

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 583**

51 Int. Cl.:
C07D 233/72 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08015840 .5**
96 Fecha de presentación: **09.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2003122**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Procedimiento para la producción de 5-hidroxi-1-metilhidantoína**

30 Prioridad:
10.04.2002 JP 2002107533

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-2 HIRANOMACHI 2-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP

72 Inventor/es:
Okamoto, Kaoru;
Nishimura, Naoharu y
Ishii, Akira

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 583 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de 5-hidroxi-1-metilhidantoína.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona (a partir de ahora, mencionado como 5-hidroxi-1-metilhidantoína).

Técnica antecedente

10 Se ha sabido que la 5-hidroxi-1-metilhidantoína es útil como regulador del crecimiento vegetal (patente japonesa abierta a inspección pública N° Sho-57-114578), agente hipoglucémico, diurético (patente japonesa abierta a inspección pública N° Sho-60-188373), agente hipolipémico (patente japonesa abierta a inspección pública N° Sho-62-45525), agente de mejora para la función renal (patente japonesa abierta a inspección pública N° Hei-03-72463), agente eliminador para el oxígeno activo y los radicales libres (patente japonesa abierta a inspección pública N° Hei-09-227377), agente terapéutico para vasculitis resistente a tratamiento (patente japonesa abierta a inspección pública N° 2000-212083), agente para la hipoalbuminemia (patente japonesa abierta a inspección pública N° 2002-241283), etc. y se describe un procedimiento para producir el compuesto en las patentes japonesas abiertas a inspección pública N° Sho-57-114578, Sho-60-188373 y Sho-61-122275.

15 La 5-hidroxi-1-metilhidantoína puede fabricarse por procedimientos de fabricación conocidos mencionados en las gacetas de patentes mencionadas anteriormente. El procedimiento de fabricación conocido es un procedimiento en el que se hace reaccionar alquil éster del ácido glioxílico con N-metilurea. Como se producen compuestos tanto 1-metilo como 3-metilo por dicho procedimiento, es necesario separarlos.

Divulgación de la invención

20 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención en el que se hidroliza un producto bromado de 1-metilhidantoína, solamente se produce compuesto 1-metilo por lo cual existe la ventaja de que las etapas de fabricación pueden simplificarse y el rendimiento es elevado. Es muy fácil hidrolizar la 1-metilhidantoína bromada, por ejemplo, la 1-metilhidantoína bromada se disuelve en agua seguido de agitación durante aproximadamente una hora a temperatura ambiente. En la hidrólisis, se produce bromuro de hidrógeno como subproducto y, cuando queda bromuro de hidrógeno en la solución acuosa, se produce un equilibrio entre la 1-metilhidantoína bromada y la 5-hidroxi-1-metilhidantoína por lo cual, como resultado, disminuye el rendimiento de 5-hidroxi-1-metilhidantoína que es compuesto pretendido. Por lo tanto, se prefiere que la hidrólisis se realice junto con la eliminación del bromuro de hidrógeno resultante. Como medio para la eliminación de bromuro de hidrógeno, puede ponerse como ejemplo un procedimiento que usa un eliminador de bromuro de hidrógeno y un procedimiento que usa una resina de intercambio aniónico, y se prefiere usar un procedimiento que usa un eliminador de bromuro de hidrógeno en vista de los costes y el trabajo. Un ejemplo del eliminador de bromuro de hidrógeno es un compuesto epoxi representado por la siguiente fórmula (I).



35 [En la fórmula, R es un grupo alquilo inferior que puede sustituirse con uno o más grupos hidroxilo.]

40 En el sustituyente de la fórmula (I) mencionada anteriormente, el alquilo inferior es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y dimetilbutilo. El grupo alquilo inferior mencionado anteriormente puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Son ejemplos específicos óxido de propileno, óxido de 1,2-butileno y glicidol.

45 En la fabricación de una 1-metilhidantoína bromada, se añade 1-metilhidantoína a un disolvente calentado apropiado tal como ácido acético, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano o acetato de etilo, y se broma usando un agente de bromación tal como bromo. Cuando se realiza la bromación por goteo de bromo, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción pueden establecerse apropiadamente dependiendo del disolvente. En cuando al disolvente, se prefiere usar acetato de etilo en vista de la seguridad.

La 5-hidroxi-1-metilhidantoína preparada por el procedimiento de la presente invención se usa como material de fármaco y por tanto puede prepararse en preparaciones farmacéuticas por una combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticos adecuados. El compuesto puede formularse por cualquiera de los procedimientos convencionales para proporcionar preparaciones, tales como para administraciones orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos o líquidos) y para administraciones parenterales (por ejemplo, para administraciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intrarrectales e intranasales). En la formulación en las preparaciones, el compuesto puede usarse en forma de su sal farmacéuticamente aceptable, y también puede usarse de forma exclusiva o combinada con otros ingredientes farmacéuticamente activos.

En el caso de preparación para administración oral, el compuesto como tal o junto con excipientes usados habitualmente tales como aditivos adecuados (por ejemplo, lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata o citrato potásico) se mezcla con aglutinantes tales como un derivado de celulosa (por ejemplo, celulosa cristalina o hidroxipropilcelulosa), goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de calcio, agentes lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y otros, incluyendo agentes formadores de volumen, agentes humectantes, tampones, conservantes, perfumes y similares para dar comprimidos, polvos diluidos, gránulos o cápsulas. También es posible, dependiendo del tipo de enfermedad y la clase de paciente, preparar las preparaciones farmacéuticas que son diferentes a las que ya se han mencionado y son adecuadas para terapia, tales como, por ejemplo, inyecciones, jarabes, supositorios, inhalaciones, preparaciones en aerosol, gotas oculares o medicinas para uso externo (por ejemplo, pomadas, geles o cataplasmas).

La dosis preferida del compuesto puede variar dependiendo de lo que se va a administrar al paciente, la forma de la preparación, el procedimiento de administración, el plazo para la administración, etc. y, para conseguir un efecto deseado, habitualmente pueden darse 20-3.000 mg por día, preferiblemente 50-2.000 mg por día a adultos en general por vía oral. En el caso de una administración parenteral tal como por inyección, se prefiere administrar un nivel de 1/3 a 1/10 de la dosis dada anteriormente por vía oral.

La presente invención se ilustrará más específicamente con referencia a los Ejemplos que se muestran más abajo aunque la presente invención no está limitada por los mismos de ningún modo.

Ejemplos

En los siguientes Ejemplos, se describirá un ejemplo de procedimiento para la producción de 5-hidroxi-1-metilhidantoína de la presente invención en más detalle. A propósito, en los siguientes ejemplos, las mediciones se realizaron usando los siguientes instrumentos. El punto de fusión se midió usando un aparato de medición del punto de fusión (Yamato Kagaku) de tipo MP-21. El espectro de resonancia magnética nuclear (^1H RMN) se midió por un aparato de resonancia magnética nuclear (Bruker) de tipo ARX-500 usando TMS ($\delta = 0$) como sustancia de patrón interno.

Ejemplo 1

Procedimiento para la producción de 5-hidroxi-1-metilhidantoína usando 1-metilhidantoína bromada

1) Bromación de 1-metilhidantoína

Se añadió 1-metilhidantoína (230 kg) a 920 litros de acetato de etilo, se añadieron gota a gota 329 kg de bromo al mismo durante 10 horas con calentamiento para mantener la temperatura de la solución de reacción de 65 a 80°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. Después de confirmar la desaparición de 1-metilhidantoína mediante HPLC, el disolvente se evaporó al vacío hasta que el volumen restante llegó a ser de aproximadamente 460 litros. Al residuo se añadieron 460 litros de tolueno y la mezcla se concentró de nuevo al vacío hasta que el volumen restante llegó a ser de aproximadamente 460 litros. Dicha operación se realizó dos veces para eliminar azeotrópicamente el agua residual, se añadieron 230 litros de tolueno a la misma y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 12 horas. La 1-metilhidantoína bromada que precipitó de la misma se retiró por filtración para dar 374 kg de cristales húmedos.

Punto de fusión: 133~136°C

^1H RMN (acetona- d_6) δ : 2,93 (s, 3H), 6,39 (s, 1H)

2) Síntesis de cristales en bruto de 5-hidroxi-1-metilhidantoína usando óxido de propileno como eliminador de bromuro de hidrógeno

Los cristales húmedos (374 kg) de 1-metilhidantoína bromada se disolvieron en 390 litros de agua purificada y se añadieron gota a gota 141 kg de óxido de propileno a la misma durante 2 horas manteniendo la temperatura de la solución de reacción a 20°C o inferior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, después de la confirmación de la desaparición de la 1-metilhidantoína bromada mediante HPLC, el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió acetona (880 litros) a los cristales precipitados, la mezcla se calentó para disolverla, el disolvente se

evaporó al vacío hasta que el volumen restante llegó a ser de aproximadamente 450 litros y los cristales precipitados después de la refrigeración se retiraron por filtración. El secado al vacío se realizó a 40°C y se repitió una vez más la operación de recristalización en acetona para dar 180 kg de cristales en bruto de 5-hidroxi-1-metilhidantoína.

