



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 452-746	(10) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 27.10.76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.180

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 75-33084	(32) FECHA 29.10.75	(33) PAIS Francia
--	------------------------	----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZOLIDINAS"
--

(71) SOLICITANTE (ES) ROUSSEL-UCLAF
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 35 Bd des Invalides, 75323 Paris, Francia
--

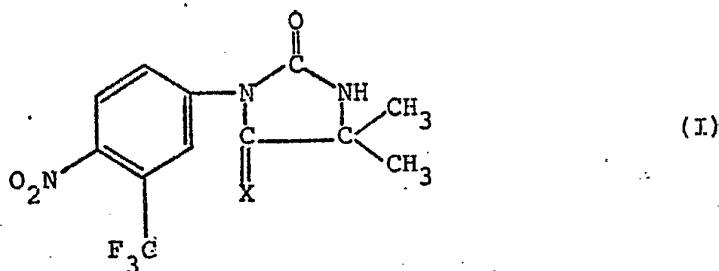
(72) INVENTOR (ES) Jacques Perronnet, Pierre Girault y Claude Bonne
--

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ
---

P.- 64.180

1 El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas imidazolidinas de fórmula general I.



en la que X representa un átomo de oxígeno o un grupo imina, es decir, los compuestos cuyos nombres son los siguientes:

10 La 1-(3'-trifluorometil-4'-nitro-fenil)-4,4-dimetil-imidazolina-2,5-diona y la 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-imino-imidazolina-2-ona.

Estos compuestos están dotados de propiedades farmacológicas interesantes; se ha observado principalmente que inhiben los efectos de los andrógenos sobre los receptores periféricos, sin causar perjuicio al funcionamiento normal de la hipófisis.

20 Debido a su actividad anti-andrógena y a su inocuidad sobre el funcionamiento hipofisario, los compuestos de fórmula I pueden utilizarse en terapéutica, por una parte en los adolescentes sin temer una detención del crecimiento y por otra parte, en los adultos sin temer ciertos efectos de castración química.

25 La 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolina-2,5-diona y la 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-imino-imidazolina-2-ona encuentran principalmente su empleo como medicamento para el tratamiento de adenomas y neoplasias de la próstata, el hirsutismo, el acné, la seborrea y la hiperpilosidad.

30 Pueden encontrar igualmente su aplicación en el campo ve

1 veterinario.

Pueden utilizarse por vía parenteral, oral, perlingual, rectal o tópica.

5 Las nuevas imidazolidinas de fórmula general I pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos una de dichas imidazolidinas.

10 Estas composiciones pueden presentarse en forma de soluciones o de suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, supositorios, cremas, pomadas y lociones. Estas formas farmacéuticas se preparan según los métodos usuales. El principio activo puede incorporarse en excipientes habitualmente empleados en estas composiciones, tales como vehículos acuosos o no, talco, goma arábica, lactosa, 15 almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, conservadores.

20 La dosis usual, variable según el sujeto tratado y la afección, puede ser por ejemplo de 100 mg a 5 g por día en el hombre, por vía oral.

25 El procedimiento de preparación de las nuevas imidazolidinas de fórmula general I, tal como las definidas anteriormente, objeto del invento, se caracteriza porque se hace reaccionar, en presencia de una base terciaria el 2-amino-2-ciano-propano con isocianato de 3-trifluorometil-4-nitro-fenilo, para obtener el compuesto de fórmula general I, en la que X representa un grupo imino, es decir la 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-imino-imidazolina-2-ona que se hidroliza, si viene al caso, en medio ácido para obtener el compues

30

1 to de fórmula general I, en la que X representa un átomo de  
oxígeno, es decir la 1-(3'-trifluorometil-4'-nitro-fenil)-4,4-  
-dimetil-imidazolina-2,5-diona.

La base terciaria, en presencia de la cual se efectúa  
5 la condensación de 2-amino-2-ciano-propano con isocianato de  
3-trifluorometil-4-nitrofenilo, puede ser principalmente piri-  
dina, metiletilpiridina o trietilamina.

Esta condensación se efectúa ventajosamente en el seno  
de un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, éter,  
10 éter isopropílico.

El ácido en presencia del cual se efectúa la hidrólisis  
de la 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-imino-  
-imidazolina-2-ona, puede ser principalmente ácido clorhídrico  
o ácido sulfúrico.

15 Los ejemplos siguientes ilustran el invento aunque sin  
conferirle ningún carácter limitativo.

Ejemplo 1: Preparación de la 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofe-  
nil)-4,4-dimetil-imidazolina-2,5-diona

Etapas A: 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-im-  
20 no-imidazolina-2-ona

En 500 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se introducen 49,6 g de  
isocianato de 3-trifluorometil-4-nitrofenilo, 1 cm<sup>3</sup> de trieti-  
lamina y luego rápidamente 18 g de 2-amino-2-cianopropano, se  
agita durante 72 horas a 20°C, se concentra hasta sequedad por  
25 destilación a presión reducida, se cromatografía el residuo  
sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de meti-  
leno y de acetona (8-2) y se obtienen 27 g de 1-(3'-trifluoro-  
metil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-imino-imidazolina-2-ona.

P. de F. = 168°C.

1 Análisis:  $C_{12}H_{11}F_3N_4O_3$

Calculado: C % 45,57 H % 3,50 N % 17,71

Encontrado: 45,6 3,6 17,5

Espectro I.R. (cloroformo)

5 Absorción a  $3442\text{ cm}^{-1}$  característica de NH, absorción a  $1755\text{ cm}^{-1}$  característica de C = O, absorción a  $1673\text{ cm}^{-1}$  característica de C = N, absorciones a  $1615$  y  $1595\text{ cm}^{-1}$  características del núcleo aromático, absorciones a  $1542$ ,  $1492$  y  $1355\text{ cm}^{-1}$  características de  $\text{NO}_2$ .

10 Etapa B: 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolina-2,5-diona

En una mezcla de  $35\text{ cm}^3$  de solución acuosa de ácido clorhídrico de 22% Bé y  $35\text{ cm}^3$  de agua, se introducen 10 g de 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-imino-imidazolina-2-ona, se lleva la suspensión a reflujo durante una hora, se enfría a  $20^\circ\text{C}$ , se vierte en agua, se aísla, se filtra con succión, y el precipitado formado se lava, se seca y se obtienen 9,5 g de 1-(3'-trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolina-2,5-diona. P. de F. =  $149^\circ\text{C}$ .

20 Por cristalización en etanol se obtuvo una muestra de pureza microanalítica. P. de F. =  $149^\circ\text{C}$ .

Análisis:  $C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$

Calculado: C % 45,43 H % 3,17 F % 17,96 N % 13,24

Encontrado: 45,5 3,4 17,9 12,9

25 Espectro I.R. (Cloroformo).

Absorción a  $3438\text{ cm}^{-1}$  característica de NH, absorciones a  $1792$  y  $1734\text{ cm}^{-1}$  características de C = O, absorciones a  $1613$ ,  $1597$  y  $1501\text{ cm}^{-1}$  características del núcleo aromático, absorciones a  $1545$ ,  $1358$  y  $1349\text{ cm}^{-1}$  características de  $\text{NO}_2$ .

30 Ejemplo 2:

1           Se preparó un comprimido que tenía la composición si-  
 guiente: - 1-(3<sup>1</sup>-trifluorometil-4<sup>1</sup>-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolina-2,5-diona . . . . .100 mg  
 - Excipiente c.s. para un comprimido terminado a . . . . .300 mg.  
 5           (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco, este-  
 arato de magnesio).

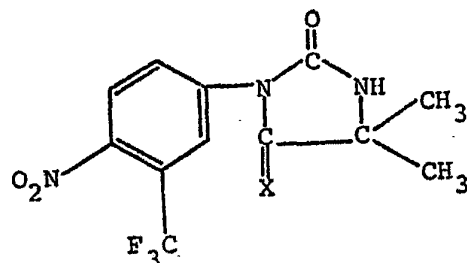
10

### REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20           1ª.- Procedimiento de preparación de nuevas imidazolidinas de fórmula general I:



25

en la que X representa un átomo de oxígeno o un grupo imina, caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de una base terciaria, el 2-amino-2-ciano-propano con isocianato de  
 30 3-trifluorometil-4-nitrofenilo, para obtener el compuesto de

1 fórmula general I, en la que X representa un grupo imino, es  
decir la 1-(3<sup>1</sup>-trifluorometil-4<sup>1</sup>-nitrofenil)-4,4-dimetil-5-im  
no-imidazolina-2-ona que se hidroliza, si viene al caso, en  
medio ácido para obtener el compuesto de fórmula general I,  
5 en la que X representa un átomo de oxígeno, es decir la 1-(3<sup>1</sup>-  
-trifluorometil-4<sup>1</sup>-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolina-2,5-dio  
na.

2<sup>a</sup>.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZOLI-  
DINAS".

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y  
con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 27.OCT.1976

P.A.

15  
20  
25  
30  
Fernando de Elzaburu  
Por Poder.

J.B.R.