

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



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

379121

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

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

=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

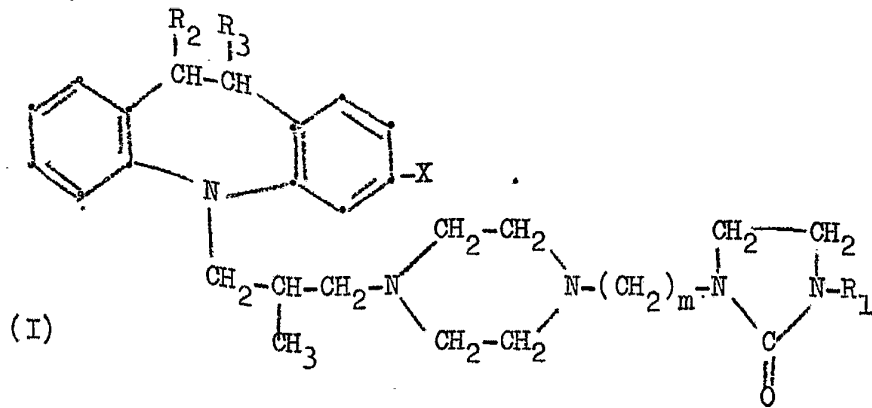
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazolidinona.

Los compuestos de imidazolidinona de la fórmula general I

379121



5.



en la que

10.

X significa hidrógeno o cloro,

m significa 2

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,

15.

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

20.

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-imirazolidinona 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

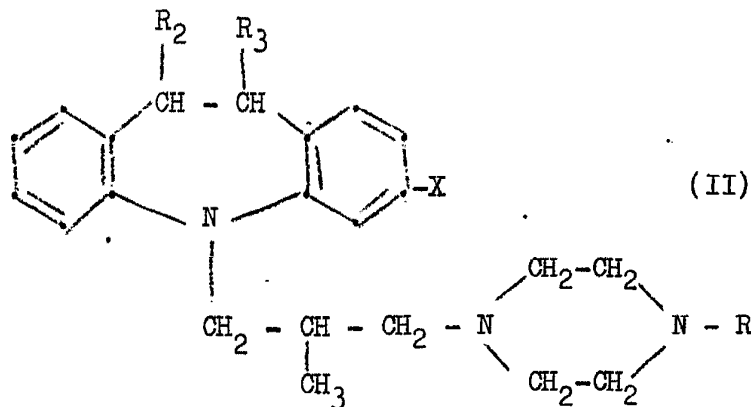
379121



administración peroral, rectal y parentérica detienen la motilidad y las reacciones condicionadas, y actúan antieméticamente y antagónicamente a la serotonina. Producen efecto en el "ensayo de la tracción" y tiene una acción escasa

- 5. parasimpaticolítica y cataléptica. Los nuevos compuestos son el opipramol, (4-[3-(dibenz[b,f]azepin-5-il)-propil]-piperazin-1-etanol) que se consideran en su acción inhibidora de la motilidad y antiemética así como en el "ensayo de la tracción". Estas cualidades de acción, que pueden
- 10. comprenderse mediante ensayos usuales elegidos [véase R. Domenjoz y W. Theobald, Arch.Int.Pharmacodyn. 120, 450 (1959) y W. Theobald et al., Arzneimittel-Forsch. 17, 561 (1967)], caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de trastornos psicósomáticos.
- 15. Según el procedimiento de acuerdo con la invención se obtienen compuestos de la fórmula general I, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II,

20.



25.





379121

- con los derivados de urea de la fórmula general III o bien sus derivados de metal alcalino se realiza en presencia de un disolvente. Disolventes apropiados son aquellos, que son inertes bajo las condiciones reaccionales, por ejemplo hidrocarburos, como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, como cloroformo, líquidos etéreos, como éter o dioxano, así como alcanonas inferiores, como acetona, metiletilcetona o dietilcetona. Las temperaturas reaccionales se encuentran entre unos 50-150°, de preferencia en el punto de ebullición del disolvente utilizado.
- 5.
- 10.

- En la reacción según la invención de un equivalente molar de una base libre con un equivalente molar de un derivado de urea libre se desdoblan dos equivalentes molares de hidrácido. Este ácido puede enlazarse a una base en exceso de la fórmula general II o al producto reaccional. De preferencia se adiciona sin embargo a la mezcla reaccional un agente ligador de ácido, Agentes Ligadores de ácido apropiados son por ejemplo los carbonatos de metales alcalinos, como carbonato sódico o potásico, además las bases orgánicas terciarias, como por ejemplo piridina, trietilamina o N,N-diisopropil-etilamina. También se pueden utilizar en calidad de disolventes, las bases terciarias en exceso.
- 15.
- 20.

- Si se utiliza en la reacción según la invención en lugar de un compuesto de la fórmula general II o de un compuesto de la fórmula general III, un derivado de metal alcalino de uno de estos, por ejemplo un derivado sódico,
- 25.

379121



potásico o lítico, es ventajoso realizar la reacción en un hidrocarburo, por ejemplo en benceno o tolueno.

La formación de los derivados de metal alcalino de las materias de partida de las fórmulas generales II y III

5. se efectúa de preferencia in situ, por ejemplo mediante adición de por lo menos un equivalente molar de hidruro de metal alcalino, de amida de metal alcalino o de un compuesto orgánico de metal alcalino, cuando se parte de un equivalente molar de materia de partida. Se utilizan por ejemplo, como amidas
10. de metal alcalino, amidas sódicas o líticas, como hidruros de metal alcalino, hidruro sódico y como compuesto orgánico de metal alcalino, fenillitio o butillitio.

Una materia de partida, que cae bajo la fórmula general III, es la 1-metil-3,3-bis-(2-cloro-etil)-urea, que se

15. puede obtener, por ejemplo partiendo de dietanolamina, La dietanolamina con 1-metilisocianato, produce la 1-metil-3,3-bis-(2-hidroxi-etil)-urea, que se hace reaccionar con cloruro de tionilo bajo desdoblamiento de anhídrido sulfuroso y ácido clorhídrico, Otras materias de partida de la fórmula
20. general III se pueden preparar análogamente.

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

= 7 =  
379121



5. 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.

10. 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.

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



379121

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.

5.

10.

15.

20.

25.

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 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 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



379121

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

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
20. 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
25. parafina.

379 121



- 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
5. con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábiga, 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.
10. 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.
- 15.
20. 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 Adops solidus y con ello se cuegan 100 supositorios con 25 mg de
25. contenido de materia activa cada uno.



379121

- 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
5. 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.
10. 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.
- 15.
20. 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 Adops solidus y con ello se cuelean 100 supositorios con 25 mg de contenido de materia activa cada uno.
- 25.



# 379121

e) Se llenan ampollas con una solución de 25 gramos de diclorhidrato de 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-3-metil-2-imidazolidino-  
5. na en 1 litro de agua y se esterilizan. Una ampolla contiene una solución al 2,5% de 25 mg de materia activa.

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 limita en ninguna forma el ámbito de la invención.  
10. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



379 121

EJEMPLO

5. a) 3,33 gramos (0,01 moles) de 5-[2-metil-3-(1-piperazinil)-propil-5H-dibenz[b,f]azepina se disuelven en 2,8 gramos (0,014 moles) de 1-metil-3,3-bis-(2-cloroetil)-urea bruta en 40 cc de dietilcetona y se adiciona 3,6 gramos (0,026 moles) de carbonato potásico finamente pulverizado, exento de agua. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 12 horas, en donde después de cada 4 y 8 horas de duración reaccional se adiciona 2,4 gramos (0,018 moles) de carbonato potásico cada vez.

10. La mezcla reaccional se enfría, se filtra sobre celita <sup>R</sup> y el residuo se hierve tres veces con acetona. Los filtrados reunidos se evaporan en vacío hasta sequedad y el residuo oleoso se disuelve en 50 cc de benceno. La solución bencénica se extrae agitando y luego con 20 cc de ácido clorhídrico 2-n y a continuación con agua, las fases acuosas se regulan alcalinamente con lejía de sosa 2-n y se extraen con benceno.

15. Los extractos bencénicos obtenidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad.

20. El residuo se cromatografía en una columna con gel xilíceo Merck <sup>R</sup> (tamaño de graduación 0,02 - 0,2 mm). que se impregna con lejía de sosa 0,5-n. Como agente de elución se



379121

de elución se utiliza cloroformo. Las fracciones, que contienen el producto bruto, se concentran y el residuo cristalino obtenido se disuelve en 10 cc de metiletilcetona.

Esta solución se trata con un exceso en ácido clorhídrico

5. etérico y se filtra el diclorhidrato precipitado, que recristaliza en etano/éster etílico del ácido acético. El diclorhidrato puro obtenido de la 1-[2-[4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-il)-2-metil-propil]-1-piperazinil]-etil]-2-imidazolidinona funde a 223-224°.

10. En forma análoga se obtienen:

a partir de 3,35 gramos (0,01 mol) de 5-[2-metil-3-(1-piperazinil)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina. el 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 de punto de fusión 231-234° (en metiletilcetona).

15.

A partir de 3,70 gramos (0,01 moles) de 3-cloro-5-[2-metil-3-(1-piperazinil)-propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, el 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 de punto de fusión 268-272° (en etanol).

20.

La 1-metil-3,3-bis-(2-cloroetil)-urea necesaria como materia de partida se prepara como sigue:

25.

b) 105,1 gramos (1,0 moles) de dietanolamina recién




# 379121

destilada se disuelven en 1000 cc de cloruro metilénico absoluto. A esta solución se adiciona a gotas a 10° en el curso de 1 hora, 59,0 gramos (1,03 moles) de isocianato metílico, que está disuelto en 200 cc de cloruro metilénico absoluto. La mezcla reaccional se hierve durante 150 minutos bajo reflujo, se enfría a 0° y se adiciona a gotas en la solución obtenida, de 1-metil-3,3-bis-(2-hidroxi-etil)-urea, en el curso de 1 hora, una solución de 250 gramos (2,1 moles) de cloruro de tionilo en 250 cc de cloruro metilénico absoluto. Luego la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 4 horas, se concentra en vacío y el residuo se seca, la 1-metil-3,3-bis-(2-cloro-etil)-urea bruta, durante 8 horas a 70-80° bajo alto vacío.

- 5.
- 10.

- 15 -

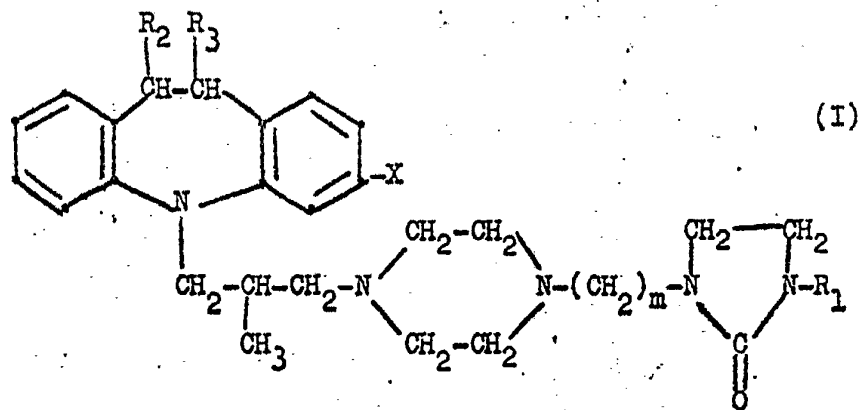


N O T **379121**

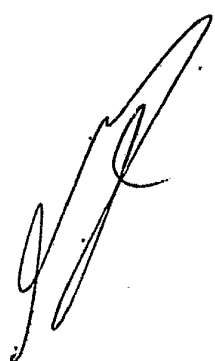
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 3602/70 del 11 de Marzo de 1970.

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

10.



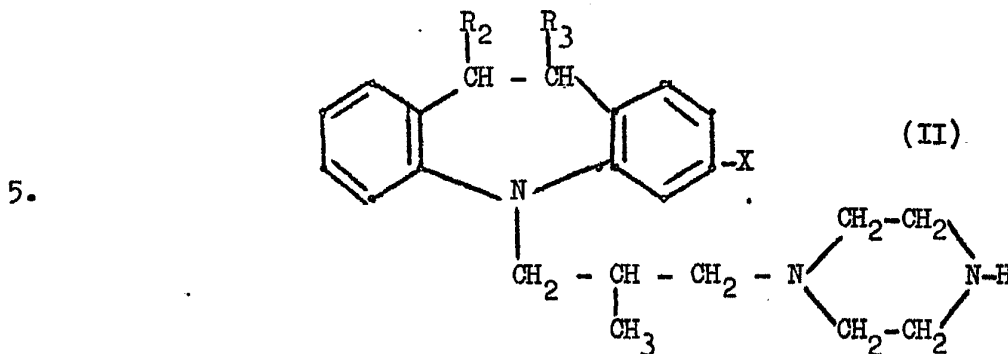
15. en la que
- X significa cloro,
  - m significa 2,
  - R<sub>1</sub> significa el grupo metílico o etílico y
  - R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan hidrógeno o juntas un enlace adicional,
20. así como sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,



379121



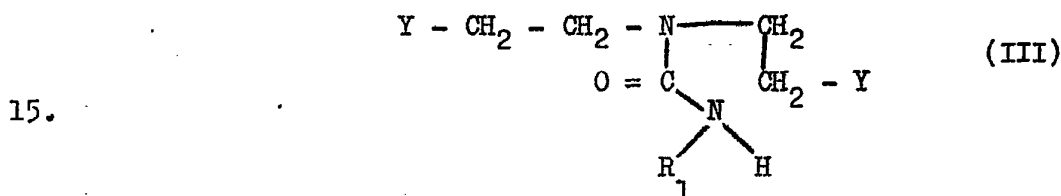
caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que

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

o un derivado de metal alcalino de uno de tales compuestos, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III,



en la que

Y significa halógeno, y

R<sub>1</sub> tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

20. o con un derivado de metal alcalino de uno de tales compuestos, y el producto reaccional se transforma eventualmente con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

= 18 =

379121



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 28 de Abril de 1970

p.a.

JAIMESERRA  
P. p.

ESTADO ESPAÑOL