Ejemplo 2

- 5 Producción de 5-hidroxi-1-metilhidantoína usando óxido de 1,2-butileno o glicidol como eliminador de bromuro de hidrógeno

10 (1) Después de disolver 4,83 g de la 1-metilhidantoína bromada obtenido del mismo modo que en 1) del Ejemplo 1 en 5 ml de agua destilada enfriada en hielo, se añadieron gota a gota 2,6 ml de óxido de 1,2-butileno a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, después de confirmar la desaparición de la 1-metilhidantoína bromada por HPLC, el disolvente se evaporó al vacío. Después de repetir tres veces una operación de añadir acetato de etilo al residuo y evaporarlo al vacío, se añadió acetato de etilo a los cristales precipitados seguido de maduración durante 1 hora. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron al vacío a 40°C para dar 2,62 g (rendimiento: 81%) de cristales en bruto de 5-hidroxi-1-metilhidantoína.

15 (2) Después de disolver 4,83 g de la 1-metilhidantoína bromada obtenida del mismo modo que en 1) del Ejemplo 1 en 5 ml de agua destilada enfriada en hielo, se añadieron gota a gota 2,0 ml de glicidol a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, después de confirmar la desaparición de la 1-metilhidantoína bromada por HPLC, el disolvente se evaporó al vacío. Después de repetir tres veces una operación de añadir acetato de etilo al residuo y evaporarlo al vacío, se añadió acetato de etilo/éter dietílico (1:1) a los cristales precipitados seguido de maduración durante 1 hora. Los cristales se retiraron por filtración y se secaron al vacío a 20 40°C para dar 2,51 g (rendimiento: 77%) de cristales en bruto de 5-hidroxi-1-metilhidantoína.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la producción de 5-hidroxi-1-metilimidazolidin-2,4-diona, **caracterizado porque** se hidroliza un producto bromado de 1-metilhidantoína.

5 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la hidrólisis se realiza en presencia de un compuesto epoxi de fórmula (I):



en la que R es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

3.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que R en el compuesto epoxi de fórmula (I) es un grupo alquilo C₁₋₆.

4.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que R en el compuesto epoxi de fórmula (I) es metilo.

10 5.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que R en el compuesto epoxi de fórmula (I) es etilo.

6.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que R en el compuesto epoxi de fórmula (I) es un grupo hidroxialquilo C₁₋₆.

7.- El procedimiento de la reivindicación 6, en el que R en el compuesto epoxi de fórmula (I) es hidroximetilo.

Figura 1

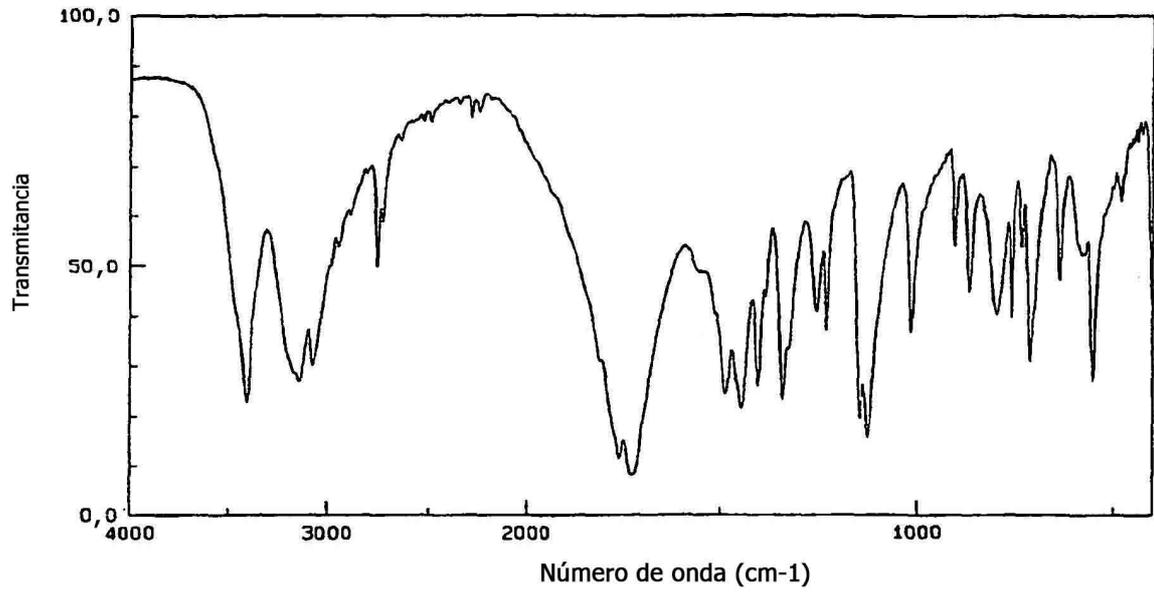


Figura 2

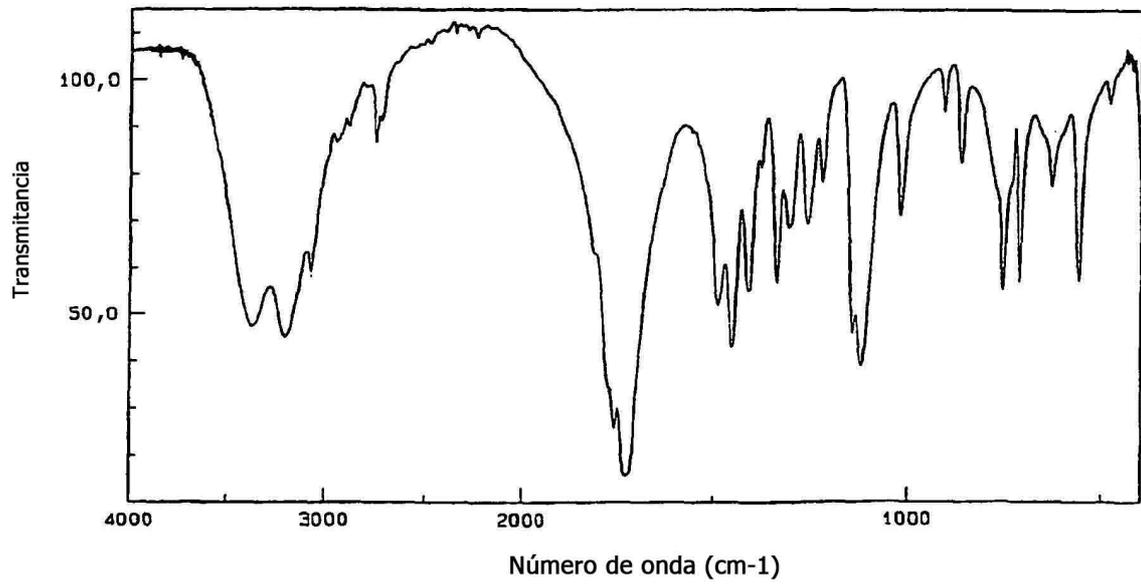


Figura 3

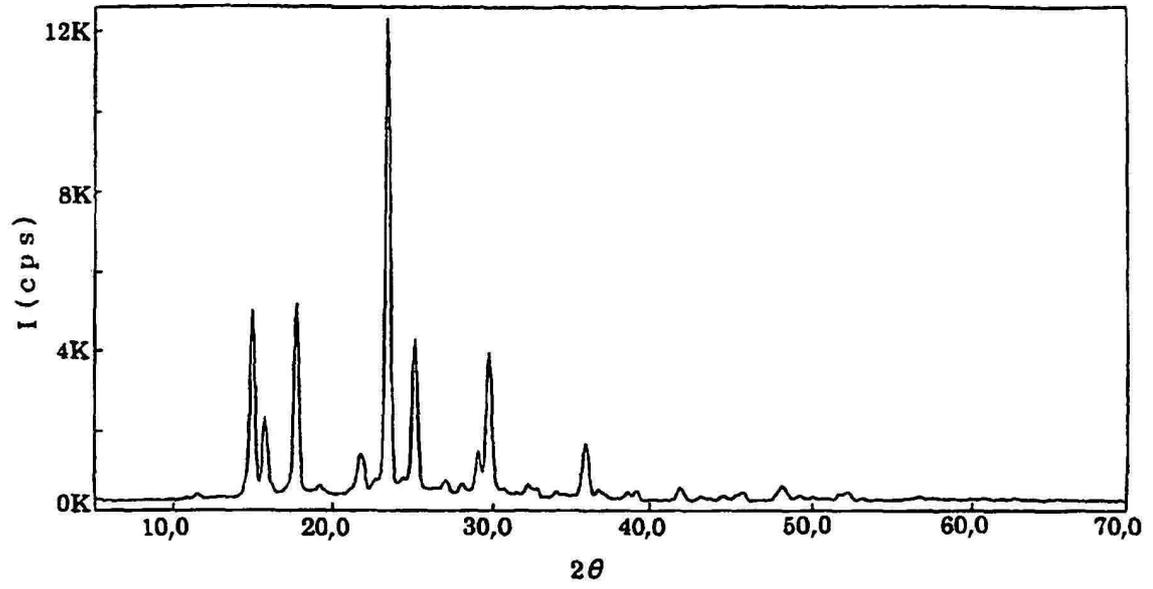


Figura 4

