

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

IN.-



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

483798

10 A1

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

NUMERO
FECHA DE PRESENTACION
31.8.1.979

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	CADUCADO
02694/78 19232/78	23.1.1978 12.5.1.978	

Gran Bretaña
Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D235/02//A61K31/415	477.092

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE HIDANTOINA.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road - Brentford, Middlesex - GRAN BRETAÑA

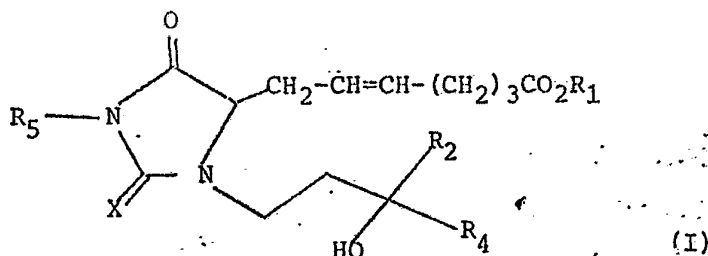
72 INVENTOR (ES)
Gordon Wootton y Richard William Moore, ambos de nacionalidad británica, los cuales han cedido sus derechos para España a la Cía. solicitante.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula I:



donde

X es O o S;

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

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₄ es alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquil (C₃₋₈ alquilo(C₁₋₆)) o

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

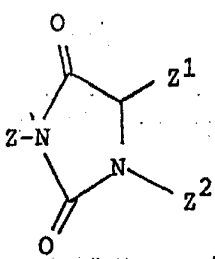
R₅ es alquilo C₁₋₆;

y sus sales, que presentan una actividad similar a las prostaglandinas naturales, un procedimiento para su preparación, intermediarios útiles en este procedimiento y composiciones farmacéuticas que los contienen.

COMPENDIO DE LA INVENCION

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

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



(A)

1

5

donde

Z es hidrógeno o alquilo;
 uno de los grupos Z¹ o Z² es un grupo -CH₂-X-X¹-X²
 donde X es fenileno, -C≡C-, cis o trans-CH=CH- o
 -CH₂-CO₂-, donde cada radical Q es independientemente
 hidrógeno y/o alquilo o los dos radicales Q unidos
 son alquileo C₄₋₆, X¹ es un enlace covalente o una
 cadena alquilénica C₁₋₆ lineal o ramificada, donde
 un grupo metileno está opcionalmente sustituido con
 un grupo oxa (-O-), con la condición de que por lo me-
 nos un átomo de carbono separa el grupo oxa del grupo
 -C≡C-, -CH=CH- o -CO-, y
 X₂ es tetrazolilo, carboxilo, carboxamido, hidroximetri-
 leno y/o alcóxicarbonilo;
 y el otro grupo Z¹ o Z² es un grupo -Y-Y¹-Y²-Y³, don-
 de Y es -CR₂-CH₂-, donde cada radical R es independien-
 temente hidrógeno y/o metilo;
 Y¹ es carbonilo, metileno, metileno sustituido con un gru-
 po hidroxí o metileno sustituido con un grupo hidroxí
 y un grupo alquilo;
 Y² es un enlace covalente o un radical alquileo C₁₋₇ de
 cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido
 en el átomo de carbono adyacente a Y¹ con uno o dos
 grupos alquilo, bicicloalquilo o cicloalquilo mutua-
 mente independientes;

10

15

20

25

30

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

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

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

R_5 es alquilo C_{1-6} ;

10 y sus sales.

Son compuestos especialmente adecuados de fórmula (I) aquéllos donde X es O. Como ejemplos adecuados de R_1 citaremos el hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, fenilo, bencilo, toliilo y similares, prefiriéndose normalmente el hidrógeno o los grupos alquilo C_{1-6} .

15 Como ejemplos adecuados de R_2 citaremos hidrógeno, metilo y etilo. Más adecuadamente, R_2 es hidrógeno o metilo y preferiblemente metilo.

20 Los grupos R_4 adecuados cuando R_4 es un grupo alquilo incluyen los grupos alquilo C_{4-9} . Estos grupos alquilo C_{4-9} pueden ser de cadena lineal, como n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-heptilo o pueden ser grupos alquilo ramificados por uno o dos grupos metilo (en el mismo átomo de carbono o en diferentes). Así, por ejemplo, R_4 puede ser un grupo CH_2R_7 , $CH(CH_3)R_7$ o $C(CH_3)_2R_7$, donde R_7 es un grupo alquilo de cadena lineal tal que el número de átomos de carbono del grupo R_4 resultante esté comprendido entre 4 y 9.

25
30 En general, los grupos R_4 preferidos cuando R_4 es un grupo alquilo son los grupos pentilo, hexilo y heptilo de

1 cadena lineal. Entre estos, frecuentemente el más útil es el grupo hexilo de cadena lineal. Otros grupos R_4 preferidos son los grupos $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{R}_7$ y $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}_7$, donde R_7 es butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal.

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

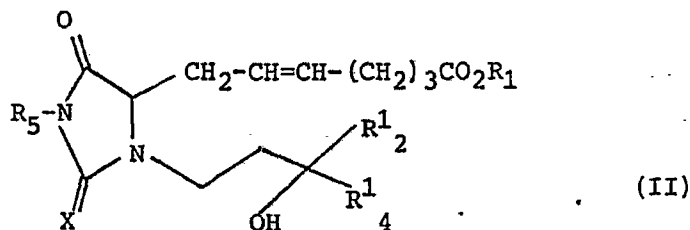
10 Cuando R_4 es o contiene un radical cicloalquilo C_{3-8} , este radical puede ser ciclopropilo. El radical también puede ser cicloalquilo C_{5-8} , por ejemplo un radical ciclohexilo. Son ejemplos de radicales alquilo C_{1-6} adecuados cuando R_4 es un grupo cicloalquil(C_{3-8})-alquilo(C_{1-6}) los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

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

20 Son ejemplos adecuados de R_5 los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y ter-butilo. Más adecuadamente, R_5 es metilo o etilo y preferiblemente metilo.

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

30 De lo que antecede se deduce que un grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (I) son los de fórmula (II):



1 donde

X, R₁ y R₅ son los definidos en la fórmula (I);

R¹₂ es hidrógeno, metilo o etilo;

R¹₄ es alquilo C₁₋₉;

5 y sus sales.

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

R¹₂ es más adecuadamente hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo.

10

Aunque R¹₄ puede ser un grupo alquilo C₁₋₉, normalmente es un grupo alquilo C₄₋₉. En estos casos, los grupos R¹₄ lineales y ramificados adecuados y preferidos son los descritos anteriormente como adecuados y preferidos para el grupo R₄ cuando es un grupo alquilo C₄₋₉. Estos grupos R¹₄ preferidos incluyen los grupos pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal y entre estos, normalmente el más útil es el grupo hexilo de cadena lineal. Otros grupos R¹₄ preferidos son CH(CH₃)R¹₇ y C(CH₃)₂R¹₇, donde R¹₇ es butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal.

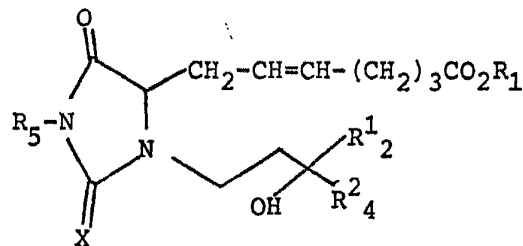
15

20

Adecuadamente R₅ es metilo o etilo, preferiblemente metilo.

