



Case E 4-2772⁺A

363.846

SECCION TECNICA	
# ASIF.CACION I.P.C.	
CLASE <u>C</u>	<u>07</u>
GRUPO <u>D</u>	

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINONA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA)(Suiza).

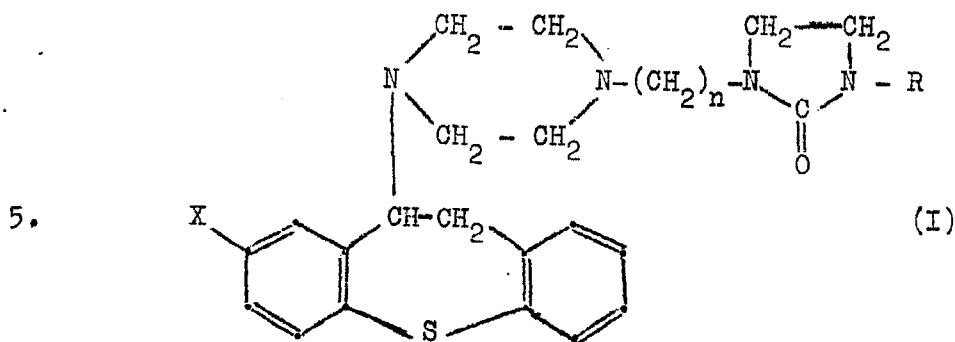
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazolidinona, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen los nuevos compuestos, y su utilización.

5. Los derivados de imidazolidinona de la fórmula general I

POOR
QUALITY



en la que

10. X significa hidrógeno, cloro, el grupo metílico, trifluorometílico, metoxi o metiltio,
 R significa un grupo alquílico inferior con 1-4 átomos de carbono y
n significa 2 ó 3,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

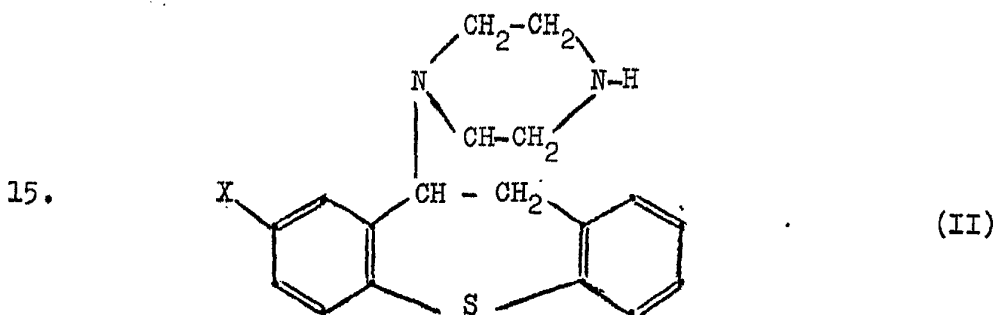
- 15.
20. Como ahora se ha hallado, tales compuestos, en especial la 1-[2-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, así como sus sales poseen propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico elevado. Actúan moderando el sistema central en la administración rectal o parentérica por ejemplo disminuye la motilidad, potencia la narcosis y muestra una acción positiva en el "ensayo de la tracción". Además muestran asimismo una acción marcada simpaticolítica,
25. antiemética y antagónica a la serotonina. Estas cualidades de acción, que están comprendidas mediante los ensayos stan-



dard escogidos [véase R.Domenjoz y W.Theobald, Arch.Int. Pharmacodyn.120,450 (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittelforsch.17, 561 (1967)], caracterizan los compuestos como apropiados para tratamiento de estados de tensión y excitación.

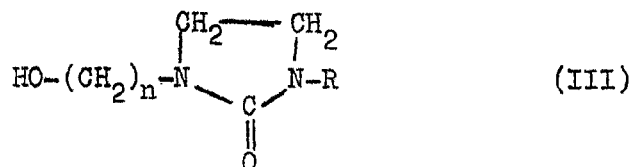
5. En los compuestos de la fórmula general I, R puede significar en calidad de grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario o tercibutílico.

