

Case 4-2847+A

308535



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D H

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

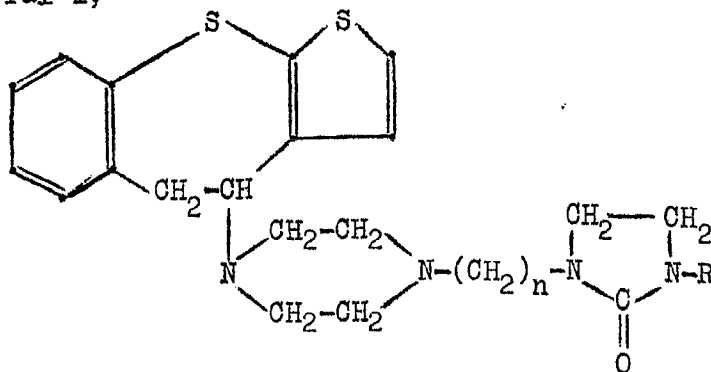
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA IMIDAZOLIDINONA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. Los derivados de la imidazolidinona de la fórmula general I,



POOR
QUALITY



en la que

R significa un grupo alquílico inferior

n significa 2 o 3,

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

5.

Como ahora se ha encontrado, tales compuestos poseen,

en especial la 1-[2-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y la

10.

1-[3-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-propil]-3-metil-2-imidazolidinona, así como sus sales,

propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico elevado. En la administración peroral, rectal o parentérica actúan de amortiguadores centrales, por ejemplo disminuyendo la motilidad, potenciando la narcosis y actuando hipnóticamente.

15.

Inhiben reflejos condicionados, actúan de tranquilizantes sobre ratones velicosos y además muestran una acción anti-histamínica y actividad simpaticolítica. Asimismo muestran acción antiemética e hipotérmica. En comparación a las propiedades amortiguadores citadas, es escasa su peculiar acción cataléptica.

20.

Además también actúan en el "ensayo de tracción".

Estas cualidades de acción, que pueden determinarse mediante ensayos standard seleccionados [véase R.Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int.Pharmacodyn, 120, 450 (1959) y W. Theobald et al.,

Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)], caracterizan a los com-

25.

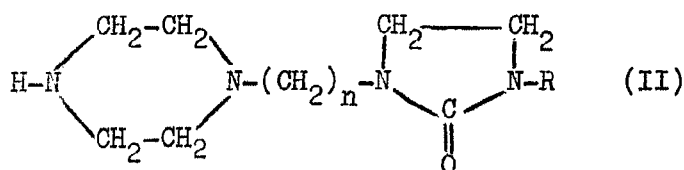
puestos como apropiados para combatir estados de tensión y ex-



citación e hiparemesis y para la utilización como hipnóticos.

- R puede ser en calidad de grupo alquílico inferior, el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico, 2-metil-butílico, isopentílico, 2,2-dimetil-propílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico o el grupo tercipentílico o n-hexílico.

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.



15. en la que

R y n tienen 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 la 4-hidroxi-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina y en caso deseado

20. un producto reaccional se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición .

Derivados de metal alcalino apropiados de compuestos de la fórmula general II son por ejemplo los derivados de sodio, potasio o litio. Como ésteres



aptos para reacción de la 4-hidroxi-4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]benzotiepina son apropiados por ejemplo los haluros, como cloruros o bromuros, además los ésteres de ácido sulfónico, como el éster de ácido metansulfónico

5. o el éster de ácido o- o p-toluensulfónico.

La reacción según la invención de las bases libres de la fórmula general IIm con los ésteres aptos para reacción de la 4-hidroxi-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina se realiza de preferencia en presencia de

10. un disolvente. Disolventes apropiados son aquellos, que son inertes bajo las condiciones reacciones, por ejemplo hidrocarburos, como benceno o tolueno, hidrocarburos halogenados, como cloroformo, líquidos etéreos, como éter o dioxano, alcanonas inferiores, como acetona o metiletil-
15. cetona, así como amidas de ácido fosfórico, por ejemplo la triamida de ácido hexametilfosfórico.

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 enlazarse en la 4-(1-piperazinil)-
20. 4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina en exceso o también en el producto reaccional bibásico. De preferencia se origina sin embargo a la mezcla reaccional un agente ligador de ácido. Agentes ligadores de ácido apropiados
25. son por ejemplo los carbonatos de metal alcalino, como car-



bonato sódico o potásico, además las bases orgánicas terciarias, como por ejemplo piridina, trietilamina o en especial N,N-diisopropil-etilamina. Bases terciarias en exceso también se pueden utilizar como disolvente.

5. Si se utiliza en la reacción según la invención, en lugar de la base libre un derivado de metal alcalino de este compuesto, por ejemplo un derivado de sodio, potasio o litio, es ventajoso realizar la reacción en un hidrocarburo, por ejemplo en benceno o tolueno.

10. Las materias de partida de la fórmula general II se describen en la literatura. Además es asimismo conocida la 4-cloro-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina, que es un ejemplo para el segundo componente reaccional. La 4-bromo-4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepina correspondiente puede prepararse análogamente.

15. Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman eventualmente en forma usual, en sus sales de adición con bases inorgánicas y orgánicas. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I con un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia se elige para la reacción
- 20.



disolventes orgánicos, en los que la sal originada es difícilmente soluble, con lo que puede separarse mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol, acetona, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

5. Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de bases libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con tales ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran 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 compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido forfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, 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, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

20. Las nuevas materias activas se administran peroral, rectal o parentéricamente, como se citó anteriormente. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de las bases libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente as-



cienden de 0,05 mg/kg a 10,5 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 5-200 mg de una materia activa según la invención o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente.

5.

Las formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen en calidad de materia activa, de preferencia 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 maíz, o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de gragea. Los núcleos de gragea se recubre por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo 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 estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante,

10.

15.

20.

25.



como glicerina. Las cápsulas partidas contienen a 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 capsulas blandas de disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde puede adicionarse asimismo estabilizadores.

10. Como formas unitarias 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 masa de base para supositorios. Como masa de base para supositorios son por ejemplo apropiados los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos de parafina, los polietilenglicoles o los alcanoles superiores.

15. Además también son apropiadas las cápsulas rectales de gelatina, que constan de una combinación de la materia activa o de una de sus sales apropiadas y una masa de base. Como masa de base son apropiados por ejemplo los triglicéridos líquidos,

20. polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.

Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular contienen de preferencia una sal acuoso-soluble de una materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizadores apro-



piados y sustancias tampón, en solución acuosa.

Las siguientes prescripciones aclaran en detalle la preparación de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas:

5. a) 250 gramos de 1-[2-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-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.
10. Tras el secado, se mezclan 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 en caso deseado pueden estar provistas de hendeduras de partición para afinar la dosificación.
15. b) A partir de 250 gramos de 1-[2-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla con 56,60 gramos de anhídrido silícico coloidal, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea. Estas se recubren a continuación con
- 20.



un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma 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.

5.

c) Para preparar 1000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 25 gramos de 1-[3-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-propil]-3-metil-2-imidazolidinona con 248,0 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2,0 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv. V). El granulado se mezcla con 10,0 gramos de almidón de maíz seco y 15,0 gramos de talco y se llenan homogéneamente 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

10.

15.

d) Se elabora una masa para supositorios a partir de 2,5 gramos de 1-[3-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-propil]-3-metil-2-imidazolidinona y 167,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios de 25 mg de contenido de materia activa cada uno.

20.

e) Con una solución de 25 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en un litro de agua se llenan 1000 ampollas y se esterilizan. Una ampolla contiene



una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.

- Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 5.

EJEMPLO 1

- 25,0 gramos (0,1 mol) de 4-cloro-4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]benzotiepina se disuelven en 50 cc de triamida
10. del ácido hexametil-fosfórico. Se adiciona a gotas a esta solución 42,0 gramos (0,2 mol) de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en 50 cc de benceno absoluto, la solución se calienta durante 20 horas a 80°, se enfría a 20° y se vierte sobre hielo. La mezcla reaccional se extrae
15. con éster etílico del ácido acético y la fase orgánica se sacude 6 veces con ácido clorhídrico 2-n. Las soluciones ácidas, claras se regulan alcalinamente con amoníaco concentrado, los cristales precipitados se succionan, se lavan con agua y recristalizan con acetona abundante. La 1-[2-[4-(4,5-
20. dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona obtenida funde a 180-182°.



EJEMPLO 2

5. a) Análogamente al Ejemplo 1 se prepara a partir de 12,6 gramos (0,05 mol) de 4-cloro-4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]-benzotiepina y 25,4 gramos (0,1 mol) de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-butil-2-imidazolidinona, el sesquihidrato de diclorhidrato de 1-[2-[4-(4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-butil-2-imidazolidinona, punto de fusión 191-193°.

