



MNL

ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES	11	NUMERO	10	A1
	21	463.297		
	22	FECHA DE PRESENTACION		
		17 OCTUBRE 1.977		

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	733.296		18 Octubre 1.976		Estados Unidos

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2,4-IMIDAZOLINDIOLINAS.

71	SOLICITANTE (ES)
	MORTON-NORWICH PRODUCTS INC.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	17 Eaton Avenue-Norwich, New York 13815 ESTADOS UNIDOS

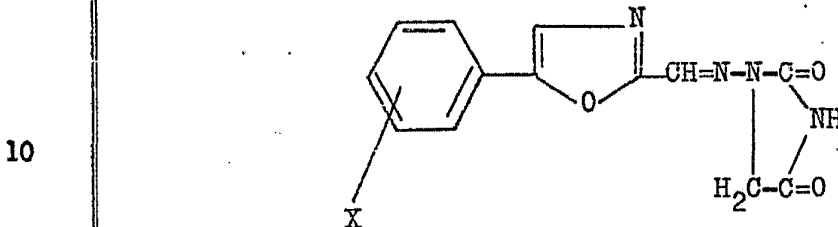
72	INVENTOR (ES)
	Ralph L. White, Jr. de nacionalidad estadounidense.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Una serie de 1-[5-(fenilsustituído-2-oxazolil)metileno]amino-2,4-imidazolidindionas útiles como relajantes musculares.

5 Esta invención se refiere a compuestos químicos. Más particularmente trata de una serie de compuestos de fórmula:



donde X representa hidrógeno, 4-halo, 3,4-dicloro, 4-nitro, 4-metoxi, 4-metilo ó 3-trifluorometilo.

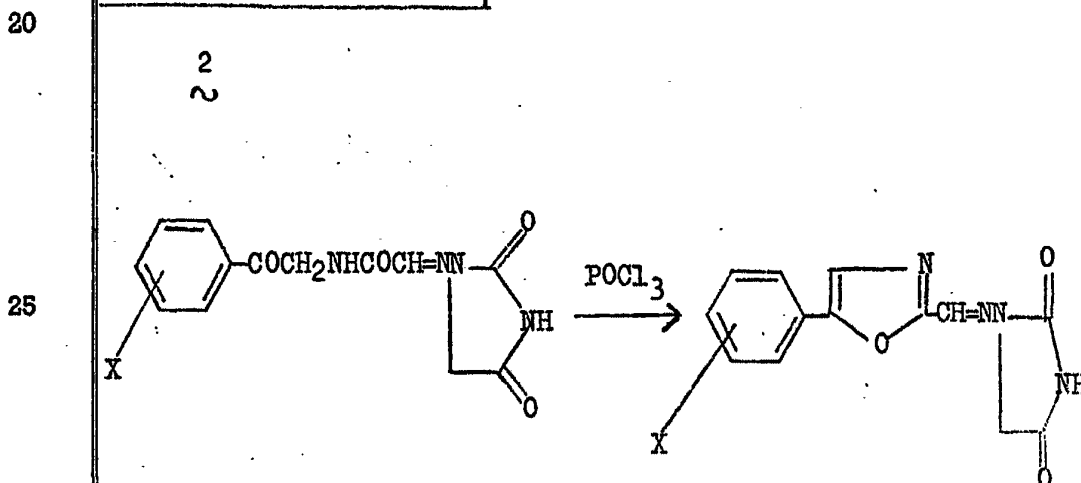
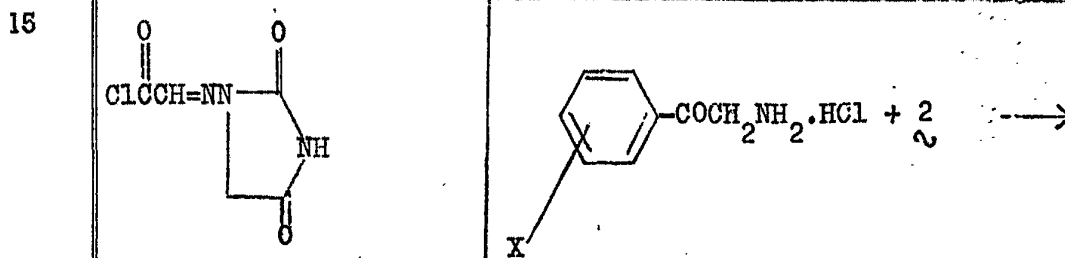
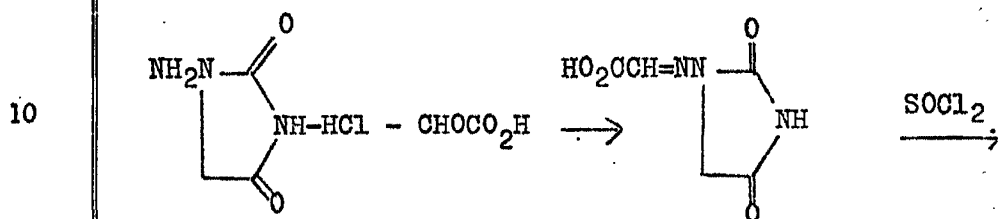
15 Los miembros de esta serie de compuestos poseen actividad farmacológica. Son particularmente notables en cuanto a su efecto relajante sobre los músculos esqueléticos cuando se administran a animales de sangre caliente. En su administración a ratas empleando una dosis de unos 36 mg/kg la inhibición del espasmo del músculo gastrocnemio queda asegurada. Entre los vehículos adecuados para su administración intravenosa se incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables tales como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y mezcla de manita acuosa-hidróxido sódico.

25 Los miembros de esta serie de compuestos son adecuados para tomar parte en composiciones farmacéuticas tales como tabletas, elixires, soluciones, suspensiones, cápsulas y similares empleando los aditivos y excipientes empleados comunmente para tales propósitos y con los cuales no existe ninguna incompatibilidad. Cuando hace falta, por razón de una

30

1 mayor solubilidad acuosa, los miembros de esta serie se con-
vierten facilmente a la forma de sal, tal como sal sódica,
por reacción con un reactivo básico como hidróxido de sodio.

5 El método para preparar los miembros de esta se-
rie que se prefiere corrientemente queda descrito brevemente
en el siguiente esquema:



30

1 moles) con una solución de ácido acético glacial (200 ml) y
HBr de 48% (2,0 ml). A la mezcla agitada se añade una solu-
ción de bromo (86 g, 30,4 ml, 0,53 moles) y ácido acético gla-
cial (100 ml) gota a gota a lo largo de un periodo de 1,5 ho-
5 ras. Se continua agitando la mezcla durante 0,5 horas, se
vierte entonces en agua (2000 ml). Se recoge el sólido amari-
llo resultante, se lava con agua adicional y se deja secar
al aire. Se recristaliza el producto de etanol (200 ml) y se
recogen 89 g (63% de rendimiento), p.f. 53-57^a.

10 El sólido anterior (88,8 g, 0,33 moles) se di-
suelve en cloroformo (150 ml) y se agita junto con una solu-
ción de hexametilentetramina (52 g, 37 moles) en cloroformo
(600 ml). Se agita la solución toda la noche. Se recogen 132g
de sólido (rendimiento 95%). Se combina el sólido con metan-
15 nol (180 ml) y ácido clorhídrico concentrado (240 ml). Se
agita la mezcla y se mantiene a reflujo toda la noche y des-
pues se deja enfriar. Se recoge el sólido por filtración y se
recristaliza (Darco) de metanol (1200 ml). Se obtiene 60 g
de producto (rendimiento 90%, rendimiento total 56,6%), p.f.
20 > 340°.

B. N-(3,4-diclorofenacil)-[2,4-dioxo-1-imidazolidinil]-
imino/metil/formamida

25 A una mezcla agitada de cloruro de [2,4-dioxo-
1-imidazolidinil]-iminometil/formilo (9,5 g, 0,05 moles) y
piridina (100 ml) se añade hidrocloreuro de 2-amino-3',4'-di-
cloroacetofenona (12,0 g, 0,05 moles). Se agita la mezcla to-
da la noche a temperatura ambiente.

30 Se añade 1 litro de agua a la mezcla y se agita
obteniéndose un sólido que se recoge por filtración y se la-
va con etanol y éter. La filtración da 14,2 g de producto

1 bruto que se recristaliza (Darco) de dimetilformamida (40 ml) para dar 6,7 g de producto (rendimiento 38%, rendimiento total 21%) p.f. 290-293,5°.

5 Anál. calculado para $C_{13}H_{10}Cl_2N_4O_4$: C, 43,72; H, 2,82; N, 15,69

Encontrado: C, 43,65; H, 2,72; N, 15,96

10 C. Una mezcla de B (27 g, 0,075 moles) y oxiclورو de fósforo (380 ml) se agita y se mantiene a reflujo toda la noche. Se destila la mitad del oxiclورو de fósforo y la mezcla que queda se vierte sobre una mezcla agitada de hielo y agua (4 litros). Se recoge el producto por filtración y se lava con etanol y éter.

15 Se deja secar al aire el producto y se recristaliza de ácido acético (400 ml) para dar 11 g (45%). Se recristaliza de nuevo un gramo a pureza analítica, p.f. 292°-294°.

Anál. calculado para $C_{13}H_8Cl_2N_4O_3$: C, 46,04; H, 2,38; N, 16,52

20 Encontrado: C, 46,13; H, 2,21; N, 16,64

Ejemplo II

1- $\square\square$ (5-Fenil-2-oxazolil)metilen/mino/2,4-imidazolidindiona

A. N- \square 2-Fenil-2-oxoetil- $\square\square$ (2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-imino/metil/formamida

25 A una mezcla agitada de hidroc্লورو de α -aminocetofenona (50 g, 0,29 moles) y clورو de $\square\square$ (2,4-dioxo-1-imidazolidinil)imino/metil/formilo (55 g, 0,29 moles) se añade una solución de 600 ml de dimetilformamida y 60 ml de piridina. La mezcla se disuelve al cabo de dos horas y la solu-

30

1 ción se agita durante toda la noche.

Se vierte la solución en agua (3 litros) y precipita un sólido amarillo claro de la solución. Se recoge el sólido por filtración y se lava con etanol y éter.

5 Se seca el producto en estufa a 60° y se recristaliza de ácido acético (500 ml) para dar 46 g (55%) de producto amarillo claro, p.f. 248-253°.

Anál. calculado para $C_{13}H_{12}N_4O_4$: C, 54,16; H, 4,20; N, 19,44

Encontrado: C, 53,91; H, 4,18; N, 19,33

10 B. Se agita y refluje durante 0,5 horas una mezcla de A (30 g, 0,10 moles) y oxiclóruo de fósforo (520 ml). Se añaden 180 ml de oxiclóruo de fósforo adicional a la mezcla muy espesa. Se agita y refluje la mezcla otros 15 minutos. Se recoge el sólido y se añade a una mezcla de hielo y agua (4 litros).

15 Se recoge el sólido y se recristaliza de ácido acético (800 ml). Se hacen dos recogidas del producto (23 g) (78%) p.f. 279-282°.

20 Anál. calculado para $C_{13}H_{10}N_4O_3$: C, 57,77; H, 3,73; N, 20,74

Encontrado: C, 57,51; H, 3,69; N, 20,76

Ejemplo III

1-[2-(4-Nitrofenil)-2-oxazolil]metilamino-2,4-imidazolidindiona

25 A. N-[2-(4-Nitrofenil)-2-oxoetil]-2,4-dioxo-1-imidazolidinilimino-metilformamida

30 Se añade α -bromo-4-nitroacetofenona (149 g, 0,61 moles) en cloroformo (630 ml) a hexametilentetramina (94 g, 0,67 moles) en cloroformo (1260 ml). Se agita la mezcla durante la noche y se filtra para dar 203 g de aducto. El aducto

1 se disuelve entonces en etanol (1005 ml) y ácido clorhídrico
concentrado (210 ml) y se agita durante la noche. Se filtra
entonces la mezcla y el sólido recogido se lava con etanol
frio y se seca en estufa a 60° para dar 205 g (>100%) de hi-
5 drocloruro de α -amino-4-nitroacetofenona, p.f. >400° (reblan-
decimiento a 240°).