10. Para la preparación, según la invención, de un compuesto de la fórmula general I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la que

20. X tiene la significación indicada bajo la fórmula I, o un derivado de metal alcalino de uno de tales compuestos con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III



5. en la que

R y n tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y eventualmente se transforma el producto reaccional con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

10. Esteres apropiados aptos para reacción, del compuesto de la fórmula general II, son por ejemplo los haluros, como cloruros o bromuros, además los ésteres de ácidos sulfónicos, por ejemplo los ésteres del ácido metansulfónico o los ésteres de los ácidos o- o p-toluensulfónicos.

15. Estos ésteres se hacen reaccionar con las bases II libres de preferencia en presencia de un disolvente. Disolventes apropiados son aquellos que son inertes bajo las condiciones reaccionales, por ejemplo hidrocarburos, como benceno o tolueno, hidrácidos, como cloroformo, líquidos etéreos, como éter o dioxano, así como alcanonas, como acetona, metiletiletona o dietiletona.

20. En la reacción según la invención, de un equivalente molar de un éster apto para reacción con un equivalente molar de una base libre se desdobra un equivalente molar de ácido. Este ácido puede estar enlazado a una base en exceso de la fórmula general II o al producto reaccional dibásico. Sin
25, embargo, de preferencia se adiciona a la mezcla reaccional un agen



te ligador de ácido. Agentes ligadores de ácido apropiados son por ejemplo los carbonatos de metal alcalino como carbonato sódico o potásico, además bases orgánicas terciarias, como por ejemplo piridina, trietilamina o en especial N,N-diisopropil-etilamina, bases terciarias en exceso pueden utilizarse asimismo como disolvente.

5. Si se utiliza en la reacción según la invención, en lugar de la base libre de la fórmula general II, un derivado de metal alcalino de una de tales bases, por ejemplo un derivado sódico, potásico o lítico, es ventajoso realizar la reacción en un hidrocarburos, por ejemplo en benceno o tolueno.

10. Las materias de partida de la fórmula general II, se obtienen por ejemplo como sigue:

Se parte de 10-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepinas, que están substituidas en posición 8 mediante el radical X.

15. Se condensan con con el éster etílico del ácido 1-piperazincarboxílico en benceno para formar los ésteres etílicos del ácido 4-(10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazin-carboxílico correspondientes, que se hidrolizan con hidróxido potásico en etanol y simultáneamente se descarboxilan. De las materias de partida de la fórmula general II, la 10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina se describe en la literatura.

20. Los segundos componentes reaccionales del procedimiento de acuerdo con la invención son los ésteres aptos para reacción de compuestos de la fórmula general III. De estos compuestos son conocidos por ejemplo la 1-(2-cloro-

25.



etil)- y 1-(3-cloro-propil)-3-metil-2-imidazolidinona, así como la 1-(2-cloro-etil)-3-butil-2-imidazolidinona. Otros compuestos de este tipo se pueden preparar análogamente.

- Los compuestos obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención, de la fórmula general I se transforman seguidamente en caso deseado y en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.
- 5.

- Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia se elige para la reacción disolventes orgánicos, en los que la sal originada es difícilmente soluble. para que pueda separarse por filtración, Tales disolventes son por ejemplo metanol, acetona, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 10.
- 15.

- Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir/^{sales} con aquellos ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que pueden entrar en consideración. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuesto de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el
- 20.
- 25.



ácido ctansulfónico, el ácido beta-hidroxictansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, 5. el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

Las nuevas materias activas se administran, como se citó anteriormente, en forma peroral, rectal o parentérica. La dosificación depende de la forma de aplicación de las especies, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente se encuentran entre 0,15 mg/kg y 10,5 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen 15. de preferencia 5-200 mg de una materia activa según la invención o una de sus sales tolerables farmacéuticamente.

Formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen en calidad de materia activa de preferencia 20. entre 1-90% de un compuesto de la fórmula general I o una de sus sales tolerables farmacéuticamente. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o 25. amilopectina, además polvo de laminaria y polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo



adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que por ejemplo pueden contener todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca, que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A este recubrimiento se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

10.

Como otras formas unitarias de dosis oral son apropiadas las cápsulas duras de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las cápsulas duras contienen la materia activa de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materias de relleno, como almidón de maíz y/o deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa está disuelta de preferencia en un líquido apropiado, como polietilenglicol líquido, o se suspende, para lo cual se pueden adicionar asimismo estabilizadores.

15.

20.

25.

Como forma unitaria de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa o de una de sus sales apropiadas con una base grasa.



Además son apropiadas asimismo las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o una de sus sales apropiadas con polietilenglicol.

