

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 40960

Kl. 12 p, 9

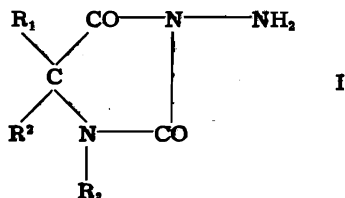
J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania podstawionych 3-aminohydantoin

Patent trwa od dnia 14 lutego 1955 r.

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych, dantoiny, mianowicie 5,5-dwupodstawionych farmakodynamicznie czynnych pochodnych 3-aminohydantoin o wzorze ogólnym:



w którym R_1 i R_2 oznaczają te same lub różne reszty węglowodorowe, ewentualnie przerwane przez O albo S i (albo) w ewentualnych aromatycznych rdzeniach podstawione chłorcem, które to reszty mogą być także połączone ze sobą,

a R_3 — wódór albo niskocząsteczkową resztę alkilową.

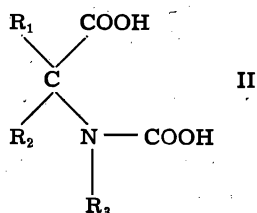
Stwierdzono, że związki te posiadają silne działanie moczopędne.

5,5-dwupodstawionych 3-aminohydantoin dotąd nieznano. K. Schlögl i G. Korger [Monatshfte für Chemie 82, 799—814 (1951)] przeprowadzili C-jednopodstawione glicyno-N-karbo-nodwuestry przez traktowanie hydrazyną w związki rozpuszczalne w alkaliach, uważane początkowo jako C-podstawione as-trójazynodiony. Później K. Schlögl, J. Derkosch i E. Wawersich [ibidem 85, 607—626 (1954)] mogli wykazać że jeśli chodzi o wspomniane produkty

reakcji to są one prawdopodobnie 5-jednopodstawionymi 3-aminohydantoinami. Wspomniani autorzy ani nie podali właściwości farmakologicznych wytworzonych związków, ani też nie wskazali na możliwość farmakologicznego ich zastosowania. Tym większą niespodzianką było stwierdzenie, że 5,5-dwupodstawione 3-aminohydantoiny według określonego

powyżej ogólnego wzoru posiadają właśnie wspomniane działanie moczopędne.

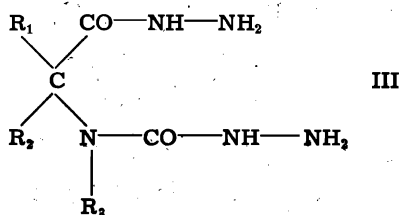
Nowe 5,5-dwupodstawione 3-aminohydantoiny można wytworzyć znanym sposobem jeżeli zdolną do reakcji, czynną pochodną jednohydrazidu C, C-dwupodstawionego kwasu glicyno-N-karbonowego o ogólnym wzorze:



w którym R_1 , R_2 i R_3 posiadają znaczenie podane powyżej, poddawać obróbce powodującej zamknięcie pierścienia, zwłaszcza ogrzewaniu, w obecności lub bez rozpuszczalników. Można przy tym stosować jednohydrazydy posiadające resztę hydrazynową bądź przy grupie karboksylowej związanej z węglem, bądź przy

grupie karboksylowej związanej z azotem, przy czym końcowy atom azotu hydrazidu może ewentualnie także posiadać podstawniki dające się łatwo odszczepić.

Można wreszcie stosować również dwuhydrazyd o ogólnym wzorze:



w którym R_1 , R_2 i R_3 posiadają znaczenie podane powyżej, przy czym ogrzewa się go w wodnej zawieszynie albo w rozpuszczalniku. Wydzielającą się przy ogrzewaniu hydrazynę usuwa się przez oddestylowanie z wodą. Stosowane do tego celu dwuhydrazydy otrzymuje się na przykład przez ogrzewanie dwuestrów C, C-dwupodstawionych kwasów glicyno-N-karbonowych z nadmiarem hydrazyny w roztworze alkoholowym.

Według innej postaci wykonania sposobu ogrzewa się estry jednohydrazydów C, C-dwupodstawionych kwasów glicyno-N-karbonowych aż do całkowitego odszczepienia się oksywiązku związanego w estrze. Stosowane w sposobie tym jako materiały wyjściowe estry jednohydrazydów C, C-dwupodstawionych kwasów glicyno-N-karbonowych otrzymuje się na przykład działając na odpowiednie dwuestry w temperaturze pokojowej albo tylko w umiarkowanie podwyższonej, hydrazyną w alkoholowym roztworze.

Zamiast przytoczonych hydrazydów i estrów wchodzą w grę jako materiały wyjściowe rów-

nież na przykład nitryle jednohydrazydów C, C-dwupodstawionych kwasów glicyno-N-karbonowych.

Zamiast gotowania w wodzie lub ogrzewania do wyższych temperatur można też, w celu zamknięcia pierścienia ogrzewać materiały wyjściowe w środowisku kwaśnym albo alkalicznym. Można na przykład gotować C, C-dwupodstawioną N-benzylidenohydrazynokarbonyloglicynę w roztworze kwasu octowego, zawierającym kwas solny. W przytoczonym przykładzie końcowy atom azotu grupy hydrazydowej posiada resztę benzylidenową. Jako dalszy przykład podstawników grupy hydrazydowej łatwo dających się odszczepić można wymienić resztę izopropylidenową. Podstawniki te odszczepiają się przy zamknięciu pierścienia, zwłaszcza gdy ono następuje przez gotowanie w wodzie albo wodnych roztworach kwasów. Stosowane do wytwarzania dwuhydrazydów i estrów jednohydrazydów wspomniane dwuestry C, C-dwupodstawionych kwasów glicyno-N-karbonowych można wytworzyć, stosując na przykład jako materiał wyjściowy

ketony w ogólnym wzorze $R_1 - CO - R_2$, tak, że łatwo dostępne ketony stanowią materiał wyjściowy do wytwarzania licznych dwupodstawionych 3-aminohydantoin według wynalazku. Tego rodzaju ketony można na przykład przeprowadzić najpierw w nityle C, C-dwupodstawionych glicyn, a te w odpowiednie estry, które w reakcji z estrami kwasu chloromrówkowego dają żądane dwuestry C, C-dwupodstawionych kwasów glicyno-N-karbo- nowych. Estry C, C-dwupodstawionych glicyn można także otrzymać, jeżeli przeprowadzić ketony w znany sposób (por. np. Org. Synth. 20, 42) w odpowiednie hydantoiny, a te roz- czepić i otrzymane aminokwasy zestryfikować. Do wytworzenia bezpośrednich materiałów wyjściowych dla takich 5,5-dwupodstawionych 3-aminohydantoin, którym nie odpowiadają łatwo dostępne ketony $R_1 - CO - R_2$, można stosować C, C-dwupodstawione cyjanoacetamidy, które według Errera przeprowadza się w dwupodstawione hydantoiny przez przegrupowanie Hoffmana z jednoczesnym zamknię- ciem pierścienia. Reakcja ta daje liczne możli- wości odmian pod względem reszt R_1 i R_2 .

Inne możliwości wytwarzania materiałów wyjściowych wynikają z innych znanych syn- tez α -aminokwasów, opisanych w literaturze.

Przytoczone niżej przykłady wyjaśniają bli- żej sposób wytwarzania nowych związków, nie ograniczając zakresu sposobu. Części oznaczają części wagowe, o ile nie zaznaczono wyraźnie, że rozchodzi się o części objętościowe. Części wagowe mają się do części objętościowych jak g do cm³.

Przykład I. Roztwór 20,3 części estru etylowego kwasu N-karboetoksy- α -aminoizo- masłowego i 50 części wodzianu hydrazyny w 200 częściach objętościowych absolutnego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin.