10. La 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-butil-2-imidazolidinona necesaria como materia de partida se obtiene como sigue:

15. b) 40,4 gramos (0,2 mol) de 1-(2-cloroetil)-3-butil-2-imidazolidinona se disuelven con 35,0 gramos (0,22 mol) de carboetoxipiperazina en 200 cc de dietilcetona y se hierve a reflujo durante 24 horas bajo adición de 55,3 gramos (0,4 mol) de carbonato potásico finamente pulverizado, se enfría y filtra. El residuo se hierve dos veces con 200 cc de cloroformo cada vez y se filtra. Los filtrados reunidos se concentran en vacío hasta sequedad, y el residuo oleoso se destila al alto vacío. La 20. 1-[2-(N-carboetoxi-piperazinil)-etil]-3-butil-2-imidazolidinona pura hierve a 190-192°/0,01 Torr, $n_D^{24} = 1,4941$.

25. c) 54,0 gramos de (0,164 mol) de 1-[2-(N-carboetoxi-piperazinil)-etil]-3-butil-2-imidazolidinona se hierven a reflujo durante 16 horas con una solución de 60 gra-



- mos de hidróxido potásico en 300 cc de alcohol etílico absoluto. El precipitado separado se filtra y se lava con etanol caliente. Los filtrados reunidos se concentran luego hasta sequedad. El residuo se fija en 300 cc de
5. benceno y 100 cc de agua, la fase acuosa se satura tras separación con carbonato potásico y se sacude cuatro veces con benceno. Las soluciones bencénicas reunidas se secan sobre carbonato potásico y se libera en vacío del disolvente. El residuo destila al alto vacío, con
10. lo cual pasa en la destilación la 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-butil-2-imidazolidinona pura a 155-160°/0,01 Torr; $n_D^{24} = 1,5033$.

EJEMPLO 3

- Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene a partir
15. de 12,6 gramos (0,05 mol) de 4-cloro-4,5-dihidro-tieno [2,3-b][1]benzotiepina y 28,2 gramos (0,1 mol) de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-n-hexil-2-imidazolidinona, la
- 1-[2-[4-(4,5-dihidro-tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4-il)-1-piperazinil]-etil]-3-n-hexil-2-imidazolidinona. Punto de
20. fusión 92-95°, diclorhidrato 192-195°.

El derivado de imidazolidinona necesario como material de partida se obtiene análogamente al ejemplo 8b) y c).

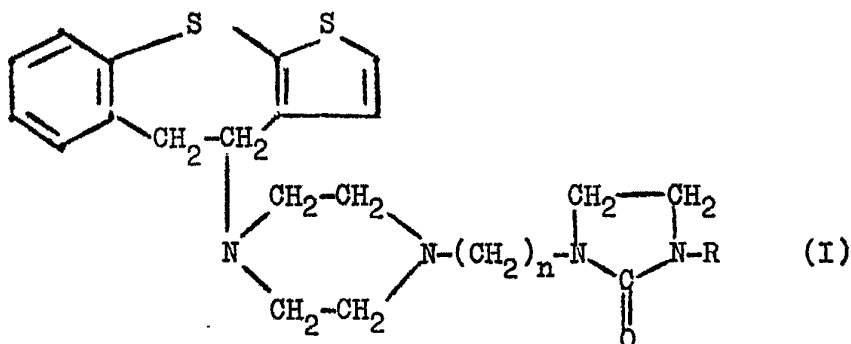


N O T A

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, 9211/68 del 20.6.68 y 19.149/68 del 23.12.68.

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

10.



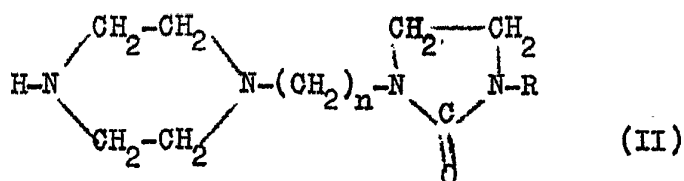
en la que

R significa un grupo alquílico inferior y

n significa 2 ó 3,

20.

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



5. en la que

R y n tienen 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 la 4-hidroxi-4,5-dihidro-

10. dro-tieno [2,3-b] [1] benzotiepina y el producto reaccional se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un compuesto de partida de la fórmula general II, en la que R representa metilo.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un compuesto de partida de la fórmula general II, en la que R representa un grupo etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico, 2-metil-butílico, isopentílico, 2,2-dimetil-propílico, 1-metil-butílico, 1-etil-propílico, 1,2-dimetil-propílico o tercipentílico.

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

25.



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras,

Madrid a, 19 de Junio de 1.969.

5.

p.a.

JAMES IBERN
P. A.
MADRID - ROQUE SAINA GONZALEZ