



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207686

(11) (12)

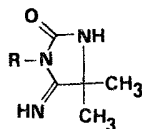
- (22) Přihlášeno 20 10 78
(21) (PV 904-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 10 77
(78407) Lucembursko, od 19 05 78
(5465/78) a od 06 09 78 (9367/78)
Švýcarsko
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 06 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/66
(C 07 D 233/66,
233/70, 233/88)

- (72) Autor vynálezu BERNAUER KARL prof. dr., OBERWIL, LINK HELMUT dr., BASILEJ
a STOHLER HARRO dr., BINNINGEN (ŠVÝCARSKO)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ (ŠVÝCARSKO)

(54) Způsob výroby derivátů imidazolidinonu

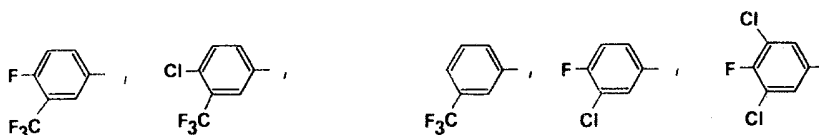
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů imidazolidinonu obecného vzorce I,



(I)

v němž

R znamená jednu ze skupin vzorců



Bylo zjištěno, že nové deriváty imidazolidinonu vzorce I získané podle vynálezu mají cenné terapeutické vlastnosti a mohou se tudíž používat jako léčiva. Tak například se tyto látky vyznačují antiandrogenním účinkem a mohou se tudíž používat jako antiandrogenně účinné prostředky, zejména k léčení nemocí souvisejících se zvýšenou androgenní aktivitou, jako je například akné, seborrhea, hirsutismus a adenom prostaty. Ty deriváty imidazolidinonu vzorce I, v němž R znamená jednu z prvních čtyř shora uvedených skupin, jsou účinné schistosomicidně a mohou se tudíž používat k léčbě a profylaxi bilharziósy. Zcela zvláště výhodný je s ohledem na silný schistosomicidní účinek 1-(3-trifluormetyl-4-fluorfenyl)-5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazolidinon.

Deriváty imidazolidinonu obecného vzorce I se mohou podle vynálezu vyrábět tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II,



(II)

v němž

R má shora uvedený význam,
za bezvodých podmínek s alfa-aminoisobutyronitrilem.

Reakce isokyanátu vzorce II s alfa-aminoisobutyronitrilem podle vynálezu za bezvodých podmínek se může provádět zahříváním bez rozpouštědla, výhodně při teplotě asi od 100 do 200 °C, tj. v tavenině. Je také možné získat reakční produkt zahříváním výchozích látek s éterickým rozpouštědlem, například s dioxanem nebo dimetoxetanem.

Sloučeniny vzorce I jsou zčásti krystalické, pevné látky, které jsou relativně dobře rozpustné v nižších alkanolech, jako je metanol nebo etanol, v dimetylsulfoxidu, dimetylformamidu a hexametyltriamidu kyseliny fosforečné a zčásti také ve chlorovaných uhlovodících, jako je chloroform, metylenchlorid a tetrachlormetan, a relativně obtížně rozpustné v éteru, benzenu a vodě.

Jak již bylo uvedeno, mají sloučeniny vzorce I podle vynálezu antiandrogenní účinek. Tento účinek lze prokázat například následujícím pokusem:

Skupině 5 sterilních samců krys se denně po dobu 7 dnů aplikuje vždy 10 mg zkoumaného preparátu na 1 kg spolu s 0,5 mg testosteronpropionátu na 1 kg subkutánně. 2 kontrolní skupiny vždy 5 krys nejsou ošetřeny, popřípadě je jim aplikován pouze testosteronpropionát. Hmotnostní úbytek ventrální části prostaty a semenného váčku udává stupeň antiandrogenního účinku.

Následující tabulka I obsahuje výsledky z několika pokusů.

