

407856



407856

PATENTE DE INVENCION

Ref. Case No. 24.046.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR IMIDAZOLINAS
TETRASUSTITUIDAS.

F.C. 9-5-75

Int. Cl.:

C07D//A61K

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

=====

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar nuevas y útiles 1-(fenil ó p-clorofenil)-2,4-disustituída-3-metil-imidazolidinas, y útiles para tratar hiperaldosteronismo e inducir diurecis mediante la administración de las mismas.

5

407856

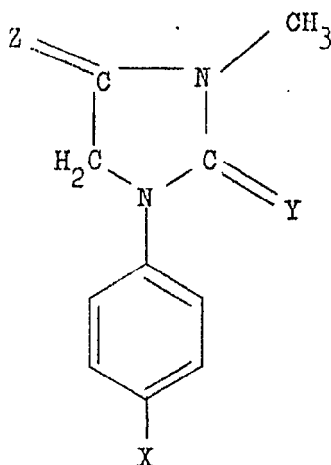
- 2 -



5 Se ha hallado que ciertas imidazolin^{as} tetrasustituídas y sa
les farmacéuticamente aceptables de las mismas provocan di-
uresis sin la pérdida de cantidades significativas de pota-
sio y por lo tanto tienen una utilidad considerable en el
tratamiento de edema e hipertensión. También se ha hallado
que demuestran actividad antialdosterónica en mamíferos.

10 Aldosterona es un corticoide mineral potente que
ocurre naturalmente que está involucrado en diversos procedi-
mientos fisiológicos comprendidos en homéostasis de sodio, po-
tasio y agua. Un exceso de este material resulta en un esta-
do denominado hiperaldosteronismo que está presente en un nú-
mero de estados patológicos, tales como cirrosis con asciti-
tis, nefrosis, para cardíaco, idiopati edema, tumor andreno-
cortical, hiperplasia adrenocortical, atenosis de arteria re-
15 nal e hipertensión maligna. A menudo ocurre un desequilibrio
electrolito en los estados precedentes debido a hiperaldoste-
ronismo. Este desequilibrio puede corregirse mediante agen-
tes que producen natriuresis sin kaliuresis. El efecto diuré-
tico de las imidazolidinas tetrasustituídas de la presente
20 invención se debe primordialmente al antagonismo de aldoste-
rona pero en parte resulta de un efecto de conducto renal di-
recto adicional.

25 Las nuevas 1-(fenil ó p-clorofenil)-2,4-disustituí-
das-3-metil imidazolidinas de la presente invención pueden
presentarse mediante la fórmula:



(I)

5
10
15
donde X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; Y y Z son cada uno seleccionado del grupo que consiste en NH, NCH₃ y O, con la condición de que ambos Y y Z no son O en el mismo compuesto; y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además, se dan a conocer composiciones útiles de materia utilizando los compuestos precedentes, solos ó en combinación con otros útiles agentes terapéuticos.

20
25
30
Grupos representativos de imidazolidinas tetrasustituídas abarcadas por la presente invención son las 1-(fenil ó p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidinas, 1-(fenil ó p-clorofenil)-2-metilimino-3-metil-4-oxoimidazolidinas, 1-(fenil ó p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-metiliminoimidazolidina, 1-(fenil ó p-clorofenil)-4-imino-3-metil-2oxoimidazolidinas, 1-(fenil ó p-clorofenil)-3-metil-4-metilimino-2-oxoimidazolidinas y similares. Los compuestos mas preferidos de la presente invención son las imidazolidinas tetrasustituídas, 1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina y 1-p-clorofenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina y sus sales de clorhidrato. Estas imidazolidinas tetrasustituídas exhiben la activi-

407856

- 4 -



dad diurética y antialdosterónica mas sobresaliente de los compuestos ensayados.

5 Nuestra solicitud de patente estadounidense No. 191.470 se relacionaba ampliamente con la provocación de diuresis y el tratamiento de hiperaldosteronismo mediante la administración de ciertas fenil-2-imino-2-imidazolin-4-onas sustituidas y fenil-2-imino-3-sustituidas-4-imidazolidinonas sustituidas. Estos últimos compuestos también pueden denominarse como imidazolidinas. Ahora se ha hallado que algunas de
10 las imidazolidinas dadas a conocer en nuestra solicitud anterior poseen propiedades indeseables que las hacen inadecuadas para el propósito deseado de la presente invención, y tales compuestos han sido excluidos de la presente.

15 Tales compuestos han sido excluidos en base a la toxicidad, tales como la muerte de los animales, cristalización en la orina, lesiones en el riñón, gran variabilidad en la actividad diurética y en el efecto sobre la duración Na/K, y fracaso para obtener un aumento en la actividad diurética y en la relación Na/K con una dosis incrementada. Por ejemplo, se ha hallado que el compuesto 1-(p-clorofenil)-2-amino-20 -4-oxo-2-imidazolina, si bien activo, es muy tóxico para uso ya que provoca cristaluria, como un resultado de su insolubilidad, y un daño en el tejido renal en animales ensayados. El compuesto 1-(3,4-diclorofenil)-2-amino-4-oxo-2-imidazoli-
25 na ha demostrado ser un tóxico para uso, ya que es letal a los animales, y muy tóxico para células de sangre, y provocan cristaluria como así también congestión en la médula del riñón. Los compuestos 1-fenil-2-imino-3-etil-4-oxoimidazolidi-
30 na, 1-(p-clorofenil)-3-etil-2-imino-4-oxoimidazolidina y 1-(3,4-diclorofenil)-3-etil-2-imino-4-oxoimidazolidina, todas

407856

- 5 -



dados a conocer en nuestra solicitud No. 191.470, si bien ac
tivos, exhiben una ó mas propiedades indeseables que las ha-
cen inadecuadas para el uso deseado aquí.

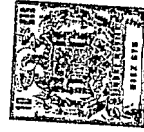
5 Se ha demostrado que isómeros de los compuestos de
la presente invención, en donde el grupo metilo simplemente
se mueve de un nitrógeno a otro, son inactivos para los pro-
pósitos de la presente invención. Tales isómeros inactivos
son 1-fenil-2-metilamino-4-oxo-2-imidazolina y 1-p-clorofenil
-2-metilamino-4-oxo-2-imidazolina. También se ha demostrado
10 que compuestos inactivos ó inapropiados para los propósitos
de la presente invención cuando el sustituyente en la posi-
ción 3 del anillo de imidazolidina es diferente a un grupo
metilo ó etilo. Por ejemplo, compuestos tales como 1-p-cloro
fenil-2-imino-3-n-propil-4-oxoimidazolidina, 1-fenil-2-imino-
15 -3-n-propil-4-oxoimidazolidina y 1-p-clorofenil-2-imino-3-n-
-butil-4-oxoimidazolidina han demostrado ser inactivos.

Ahora se ha hallado que sólomente un número limita
do de imidazolidinas tetrasustituídas, y las sales farmacéu-
ticamente aceptables de las mismas demuestran suficiente efec-
20 to diurético ó actividad antialdosterónica cuando se adminis-
tra en animales, y son suficiente no tóxicos y por otro lado
deseables como para garantizar consideración para el propó-
sito de la presente invención.

Cierta 1-fenil-2-imino-3-alkil-4-oxoimidazolidinas
25 se dan a conocer, como glicociamidas, en la patente de los
Estados Unidos No. 2.557.911 y J. Am. Chem. Soc. 73: 2942
(1.951). La patente de los Estados Unidos No. 2.557.911, en
la columna 4, renglones 9 - 14, da a conocer el hecho de que
tales imidazolidinas son útiles como agentes quimoterapéuti-
cos, bactericidas y catalizadores. No hay ninguna descrip-
30

407856

- 6 -



ción en esta patente de su utilidad como agentes diuréticos ó su uso en el tratamiento de hiperaldosteronismo. Este tipo de acción diurética no pudo haber sido parte de la utilidad entre la citada patente ya que la hormona corticoide mineral, aldosterona, no había sido descubierta hasta 1.953 y su capacidad de antagonizar su acción y por lo tanto producir un efecto diurético no se descubrió hasta 1.955. Además, en el momento de la patente, un agente quimioterapéutico significaba que tal agente tenía que ver con el tratamiento de enfermedades infecciosas. El compuesto específico mas cercano a aquellos de la presente invención dado a conocer en la citada patente es el compuesto 1-fenil-3-etilglicociamidina ó, mediante muestra denominación, 1-fenil-2-imino-3-etil-4-oxoimidazolidina. Esta imidazolidina no está encuadrada dentro de la presente invención. Ensayos han demostrado que 1-fenil-2-imino-3-etil-4-oxoimidazolidina como así también 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-etil-4-oxoimidazolidina, si bien activos para los propósitos de la presente invención, no dan un aumento útil en actividad diurética y en la relación Na/K con una dosis incrementada, y son variables, en su actividad y por otro lado son inadecuados para los propósitos de la presente invención. Ensayos también han demostrados que los compuestos alquílicos superiores dados a conocer en la patente de los Estados Unidos No. 2.557.911, tales como el dado a conocer específicamente 1-fenil-3-n-octil-glicociamidina y los dados a conocer ampliamente 1-fenil-2-imino-3-n-propil-4-oxoimidazolidina, 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-n-propil-4-oxoimidazolidina y 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-n-butil-4-oxoimidazolidina, son inactivos y por lo tanto inadecuados para los propósitos de la presente invención. Un compuesto nitro-sustitui

5

10

15

20

25

30

407856



- 7 -

do se da a conocer en las referencias citadas pero tales com
puestos, incluyendo también 1-(p-nitrofenil)-2-imino-3-metil-
-4-oxoimidazolidina, son inactivos para los propósitos de la
presente invención, como así también lo son una variedad de
5 otros compuestos vinil sustituídos. El alcance de la patente
de los Estados Unidos No. 2.557.911 comprende seis cate
gorías de compuestos: (1) 1-alquilglicociamidas; (2) 1-aril
glicocianamidas; (3) 1,3-dialquilglicociamidas; (4) 1,3-
-diarilglicociamidas; (5) 1-alquil-3-arilglicociamidas;
10 y (6) 1-aril-3-alquilglicociamidas. Además de las cate
gorías dadas precedentemente como inactivas, aquellas de la ca
tegoría 1 tales como la específicamente dada a conocer 1-n-
-octilglicociamida y de la categoría 4 tales como la dada
a conocer específicamente 1,3-difenilglicociamida y 1-fenil
15 -3-(p-nitrofenil)glicociamida son también inactivas para
los propósitos de la presente invención. Como se mencionó an
teriormente, dos compuestos de la categoría 2 eran activos
pero muy tóxicos para uso; el resto de los compuestos ensa
yados eran inactivos. Por lo tanto, solamente compuestos de la
20 categoría 6 son el tema de la presente invención y, además,
solamente una parte muy pequeña, esencialmente dos compues
tos, de aquellos incluidos en la categoría 6 están dentro
del alcance de la presente invención.

