



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

SECCION	FINCA
CLASIFICACION	C
CLASE	E-07 1161
SURCLASE	D K

**379 119**

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).

=.=

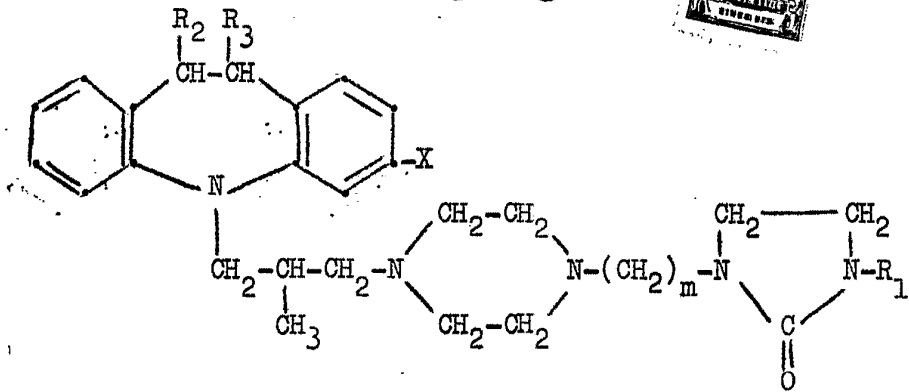
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

= 2 =

**379119**



5.

en la que

X significa cloro

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 no se conocían hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado, tales compuestos

15.

poseen, en especial la 1-[2-[4-[3-(3-cloro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-

-2-imidazolidinona y la 1-[2-[4-[3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-

etil]-3-metil-2-imidazolidinona, así como sus sales, pro-

20.

piedades valiosas farmacológicamente y un índice terapéutico apropiado. En la administración peroral, rectal y paréntérica

detienen la motilidad y las reacciones condicionadas, y ac-

túan antieméticamente y antagónicamente a la seretonina. Pro-

ducen efecto en el "ensayo de la tracción" y tienen una ac-

25.

ción escasa parasimpaticolítica y cataléptica. Los nuevos com-

puestos son el opipramol, (4-[3-(dibenz[b,f]azepin-5-il)-pro-

pil]-piperazin-1-etanol) que se consideran en su acción inhibi

= 3 =

379119

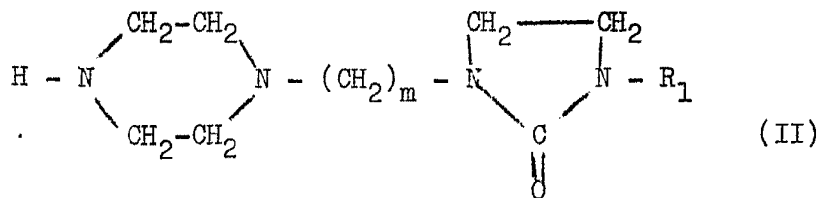


dora de la motilidad y antiemética así como en el "ensayo de la tracción". Estas cualidades de acción, que pueden comprenderse mediante ensayos usuales elegidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int.Pharmacodyn. 120, 450

5. (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittel-Frosch. 17, 561 (1967)], caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de trastornos psicósomáticos.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara un compuesto de la fórmula general I,

10. al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



en la que

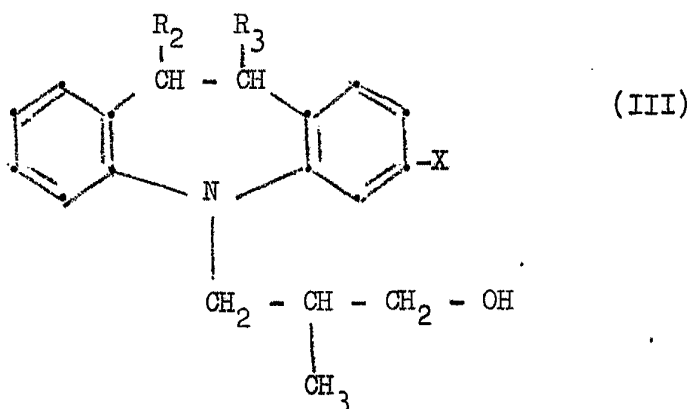
m y R<sub>1</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20.



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,

5.



10.

en la que

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

15.

y al transformar eventualmente el producto reaccional 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

379119



5. sodio, potasio o litio. Como ésteres aptos para reacción de compuestos de la fórmula general III son apropiados, por ejemplo los haluros, como cloruros o bromuros, además los ésteres de ácido sulfónico, como el éster de ácido metan-sulfónico o los ésteres de ácido o- o bien p-toluensulfónico.
10. La reacción según la invención, de las bases libres de la fórmula general II o sus derivados de metal alcalino, con los ésteres aptos para reacción de los compuestos de la fórmula general III puede realizarse en disolventes, como hidrocarburos, tal como benceno o tolueno, hidrocarburos halogenados, como cloroformo, líquidos etéreos, como éter o dioxano, alcanonas inferiores, como metiletiletona o dietiletetona, así como amidas de ácido fosfórico, por ejemplo triamida de ácido hexametilfosfórico.
15. Si se utilizan cloruros o bromuros como ésteres aptos para reacción, se puede adicionar a la mezcla reaccional, asimismo una dosis catalítica de un yoduro, por ejemplo yoduro sódico.
20. Si para la reacción se utilizan las bases libres, también pueden usarse como agentes ligadores de ácido.
25. 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, metiletilcetona, 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 salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido embónico.

Las nuevas materias activas, como ya se se citó anteriormente, se administran peroral, rectal o parentérica-



379119

5. mente. 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. 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.

10. 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, 15. 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 20. gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o para formar núcleos de gragea. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas que todavía puedan contener por 25. 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 colorantes, por ejemplo

-379119



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, 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 metabisulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden asimismo adicionarse estabilizadores.

- 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 alcoholes superiores. 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.

379119



Las ampollas para la administración parentérica en especial intramuscular contienen de preferencia una sal acuosuoluble como materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes y sustancias amortiguadoras apropiadas, en solución acuosa.

5.

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

10. a) Se mezclan 250 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(3-cloro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona con 175,80 gramos de lactosa y 159,70 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 10 gramos de ácido

15. 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

20. 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-(3-cloro-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

25.

379119



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 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 diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(3-cloro-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

20. d) Se elabora una masa para supositorios a partir de 2,5 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(3-cloro-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 cuelean 100 supositorios con 25

= 11 =

379119



mg de contenido de materia activa cada uno.

- e) Se llenan ampollas con una solución de 25 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(3-cloro-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.
- 5.

- El ejemplo siguiente aclara 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.
- 10.



379119

EJEMPLO

- a) 3,18 gramos (0,01 mol) de 3-cloro-5-(3-cloro-2-metil-propil)-5H-dibenz[b,f]azepina, 2,12 gramos (0,01 mol) de 1-[2-(1-piperazinil)-etil]-3-metil-2-imidazolidinona, 20 cc de dietilcetona y 2,76 gramos (0,02 moles) de carbonato potásico se calientan a reflujo durante 45 horas. Luego se elimina la dietilcetona en vacío y se substituye por 30 cc de dimetilformamida. A continuación se calienta a reflujo todavía durante otras 8 horas y la dimetilformamida se elimina seguidamente en vacío. El residuo se trata con agua y éter, se sacude a fondo, la fase de éter se separa y éste se extrae con ácido clorhídrico 2-n. La fase acuosa-ácida se regula álcalinamente a continuación con amoníaco concentrado y se extrae con éter etílico del ácido acético. Los extractos reunidos se secan sobre sulfato sódico exento de agua y se concentra mediante vaporizado. Se obtienen 2,0 gramos de un residuo que no cristaliza, que se disuelve en metiletilcetona y se trata con una solución de 0,95 gramos de ácido maleico en metiletilcetona. El precipitado se filtra y se seca. Se obtiene el maleinato de 1-[2-[4-[3-(3-cloro)-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidinona de punto de fusión 165-168°; rendimiento 35% del valor teórico.

La 3-cloro-5-(3-cloro-2-metilpropil)-5H-dibenz

379119



[b,f]azepina necesaria como material de partida se obtiene análogamente a la forma de trabajo conocida por la patente suiza nº 374.681 a partir de 23,0 gramos (0,1 mol) de 3-cloro-5H-dibenz[b,f]azepina, 0,11 moles de una suspensión de amida sódica en tolueno y 22,0 gramos (0,127 moles) de 1-cloro-2-metil-3-bromopropano con aproximadamente 40 % de rendimiento, que se utiliza inmediatamente para la reacción ulterior.

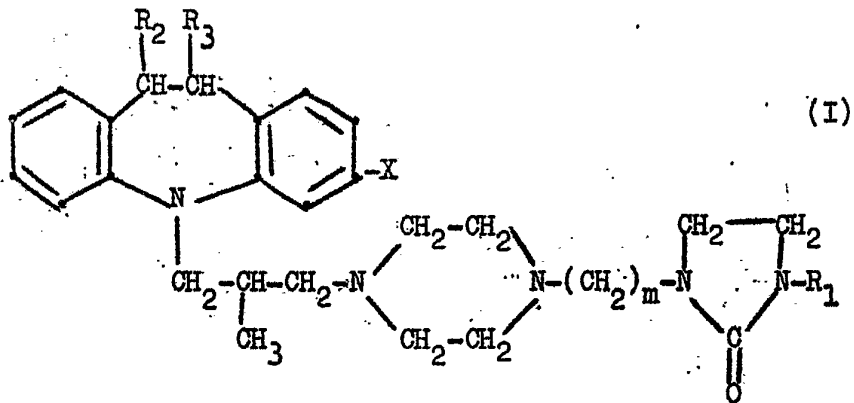


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 3602/70 del 11 de Marzo de 1970.

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

10.



15.

en la que

X significa cloro,

m significa 2 ó 3,

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

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan hidrógeno o juntas un enlace adicional,

20.

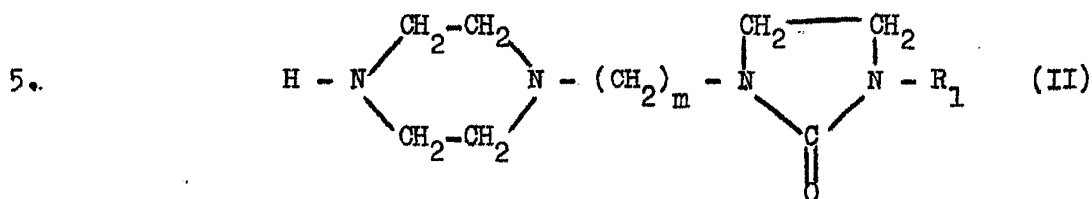
... así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,

379119



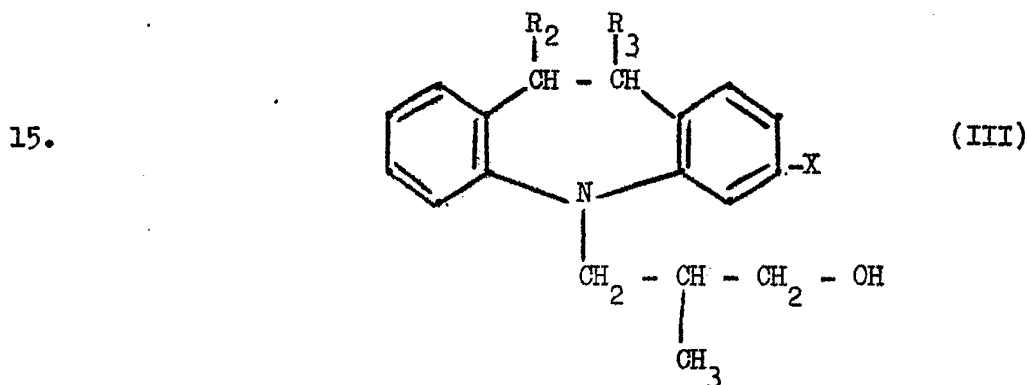
caracterizado porque un compuesto de la fórmula general

II



en la que

10.  $m$  y  $R_1$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I, o un compuesto de metal alcalino de uno de tales compuestos, se hace reaccionar con un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general III



20. en la que

$X$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

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



379119

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 28 de Abril de 1970  
p.a.

  
P. P. JAIME ISERN  
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ

