



377994

Case 4-3024<sup>+</sup> A

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C.07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

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

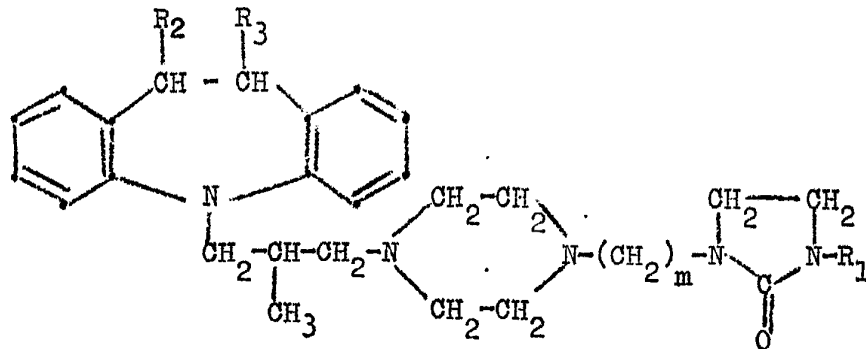
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINONA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolidinona.

Los compuestos de imidazolidinona de la fórmula general I



(I)

10.

POOR  
QUALITY

10-12-72



377994

en la que

m significa 2 ó 3

R<sub>1</sub> significa el grupo metílico o etílico y

5. R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan hidrógeno o juntas un enlace adicional así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, tales compuestos poseen, en especial la 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y la 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, así como sus sales, propiedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico apropiado. En la administración peroral, rectal y parentérica detienen la
10. motilidad y las reacciones condicionadas, y actúan antieméticamente y antagonicamente a la serotonina. Producen efecto en el "ensayo de la tracción" y tienen una acción escasa parasimpaticolítica y catalóptica. Los nuevos compuestos con el opipramol, (4-[3-(dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-piperazin-1-etanol) que se consideran en su acción
15. inhibidora de la motilidad y antiemética así como en el "ensayo de la tracción". Estas cualidades de acción, que pueden comprenderse mediante ensayos usuales elegidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int.Pharmacodyn, 120, 450 (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittelforsch. 17, 561 (1967)], caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de trastornos psicósomáticos.

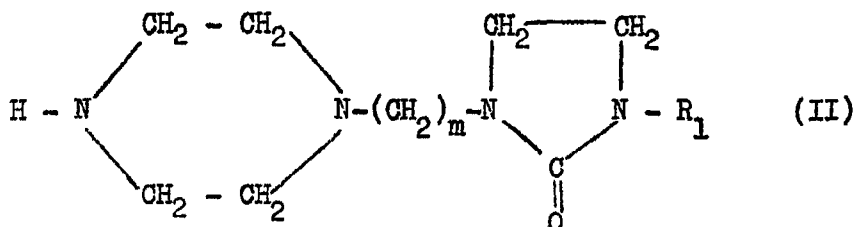
25. Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara un compuesto de la fórmula general I al

377994



hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5.



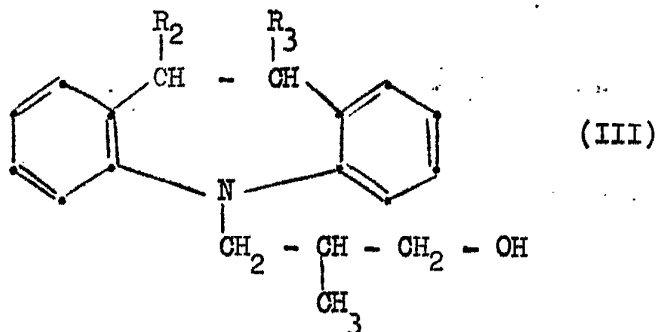
en la que

m y R<sub>1</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10.

o un compuesto de metal alcalino de uno de tales compuestos con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III,

15.



20.

en la que

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y al transformar eventualmente el producto reaccional con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.

Derivados de metal alcalino apropiados de los compuestos de la fórmula general II son por ejemplo los derivados de sodio, potasio o litio. En calidad de ésteres aptos para reacción de compuesto de la fórmula general



III son apropiados por ejemplo los haluros, como cloruros o bromuros, además ésteres de ácido sulfónico, como el éster de ácido metansulfónico o el éster de ácido orto o para-toluensulfónico.

5. La reacción según la invención de las bases libres de la fórmula general II, o de sus derivados de metal alcalino con los ésteres aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general III se realiza de preferencia en un disolvente. Disolventes apropiados son aquellos, que son inertes bajo las condiciones reaccionales, por ejemplo los hidrocarburos, como benceno o tolueno, los hidrocarburos halogenados, como cloroformo, los líquidos etéreos como éter o dioxano, las alcanonas inferiores, como metiletilcetona o dietilcetona, así como las amidas de ácido fosfórico, por ejemplo la triamida de ácido hexametilfosfórico, Si se utiliza cloruros o bromuros como ésteres aptos para reacción, puede añadirse a la mezcla reaccional asimismo una dosis catalítica de un yoduro, por ejemplo yoduro sódico.
- 10.
- 15.

20. Si se utiliza para reacción las bases libres, se adiciona a la mezcla reaccional de preferencia un agente ligador de ácido.

25. Las materias de partida de la fórmula general II se describen en la literatura. Además son asimismo conocidas las 5-(2-metil-3-cloro-propil)-5H-dibenz[b,f]azepina y la 5-(2-metil-3-cloro-propil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f] azepina (véase J.R. Geigy A.G., patente suiza número 374.681 o bien la patente belga número 594.436),



que son ejemplos para los dos componentes reaccionales.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación, eventualmente en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. 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 disolventes orgánicos, en los que la sal originada es difícilmente soluble, separándose mediante filtración. Tales disolventes son por ejemplo, metanol, acetona, metiletiloctona, etanol, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.
- 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 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 fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, 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 salicí-



lico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico

- Las nuevas materias activas, como ya se citó anteriormente, se administran peroral, rectal o parentéricamente. 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 las sales de las mismas tolerables farmacéuticamente se encuentra entre 0,3 mg/kg y 4,3 mg/kg para animales de sangre caliente.
5. Las formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia de 5 a 1.000 mg de una materia activa según la invención.

- Las formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen como materia activa, de preferencia entre 1 y 90% de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales tolerable 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 amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicol para formar tabletas o para formar núcleos de gragea. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas que todavía pueden contener por ejemplo 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 pueden adicionar
10. 15. 20. 25.

377994



colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

5. 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, como glicerina. Las cápsulas cerradas contienen la materia activa, de preferencia como granulado, por ejemplo en mezcla con materia de relleno, como almidón de maiz, 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 se disuelven o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden asimismo adicionarse estabilizadores.
- 10.
15. 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 con una masa de base para supositorios. Como masa de base para supositorios son apropiados por ejemplo los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos de parafina, los polietilenglicoles o los alcanoles superiores.
20. Además, también son apropiadas las cápsulas rectales de gelatina, que constan de una combinación de la materia activa y una masa de base. Como masa de base son apropiados por ejemplo los triglicéridos líquidos, los polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.
- 25.

Las ampollas para la administración parentérica en especial intramuscular contienen de preferencia una sal acuosoluble como materia activa en una concentración de



preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes y sustancias amortiguadoras apropiadas, en solución acuosa.

Las prescripciones siguientes aolaran en detalle

5. la preparación de tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas.

a) Se mezclan 250 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona 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 eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

b) Se prepara un granulado a partir de 250 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que se mezcla tras el secado 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. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sa-

377994



carosa 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 diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-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 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
10. d) Se elabora una masa para supositorios a partir de 2,5 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y 167,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cuellan 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.
15. e) Se llenan ampollas con una solución de 25 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona en 1 litro de agua y se esterilizan. Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.
20. 25.

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 inven



ción. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

- 16,0 gramos (0,075 moles) de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y 21,0 gramos (0,074 moles) de 5-(2-metil-3-cloro-propil)-5H-dibenz[b,f]azepina bruta (véase J.R. Geigy A.G., patente suiza nº 374.681), 9,0 gramos (0,064 moles) de carbonato potásico y 1,0 gramos (0,006 moles) de yoduro sódico en 120 cc de metiletilcetona se calientan a reflujo durante 24 horas. Tras el enfriado, se succiona el precipitado originado, lo filtrado se concentra bajo vacío de trompa de agua y el residuo se fija en éster etílico del ácido acético. La solución obtenida se lava con agua y se extrae a continuación con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos clorhídricos reunidos se regulan alquímicamente con amoníaco concentrado. La base liberada se sacude con éster etílico del ácido acético, la solución de éster etílico del ácido acético se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo vacío de trompa de agua. El residuo, la base bruta, se disuelve en metiletilcetona y la solución se trata con ácido clorhídrico etanólico en exceso. El diclorhidrato precipitado se succiona y se lava con metiletilcetona. Se obtiene diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidona de punto de fusión 223-224°; rendimiento 3,6 gramos, 6,5% del valor teórico.

EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los productos

377994



finales siguientes:

- a) a partir de 16,0 gramos (0,075 moles) de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidinona y 21,0 gramos (0,074 moles) de 5-(2-metil-3-cloropropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (véase J.R. Geigy A.G., patente belga nº 594.436) la 1-[2-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona de punto de fusión 58-83º, que se transforma en el diclorhidrato de punto de fusión 238-240º y
10. b) a partir de 18,0 gramos (0,075 moles) de 1-[3-(1-piperazinil)-propil]-3-etil-2-imidazolidinona y 21,0 gramos (0,074 moles) de 5-(2-metil-3-cloropropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, el diclorhidrato de 1-[3-[4-[3-(10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-propil]-3-etil-2-imidazolidinona de punto de fusión 223-227º.
- 15.

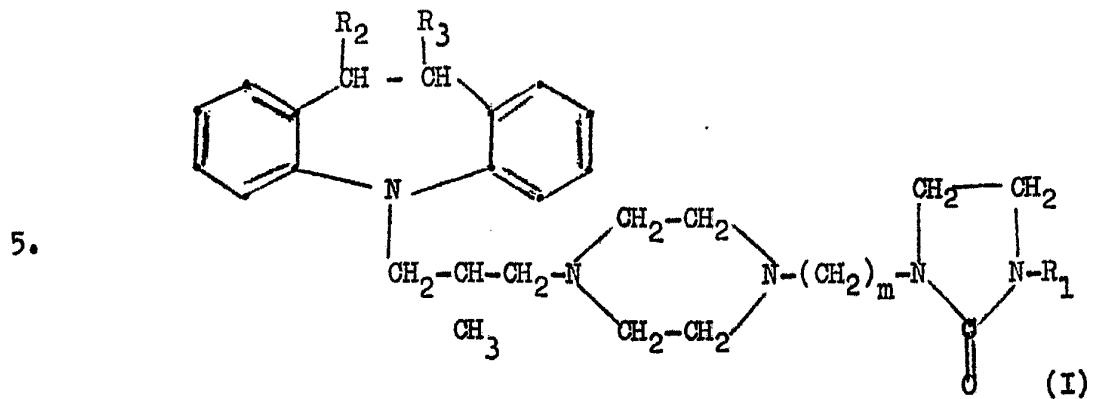
= . =

N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se
20. declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4799/69 del 28.3.69:

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

25.



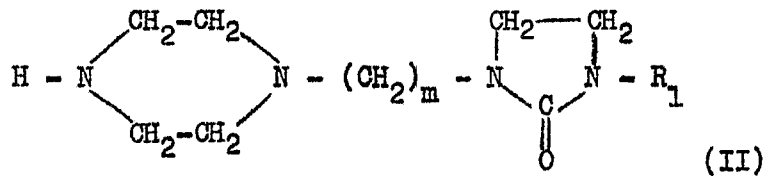
en la que

$\underline{m}$  significa 2 ó 3,

10.  $R_1$  significa el grupo metílico o etílico y  
 $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno o juntas un enlace  
 adicional,

así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un com-

15. puesto de la fórmula general II

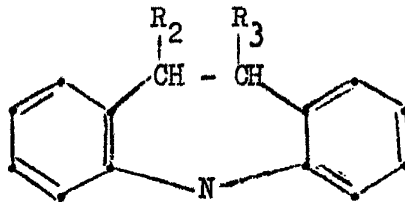


20. en la que

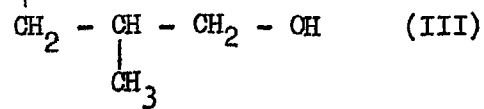
$\underline{m}$  y  $R_1$  tienen la significación indicada bajo la  
 fórmula I,

o un compuesto de metal alcalino de uno de tales compuestos  
 con un éster apto para reacción de un compuesto de la fór-

25. mula general III,



5.



en la que

10. R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

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

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

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 26 de Marzo de 1970

JAIME ISERN

P. p.

Firmado: JOSÉ F. NIETO