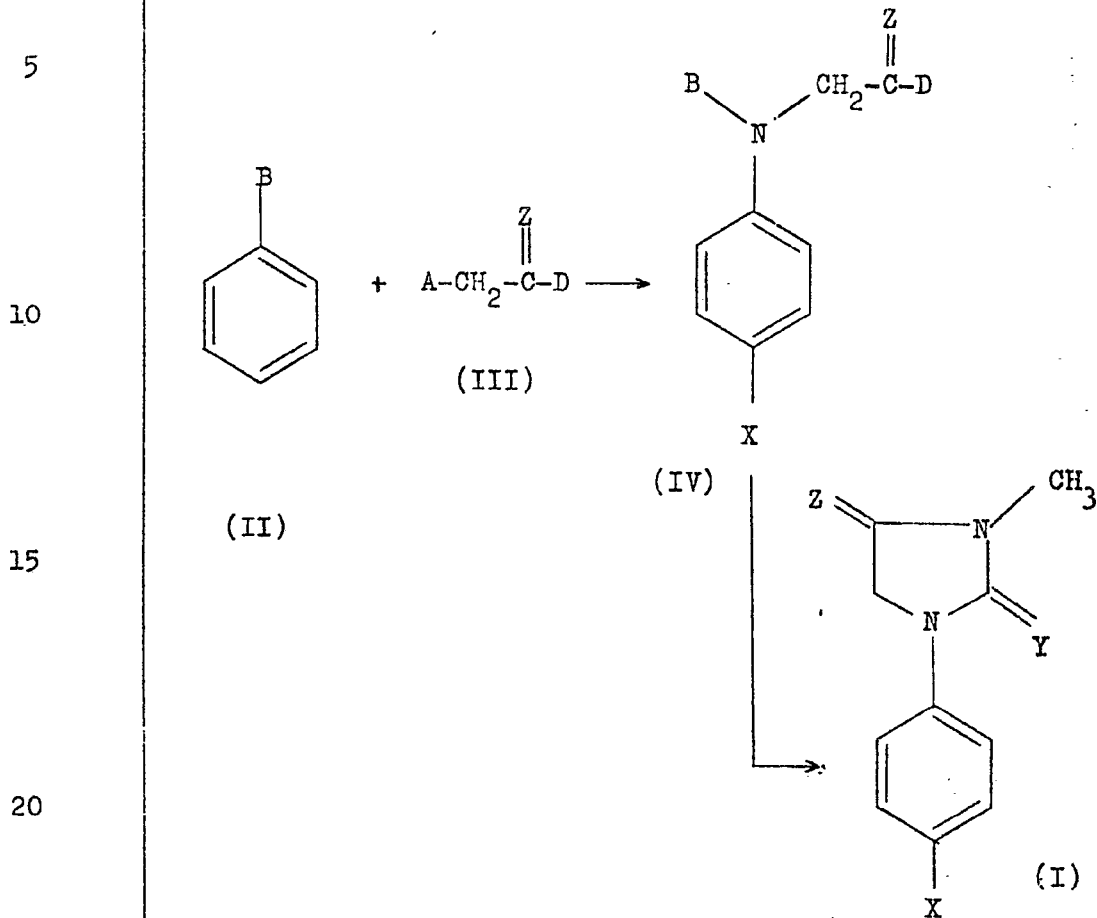
Las imidazolidinas tetrasustituídas de la presente
25 invención se preparan haciendo reaccionar un derivado de ani
lina de fórmula (II) con un derivado de ácido acético de fór
mula (III) para producir el correspondiente intermediario a
cíclico (IV), que se cicliza al deseado compuesto de fórmula
(I) con la adición opcional de un ácido a la correspondiente
30 sal farmacéuticamente aceptable.

407856



- 8 -

El procedimiento general para preparar las imidazolidinas de la presente invención se representa gráficamente a continuación:



25 en donde X es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; Y y Z son cada uno seleccionado del grupo que consiste en NH, NCH₃ y O con la condición de que ambos Y y Z no son O en el mismo compuesto; B y D son cada uno seleccionado del grupo que consiste en NHR, NRCN, $\begin{matrix} \text{NR} \\ \parallel \\ \text{NR}-\text{C}-\text{Z}' \end{matrix}$ con las

30 condiciones de que B y D no pueden ser el mismo grupo y que

407856



- 9 -

5 donde B es $\text{NR}-\overset{\text{||}}{\text{C}}-\text{Z}'$, D también puede ser un miembro del grupo que consiste en OR, CR y NHR; A es un grupo saliente, tal como halógeno, ciano, trimetilamonio y un éster de sulfonato tal como metanosulfoniloxi, y toluenosulfoniloxi; B' es ciano,

10 no, hidrógeno ó $\text{NR}-\overset{\text{||}}{\text{C}}-\text{Z}'$; cuando B es hidrógeno, D puede ser también OCN; Z' es NH_2 , OCH_3 , OH, SCH_3 ó NHCH_3 ; y, R es H ó CH_3 .

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente las sales de adición de ácido preparadas mediante la reacción de un compuesto heterocíclico con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, maléico, succínico ó acético.

20 Compuestos acíclicos (IV) pueden aislarse ó prepararse y adicionalmente hacerse reaccionar in situ.

25 Cuando uno ó mas de los grupos R es hidrógeno, el material ciclizado es metilado para dar los compuestos mono-ó di-metilo según se desee. La monometilación de las imidazolidinas involucra hacer reaccionar el 3-nitrógeno del anillo en una estructura de anillo, tal como (XXXI) mas abajo.

30 La metilación a los compuestos de dimetilo tal como (XXIX) y (XXXII) puede llevarse a cabo mediante metilación consecutiva ó en etapas del 3-nitrógeno del anillo y del grupo 2-imino ó alternativamente, mediante isomerización de un compuesto de monoetilo tal como (XII) a la 2-metilamino-2-imidazolidina (XXXIII) y luego metilación del 3-nitrógeno del anillo para dar compuestos tales como (XXIX) y (XXXII).

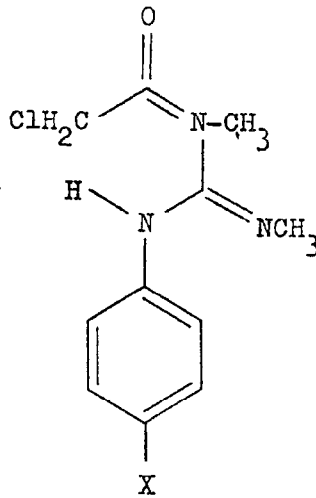
Los compuestos de trimetilo pueden obtenerse por secuencias similares.

407 856

- 10 -



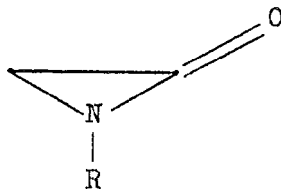
En la formación de (I) a partir de (II) y (III) la reacción puede por lo menos tener lugar parcialmente por interacción del grupo de anilino de (II) con un isoureido isotioureido u otra porción molecular D en (III) para formar un intermediario acíclico tal como, el siguiente como una alternativa a (IV):



(V)

sin embargo, la ciclización parece ser menos selectiva de (V) que de (IV).

Las reacciones de desplazamiento (II) y (III) pueden llevarse a cabo a través del siguiente intermediario cíclico donde D es RNH:



(VI)

el procedimiento de la presente invención y realizaciones

407856

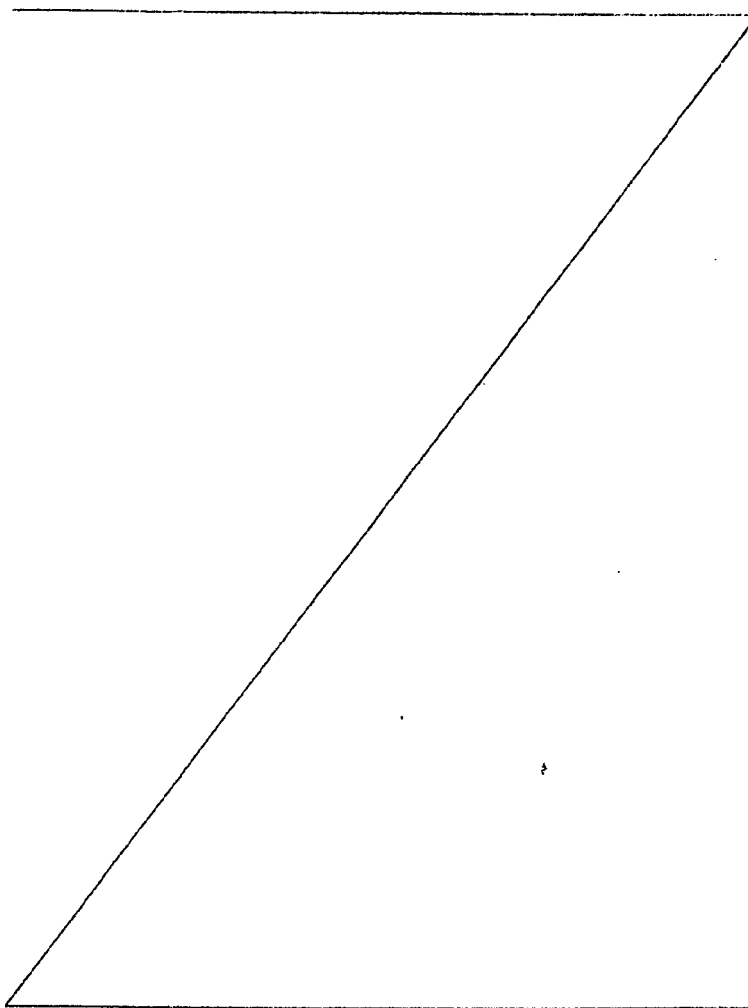
- 11 -

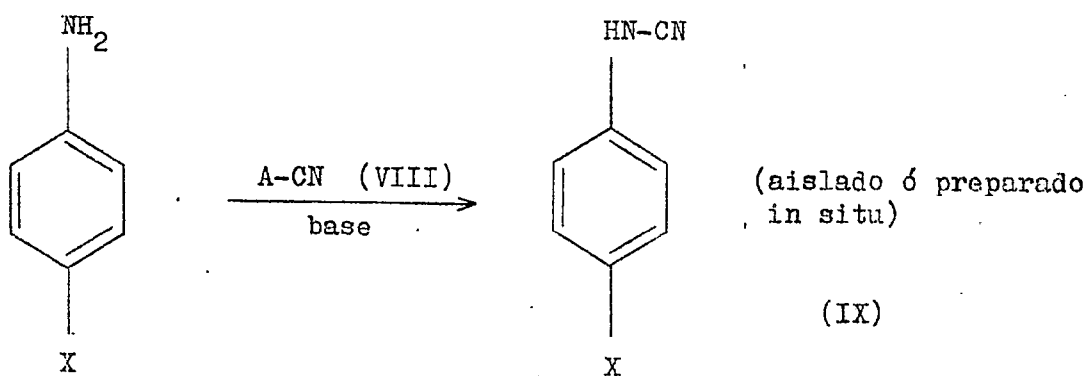


preferidas del mismo se describen con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Las 1-(fenil ó p-clorofenil)-2,4-disustituídos-3-metilimidazolidinas de la presente invención se preparan preferiblemente mediante la siguiente sucesión de reacciones:

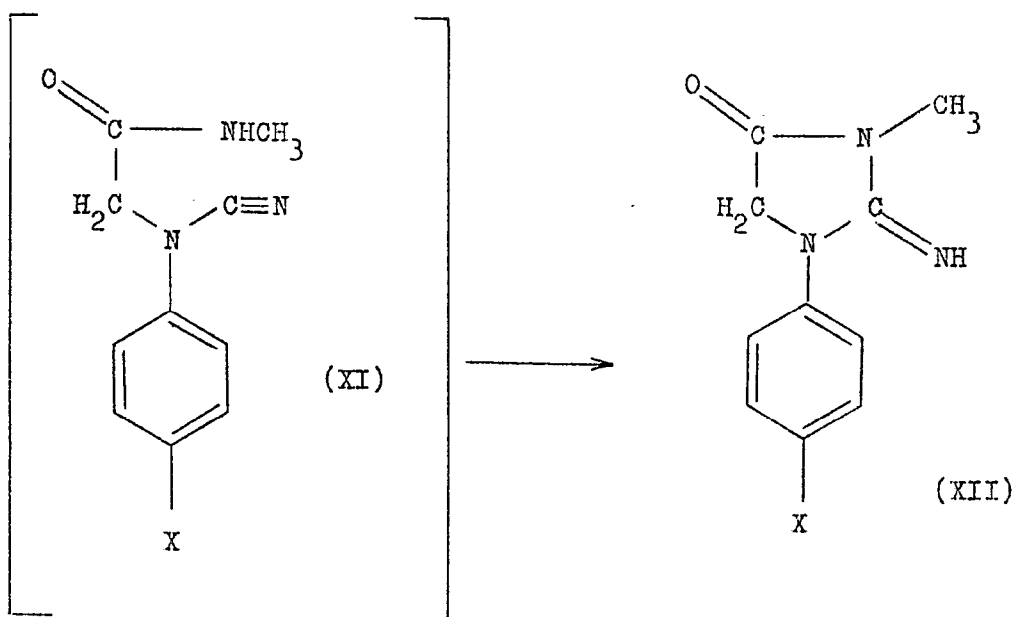
5





(VII)

base y
 $\text{A-CH}_2\text{CONHCH}_3$
 (X)



407856

- 13 -



donde X es como se ha designado anteriormente aquí, A se define como un grupo saliente tal como halógeno, ciano ó trimetilamonio.

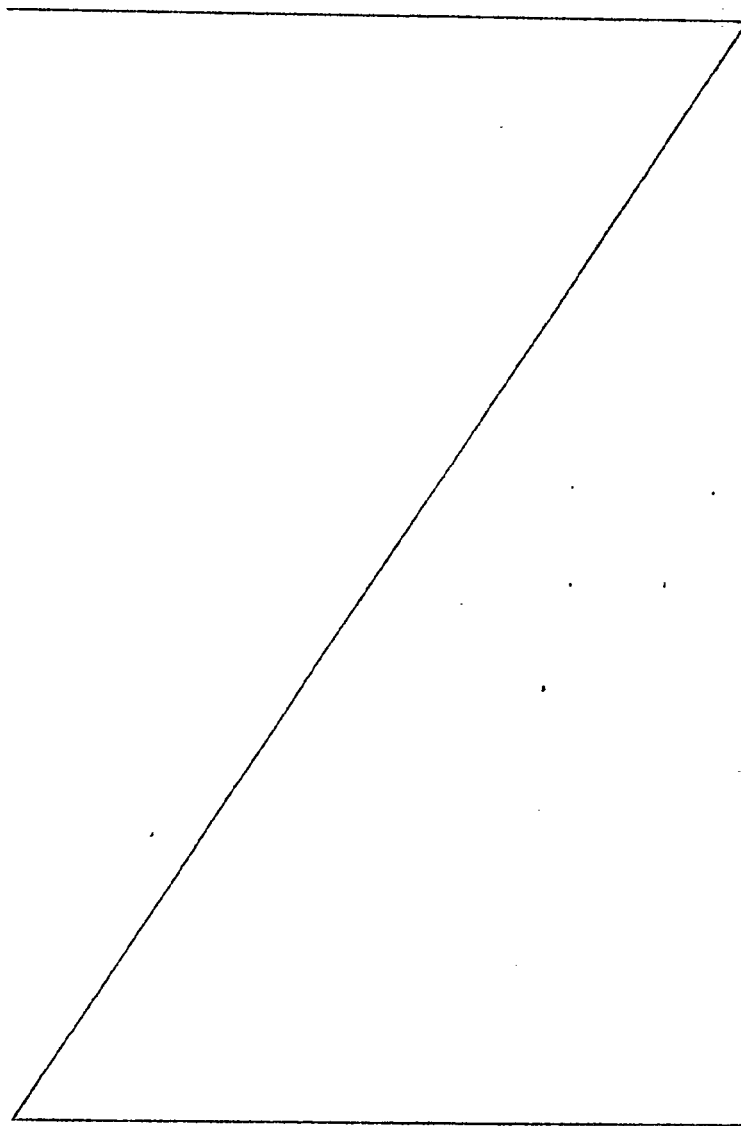
5 Generalmente el compuesto de anilina ó 4-cloroanilina (VII) se hace reaccionar con un agente (VIII) tal como bromuro de cianógeno en una solución básica, por ejemplo, utilizando exceso del compuesto de anilinas sustituidas ú otras bases orgánicas tales como diisopropiletilamina ó bases inorgánicas tales como KHCO_3 , durante 4 - 60 horas a 30-10 80° C. Dependiendo del tiempo de reacción, se considera apropiada una temperatura de 20 - 100° C. La fenilcianamida sustituida (IX) formada, se disuelve en una base fuerte, tal como hidróxido de sodio acuoso ó alcóxido de sodio alcohólico y se hace reaccionar con un compuesto (X) tal como una halo-15 acetamida durante 48 horas a temperatura ambiente durante 48 horas a temperatura ambiente durante 4 horas a aproximadamente 80° C. para proporcionar la deseada 1-(fenil ó p-clorofenil)-2,4-disustituidas-3-metilimidazolidina (XII). Solventes apropiados que pueden utilizarse en ambas etapas incluyen alcohólos, cetonas, éteres, ésteres, nitrilos, amidas, sulfóxidos, sulfonas, hidrocarburos y otros. El intermediario acíclico precedente (XI) puede reemplazarse con un intermediario isomérico (XVI) sintetizado como sigue. En ambos casos, el intermediario no necesita ser aislado. Un cierre de anillo alternativo al de (XVI) que produce (XII) es la ciclización de (XIX) a (XII). La secuencia de reacción es la misma excepto que H-Z' ha sido agregado al grupo ciano en su totalidad y luego se pierde en la última etapa que lleva a (XII). 25 La secuencia procede a través de los derivados de cloroacetilo (XVIII) de metilguanidina, N,N'-dimetilguanidina, N,O-di-30

407856

- 14 -

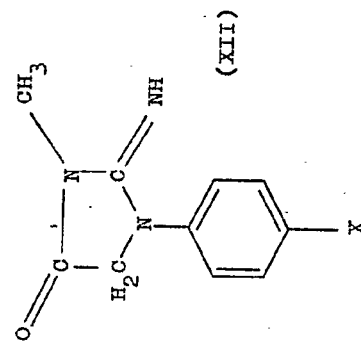
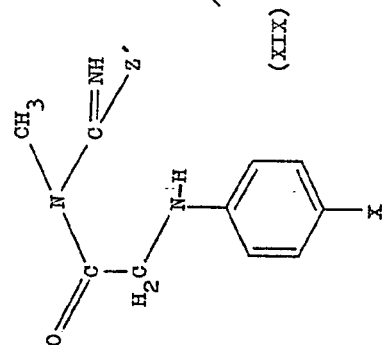
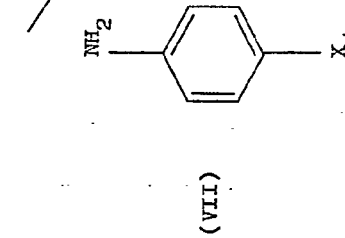
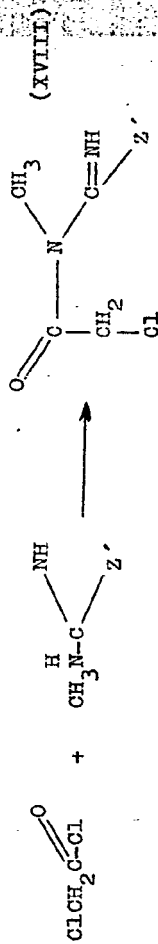
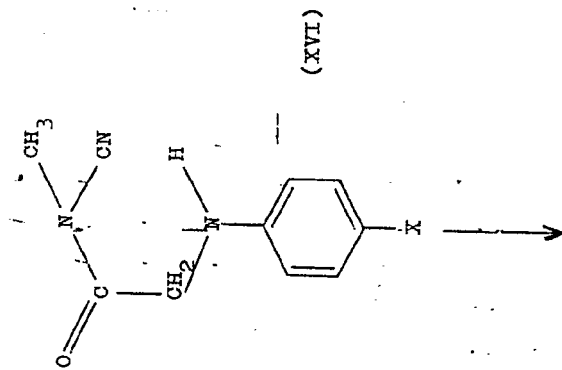
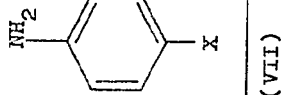
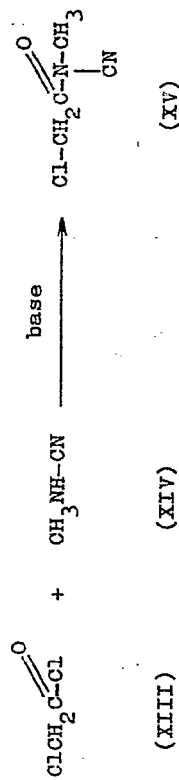


metilisourea, ó N,S-dimetilisotiourea que luego se aminan con anilina ó p-cloroanilina (VII), seguido por ciclización del intermediario (XIX) para producir el producto deseado (XII).



407856

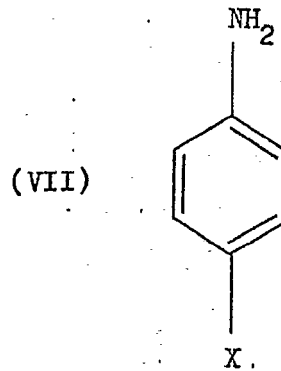
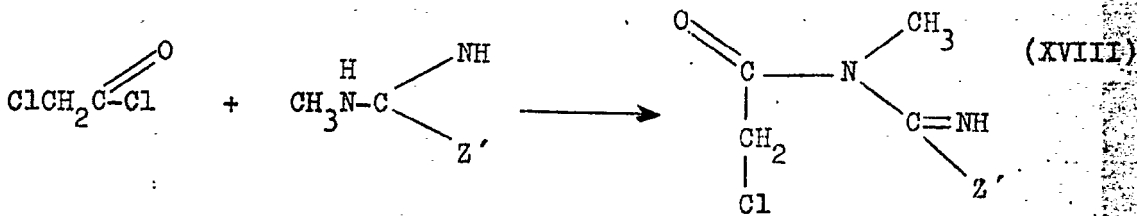
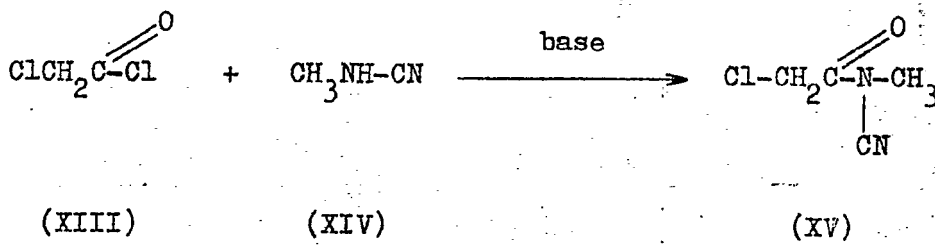
407856



-HZ'