En un matraz de 1 litro se coloca el anterior hi-
drocloruro de amina (44 g, 0,20 moles) y cloruro de $\llbracket\llbracket$ 2,4-
dioxo-1-imidazolidinil $\rrbracket\rrbracket$ metil \rrbracket formilo (38 g, 0,20 moles); A
10 los sólidos agitados se añade una solución de piridina (40 ml)
y dimetilformamida (400 ml) y se agita continuamente durante
18 horas. Se vierte la mezcla en agua (2,0 l) y se recoge el
sólido insoluble. La recristalización de dimetilformamida da
44 g (67%) p.f. 275-279° en dos recogidas.

15 Anál. calculado para $C_{13}H_{11}N_5O_6$: C, 46,85; H, 3,33; N, 21,02
Encontrado: C, 46,76; H, 3,32; N, 21,27

B. Se agita y refluye durante dos horas una mezcla de A
(24 g, 0,073 moles) y oxiclорuro de fósforo (730 ml). Se fil-
tra la mezcla oscura. Se concentra el filtrado hasta 150 ml
20 y se vierte sobre una mezcla agitada de agua y hielo (2 li-
tros). Da la solución precipitada un sólido marrón oscuro
y se recoge por filtración. El producto se recristaliza de di-
metilformamida (100 ml) para dar 9,6 g (42%), p.f. 314°-316°.

Anál. calculado para $C_{13}H_9N_5O_5$: C, 49,53; H, 2,88; N, 22,22
25 Encontrado: C, 49,41; H, 2,80; N, 22,25

Ejemplo IV

1- $\llbracket\llbracket$ 5-(4-Metoxifenil)-2-oxazolil $\rrbracket\rrbracket$ metil \rrbracket amino \rrbracket -2,4-imida-
zolidindiona

A. N- \llbracket 2-(4-Metoxifenil)-2-oxoetil \rrbracket - $\llbracket\llbracket$ (2,4-dioxo-1-imida-
30 zolidinil)imino $\rrbracket\rrbracket$ metil \rrbracket formamida

1 Se disuelve α -bromo-4-metoxiacetofenona (50 g,
0,22 moles) en 200 ml de cloroformo y se añade a una solu-
ción agitada de hexamtilentetramina (32 g, 0,23 moles) en
5 400 ml de cloroformo. De la solución oscura precipita un só-
lido ligeramente coloreado y se separa por filtración despues
de varias horas de agitación para dar 80 g de aducto (99%) p.
f. 169°-173°.

10 Todo el aducto se combina con etanol (650 ml) y
ácido clorhídrico concentrado (80 ml). Se refluje la mezcla
agitada durante 2,5 horas y se recoge el sólido. Se recris-
taliza el producto de metanol y 1% ácido clorhídrico concen-
trado (500 ml). Del producto (34 g, 77%) se hacen tres reco-
gidas, p.f. 189°-196°.

15 Todo el anterior hidrocloreuro de amina (34 g,
0,17 moles) se combina en cloruro de $\square\square$ (2,4-dioxo-1-imidazo-
linil)imino/metil/formilo (32 g, 0,17 moles). A la mezcla
agitada se añade una solución de piridina (45 ml) y dimetil-
formamida (450 ml) y se continua la agitación de la mezcla
20 durante 48 horas. Se vierte la mezcla en agua (2 litros) y se
recoge un sólido insoluble. La recristalización de ácido acé-
tico (3 litros) conduce a 30 g (42% en dos recogidas), p.f.
285°-287°.

Anál. calculado para $C_{14}H_{14}N_4O_5$: C, 52,83; H, 4,43; N, 17,60
Encontrado: C, 52,71; H, 4,39; N, 17,56

25 B. El compuesto de A (18 g, 0,058 moles) se combina con oxi-
cloruro de fósforo (300 ml) y la mezcla se agita y refluje
durante 5 horas. Se añade pentacloruro de fósforo (12 g,
0,060 moles) a la mezcla agitada y se deja la mezcla con agi-
tación durante cinco días.

30 Se añade otra porción de pentacloruro de fósforo

1 (12 g, 0,060 moles) a la mezcla y se agita y refluje durante
1,5 horas. Se filtra la mezcla y se descarta el filtrado. Se
agita el sólido en una mezcla de hielo y agua (500 ml) y se
recoge. El sólido se recristaliza de nitrometano (250 ml) y
5 dimetilformamida (200 ml) para dar 4,9 g (28%) de producto,
p.f. 291°-294°.

Anál. calculado para $C_{14}H_{12}N_4O_4$: C, 56,00; H, 4,03; N, 18,66
Encontrado: C, 55,68; H, 4,08; N, 18,71

Ejemplo V

10 1-[5-(4-Bromofenil)-2-oxazolil]metileno]amino]-2,4-imida-
zolidindiona

A. N-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-[2,4-dioxo-1-imidazo-
lidinil]imino]metil]formamida

15 A una solución agitada de 2-bromo-4'-bromoaceto-
fenona (100 g, 0,36 moles) en cloroformo (500 ml) se añade
hexametilentetramina (50 g, 0,36 moles). Se agita la mezcla
durante 2,5 horas y se recogen 143 g del producto de adición
por filtración (100%).

20 El producto de adición se combina con una solu-
ción de metanol (300 ml) y HCl concentrado (410 ml), y se
agita la mezcla durante 52 horas. Se recoge el sólido por
filtración y se lava con isopropanol. Se recristaliza el pro-
ducto de metanol (Darco) para dar 55 g (61% en tres recogi-
das), p.f, 284°-287°.

25 A una mezcla agitada del anterior hidrocloreto
de amina (55 g, 0,22 moles) y cloruro de [2,4-dioxo-1-
imidazolidinil]imino]metil]formilo (42 g, 0,22 moles) se aña-
de una solución de 440 ml de dimetilformamida y 44 ml de pi-
ridina. Se agita la mezcla durante 20 horas y se vierte en
30 dos litros de agua. Se recoge el sólido por filtración y se

1 lava con etanol y éter. La recristalización de ácido acético (2200 ml) de 36 g (28%, dos recogidas) p.f. 267°-269°.

Anál. calculado para $C_{13}H_{11}BrN_4O_4$: C, 42,52; H, 3,02;
N, 15,26

5 Encontrado: C, 42,61; H, 3,15;
N, 15,35

10 B. El compuesto de A (22 g, 0,061 moles) se combina con oxícloruro de fósforo (310 ml) y la mezcla se agita y refluje durante siete horas. Se filtra el sólido y se agita en una mezcla de agua y hielo (1 litro). Se recoge el producto por filtración.

La recristalización de ácido acético (700 ml) da 15 g (70%) de producto, p.f. 290°-292°.

15 Anál. calculado para $C_{13}H_9BrN_4O_3$: C, 44,72; H, 2,60;
N, 16,05

Encontrado: C, 44,81; H, 2,72;
N, 15,90

Ejemplo VI

20 1- \square \square \square -5-(4-Fluorofenil)-2-oxazolil/metilen/amino-2,4imidazolidindiona

A. N- \square \square -2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil)- \square \square (2,4-dioxo-1-imidazolidinil)imino/metil/formamida

25 Se combina 4'-fluoroacetofenona (122 ml, 138 g 1,00 moles) con dietiléter (300 ml) y se enfría la solución a 5°. Se añade bromo (54,5 ml, 1,00 moles) gota a gota a la solución agitada manteniendo la temperatura a 5° en un intervalo de tres horas. Se lava la solución con agua y una solución diluida de carbonato sódico. Se seca la capa etérea sobre sulfato sódico y se evapora el éter bajo presión. El

30

1 sólido que queda se disuelve en cloroformo (200 ml) y se com-
bina con una solución de hexametilentetramina (140 g, 1,00 mo-
les) en cloroformo (1 litro). Se forma un precipitado al adi-
cionarse y se continúa agitando durante tres horas. Se recoge
5 el producto de la adición y se continúa la agitación dur, ante
tres horas. Se recoge el producto de la adición y se lava con
tetracloruro de carbono para dar 338 g (95%).

Todo el producto de adición se combina con eta-
nol (720 ml) y ácido clorhídrico concentrado (620 ml). Se
10 agita la solución durante 0,5 horas cuando se forma un preci-
pitado amarillo claro y se continúa agitando durante 20 ho-
ras. Se recoge el sólido y el filtrado se evapora a presión
reducida. Se combina el residuo con el sólido recogido, y la
mezcla se recristaliza de una solución de metanol (1300 ml)
15 y ácido clorhídrico concentrado para dar 69,6 g de hidroclo-
ruro de 2-amino-4'-fluoroacetofenona.

Toda la anterior acetofenona (70 g, 0,37 moles)
se combina con cloruro de $\square\square$ (2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-
imino/metil/formilo (70 g, 0,37 moles). Se añade a la mezcla
20 agitada una solución de 750 ml de dimetilformamida con 75 ml
de piridina y se continúa agitando durante 50 horas.

Se vierte la solución naranja obscuro en agua
(4 litros) y se recoge el sólido precipitado. La recrista-
lización de ácido acético 65 g (22%), p.f. 281°-282°.

25 Anál. calculado para $C_{13}H_{11}FN_4O_4$: C, 51,15; H, 3,30, N, 18,36
Encontrado : C, 50,96; H, 3,60; N, 18,32

B. El compuesto de A (54 g, 0,18 moles) se combina con oxi-
cloruro de fósforo (900 ml) y se agita la mezcla y se refluye
durante 24 horas. Se enfría la mezcla a la temperatura am-
30 biente y se filtra, y se agita el sólido en una mezcla de

1 agua y hielo (2 litros) y se recoge. La recristalización de ácido acético da 28 g (54%) p.f. 281°-282°.

Anál. calculado para $C_{13}H_{19}FN_4O_3$: C, 54,17; H, 3,15; N, 19,44

Encontrado: C, 54,21; H, 3,26; N, 19,26

5 Ejemplo VII

1-5-(4-Metilfenil)-2-oxazolil/metileno/amino-2,4-imidazolidindiona

10 Se agita una mezcla de 2-bromo-4'-metilacetofeno na (87 g, 0,41 moles), hexametilentetramina (63 g, 0,45 moles) y tetracloruro de carbono (500 ml) durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se recoge el producto aducto por filtración, se lava con éter y se deja secar al aire.

15 Al producto aducto se le añade una solución de etanol (140 ml) y ácido clorhídrico concentrado (84 ml) y se agita la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y se descarta el sólido (cloruro amónico). Se extrae dos veces el filtrado con éter y se recoge más cloruro amónico. Se deja evaporar la capa acuosa hasta sequedad y el sólido que queda se tritura con isopropanol
20 (300 ml). La recristalización de isopropanol con HCl al 1% (concentrado) da 10,0 g (2 recogidas, 13%).

25 A una mezcla agitada del anterior hidrocloreto de amina (13 g, 0,068 moles) y cloruro de 2,4-dioxo-1-imidazolidinil)imino/metilformilo (13 g, 0,068 moles) se añade una solución de dimetilformamida (140 ml) y piridina (14 ml). Se agita entonces la solución durante 20 horas a la temperatura ambiente y se vierte en dos litros de agua. Precipita el producto de la solución y se recoge por filtración para dar 14 g.

30

1 Anál. calculado para $C_{13}H_{14}N_4O_4$: C, 55,62; H, 4,67; N, 18,54
Encontrado: C, 55,28; H, 4,69; N, 18,75

5 Se agita una mezcla del sólido anterior (14 g, 0,045 moles) y oxocloruro de fósforo (50 ml) y se refluje durante 5 horas. La mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente. Se recoge el sólido por filtración y se agita en una mezcla de hielo y agua (2 litros). Se recoge el producto y la recristalización de ácido acético (200 ml) da 8,2 g (5,5%) p.f. 272-276°.