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

25



(III)

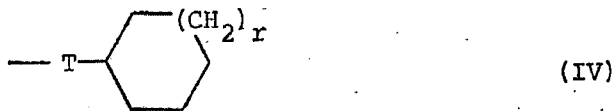
donde

30

X, R₁ y R₅ son los definidos en la fórmula (I);

R¹₂ es hidrógeno, metilo o etilo;

1 R_4^2 es un grupo de fórmula (IV):



5 donde

T es un enlace o un grupo alquileo C_{1-6} que puede ser de cadena lineal o está ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo átomo de carbono o en átomos diferentes y

10 r es un número de 0 a 3;

y sales de los mismos.

En la fórmula (III), adecuadamente X es 0.

R_2^1 es más adecuadamente hidrógeno o metilo y preferiblemente metilo.

15 En la fórmula (IV), frecuentemente T es un grupo $-(CH_2)_q-$, donde q es un número de 0 a 4. También adecuadamente r es 1.

Adecuadamente R_5 es metilo o etilo, preferiblemente metilo.

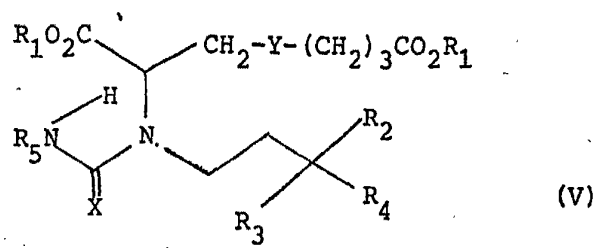
20 Naturalmente, se observará que los compuestos de fórmula (I) contienen centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. La invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a las mezclas de las mismas. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse entre sí por los métodos habituales.

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

30

1

5



donde

Y es -CH=CH- o -C≡C-;

R₃ es hidroxí o hidroxí protegido y los grupos restantes son los definidos;

10

y después, si es necesario, convertir, en el compuesto así formado, Y cuando es -C≡C- en -CH=CH- y R₃ cuando es hidroxí protegido en hidroxí y, si se desea o es necesario, convertir R₁ en otro R₁ distinto.

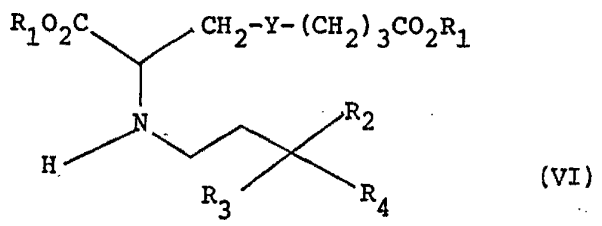
15

Los grupos hidroxilo protegidos R₃ adecuados incluyen los grupos fácilmente hidrolizables tales como los grupos hidroxí acilados en los que el radical acilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo acetoxi y los grupos hidroxí eterificados por grupos inertes fácilmente escindibles, como el grupo bencilo o similares. Preferiblemente, R₃ es hidroxilo.

20

El compuesto de fórmula (V) se prepara convenientemente in situ durante la reacción de un compuesto de fórmula (VI):

25



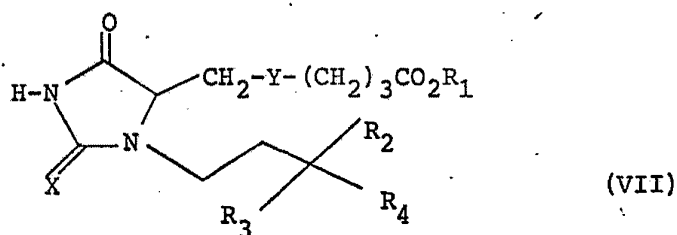
donde Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos, con R₅N₅CX, lo que constituye un procedimiento preferido de la invención.

30

Este procedimiento preferido se lleva a cabo adecuada-

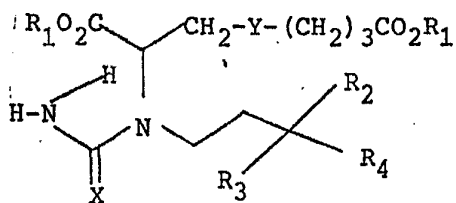
1 mente a reflujo en un disolvente inerte, como benceno o si-
milar. Debe observarse que cuando en esta reacción R_5 es
un grupo con impedimento estérico, entonces la reacción so-
lamente puede transcurrir hasta el compuesto sin ciclar de
5. fórmula (V), en cuyo caso la necesaria ciclación del compues-
to (V) puede realizarse con una base fuerte, como hidruro
sódico o etóxido sódico, en un disolvente orgánico seco. Son
reactivos adecuados el etóxido sódico en benceno o ter-butó-
xido potásico en tolueno, benceno o hexametilfosforamida.

10 Esta invención también proporciona otro procedimiento
para la preparación de compuestos de fórmula (I), que consis-
te en alquilar un compuesto de fórmula (VII):



20 donde las variables son las definidas en la fórmula (V),
mediante reacciones de sustitución convencionales con R_5L ,
donde R_5 es el definido en la fórmula (I) y L es un buen
grupo saliente; y después, si es necesario, en el compuesto
así formado, convertir Y cuando es $-C\equiv C-$ en $-CH=CH-$ e Y quan-
do es hidroxí protegido en hidroxí. En estas reacciones, pue-
de ser necesario convertir primero el compuesto de fórmula
25 (VII) en una sal de metal alcalino en la posición 10 (numera-
ción de la prostaglandina).

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse por
ciclación de un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

1
5 donde los grupos variables son los definidos anteriormente y después, si se desea o es necesario, convertir Y, R₁ o R₃ en el compuesto así formado en otros grupos Y, R₁ o R₃ distintos.

10 Cuando R₁ es hidrógeno en el compuesto de fórmula (VIII), entonces la ciclación puede llevarse a cabo adecuadamente en condiciones acuosas a pH ácido, por ejemplo en solución acuosa de un ácido al 25 %.

15 Estos compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por reacción de una sal de fórmula M⁺CN⁻X, donde M⁺ es un ion metálico y X es O o S, con un compuesto de fórmula (VI), donde n, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos anteriormente. La sal metálica así obtenida puede convertirse en el ácido (VIII) con un ácido mineral. Adecuadamente M⁺ es un ion sodio o potasio y preferiblemente un ion potasio.

20 Cuando R₁ es distinto de hidrógeno, el compuesto de fórmula (VIII) se forma convenientemente in situ durante la conversión de un compuesto de fórmula (VI) en el correspondiente compuesto de fórmula (VII), por reacción con M⁺CN⁻X, lo que constituye un segundo procedimiento preferido de esta
25 invención. Esta conversión puede realizarse adecuadamente empleando un hidrocloreuro del compuesto de fórmula (VI) y haciendo reaccionar esta sal con M⁺CN⁻X en solución acuosa a reflujo o en diclorometano acuoso con un catalizador de trans
30 ferencia de fases.

1 Cuando los dos grupos R_1 de los compuestos de fórmula (V) y (VIII) son distintos de hidrógeno, son preferiblemente el mismo grupo.