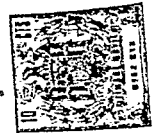
Z' = NH, OCH₃, OH, SCH₃ ó NHCH₃
 X = como se definió antes

407856

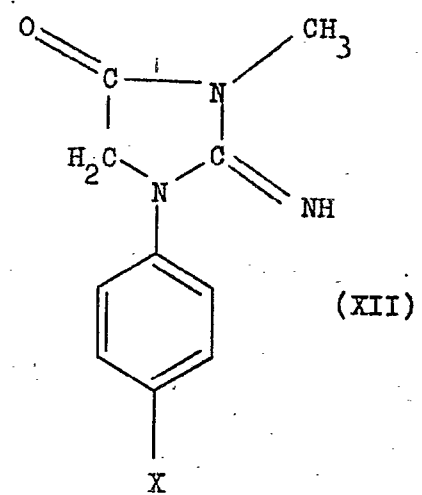
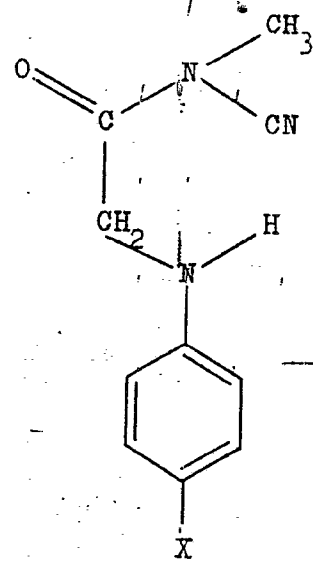
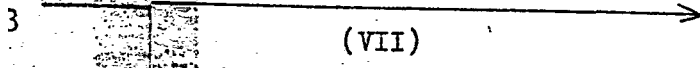
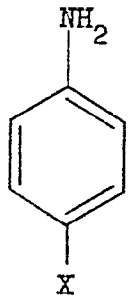


Z' = NH, OCH₃, OH, SCH₃ ó NHCH₃

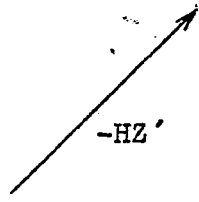
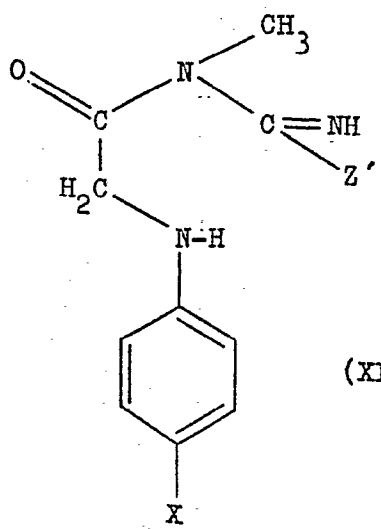
X = como se definió antes



407856



(XVIII)