Alkohol odparowuje się, pozostałość rozpusz- cza w 500 częściach objętościowych destylowa- nej wody i roztwór zagęszcza do 50 części obję- tościowych przez odparowanie wody pod nor- malnym ciśnieniem. Przy oziębianiu krystaliz- uje 5,5-dwumetylo-3-aminohydantoina w po- staci bezbarwnych kryształów. Temperatura topnienia substancji przekrystalizowanej z wo- dy wynosi 184°C.

Przykład II. Roztwór 24,5 części estru etylowego kwasu N-karboetoksy- α -amino- α -izo- butylopropionowego (t. w. 150—153°C pod ciś- nieniem 20 mm) i 50 części wodzianu hydra- zyny w 200 częściach objętościowych absolut-

nego alkoholu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie odpa- rowuje się alkohol, pozostałość rozpuszcza w 500 częściach objętościowych destylowanej wody i roztwór zagęszcza do około 50 części objętościowych przez odparowanie wody pod normalnym ciśnieniem. Podczas oziębiania kry- stalizuje 5-metylo-5-izobutylo-3-aminohydanto- ina w postaci bezbarwnych kryształów. Tempe- ratura topnienia związku po przekrystalizowa- niu z rozcieńczonego metanolu wynosi 171°C.

Przykład III. Roztwór 23,1 części estru etylowego kwasu N-karboetoksy- α -amino- α -ety- lomasłowego (t. w. 138—140°C pod ciśnieniem 21 mm) i 50 części wodzianu hydrazyny w 200 częściach objętościowych absolutnego etanolu ogrzewa się w ciągu 30 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się alkohol, po- zostałość zawiesza w 500 częściach objętościo- wych wody destylowanej i roztwór zagęszcza do około 50 części objętościowych odparowu- jąc wodę pod normalnym ciśnieniem. Przy oziębieniu krystalizuje 5,5-dwuetylo-3-amino- hydantoina w postaci bezbarwnych kryształów. Temperatura topnienia związku przekrystalizo- wanego z rozcieńczonego alkoholu etylowego wynosi 178—180°C.

Przykład IV. Roztwór 25,9 części estru etylowego kwasu N-karboetoksy- α -amino- α -bu- tylomasłowego (t. w. 160—162°C pod ciśnie- niem 20 mm) i 50 części wodzianu hydrazyny w 200 częściach objętościowych absolutnego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodni- cą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie od- parowuje się alkohol, pozostałość zawiesza w 500 częściach, objętościowych wody destylo- wanej i zagęszcza do objętości około 70 czę- ści objętościowych przez odparowanie wody pod ciśnieniem normalnym. Przy oziębianiu kry- stalizuje 5-etylo-5-n-butylo-3-aminohydantoina w postaci bezbarwnych kryształów, która po przekrystalizowaniu z wody topi się w tempe- raturze 143—144°C.

Przykład V. Roztwór 27,3 części estru etylowego kwasu N-karboetoksy-n-heksylo- α - aminopropionowego (t. w. 180—181°C pod ciś- nieniem 22 mm) i 65 części wodzianu hydraz- yny w 175 częściach absolutnego alkoholu me- tylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość zawiesza w 750 częściach objętościowych wody destylowanej i przez odparowanie wody pod normalnym ciś- nieniem zagęszcza do około 55 części objętoś-

ciowych. Przy oziębieniu krystalizuje 5-metylo-5-n-heksylo-3-aminohydantoina w postaci bezbarwnych kryształów. Związek po przekryształizowaniu z alkoholu etylowego topi się w temperaturze 136°C.

Przykład VI. Roztwór 24,3 części estru etylowego kwasu N-karboetoksy-1-aminocykloheksanowęglowego (otrzymanego z estru etylowego kwasu 1-aminocykloheksanowęglowego o temperaturze wrzenia 100°C pod ciśnieniem 14 mm przez traktowanie estru etylowym kwasu chloromrówkowego w chloroformie, przy wstrząsaniu z rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego) i 60 części wodzianu hydrazyny w 200 częściach objętościowych absolutnego alkoholu etylowego ogrzewa się w ciągu 30 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się alkohol etylowy, pozostałość zawieszają w 500 częściach objętościowych wody destylowanej i podgrzewa do wrzenia, przy czym zwolna następuje całkowite rozpuszczenie dwuhydrazidu. Przez odparowanie wody pod normalnym ciśnieniem zagęszcza się roztwór do około 60 części objętościowych. Po oziębieniu oddziela się 5,5-pięciometyleno-3-aminohydantoinę i przekryształowuje z alkoholu etylowego.