5 La conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) donde R_1 es alterado, cuando se desea o es necesario, puede conseguirse por métodos convencionales, por ejemplo por reacciones convencionales de esterificación y/o desesterificación.

10 Análogamente, en un compuesto formado por ciclación de un compuesto de fórmula (V) donde Y es $-C\equiv C-$ y/o R_3 es hidroxil protegido y que por lo tanto no es de fórmula (I), R_1 puede ser convertido en otro grupo R_1 en la forma descrita. Análogamente, en un compuesto formado por alquilación de un compuesto de fórmula (VIII) donde Y es $-C\equiv C-$ y/o R_3 es hidroxil protegido, R_1 también puede ser modificado de la misma forma.

15 Cuando Y en los productos anteriores de ciclación y alquilación es $-C\equiv C-$, estos compuestos pueden ser reducidos a compuestos de fórmula (I) por métodos convencionales. Adecuadamente esta reacción se lleva a cabo por hidrogenación catalítica, por ejemplo por catálisis de Lindlar.

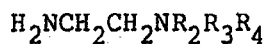
20 Cuando R_3 en estos productos es hidroxil protegido, los compuestos de fórmula (I) pueden ser producidos por reacciones convencionales de desprotección. Por ejemplo, cuando R_3 es un grupo bencilo, el grupo bencilo puede ser fácilmente separado por hidrólisis ácida.

25 Así, puede verse que estos productos "hidroxil protegido" y "alquilenileno" son útiles intermediarios en la preparación de los correspondientes compuestos "hidroxil libre" y
30 "alquilenileno" de fórmula (I).

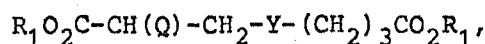
1 Asimismo, cuando un compuesto de fórmula (I) contiene uno o varios átomos de hidrógeno ácido, pueden prepararse las sales del mismo de forma convencional, por ejemplo por reacción del compuesto de fórmula (I) con la base requerida.

5 Preparación de los compuestos intermedios

 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IX):



10 con un compuesto de fórmula (X):



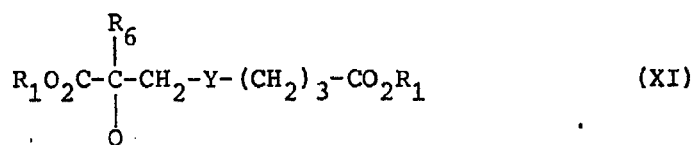
 donde los grupos variables son los definidos anteriormente y Q es un buen grupo saliente.

15 Adecuadamente Q es tosilato o un haluro o un grupo fácilmente desplazable similar. Preferiblemente Q es bromuro.

 Esta reacción de desplazamiento tiene lugar en condiciones convencionales, por ejemplo en un disolvente orgánico en presencia de una base. La reacción puede llevarse a cabo adecuadamente en hexametilfosforamida, en presencia de carbonato sódico y yoduro sódico, a la temperatura ambiente o más baja.

20 Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse de forma conocida.

25 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse adecuadamente por desacilación del correspondiente compuesto de fórmula (XI):

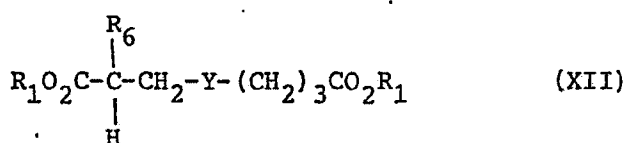


30

1 donde R₆ es un grupo acilo que contiene hasta 6 átomos de carbono (preferiblemente acetilo).

5 Esta desacilación puede realizarse convenientemente por reacción con una suspensión de hidróxido bórico anhidro en alcohol a 0°C.

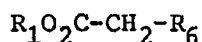
Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse por sustitución del correspondiente compuesto de fórmula (XII):



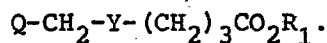
con un buen grupo saliente.

15 Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente orgánico como tetrahidrofurano, en presencia de una base fuerte como hidruro sódico. Cuando Q es bromuro en el compuesto deseado de fórmula (XI), la reacción se lleva adecuadamente a cabo con bromo disuelto en un disolvente orgánico adecuado como diclorometano, a la temperatura ambiente o más baja.

20 Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser preparados a partir de los compuestos de fórmula (XIII):

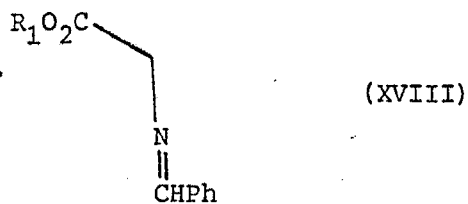


por alquilación de los mismos con un compuesto de fórmula (XIV):

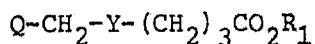


Esta reacción de alquilación puede llevarse a cabo por métodos convencionales, por ejemplo en un disolvente orgánico en presencia de una base fuerte, como hidruro sódico, a la temperatura ambiente o más baja.

30 Se cree que los compuestos de fórmula (VI) donde Y es -C≡C- y los compuestos de fórmula (VI) donde Y es -CH=CH-

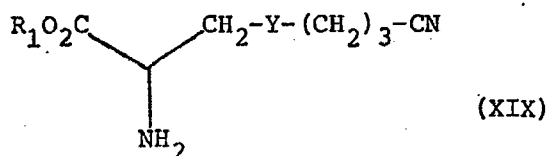


5 con un compuesto de fórmula (XIV):



(definido anteriormente) en la forma habitual para estas reacciones de alquilación, por ejemplo como se ha descrito antes.

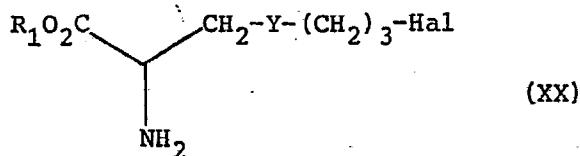
10 En una variación de esta vía de síntesis alternativa, los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse por hidrólisis del correspondiente nitrilo de fórmula (XIX):



para dar un compuesto de fórmula (XV) donde ambos grupos R_1 son hidrógeno y después, si se desea o es necesario, esterificar estos grupos hidrógeno R_1 .

20 La hidrólisis puede llevarse a cabo de forma conocida para estas reacciones.

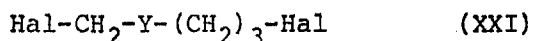
Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XX):



donde Hal es un haluro, preferiblemente bromuro, con un cianuro inorgánico, como NaCN, en un disolvente orgánico como dimetilsulfóxido.

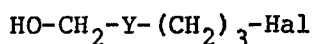
30 A su vez, los compuestos de fórmula (XX) pueden ser

1 preparados por sustitución de un compuesto de fórmula (XVIII)
antes definido con un compuesto de fórmula (XXI):

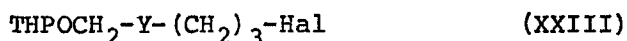


(donde los dos átomos de halógeno no son necesariamente
5 iguales), de forma conocida como aquí se ha descrito.