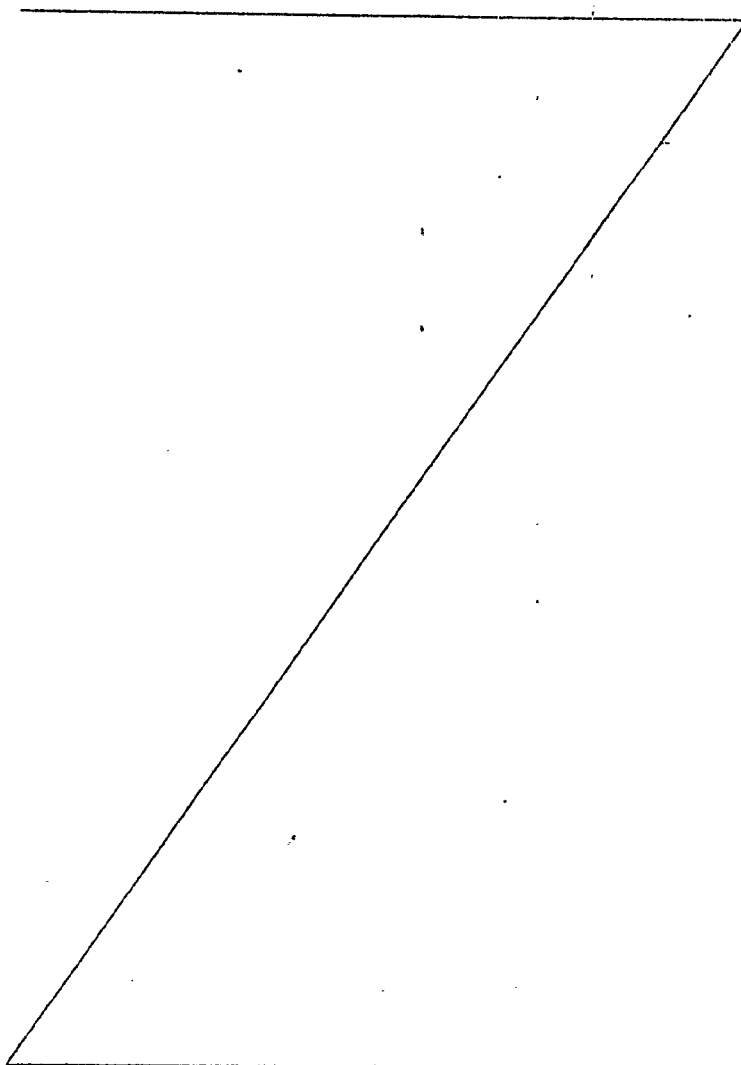
POOR QUALITY

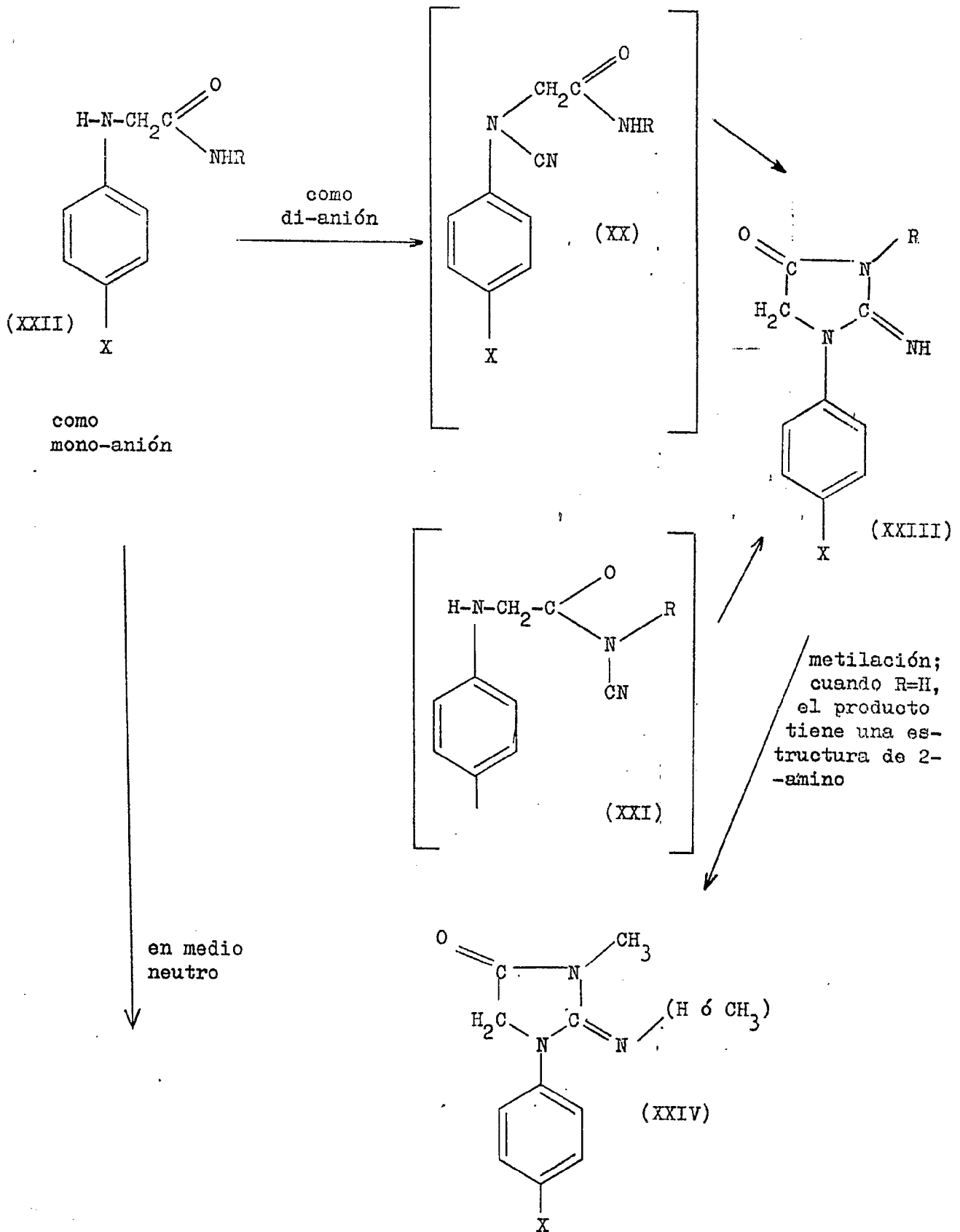
47856

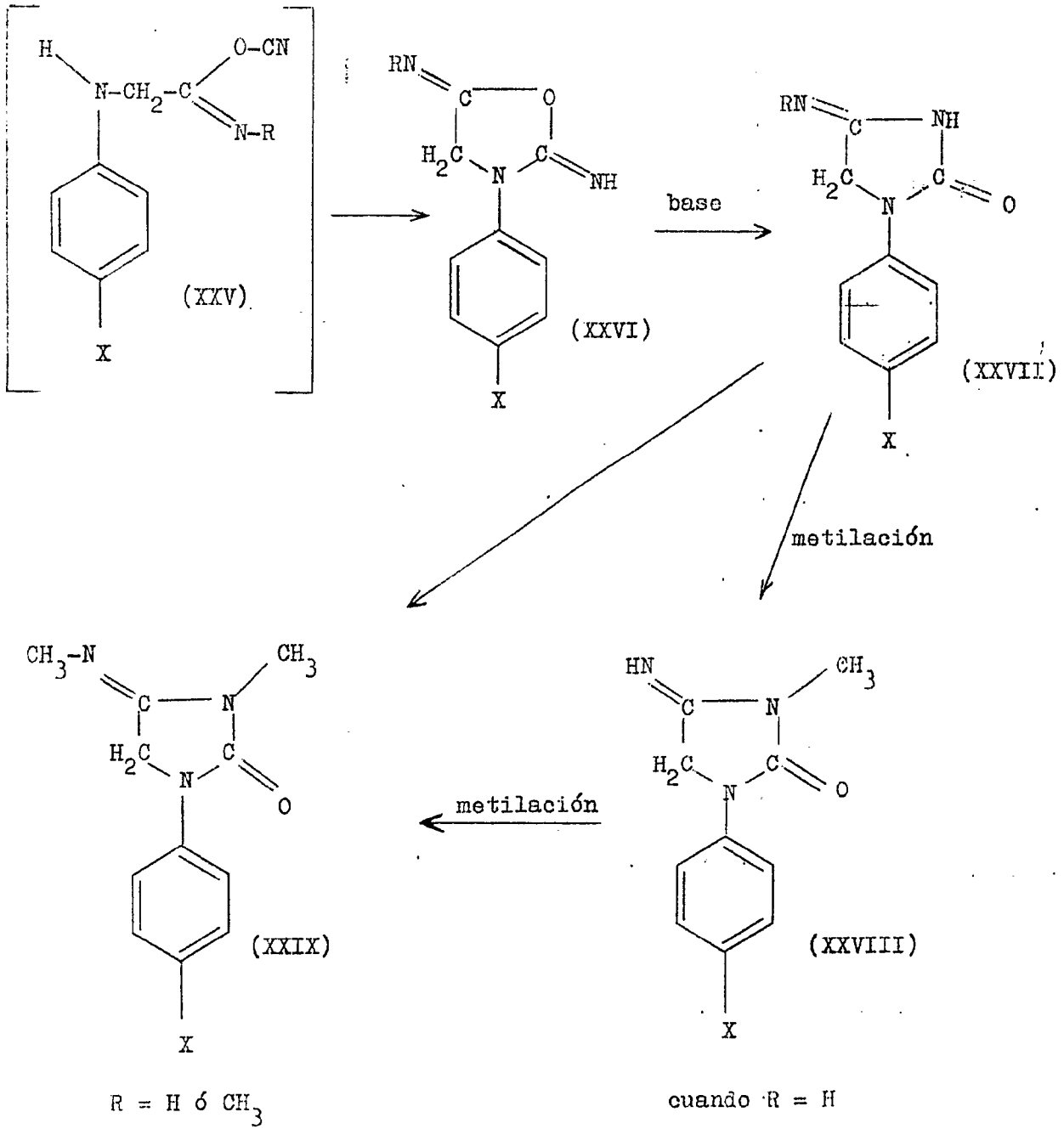
- 16 -



Los intermediarios (XX) y (XXI) también pueden prepararse a partir de N-(fenil ó p-clorofenil)glicinamidas y sus mono-aniones y di-aniones, respectivamente, como se ilustra en las ecuaciones que siguen.







407856

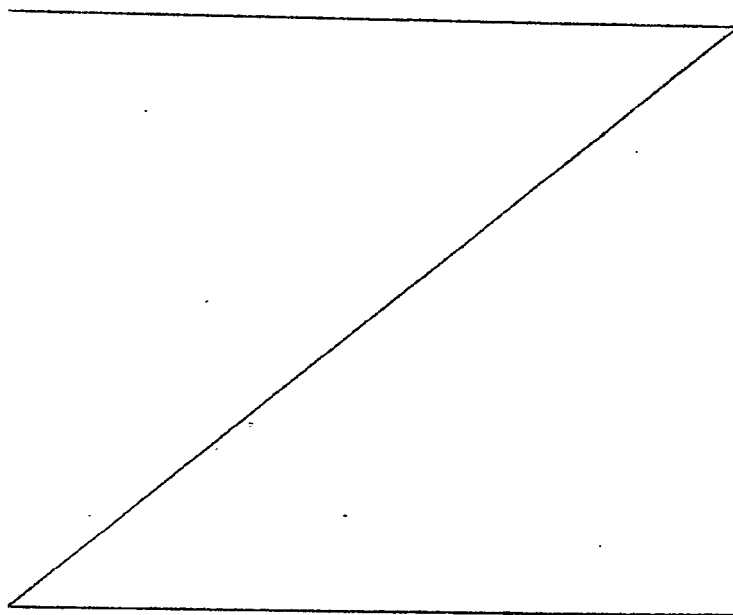


5

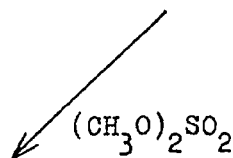
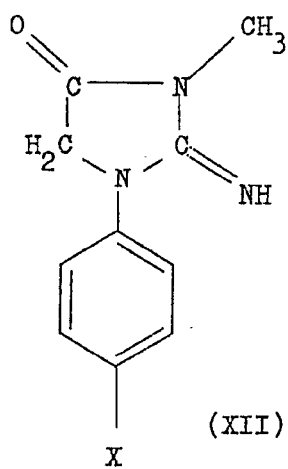
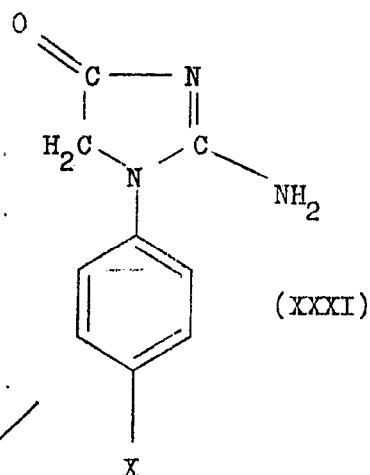
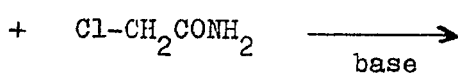
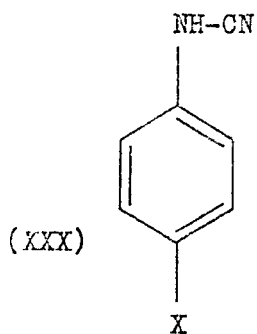
Estas N-(fenil ó p-clorofenil)glicinamidas en medio neutro sirven como material de partida para las 4-imino-2-oxoimidazolidinas (XXVII), que luego se mono ó dimetilan, según se requiera, para dar (XXVIII) y (XXIX). Esta secuencia se lleva a cabo a través de diiminooxazolidinas (XXVI) como las ecuaciones precedentes; (XXVI) también da una pequeña ó gran cantidad de (XII) dependiendo de las condiciones y los sustituyentes presentes.

10

Los compuestos de 3-metilo (XII) también se sintetizan por metilación de las 2-imidazolidinas (XXXI) luego de ciclización. Para este propósito, son apropiados metil sulfato, metil metansulfato, metiltoluensulfonato, metilfluorosulfonato, trimetiloxonio fluoroborato y otros agentes metilantes. El material ciclizado (XXI) se prepara como se indica.



17856

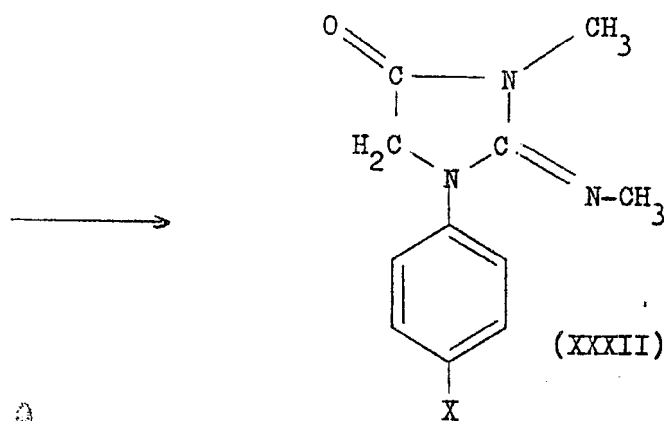
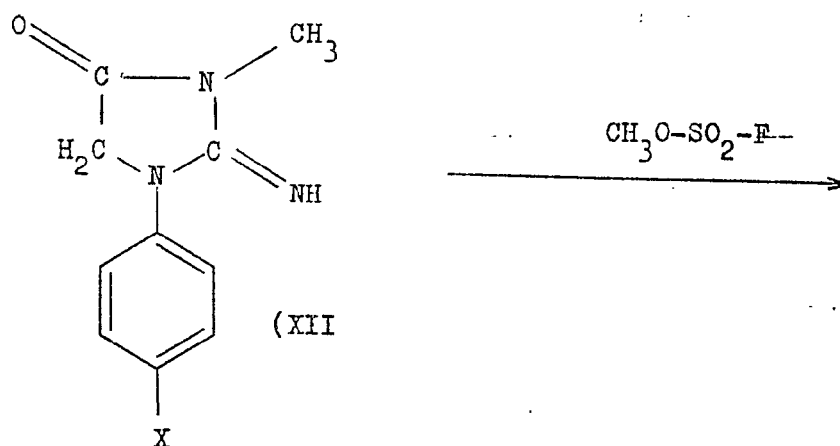


407856

- 21 -



Los compuestos de dimetilo mas abajo se preparan
llevando a cabo la N-metilación del compuesto de 3-metilo
(XII) adiccionalmente in situ ó utilizando el compuesto de
3-metilo aislado preparado por la ciclización precedente ó
5 una M-metil acetamida α -sustituída.



25

30

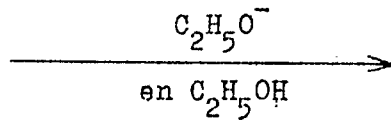
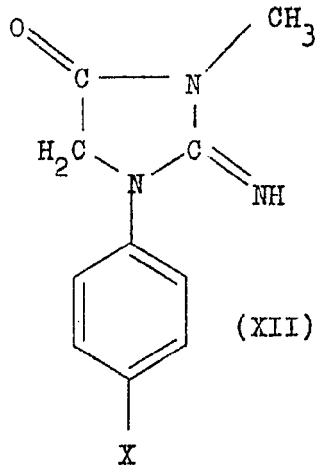
Estos compuestos de dimetilo (XXXII) también se ob
tienen isomerizando los compuestos de 3-metilo (XII) con un
catalizador tal como alcóxido a 2-metilamino-2-imidazolininas
(XXXIII) seguido por metilación con un agente metilante como

407856



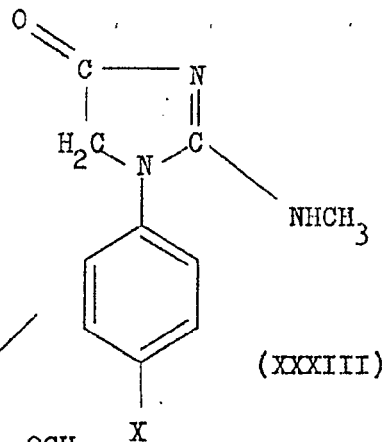
se ha descrito anteriormente.

5

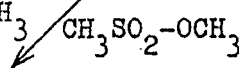
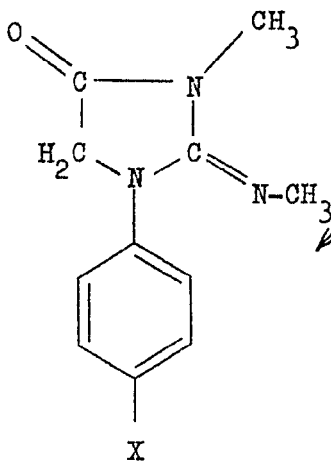


10

15



20



25

30

Otro tipo de intermediario acíclico a las 2-imino-

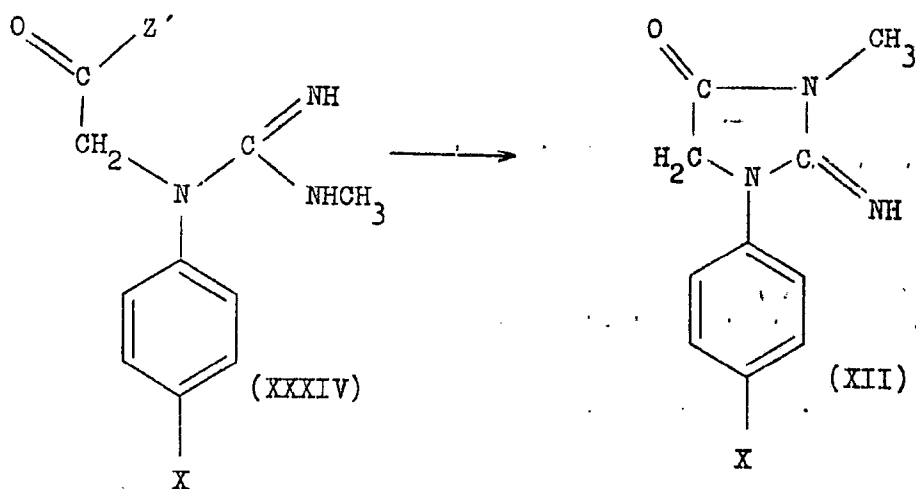


-4-oxoimidazolidinas (XII) es la estructura de guanilo ó iso
ureido (XXXIV), análogas a la estructura (XIX). Cuando (XXXIV)
es un ácido carboxílico, la ciclización finalmente se logra
en solución ácida, mientras que cuando es un alquil éster in
ferior, pueden utilizarse tanto un medio ácido como básico.

5

10

15



20

Los compuestos de 2,4-diimino se preparan mediante
las mismas reacciones excepto que el grupo de éster ó amida
carboxílica se reemplaza con un grupo de amidina ó nitrilo
dependiendo del grado de metilación deseado en el producto
de ciclización directa.

25

Se emplearon dos sistemas de ensayos comunes para
la determinación de actividad diurética de antialdosterona
para las imidazolidinas tetrasustituídas. En el primer mode-
lo, los compuestos de la presente invención inicialmente se
ensayaron en ratas adrenalectomizadas, tratadas con desoxicor-
tisterona utilizando las técnicas descritas por Kagawa -
[Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 99, 705 (1.958)]. Ratas ma-

30

407856

- 24 -



chos Wistar de peso 150 - 200 g. fueron adrenalectomizadas bajo anestesia con éter. Siguiendo la adrenalectomía, los animales fueron suministrados agua corriente y tabletas de azúcar a gusto hasta el momento del ensayo. 24 hr. después de la operación que se fue dado a los animales 12,5 microgramos de acetato de desoxycorticosterona subcutáneamente en 0,1 ml. de aceite de maíz. Además, cada animal recibió 2,5 ml. de solución salina al 0,9 % subcutáneamente y el compuesto de ensayo se suspendió en 0,5 ml. de una suspensión de almidón al 2 % por alimentación forzada. Inicialmente los compuestos de ensayo se administraron en una dosis de 100 mg/kg. Las ratas fueron colocadas en jaulas de metabolismo, 2 animales por jaula, y la orina se recogió durante 4 hr. El volumen de la orina se midió y se determinó el sodio y potasio urinario. En todos los experimentos la droga de antialdosterona esteroïdal, espironolactona, se utilizó simultáneamente como un standard para comparación. Los resultados utilizando 400 ratas se indican en la Tabla I. El cambio porcentual se indica como (+) mayor ó (-) menos excreción urinaria de iones con relación a las ratas de control que recibieron a ADC (acetato de desoxicorticosterona), pero ninguna droga.

TABLA I

Efecto de imidazolidinas tetrasustituídas sobre excreción de electrolito en ratas adrenalectomizadas, tratadas con desoxicaorticoesterona

Compuesto	Dosis mg/kg	Cambio Porcentual con relación al control	
		Na ⁺	K ⁺
1-(p-clorofenil)-2- imino-3-metil-4-oxoimi	10	82	-12
	50	83	-32

257356



	Compuesto	Dosis mg/kg	Cambio Porcentual con relación al control	
			Na ⁺	K ⁺
5	dazolidina	100	97	-39
	1-fenil-2-imino-3-metil- -4-oxoimidazolidina	1 5 10 25 50 100	+9 +45 +76 +129 +132 +290	+4 -22 -4 -3 -9 +33
10	1-fenil-2-metilimino-3- metil-4-oxoimidazolidina	1 10 100	+51 +67 +155	+14 +21 -12
	1-(p-clorofenil)-2-metil imino-3-metil-4-oxoimida zolidina	25 50 100	+41 +74 +48	-39 -17 -32
15	1-fenil-4-imino-3-metil- -2-oxoimidazolidina	10 50 100	+51 +32 +127	-6 -41 -19
	1-fenil-3-metil-4-metil imino-2-oxoimidazolidina	25	+36	-66
20	Espironolactona	5 10 50 100	+9 +49 +90 +61	-32 -38 -17 -38

25 El segundo tipo de ensayo se analizó en perros con
sientes utilizando un método descrito por Kagawa y otros (Ka
gawa, C. M., Bouska, D. J., Anderson, M. T. y Krol, W. F.,
Arch. Internat. Pharmacodyn. 149: 8 - 24 (1.964)). La vena
jugular izquierda se camuló para infusión de soluciones y se
30 colocó un cateter de retención en la vesícula para recolec-
ción de orina. Algunos animales fueron proporcionados con

407856



- 26 -

0,25 mg. de ACD intramuscularmente y la droga de ensayo oralmente por cápsula 2 hr. antes de comenzar las recolecciones de orina. Otros recibieron la droga de ensayo y aceite de maíz en lugar de ACD. Se inoculó solución salina al 0,45 % y dextrosa al 2,5 % intravenosamente a través del experimento a un régimen de 0,3 ml/kg/min. luego de una prima de 20 ml/kg que se dió en aproximadamente 20 min. La orina se recogió a intervalos de 30 min. y se retiraron muestras de sangre de la vena yugular izquierda en el punto medio de cada período de recolección. Las recolecciones se continuaron durante 5 períodos de 30 min. y los efectos urinarios de Na y K en la Tabla II son el promedio y los valores para los cinco períodos.

La Tabla II registra los resultados del segundo tipo de ensayo. La Tabla II muestra una respuesta favorable también en perros como se indica por el aumento sustancial en excreción de sodio sin una pérdida apreciable de potasio.

TABLA II

El efecto de Imidazolidinas Tetrasustituídas sobre Excreción Urinaria de Sodio y Potasio en Perros Consiguientes en Presencia de ADC Exógeno.

	Compuesto	Dosis mg/kg	Cambio Porcentual con Relación al Control	
			Na ⁺	K ⁺
25	1-fenil-2-imino-3-metil- -4-oxoimidazolina	5	125	20
	1-fenil-2-imino-3-metil- -4-oxoimidazolina	10	162	19
30	1-fenil-2-imino-3-metil- -4-oxoimidazolina	25	194	9

407 856

- 27 -



1-p-clorofenil-2-imino-3-
metil-4-oxoimidazolina 25 69 9

5 Las imidazolidinas tetrasustituídas de la presente
invención sirven como útiles diuréticos de anti-aldosterona
en dosis de 1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal por día. Un
régimen de dosis preferida sería de 4 mg/kg a 20 mg/kg de pe
so corporal por día. Cuando se emplean estas unidades de do-
sis, una ingestión de aire total de un sujeto de aproximada-
mente 70 kg de peso corporal es aproximadamente 70 mg a 3,5
10 g., preferiblemente aproximadamente 280 mg. a 1,4 g.

Las sales de clorhidrato de 1-fenil-2-imino-3-metil-
4-oxoimidazolidina y 1-p-clorofenil-2-imino-3-metil-4-oxoimi-
dazolidina son tan activas como las bases libres cuando se
administran oralmente. Tienen la ventaja de que son suficien-
15 temente solubles para administrar por inyección, bajo estas
condiciones son también elevadamente activas.

Las imidazolidinas tetrasustituídas de acuerdo con
la presente invención que tienen la deseada claridad, estabi-
lidad, y adaptabilidad para uso parenteral se obtienen disol-
20 viendo el compuesto activo en un vehículo que consiste en un
lacohol alifático polihídrico ó mezclas de los mismos. Espe-
cialmente satisfactorios son glicerina, propilenglicol, y los
polietilenglicoles. Los polietilenglicoles consisten en una
mezcla de polietilenglicoles no volátiles, normalmente líqui-
25 dos, que son solubles en tanto agua y líquidos orgánicos y
que tienen pesos moleculares de aproximadamente 200 a aproxi-
madamente 1.500. Si bien las concentraciones pueden variar
marcadamente, la cantidad de compuesto activo disuelta en los
vehículos precedentes debe ser preferiblemente de aproximada-
30 mente 0,10 % a aproximadamente 10,0 % en peso. Si bien pueden

457856



emplearse varias mezclas de los polietilenglicoles no volátiles precedentemente mencionados, se prefiere utilizar una mezcla que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 400.

5 Además de los compuestos activos, las soluciones parenterales de la presente invención también pueden contener varios preservativos que pueden utilizarse para evitar contaminación bacteriana y fungosa. Los preservativos que pueden utilizarse para tales propósitos son como por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de miristil-gamma-picolino, nitrato
10 mercúrico de fenilo, cloruro de benzalconio, alcohol fenético, p-clorofenil- α -glicerol éter, metil y propil parabenos y timerosal. Como materia particular también es conveniente emplear antioxidantes. Antioxidantes apropiados incluyen,
15 por ejemplo, ácido ascórbico, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y formaldehído sulfoxilato de sodio. Generalmente, se emplean concentraciones de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,2 % de antioxidante.

Los compuestos activos de la presente invención
20 pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte ó con un portador comestible asimilable, ó pueden encerrarse en cápsulas de gelatina duras ó blandas, ó pueden comprimirse en tabletas, ó pueden incorporarse directamente con el alimento en la dieta. Para administración terapéutica,
25 los compuestos reactivos de la presente invención pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en la forma de tabletas, pastillas, cápsulas, tónicos, suspensiones, jarabes, sellos, gomas de mascar y similares. Estas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1 % de compuesto
30 activo. El porcentaje en las composiciones y preparaciones



5 pueden, naturalmente variarse y puede convenientemente estar entre aproximadamente 5 % y 75 % ó mas del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones ó preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis apropiada. Composiciones ó preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera de que una forma de unidad de dosis oral contiene entre aproximadamente 100 y 500 mg. del compuesto activo.

10 Las tabletas, píldoras, pastillas, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un ligante tal como tragacanto de goma, acacia, almidón de maíz ó gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede agregarse un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa ó sacarina ó un agente aromatizante tal como menta, aceite de pirola, ó aromatizantes de cereza. Cuando la forma de unidad de dosis es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo precedente un portador líquido tal como un aceite graso. Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos ó si no para modificar la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, tabletas, píldoras ó cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar, ó ambos. Un jarabe ó un tónico puede contener los compuestos activos, sucrosa como un agente edulcorante, metil y propil parabenos como preservativos, un colorante y una aromatizante tal como aromatizante de cereza ó naranja. Naturalmente, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de unidad de dosis debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

15

20

25

30

467856



Además, las imidazolidinas tetrasustituídas de la presente invención pueden ventajosamente administrarse en una combinación única con otros diuréticos tales como aquellos enumerados mas abajo, especialmente bumetanida, furosemida e hidroclorotiazida. Estos diuréticos pueden incorporarse con las imidazolidinas tetrasustituídas y en las dosis dadas a continuación:

	Diurético	Dosis humana diaria recomendada (mg/70 kg)
10	hidroclorotiazida	100 - 200
	ácido etacrínico	50 - 200
	furosemida	40 - 80
	quinetazona	50 - 100
	bumetanida	1 - 2

15 De manera de demostrar las ventajas de combinar los compuestos de la presente invención con conocidos agentes diuréticos que actúan por otros mecanismos, se llevaron a cabo los siguientes ensayos. Las ratas deficientes en sodio e hiperaldosterónicas con una dieta pobre en sodio durante un período de 2 semanas. Los animales fueron privados de alimento durante aproximadamente 18 hr. antes del ensayo pero tenían un libre acceso al agua. Al comienzo del ensayo, los animales fueron suministrados por el compuesto de ensayo oralmente por alimentación forzada en suspensión de almidón acuoso junto con 10 ml. de solución salina al 0,9 %.

20 Dos ratas se colocaron en cada jaula de metabolismo para recolecciones de orina. Las muestras de orina se recogieron 6 hr. después de dosificación, se midió su volumen, y se determinó sus concentraciones de ión sodio, potasio y cloro.

30 El efecto de hidroclorotiazida sola y en combina-

407856

- 31 -



ción con dos de las imidazolidinas tetrasustituídas preferidas de la presente invención se indica en la Tabla III.

TABLA III

5 Efecto de hidroclorotiazida sola y en combinación con Diuréticos anti-aldosterona en Ratas deficientes en sodio.

	Tratamiento	Volumen de orina (ml.)	Na (mEq)	K (mEq)	Na/K relación
10	Hidroclorotiazida 5 mg/kg	11,0	0,84	1,28	0,69
15	Hidroclorotiazida 5 mg/kg + Espironolactona 50 mg/kg	12,2	1,41	1,20	1,53
20	Hidroclorotiazida 5 mg/kg + 1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina 100 mg/kg	17,4	1,71	1,45	1,18
25	Hidroclorotiazida 5 mg/kg + 1-(p-clorofenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina 100 mg/kg	15,7	1,63	1,33	1,26

30 Las ratas se hicieron deficientes en sodio por dieta. El período de recolección fue de 6 hr. después del momento de do-

407 856



- 32 -

sificación y los valores de excreción son los totales de 6 hr.

5 Los datos en la Tabla III indican que la combinación de un diurético de tiazida (hidroclorotiazida) con antagónico de aldosterona puede llevar a una mayor excreción de sodio sin un aumento significativo en la excreción de potasio y por lo tanto una relación mas favorable de Na/K. Estos datos indican que, una apropiada manipulación de dosis, sodio suficiente podría excretarse sin una pérdida excesiva de potasio.

10 El uso de una terapia combinada con un diurético salurético y un antagonico de aldosterona es indicada en ciertas circunstancias. Hiperaldosteronismo secundario como resultado en un estado patológico tal como cirrosis ó como un resultado de vigorosa terapia diurética que lleva a hiponatremia es un factor fundamental en la oposición agentes diuréticos y es un indicio para el uso de una terapia combinada. Además, el uso de un antagonico de aldosterona en combinación con otro agente diurético puede permitir al facultativo a reducir la dosis del diurético primario y aún obtener suficiente excreción de sodio sin una pérdida excesiva de potasio.

15 Ciertos materiales de partida ó intermediarios utilizados para preparar las imidazolidinas tetrasustituídas de la presente invención pueden prepararse de la siguiente manera:

Preparación de intermediarios

I. 1-fenil-2-metilamino-4-oxo-2-imidazolina.

30 2,2 g. de 1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina, 0,26 g. de metóxido de sodio y 65 ml. de alcohol absolu-

437856



to se calentaron a reflujo durante 20 hr. El sólido insoluble se filtró y se evaporó etanol dejando un sólido amarillo.

5 El precipitado crudo se sometió a cromatografía dos veces sobre gel de sílice y el producto luego se recristalizó en acetona para proporcionar 990 mg. (45 %) de material p.f. 208 - 210° C. Este producto se utiliza en el Ejemplo 9. II. 2,5-diimino-3-feniloxazolidina.

10 A una mezcla de 3,75 g. de anilinoacetamida, 2,5 g. de bicarbonato de potasio y 50 ml. de etanol se agregó rápidamente 2,7 g. de bromuro de cianógeno en 20 ml. de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Luego de calentar durante la noche y enfriarse, había en el recipiente una pequeña cantidad de precipitado. Esto se filtró y el filtrado etanólico demostró ser levemente ácido. El filtrado de etanol se concentró hasta sequedad dejando un sólido que se lavó en etanol. El rendimiento del producto, de p.f. 117 - 9° C, era de 3,9 g. (88 %). El espectro de masa del producto dió un ión inicial a m/e 175. Este producto se utilizó para preparar el intermediario III.

15
20 III. 1-fenil-4-amino-2-oxo-3-imidazolina.

A 2,0 g. de 2,5-diimino-3-feniloxazolidina disueltos en 50 ml. de alcohol absoluto se agregó 0,6 g. de metóxido de sodio. Inmediatamente se formó una solución en un precipitado blanco. Se filtró, se lavó con etanol y se secó para dar 2,0 g. (100 %) de producto p.f. 281 - 283° C. El espectro infrarrojo se asemejó al conocido para 1-fenil-4-amino-2-oxo-3-imidazolina. Este producto se utiliza en los Ejemplos 10 y 11.

25
30 IV. 1-fenil-4-amino-2-oxo-3-imidazolina.

A una mezcla de 3,75 g. de anilinoacetamida, 2,5 g.

437 856

- 34 -



de bicarbonato de potasio y 40 ml. de etanol se agregó gota a gota 2,7 g. de bromuro de cianógeno en 20 ml. de etanol. Esta mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Al enfriar se formó un precipitado de color canela claro en el recipiente. El precipitado se filtró, se lavó con etanol, agua y se secó durante la noche. El rendimiento del producto, p.f. 277 - 9° C. era de 3,3 g. (75 %). El espectro de masa del compuesto dió un ión inicial a m/e de 175. Una muestra analítica se preparó por recristalización en etanol-metanol, p.f. 280 - 2° C. En este caso el filtrado de etanol era básico al término de la reacción llevando la formación de la imidazolina in situ. El producto se utiliza en los Ejemplos 10 y 11.

V. 1-(p-clorofenil)-2-metilamino-4-oxo-2-imidazolina,

Una mezcla de 150 ml. de etanol, 2,0 g. de 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina y 0,2 g. de metóxido de sodio se calentó a reflujo durante 20 hr. El solvente se eliminó en el evaporador rotativo y el residuo se disolvió en acetona. La acetona en solución se concentró y el producto se obtuvo por cristalización en acetona-éter. El rendimiento del producto era de 0,4 g. (20 %), p.f. 204 - 6° C. Este producto se utiliza en el Ejemplo 8.

La presente invención se describirá ahora con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos de imidazolidinas tetrasustituídas dentro del alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina.

En 25 ml. de agua que contenía 0,84 g. de hidróxido de sodio se disolvió 3,2 g. de p-clorofenil-cianamida.

407856



Esta solución clara se agregó 2,25 g. de N-metilcloroacetamida. La mezcla de reacción se agitó durante 48 hr. a temperatura ambiente. El precipitado se filtró para proporcionar 1,9 g. de producto, p.f. 182 - 184° C.

5 Luego de filtrarse el producto inicial el filtrado se dejó agitar otros 3 días. 1,2 g. adicionales de producto se precipitó de la solución.

El rendimiento total del producto era de 3,1 g. (66 %).

10

EJEMPLO 2

1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina.

15 58 g. de p-clorofenilcianamida se disolvieron en 600 ml. de alcohol absoluto. A la solución se agregó 20,5 g. de metóxido de sodio y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego 40,8 g. de N-metilcloroacetamida se agregaron y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 1/2 horas. El sólido blanco se filtró, se lavó con etanol y agua. Su p.f. (183 - 185° C.), el espectro infrarrojo y cromatografía por capa delgada coincidieron con una muestra anterior.

20

El peso era de 63 g. (70,5 % de rendimiento).

EJEMPLO 3

1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina.

25 En 29 ml. de agua que contiene 1,0 g. de hidróxido de sodio se disolvieron 3,55 g. de fenilcianamida. A la solución clara se agregó 2,7 g. de N-metilcloroacetamida. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 120 horas a temperatura ambiente. En este momento no se había formado ningún precipitado. El solvente luego se eliminó en un evaporador rota

30

407856

- 36 -



tivo bajo vacío. El residuo sólido se suspendió en alcali diluído y se filtró para proporcionar 1,0 g. (21 %) del producto, p.f. 163 - 165° C.

5

EJEMPLO 4

1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina.

133 g. de hemihidrato de fenilcianamida se disolvieron en 1.500 ml. de alcohol absoluto. Esta solución se agregó a 55 g. de metóxido de sodio. La mezcla se agitó durante 30 min. y luego se agregaron 113 g. de N-metilcloroacetamida. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 4 hr. y se dejó reposar durante la noche. El precipitado blanco se filtró y se lavó con etanol. Este filtrado de etanol se concentró en un evaporador rotativo y se enfrió dando producto adicional. Ambas cosechas del producto se combinaron, se lavaron con agua y se secaron para dar 87 g. (47 %) del 1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina, p.f. 169 - 170° C. El espectro infrarrojo y cromatografía por capa delgada de este producto se asemejó al de la muestra anterior.

15

20

EJEMPLO 5

1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina.

25

Una mezcla de 1,2 g. de 1-fenil-2-amino-4-oxo-2-imidazolina, 15 ml. de cloruro de metileno y 3,6 ml. de metilfluorosulfonato se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se detuvo y se filtró para dar 1,9 g (94 %) de la sal de ácido del producto. La aislación de la base libre (p.f. 164° C.) se hizo tratando la sal con hidróxido de sodio acuoso.

407856



EJEMPLO 6

1-fenil-2-metilimino-3-metil-4-oxoimidazolidina.

5 3,78 g. de 1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina, 40 ml. de cloruro de metileno seco y 6 ml. de metilfluorsulfonato se mezclaron y se agitaron en un recipiente equipado con un tubo secador a temperatura ambiente. Luego de 20 horas el sólido se filtró y el filtrado se eliminó hasta sequedad. El residuo se trató con 30 ml. de agua y se extrajo una vez con éter. La capa acuosa se separó y se agregó lentamente a 12 ml. de NaOH 5N con enfriamiento y agitación. El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó. El rendimiento fue de 2,75 g. (68 %), p.f. 116 - 118° C.

EJEMPLO 7

15 1-(p-clorofenil)-2-metilimino-3-metil-4-oxoimidazolidina

Mediante el método del Ejemplo 6 utilizando 4,47 g. de 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina como material de partida, se obtuvo 1-(p-clorofenil)-2-metilimino-3-metil-4-oxoimidazolidina, p.f. 150 - 152° C.

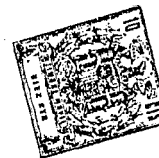
EJEMPLO 8

1-(p-clorofenil)-2-metilimino-3-metil-4-oxoimidazolidina

25 3 g. de 1-(p-clorofenil)-2-metilamino-4-oxo-2-imidazolina y 9 ml. de dimetil sulfato se calentaron lentamente a 120° C. con agitación. La mezcla de reacción, enfriada a temperatura ambiente se filtró. El filtrado claro, diluido con 150 ml. de H₂O se extrajo una vez con 200 ml. de éter. La capa acuosa se separó y se hizo básica con NaOH 5N y enfriamiento. El precipitado se filtró y se recristalizó una vez con acetonitrilo. Cromatografía por capa delgada dió una

407856

- 38 -



mancha única. El rendimiento de producto p.f. 150 - 152° C. era de 1,6 g. (50 %).

EJEMPLO 9

5

1-fenil-2-metilimino-3-metil-4-oxoimidazolidina.

Mediante el ejemplo del ejemplo 8 utilizando 2,5 g. de 1-fenil-2-metilamino-4-oxo-2-imidazolina como material de partida, se obtuvo 1-fenil-2-metilimino-3-metil-4-oxoimidazolidina, p.f. 116 - 118° C.

10

EJEMPLO 10

1-fenil-4-imino-3-metil-2-oxoimidazolidina.

15

A 0,4 g. de 1-fenil-4-amino-2-oxo-3-imidazolina se agregó 1 ml. de dimetil sulfato. Esta mezcla se calentó lentamente a 160° C., durante un período de 45 min. La mezcla de reacción se colocó en una bomba de vacío y se calentó a 90° C. para eliminar el exceso de dimetilsulfato. A la reacción se agregó 10 ml. de alcohol absoluto dando un sólido blanco. Este material, 400 mg., se filtró y se socó. El material sólido luego se agregó a agua en donde se disolvió rápidamente dando una solución ácida. Esto indica que el compuesto deseado se había precipitado del etanol como la sal de metilo de ácido sulfúrico. La adición de hidróxido de sodio 5N precipitó el producto deseado; se obtuvo luego de filtrar y secar 260 mg. (61 %) de 1-fenil-4-imino-3-metil-2-oxoimidazolidina. Este material se recrystalizó en acetona para dar el producto puro, p.f. 156 - 158° C.

20

25

EJEMPLO 11

30

1-fenil-3-metil-4-metilimino-2-oxoimidazolidina.

407856



5 A 0,5 g. de 1-fenil-4-amino-2-oxo-3-imidazolina se
agregó 1 ml. de dimetilsulfato. La mezcla de reacción se ca-
lentó lentamente hasta aproximadamente el reflujo cuando to-
do el material se puso en solución. La solución se mantuvo a
esta temperatura durante 10 min. y se dejó enfriar. La mez-
cla de reacción se agregó agua y se hizo básica con hidróxi-
do de sodio diluído. La mezcla de reacción luego se purificó
hasta un residuo en una bomba de vacío y el material resul-
tante se sometió a cromatografía. Esto dió la deseada 1-fenil
10 -3-metil-4-metilimino-2-oxoimidazolidina que se lavó con he-
xano para dar 85 mg. (15 %) p.f. 160 - 2º C.

EJEMPLO 12

15 Clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimi-
dazolidina.

3,0 g. de 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimi-
dazolidina se disolvieron en 25 ml. de HCl etanólico. Esta
solución se filtró y se agregó a un exceso de éter por lo
cual se precipitó el clorhidrato. Esto se filtró, se secó, y
20 se recristalizó en etanol para dar 0,8 g. de producto, p.f.
276 - 8º C. El filtrado de etanol se concentró para dar 1,1
g. adicional de material. El rendimiento total del producto
era de 1,9 g. (55 %).

EJEMPLO 13

25 Cloruro ácido de 1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazoli-
dina.

1,0 g. de 1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidi-
na se disolvió en 20 ml. de etanol caliente. Esta solución
30 se agregó a 25 ml. de HCl etanólico. No se formó ningún pre-

1407856



cipitado. Esta solución luego se agregó a un exceso de éter y el producto se precipitó. Esto se filtró y se secó para dar 1,0 g. (85 %) del producto, p.f. 279 - 281° C.

5

EJEMPLO 14

Los presentes compuestos pueden suministrarse en formas de unidad de dosis tales como cápsulas de recubrimiento blando ó recubrimiento duro. Una formulación útil para la preparación de estas cápsulas es la siguiente:

10	Ingrediente	Gramos por 100 cápsulas
	1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina	45
	lactosa	300
	estearato de magnesio (0,5 %)	3,1
15	Total	348,1

La formulación precedente se mezcla totalmente y se coloca en cantidades iguales en 100 cápsulas.

EJEMPLO 15

20

El siguiente ejemplo representa una formulación útil para preparar tabletas. Tabletás más grandes pueden marcarse y dividirse en mitades para ser dadas una ó dos veces al día. Tabletás mas pequeñas pueden utilizarse en dosis múltiples para obtener la cantidad diaria de material activo.

25

La siguiente formulación ha sido hallada útil.

25	Ingredientes	mg por tableta
	1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimidazolidina	450
	almidón de maíz	210
30	metilcelulosa 400	350

407856

- 41 -



estearato de magnesio, 1 %	182
Total	1192

5 El ingrediente activo, almidón de maíz y metilcelulosa se mezclan juntamente. La mezcla, luego de secarse, se lubrica con estearato de magnesio al 1 % y se comprime en tabletas en una máquina formadora de tabletas apropiada.

EJEMPLO 16

10 El siguiente ejemplo representa una formulación útil para preparar un jarabe oral:

1-fenil-2-imino-3-metil-4-oxo imidazolidina	4.500 mg.
solución de sorbitol (70 % acuosa)	40 ml.
benzoato de sodio	150 mg.
15 sacarina	10 mg.
colorante rojo	10 mg.
aromatizante de cereza	50 mg.
agua destilada, en cantidad suficiente para producir 100 ml.	

20 La solución de sorbitol se agrega a 40 ml. de agua destilada y el ingrediente activo se suspende en la misma. La sacarina, benzoato de sodio, aromatizante y colorante se agregan y se disuelve en la solución precedente. El volumen se regula a 100 ml. con agua destilada. Cada ml. de jarabe
25 contiene 45 mg. de droga.

EJEMPLO 17

30 Para la preparación de una solución parenteral se sigue el siguiente procedimiento. En una solución de 700 ml. de propilenglicol y 200 ml. de agua para inyección se disuel

407856



- 42 -

5 ven 20,0 g. de 1-(p-clorofenil)-2-imino-3-metil-4-oxoimidazo
lidina. Luego de completarse la solución, se agrega una solu
ción de 2,5 g. de ácido ascórbico en 20 ml. de agua. El pH
de esta solución se regula a 5,5 con ácido clorhídrico y el
volumen se lleva hasta 1,0 litro con agua destilada. La for
mulación se filtra a través de un filtro deslizando a 0,22
micrón, se llena en ampollas de 5,0 ml. conteniendo cada una
2,0 ml. (representando 40 mg. de droga) y se sellan bajo ni
trógeno.

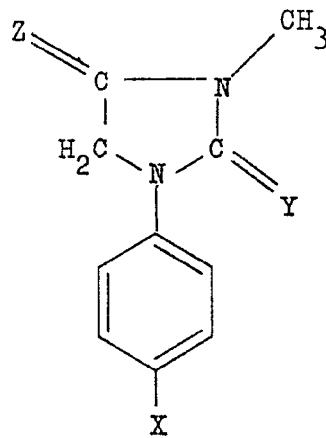
10

N O T A

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alte
ren su principio fundamental. También se hace constar que el
invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en
Norteamérica, con fecha 21 de Octubre de 1.971, bajo el núme
ro 191.470, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que
20 conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo
que constituye la esencia del referido invento y por lo que
se solicita Patente de Invención por 20 años en España, so
bre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR IMIDAZOLINAS TETRASUSTITUI
DAS; caracterizándose por lo siguiente:

25

1ª.- Procedimiento para preparar imidazolinias te
trasustituídas, de fórmula:



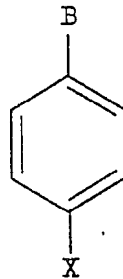
5

10

donde X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; Y y Z son cada una seleccionadas del grupo que consiste en NH, NCH₃ y O, con la condición de que ambos Y y Z no son O en el mismo compuesto, y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma; caracterizado porque comprende las etapas sucesivas de:

15

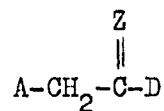
a) hacer reaccionar un derivado de anilina de la fórmula:



20

25

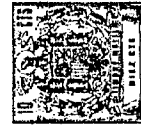
con un derivado de ácido acético, de fórmula:



30

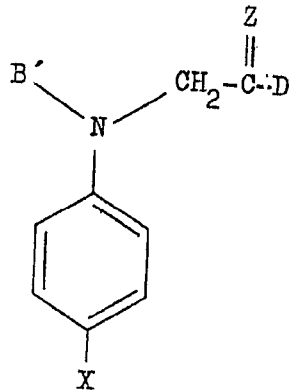
407856

- 44 -



para producir el intermediario acíclico de la fórmula:

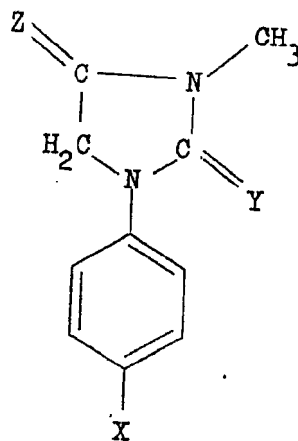
5



10

b) ciclizar dicho intermediario acíclico para formar una imidazolidina de la fórmula:

15



20

25

con la etapa adicional opcional de hacer reaccionar el compuesto ciclizado con un ácido para formar la sal de adición de ácido; en donde X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro; Y y Z son cada una seleccionada del grupo que consiste en NH, NCH₃ y O con la condición de que ambos Y y Z no son O en el mismo compuesto; B y D son cada uno selec

30

451856



5

cionamiento del grupo que consiste en NHR, NRCN, $\text{NR}-\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Z}'$ con las condiciones de que B y D no pueden ser los mismos grupos y

10

que cuando B es $\text{NR}-\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Z}'$, D también puede ser un miembro del grupo que consiste en OR, SR y NHR; A es un grupo saliente, tal como halógeno, ciano, trimetilamonio y un éster de sulfonato tal como metansulfoniloxi y toluenosulfoniloxi; B' es

15

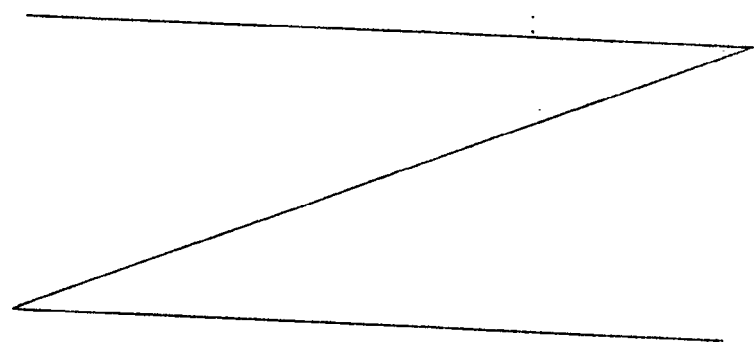
ciano, hidrógeno ó $-\overset{\text{NR}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Z}'$; cuando B' es hidrógeno, D puede ser también OCN; con la condición de que cuando D es NHR, B' es CN ó $\overset{\text{NR}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Z}'$ y cuando D es NRCN ó $\text{NR}-\overset{\text{NR}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Z}'$, B' es H; Z' es NH_2 , OCH_3 , OH, SCH_3 ó NHCH_3 ; y R es CH_3 ó H en cuyo caso la imidazolina se metila después de la ciclización de la etapa b).

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el intermediario acíclico, Z es O.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque D es NHR y B es NHCN.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el intermediario acíclico, B' es H; Z es NR y D es OCN el cual se introduce por reacción de la correspondiente amida con un agente A-CN.



Handwritten signature or initials.

257856

- 46 -



5ª.- Procedimiento para preparar imidazolinas te-
trasustituídas, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 46 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

5

Madrid

16 ABR. 1975

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

L. GOMEZ ACEBO Y MOYET
p. p. Firmador: L. Gomez Fernández

27