T a b u l k a I

Sloučenina	Ventrální část prostaty mg	Semenný váček mg
kontrola	8,0 ± 0,4	6,3 ± 0,4
testosteronpropionát	59,0 ± 2,0	42,0 ± 1,6
1-(3-trifluormetyl-4-chlorfenyl)- -5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazoli- dion + testosteronpropionát	29,0 ± 2,2	24,0 ± 0,6
kontrola	14,0 ± 1,0	24,0 ± 2,0
testosteronpropionát	121,0 ± 13,0	100,0 ± 9,0
1-(3-trifluormetyl-4-fluorfenyl)- -5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazoli- dion + testosteronpropionát	31,0 ± 4,0	30,0 ± 2,0

Schistosomicidní účinek shora definovaných sloučenin podle vynálezu lze prokázat následujícím testem:

Myši se subkutánně infikují 60 cercáriemi krevničky střevní (*Schistosoma mansoni*). Asi 42 dnů po infekci se zvířata lx, popřípadě (při dalším pokusu) v průběhu 5 za sebou následujících dnů ošetří perorálně testovanými sloučeninami. Na 1 sloučeninu a 1 dávku (mg/kg) se používá 5 až 10 zvířat. Jako kontrola slouží 10 neošetřených zvířat. Sekce se provádí 6 dnů, popřípadě 2 až 3 týdny po ukončení ošetření. Vypreparují se páry červů v mezenterálních žilách, v dolní duté žíle a játrech a spočítají se. Vypočte se procentuální rozdělení párů červů v mezenterálních žilách, v dolní duté žíle a játrech a registruje se stav červů (žijící a usmrcení). Účinek preparátu se projevuje ve zvýšeném podílu červů v cévách jater a výskytem mrtvých červů.

Za účelem vyhodnocení se srovnává procentuální podíl živých a mrtvých párů červů v cévách jater jak u infikovaných, ošetřených zvířat, tak i u infikovaných, avšak neošetřených kontrolních zvířat. Určení VD₅₀ (vermicidní dávka 50 %; dávka, usmrcující 50 % párů červů) se provádí metodou probitů.

Některé výsledky testu jsou shrnuty v následující tabulce II.

T a b u l k a II

Sloučenina	VD ₅₀ mg/kg p. o.	
	dávkováno jednou	dávkováno pětkrát
1-(3-trifluormetyl-4-chlorfenyl)-5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazolidinon	58	33
1-(3-trifluormetyl-4-fluorfenyl)-5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazolidinon	37	21

Toxický účinek na myši (pozorováno po 24 hodinách) byl rovněž zjištěn a vyplývá z následující tabulky III.

T a b u l k a III

Sloučenina	LD ₅₀ mg/kg p. o.
1-(3-trifluormetyl-4-chlorfenyl)-5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazolidinon	312 až 625
1-(3-trifluormetyl-4-fluorfenyl)-5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazolidinon	312 až 625

Látky podle vynálezu se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto látky ve směsi s organickým nebo anorganickým nosným materiálem vhodným pro enterální nebo parenterální aplikaci a farmaceutické účely, jako je želatina, mléčný cukr, škrob, arabská guma, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelína apod. Prostředky mohou být v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou látky konzervační, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku nebo pufrů. Mohou se přimíchávat také další terapeuticky účinné látky.

Účelné farmaceutické dávkovací formy obsahují asi 10 až 500 mg sloučeniny vzorce I.

Dávka se volí v soulase s individuálními požadavky. Tak například se mohou tyto sloučeniny aplikovat v dávkách asi od 0,1 mg/kg až asi 50 mg/kg na 1 den, a to perorálně.

Jakožto antiandrogenní prostředky použitelné dávkovací formy obsahují účelně asi 10 až 500 mg, výhodně asi 100 mg účinné látky. Dávka činí například asi 0,1 mg/kg až asi 10 mg/kg na 1 den p. o., výhodně asi 1 mg/kg na 1 den p. o. Účelně se tato dávka s ohledem na stav pacienta dává asi 3 až 8 měsíců denně.

Jakožto schistosomicidní prostředky použitelné dávkovací formy obsahují účelně asi 100 až 500 mg, výhodně asi 250 mg účinné látky. Tato dávka činí například asi 5 mg/kg až asi 50 mg/kg na 1 den p. o., výhodně 25 mg/kg p. o. na 1 den. Toto množství se může podávat v jediné dávce nebo v několika dílčích dávkách vždy podle požadavku pacienta a podle předpisu odborníka. Účelně se tato dávka s ohledem na stav pacienta aplikuje jeden nebo několik za sebou následujících dnů.