Los compuestos de fórmula (XXI) se preparan adecua-
damente por halogenación de un compuesto de fórmula (XXII):

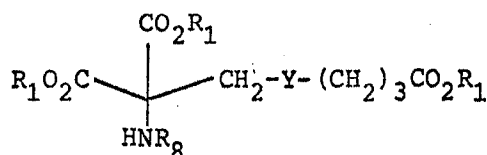


(por ejemplo por reacción con PBr_3) que a su vez es prepara-
do adecuadamente a partir de un compuesto de fórmula (XXIII):



donde THP es un radical tetrahidropiraniolo, por escisión
catalizada por ácidos.

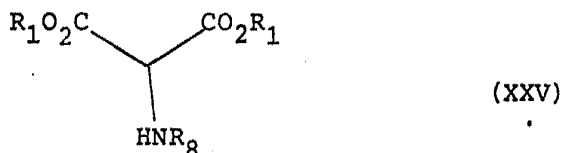
15 En otra variación de la síntesis alternativa, el com-
puesto de fórmula (XV) puede prepararse por hidrólisis y
descarboxilación parcial de un compuesto de fórmula (XXIV):



20 donde R_8 es CHO o COR^1_8 , donde R^1_8 es alquilo C_{1-4} , prefe-
riblemente metilo, y subsiguiente esterificación opcional
de los grupos ácidos CO_2R_1 .

25 Esta hidrólisis y descarboxilación parcial pueden
llevarse a cabo adecuadamente en presencia de un ácido
fuerte.

Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse
por sustitución de un compuesto de fórmula (XXV):



30

1 con un compuesto de fórmula (XIV) antes definido, en la forma habitual.

5 Los compuestos de fórmula (I) presentan útil actividad farmacológica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) presentan actividad contra la secreción de jugos gástricos, por ejemplo actividad antiulcerante, actividad cardiovascular, por ejemplo actividad anti-hipertensora, actividad inhibidora de la agregación de plaquetas, afectan al tracto respiratorio, por ejemplo actividad broncodilatadora y también son activos como anticonceptivos, relajantes de los músculos lisos y anti-arrítmicos.

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

15 En general, puede decirse que los compuestos de fórmula (I) ejercen diversas actividades farmacológicas similares a las de las prostaglandinas naturales, pero que estas actividades suelen ser más selectivas.

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

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

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

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

1 como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

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

15 Para la administración parenteral, las dosis unitarias fluídas se preparan utilizando el compuesto de fórmula (I) y un vehículo estéril. El compuesto, de acuerdo con el vehículo y la concentración utilizados, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. Para preparar las soluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo coadyuvantes como anestésicos locales, preservativos y agentes reguladores del pH. Las suspensiones parenterales se preparan prácticamente de la misma forma pero como el compuesto está suspendido en el vehículo en

20

25

30

1 lugar de estar disuelto, la esterilización no puede reali-
zarse por filtración. El compuesto puede ser esterilizado
exponiéndolo a los vapores de óxido de etileno antes de sus-
penderlo en el vehículo estéril. Es ventajoso incluir en
5 la composición un agente tensoactivo o humectante para fa-
cilitar la distribución uniforme del compuesto.

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

10 Como es práctica común, las composiciones van acom-
pañadas habitualmente de instrucciones escritas o impresas
para uso en el tratamiento médico.

Naturalmente, se observará que la dosis precisa uti-
lizada en el tratamiento de cualquiera de los trastornos
15 antes descritos dependerá del compuesto de fórmula (I) uti-
lizado y también de otros factores como la gravedad del
trastorno en tratamiento.

La invención también proporciona un método de trata-
miento y/o profilaxis de las enfermedades del hombre y de
20 los animales, que consiste en administrar al paciente una
cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I). Normalmen-
te los compuestos se utilizarán en la terapia de las enfer-
medades humanas.

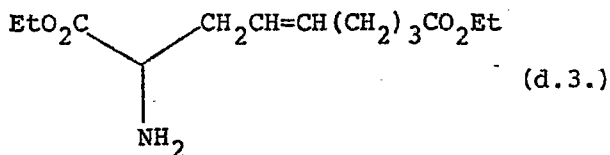
25 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
los compuestos de fórmula (I) y sus propiedades farmacoló-
gicas y las siguientes descripciones ilustran la prepara-
ción de los intermediarios:

1

RMN (CCl₄) τ : 1,7 (s, 1H, N=CH-Ph).

DESCRIPCION 2

5



Se hacen pasar 5 g de 2-(bencilidenamino)-8-etoxicar-
 bonil-oct-4-enoato de etilo (d.1) a través de 50 g de gel
 de sílice lavado con ácido (Merck: Kieselgel 60). Después
 de eluir el benzaldehído con pentano, se obtienen 2,5 g de
 2-amino-8-etoxicarbonil-oct-4-enoato de etilo como aceite
 incoloro por elución con una mezcla de 95 % de éter, 5 % de
 metanol.

10

IR (película) cm⁻¹: 3400, 1660 (NH₂), 1730 (CO₂Et).

15

RMN (CDCl₃) τ : 4,6 (m, 2H, CH=CH)

5,8 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃)

5,9 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃)

6,5 (t, J = 7 Hz, 1H, N-CH)

7,4-8,5 (m ancho, 8H, CH₂CH=CHCH₂CH₂CH₂CO₂Et)

20

8,35 (s, 2H, NH₂)

8,7 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃)

8,7 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃)

De forma similar se prepara el compuesto (d.4), 2-ami-
 no-8-etoxicarbonil-oct-4-inoato de etilo, a partir del com-
 puesto (d.2).

25

IR (película) cm⁻¹: 3400, 1600 (NH₂), 1730 (CO₂Et)

RMN (CDCl₃) τ : 5,8 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃)

5,9 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃)

6,55 (t, J = 7 Hz, 1H, N-CH)

30

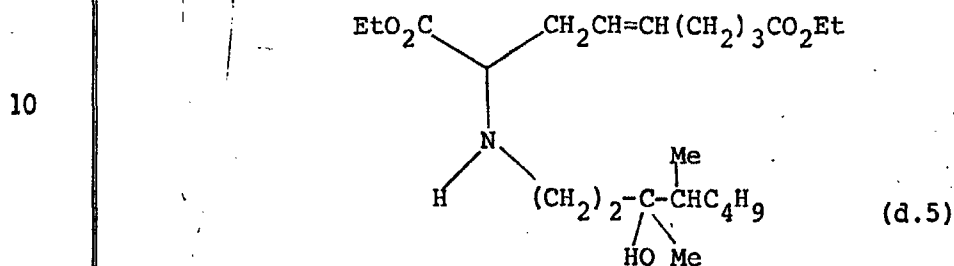
7,4-8,5 (m ancho, 8H, CH₂-C≡C-CH₂CH₂CH₂CO₂Et)

1 8,1 (s, 2H, NH₂)
 8,7 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃)
 8,7 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

Análisis para C₁₃H₂₁NO₄:

5 Calculado : C, 61,16; H, 8,29; N, 5,49 %
 Encontrado: C, 61,11; H, 7,96; N, 5,27 %.

DESCRIPCION 3



15 A una solución de 5,5 g (0,021 moles) de 2-amino-8-
 etoxicarbonil-oct-4-enoato de etilo (d.3) en 20 ml de hexame-
 tilfosforamida se añaden 3,2 g (0,03 moles) de carbonato só-
 dico, 2 g (0,014 moles) de yoduro sódico y 8,17 g (0,023 mo-
 les) de 1-(p-toluensulfonil)-3,4-dimetiloctan-3-ol en 20 ml
20 de hexametilfosforamida y la mezcla resultante se agita a
 la temperatura ambiente durante 70 horas.

