

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	474592		
		23	FECHA DE PRESENTACION		
			27 OCT. 1978		

(RAN 4471/7-01-000)
PATENTE DE INVENCION

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

40	PRIORIDADES:	42	FECHA	43	PAIS
	41) NUMERO				
	78407		28 Octubre 1977		Luxemburgo
	5465/78		19 Mayo 1978		Suiza
	9367/78		6 Septiembre 1978		Suiza

47	FECHA DE PUBLICIDAD	49	CLASIFICACION INTERNACIONAL	50	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C ; C07D		

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Karl BERNAUER, Helmut LINK y Harro STOHLER.

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

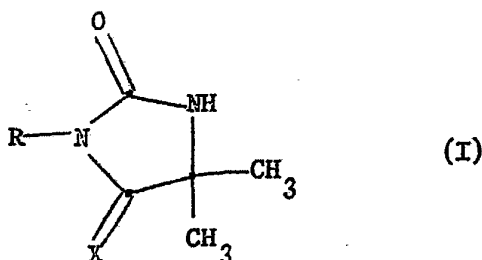
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados de imidazolidina de la fórmula general

5



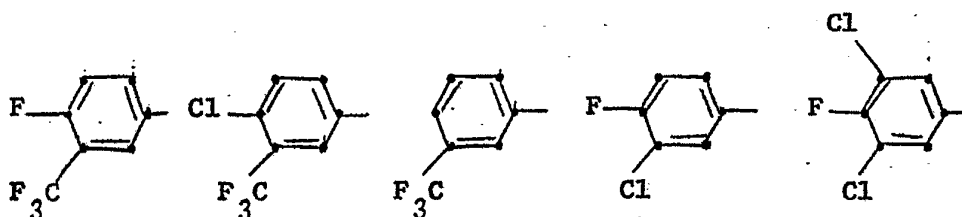
en donde

10

X representa oxígeno o imino y

R representa uno de los grupos

15



20

Se ha descubierto que los nuevos derivados de imidazolidinona de la fórmula I de conformidad con el invento poseen valiosas propiedades terapéuticas; por consiguiente pueden utilizarse como medicamentos. Se distinguen, por ejemplo, por una actividad antiandrogénica y pueden utilizarse, por consiguiente, como agentes con actividad antiandrogénica, especialmente para el tratamiento de enfermedades asociadas con una actividad androgénica aumentada, tal como, por ejemplo, acné, seborrea, hirsutismo y adenoma de la prostata. Los compuestos antiandrogénicamente acti

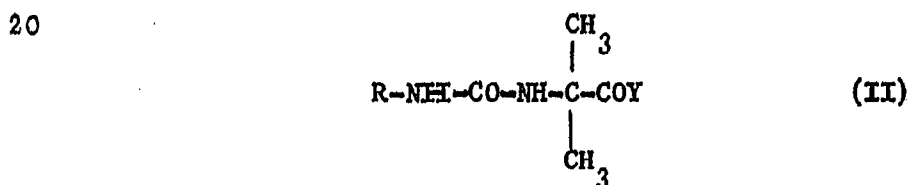
25

vos particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en donde X representa oxígeno; entre éstos se prefiere, especialmente, la 3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetilhidantoina. Los derivados de imidazolidina de la fórmula I, en donde R significa uno de los primeros cuatro grupos anteriores son esquistosomicidamente activos y pueden utilizarse, por tanto, para la terapia y prevención de bilharziosis.

Los compuestos preferidos son aquellos en donde X representa oxígeno. Se prefieren, especialmente, la 3-(3-trifluorometil-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina y la 1-(3-trifluorometil-4-fluoro-fenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona debido a su fuerte actividad esquistosomicida.

Los derivados de imidazolidina de la fórmula I pueden prepararse de conformidad con el invento siguiendo un procedimiento que comprende

a) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde X representa oxígeno, ciclizando un compuesto de la fórmula general



en donde

R tiene el significado antes indicado e

25 Y representa el grupo $-\text{OR}^1$ o $-\text{NR}^2\text{R}^3$, en donde R^1

representa hidrogeno o alquilo inferior y

R^2 y R^3 representan ambos alquilo inferior, o bien

b) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde X significa imino, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

5



III

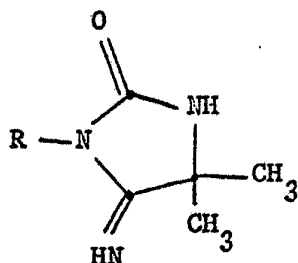
en donde

R tiene el significado antes indicado, bajo condiciones anhidras con alfa-amino-isobutironitrilo, o bien

10

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde X representa oxigeno, sometiendo a hidrólisis un compuesto de la fórmula general

15



(Ia)

en donde

20

R tiene el significado antes indicado.

Estos nuevos compuestos de partida de la fórmula II que son amidas ácidas forman parte, asimismo, del invento.

25

A continuación se ilustra con mayor detalle las diversas modalidades del procedimiento de conformi

dad con el invento para la preparación de los derivados de imidazolidina de la fórmula I.

Las amidas de partida de la fórmula II, o sea los compuestos II con $Y = NR^2R^3$, pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido bencidroxámico sustituido de la fórmula general

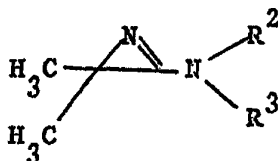


IV

en donde

10

R tiene el significado antes indicado, con un derivado de azirina de la fórmula general



V

15

en donde

R^2 y R^3 tienen el significado antes indicado.

La reacción se desarrolla con éxito en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, éter o dioxano, a la temperatura del ambiente y con ligero calentamiento, por ejemplo a 50°C.

20

Los ésteres de partida de la fórmula II, o sea los compuestos II con $Y = OR^{10}$, en donde R^{10} representa alquilo inferior, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

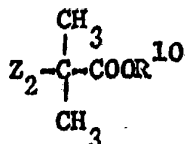
25



VI

bajo condiciones anhidras con un compuesto de la formula general

5



(VII)

en donde

R y R¹⁰ tienen el significado antes indicado y uno

10

de los símbolos Z₁ y Z₂ representan amino y el otro representa el grupo isocianato -NCO.

15

Esta reacción de adición puede llevarse a cabo sin la adición de disolventes, por ejemplo por medio de una fusión, o también mediante calentamiento en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, éter, dioxano, benceno o tolueno. La temperatura para la reacción está comprendida, de preferencia, en la gama de alrededor de 0-12°C. Cuando la reacción se lleva a cabo en una fusión debe apreciarse que temperaturas relativamente elevadas o tiempos de reacción relativamente prolongados conducen a ciclización con formación de hidantoina correspondiente a la fórmula I. Para aislar un éster de partida II la reacción debe interrumpirse, por consiguiente, en tiempo, que puede controlarse, por ejemplo, mediante cromatografía de capa delgada. Sin embargo es preferible no aislar el é-

20

25

ter de la fórmula II sino dejar que prosiga la reacción hasta que se forme la hidantoina correspondiente de la fórmula I (tal como se ha indicado anteriormente).

5 Para la preparación de un ácido carboxílico de la fórmula II, o sea un compuesto II con Y = hidroxilo, puede disolverse una amida de la fórmula II en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, metanol o etanol, y tratarse la solución con álcali acuoso, por ejemplo solución de sosa caústica o solución de potasa caústica, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

10 El ácido carboxílico correspondiente de la fórmula II se obtiene en la forma usual neutralizando la sal de ácido carboxílico formada, por ejemplo utilizando un ácido mineral.

