

REF: MN 269

Int. Cl.: C07D // A61K

A1 431153 770201 C07D 233/880
Nº 431.153

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED

RESIDENCIA: Camp Hill Road, FORT WASHINGTON,

Pennsylvania, Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA

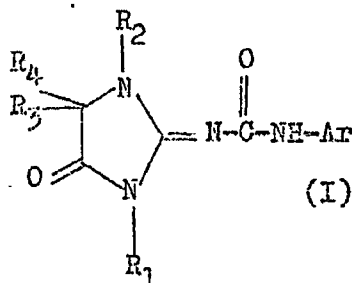
4-OXO-2-IMIDAZOLIDINILIDEN UREA,

Prioridad: Patente estadounidenses Nº 408.022 del 19-10-73
Nº 508.795 del 23-9-74

TR

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS:

Las nuevas 4-oxo-2-imidazolidinilidenureas de esta invención se pueden representar estructuralmente por la fórmula:

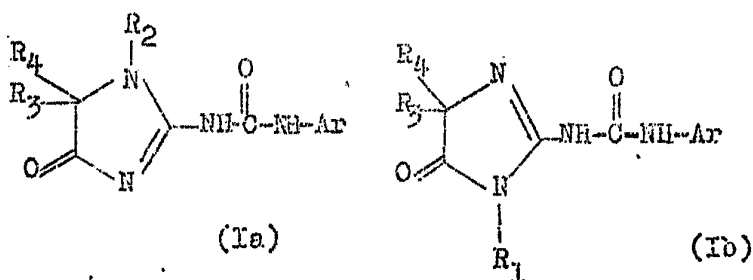


donde R₁ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno; R₂ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, preferiblemente metilo; R₃ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y arilo, preferiblemente hidrógeno; R₄ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y arilalquilo, preferiblemente hidrógeno; y Ar es arilo; en el supuesto que dicho R₃ y dicho R₄ no sean arilos 2,6-disustituídos. Esta restricción sobre la identidad de R₃ y R₄ se impone debido a que el impedimento estérico que tiene lugar si R₃ y R₄ no se restringen así hace difícil la preparación de tales compuestos.

Tal como aquí se emplean "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior" pueden ser lineales o de cadena ramificada y tener de 1 a 8 átomos de carbono aproximadamente, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, octilo y los alquilos similares, y respectivamente los correspondientes alcoxilos tales como metoxilo, etoxilo, etc. El término "halo" se extiende a fluor, bromo, cloro y yodo.

1 El término "arilo" incluye fenilo, nitrofenilo,
trifluorometilfenilo, dialquilo(inferior)aminofenilo, y feni-
lo sustituido con uno a tres miembros del grupo que consiste
5 "arilalquilo" significa bencilo, fenetilo, fenpropilo y los
arilalquilos similares, aunque el arilalquilo preferido es
bencilo.

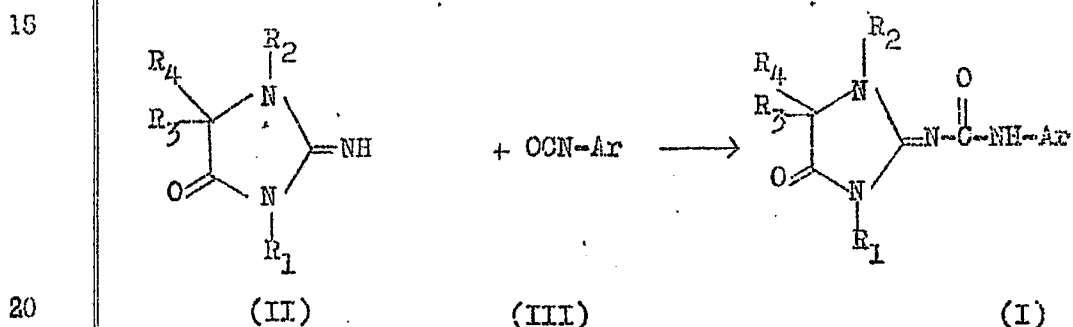
Los compuestos de fórmula I en los que bien R_1
ó R_2 (o ambos) es hidrógeno pueden existir en varias formas
10 tautómeras junto a la representada por la fórmula (I). Es-
tas formas se representan como sigue:



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y Ar son como se definieron antes.

Las 4-oxo-2-imidazolidinilidenureas de fórmula
20 (I) se obtienen fácilmente por la reacción de una 2-imino-
imidazolidin-4-ona (II) apropiada con un cianato de arilo
(III), apropiado. Se prefiere un ligero exceso estequiomé-
trico del primer reactivo para asegurar la reacción completa
con el isocianato de arilo. Preferiblemente, se lleva a ca-
25 bo la reacción en un disolvente orgánico, aprótico, inerte,
polar, anhidro tal como, por ejemplo un disolvente tipo po-
liéster, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano (THF), 1,2-di-
metoxietano, el éter dimetilico de dietilenglicol y simila-
res; N,N-dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO);
30 triamida del ácido hexametilfosfórico, y otros disolventes

1 orgánicos similares. Cualquier exceso del reactivo de 2-imino-1-R-imidazolidin-4-ona (II) se elimina por filtración después de haberse completado la reacción y el producto deseado se recupera generalmente por adición de agua fría a
5 la mezcla de reacción. El producto bruto precipitado se puede purificar entonces por técnicas de recristalización normales a partir de disolventes orgánicos adecuados. En los casos en los que el producto purificado se obtiene en forma de cristales grandes, puede resultar farmacéuticamente ventajoso reducir la medida de los cristales por técnicas normales conocidas en la especialidad, por ejemplo molienda,
10 micronización, reprecipitación, etc. Estas técnicas se conocen por dar como resultado mejor absorción y biocapacidad de un medicamento dado.



25 Los compuestos objeto de fórmula (I) han resultado poseer una útil actividad anti-secretora en el ensayo de ratas con fístula gástrica aguda presentado a continuación. Se estudia la actividad antisecretora del compuesto que se va a ensayar en ratas hembra Sprague-Dawley después de
inyección intraduodenal (i.d.) del compuesto en dosis que varían generalmente en el intervalo de 2,5-40 mg/kg del peso del cuerpo. Las ratas se mantienen en ayunas 24 horas antes del ensayo y se les da agua ad libidum mientras se mantienen
30 en jaulas individuales. El día del ensayo, las ratas se pe-

1 san y seleccionan de manera que las ratas en cada ensayo tengan los pesos dentro de un margen de ± 20 g.

5 La cirugía se lleva a cabo bajo una ligera anestesia con éter. Tan pronto como la rata queda anestesiada se le sacan sus dientes empleando unos pequeños alicates de pinza. Se hace una incisión por la línea media del abdomen de aproximadamente $1 \frac{1}{2}$ cm de longitud y se exponen estómago y duodeno. Si, en este punto, el estómago está lleno con alimento o material fecal, se descarta la rata. Empleando sutura 10 4-0 MERSILENE[®] se hace un cosido de cordón de bolsa sobre la porción fúndica del estómago teniendo cuidado de no talar ningún vaso sanguíneo de la zona. Se da una pequeña picada en el estómago en el centro del cordón de bolsa y se coloca una cánula, que consiste en un pequeño tubo de vinilo con una pestaña en un extremo, dentro del estómago y se cierra el cosido en cordón de bolsa apretado alrededor de la 15 pestaña. Inmediatamente a continuación de esto, se administra el compuesto de ensayo ID en un volumen de 0,5 ml por 100 g de rata. Generalmente se emplean tres ratas para cada dosis de fármaco ensayado. Las ratas de control reciben el vehículo de ensayo, usualmente metilcelulosa acuosa al 0,5%.

20 Después de la administración del compuesto de ensayo, se cierran la pared abdominal y la piel simultáneamente con 3 a 4 grapas de 18 mm y se coloca un tubo colector 25 en la cánula. Se coloca entonces cada rata en una caja en la que se ha hecho una hendidura longitudinal para permitir que la cánula cuelgue libremente y que la rata pueda moverse sin apenas enderezamiento. Después que se deja estabilizar la

30

[®] Marca registrada de Johnson and Johnson o Subsidiary Co.

1 rata durante 30 minutos se quita el tubo colector de la cá-
nula y se reemplaza con un tubo limpio para recibir el jugo
gástrico. Las recogidas se hacen en un día. Al final del es-
tudio se quita la cánula y se sacrifica la rata.

5 La muestra de los contenidos gástricos recogidos
se desagua dentro de un tubo de centrifuga y se centrifuga
para comprimir el sedimento. Se leen los volúmenes y se po-
ne 1 ml. alícueta del sobrenadante en un vaso con pico que
10 contiene 10 ml de agua destilada y se valora a pH 7 utili-
zando NaOH 0,01N. Se determinan los resultados en Volumen,
Acido Valorable y Gasto Total de Acido siendo Volumen = ml
totales de jugo gástrico menos sedimento; Acido Valorable
(miliequivalentes/l) = cantidad de NaOH 0,01N que se necesi-
tan para neutralizar el ácido hasta pH 7; y Gasto Total de
15 Acido = Acido Valorable x Volumen. Los resultados se presen-
tan como % de Inhibición vs controles.

Una gran mayoría de los compuestos de la inven-
ción exhiben una útil actividad anti-secretoria cuando se mi-
den por los ensayos anteriores, particularmente aquellos
20 compuestos de fórmula (I) donde Ar es distinto de fenilo tri-
sustituído.

Además, los compuestos objeto de fórmula I han
demostrado poseer también útiles propiedades depresoras del
SNC como se ha demostrado en uno o más de los siguientes en-
25 sayos indicadores de tales actividades en animales de labo-
ratorio.

Ensayo A: Un ensayo de ansiolíticos descrito por
I. Geiler en Psychosomatic Medicine, eds. J. H. Nadine y
J. H. Meyer (Lea y Febiger, Phila) p. 267 (1962) y modifica-
do por D. L. Margules y L. Stein en Psychopharmacologia
30

1 (Berl.) 13; 74-80 (1968). La actividad anti-ansiedad del com-
puesto que ha de ensayarse se estudia en ratas diariamente
durante 5 días después de inyección intraperitoneal (i.p.)
del compuesto a dosis que varían generalmente de 5-25 mg/kg
5 de peso del cuerpo y se observa el efecto del compuesto so-
bre el ritmo de presión del animal, mientras
realiza sus funciones alimenticias. Se observa también la ac-
tividad, después de administración oral de dosis que varían
generalmente de 5-25 mg/kg de peso del cuerpo por idéntico
10 procedimiento. El método consiste en determinar el efecto de
un compuesto de ensayo sobre respuestas con castigo o sin él.
Se entrenan ratas hambrientas para que presionen una barra
para refuerzo de alimento: se le suministra a la rata un cu-
charón lleno de leche con una frecuencia de una vez cada dos mi-
15 nutos (esquema de intervalos variables - V.I. II). Siguiendo
12 minutos sobre este esquema, se presenta un tono durante
tres minutos que señala la recompensa y simultáneo castigo
de cada presión de la barra (se presenta un cucharón lleno
de leche y acompañado por una descarga, proporcionada a tra-
20 vés del suelo de rejilla, con cada presión de la barra.) La
descarga suministrada es de 0,2 milisegundos de duración e
intervalos de intensidad de 0,5 a 3,5 miliamperios. Cada ra-
ta se enfrenta con 4 a 6 pares alternos de periodos sin cas-
tigo cuando se da leche solo y periodos con castigo cuando
25 se administra leche y descarga. Las respuestas de control se
obtienen para cada rata después de haberselo inyectado intra-
peritonealmente diariamente durante cinco días. Cada rata se
evalúa en el mismo momento del día y en la misma cámara de
ensayo. Las respuestas se registran y los refuerzos (leche)
30 y castigo (descarga) se suministran por medio de un adecua-

1 do equipo automático. La actividad del compuesto que se ha
de ensayar se determina por comparación del número de pre-
siones de la barra después de administración placebo con
el número de presiones después de la administración del com-
5 puesto en cada rata.

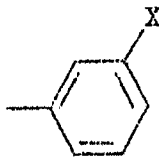
Ensayo B: Es un ensayo de relajación muscular
juzgado por el efecto del compuesto que va a ensayarse sobre
ataques inducidos por estricnina como describen M. J. Orloff
y otros, Proc. Soc. Exp. Biol. y Med. 70, 254 (1949) modifi-
10 cado por G. Chen y B. Bohner, J. Pharmacol. y Expt. Therap.
117, 142 (1956). La actividad anti-estricnina se observa en
ratones a dosis orales de aproximadamente 25-500 mg/kg de
peso del cuerpo por determinación del efecto del compuesto
sobre el umbral de ataque inducido por estricnina.

15 Ensayo C: Un ensayo de conducta en ratones como
describe S. Irwin, Gordon Research Conference on Medicinal
Chemistry, 1959, p. 133. En este ensayo se observan síntomas
tales como ataxia, disminución en la actividad motora y pér-
dida de los reflejos de enderezamiento después de adminis-
20 tración intraperitoneal (i.p.) en ratones del compuesto que
se ha de tratar a dosis que varían desde 10-300 mg/kg del
peso del cuerpo.

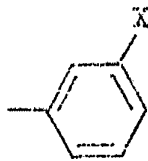
En vista de lo anterior, se puede administrar
sistematicamente una cantidad eficaz de depresante de SNC
25 de un compuesto de fórmula (I) mezclada íntimamente con un
vehículo farmacéuticamente aceptable, a animales de sangre
caliente, incluyendo humanos, para provocar una respuesta
depresante de SNC. Cuando se administran formas de unidades
de dosis descriptas para dichos propósitos, se pueden
30 utilizar cantidades de ingrediente activo que varía entre

1 aproximadamente 15-500 mg y preferiblemente entre aproxima-
damente 15-250 mg por unidad de dosis.

Entre los compuestos preferidos de la invención
están aquellos en los que $R_1 = R_3 = R_4 =$ hidrógeno, R_2 es me-
5 tilo, y Ar es



10 donde X es un miembro seleccionado del grupo que consiste en
hidrógeno, halo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo y trifluo-
rometilo. Los compuestos más preferidos son aquellos en los
que $R_1 = R_3 = R_4 =$ hidrógeno, R_2 es metilo, y Ar es

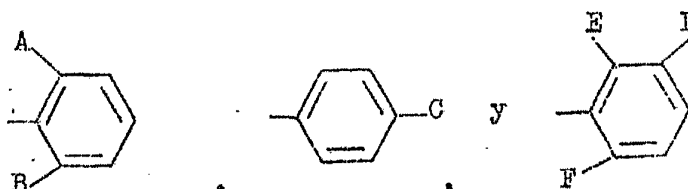


15 donde X es un miembro seleccionado del grupo que consiste
en hidrógeno, metilo, metoxilo, cloro, bromo y trifluorome-
tilo. Estos compuestos preferidos son especialmente útiles
20 por su actividad ansiolítica.

Según esto, esta invención proporciona un proce-
dimiento de alivio de la ansiedad que comprende sistemática-
mente la administración a un individuo ansioso, por ejemplo,
25 uno cuya ansiedad inhibe su capacidad para enfrentarse con
los diversos requerimientos de su vida diaria, o uno cuya
ansiedad tuviera un efecto adverso sobre su bienestar físi-
co, un compuesto mencionado antes como ingrediente activo a
una concentración adecuada para provocar una eficaz respues-
30 ta anti-ansiedad. Preferiblemente se emplean para propósitos

1 ansiolíticos las formas de dosis unidad que contienen desde
aproximadamente 15 a aproximadamente 500 mg de tal ingredien
te activo. Se considera un régimen humano adecuado, para la
mayoría de los compuestos preferidos descritos antes, el de
5 15 a 500 mg administrados oral o parenteralmente tres o cua-
tro veces al día.

Para el propósito de relajación de músculos es-
queléticos, los compuestos de fórmula (I) preferidos son
aquellos en que $R_1 = R_3 = R_4 =$ hidrógeno, R_2 es metilo y Ar
10 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en



15 donde A es un miembro seleccionado del grupo que consiste en
halo y alquilo inferior; B es un miembro seleccionado del
grupo que consiste en halo y alquilo inferior; C es un miem-
bro seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo in-
ferior, alcóxilo inferior, trifluorometilo y dimetilamino;
20 D es halo; E es alquilo inferior; y F es alquilo inferior.

Según esto, esta invención proporciona un proce-
dimiento de alivio de dolores musculares que comprende la ad-
ministración sistemática a un sujeto con un dolor tal como
25 por ejemplo, el que puede resultar de un espasmo muscular o
dolor posterior inferior crónico, un compuesto mencionado an-
tes como ingrediente activo en una concentración adecuada pa-
ra provocar una respuesta eficaz relajante de los músculos
esqueléticos. Preferiblemente, las formas de unidad de dosi-
ficación que contienen de aproximadamente 15 a aproxima-
30

1 mente 500 mg de tal ingrediente activo se emplean para los
propósitos de relajación muscular. Un regimen humano que se
considera adecuado para los compuestos preferidos descritos
antes es 15 a 500 mg administrados oral o parenteralmente
5 tres o cuatro veces al día.

Los siguientes ejemplos intentan ilustrar y no
limitar el campo de la presente invención. A menos que no se
indique de otro modo, todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO I

10 1-m-clorofenil-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidi-
niliden)urea: A una suspensión de creatinina (5,66 g, 0,05 moles)
les) en 150 ml de dimetilformamida seca (DMF) se añade 7,68
g (0,05 moles) de isocianato de m-clorofenilo. Se agita la
mezcla durante dos horas y se calienta sobre baño de vapor
15 durante 30 minutos. Durante este tiempo la solución se vuel-
ve clara (amarilla). Se filtra la solución y se enfría el
filtrado. Al filtrado se añaden hielo y agua de hielo. Preci-
pita un sólido amarillo claro que se separa por filtración.
Después de cristalización de acetona-metanol y tetrahidrofu-
20 rano-éster, se obtiene el producto puro, 1-m-clorofenil-3-
(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea, p.f. 180-180,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{11}H_{11}ClN_4O_2$: C, 49,54; H, 4,16%

Encontrado: C, 49,45; H, 4,19%

EJEMPLO II

25 Hidrato de 1-m-clorofenil-3-(1-metil-4-oxo-2-
imidazolidiniliden)urea: Se disuelven aproximadamente 120 g
de 1-m-clorofenil-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea
pura obtenida según el Ejemplo I en 400 ml de DMF y se vie-
30 ten, agitando fuertemente, en 3,5 l aproximadamente de agua.

1 Se recogen los finos cristales resultantes de hidrato de 1-
m-clorofenil-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea por
filtración y se lavan bien con agua, se secan a la tempera-
5 tura ambiente durante 4 días seguido por secado (a la tempe-
ratura ambiente) al vacío a 5,0 mm durante 8 horas; rendi-
miento de aproximadamente 120 g; p.f. 180,5-181,5°C.

Análisis: Calculado para: $C_{11}H_{11}ClN_4O_2 \cdot H_2O$: C, 46,41;
H, 4,60; N, 19,68; H_2O , 6,33%.

Encontrado : C, 46,43;

10 H, 4,62; N, 19,83; H_2O , 6,37, 6,59, 6,41%.

EJEMPLO III

1-(2,6-diclorofenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea: Se sigue el procedimiento del Ejemplo I pero sustituyendo el m-clorofenilisocianato allí utilizado con una cantidad equivalente de isocianato de 2,6-diclorofenilo, obteniéndose 1-(2,6-diclorofenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea; p.f. 211-212°C desc.

15 Análisis: Calculado para $C_{11}H_{10}Cl_2N_4O_2$: C, 43,87; H, 3,35%

Encontrado: C, 43,55; H, 3,31%

20

EJEMPLO IV

1-(1-Metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-p-metoxifenilurea: Se añade a una suspensión de creatinina (11,88 g, 0,105 moles) en 100 ml de DMF seca, mientras se agita, isocianato de p-metoxifenilo (14,91 g, 0,100 moles), gota a gota, durante un periodo de aproximadamente 15 minutos, con enfriamiento. Después de agitación durante 8 horas, se vierte la mezcla sobre aproximadamente 500 ml de agua de hielo obteniéndose cristales blancos de producto que se filtran, se lavan con agua y se purifican por recristalización (dos veces) de tetrahidrofurano-metanol. El producto cristalino

30

1 se reduce a tamaño más fino por adición de una solución del
producto en un mínimo de DMF a agua (aproximadamente 1,1 l.)
agitada fuertemente y se filtran los cristales resultantes
que se secan a la temperatura ambiente al vacío durante 24
5 horas; p.f. 193-5^oC desc.

EJEMPLO V

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo IV, pero
sustituyendo con cantidades equivalentes de una imidazoli-
din-4-ona apropiada y un isocianato de arilo apropiado se ob-
tienen los siguientes productos respectivamente:

Hemihidrato de 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidinil-
iden)-3-(3,4-diclorofenil)urea; p.f. 199-202^oC desc;

Hidrato de 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidinil-
iden)-3-m-metoxifenilurea; p.f. 144^oC; y

13 1-m-clorofenil-3-(4-oxo-2-imidazolidiniliden)-
urea; p.f. 225-227^oC, desc.

EJEMPLO VI

20 1-(1-Metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-p-cloro
fenilurea: A una suspensión de creatinina en agitación (11,
88 g, 0,105 moles) en 100 ml. de DMF seca, se añade, gota a
gota, isocianato de p -clorofenilo (15,36 g. 0,100 moles) con
enfriamiento. Se agita la mezcla durante 16 horas y se vier-
te después en 500 ml de agua de hielo para dar un producto
25 cristalino que se filtra, se lava con agua y se recristaliza
dos veces de acetona-metanol, una vez de tetrahidrofurano
(THF) y después de DMF-metanol. La 1-(1-metil-4-oxo-2-imida-
zolidiniliden)-3-p-clorofenilurea pura resultante se seca al
vacío durante 24 horas; p.f. 190-2^oC desc.

EJEMPLO VII

30 1-(1-Metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-p-to-

1 lilurea: A una suspensión de creatinina en agitación (11,88
g, 0,105 moles) en 100 ml. de DMF seca, se añade gota a gota
isocianato de p-tolilo (13,31 g - 0,100 moles) durante un pe-
5 riodo de aproximadamente 15 minutos con enfriamiento. Des-
pués de agitar durante 3,5 horas, se vierte la mezcla sobre
aproximadamente 500 ml de agua de hielo para dar cristales
blancos de producto que se filtran y se lavan con agua. La
recristalización del producto de acetona-metanol y después
de THF-metanol conduce al producto, 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-p-tolilurea. Se reducen las partículas
10 cristalinas a menor tamaño por adición de una solución del
producto así obtenido en un mínimo de DMF a aproximadamente
1,1 litro de agua con fuerte agitación, filtrando y secando
los finos cristales resultantes al vacío durante 24 horas;
15 p.f. 198-200°C desc.

EJEMPLO VIII

La 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-m-
tolilurea se obtiene por repetición del procedimiento del
Ejemplo VII con una cantidad equivalente de isocianato de
20 m-tolilo que sustituye al isocianato de p-tolilo utilizado
allí; el tiempo de reacción es de seis horas; se recristali-
za dos veces de THF-metanol; p.f. 183-185°C desc.

EJEMPLO IX

La 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-m-
25 trifluorometil-fenilurea se obtiene por repetición del proce-
dimiento del Ejemplo VII con una cantidad equivalente de iso-
cianato de m-trifluorfenilo que sustituye al isocianato de
p-tolilo utilizado allí; tiempo de reacción de seis horas;
recristalización de acetona-metanol; p.f. 197-8°C desc.

30 ;

EJEMPLO X

1
5
10
1-(1-Metil-4-oxoimidazolidiniliden)-3-(2,6-xilil)urea: Se calienta a reflujo durante toda la noche (aproximadamente 15 horas) 5,66 g (0,05 moles de una suspensión de creatinina y 7,36 g (0,05 moles) de isocianato de 2,6-xililo en 200 ml de THF seco. Se filtra la solución caliente y se diluye el filtrado con éter a un volumen total de 400 ml. aproximadamente, dando el producto bruto. La recristalización de etanol conduce a 1-(1-metil-4-oxoimidazoliden)-3-(2,6-xililo)urea; p.f. 190°C desc.

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{16}N_4O_2$ (260,30): C, 59,99;

H, 6,23%

Encontrado : C, 60,17;

H, 6,24%

15
EJEMPLO XI

1-(1-Metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-fenilurea: Se sigue el procedimiento del Ejemplo IV excepto en que una cantidad equivalente de isocianato de fenilo sustituye al isocianato de p-metoxifenilo utilizado allí para dar como producto final 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-fenilurea; p.f. (185°) 187-9°C.

20
EJEMPLO XII

25
Por repetición del procedimiento del Ejemplo VI excepto en que se utilizan como reactivos una cantidad equivalente de una apropiada 2-imino-1-alkilo(inferior)imidazolidin-4-ona y un isocianato de arilo apropiado se obtienen los siguientes productos respectivamente:

1-(1-etil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-fenilurea;

30
3-m-bromofenil-1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea,
p.f. 183-184°C desc;

1 3-p-etoxifenil-1-(1-n-octil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea;
3-m-etilfenil-1-(1-etil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea;
1-(3,4-dimetilfenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-
urea, p.f. 219-221°C desc;

5 1-(p-trifluormetilfenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea, p.f. 197-200°C desc;

1-(p-t-butilfenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-
urea, p.f. 188-189°C; y

1-(3-n-propilfenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-
urea, p.f. 167-168°C.

EJEMPLO XIII

1-(3-clorofenil)-3-(1,3-dimetil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea. Se agita a la temperatura ambiente una mezcla de 6,35 g (0,050 moles) de 1,3-dimetil-2-iminoimidazolidin-4-ona, 7,85 g (0,050 moles) de isocianato de 3-clorofenilo y 75 ml de tetrahidrofurano seco durante cuatro horas. Se evapora la solución al vacío y se cristaliza el residuo de acetonitrilo. Dos recristalizaciones de acetonitrilo-éter dan el producto puro, 1-(3-clorofenil)-3-(1,3-dimetil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea, p.f. 134-137°C.

EJEMPLO XIV

1-(3-Cloro-2,6-dimetilfenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea. Se añade mientras se agita a una suspensión de 7,92 g (0,07 moles) de creatinina en 50 ml de DMF seca, 9,08 g (0,05 moles) de isocianato de 3-cloro-2,6-dimetilfenilo. Después de agitar durante cuatro horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas para eliminar la creatinina que no ha reaccionado. La adición de un gran exceso de agua de hielo precipita una masa semisólida gomosa que cristaliza eventualmente. Después de

1 ventilare el producto para secarlo durante aproximadamente 18
horas, se recristaliza de acetona-éter. Finalmente se reco-
ge el producto en diclorometano y se filtra la solución re-
5 sultante a través de tierra de diatomeas. La concentración
y dilución con éter dá producto bruto, 1-(3-cloro-2,6-dime-
tilfenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea; p.f.
140-141,5°C.

EJEMPLO XV

10 1-(2,6-dimetilfenil)-3-(5,5-difenil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea: Se trata una suspensión de 6,95 g
(0,0306 moles) de 5,5-difenil-2-amino-2-imidazolin-4-ona en
300 ml de DMF seca con 4,5 g (0,0306 moles) de isocianato
de 2,6-dimetilfenilo. Se agita la mezcla de reacción a 40°C
15 durante dos horas. Se vierte entonces en agua fría y los sólidos
resultantes se filtran. Al producto bruto se le añade
30 ml de agua con calentamiento; se añade acetona a la pas-
ta calentada hasta que se disuelven todos los sólidos (1,5
litros de acetona). La solución se evapora entonces a un vo-
lumen de 300 ml, se enfría, y los sólidos resultantes se
20 filtran para dar 1-(2,6-dimetilfenil)-3-(5,5-difenil-4-oxo-
2-imidazolidiniliden)urea, el producto puro sin temperatura
de fusión hasta 350°C.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_2$: C, 72,32; H, 5,56%

Encontrado: C, 72,00; H, 5,68%

25 EJEMPLO XVI

1-(1,3-Dimetil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-(2,6-dimetilfenil)urea. Se agita una mezcla de 6,35 g (0,050
moles) de 1,3-dimetil-2-iminoimidazolidin-4-ona y 7,25 g
(0,050 moles) de isocianato de 2,6-dimetilfenilo en 75 ml de
30 tetrahidrofurano seco a la temperatura ambiente durante dos

1 horas seguido de su reflujo durante treinta minutos. Se eva-
pora la mezcla de reacción al vacío para dar un sólido que
cristaliza de tetrahidrofurano-éter. Dos recristalizaciones
más de la misma mezcla disolvente da un producto puro, la
5 1-(1,3-dimetil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-(2,6-dimetilfe-
nil)urea, p.f. 115,5-118,5°C.

EJEMPLO XVII

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XVI, pe-
ro sustituyendo la 1,3-dimetil-2-iminoimidazolidin-4-ona y
el isocianato de 2,6-dimetilfenilo utilizados allí, por can-
10 tidades equivalentes de una apropiada imidazolidin-4-ona y
un apropiado isocianato de arilo se obtienen los siguientes
productos respectivos:

1-(3-clorofenil)-3-(1-octil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea,
p.f. 98-100°C;

15 1-(1-octil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-fenilurea, p.f.
109,5-110°C;

1-(3-clorofenil)-3-(1-metil-4-oxo-5-bencil-2-imidazolidinil-
iden)urea, p.f. 167-168°C; y

20 1-(1-metil-4-oxo-5-bencil-2-imidazolidiniliden)-3-fenilurea,
p.f. 158-160°C.

EJEMPLO XVIII

1-(1-Metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-m-ni-
trofenilurea. A una suspensión, sometida a agitación de 12,45 g.
25 (0,11 moles) de creatinina en 100 ml de DMF seca, se añade
16,41 g (0,1 moles) de isocianato de m-nitrofenilo (recris-
talizado previamente de benceno-pentano). Después de nueve
horas, se añade gradualmente agua hasta que tiene lugar la
cristalización. Un gran exceso de agua de hielo precipita
30 el producto como cristales gomosos que después cristalizan.

1 Se deja que el producto bruto se seque al aire durante va-
rios días. La recristalización de THF-E₂O seguido por THF da
un producto puro, 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidinilideno)-
3-p-nitrofenilurea, p.f. 182-188°C ligera desc.

5 EJEMPLO XLX

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XVIII,
pero empleando una cantidad equivalente de un isocianato de
arilo apropiado en sustitución del isocianato de 2,6-dimetil-
fenilo utilizado allí, se obtienen los siguientes productos
10 respectivos:

1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidinilideno)-3-(p-nitrofenil)urea,
p.f. 220-223°C desc. y

1-(p-dimetilaminofenil)-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidinil-
iden)urea, p.f. 210-216°C desc.

15 EJEMPLO XX

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo X, pero
empleando cantidades equivalentes de un apropiado imidazoli-
din-4-ona y un apropiado isocianato de arilo en sustitución
de la creatinina y al isocianato de 2,6-xililo empleado
20 allí, se obtienen los siguientes productos respectivos:

1-(3-clorofenil)-3-(3-metil-4-oxo-2-imidazolidinilideno)urea;
p.f. 169-171°C; y

1-(3-clorofenil)-3-(5,5-difenil-4-oxo-2-imidazolidinilideno)-
urca; p.f. 274-277°C.

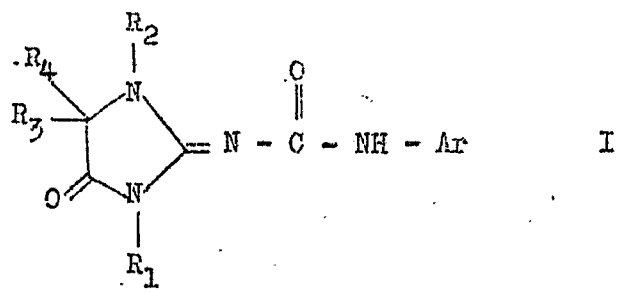
25 Los anteriores ejemplos son ilustrativos pero no
limitativos del campo de la presente invención que se define
en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una 4-oxo-2-
imidazolidinilideno urea que tiene la fórmula:



1



5

donde R₁ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior;

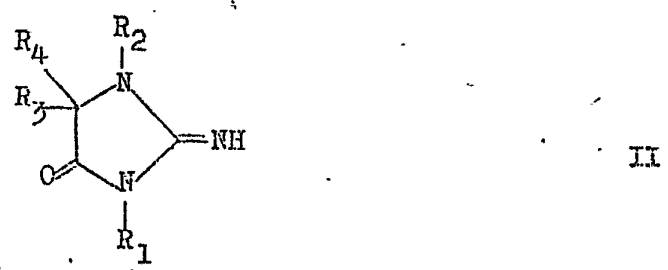
R₃ es hidrógeno o arilo;

R₄ es hidrógeno, arilo o arilalquilo; y

10

Ar es arilo, en el supuesto que dicho R₃ y dicho R₄ sean distintos de arilo 2,6-disustituido, caracterizado por la reacción de un compuesto de fórmula

15



con un compuesto de fórmula

20



en un disolvente orgánico aprótico inerte.

25

2. Un procedimiento para preparar 1-m-bromofenil-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar creatinina con isocianato de m-bromofenilo.

30

3. Un procedimiento para preparar 1-m-metoxifenil-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de m-metoxifenilo.



1 4. Un procedimiento para preparar 1-m-clorofenil-3-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)urea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de m-clorofenilo.

5 5. Un procedimiento para preparar 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-p-metoxifenilurea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de p-metoxifenilo.

10 6. Un procedimiento para preparar 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-p-clorofenilurea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de p-clorofenilo.

15 7. Un procedimiento para preparar 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-p-tolilurea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de p-tolilo.

20 8. Un procedimiento para preparar 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-m-tolilurea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de m-tolilo.

25 9. Un procedimiento para preparar 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-m-trifluorometil-fenilurea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de m-trifluorfenilo.

 10. Un procedimiento para preparar 1-(1-metil-4-oxoimidazolidiniliden)-3-(2,6-xililo)urea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de 2,6-xililo.

30 11. Un procedimiento para preparar 1-(1-metil-4-oxo-2-imidazolidiniliden)-3-fenilurea, según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de creatinina con isocianato de fenilo.

~~30~~

1 ción 1, caracterizado por hacer reaccionar creatinina con
isocianato de fenilo.

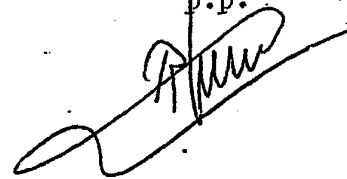
5 12. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 4-OXO-2-IMIDAZOLIDINILIDEN
UREA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva, que consta de veintidos pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de Octubre de 1974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30