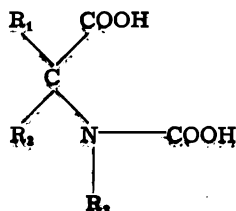
Przykład VII. Roztwór 23,9 części estru metylowego kwasu N-karboetoksy- α -amino- α -benzylpropionowego o temperaturze topnienia 45°C, albo 26,7 części estru etylowego kwasu N-karboetoksy- α -amino- α -benzylpropionowego i 60 części wodzianu hydrazyny w 200 częściach objętościowych absolutnego alkoholu etylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika zawieszają się pozostałość w 1000 częściach objętościowych wody i zagęszcza całość przez odparowanie wody pod normalnym ciśnieniem do około 80 części objętościowych. Po oziębieniu odsączają się wytrąconą 5-metylo-5-benzyl-3-aminohydantoinę i przekryształowuje z alkoholu etylowego.

W podobny sposób można wytworzyć następujące związki:

	temperatura topnienia w °C
5-metylo-5-etylo-3-aminohydantoinę	157°
5-metylo-5-n-propylo-3-aminohydantoinę	137°
5-etylo-5-n-amyle-3-aminohydantoinę	140°
5-metylo-5-cyklopropyle-3-aminohydantoinę	160°
5-metylo-5-fenyle-3-aminohydantoinę	166°
5-etylo-5-fenyle-3-aminohydantoinę	146°
5,5-dwufenyle-3-aminohydantoinę	188°
5-metylo-5-allylo-3-aminohydantoinę	
5-etylo-5-cykloheksenyle-3-aminohydantoinę	
5-metylo-5-(p-chlorofenyle)-3-aminohydantoinę	
5-metylo-5-(p-metoksyfenyle)-3-aminohydantoinę	
5-metylo-5-fenoksyetylo-3-aminohydantoinę	
5-etylo-5-metylamerkaptoetylo-3-aminohydantoinę	
5-metylo-5-II rz. butyle-3-aminohydantoinę	
1,5-dwumetylo-5-metylo-3-aminohydantoinę	
1,5-dwumetylo-5-izobutyle-3-aminohydantoinę	
1,5-dwumetylo-5-fenyle-3-aminohydantoinę	
1-metylo-5,5-czterometyleno-3-aminohydantoinę	

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania podstawionych 3-aminohydantoin znamieny tym, że jednohydrazyd C, C-dwupodstawionego kwasu glicyno-N-karbonowego, posiadający resztę hydrazynową bądź przy grupie karboksylowej związanej z węglem, bądź przy grupie karboksylowej związanej z azotem, o wzorze ogólnym:



w którym R_1 i R_2 oznaczają te same albo różne reszty węglowodorowe, ewentualnie przerwane przez O albo S i (albo) podstawione w ewentualnych aromatycznych rdzeniach chłorcem, które to reszty mogą być także ze sobą połączone,

a R_3 — wodór albo niskocząsteczkową resztę alkilową, lub zdolną do reakcji pochodną takiego jednohydrydu, zwłaszcza estry, albo też dwuhydra-

zyd wspomnianego kwasu, przy czym końcowy atom azotu hydrydu może ewentualnie także posiadać dający się łatwo odszczepić podstawnik, poddaje się, w obecności rozpuszczalnika, lub bez rozpuszczalnika, działaniu takich warunków, w których następuje zamknięcie pierścienia, zwłaszcza działaniu podwyższonej temperatury, na przykład przez ogrzewanie w wodzie.

J. R. Geigy A. G.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych