



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207685

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 233/72

- (22) Přihlášeno 20 10 78
(21) (PV 903-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 10 77
(78407) Lucembursko a od 19 05 78
(5465/78) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 06 84

- (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 hydantoinu

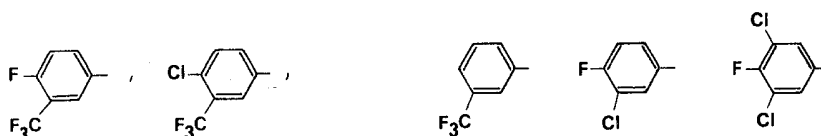
1

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



v němž

R znamená jednu ze skupin vzorců



Bylo zjištěno, že nové deriváty hydantoinu 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, seborrhoea, hirsutismus a adenom prostaty. Zvláště výhodnou, antiandrogenně účinnou sloučeninou vzorce I je 3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin. Ty deriváty hydantoinu 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 výhodné jsou s ohledem na svůj silný schistosomicidní účinek 3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin a 1-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon.

207685

Deriváty hydantoinu obecného vzorce I se mohou podle vynálezu vyrábět tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II,



v němž

R má shora uvedený význam.

Imidazolidinon vzorce II, který se používá jako výchozí látka, se může vyrábět reakcí isokyanátu obecného vzorce III,



v němž

R má shora uvedený význam,

s alfa-aminoisobutyronitrilem, za bezvodých podmínek.

Tato reakce se může provádět zahříváním bez rozpouštědla, výhodně při teplotách v rozmezí asi od 100 do 200 °C, tj. v tavenině. Je také možné získat výchozí látku vzorce II zahříváním reakčních složek s etherickým rozpouštědlem, například s dioxanem nebo dimethoxyethanem.

Hydrolyza podle vynálezu se může provádět popřípadě za přídavku inertního rozpouštědla působením například minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

Sloučeniny vzorce I jsou zčásti krystalické, pevné látky, které jsou relativně dobře rozpustné v nižších alkanolech, jako je methanol nebo ethanol v dimethylsulfoxidu, dimethylformamidu a hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, a zčásti také ve chlorovaných uhlovodících, jako je chloroform, methylenchlorid a tetrachlormethan, a relativně obtížně rozpustné v etheru, 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 samic krys se denně po dobu 7 dnů aplikuje vždy 10 mg zkoumaného preparátu na 1 kg hmotnosti společně s 0,5 mg testosteronpropionátu na 1 kg subkutánně. 2 kontrolní skupiny vždy 5 krys nejsou ošetřovány, popřípadě je jim aplikován pouze testosteronpropionát. Hmotnostní úbytek ventrální části prostaty a semenného vaku udává stupeň antiandrogenního účinku.

Následující tabulka I obsahuje výsledky z několika pokusů:

T a b u l k a I

sloučenina	ventrální část pro- staty mg	semenný váček mg
kontrola	7,6 ± 0,4	6,3 ± 0,5
testosteronpropionát	69,0 ± 3,9	47,0 ± 3,1
3-(3-trifluormethyl-4-chlor- fenyl)-5,5-dimethylhydantoin + + testosteronpropionát	25,0 ± 1,0	23,0 ± 1,6
kontrola	8,0 ± 0,4	6,3 ± 0,4
testosteronpropionát	59,0 ± 2,0	42,0 ± 1,6
3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin + testosteron- propionát	35,0 ± 1,9	29,0 ± 1,4
3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)- -5,5-dimethylhydantoin + testosteronpropionát	21,0 ± 1,0	18,0 ± 0,9
kontrola	22,0 ± 2,0	48,0 ± 4,0
testosteronpropionát	184,0 ± 8,0	145,0 ± 7,0
3-(3,5-dichlor-4-fluorfenyl)- -5,5-dimethylhydantoin + testo- steronpropionát	72,0 ± 9,0	62,0 ± 3,0

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

Myši se subkutánně infikují 60 cercáriemi krevničky střešní (*Schistosoma mansoni*). Asi 42 dnů po infekci se zvířata 1x, 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 týdnů 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 VD_{50} (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
3-(3-trifluormethyl-4-fluor- fenyl)-5,5-dimethylhydantoin	47	15
3-(3-trifluormethyl-4-chlor- fenyl)-5,5-dimethylhydantoin	59	29
3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin	60	32
3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin		68

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.
3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)- -5,5-dimethylhydantoin	1 250 až 2 500
3-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)- -5,5-dimethylhydantoin	5 000
3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin	625 až 1 250
3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin	2 500 až 5 000
3-(3,5-dichlor-4-fluorfenyl)-5,5- -dimethylhydantoin	1 250 až 2 500

Látky podle vynálezu se mohou užívat 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 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

61 mg (0,2 mmol) 1-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinonu se rozpustí ve 4 ml 0,1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a přidají se 2 ml vody. Pozvolna se vylučující bílé jehlice se po 20 hodinách odfiltrují, promyjí se vodou a 2 hodiny se suší za silně sníženého tlaku při 65°. Získá se 3-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin, který taje při 156 až 157,5°.

1-(3-Trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon, který se používá jako výchozí látka, se může vyrobit následujícím způsobem:

14,5 g (65 mmol) 3-trifluormethyl-4-chlorfenylisokyanátu a 5,5 g (65 mmol) alfa-amino-isobutyronitrilu 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 methylenchloridu a methanolu jako elučního činidla. Získaný produkt se nechá vykristalovat ze směsi methylenchloridu a petroletheru. Po 15 hodinách sušení za silně sníženého tlaku při 50° se získá 1-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon, který taje při 148 až 149°.

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

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

Stejným způsobem se vyrobí:

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

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

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

P ř í k l a d 2

Analogickým postupem, jako je popsán v příkladu 1, se mohou získat následující sloučeniny:

3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin (t. t. 165 až 166°),
3-(3,5-dichlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin (t. t. 175 až 176°),
3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoin, (t. t. 111 až 112°), a
3-(3-trifluormethylfenyl)-5,5-dimethylhydantoin (t. t. 105 až 106°).

P ř í k l a d 3

Výroba tablet následujícího složení:

účinná látka vzorce I	100,0 mg
mléčný cukr	40,0 mg
kukuřičný škrob	34,0 mg
ethylcelulóza	4,0 mg
mastek	1,8 mg
hořečnaté soli kyseliny stearové	0,2 mg
	180,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem a po přidání roztoku ethylcelulózy v 16 ml methylenchloridu 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	100 mg

P ř í k l a d 4

Výroba tablet následujícího složení:

účinná látka vzorce I	250,0 mg
mléčný cukr	100,0 mg
kukuřičný škrob	85,0 mg
ethylcelulóza	10,0 mg
mastek	4,5 mg
hořečnaté soli kyseliny stearové	0,5 mg
	450,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a kukuřičným škrobem a směs se smísí s roztokem ethylcelulózy ve 40 ml methylenchloridu. 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 5

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 sítem a po přimísení mastku se plní do želatinových kapslí.

hmotnost obsahu kapsle	180 mg
obsah účinné látky	100 mg

P ř í k l a d 6

Výroba kapslí následujícího složení:

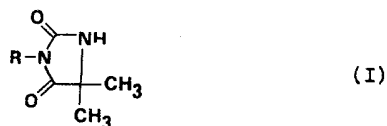
účinná látka vzorce I	250,0 mg
mléčný cukr	155,0 mg
kukuřičný škrob	30,0 mg
mastek	15,0 mg
	450,0 mg

Účinná látka se smísí s mléčným cukrem a s kukuřičným škrobem na homogenní směs, ta se protlačí sítí a po promíchání s mastkem se plní do želatinových kapslí.

hmotnost naplněné kapsle	450 mg
obsah účinné látky	250 mg

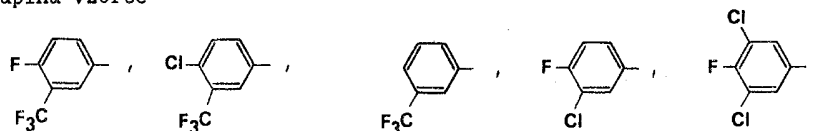
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů hydantoinu obecného vzorce I,



v němž

R znamená skupinu vzorce



vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

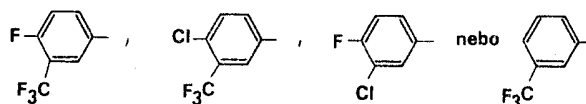


v němž

R má shora uvedený význam,

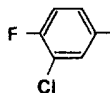
podrobí hydrolýze.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě derivátů hydantoinu vzorce I, v němž R znamená skupinu vzorce



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 3-(3-chlor-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž R znamená skupinu vzorce



4. Způsob podle bodu 2 k výrobě 3-(3-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5,5-dimethylhydantoinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny vzorce II, v němž R znamená skupinu vzorce

