la Wellcome Foundation Int.

10. Ejemplo 6



15.

a) ácido DL- α -amino- α -(4-piperidino-fenil)acético.

De 76,5 g (0,295 moles) de 5-(4-piperidino-fenil)-2,4-imidazolidindiona se obtiene, análogo al ejemplo 1, la nueva p-piperidinofenilglicina.

20.

Rendimiento: 51 g (64 %)

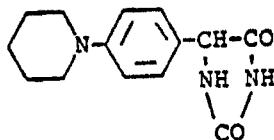
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (270,3)

Calculado: C 57,77 H 8,20 N 10,37

Hallado: C 56,8 H 6,8 N 10,3

25.

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O, 60 MHz): $\delta = 1,65-2,34$ (m; 3-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂, piperidino), 3,61-3,92 (m; 2-CH₂, 6-CH₂, piperidino), 5,49 (s; α -CH), 7,86 ppm (s; 4H, fenilo).



30.

b) 5-(4-piperidino-fenil)-2,4-imidazolidindiona

La hidantoina se obtiene análogo al ejemplo 1 de 80 g (0,423 moles) de p-piperidinobenzaldehído, 31 g (0,633 moles) de cianuro sódico y 164 g (1,71 moles) de carbonato amónico.

5.

Rendimiento: 78 g (72 %)

$C_{14}H_{17}N_3O_2$ (259,3)

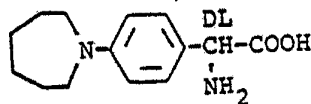
Calculado: C 64,85 H 6,61 N 16,20

Hallado: C 64,5 H 6,6 N 16,2

10. H-NMR (ΔD_6 DMSO, 60 MHz): $\delta = 1,60$ (s ancho; 3-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂, piperidino), 3,02-3,31 (m; 2-CH₂, 6-CH₂, piperidino), 5,05 (s; 5-H), 6,86 (d; J = 8,3 Hz, 3-H, 5-H), 7,34 ppm (d; J = 8,3 Hz, 2-H, 6-H).

15. La obtención de la N-fenilpiperidina se describe en H.D. Nitzschke y H. Budka, Chem. Ber. 88, 264-268 (1955).

Ejemplo 7



20.

a) ácido DL- α -amino- α -(4-hexametilenimino-fenil)-acético.

De 55 g (0,202 moles) de 5-(4-hexametilenimino-fenil)-2,4-imidazolidindiona se obtiene análogo al ejemplo 1 el nuevo derivado de fenilglicina.

25.

Rendimiento: 31,5 g (59 %)

$C_{14}H_{20}N_2O_2 \cdot H_2O$ (266,3)

Calculado: C 63,15 H 8,33 N 10,52

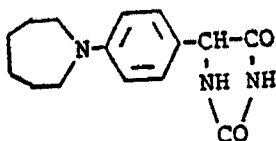
Hallado: C 62,3 H 7,5 N 10,1

30.

¹H-NMR (NaOD, 60 MHz): $\delta = 1,45$ (s ancho; 8H, hexametilenimino),

3,06-3,43 (m; 2-CH₂, 7-CH₂, hexametilenimino), 4,23 (s; α-CH), 6,62 (d; J = 8,3 Hz, 3-H, 5-H), 7,26 ppm (d; J = 8,3 Hz, 2-H, 6-H).

5.



10. b) 5-(4-hexametilenimino-fenil)-2,4-imidazolidindiona.

La hidantoina se obtiene análogo al ejemplo 1 de 55,5 g (0,273 moles) de p-hexametilenimino-benzaldehído, 20,1 g (0,41 moles) de cianuro sódico y 105,5 g (1,1 moles) de carbonato amónico.

15. Rendimiento: 65 g (87 %)

C₁₅H₁₉N₃O₂ (273,3)

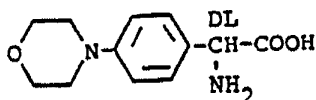
Calculado: C 65,92 H 7,01 N 15,37

Hallado: C 64,5 H 7,0 N 15,1

20. ¹H-NMR (D₂O / DMF, 100 MHz): δ = 1,4-1,96 (m; 8H, hexametilenimino), 3,43-3,61 (t, 2-CH₂, 7-CH₂, hexametilenimino), 5,10 (s, 5-H), 6,75 (d; J = 8,5 Hz, 3-H, 5-H), 7,22 ppm (d; J = 8,5 Hz, 2-H, 6-H).

Ejemplo 8

25.



30.

a) ácido DL-2-amino-2-(4-morfolinofenil)acético.

De 50 g (0,192 moles) de 5-(4-morfolinofenil)-2,4-

imidazolindindiona, se obtiene, análogo al ejemplo 1, la p-morfolinofenilglicina.

Rendimiento: 29,6 g (60 %)

$C_{12}H_{16}N_2O_3 \cdot H_2O$ (254,3)

5. Calculado: C 56,68 H 7,13 N 11,02

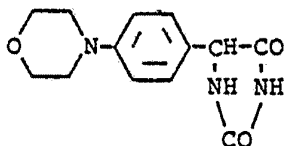
Hallado: C 57,5 H 6,8 N 11,0

1H -NMR ($D_2O/NaOD$, 60 MHz): δ = 2,9-3,2 (m; 3- CH_2 ,

5- CH_2 , morfolino), 3,66-3,96 (m; 2- CH_2 , 6- CH_2 , morfolino),

4,30 (s; α -CH), 6,98 (d; J = 8,3 Hz, 3-H, 5-H),

10. 7,34 ppm (d; J = 8,3 Hz, 2-H, (6-H).



15.

b) 5-(4-morfolino-fenil)-2,4-imidazolidindiona

La hidantiona se obtiene análogo al ejemplo 1 de 61,9 g (0,324 moles) de p-morfolino-benzaldehido, 23,8 g (0,485 moles) de cianuro sódico y 126 g (1,31 moles) de carbonato amónico.

20.

Rendimiento: 51,4 g (61 %)

$C_{13}H_{15}N_3 O_3$ (261,3)

Calculado: C 59,76 H 5,79 N 16,08

Hallado: C 60,4 H 5,8 N 16,3

25.

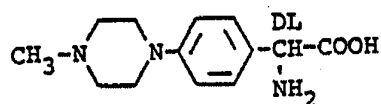
1H -NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz): δ = 3,0-3,29 (m; 3- CH_2 ,

5- CH_2 , morfolino), 3,66-4,93 (m; 2- CH_2 , 6- CH_2 , morfo-

lino), 7,0 (d; J = 8,3 Hz, 3-H, 5-H), 7,29 ppm

(d; J = 8,3 Hz, 2-H, 6-H).

Ejemplo 9



5.

a) ácido DL- α -amino- α -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acético o l-fenilglicinil-4-metilpiperacina.

10.

De 220 g (0,803 moles) de 5-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)-2,4-imidazolindindiona se obtiene, análogo al ejemplo 3 la p-(4-metilpiperacina-1-il)fenilglicina.

15.

Elaboración: La solución alcalina se acidifica a 0°C a un pH de 2 y después se reajusta a un pH de 5 y se concentra ampliamente (600 cc). Después de agregar unos 2,5 litros de etanol se separa por succión el material precipitado. Rendimiento: 143,5 g (contiene ~ 75 % de cloruro sódico).

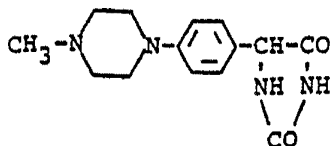
20.

El filtrado se mezcla nuevamente con 4 litros de etanol y se mantiene durante 3 días en la nevera. El producto precipitado se separa por succión y se seca. Rendimiento: 96 g (contiene un 30 % de NaCl)

25.

$C_{13}H_{19}N_3O_2$ (249,3)
 Calculado: C 43,7 H 5,35 N 11,75 Cl 18,3
 Hallado: C 42,1 H 6,4 N 11,6 Cl 18,3
 1H -NMR (NaOD, 60 MHz): δ = 2,28 (s; CH_3), 2,46-2,69 (m; 3- CH_2 , 5- CH_2 , piperacinilo), 2,99-3,23 (m; 2- CH_2 , 6- CH_2 , piperacinilo), 4,31 (s; α -CH), 6,97 (d; J = 8,4 Hz, 3-H, 5-H), 7,32 ppm (d; J = 8,4 Hz, 2-H, 6-H).

30.



b) 5-[4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil]-2,4-imidazolidindiona.

La hidantoina se obtiene al ejemplo 1 análogo de 148 g (0,725 moles) de p-(4-metil-piperazín-1-il)benzaldehído, 53,4 g (1,09 moles) de cianuro sódico y 282 g (2,93 moles) de carbonato amónico.

5.

Elaboración: De la suspensión se separa el etanol por destilación en vacío y la cantidad restante se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a un pH 1,5. Después se ajusta la solución clara con NaOH 4-n a un pH 7,5-8,0 y el producto precipitado se separa por succión, se lava con agua y se seca.

10.

Rendimiento: 146 g (73 %)

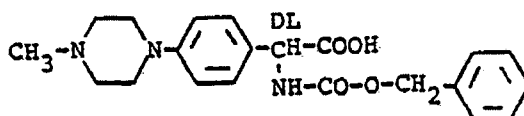
$C_{14}H_{18}N_4O_2$ (274,3)

Calculado: C 61,30 H 6,61 N 20,42

Hallado: C 61,4 H 6,6 N 20,5

15. 1H -NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz): δ = 2,23 (s; CH_3), 2,34-2,61 (m; 3- CH_2 , 5- CH_2 , piperacínilo), 3,08-3,30 (m; 2- CH_2 , 6- CH_2 , piperacínilo), 5,05 (s; 5-H), 6,97 (d; J = 8,4 Hz, 3-H, 5-H), 7,22 (d; J = 8,4 Hz, 2-H, 6-H).

20.



25. c) ácido DL- α -benciloxicarbonilamino- α -[4-(4-metilpiperacín-1-il)-fenil]acético.

30. Siguiendo las instrucciones de Y. Wolman, D. Ladkany und M. Frankel, J.Chem. Soc. 1967, 689-690, se suspenden 14,6 g (0,0273 moles) de ácido DL- α -amino- α -[4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil]acético, que contiene un 53,5 % de cloruro sódico, en 60 cc de agua, se mezcla con 2,3 g (0,0273 moles) de hidro-

5. genocarbonato amónico y se agregan 9,0 g (0,033 moles) de p-nitrofenil-bencilcarbonato en 60 cc de dioxano. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas bajo reflujo. Después se mezcla la solución que ha vuelto clara con 200 cc de agua y 200 cc de éster acético, se agita y la fase ésteracética se separa. De la solución acuosa se obtiene por acidificación con HCl 2-n a 0°C un precipitado que se separa por succión y se seca.

Rendimiento: 6,1 g (59 %).

10. $C_{21}H_{25}N_3O_4 \cdot H_2O$ (401,5)

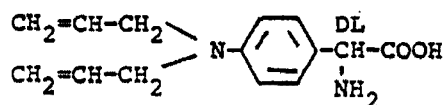
Calculado: C 62,82 H 6,78 N 10,46

Hallado: C 61,3 H 6,7 N 10,2

15. 1H -NMR (ΔD_6 DMSO, 60 MHz): δ = 2,31 (s; CH_3), 2,42-2,71 (m; 3- CH_2 , 5- CH_2 , piperacinilo), 2,96-3,27 (m; 2- CH_2 , 6- CH_2 , piperacinilo), 5,01 (s; α -CH), 5,17-5,36 (s ancho; bencilo- CH_2 , -NH-), 6,71-7,31 (sistema AB, 4H, fenilo-H), 7,31 ppm (s; 5H, fenilo-H).

Ejemplo 10

20.



25.

a) ácido DL- α -amino- α -(4-dialilaminofenil)acético.

30. De 95 g (0,35 moles) de 5-(4-dialilaminofenil)-2,4-imidazolidindiona se obtiene, análogo al Ejemplo 1, el p-dialil-amino-fenilglicina. La materia prima se rota hacia el final en 700 cc de etanol hirviendo. Después de enfriar a 0°C se separa el aminoácido por succión y se lava en etanol frío.

Rendimiento: 57,3 g (67 %)

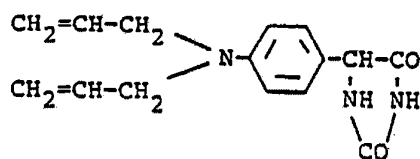
$C_{14}H_{18} N_2 O_2$ (246,3)

Calculado: C 68,28 H 7,37 N 11,37

Hallado: C 66,5 H 8,3 N 10,5

5. 1H -NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz): $\delta = 3,86-4,06$ (d; 4H, 2- CH_2 -), 4,22 (s; α -CH), 4,99-5,38 (m; 4H, 2 $CH_2=$), 5,60-6,22 (m ancho; 2H, 2-CH=), 6,63 (d; J = 8,4 Hz, 3-H, 5-H), 7,21 (d; J = 8,4 Hz, 2-H, 6-H).

10.



b) 5-[4-(dialilamino)fenil]-2,4-imidazolidindiona.

15.

La hidantoína se prepara análogo al ejemplo 1 de 108 g (0,536 moles) de p-dialilaminobenzaldehído, 39,7 g (0,81 moles) de cianuro sódico y 209 g (2,18 moles) de carbonato amónico.

20.

Elaboración: Después de separar el etanol por destilación en vacío se acidifica la solución restante con ácido clorhídrico semiconcentrado a un pH de 1,5 y se agita durante 15 minutos. Después se ajusta la solución con NaOH 4-n a 5 hasta 10°C a un pH de 7. El producto precipitado se separa por succión, se lava con agua y se succiona hasta sequedad. El material se frota entonces tres veces con éter, se separa por succión y se seca en vacío.

25.

Rendimiento: 95,6 g (66 %)

$C_{15}H_{17} N_3 O_2$ (271,3)

Calculado: C 66,40 H 6,32 N 15,49

30.

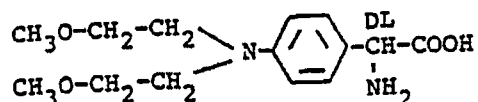
Hallado: C 65,4 H 6,4 N 16,0

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO, 60 MHz): $\delta = 3,92-4,00$ (d; 4H, 2- CH_2 -), 4,97-5,35 (m; 4H, 2 CH_2 =), 5,70 (s; 5-H), 5,62-6,21 (m ancho; 2H, 2- $\text{CH}=\text{}$), 6,72 (d; $J = 8,4$ Hz, 3-H, 5-H), 7,12 ppm (d; $J = 8,4$ Hz, 2-H, 6-H).

5. El p-dialilamino-benzaldehído se obtiene de la p-dialililanilina a través de la reacción según Vilsmeier. La síntesis de la dialililanilina se describe en Ch.L. Mc Cormick und G.B. Butler, J.Org.Chem. 41, 2803-2808 (1976).

Ejemplo 11

10.



15. a) ácido DL- α -amino- α -[4-bis(β -metoxietil)aminofenil]acético.

De 70 g (0,0228 moles) de 5-[4-bis-(β -metoxi-etil)-aminofenil]-2,4-imidazolidindiona se obtiene, análogo al Ejemplo 3 el nuevo derivado de fenilglicina.

20. Elaboración. Se enfría a 0°C, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 1 y se agita durante 15 minutos. Después se ajusta el pH de la solución a 4,6 y el producto precipitado (5,2 g) se separa por succión y se desecha. El filtrado se concentra en vacío y el residuo se agita con 2 litros
25. de metanol durante 2 hasta 3 horas a temperatura ambiente. Después se separa por succión del material insoluble (cloruro sódico) y el filtrado metanólico se concentra en vacío hasta sequedad.

30. Rendimiento: 60,2 g (94 %; contiene un 14,8 % de cloruro sódico).

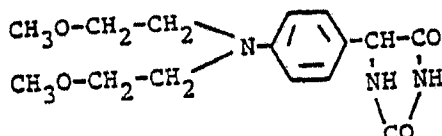
$C_{14}H_{22}N_2O_4$ (282,3)

Calculado: C 50,8 H 6,7 N 8,47

Hallado: C 49,6 H 6,4 N 9,0 Cl 9,0

5. 1H -NMR (NaOD, 60 MHz): δ = 3,29 (s; 6H, 2CH₃O), 3,48 (s; 8H, 4 CH₂), 4,26 (s; α -CH), 6,72 (d; J = 8,4 Hz, 3-H, 5-H), 7,24 ppm (d; J = 8,4 Hz, 2-H, 6-H).

10.



b) 5-[4-bis(β -metoxietil)aminofenil]-2,4-imidazolidindiona.

15. La hidantoina se obtiene análogo al ejemplo 1 de 108 g (0,455 moles) de N,N-bis(β -metoxietil)aminobenzaldehído, 33,7 g (0,688 moles) de cianuro sódico y 177 g (1,84 moles) de carbonato amónico.

20. Elaboración: Después de agitar durante 20 horas a 60°C se separa el etanol por destilación en vacío. La solución restante se acidifica enfriando con hielo con ácido clorhídrico semiconcentrado a un pH de 1,5 y después de agitar durante 10 minutos se ajusta con NaOH 4-n a un pH de 7,2. La suspensión acuosa se extrae a fondo con cloroformo, las fases clorofórmicas se lavan y se seca. Después de concentrar la fase orgánica se obtiene una masa viscosa, tenaz.

25. Rendimiento: 72 g (51 %)

$C_{15}H_{21}N_3O_4$

Calculado: C 58,61 H 6,88 N 13,67

Hallado: C 58,8 H 6,9 N 13,5

30. 1H -NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 3,34 (s; 6H, 2 CH₃O), 3,55 (s; 8H, 4 CH₂), 4,93 (s; 5-H), 6,57-7,29 ppm

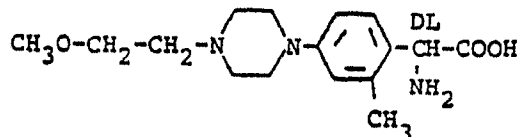
sistema AA'BB'; 4H, fenil).

El N,N-bis(β-metoxietil)aminobenzaldehido se obtiene de la bis-(β-metoxietil)anilina a través de la reacción según Vilsmeier. La bis-(β-metoxietil)-anilina se obtiene según W.R. Boon, J.Chem. Soc., 1147, 307-318.

5.

Ejemplo 12

10.



a) ácido DL-α-amino-α-(4-(4-(β-metoxietil-piperazin-1-il)-2-metilfenil)acético.

15.

De 42 g (0,127 moles) de 5-(4-(4-(β-metoxietil-piperazin-1-il)-2-metilfenil)-2,4-imidazolidindiona, se obtiene análogo al ejemplo 11, el derivado de fenilglicina.

Rendimiento: 40 g (103 %, contiene un 30,6 % de cloruro sódico).

$C_{16}H_{25}N_3O_3$ (307,4)

20.

Calculado: C 43,3 H 5,69 N 9,5

Hallado: C 43,0 H 6,4 N 11,0

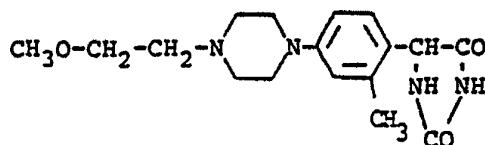
1H -NMR ($\sqrt{D_6}$ DMSO/D₂O, 60 MHz): δ = 2,4 (s; 2-CH₃),

3,04-3,4 (m; 8H, piperazinilo; 2 H, α-CH₂-), 3,32

(s; CH₃O-), 3,59-3,79 (m; 2H, β-CH -), 4,6 (s; α-CH),

25.

6,66-7,4 ppm (m; 3H, fenilo).



30.

b) 5-(4-(4-(β-metoxietil-piperazin-1-il)-2-metilfenil)-2,4-imid-

dazolindindiona.

La hidantoina se obtiene análogo a los ejemplos 1 y 11 de 58,7 g (0,224 moles) de 4- $\overline{4}$ -(β -metoxietil)piperazin-1-il $\overline{7}$ -2-metilbenzaldehido, 16,6 g (0,339 moles) de cianuro sódico y 88 g (0,916 moles) de carbonato amónico.

5.

Reñimiento: 42 g (57 %)

$C_{17}H_{24}N_4O_3$ (332,4)

Calculado: C 61,43 H 7,78 N 16,86

Hallado: C 60,8 H 7,2 N 16,4

10.

1H -NMR (CD_3OD , 60 MHz): δ = 2,35 (s; 2- CH_3), 2,63 (d; 3- CH_2 , 5- CH_2 , piperazinilo; 2H, α - CH_2 -), 3,03-3,25 (m; 2- CH_2 , 6- CH_2 , piperazinilo), 3,31 (s; CH_3O -), 3,45-3,63 (t, 2H, β - CH_2 -), 5,25 (s; α -CH), 6,58-7,15 ppm (m; 3H, fenilo).

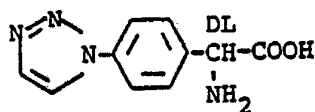
15.

El 4- $\overline{4}$ -(β -metoxietil)piperazin-1-il $\overline{7}$ -2-metilbenzaldehido se obtiene de la N-(2-metilfenil)-N'-(2-metoxietil)-piperazina a través de la reacción según Wilsmeier.

La síntesis de la N-(2-metilfenil)-N'-(2-metoxietil)-piperazina está descrita en la patente US 2 891 063, Abbott Laboratories (16.6.1959).

20.

Ejemplo 13



25.

a) Ácido DL- α -amino- α - $\overline{4}$ -(1,2,3-triazol-1-il)fenil $\overline{7}$ acético.

De 39,5 g (0,172 moles) de 5- $\overline{4}$ -(1,2,3-triazol-1-il)fenil $\overline{7}$ -2,4-imidazolindindiona se obtiene, análogo al ejemplo 1 el nuevo derivado de fenilglicina.

30.

Rendimiento: 24,5 g (65 %; contiene 11,8 % de cloruro sódico).

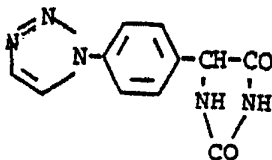
$C_{10}H_{10}N_4O_2 \cdot 2H_2O$ (254,3)

Calculado: C 41,7 H 4,82 N 19,4

Hallado: C 41,4 H 3,9 N 19,4 Cl 7,2

5. 1H -NMR (NaOD/CD₃OD; 60 MHz): δ = 4,57 (s; α -CH),
7,75 (s; 5H, fenilo-H, triazolilo-H), 8,0 ppm (s;
1H, triazolilo-H).

10.



b) 5-[4-(1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,4-imidazolidindiona.

15. La hidantoina se obtiene análogo al ejemplo 1 de 57 g
(0,33 moles) de p-(1,2,3-triazol-1-il)benzaldehido, 28,5 g
(0,583 moles) de cianuro sódico y 144 g (1,5 moles) de carbo-
nato amónico en 300 cc de metanol y 300 cc de agua.

Rendimiento: 65,7 g (75 %)

$C_{11}H_9 N_5 O_2 \cdot 2H_2O$ (265,3)

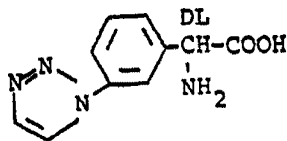
20. Calculado: C 49,80 H 4,94 N 26,40

Hallado: C 50,7 H 4,3 N 25,2

1H -NMR ($\sqrt{D_6}$ DMSO, 60 MHz): δ = 5,4 (s; α -CH), 7,57-
8,9 ppm (m ancho; 4H, fenilo-H; 2H, triazolilo-H).

Ejemplo 14

25.



30.

a) ácido DL- α -amino- α -[3-(1,2,3-triazol-1-il)fenil]acético.

De 60,4 g (0,248 moles) de 5- $\overline{3}$ -(1,2,3-triazol-1-il)fenil-2,4-imidazolidindiona se obtiene, análogo al ejemplo 11 la m-(1,2,3-triazol-1-il)fenilglicina.

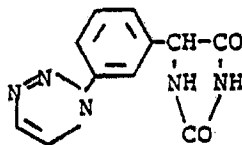
Rendimiento: 32,5 g (60 %)

5. $C_{10}H_{10} N_4 O_2$ (218,2)

Calculado: C 55,05 H 4,62 N 25,68

Hallado: C 54,5 H 4,3 N 24,8

10.



b) 5- $\overline{3}$ -(1,2,3-triazol-1-il)fenil-2,4-imidazolidindiona.

15. La hidantoina se obtiene análogo al ejemplo 1 de 61 g (0,352 moles) de m-(1,2,3-triazol-1-il)-benzaldehído, 26,2 g (0,535 moles) de cianuro sódico y 137,8 g (1,435 moles) de carbonato amónico en 1000 cc de agua y 1000 cc de etanol.

20. Elaboración: Después de estar durante 24 horas a 60°C se acidifica la solución de reacción, bajo enfriamiento con hielo, con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 2, después se reajusta el pH a 4 con NaOH 4-n y solo entonces se separa el etanol en su mayor parte por destilación en vacío. Al enfriar a 0°C se obtiene un material sólido que se separa por succión y se lava con agua.

25. Rendimiento: 33,9 g (40%)

El filtrado se sigue concentrando en vacío con lo que se obtiene un producto untuoso que solidifica después de breve tiempo.

Rendimiento: 26,3 g (31 %)

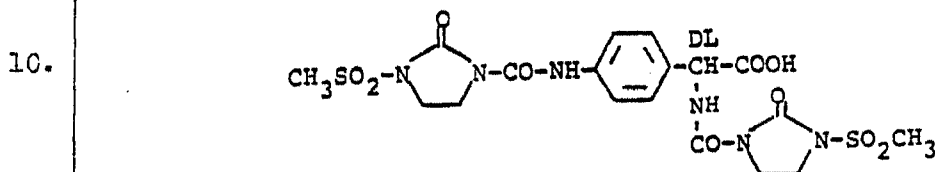
30. $C_{11}H_9 N_5 O_2$ (243,2)

Calculado: C 54,33 H 3,73 N 28,80

Hallado: C 54,3 H 3,7 N 28,4

5. $^1\text{H-NMR}$ (D_6O) DMSO, 60 MHz): $\delta = 5,36$ (s; $\alpha\text{-CH}$), 7,46-8,00 (m ancho; 4H, fenilo; 1H, triazolilo), 8,77 ppm (s; 1 triazolilo-H).

Ejemplo 15



15. a) ácido DL- α -[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]carbonilamino]- α -4-[3-metilsulfonil-imidazolidin-2-on-1-il]carbonilamino]fenilacético.

20. 10 g (0,06 moles) de ácido DL- α -amino- α -(p-amino-fenil)acético se disuelven en 100 cc de agua y 100 cc de THF bajo adición de NaOH 2-n a un pH de 7,5 hasta 7,8. Bajo enfriamiento con hielo se agrega en porciones 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidinona-(2) y mediante adición simultánea de NaOH 2-n se mantiene el pH de 7,5. A continuación se agita aún durante 2,5 horas sin enfriar a un pH de 7,5.

25. Elaboración: El THF se separa por destilación, la solución restante se mezcla con 150 cc de agua y se extrae una vez con éster acético. La fase acuosa se separa, se acidifica con HCl 2-n a un pH de 2 y se extrae con éster acético. Después de lavar con agua, secar con sulfato sódico y concentrar la fase orgánica se obtienen 10,9 g de producto en bruto que se recristaliza en THF/éter de petróleo.

30.

Rendimiento: 9,0 g (27 %)

$C_{18}H_{22}N_6O_{10}S_2$ (546,5)

Calculado: C 39,56 H 4,05 N 15,37 S 11,75

Hallado: C 39,4 H 4,2 N 14,4 S 11,2

5. 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO, 60 MHz): $\delta = 3,39$ (s; 6H, 2 CH_3),
3,73-4,96 (m; 8 H, imidazolidinona), 5,08 (d; α -CH),
7,36 (d; $J = 8,3$ Hz, 3-H, 5-H), 7,58 ppm (d; $J = 8,3$ Hz,
2-H, 6-H).

10. La síntesis de la 1-clorocarbonil-3-metilsulfonil-imidazolidinona-(2) se describe en la publicación alemana DOS 2 152 968, BAYER AG., Leverkusen (23.10.1971).

15.



b) ácido DL- α -amino- α -(4-aminofenil)acético.

20. De 70 g (0,366 moles) de 5-(4-aminofenil)-2,4-imidazolidindiona se obtiene análogo al ejemplo 1 la p-aminofenil-glicina.

25. Elaboración: Después de agiar durante 29 horas a 100°C con lejía sódica al 10 % se enfría la solución a 0°C y con ácido clorhídrico concentrado se acidifica a un pH de 2,5. A continuación se ajusta la solución acuosa a un pH de 5,0 y se concentra en vacío a un pequeño volumen con lo que, después de enfriar con hielo, se precipita el aminoácido. El precipitado se separa por succión, se lava con poca agua y se seca.

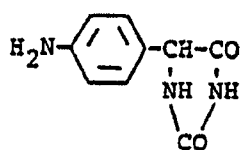
Rendimiento: 57,3 g (94 %)

30. $C_8H_{10}N_2O_3$ (166,2)

Calculado: C 57,82 H 6,06 N 16,86

Hallado: C 57,4 H 6,2 N 16,6

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 DMSO/NaOD, 60 MHz): $\delta = 4,1$ (s; α -CH),
6,63 (d; $J = 8,3$ Hz, 3-H, 5-H), 7,15 ppm (d; $J = 8,3$ Hz,
2-H, 6-H).



c) 5-(4-aminofenil)-2,4-imidazolidindiona.

La hidantoina se obtiene análogo al ejemplo 9 de 90 g
(se suponen 0,495 moles de sustancia seca) de p-aminobenzaldehí-
do húmedo de agua, 37,0 g (0,75 moles) de cianuro sódico y
193,9 g (2,02 moles) de carbono amónico en 1000 cc de agua y
1000 cc de etanol.

Rendimiento: 69,4 g (73,3 %)

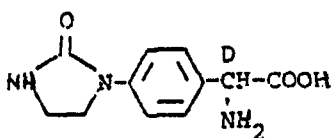
$\text{C}_9\text{H}_9 \text{ N}_3 \text{ O}_2$ (191,2)

Calculado: C 56,54 H 4,74 N 21,99

Hallado: C 56,8 H 4,7 N 21,8

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 DMSO, 60 MHz): $\delta = 4,95$ (s; 5-H), 6,65
(d; $J = 8,3$ Hz, 3-H, 5-H), 7,03 (d; $J = 8,3$ Hz, 2-H,
6-H).

Ejemplo 16



a) ácido D- α -amino- α -[4-(imidazolidin-2-on-1-il)fenil]acético.

5. 18 g (0,0537 moles) de ácido D- α -terc.-butiloxicarbonilamino- α -[4-(imidazolidin-2-on-1-il)fenil]acético se agitan en 120 cc de ácido trifluor acético y 40 cc de anisol durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se separa el ácido trifluor acético por destilación en vacío y el residuo oleinoso se mezcla en 300 cc de éter. El cristalizado precipitado se separa por succión, se lava con éter y se seca en el secador sobre KOH.

Rendimiento: 23,2 g (93 %)

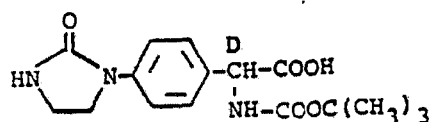
10. $C_{11}H_{13}N_3O_3 \cdot CF_3COOH$ (349,3)

Calculado: C 44,70 H 4,33 N 12,03

Hallado: C 45,3 H 4,3 N 11,3

1H -NMR (D_2O , 60 MHz): $\delta = 3,36-3,94$ (m; 4H, imidazolidinona), 7,26-7,85 (m; 4H, fenilo).

15.



20.

b) ácido D- α -terc.-butiloxicarbonilamino- α -[4-(imidazolidin-2-on-1-il)fenil]acético.

25.

49 g (0,127 moles) de ácido D- α -terc.-butiloxicarbonilamino- α -{4-[3-(1-cloroetil)-ureido]fenil} acético se introducen en porciones en el transcurso de 60 minutos en una solución etanólica de hidróxido potásico [28,4 g] (0,0508 moles) de KOH en 260 cc de etanol al 70 %, y después se calienta durante 60 minutos bajo reflujo. A continuación se vierte el preparado en dos litros de agua de hielo y se acidifica con

30.

HCl 2-n a un pH de 2,8. El material untuoso precipitado se extrae con éteracético, los extractos ésteracéticos se lavan una vez con agua, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente

orgánico se separa por destilación en vacío.

Rendimiento: 31,7 g (73 %)

$C_{16}H_{21}N_3O_5$ (335,4)

Hallado: C 57,30 H 6,31 N 12,53

5. Hallado: C 57,1 H 4,9 N 11,3

1H -NMR (CD_3OD , 60 MHz): δ = 1,44 (s; 9H, terc.-butilo), 3,26-3,64 (m; 4- CH_2 , imidazolidinona), 3,64-4,06 (m; 5 CH_2 , imidazolidinona), 5,16 (s; α -CH), 7,11-7,59 ppm (m ancho, 4H, fenilo).

10. ácido D- -terc.-butiloxicarbonilamino- α - {4- \int 3-(β -cloroetil) ureido/phenil} acético se obtiene por condensación de cloroetil-isocianato con ácido D- α -terc.-butiloxicarbonilamino- α -(p-aminofenil)acético.

Ejemplo 17 (Separación de racematos)

15. Una solución de 25,2 g de ácido DL- α -amino- α -(4-tio-morfolinofenil)-acético (Ejemplo 1) en 210 cc de ácido fórmico se mezcla bajo enfriamiento con 70 cc de anhídrido acético y después de aproximadamente 1 hora se hidroliza mediante adición de 80 g de hielo. Después de extraer el disolvente se recoge el residuo resinoso en agua, se trata con carbón activo

20. y después de filtrado se concentra escalonadamente. Los precipitados untuosos que se forman durante la concentración son retirados en cada caso por filtración hasta que ya no se formen más precipitado. El filtrado se evapora hasta sequedad y

25. se disuelve y precipita en metanol/éter. Se obtienen 15,7 g (56% de la teoría) del derivado de formilo del compuesto de partida. P.f. 148°C.

30. El compuesto de formilo así obtenido se hace reaccionar con dehidroabietilamina con base auxiliar en forma en sí en etanol. Debido a sus distintas solubilidades cristalizan

entonces fraccionadamente los dos diastereómeros de la pareja de sales. Se obtienen 8,95 g (41,6 % de la teoría) de una sal de dextrogiro en metanol y 8,25 g (38,3 % de la teoría) de una sal levogiro en metanol.

5. a) La sal dextrogiro (6,9 g) se mezcla en 300 cc de agua con 60 cc de amoniaco concentrado. La dehidroabietilamina que aquí se libera se extrae con cloruro metilénico, la solución acuosa se evapora hasta sequedad y la sal amónica que queda se mezcla con 35 cc de ácido clorhídrico 2-n y se calienta
10. durante 5 minutos a 50°C. Después de enfriar a 5°C se agrega 140 cc de amoniaco semiconcentrado y a continuación se evapora el vacío con lo que se precipita el ácido L- α -amino- α -(4-tiomorfolinofenil)acético que se lava con agua y éter. Se obtienen 1,7 g del compuesto ópticamente activo del ejemplo 1 del punto de fusión 229°C.
15. Valor de giro: $[\alpha]_D^{20} = +101,5^\circ$ (c = 1, nHCl).
- b) 8,2 g de la sal de dehidroabietilamina levogiro se mezclan en 450 cc de agua con 90 cc de amoniaco concentrado. La dehidroabietilamina disociada se extrae con cloruro metilénico y la fase acuosa se evapora hasta sequedad. Se obtienen 4,35 g
20. de la sal amónica que se disuelve en una mezcla de 25 cc de agua y 10 cc de etanol y se mezcla con 2,0 g de D-+-fenetilamina. Después de evaporar el disolvente y recrystalizar en idopropanol se obtienen 4,0 g de la sal de D-+-fenetilamina de punto de fusión 177 - 178°C (Valor de giro: $[\alpha]_D^{20} = 135,6^\circ$
25. (c = 1, metanol)).

Esta sal se disuelve a continuación en 160 cc de agua y se mezcla con 63 cc de amoniaco concentrado. A continuación se extrae la fenetilamina con cloruro metilénico, la fase acuosa se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge

30.

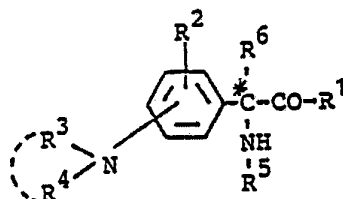
- con 56 cc de ácido clorhídrico 2-n y se calienta durante 7 minutos a 50°C. Después de enfriar a 5°C se mezcla con 200 cc de amoníaco semiconcentrado. Al extraer el amoníaco en vacío cristaliza el aminoácido levogiro. Se obtienen 1,5 g de ácido
5. D- α -amino- α -(4-tiomorfolino-fenil)acético del punto de fusión de 227°C. Valor de giro: $[\alpha]_D^{20} = -100,0^\circ$ (c = 1, n HCl).

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son
10. susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

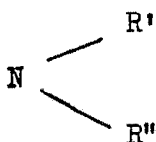
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido α -aminofenilacético de fórmula general I:

5.



10.

donde R¹ significa hidroxilo, alcoxi, éster de aminoácido (peptídilo) o el resto

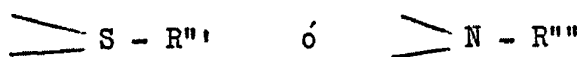


15.

donde R' y R'' son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alquilo, R² significa hidrógeno, alquilo, trifluormetilo, halógeno, alcoxi, hidroxilo, ciano o alquilmecapto, R³ y R⁴ son iguales o diferentes y significan en cada caso hidrógeno, alquilo o alqueniilo, donde los restos alquilo en caso dado están sustituidos por hidroxilo, mercapto, amino, ciano, alcoxi, alquilmecapto, carboxilo o sulfo (-SO₃H) o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 5 hasta 7 miembros, que como ulterior heteroátomo puede contener oxígeno, azufre, 2 átomos de nitrógeno (como triazol), 3 átomos de nitrógeno (como tetrazol), una agrupación

20.

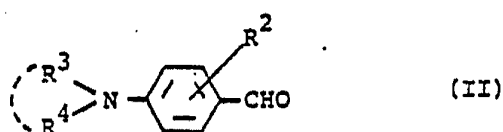
25.



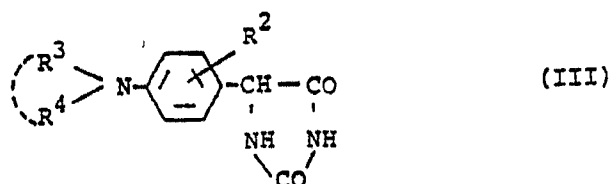
30.

donde R''' significa uno o dos átomos de oxígeno o alquilo y

5. Rⁿ significa alquilo, alqueno o alcoialquilo, R⁵ significa hidrógeno, alquilo o acilo y R⁶ significa hidrógeno, alquilo, NC-CH₂-, H₃COOC-CH₂-, H₃CO-CH₂- ó H₃CS-CH₂-, así como sus sales farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque derivados de benzaldehido sustituidos, de fórmula general II



15. donde R², R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con cianuro sódico y carbonato amónico a derivados de hidantoina de fórmula general III



25. y estos entonces se hidrolizan a los correspondientes aminoácidos de fórmula general I y, a continuación, estos aminoácidos en caso dado, se esterifican en el grupo carboxilo, o se amidizan y/o se acilan en el grupo amino, efectuándose la reacción de los compuestos de fórmula general III a los compuestos de fórmula I mediante hidrólisis ácida o alcalina.

30. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas entre 10 y 120°C.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

terizado porque el cianuro sódico y el carbonato amónico se emplean en un exceso de 2 hasta 5 veces.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de disolventes orgánicos inertes.

5.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácido α -aminofenilacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 OCT. 1979

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

J. M. GOMEZ ACEBO Y PUMBO

En B. Firmado: J. Suarez Diaz

