



289662

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL IMIDAZOL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

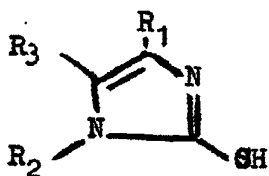
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de imidazol dotados de valiosas propiedades farmacológicas, así como al procedimiento para prepararlos.

Los compuestos de la fórmula general I

5.



(I)



289662

donde

5.  $R_1$  significa hidrógeno, un grupo metilo, un grupo carboxilo o un grupo carbalcoxilo,
10.  $R_2$  significa un radical alquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, un radical alquénflico con 6 átomos de carbono a lo sumo, un radical cicloalquílico con 7 átomos de carbono a lo sumo, un radical  $\omega,\omega$ -dialcoxialquilénico con 6 átomos de carbono a lo sumo, un grupo dialquilaminoalquílico con un total de 10 átomos de carbono a lo sumo y en el que los dos radicales alquílicos pueden formar, junto con el nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros; y asimismo un grupo fenílico o un grupo fenilalquilénico con 4 átomos de carbono a lo sumo
15. en el radical alquilénico, pudiendo el grupo fenílico y el fenilalquilénico llevar como substituyentes en el núcleo un átomo de halógeno, los grupos hidroxilo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, acetoxi, carboxi o carboetoxi,
20. un radical alquílico inferior o un radical alcanóilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo o 1 a 3 radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxilos inferiores con 4 átomos de carbono a lo sumo, y
25.  $R_3$  significa un radical metílico o un radical fenílico,

30. no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Presentan efectos analgésicos, amortiguadores del sistema



289662

nervioso central, (en particular tranquilizadores, sedantes y relajadores de la musculatura) y asimismo antipiréticos y antiinflamatorios.

En los compuestos de la fórmula general I,  $R_2$

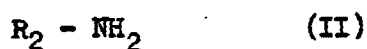
5. es, por ejemplo, un radical alquilico como por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, alfa-etilpropilo, alfa-metil-butilo, n-hexilo o n-octilo, un radical alquenílico, de preferencia el radical alílico, un radical cicloalquilico como por ejemplo el ciclopentílico, el ciclohexílico o cicloheptílico, un radical *W,W*-dialcoxilalquilénico como por ejemplo el dimetoximetílico, el beta,beta-dimetoxietílico, el beta,beta-dietoxietílico o el gamma,gamma-dimetoxipropílico, un radical dialquilaminoalquilico como por ejemplo el dimetilaminometílico, el dietilaminometílico, el beta-dimetilaminoetílico, el beta-dietilaminoetílico, el beta-dimetilaminoetílico, el beta-dietilaminoetílico, el gamma-dimetilaminopropílico o el gamma-dietilaminopropílico, así como, por ejemplo, un radical N-beta-pirrolidiniletílico, beta-piperidinoetílico o beta-hexametiliminoetílico;
10. un radical fenilalquilénico como por ejemplo el bencílico, el beta-feniletílico, el beta-fenilisopropílico o el gamma-fenilpropílico; o un radical fenílico. Estos radicales fenilalquilénicos o fenílicos pueden llevar uno de los substituyentes cíclicos siguientes:
15. - halógenos como el flúor, el cloro o el bromo,  
- el grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, acetoxi, carboxi o carboetoxi,  
- y asimismo un radical alquiltío inferior, de preferencia el radical metiltío, o un radical alcanotío inferior, de preferencia el radical acetilo.
- 20.
- 25.
- 30.



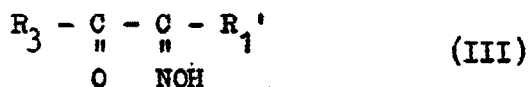
2 8 9 6 6 2

Además, los radicales fenilalquilénicos o fenílico pueden llevar 1 a 3 grupos de alquilo inferior, de preferencia metilo, o de alcoxi inferior, de preferencia metoxi o etoxi.

5. Para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar una amina de la fórmula general II



10. en presencia de formaldehido, con una alfa-isonitrosocetona de la fórmula general III



15. en cuyas fórmulas

20.  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto en la fórmula I y

$R_1'$  significa un radical de alquilo inferior o un radical de carbalcoxilo inferior,

y se trata la mezcla reaccional con un reactivo que ceda el ion sulfhidrato.

25. La reacción se efectúa en un medio reaccional apropiado, de preferencia en disolventes polares, como por ejemplo en alcoholes inferiores, acetonitrilo, etc. El formaldehido se añade de preferencia en forma de solución acuo-



289662

sa o como paraformaldehído. Los componentes se mezclan todos a la vez, o según una modificación del procedimiento, se mezcla primeramente la amina primaria y el formaldehído en el medio reaccional escogido y eventualmente se hierve en reflujo, con lo que se asegura la formación de una base Schiff, y a continuación, después de enfriar la mezcla reaccional, se añade la alfa-isonitrosocetona, disuelta en el mismo disolvente que los otros componentes de la reacción. Seguidamente se hierve en reflujo y/o se agita durante 8 horas o más,

5.

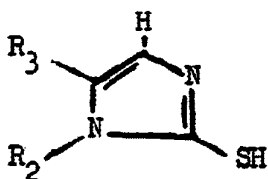
10.

Como reactivos que ceden los iones de sulfhidrato entran en consideración el hidrógeno sulfurado y los sulfuros de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, de preferencia el sulfuro sódico, el sulfuro potásico, el sulfuro cálcico y el sulfuro amónico.

15.

Los compuestos así obtenidos, de la fórmula general I, donde  $R_1$  significa un grupo carbalcoxilo inferior, se transforman si se desea, por saponificación del grupo carbalcoxilo y ulterior pirólisis de los 2-mercapto-4-carboxi-imidazoles así obtenidos, en compuestos de la fórmula general Ia

20.



(Ia)

25.

donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes.

Para hidrolizar los ésteres de la fórmula general I, éstos se suspenden o se disuelven de preferencia en solucio-



289652

nes acuosas de hidróxidos alcalinometálicos. La pirólisis de los derivados 4-carboxi-imidazólicos así obtenidos puede efectuarse por simple calentamiento de éstos hasta la temperatura de fusión, o también empleando como disolvente aminas terciarias, de punto de ebullición alto, como por ejemplo la quinolina, y catalizadores metálicos como por ejemplo, el polvo de cobre.

- 5.
- Con los ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandi-
10. sulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico, los nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales que son
15. en parte solubles en agua.

Los ejemplos que siguen explican el invento con más detalle, sin limitarlo. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

20. 10,0 cc de una solución acuosa de formaldehído (al 37%) y 12,32 g de p-anisidina se vierten en 30 cc de etanol. Al cabo de 3 minutos se ha formado un precipitado denso. A continuación se añaden 15,9 g de éster isonitrosoacetoacético,
25. se calienta la mezcla en reflujo y se hace pasar por ella una corriente fuerte de hidrógeno sulfurado, durante una hora. Luego se interrumpe la reacción y se enfría la mezcla hasta 5°. Después de recristalizar el precipitado formado, en etanol y



289662

luego en cloroformo/pentano, se obtienen 13 g (45%) de 1-(p-metoxifenil)-2-mercapto-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 203-205°.

EJEMPLO 2.

5.

27,8 g de 1-(metoxifenil)-2-mercapto-4-carboetoxi-5-metilimidazol se hierven en reflujo durante 1 hora con 500 cc de NaOH 3-n. Después de enfriar y filtrar, se acidifica el filtrado y se recoge el precipitado en un embudo de Büchner. Después de la recristalización en dioxano, se obtienen con un rendimiento del 97% el 1-(p-metoxifenil)-2-mercapto-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 265° (descomposición).

10.

EJEMPLO 3.

15.

10,70 g de 1-(p-metoxifenil)-2-mercapto-4-carboxi-5-metil-imidazol se calientan a 265°, durante 7 minutos, en un baño metálico. Se inicia un intenso desprendimiento de CO<sub>2</sub>, que pronto remite. El producto enfriado se recristaliza de etanol/éter y se obtienen, con un rendimiento del 63%, el 1-(p-metoxifenil)-2-mercapto-5-metilimidazol, de punto de fusión 226-230°.

20.

= . =

289662

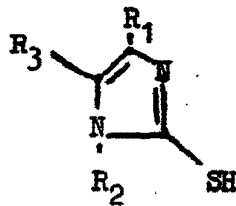


N O T A

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 204.643, depositada el 22 de Junio de 1.962.

5. 1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del imidazol, de la fórmula general I

10.



(I)

15.

en la cual R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un grupo metilo, carboxilo o un carbalcoxilo,

20.

R<sub>2</sub> un resto alquilo con 10 átomos de carbono como máximo; un resto alquenilo con 6 átomos de carbono a lo sumo; un resto cicloalquilo con 7 átomos de carbono como máximo; un resto omega, omega-di-alcoxilalquenilo con 6 átomos de carbono en total; un grupo dialquilaminoalquilo con 10 átomos de carbono en total a lo sumo, en el cual los dos restos alquílicos juntamente con el nitrógeno pueden formar anillos de 5 hasta 7 componentes; además puede significar un grupo fenilo o un fehil'

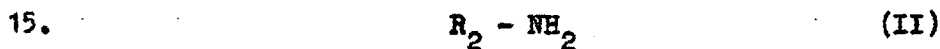
25.

289662

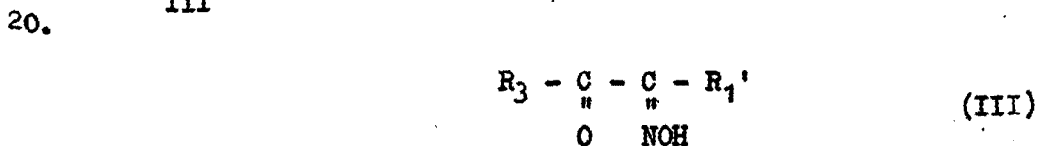


5. alquilo con, como máximo, 4 átomos de carbono en el resto alquileo, en el cual el grupo fenilo y fenilalquilo pueden tener como sustituyentes del núcleo; un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, acetoxi, carboxi o carbetoxi, un resto alquilitio o alcanilo con, como máximo, 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 restos inferiores alquílicos con 4 átomos de carbono a lo sumo, y

10.  $R_3$  significa un resto metilo o fenilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar, en un disolvente polar, formaldehído con una amina primaria de la fórmula general II



en la cual  $R_2$  tiene el significado dado más arriba y, o bien con obtención del producto intermedio o bien directamente, hacerlo reaccionar con una  $\alpha$ -iso-nitrocetona de la fórmula general III



25. en la cual  $R_1'$  significa un radical metilo o carbalcoxilo, y  $R_3$  tiene la significación dada más arriba, tratándolo con un reactivo que ceda el ion hidrosulfuro, y el producto obtenido, en caso deseado, se le saponifica y decarboxila.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del imidazol.

289662



Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 10 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, para Madrid, a 21 de Junio de 1.963

5.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JANNE ISERN MIRALLES

1963