Vynález ilustrují následující příklady; teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

14,5 g (65 mmol) 3-trifluormetyl-4-chlorfenylisokyanátu a 5,5 g (65 mmol) alfa-aminoisobutyronitrilu se udržuje 20 minut při 100°. Získaný viskózní olej se za účelem dalšího čištění chromatografuje na 500 g silikagelu (velikost částic asi 0,06 až 0,2 mm) za použití směsi metylenchloridu a metanolu jako elučního činidla. Získaný produkt se nechá vykrystalovat ze směsi metylenchloridu a petroléteru. Po 15 hodinách sušení za silně sníženého tlaku při 50° se získá 1-(3-trifluormetyl-4-chlorfenyl)-5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazolidinon, který taje při 148 až 149°.

Analýza pro $C_{12}H_{11}ClF_3N_3O$ (305,69):

vypočteno:	47,15 % C,	3,63 % H,	13,75 % N,	11,60 % Cl;
nalezeno:	47,11 % C,	3,66 % H,	13,84 % N,	11,86 % Cl

Stejným způsobem se vyrobí:

1-(3-trifluormetyl-4-fluorfenyl)-5-imino-4,4-dimetyl-2-imidazolidinon; teplota tání 92 až 93° (ze směsi éteru a n-pentanu).

Analýza pro $C_{12}H_{11}F_4N_3O$ (289,23):

vypočteno:	49,83 % C,	3,83 % H,	14,53 % N;
nalezeno:	49,69 % C,	3,48 % H,	14,18 % N.

P ř í k l a d 2

Výroba tablet následujícího složení:

účinná látka vzorce I	100,0 mg
mléčný cukr	40,0 mg
kukuřičný škrob	34,0 mg
etylcelulóza	4,0 mg
mastek	1,8 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	0,2 mg
	180,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem a po přidání roztoku etylcelulózy v 16 ml metylchloridu se směs granuluje. Granulát se vysuší při 40°, smísí se s mastkem a hořečnatou solí kyseliny stearové a směs se slisuje do tablet.

hmotnost jedné tablety	180 mg
obsah účinné látky v 1 tabletě	100 mg

P ř í k l a d 3

Výroba tablet následujícího složení:

účinná látka vzorce I	250,0 mg
mléčný cukr	100,0 mg
kukuřičný škrob	85,0 mg
etylcelulóza	10,0 mg
mastek	4,5 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	0,5 mg
	450,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem a směs se smísí s roztokem etylcelulózy ve 40 ml metylchloridu. Granulát se vysuší při 40°, smísí se s mastkem a hořečnatou solí kyseliny stearové a tato směs se slisuje do tablet.

hmotnost jedné tablety	450 mg
obsah účinné látky v 1 tabletě	250 mg

P ř í k l a d 4

Výroba kapslí následujícího složení:

účinná látka vzorce I	100,0 mg
mléčný cukr	62,0 mg
kukuřičný škrob	12,0 mg
mastek	6,0 mg
	180,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem na homogenní směs, která se protlačí sítím a po přimísení mastku se plní do želatinových kapslí.

hmotnost obsahu 1 kapsle	180 mg
obsah účinné látky	100 mg

P ř í k l a d 5

Výroba kapslí následujícího složení:

účinná látka vzorce I	250,0 mg
mléčný cukr	155,0 mg
kukuřičný škrob	30,0 mg
mastek	15,0 mg
	450,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem na homogenní směs, která se protlačí sítím a po přimísení mastku se plní do želatinových kapslí.

hmotnost obsahu 1 kapsle	450 mg
obsah účinné látky	250 mg

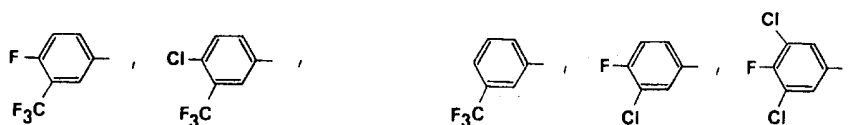
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů imidazolidinonu obecného vzorce I,



v němž

R znamená jednu ze skupin vzorců



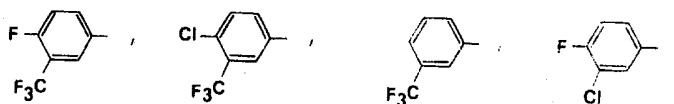
vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II,



v němž

R má shora uvedený význam,
působí za bezvodých podmínek alfa-aminoisobutyronitrilem.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátů imidazolidinonu obecného vzorce I, v němž
R znamená některou ze skupin vzorců



vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž R má shora uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 2 k výrobě 1-(3-trifluormetyl-4-fluorfenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinonu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce II, v němž R znamená skupinu vzorce