10 Anál. calculado para $C_{14}H_{12}N_4O_3$: C, 59,15; H, 4,25; N, 19,71
Encontrado: C, 59,25; H, 4,41; N, 20,11

Ejemplo VIII

1-[5-(4-Clorofenil)-2-oxazolil]metilenoamino-2,4-imidazolidindiona

15 A una solución agitada, enfriada, de 4-cloroacetofenona (100 g, 0,65 moles) éter anhidro (650 ml) y dioxano (325 ml) se añade bromo (35 ml, 0,65 moles) gota a gota en un periodo de 1,25 horas, manteniéndola a 20°C (±5°C). Se lava entonces la solución con agua (3 X 1X). Se
20 seca la capa de éter recogida sobre sulfato de magnesio y se evapora la solución etérea a presión reducida para dar un sólido. Se lava el sólido con agua, se recoge por filtración, y se seca al aire para dar α -bromo-4-cloroacetofenona.

25 A una solución agitada de hexametilentetramina (168 g, 1,2 moles) en cloroformo (1525 ml) se añade α -bromo-4-cloroacetofenona (275 g, 1,2 moles). A los cinco minutos se ha formado un precipitado blanco y se agita la mezcla durante 3,0 horas. Se recoge el sólido por filtración y se lava con cloroformo (50 ml). Se seca entonces el sólido al
30 aire para dar 386 g de aducto bruto.

1 Todo el producto de adición (386 g, 1,03 m) se
combina con HCl concentrado (1100 ml) y metanol (900 ml) y se
agita la solución durante 0,5 horas cuando se forma un preci-
5 pitado. Se continúa agitando durante 22 horas y se recoge el
sólido por filtración. Se agita el sólido húmedo en 2-propa-
nol durante 2,0 horas. Se recoge, el sólido y se seca al ai-
re para dar el hidrocloreto de α -amino-4-cloroacetofenona
bruto. Esta reacción se repite a escala equimolecular comen-
zando con el haluro de alquilo y la hexametilentetraamina, pa-
10 ra dar un peso combinado de 488 g de hidrocloreto de α -amino-
4-cloroacetofenona bruto. El sólido bruto se recrystaliza de
una solución de etanol y ácido clorhídrico concentrado (1%)
para dar 480 g (99%) de hidrocloreto de α -amino-4-cloroaceto-
fenona.

15 A una mezcla agitada de la anterior acetofenona
(155 g, 0,75 moles) y cloruro de $\square\square$ (2,4-dioxo-1-imidazoli-
dinil)imino/metil/formilo (143 g, 0,75 moles) se añade una
solución de dimetilformamida (775 ml) y piridina (206 ml). Se
20 agita la solución durante 20 horas. La solución amarilla se
vierte en agua (15 l) y el precipitado sólido se recoge por
filtración. Se seca el sólido al aire para dar 205 g (84%) de
 \square 2-(4-clorofenil)-2-oxoetil- $\square\square$ (2,4-dioxo-1-imidazolidinil)-
imino/metil/formamida bruta.

25 El sólido anterior (150 g, 0,46 moles) se combi-
na con oxicloruro de fósforo (800 ml), y la mezcla se agita
y refluye durante 1,25 horas. Se agita la solución enfriada
durante 0,5 horas en una mezcla de agua y hielo (12 l) y se
recoge el precipitado sólido por filtración. La recrystal-
30 zación de ácido acético da 81,7 g (59%) en dos recogidas de

1-[[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil] metilen] amino]-2,4-imida-
zolidindiona, p.f. 290°-294°. Rendimiento total 44%.

Anál. calculado para $C_{13}H_9ClN_4O_3$: C, 51,24; H, 2,98; N, 18,39

Encontrado: C, 51,05; H, 3,11; N, 18,06

Ejemplo IX

1-[[5-(3-Trifluorometilfenil)-2-oxazolil] metilen] amino]-
2,4-imidazolidindiona

A una solución agitada, enfriada (0-5°) de m-tri-
fluorometilacetofenona (50 g, 0,27 moles) éter anhidro (270
ml) y dioxano (130 ml) se añade bromo (15 ml, 0,27 moles) go-
ta a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 5° a lo
largo de un periodo de dos horas. La solución se deja sin
posterior enfriamiento durante la noche. La solución se lava
con agua (3 X 500 ml) y la capa orgánica se seca sobre sul-
fato de magnesio y se evapora a presión reducida hasta un
aceite.