15 La ciclización de conformidad con el invento de los compuestos de partida de la fórmula II conduce a hidantoinas de la fórmula I, o sea compuestos I con X = oxígeno. Esta ciclización se lleva a cabo, por ejemplo, bajo condiciones de hidrólisis ácida, de preferencia mediante tratamiento con un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico acuoso. La hidrólisis de amidas de la fórmula II se lleva a cabo, ventajosamente, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, y a alrededor de la temperatura del ambiente, siendo también posible llevarse a cabo la hidrólisis a temperaturas superiores, por ejemplo de hasta la

20

25

temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. La ciclización de ésteres o ácidos carboxílicos de la fórmula II se lleva a cabo, de preferencia, con un disolvente miscible en agua, tal como acetona, metil-etil-cetona, tetrahidrofurano, dimetoxietano o dioxano. Un agente de ciclización preferido es ácido clorhídrico acuoso 6-N y acetona en una relación ponderal de 1:1. La temperatura de la reacción es, de preferencia, la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional, siendo también posible utilizar temperaturas de reacción inferiores, por ejemplo hasta la temperatura del ambiente, con tiempos de reacción correspondientemente más prolongados. Los ésteres de partida de la fórmula II pueden ciclizarse asimismo mediante calentamiento sin disolventes, o sea por medio de una fusión. La temperatura para esta reacción de fusión está comprendida, de preferencia, entre alrededor de 100 y 200°C, en particular en la gama comprendida entre alrededor de 120 y 160°C. De conformidad con una modalidad preferida esta ciclización se lleva a cabo utilizando los compuestos de las fórmulas anteriores VI y VII que pueden utilizarse para la preparación de los ésteres de partida de la fórmula II y eligiendo un tiempo de reacción y temperatura de reacción adecuados, la reacción prosigue hasta obtener el producto de ciclización deseado, o sea la hidantoina de la fórmula I, sin aislamiento de los ésteres de la fórmula II intermediariamente cromados. La reacción

puede estar seguida por ejemplo, de cromatografía de capa delgada.

5 La reacción anhídrica de conformidad con el invento del isocianato de la fórmula III con alfa-amino-isobutironitrilo conduce a derivados de imidazolidina de la fórmula I en donde X significa imino. La reacción puede llevarse a cabo abajo las mismas condiciones que la ciclización antes descrita, utilizando compuestos de las fórmulas VI y VIII, o sea por medio de una fusión. Es posible también obtener el derivado imídico calentando los compuestos de partida con un disolvente etéreo, por ejemplo con dióxano o dimetoxietano.

15 La hidrólisis de conformidad con el invento de los compuestos de partida de la fórmula I conduce a hidantoinas correspondientes de la fórmula I, o sea los compuestos I con X = oxígeno. La hidrólisis puede llevarse a cabo, opcionalmente con la adición de un disolvente inerte, mediante tratamiento con, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

20 Los compuestos de la fórmula I son sustancias sólidas parcialmente cristalinas, que tienen una solubilidad relativamente buena en alcoholes inferiores, tal como metanol o etanol, en sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida

25

y triamida de ácido hexametilfosfórico y parcialmente también en hidrocarburos clorados, tal como cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono y son relativamente poco solubles en éter, benceno y agua.

5 Tal como se ha indicado los productos finales de la fórmula I de conformidad con el invento tienen actividad antiandrogénica. Esta actividad puede demostrarse, por ejemplo mediante la prueba siguiente:

10 Se administra cada día durante 7 días por vía subcutánea 10 mg por kg de la preparación que ha de investigarse junto con 0,5 mg por kg de propionato de testosterona a cada una de un grupo de 5 ratas macho esterilizadas. 2 grupos testigo de 5 ratas cada uno no reciben tratamiento o solo propionato de testosterona, respectivamente. La disminución del peso de la prostata ventral y la vesícula seminal es una medida de la actividad androgénica.

15

La Tabla I que sigue proporciona información sobre algunos resultados de prueba.

20

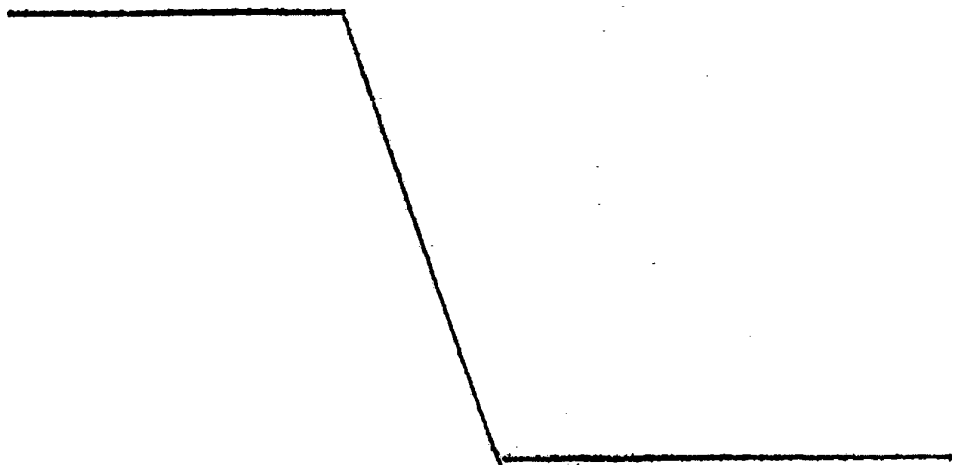


TABLA I

Compuesto	Prostata ventral mg	Vesfcula seminal mg
5 Testigo	7,6±0,4	6,3±0,5
5 Propionato de testosterona	69,0±3,9	47,0±3,1
5 3-(3-trifluorometil-4-clo-ro-fenil)-5,5-dimetil-hi-dantoina + propionato de testosterona	25,0±1,0	23,0±1,6
10 Testigo	8,0±0,4	6,3±0,4
10 Propionato de testosterona	59,0±1,6	42,0±1,6
10 1-(3-trifluorometil-4-clo-ro-fenil)-5-imino-4,4-di-metil-2-imidazolidinona+ propionato de testosterona	29,0±2,2	24,0±0,6
15 3-(3-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina + propionato de testosterona	35,0±1,9	29,0±1,4
15 3-(3-trifluorometil-4-fluo-ro-fenil)-5,5-dimetil-hi-dantoina + propionato de testosterona	21,0±1,0	18,0±0,9
20 Testigo	14 ±1	24 ± 2
20 Propionato de testosterona	121 ±13	100 ± 9
20 1-(3-trifluorometil-4-fluo-ro-fenil)-5-imino-4,4-di-metil-2-imidazolidinona + propionato de testosterona	31 ±4	30 ± 2
25 Testigo	22 ±2	48 ± 4
25 Propionato de testosterona	104 ±8	142 ± 7

TABLA I (continuación)

Compuesto	Prostata ventral mg	Vesícula seminal mg
3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-5,5-dimetil-hidantoina + propionato de testosterona	72 ± 9	62 ± 3

5

10

La actividad esquistosomicida de los productos finales antes definidos de conformidad con el invento puede demostrarse por medio de la prueba siguiente:

15

20

Se infectan ratones por vía subcutánea con 60 cercarias de *Schistosoma mansoni*. Alrededor de 42 días después de la infección se tratan los animales peroralmente una vez y (en una prueba ulterior) en 5 días sucesivos con los compuestos que han de probarse. Se utilizan 5-10 animales por compuesto y dosificación (mg/kg). Como testigo se utilizan 10 animales sin tratar. La autopsia se lleva a cabo 6 días o 2-3 semanas, respectivamente, después de terminado el tratamiento. Se desecan y cuentan pares de gusanos en venas mesentéricas, vena portal y el hígado. Se calcula la distribución porcentual de los pares de gusanos en las venas mesentéricas, la vena portal y el hígado y se registra el estado de los gusanos (vivos o muertos).

25

La actividad de la preparación se manifiesta en una propor-

ción aumentada de los gusanos en los vasos del hígado y en el aspecto de gusanos muertos.

5 Para la evaluación se compara la proporción porcentual de pares de gusanos vivos y muertos en los vasos del hígado tanto en animales tratados infectados como en animales testigo infectados pero sin tratar. La determinación de la VD_{50} (dosis vermicida 50%: la dosis que extermina el 50% de los pares de gusanos) se lleva a cabo con el método Probit.

10 Algunos resultados de prueba se resumen en la Tabla II que sigue:

TABLA II

Compuesto	VD_{50} mg/kg p.o.	
	administrado una vez	administrado dos veces
15 3-(3-trifluorometil-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina	47	15
20 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-5,5-dimetil-hidantoina	59	29
3-(3-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina	60	32
3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina		68
25 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona	58	33

TABLA II (continuación)

5	Compuesto	VD ₅₀ mg/kg p.o.	
		administrado una vez	administrado dos veces
	1-(3-trifluorometil-4-fluoro-fenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona	37	21

10 La actividad tóxica en ratones (observada después de 24 horas) se determinó, asimismo, tal como puede apreciarse en la Tabla III que sigue:

TABLA III

15	Compuesto	DL ₅₀ mg/kg p.o.
	3-(3-trifluorometil-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina	1250-2500
	3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina	5000
20	3-(3-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina	625-1250
	3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina	2500-5000
	1-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona	312-625
25	1-(3-trifluorometil-4-fluoro-fenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona	312-625

TABLA III (continuacion)

Compuesto	DL 50 mg/kg p.o.
5 3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina	1250-2500

10 Los productos de conformidad con el invento pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla con material de vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico apto para administración enteral o parenteral, tal como gelatina, lactosa, almidón, goma arábiga, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina y otros vehículos similares. Los preparados pueden
15 adoptar forma sólida, por ejemplo de pastillas o grageas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden contener coadyuvantes, tal como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores, puede adicionarse también sustancias de actividad
20 terapéutica.

Las formas de dosificación farmacéutica apropiadas contienen alrededor de 10-500 mg de un compuesto de la fórmula I.

25 La dosificación se elige según las exigen-

cias individuales. Estos compuestos pueden administrarse, por ejemplo, en dosis de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg p.o. diariamente.

5 Las formas de dosificación que pueden utilizarse en calidad de agentes antiandrogénicos contienen apropiadamente, alrededor de 10-500 mg, de preferencia alrededor de 100 mg, de sustancia activa. La dosis es, por ejemplo, de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg p.o. diariamente, de preferencia alrededor de 1 mg/kg p.o. 10 diariamente. Esta dosis se administra apropiadamente cada día durante alrededor de 3-8 meses, según el estado del paciente.

15 Las formas de dosificación que pueden utilizarse en calidad de agentes esquistosomicidas contienen, apropiadamente, alrededor de 100-500 mg, de preferencia alrededor de 250 mg de sustancia activa. La dosis es, por ejemplo, de alrededor de 5 mg/kg de alrededor de 50 mg/kg p.o. diariamente, de preferencia 25 mg/kg p.o. diariamente. Esta cantidad puede administrarse en una sola 20 dosis o en varias dosis sub-divididas, dependiendo de las exigencias del paciente y de las instrucciones del experto. Esta dosis se administra, apropiadamente, en un día o varios días sucesivos, según el estado del paciente.

25 Los ejemplos que siguen ilustran el invento. Las temperaturas se ofrecen en °C.

EJEMPLO 1

14,5 g (100 mmol) de 3-cloro-4-fluoroanilina y 17,2 g (120 mmol) de éster metílico de ácido 2-isocianato-2-metilpropiónico se funden a 140° y se mantiene el fundido a esta temperatura durante 6 horas. No se aísla el éster metílico de N-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-carbamoil]-2-metil-anilina formado intermediariamente. La 3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetilhidantoina obtenida se cristaliza en isopropanol/metanol/cloruro de metileno. Después de secado bajo presión muy reducida a 55° durante 16 horas el producto funde a 165-166°.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_{10}ClFN_2O_2$ (256,66):

C 51,48, H 3,93, N 10,91, Cl 13,81%

Hallado: C 51,51, H 3,78, N 11,11, Cl 13,92%.

EJEMPLO 2

Del modo indicado en el ejemplo 1 se obtiene 3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5,5-dimetilhidantoina, que funde a 175-176°, a partir de 3,5-dicloro-4-fluoro-anilina y éster metílico de ácido 2-isocianato-2-metilpropiónico y después de cristalización en éter/éter de petróleo. No se aísla el éster metílico de N-[(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-carbamoil]-2-metil-alanina formado intermediariamente.

Análisis:

Calculado para $C_{11}H_9Cl_2FN_2O_2$ (291,11):

C 45,39, H 3,12, N 9,62, Cl 24,36%

Hallado: C 45,55, H 3,19, N 9,57, Cl 24,58%

De igual modo se obtiene el compuesto siguiente:

3-(3-trifluorometil-4-fluorofenil)-5,5-dimetil-

5 -hidantoina; punto de fusión 111-112°.

EJEMPLO 3

Se calienta en un baño de vapor, durante 2 horas una solución de 8,00 g (23,6 mmol) de éster metílico de N-
-[(3-trifluorometil-4-clorofenil)-carbamoil]-2-metilalanina en 20 cc de ácido clorhídrico acuoso 6-N y 20 cc de acetona y luego se concentra la mezcla. El producto que ha precipitado se recristaliza primero en cloruro de metileno y luego en cloruro de metileno/éter de petróleo. Después de secado bajo presión muy reducida a 50° durante 20 horas se
10 obtiene 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-5,5-dimetilhidantoina de punto de fusión 152-153°.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{10}ClF_3N_2O_2$ (306,67):

C 47,00, H 3,29, N 9,13%

20 Hallado: C 46,89, H 3,23, N 8,93%.

De igual modo se obtiene el compuesto siguiente:

3-(3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetilhidantoina;

punto de fusión 105-106°.

El éster metílico de N-[(3-trifluorometil-4-clorofenil)-carbamoil]-2-metilalanina utilizado como material
25

de partida puede prepararse como sigue:

Se funde a 80° 9,75 g (50 mmol) de 5-amino-2-clorobenzotrifluoruro y 7,15 g (50 mmol) de éster metílico de ácido 2-isocianato-2-metilpropiónico y se mantiene el fundido a esta temperatura durante 30 minutos. El producto que ha cristalizado durante este procedimiento se recristaliza en isopropanol/cloruro de metileno y se seca bajo presión muy reducida a 50° durante 20 horas. Se obtiene el éster metílico de N-[(3-trifluorometil-4-clorofenil)-carbamoil]-2-metilalanina, que funde a 141-142°.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O_3$ (338,71): C 46,10, H 4,17,

N 8,27%

Hallado:

C 46,17, H 4,14

N 8,26%

De modo similar puede prepararse el éster de N-[(3-trifluorometilfenil)-carbamoil]-2-metilalanina (en la fusión a 130° durante 120 minutos).

EJEMPLO 4

Se mantiene a 100°, durante 20 minutos, 14,5 g (65 mmol) de 3-trifluorometil-4-clorofenil-isocianato y 5,5 g (65 mmol) de alfa-amino-isobutironitrilo. Para la purificación el aceite viscoso obtenido se cromatografía sobre 500 g de gel de sílice (tamaño de la partícula alrededor de 0,06-0,2 mm) utilizando cloruro de metileno/metanol. El

producto obtenido se cristaliza en cloruro de metileno/éter de petróleo. Después de secado bajo presión muy reducida a 50^o durante 15 horas, se obtiene la 1-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona, que funde a 148-149^o.

5

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_{11}ClF_3N_3O$ (305,69):

C 47,15, H 3,63, N 13,75, Cl 11,60%

Hallado: C 47,11, H 3,66, N 13,84, Cl 11,86%

10

El compuesto siguiente se prepara de

igual modo:

1-(3-trifluorometil-4-Fluoro-fenil)-

-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona; punto de fusión 92-93^o (en éter/n-pentano).

15

Análisis:

Calculado para: $C_{12}H_{11}F_3N_3O$ (289,23):

C 49,83, H 3,83, N 14,53%

Hallado: C 49,69, H 3,48, N 14,18%

EJEMPLO 5

20

Se disuelven 61 mg (0,2 mmol) de 1-

-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-5-imino-4,4-dimetil-2-imidazolidinona en 4 cc de ácido clorhídrico acuoso

0,1-N y se adicionan 2 cc de agua. Se separan por fil-

tración después de 20 horas, las agujas blancas que precipi-

25

tan gradualmente, se lavan con agua y se secan bajo pre-

sion muy reducida a 65° durante 2 horas. Se obtiene la 3-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-5,5-dimetilhidantoína, que funde a 156-157,5°.

EJEMPLO 6

5 Preparación de pastillas de la composición siguiente:

	Substancia activa de la fórmula I	100,0 mg
	Lactosa	40,0 mg
	Almidón de maiz	34,0 mg
10	Etil-celulosa	4,0 mg
	Talco	1,8 mg
	Estearato de magnesio	0,2 mg
		<hr/>
		180,0 mg

15 Se mezcla la sustancia activa con la lactosa y el almidón de maiz y se granula la mezcla con una solución de la etil-celulosa en 16 cc de cloruro de metileno. Se seca el granulado a 40° y se mezcla con el talco y el estearato de magnesio y se comprime la mezcla para formar pastillas.

20

	Peso de una pastilla	180 mg
	Contenido de sustancia activa de una pastilla	100 mg

EJEMPLO 7

25 Preparación de pastillas de la composición siguiente:

	Sustancia activa de la fórmula I	250,0 mg
	Lactosa	100,0 mg
	Almidón de maiz	85,0 mg
	Etil-celulosa	10,0 mg
5	Talco	4,5 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		<hr/>
		450,0 mg

10 Se mezcla la sustancia activa con la lactosa y el almidón de maiz y se granula la mezcla con una solución de la etil-celulosa en 40 cc de cloruro de metileno. Se seca el granulado a 40° y se mezcla con el talco y el estearato de magnesio y se comprime la mezcla para formar pastillas.

	Peso de una pastilla	450 mg
15	Contenido de sustancia activa de una pastilla	250 mg

EJEMPLO 8

Preparación de capsulas de la composición siguiente:

te:

20	Sustancia activa de la formula I	100,0 mg
	Lactosa	62,0 mg
	Almidón de maiz	12,0 mg
	Talco	6,0 mg
		<hr/>
		180,0 mg

25 Se mezcla homogéneamente la sustancia activa con

la lactosa y el almidón de maíz y se pasa la mezcla a través de una máquina tamizadora y, después de entremezclarse con el talco, se envasa en cápsulas de gelatina.

	Peso del contenido de la cápsula	180 mg
5	Contenido de sustancia activa	100 mg

EJEMPLO 9

Preparación de la cápsula de la composición siguiente:

	Sustancia activa de la fórmula I	250,0 mg
10	Lactosa	155,0 mg
	Almidón de maíz	30,0 mg
	Talco	15,0 mg
		<hr/>
		450,0 mg

Se mezcla homogéneamente la sustancia activa con la lactosa y el almidón de maíz y se pasa la mezcla a través de una máquina tamizadora y, después de entremezclarse con el talco, se envasa en cápsulas de gelatina.

	Peso del contenido de la cápsula	450, mg
	Contenido de sustancia activa	250 mg

20

- . -

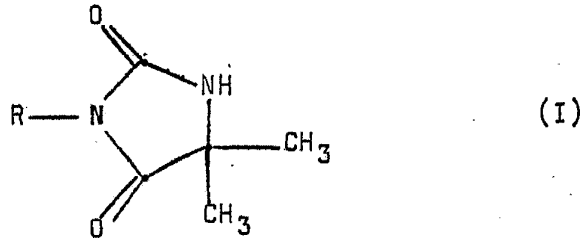
NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

25

1. Procedimiento para la preparación de derivados de imidazolidina, de la fórmula general

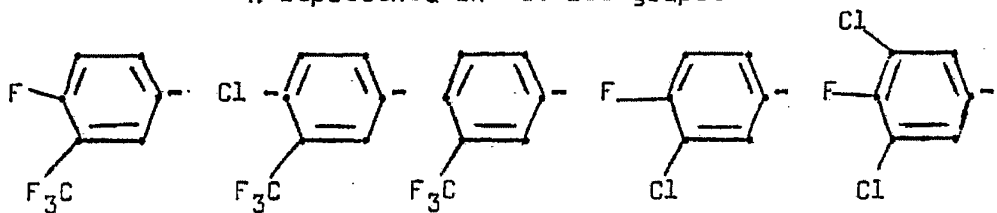
5.



en donde

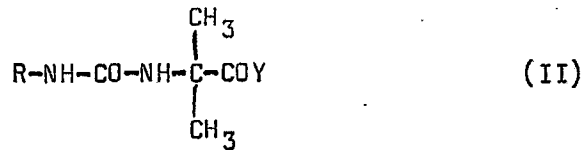
R representa uno de los grupos

10.



caracterizado porque comprende ciclicar un compuesto de la fórmula general

15.



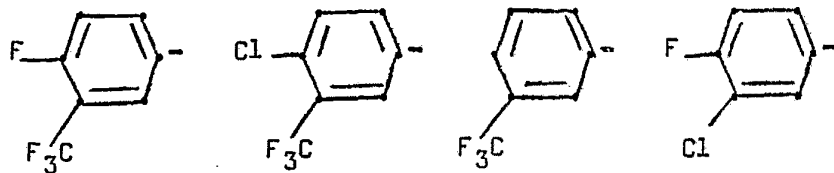
en donde

20.

R tiene el significado antes indicado e
 Y representa el grupo $-OR^1$ o $-NR^2R^2$, en donde R^1 representa hidrógeno o alquilo inferior y R^2 y R^3 representan ambos alquilo inferior.

25.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de derivados de imidazolidina de la fórmula I en donde R representa uno de los grupos.



caracterizado porque se utilizan compuestos de partida correspondientemente substituidos.

5. 3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado en que se obtiene 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,5-dimetil-hidantoina utilizando compuestos de partida correspondientemente substituidos.

10. 4. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado en que se obtiene 3-(3-trifluorometil-4-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-hidantoina, utilizando compuestos de partida correspondientemente substituidos.

15. 5. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclización se lleva a cabo mediante tratamiento del compuesto de la fórmula II con un ácido mineral acuoso en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura de hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional, o fundiendo el compuesto de la fórmula II a una temperatura comprendida entre alrededor de 100 y 200°C.

20. 6. Procedimiento para la preparación de derivados de imidazolidina.

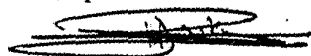
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 páginas foliadas y escritas a máquina ppr una sola de sus caras.

474592

Madrid, a 27 OCT. 1978

P. ai

JAIME ISERN
p. p.



Firmado: JESUS PICAZO