- Las ampollas para la administración parentérica,
5. en especial intramuscular, contienen de preferencia una sal acuosoluble de una materia activa en una concentración de preferencia de 0,5-5%, eventualmente junto con estabilizadores apropiados y sustancias tampón, en solución acuosa.
10. Las recetas siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas:
- a) 250 gramos de 1-[2-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo [b,f]tíepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona se mezclan con 175,80 gramos de lactosa y 169,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 160 gramos de almidón de patata, 200 gramos de talco, 2,50 gramos de estearato magnésico y 32 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 100 mg de peso y 25 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas en caso deseado con hendeduras de partición para afinar la dosificación.
- 15.
- 20.
25. b) A partir de 250 gramos de diclorhidrato de 1-[3-[4-



- (8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-pipera-
zinil]-propil]-3-metil-2-imidazolidinona, 175,90 gramos de
lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteá-
rico, se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla
5. con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos
de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de es-
tearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de
gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concen-
trado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de
10. gona laca, 10 gramos de gona arábica, 0,22 gramos de colorante
y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se secan. Las grageas
obtenidas pesan 120 mg cada una y contienen 25 mg de materia
activa cada una.
15. c) Para preparar 1000 cápsulas con 25 mg de contenido
de materia activa cada una se mezcla 25 gramos de 1-[2-[4-
(8-metoxi-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-pipera-
zinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona con 248,0 gramos de
lactosa, la mezcla se humedece simultáneamente con una solución
acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz
20. apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv.V). El granu-
lado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maíz seco y
15,0 gramos de talco y con ello se llenan 1.000 cápsulas de
gelatina dura del tamaño 1.
25. d) Se elabora una masa base para supositorios a partir
de 2,5 gramos de 1-[2-[4-(8-metiltio-10,11-dihidro-dibenzo



[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidina y 167,5 gramos de Adeps solidus y con ellos se cuellan 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.

5. e) Una solución de 25 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en un litro de agua se utiliza para llenar 1000 ampollas y se esterilizan. Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.
- 10.

Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta el presente no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

15.



EJEMPLO 1

5. a) 8,5 gramos de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina se disuelven en 100 cc de acetona seca. Se adiciona a esta solución 7,0 gramos de carbonato potásico, la mezcla se calienta hasta ebullición y se adiciona a gotas en el término de 1 hora una solución de 5,0 gramos de 1-(2-cloro-etil)-3-metil-2-imidazolidinona en 50 cc de acetona seca. La mezcla reaccional se agita durante 12 horas a reflujo, a continuación se enfría y se filtra. El precipitado se lava con acetona y las soluciones de acetona reunidas se concentran totalmente. El residuo oleoso se disuelve en ácido fosfórico 2-n, la solución se lava con éter y se regula alcalinamente con amoníaco concentrado. Precipita un aceite, que se fija en benceno. La solución bencénica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra fuertemente y se trata con un poco de éter. La 1-[2-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona se separa por cristalización; funde a 124-126°.

10.

15.

20.

25. Para la preparación del diclorhidrato se disuelven 9,1 gramos (0,02 mol) de la base obtenida en una mezcla de 10 cc de benceno y 100 cc de acetona y se trata hasta reacción ácido congo con ácido clorhídrico etérico. Tras adición de 100 cc de éter se filtra el diclorhidrato precipitado, se lava con acetona y éter y se seca en vacío. La recrista-



lización en etanol al 80% y éster etílico del ácido acético conduce al monohidrato del diclorhidrato de 1-[2-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona puro, que funde a 238-240°.

5. El producto de partida, la 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, se obtiene como sigue:
- b) Se adicionan 47,5 gramos de éster etílico del ácido 1-piperazincarboxílico a una solución de 28,12 gramos de 10. 8,10-dicloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina en 50 cc de benceno. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 15 horas, se enfría a 20° y se trata con 100 cc de amoníaco 2-n. La base libre bruta precipita. Se extrae tres veces con 150 cc de cloruro metilénico-éter (1 : 2) cada vez. El extracto 15. orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. Se utiliza el residuo, el éster etílico del ácido 4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazincarboxílico, como producto bruto.
- c) El producto bruto obtenido según b) se introduce 20. en una solución de 61,0 gramos de hidróxido potásico pulverizado en 350 cc de etanol absoluto. La solución turbia, obtenida se hierve a reflujo durante 12 horas, se trata con 70 cc de agua, se enfría y se concentra en vacío, el residuo se fija en éter-cloruro metilénico (2 : 1) y 25. agua, la fase orgánica se separa, se lava con agua, se



- seca sobre sulfato sódico y se concentra. La base bruta se disuelve en 250 cc de éter y 50 cc de etanol y la solución se neutraliza con ácido clorhídrico etérico. El diclorhidrato de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo
5. [b,f]tiepina precipita. Se filtra, se lava con un poco de acetona, con lo cual funde a 195-200°.

EJEMPLO 2

10. Se hierve durante 36 horas a reflujo, 16,5 gramos (0,05 mol) de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina, 10,6 gramos (0,06 mol) de 1-(3-cloropropil)-3-metil-2-imidazolidinona y 13,8 gramos de carbonato potásico en 100 cc de dietilcetona. La mezcla reaccional se vierte sobre 300 cc de agua helada y se trata
15. con 50 cc de lejía de sosa 2-n. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con éter-cloruro metilénico (2 : 1). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y a continuación se extraen con solución acuosa 1 molar de ácido metansulfónico. Los extractos ácidoacuosos
20. se regulan luego alcalinamente con lejía de sosa concentrada y se extrae con éter-cloruro metilénico (2 : 1). Tras el lavado con agua se seca los extractos orgánicos sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina en vacío. La base bruta oleosa obtenida se disuelve en acetona y
25. el diclorhidrato precipita con ácido clorhídrico etérico.



- Tras la adición de éter se filtra el producto, se lava con acetona-éter y se seca en vacío. Una recrystalización en etanol absoluto y éter produce el diclorhidrato de 1-[3-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-propil]-3-metil-2-imidazolidinona puro de punto de fusión 208-210°.
- 5.

EJEMPLO 3

10. Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene el producto final siguiente:
- a) a partir de 6,2 gramos (0,018 mol) de 8-metiltio-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 4,3 gramos (0,0241 mol) de 1-(3-cloro-propil)-3-metil-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[3-[4-(8-metiltio-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-propil]-3-metil-2-imidazolidinona, punto de fusión 212-215° (en etanol absoluto-éster etílico del ácido acético).
- 15.
20. La 8-metiltio-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina utilizada como materia de partida se prepara como sigue:
- b) 26,9 gramos (0,092 mol) de 8-metiltio-10-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina de punto de fusión 106-109° se disuelven en 60 cc de benceno absoluto y se adiciona 47,4 gramos (0,3 mol) de éster etílico del ácido
- 25.



- l-piperazincarboxílico. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 20 horas, se vierte sobre 500 cc de agua helada y se extrae con 800 cc de una mezcla de éter-cloruro metilénico (2 : 1). El extracto orgánico se lava 6 veces
5. con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El éster etílico del ácido 4-(8-metiltio-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]ticipin-10-il)-l-piperazin-carboxílico obtenido se utiliza como producto bruto.
10. c) 42,0 gramos del producto bruto obtenido según b) se introducen en una solución de 64,0 gramos de hidróxido potásico en 400 cc de etanol absoluto. La mezcla reaccional se hierve durante 16 horas a reflujo. A continuación se destila el etanol de la mezcla, el residuo se vierte
15. sobre agua helada y la suspensión se extrae con éter-cloruro metilénico (2 : 1). Se lava el extracto orgánico con agua hasta que el valor de pH se regula a 8. Luego se seca la solución orgánica sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido se fija en 100 cc
20. de acetona absoluta, se trata con ácido clorhídrico etérico y el clorhidrato precipitado recristaliza en etanol-éter al 96 %. El clorhidrato de 8-metiltio-10-(l-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]ticipina puro funde a 220-222°.

EJEMPLO 4

25. Análogamente al Ejemplo 2 se prepara el producto



final siguiente:

5. a) a partir de 7,9 gramos (0,0244 mol) de 8-metoxi-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 4,55 gramos de (0,028 mol) de 1-(2-cloroetil)-3-metil-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[2-[4-(8-metoxi-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona de punto de fusión 236-238°.

10. El producto de partida, la 8-metoxi-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina se obtiene en la forma siguiente:

15. b) a partir de 8-metoxi-10-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y éster etílico del ácido 1-piperazincarboxílico, se prepara análogamente al Ejemplo 3 b) el éster etílico del ácido 4-(8-metoxi-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazincarboxílico de punto de fusión 100-102°.