El aceite se añade a una mezcla agitada de hexa-
metilentetramina (47 g, 0,30 moles) en tetracloruro de car-
bono (600 ml). Se agita la mezcla durante la noche y preci-
pita un sólido blanco de la mezcla. El producto de adición
blanco se recoge por filtración y se deja que se seque al
aire para dar 96 g.

Se agita una mezcla del anterior producto de adi-
ción, ácido clorhídrico concentrado (100 ml) y etanol (800
ml) a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra la
mezcla y la torta de filtrado (cloruro amónico) se descarta.
Se evapora el filtrado a presión reducida hasta que queda un
residuo. El residuo se recristaliza de una solución de ácido
clorhídrico concentrado, 1%, en isopropanol (800 ml) para
dar 37 g (dos recogidas) de α -amino-m-trifluorometilacetofe-

1 nona. (La solución empleada es de HCl conc. 1% : isopropal-
nol 99%).

5 A una mezcla agitada de hidrocioruro de α -amino-
m-trifluormetilacetofenona (37 g, 0,15 moles) y cloruro de
(2,4-dioxoimidazolidinil)imido)metil)formilo (29g) se agrega
una solución de dimetilformamida (300 ml) y piridina (30 ml).
La disolución se produce cinco minutos después de la adi-
ción de la solución de dimetilformamida, y la solución se
deja en reposo durante toda la noche. La solución se vierte
10 en (5l). de agua y el sólido precipitado se recoge por fil-
tración. El sólido se seca a 100° durante 3 horas para dar
42 g.

15 Una mezcla agitada de N-[2-(3-trifluormetilfenil)-
2-oxoetil] - [[(2,4-dioxo-1-imidazolidinil)metil] imino] for-
mamida (39 g, 0,11 moles) y oxiclouuro de fósforo (300 ml)
se refluye durante 5 horas. Se agita la mezcla en agua de
hielo (6l) durante una hora y se recoge por filtración. Se
recristaliza primero el sólido de nitrometano (800 ml, Dar-
co) y después se recristaliza de ácido acético (75 ml) para
20 dar 15 g (16 % de rendimiento total).

Se seca una muestra (0,7 g) a 153° durante 20 ho-
ras para dar un p.f. 239°-242°.

Anál. calculado para $C_{14}H_9F_3N_4O_3$: C, 49,71; H, 2,68; N, 16,57

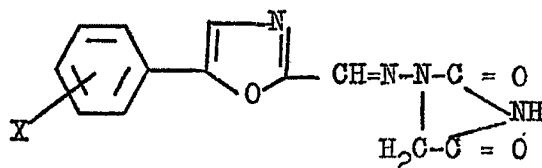
25 Encontrado: C, 49,94; H, 2,64; N, 16,61

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

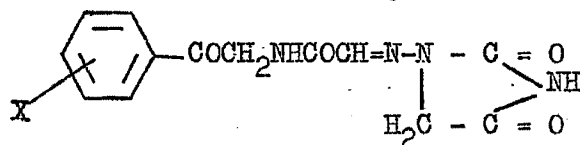
30

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevas 2,4-imidazolidindionas útiles como relajante musculares de fórmula:



donde X representa hidrógeno, 4-halo, 3,4-dicloro, 4-nitro, 4-metoxilo, 4-metilo ó 3-trifluorometilo que comprende ciclación en un compuesto de fórmula:



en el que X tiene el significado dado antes, en presencia de oxiclорuro de fósforo.

2.-Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es 4-cloro.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es 3,4-dicloro.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es hidrógeno.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es 4-nitro.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es 4-metoxilo.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es 4-bromo.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-

1 de X es 4-flúor.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de X es 4-metilo.

5 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don
de X es 3-trifluormetilo.

11.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 2,4-IMIDAZOLI
DINDIONAS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva, que consta de diecinueve páginas
mecanografiadas.

Madrid, 17 Octubre de 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25

30