

332515



Case - E 4-2339/GC 191 + A

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

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

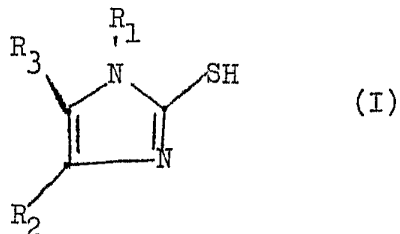
= : =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol con propiedades valiosas farmacológicamente.

Los compuestos de la fórmula general I,

5.





y sus formas tautómeras,

en la que

- R_1 significa un grupo alquílico de peso molecular inferior, un grupo alquénico de peso molecular inferior, un grupo cicloalquílico, un grupo cicloalquil-alquílico de peso molecular inferior, un grupo dialquilamino-alquílico de peso molecular inferior, un grupo alcoxi-alquílico de peso molecular inferior, un grupo arílico monocarbocíclico, un grupo aralquílico monocarbocíclico de peso molecular inferior, un grupo piridílico, un grupo arílico monocarbocíclico substituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, por grupos alquílicos de peso molecular inferior, grupos alcoxi de peso molecular inferior, mediante átomos de halógeno o mediante grupos trifluorometílicos,
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico de peso molecular inferior, y



- R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo arílico monocarbocíclico substituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, por grupos alquílicos de peso molecular inferior, por grupos alcoxi de peso molecular inferior, por grupos diclorometílicos o por átomos de halógeno, o, en caso de que R_1 signifique un grupo piridílico, también significa un grupo alquílico de peso molecular inferior,
5. no eran hasta el presente conocidos.
10. Según se ha hallado ahora, estos compuestos poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.
- En los compuestos de la fórmula general I, R_2 puede ser, además de hidrógeno, un grupo metílico, etílico, N-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, isobutílico o tercibutílico.
15. R_1 puede ser un grupo alquílico como se ha indicado antes para R_2 ; además, un grupo vinílico, alílico, propenílico, isopropenílico, 2-butenílico, 1,3-butadienílico; además un grupo cicloheptílico, ciclobutílico, ciclopentílico, ciclohexílico o cicloheptílico; además un grupo ciclopropilmetílico, ciclopentilmetílico, ciclohexilmetílico; además, un grupo dimetilaminometílico, dimetilaminoetílico, dimetilaminopropílico, un grupo N-etil-N-metilaminometílico, un grupo dietilaminometílico, un grupo dietilaminoetílico, un grupo dietilaminopropílico o un
- 20.



- grupo dipropilaminometílico; además un grupo metoximetílico, etoximetílico, metoxietílico, etoxietílico, metoxipropílico o etoxipropílico; además, un grupo 2-piridílico, 3-piridílico o 4-piridílico; además, un grupo fenílico no substituido o substituido una, dos o tres veces mediante metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, es decir un grupo o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, un grupo 2,3-xililo, 2,4-xililo, 2,5-xililo, 2,6-xililo, 3,4-xililo o 3,5-xililo, un grupo o-metoxifenílico, m-metoxifenílico
5. o p-metoxifenílico o bien o-etoxifenílico, m-etoxifenílico o p-etoxifenílico, un grupo o-fluorfenílico, m-fluorfenílico, p-fluorfenílico, clorofenílico, bromofenílico o yodofenílico, un grupo 2,3-diclorofenílico, 2,4-diclorofenílico, 2,5-diclorofenílico, 2,6-diclorofenílico, 3,4-diclorofenílico o difluorofenílico, un grupo 2-metil-4-fluorofenílico, 2-metil-4-clorofenílico, 2-cloro-4-metilfenílico, un grupo o-trifluorometílico, m-trifluorometílico o p-trifluorometílico, o un grupo 2-cloro-3-trifluorometílico, 2-cloro-4-trifluorometílico o un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenílico.
- 10.
- 15.
20. R_3 puede ser además de los grupos fenílicos substituidos arriba indicados asimismo un grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, isobutílico o tercibutílico, cuando R_1 es un grupo piridílico.
25. La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula



- Los nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales que, en parte, son solubles en agua, con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, 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.
- 5.
10. Las nuevas materias activas de la fórmula general I pueden hallar utilización como medicamento en virtud de sus propiedades citadas más adelante. Pueden administrarse por vía peroral, rectal o parenteral.
15. Las formas de dosis unitarias para la utilización peroral contienen como materia activa, de preferencia entre 1 y 90% de un compuesto de la fórmula general I. Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos en forma de polvo sólidos, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones, como almidón de patata, almidón de maíz y amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o estearato cálcico o polietilenglicoles (Carbowax) de pesos moleculares apropiados para tabletas o para núcleos de gragea.
- 20.
25. Por último se recubre, por ejemplo, con soluciones de



azúcar concentradas que pueden contener, por ejemplo, todavía arábica, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para señalar dosis de materia activa diferentes.

5. Como formas unitarias de dosificación para la utilización rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios que constan de una combinación de una materia activa o de una sal apropiada de la misma con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.

10. Ampollas para la administración parenteral, en especial intramuscular, contienen en solución acuosa, preferentemente, una sal acuosoluble de una materia activa en una concentración de 0,5 a 5% de preferencia, eventualmente junto con agentes de estabilización y sustancias tampón apropiadas.

15. El ejemplo que sigue dilucida con más claridad 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 modo alguno el ámbito de la invención. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.

20.

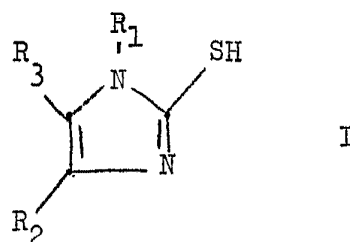


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidense serial nº 500.245 del 21 de Octubre de 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula general I,

10.



y sus formas tautómeras,
en la que

15. R_1 significa un grupo alquílico de peso molecular inferior, un grupo alquénico de peso



- molecular inferior, un grupo cicloalquílico, un grupo cicloalquil-alquílico de peso molecular inferior, un grupo dialquilamino-alquílico de peso molecular inferior, un grupo alcoxi-alquílico de peso molecular inferior,
5. un grupo arílico monocarbocíclico, un grupo aralquílico monocarbocíclico de peso molecular inferior, un grupo piridílico, un grupo arílico monocarbocíclico, sustituido una,
10. dos o tres veces, independientemente entre si, mediante grupos alquílicos de peso molecular inferior, mediante grupos alcoxi de peso molecular inferior, mediante átomos de halógeno o mediante grupos trifluorometílicos, y
15. R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico de peso molecular inferior, y R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo arílico monocarbocíclico, sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, mediante grupos alquílico de peso molecular
20. inferior, mediante grupos alcoxi de peso molecular inferior, mediante grupos trifluorometílico o mediante átomos de halógeno, o en caso de que R_1 signifique un grupo peridílico, también puede ser un grupo alquílico de
25. peso molecular inferior,

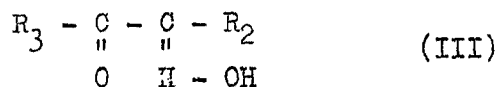


caracterizado porque se hace reaccionar en un disolvente polar, formaldehído, una amina primaria de la fórmula general II



5. en la que

R_1 tiene la significación arriba indicada, y una alfa-isonitrosocetona de la fórmula general III



10. y sus formas tautómeras


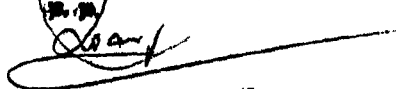
en la que

R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada, y la mezcla reaccional se trata con un reactivo, que cede iones de sulfhidrato.

15. 2. Procedimiento para la preparación de derivados de imidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Octubre de 1966
p.a.


JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