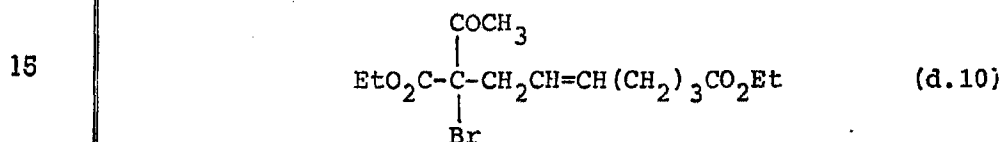
 Después la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de
 agua y se extrae tres veces con 200 ml de éter cada vez.
 Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con
 200 ml de agua y tres veces con 200 ml de una solución sa-
25 turada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y
 se evaporan a vacío para dar 11 g de un aceite naranja. Es-
 te se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice empleando
 cloroformo como eluyente para dar 4,1 g de 8-etoxicarbonil-
30 2-[N-(3'-hidroxi-3'-metil-4'-metil-n-octil)amino]oct-4-enoa-
 to de etilo en forma de aceite amarillo.

1 la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una ho-
ra. Después se añaden 1,6 g (0,01) moles de yoduro sódico a
la mezcla seguido de la adición gota a gota de 23,5 g (0,1
5 moles) de 7-bromo-hept-5-enoato de etilo en 100 ml de tetra-
hidrofurano seco. La mezcla se agita durante 24 horas a la
temperatura ambiente.

La mezcla se reparte entre agua y éter. La solución
etérea se lava dos veces con 200 ml de salmuera cada vez,
se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar
10 24 g de 9-oxo-8-etoxicarbonil-dec-5-enoato de etilo en for-
ma de aceite incoloro.

RMN (CDCl₃) τ : 7,8 (s, 3H, CH₃CO).

DESCRIPCION 5



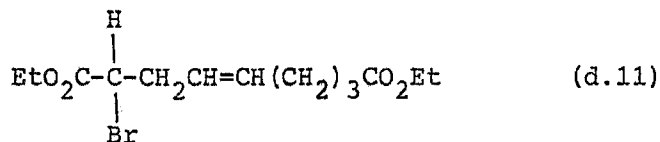
Se añaden 24 g (0,088 moles) de 9-oxo-8-etoxicarbonil-
dec-5-enoato de etilo (d.9) en 100 ml de tetrahydrofurano
seco a una suspensión agitada de 3 g (0,1 moles) de hidru-
20 rógeno sódico (dispersión al 80 % en aceite) en 50 ml de tetrahi-
drofurano seco, bajo nitrógeno, a la temperatura ambiente.
La mezcla se agita durante una hora y después se enfría a
-10° empleando un baño de hielo y sal. Después se añaden
rápidamente 2,3 ml (0,09 moles) de bromo en 60 ml de diclo-
25 rometano seco. La mezcla se agita durante 30 minutos y des-
pués se reparte entre agua y éter. La solución etérea se
lava dos veces con 200 ml de salmuera, se seca sobre sulfato
sódico y se evapora a vacío para dar 25 g de un aceite naran-
ja. El aceite se cromatografía en 500 g de gel de sílice
30 empleando cloroformo como eluyente para dar 12,5 g de 9-oxo-

1 8-bromo-8-etoxicarbonil-dec-5-enoato de etilo en forma de
aceite amarillo pálido.

RMN (CDCl₃) τ : 7,6 (s, 3H, CH₃CO).

DESCRIPCION 6

5



10

Se añaden poco a poco 3,06 g (0,018 moles) de hidróxido
bárico anhidro a una solución agitada de 12,5 g (0,036 mo-
les) de 9-oxo-8-bromo-8-etoxicarbonil-dec-5-enoato de etilo
(d.10) en etanol seco a 0°. La suspensión se agita durante
30 minutos. Se filtra la mezcla y el filtrado alcohólico se
reparte en éter y salmuera. La solución etérea se lava dos
veces con 100 ml de salmuera, se seca sobre sulfato sódico
y se evapora a vacío para dar 11 g de un aceite pardo. El
aceite se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice emplean-
do cloroformo como eluyente para dar 8 g de 2-bromo-8-etoxi-
carbonil-oct-4-enoato de etilo en forma de aceite amarillo
pálido.

15

20

IR (película) cm⁻¹: 1730 (CO₂Et)

RMN (CDCl₃) τ : 4,6 (m ancho, 2H, CH=CH)

5,8 (m ancho, 5H, 2 x CO₂CH₂CH₃CH-Br)

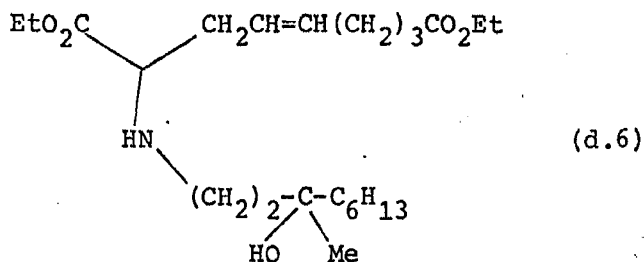
7,15 (m, 2H, CH₂CH=CH).

25

30

DESCRIPCION 7

Vía de síntesis alternativa para (d.6)



10

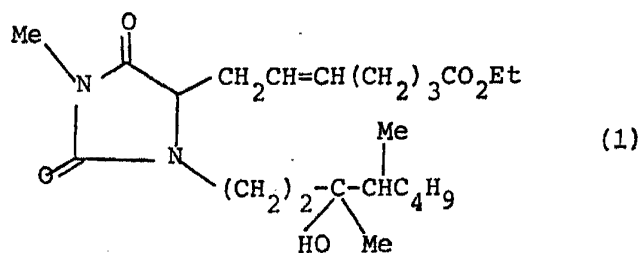
15

Se añaden gota a gota 3,21 g (0,01 moles) de 2-bromo-8-etoxicarbonil-oct-4-enoato de etilo (d.11) en 10 ml de hexametilfosforamida a una solución agitada de 1,73 g (0,01 moles) de 3-hidroxi-3-metilnonilamina en 20 ml de hexametilfosforamida conteniendo 1,6 g (0,015 moles) de carbonato sódico anhidro y 0,16 g (0,001 moles) de yoduro sódico, a -10°. La mezcla se agita entre -10° y 20° durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante 16 horas.

20

La mezcla se reparte en salmuera y éter. El extracto etéreo se lava dos veces con 50 ml de salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar 3,2 g de un aceite pardo. El aceite se cromatografía en 100 g de gel de sílice empleando cloroformo como eluyente para dar 1,2 g de 8-etoxicarbonil-2-[N-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)amino]-oct-4-enoato de etilo en forma de aceite amarillo.

EJEMPLO 1



30

Se calienta a reflujo durante 3 horas 4,1 g (0,01 moles) de 8-etoxicarbonil-2-[N-(3'-hidroxi-3'-metil-4'-metil-octil)-

1 amino]-oct-4-enoato de etilo (d.5) con 0,65 g (0,011 moles),
de isocianato de metilo en 100 ml de tolueno seco. Se evapora
el tolueno a vacío para dar 4 g de un aceite amarillo páli-
do. Este aceite se cromatografía en 150 g de gel de sílice
5 empleando cloroformo como eluyente para dar 3,0 g de 1-(3'-
hidroxi-3'-metil-4'-metil-n-octil)-3-metil-5-(6"-etoxicarbo-
nil-n-hex-2"-enil)hidantoína en forma de aceite amarillo pá-
lido.

IR (cm⁻¹): 3450 (OH),

10

1760, 1700 (-N-C-N-C-)
 || ||
 O O

1730 (CO₂Et)

RMN (CDCl₃) τ: 8,1 a 7,2 (m ancho, 6H, CH₂-CH=CH-CH₂-CO₂H)

7,0 (s, 3H, N-CH₃)

15

6,8 a 6,1 (m ancho, 2H, N-CH₂)

5,9 (q, 2H, CO₂CH₂)

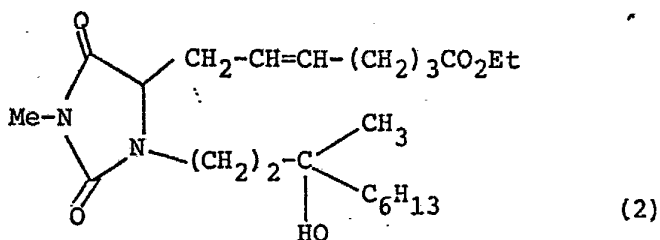
5,9 (t, 1H, N-CH)

4,6 (m ancho, 2H, CH=CH).

20

El compuesto mostrado a continuación se prepara de for-
ma similar a partir de (d.6) (preparado por los métodos de
la Descripción 3 o de la Descripción 7):

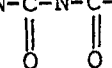
25



1-(3'-Hidroxi-3'-metil-n-octil)-3-metil-5-(6"-etoxicarbonil-
n-hex-2"-enil)-hidantoína

30

IR (película) cm⁻¹: 3450 (OH)

1760, 1700 (-N-C-N-C-)


1730 (CO₂Et)

RMN τ : 4,6 (m ancho, 2H, CH=CH)

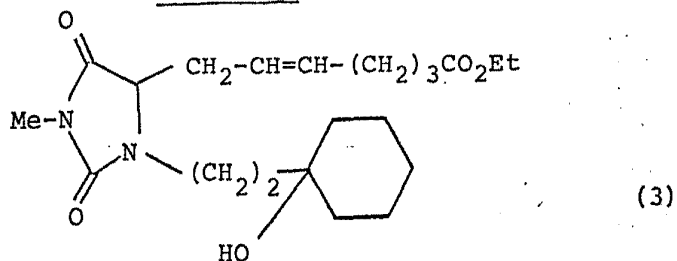
5,9 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃)

5,9 a 6,9 (m ancho, 3H, N-CH₂, N-CH)

7,0 (s, 3H, N-CH₃)

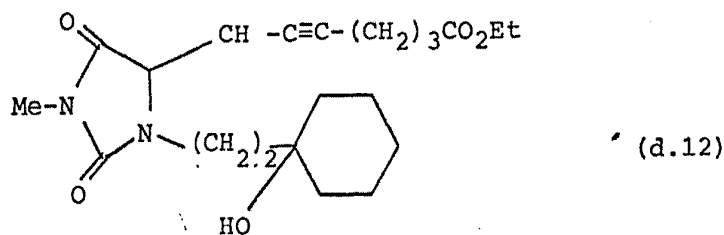
7,2 a 8,2 (m ancho, 6H, CH₂-CH-CH-CH-CH₂-CH₂CO₂Et)

EJEMPLO 2




15
La 1-[2'-(1"-hidroxiciclohexil)etil]-3-metil-5-(6""-eto-
xicarbonil-hex-2""-enil)hidantoína (3) se prepara como sigue:

(a) El compuesto dado a continuación se prepara de for-
ma similar a la del Compuesto 1 del Ejemplo 1.



25
IR (cm⁻¹): 3450 (OH)

1770, 1710 (-N-C-N-C-)


1730 (CO₂Et)

30

1
RMN τ : 5,85 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃)
5,9 a 6,8 (m ancho, 3H, N-CH₂, N-CH)
7,0 (s, 3H, N-CH₃)
7,2 (m, 2H, CH₂-C=C)

5
Espectro de masas: C₂₁H₃₂N₂O₅ (M⁺)

Calculado : 392,2309

Encontrado: 392,2312.

10
(b) Una solución de 0,7 g de 1-[2'-(1"-hidroxiciclohexil)etil]-3-metil-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)hidantofina (d.12) en 20 ml de etanol seco se agrega a una suspensión de 70 mg de paladio al 5 % en carbonato cálcico en 10 ml de etanol conteniendo 0,5 ml de quinolina.

15
La mezcla se hidrogena a la presión atmosférica a 25° durante 5 horas. Se filtra la mezcla a través de kieselguhr y se evapora a vacío. El aceite residual se reparte en éter y ácido clorhídrico 1N. Se separa la fase orgánica, se lava dos veces con 50 ml de salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar un aceite amarillo.
20
Este se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice empleando cloroformo como eluyente para dar 0,4 g de 1-[2'-(1"-hidroxiciclohexil)etil]-3-metil-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)hidantofina en forma de aceite amarillo pálido.

IR (película) cm⁻¹: 3450 (OH)

25
1760, 1700 (-N-C-N-C-)
 || ||
 O O

1730 (CO₂Et)

RMN τ : 4,6 (m ancho, 2H, CH=CH)

5,85 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃)

5,9 a 6,8 (m ancho, 3H, N-CH₂, N-CH)

7,0 (s, 3H, N-CH₃)

30

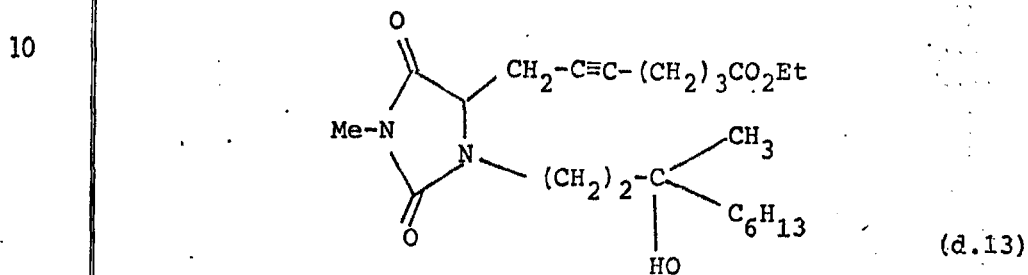
1 Espectro de masas: $C_{21}H_{34}N_2O_5$ (M^+)

Calculado : 394,2467

Encontrado: 394,2474

5 El Compuesto 2 (que también se preparó por el método del Ejemplo 1) se prepara de forma similar, como síntesis alternativa mediante:

(a) La preparación del compuesto indicado a continuación por el método del Ejemplo 1:



y

15 (b) su subsiguiente hidrogenación parcial.

Compuesto (d.13)

IR (película) cm^{-1} : 3450 (OH)

1760, 1700 ($-N-C-N-C-$)
|| ||
O O

20 1730 (CO_2Et)

RMN, τ : 5,85 (q, 2H, $CO_2CH_2CH_3$)

5,9 a 6,9 (m ancho, 3H, N- CH_2 , N-CH)

7,0 (s, 3H, N- CH_3)

7,2 (m, 2H, $CH_2C\equiv C$)

25

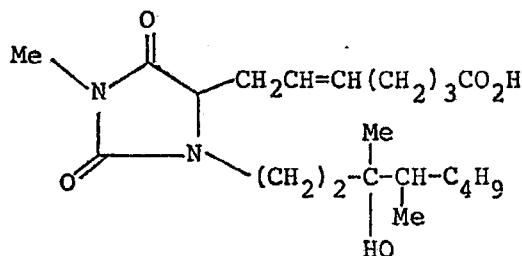
Análisis para $C_{23}H_{33}N_2O_5$:

Calculado : C, 65,38; H, 9,06; N, 6,63 %

Encontrado: C, 65,48; H, 9,09; N, 6,97 %.

30

EJEMPLO 3



(Compuesto 4)

Se calientan a reflujo durante 16 horas 3 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-4'-metil-n-octil)-3-metil-5-(6"-etoxi-carbonil-n-hex-2"-enil)hidantoina (1) con 30 ml de solución acuosa de carbonato potásico al 10 % y 100 ml de etanol. Se evapora el disolvente a vacío y el aceite residual se reparte en éter y agua. La fase acuosa se acidula hasta pH 3 con HCl 5N y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 2,2 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-4'-metil-n-octil)-3-metil-5-(6"-carboxi-n-hex-2"-enil)hidantoina en forma de aceite amarillo pálido.

IR (cm^{-1}): 3600 a 2500 (CO_2H , OH)

1760, 1730 (ancho) ($-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$; CO_2H)

RMN (CDCl_3) τ : 8,1 a 7,3 (m ancho, 6H, $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$)

7,0 (s, 3H, N- CH_3)

6,8 a 6,1 (m ancho, 2H, N- CH_2)

5,9 (t, 1H, N-CH)

4,6 (m ancho, 2H, CH=CH)

3,9 (s ancho, 2H, OH, CO_2H)

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

1 Calculado : 378,2519
 Encontrado: 378,2480.

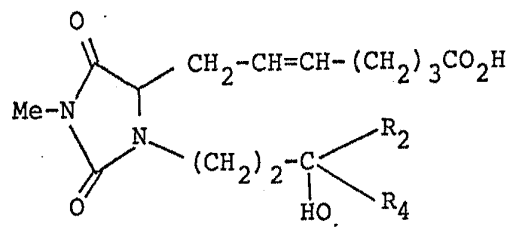
Análisis para $C_{21}H_{36}N_2O_5$:

5 Calculado : C, 63,61; H, 9,15; N, 7,06 %

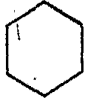
Encontrado: C, 63,35; H, 9,44; N, 7,17 %.

Los compuestos mostrados en la Tabla III se prepararon de forma similar a partir de los compuestos (2) y (3) respectivamente.

TABLA III



15

Compuesto n°	R ₂	R ₄
5	Me	C ₆ H ₁₃
6		

20 Compuesto 5

IR (película) cm^{-1} : 3700 a 2500 (CO₂H; OH)
 1770, 1730 (ancha) (-N-C(=O)-N-C(=O)-; CO₂H)

25 RMN (CDCl₃) τ : 3,3 (s ancho, 2H, OH, CO₂H)
 4,5 (m ancho, 2H, CH=CH)
 5,9 (t, 1H, N-CH)
 6,1 a 6,8 (m ancho, 2H, N-CH₂)
 7,0 (s, 3H, N-CH₃)
 7,2 a 8,1 (m ancho, 6H, CH₂CH=CHCH₂, CH₂CO₂H)

30 Espectro de masas: $C_{21}H_{34}N_2O_4$ ($M^+ - H_2O$)

Calculado : 378,2519

Encontrado : 378,2531

Compuesto 6

IR (película) cm^{-1} : 3700 a 2500 (CO_2H ; OH)

1770, 1730 (ancho) ($-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$; CO_2H)

RMN, τ : 3,6 (s ancho, 2H, CHCO_2H)

4,6 (m ancho, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$)

5,9 (t, 1H, N-CH)

6,1 a 6,8 (m ancho, 2H, N- CH_2)

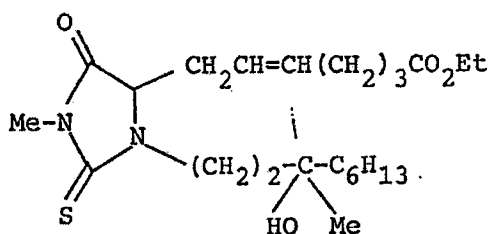
7,0 (s, 3H, N- CH_3)

Espectro de masas: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado : 366,2155

Encontrado: 366,2140.

EJEMPLO 4



Se calientan a reflujo durante 3 horas 7,6 g de 8-etoxi-carbonil-2-[N-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil) amino]-oct-4-enoato de etilo (d.12) con 1,35 g de isotiocianato de metilo en 150 ml de tolueno seco. El tolueno se evapora a vacío para dar un aceite amarillo. Este se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice empleando cloroformo como eluyente para dar 3 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-5-(6"-etoxicarbonil-n-hex-2"-enil)-2-tiohidantoína como aceite amarillo.

IR (película) cm^{-1} : 3450 (OH)

1 la Tabla B.

TABLA B

	<u>Compuesto n°</u>	<u>Actividad (µg/ml) por adminis- tración con aerosol</u>
5	4	0,5
	5	1

Actividad anti-agregadora de plaquetas

Se examinó la capacidad de los compuestos para inhibir la agregación de plaquetas inducida in vitro por el colágeno en plasma humano rico en plaquetas. Los resultados se encuentran en la Tabla C.

10

TABLA C

	<u>Compuesto n°</u>	<u>CI₅₀ (µM) contra la agregación inducida por colágeno</u>
15	4	28
	5	22

Actividad anti-ulcerante

Método

La actividad anti-ulcerante fué determinada por la inhibición de los daños gástricos producidos por la indometacina en la rata, de acuerdo con el método de Eleghe (1974) Israeli J.Med.Sci. 10, 1451. Las ratas se mantuvieron en ayunas durante una noche, recibieron 15 mg/kg de indometacina por vía subcutánea y se sacrificaron 4 horas más tarde. Los estómagos se volvieron a hinchar con solución salina normal, se cortaron a lo largo de la línea de curvatura mayor, se abrieron y se clasificaron los daños gástricos mediante el siguiente sistema.

20

25

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

30

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

1 Puntuación 7-9 - de acuerdo con la profundidad de la herida gástrica.

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

10 En comparación con el tratamiento con el vehículo solamente, el compuesto 4 presentó una puntuación media reducida en el ensayo contra la úlcera y por lo tanto ejerce una significativa actividad anti-ulcerante.

15 Control con vehículo: puntuación media + E.T. de la media: 4,14 ± 0,59.

Ensayo: Puntuación media ± E.T. de la media: 0,43 ± 0,20 (p < 0,01).

20 Actividad anti-arrítmica

Se determinó la capacidad del compuesto 5 para aumentar el voltaje requerido para producir arritmia en la electroestimulación del ventrículo derecho de cobayas anestesiados. Los resultados se encuentran en la Tabla D.

25

TABLA D

<u>Compuesto núm.</u>	<u>Dosis, mg/kg I.d.</u>	<u>% de aumento del voltaje ± ETM</u>
5	32,0	43,0 ± 7,0 (p < 0,5)

Ensayos comparativos

30

El ensayo de la actividad broncodilatadora utilizada en

1 el Método 1 "Actividad broncodilatadora", se empleó con 3
animales experimentales para realizar la comparación del
Compuesto 5 con el compuesto 5-(6-carboxihexil)-1-(3-hidro-
5 xi-4,4-dimetiloctil)hidantoína (A) subrayado en la patente
alemana publicada n° 2.724.948 por su actividad contra la
broncoconstricción. Los resultados se encuentran en la Ta-
bla E.

TABLA E

<u>Compuesto</u>	<u>DE₅₀ (media)</u> <u>µg/kg, i.v.</u>
5	1,2
A	24,6

15 Estos resultados demuestran claramente que el Compuesto
5 es por lo menos un orden de magnitud más potente que el
Compuesto A como broncodilatador.

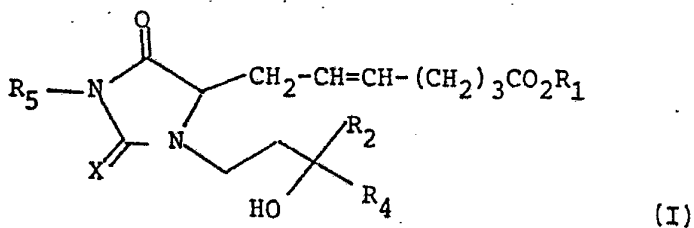
Toxicidad

Durante los ensayos registrados en lo que antecede no
se observó ningún efecto tóxico.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-
rivados de hidantoína de fórmula I:



30

1 donde

X es O o S;

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

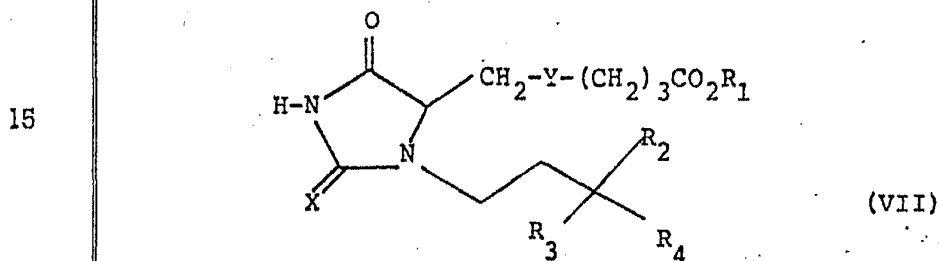
5 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₄ es alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₆) o

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

10 R₅ es alquilo C₁₋₆;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



20 donde Y es -CH=CH- o -C=C-; R₃ es hidroxí o hidroxí protegido y los grupos restantes son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula R₅L, donde R₅ es el definido anteriormente y L es un buen grupo saliente, y después, si es necesario en el compuesto así formado convertir Y, cuando es -C≡- en -CH=CH- y R₃, cuando es hidroxí protegido en hidroxí.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde X es O.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2 donde R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

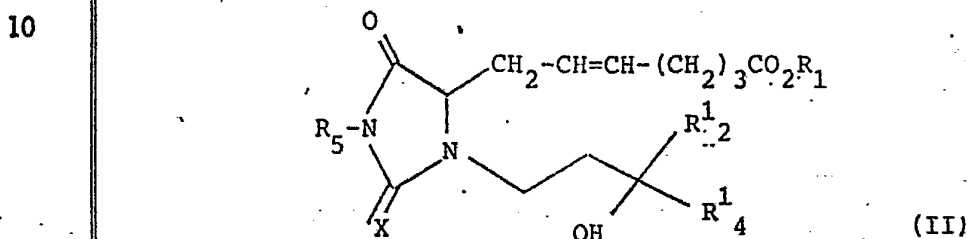
30 4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₂ es hidrógeno, metilo o etilo.

1 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 4, donde R_4 es un grupo alquilo C_{4-9} .

5 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 4, donde R_4 es un radical cicloalquilo C_{5-8} o
un grupo cicloalquil(C_{5-8})-alquilo(C_{1-6}).

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 6, donde R_5 es un grupo metilo o etilo.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto obtenido es



15 donde

X , R_1 y R_5 son los definidos en la reivindicación 1;

R^1_2 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^1_4 es alquilo C_{1-9} ;

y sus sales

20 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde
 X es 0.

10. Un procedimiento según las reivindicaciones 8 o 9
donde R^1_2 es metilo.

25 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 8 a 10, donde R^1_4 es n-pentilo, n-hexilo o n-hep-
tilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, don-
de R^1_4 es hexilo de cadena lineal.

30 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 8 a 10, donde R^1_4 es un grupo $CH(CH_3)R^1_2$ o $C(CH_3)$

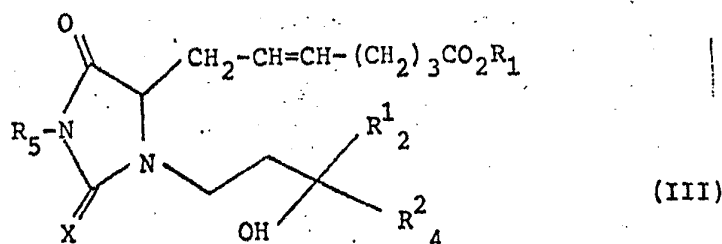
1 $2R^1_7$ y R^1_7 es butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal.

14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, donde R_5 es metilo.

5 15. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-3-metil-5-(6"-carboxi-n-hex-2"-enil)hidantoína.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es 1-(3'-hidroxi-3'-metil-4'-metil-n-octil)-3-metil-5-(6"-carboxi-n-hex-2"-enil)hidantoína.

10 17. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es:

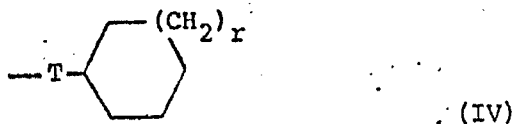


donde

X, R_1 y R_5 son los definidos en la reivindicación 1;

R^1_2 es hidrógeno, metilo o etilo y

20 R^2_4 es un grupo de fórmula (IV):



donde

25 T es un enlace o un grupo alquileno C_{1-6} , que puede ser de cadena lineal o estar ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo átomo de carbono o en átomos diferentes y r es un número de 0 a 3;

30 y sales del mismo.

18. Un procedimiento según la reivindicación 17, don-

1 de X es 0.

19. Un procedimiento según las reivindicaciones 17 o 18, donde R^1_2 es metilo.

5 20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde T es un grupo $-(CH_2)_q$ donde q es un número de 0 a 4.

21. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, donde r es 1.

10 22. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_2 y R_4 unidos con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquilo C_{5-8} .

23. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde R_2 y R_4 unidos con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo ciclohexilo.

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

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

Madrid, 31 de Agosto de 1.979

BERNARDO UNGRIA

25

30