20. c) Análogamente al Ejemplo 3 c) se prepara a partir del éster obtenido según b), la 8-metoxi-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina de punto de fusión 105-107°, cuyo diclorhidrato funde a 179-181° (en etanol-éster etílico del ácido acético).

25. EJEMPLO 5

Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene a partir



- de 17,1 gramos (0,05 mol) de 8-metiltio-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 9,75 gramos (0,06 mol) de 1-(2-cloroetil)-3-metil-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[2-[4-(8-metiltio-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil)-2-imidazolidinona con un punto de fusión de 212-214° (en etanol al 90% y éter).
- 5.

EJEMPLO 6

10. Análogamente al Ejemplo 2 se prepara el producto final siguiente:
- a) a partir de 11,6 gramos (0,035 mol) de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 8,5 gramos (0,048 mol) de 1-(2-cloroetil)-3-etil-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[2-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-etil-2-imidazolidinona de punto de fusión 202-205° (en etanol al 85% y éster etílico del ácido acético).
- 15.
20. La 1-(2-cloroetil)-3-etil-2-imidazolidinona necesaria como materia de partida se prepara como sigue:
- b) 115,1 gramos (1,0 mol) de N-etil-2-oxazolidinona se calientan durante 2 horas a 180° con 116 gramos (1,1 moles) de isocianato 2-cloroetílico y 10,0 gramos de cloruro lítico. La mezcla reaccional se enfría, se trata
- 25.



- con 300 cc de cloroformo y se extrae 3 veces con 30 cc de solución de cloruro sódico acuosa saturada. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina bajo vacío. El residuo se destila al alto vacío y da la 1-(2-cloroetil)-3-etil-2-imidazolidinona punto de ebullición_{0,01}: 97-100°, $n_D^{24} = 1,4913$.
- 5.

EJEMPLO 7

10. Análogamente al Ejemplo 2 se prepara el producto final siguiente:
- a) a partir de 13,2 gramos (0,04 mol) de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 9,85 gramos (0,048 mol) de 1-(2-cloroetil)-3-butyl-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[2-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-butyl-2-imidazolidinona de punto de fusión 205-208° (en etanol-éter).
- 15.
20. La 1-(2-cloroetil)-3-butyl-2-imidazolidinona necesaria como producto de partida se prepara como sigue:
- b) 292 gramos (2,5 moles) de N-butylamino-etanol se calientan lentamente a temperatura de reflujo con 295 gramos (2,5 moles) de carbonato dietílico bajo adición de 1 gramo de sodio. El etanol formado en la reacción destila continuamente sobre una columna. En el transcurso de 3-4 horas
- 25.



se eleva la temperatura del matraz a 150°, con lo que se recoge por destilación 215 gramos de etanol.

El residuo se destila fraccionado en vacío. La N-butil-2-oxazolidinona pura hierve en el punto de ebullición $_{12}:150^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,4536$.

5.

c) 107,3 gramos (0,75 mol) del producto obtenido según b) se hacen reaccionar con 87,0 gramos (0,825 mol) de isocianato 2-cloroetílico en presencia de 7,5 gramos de cloruro lítico análogamente al ejemplo 6 b) para formar 1-(2-cloroetil)-3-butil-2-imidazolidinona. Punto de ebullición $_{0,01}:105-110^{\circ}$; $n_D^{24}=1,4859$.

10.

EJEMPLO 8

15. Análogamente al Ejemplo 2 se prepara el producto final siguiente:

a) a partir de 10,0 gramos (0,03 mol) de 8-cloro-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 6,9 gramos (0,036 mol) de 1-(3-cloropropil)-3-etil-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[3-[4-(8-cloro-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-propil]-3-etil-2-imidazolidinona de punto de fusión 183-186° (en etanol-éter).

20.

25. b) La 1-(3-cloro-propil)-3-etil-2-imidazolidinona neces-



ria como producto de partida se prepara análogamente al Ejemplo 6 b) a partir de 60 gramos (0,52 mol) de N-etil-2-oxazolidinona y 68 gramos (0,57 mol) de isocianato 3-cloro propílico en presencia de 4,8 gramos de cloruro lítico.

5. Punto de ebullición $0,01:105-110^{\circ}$, $n_D^{24}=1,4889$.

EJEMPLO 9

- Análogamente al Ejemplo 2 se prepara a partir de 12,1 gramos (0,037 mol) de 8-metoxi-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 8,5 gramos (0,048 mol) de 1-(3-cloropropil)-3-metil-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[3-[4-(8-metoxi-10,11-dihidro-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-propil]-3-metil-2-imidazolidinona de punto de fusión $195-197^{\circ}$ (en etanol-éter).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 10

- Análogamente al Ejemplo 2 se prepara a partir de 12,1 gramos (0,037 mol) de 8-metoxi-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepina y 9,15 gramos (0,048 mol) de 1-(3-cloropropil)-3-etil-2-imidazolidinona, el diclorhidrato de 1-[3-[4-(8-metoxi-10,11-dihidro-dibenzo [b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-propil]-3-etil-2-imidazolidinona de punto de fusión $190-192^{\circ}$ (en etanol-éter).
- 20.
- 25.



EJEMPLO 11

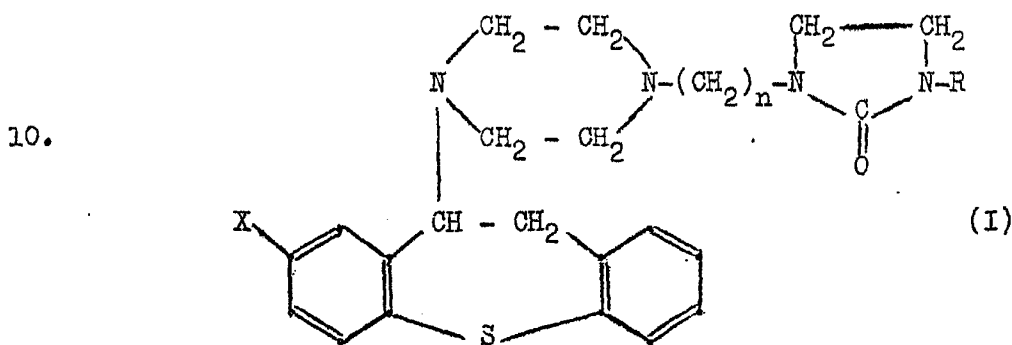
Análogamente al Ejemplo* 2 se hace reaccionar la 8-trifluorometil-10-(1-piperazinil)-10,11-dihidro-dibenzo [b,f]tiepina con la 1-(2-cloroetil)-3-metil-2-imidazolidinona para formar la 1-[2-[4-(8-trifluorometil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]tiepin-10-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona como producto final.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 2529/68 del 21.2.68, 9626/68 del 27.6.68, 17229/68 del 19.11.68, y 1336/69 del 30.1.69.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolidinona de la fórmula general I,



15. en la que

X significa hidrógenom cloro, el grupo metílico, trifluorometílico, metoxi o metiltio,

R significa un grupo alquílico inferior con 1-4 átomos de carbono y

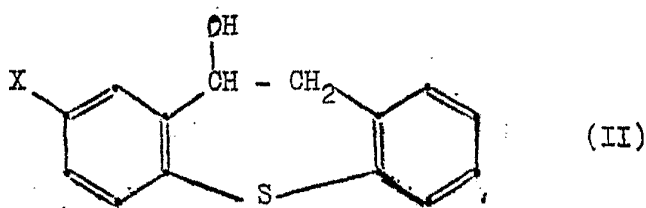
20. n significa 2 ó 3,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u



orgánicos; caracterizado porque se hace reaccionar un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II,

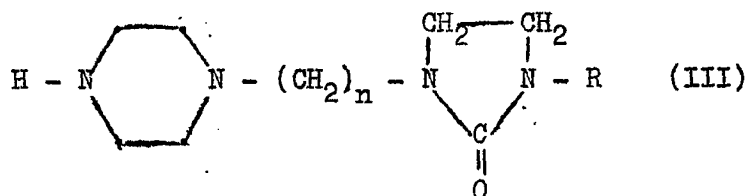
5.



en la que

10. X tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula general III,

15.



en la que

20. R y n tienen la significación indicada bajo la fórmula I, o con un derivado de metal alcalino de uno de tales compuestos y eventualmente el producto reaccional obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.



2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolidinona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta 25 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 20 de Febrero de 1969

p.a.

JAIME ISERN
P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA