



Case 4-2337/GC 204

336020

336020

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

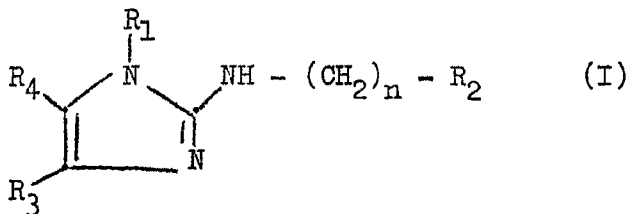
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL" a favor de J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazol, un procedimiento para la preparación de estos compuestos, su forma de elaboración farmacéutica y su elaboración.

5. Los derivados de imidazol de la fórmula general I



10. y sus formas tautómeras,



- 2 -

336020

en la que

n significa un número entero de 0 a 2,
uno de los sustituyentes

R_1 y R_2 significan hidrógeno,

5. el otro un grupo fenílico insustituido o mono o disustituido mediante halógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo trifluorometílico, en donde en el caso de la disubstitución los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, así como
- 10.

R_3 y R_4 significan, cada una, hidrógeno, o un grupo alquílico inferior,

así como sus sales de adición aceptables farmacéuticamente.

15. Como ahora se ha hallado sorprendentemente, los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido poseen propiedades valiosas farmacológicamente como por ejemplo propiedades cardiovasculares, analgésicas, antiinflamatorias y sistémicas como también vasoconstrictoras locales, así como acción inhibidora de la segregación estomacal. Los compuestos de la fórmula general I representan un nuevo tipo de agentes antiinflamatorios, que muestran los resultados farmacológicos citados. Las propiedades cardiovasculares dignas de mención muestran la posibilidad de un
20. tratamiento en choque o estados de debilidad.
- 25.

Estos compuestos pueden administrarse parentérica u oralmente en las formas usuales como tabletas, cápsulas,



336020

polvo, soluciones, suspensiones, jarabes y similares, así como preparados con puesta en libertad retardada de la materia activa, que puede sintetizarse según cada clase en forma de preparación de por sí conocida. Formulaciones especial-

5. mente valiosas para la administración local son los polvos, pomadas, unguentos y soluciones.

- Todas las sales aceptables fisiológicamente de los derivados de imidazol de la fórmula general I están incluidos en la presente invención. Estas sales de adición no tóxicas, utilizables fisiológicamente incluyen aquellas, que se derivan de ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido aconítico, ácido ftálico, ácido tartárico y similares.
- 10.
- 15.

- En los derivados de imidazol de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes abajo definidos, R_3 y R_4 significan, como grupos alquílicos inferiores, por ejemplo, el grupo metílico, el grupo etílico, el grupo n-propílico, el grupo isopropílico, el grupo n-butílico, el grupo butílico secundario, el grupo tercibutílico, el grupo n-pentílico, el grupo isopentílico, el grupo n-hexílico y similares.
- 20.

- Uno de los sustituyentes R_1 y R_2 representa hidrógeno, mientras que el otro es un radical fenílico, que puede estar mono-sustituido en posición orto, meta o para, por ejemplo,
- 25.



- 4 -

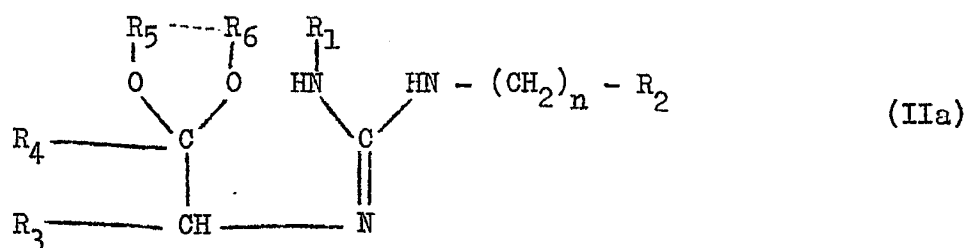
336020

mediante fluor, cloro, bromo o yodo; por un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y similares; por el grupo trifluometílico o mediante un grupo alquílico inferior como se explica bajo R_3 y R_4 , o que puede estar disustituido

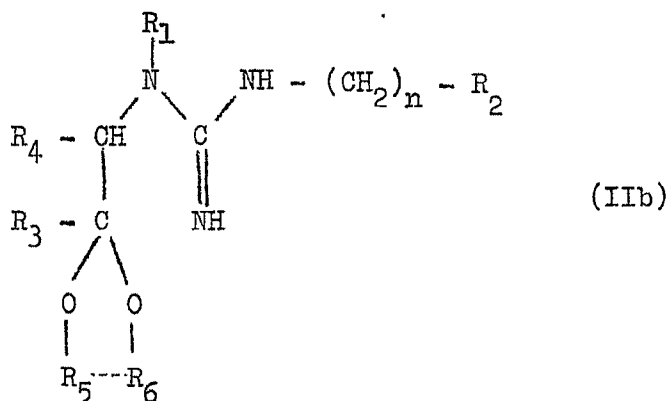
5. mediante dos de los radicales citados iguales o diferentes, por ejemplo en posición 2,3,2,4, 2,5, 2,6, 3,4, o 3,5.

Para la preparación de nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido, un compuesto de la fórmula general IIa o bien IIb.

10.



20.



25.



- 5 - 336020

o sus formas tautómeras, así como sus sales de adición de ácido,

en las que

5. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y n tienen la significación arriba indicada y

R_5 y R_6 significan, cada una, un grupo alquílico inferior o significan las dos juntas un grupo alquilénico inferior,

se lleva al cierre del anillo con un ácido y el producto

10. se aísla en forma de una sal o como base libre, y en caso deseado la base libre se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

15. R_5 y R_6 significan como grupos alquílicos inferiores, de preferenciz un grupo metílico o etílico o como grupo alquilénico inferior, de preferencia un grupo etilénico o trimetilénico.

La reacción según la invención puede realizarse en solución acuosa o en una mezcla de disolventes total

20. o parcialmente miscibles con agua y a temperaturas, que oscilan entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional, sin embargo de preferencia a temperatura débilmente elevada, por ejemplo a 50°. En general se pueden utilizar para acelerar el cierre del anillo ácidos

25. minerales o ácidos lewis, para lo cual es ventajoso un ácido mineral fuerte, como ácido clorhídrico concentrado.



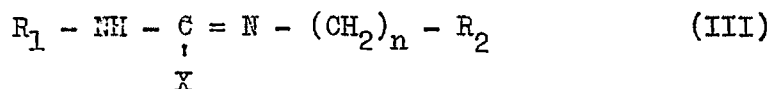
336020

Adecuados a las condiciones de reacción ácidas son los compuestos de la fórmula general IIa o bien IIb presentes como sales en la mezcla reaccional; pueden añadirse como bases libres como sales de la mezcla reaccional.

5. La reacción puede realizarse en formas diferentes, por ejemplo mediante utilización de compuestos de la fórmula general IIa o bien IIb o sales de estos, como materiales de partida o mediante formación de tales compuestos in situ, que luego sin aislación y purificación anticipada se llevan al cierre del anillo.
- 10.

Los compuestos de las fórmulas generales IIa o bien IIb se obtienen mediante reacción de un compuesto de la fórmula general III

15.



o sus formas tautómeras así como sus sales de adición de ácido,

20. en la que

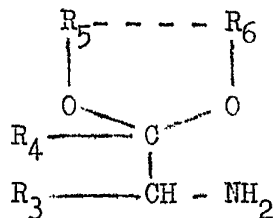
X significa un grupo desdoblable, en especial un grupo alquiltio o alcoxi inferior o un grupo 1-pirazolílico sustituido y

n, R₁, R₂ tienen la significación arriba indicada,

25. con un compuesto de la fórmula general IV



336020



(IV)

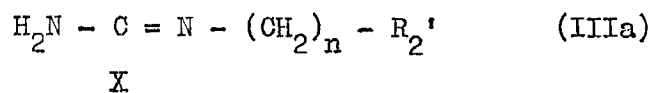
5.

en la que

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 tienen la significación arriba indicada

10.

o mediante reacción de un compuesto de la fórmula general IIIa



15.

en la que

R_2' significa un grupo fenílico insustituido o mono- o disustituido mediante halógeno, un grupo alquílico inferior, un grupo alcoxi inferior o un grupo trifluometílico, en donde en caso de la disustitución los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

20.

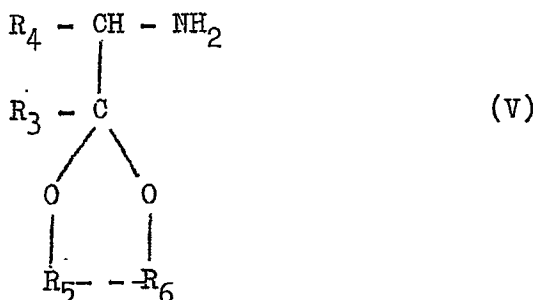
n y X tienen la significación arriba indicada,

25.

con un compuesto de la fórmula general V



336020



5.

en la que

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen la significación arriba indicada.

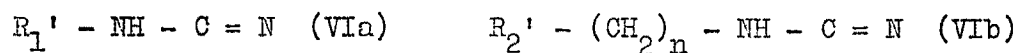
10.

Estas reacciones pueden realizarse a temperaturas entre 0 hasta temperaturas elevadas en disolventes neutros, orgánicos exentos de agua, como alcoholes, por ejemplo etanol absoluto. La reacción se completa usualmente mediante calentamiento a reflujo durante varias horas.

15.

La segunda forma de preparación de los materiales de partida de las fórmulas generales IIa o bien IIb se realiza a partir de los compuestos de las fórmulas generales VIa o bien VIb,

20.



en las que

R_1' y R_2' significan un grupo fenílico insustituido o mono- o di-sustituido mediante halógeno un grupo alquílico

25.



020988

inferior, un grupo alcoxi inferior o grupo trifluometílico, en donde en caso de la disustitución los dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5. Los compuestos de la fórmula general VIa se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general IV; los de la fórmula general VIb pueden hacerse reaccionar con compuestos de las fórmulas generales IV o V. Esta reacción puede realizarse en disolventes inertes orgánicos exentos de agua, como hidrocarburos, por ejemplo en benceno absoluto y a temperaturas de aproximadamente 50-100°, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, asimismo a unos 80°, cuando se utiliza benceno como disolvente.

15. Una serie de compuestos de las fórmulas generales II, IV, V, VIa y VIb son o de por sí conocidos o pueden prepararse en forma usual, partiendo de compuestos conocidos.

20. Los compuestos de la fórmula general III en la que X significa por ejemplo el grupo metilico, se obtienen mediante metilación de las tioureas correspondientes (por ejemplo con yoduro metílico), que son por su parte el producto de una reacción entre aminas e isotiocianatos sustituidos que corresponden a la significación de R_1 y R_2 .

25. Los compuestos de las fórmulas generales IV y V se obtienen mediante formación de cetal o acetal de la alfa-aminocetona, o alfa-aminoaldehído correspondientes, que



336020

se preparan por ejemplo mediante intercambio del átomo de halógeno de la alfa-halogenocetona o alfa-halogenoaldehído correspondiente por el grupo amino.

- Los compuestos de las fórmulas generales VIa y VIb pueden prepararse de las tioureas correspondientes mediante tratamiento con bases fuertes y sales metálicas, como por ejemplo acetato de plomo, acetato de mercurio, sulfato de cobre, etc.

- Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la invención. No limitan la invención en ninguna forma. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

E J E M P L O 1

15. Clorhidrato de 1-(p-metoxifenil)-2-aminoimidazol

- 59,5 g de yoduro 1-(p-metoxifenil)-3-(beta, beta-dietoxietil)-guanidínico bruto ($n_D^{24} = 1,57$) se disuelven en 250 cc de ácido clorhídrico concentrado, la solución se calienta a 50° durante una hora. La solución ácida se enfría, se diluye con agua, se lava varias veces con éter y se concentra en vacío a un pequeño volumen. La solución se regula básicamente (pH 9) con solución de carbonato sódico saturada y se extrae varias veces con cloroformo. La solución de cloroformo se lava con una pequeña dosis de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad, con lo que se



336020

- obtienen 25,6 g de una materia semisólida. La recristalización en acetato etílico da el producto bruto de alto punto de fusión (punto de fusión 153-156°); también se obtiene un segundo rendimiento de producto impuro de punto de fusión más bajo (punto de fusión 121-129°). El producto de fusión más elevada se disuelve en isopropanol, la solución se enfría y se adicionan 4,5 cc de ácido clorhídrico etanólico 7,5 n, con lo que se separa por cristalización el clorhidrato (Punto de fusión 222-225° con descomposición). La mezcla de fusión más baja (punto de fusión 121-129°) da asimismo todavía algo del clorhidrato deseado (punto de fusión 219-223° con descomposición). Al recristalizar dos veces en isopropanol (carbón activo) da el compuesto deseado (punto de fusión 225-227° con descomposición).
- 5.
- 10.
- 15.

1-(p-metoxifenil)-2-aminoimidazol

- 0,5 g de clorhidrato de 1-(p-metoxifenil-2-aminoimidazol se disuelven en 10 cc de agua. El pH se regula a 9 con solución de carbonato sódico saturada y el producto se extrae varias veces con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con un poco de agua, se concentra sobre sulfato sódico hasta sequedad, con lo que se obtiene el producto arriba citado (punto de fusión 160-163°).
- 20.
- 25.



336020

El compuesto de partida utilizado en este ejemplo se obtiene de la forma siguiente:

Yoduro 1-(p-metoxifenil)-3-(beta,beta,dietoxietil)-guanidínico

5.

45 g de yoduro p-metoxifenil-S-metil-isotiouronico (0,139 moles) se disuelven en 140 cc de etanol seco. La solución se enfría y se adiciona a gotas bajo agitación 18,5 g de dietilacetal de aminoacetaldehído (0,139 moles). La solución se calienta a reflujo durante 3 horas y se concentra hasta sequedad, con lo que se obtienen 59,5 g de un aceite ($n_D^{24} = 1,57$).

10.

E J E M P L O 2

15.

Clorhidrato de 1-fenil-2-aminoimidazol

Una solución de 37,8 g de yoduro 1-fenil-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidínico bruto en 100 cc de ácido clorhídrico concentrado se calientan durante una hora a 50°. Se adicionan 300 cc de agua. La solución se extrae con éter. La solución acuosa se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico y, después que se ha saturado la solución con yoduro sódico, se extrae varias veces con cloroformo. La solución de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve

20.

25.

336020



- en 100 cc de isopropanol y se adicionan 12 cc de ácido clorhídrico etanólico 8n. La evaporación reiterada hasta sequedad da una materia semisólida, que tras recristalizar en 75 cc de isopropanol da el compuesto deseado (punto de fusión 206-209°). Al recristalizar dos veces en isopropanol (carbón activo) se obtiene el compuesto deseado (punto de fusión 213-215°).

1-fenil-2-aminoimidazol

10. 0,5 g del clorhidrato anterior se transforman en la base libre, en la que se extrae una solución alcalina (pH 9) con cloroformo. Se obtiene el 1-fenil-2-aminoimidazol impuro (punto de fusión 117-121°).

15. La materia de partida utilizada en este ejemplo se obtiene de la forma siguiente:

yoduro 1-fenil-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidínico

20. 13,3 g de dietilacetal de aminoacetaldehído (0,1 moles) se adicionan a gotas a una suspensión enfriada de 29,4 g de yoduro fenil-S-metil-isotiurónico (0,1 moles) en etanol exento de agua. La solución se calienta a reflujo durante 3 horas y se concentra hasta sequedad y da 41,30 g de un aceite ($n_D^{24} = 1,5620$).

25. E J E M P L O 3

clorhidrato de 1-(p-metoxifenil)-5-metil-2-aminoimidazol

336020



- 36,3 g de yoduro 1-(p-metoxifenil)-3-alfa-(beta, beta-etilendioxiopropil)-guanidínico bruto se disuelven en 100 cc de isopropanol; se adicionan bajo refrigeración 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y la solución obtenida se
5. calienta a 50° durante 1 1/2 horas. El isopropanol se elimina mediante presión reducida; se adicionan 150 cc de agua; la solución acuosa se lava con éter, se concentra a un pequeño volumen bajo presión reducida, se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico y se extrae
10. 4 veces con 300 cc, cada vez, de clorformo. La solución de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad y da un aceite. Este se disuelve en isopropanol y se trata con 16,5 cc de ácido clorhídrico etanólico 8,5 n; la solución obtenida se concentra
15. de nuevo hasta sequedad. El residuo se empasta en 150 cc de acetato etílico, tras dos días de conservación en el frigorífico se forma una materia semisólida. El acetato etílico se decanta; el residuo se seca bajo presión reducida y se suspende en 100 cc de acetona. La materia sólida
20. originada se separa (punto de fusión 209-211°), se reúne con los productos idénticos obtenidos de las otras partes y se transforma de nuevo en la base libre (punto de fusión 146-148°). La transformación repetida en el clorhidrato (como se describe arriba) da el compuesto deseado
25. (punto de fusión 210-212°). La recristalización en isopropanol da el compuesto deseado (punto de fusión 210-212°).



336020

La materia de partida utilizada en este ejemplo se obtiene de la forma siguiente:

Yoduro 1-(p-metoxifenil)-3-alfa-(beta,beta-etilendioxiopropil)-guanidínico.

5.

10,65 g de etilencetal de aminocetona (0,091 moles) se adicionan a gotas en una suspensión enfriada, de 29,6 g de yoduro p-metoxifenil-S-metil-isotiourónico (0,091 moles ver ejemplo 1) en 100 cc de etanol absoluto. La solución originada se calienta a reflujo durante 3 horas. La materia insoluble se filtra y la solución se concentra hasta sequedad, con lo que se obtienen 36,3 g de un aceite.

10.

E J E M P L O 4

15.

2-(p-fluorfenilamino)-imidazol

Una solución de 45 g de yoduro 1-(p-fluorfenil)-3-(beta,beta,dietoxietil) guanidínico bruto en 150 cc de ácido clorhídrico concentrado se calienta a 50° durante 1 hora. La solución originada se lava con éter, se concentra a un pequeño volumen bajo presión reducida, se regula básicamente (pH 9) con solución saturada de carbonato sódico y se extrae varias veces con cloroformo. La materia insoluble en cloroformo y en agua se filtra (punto de fusión 173-179 con descomposición). El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra

20.

25.



336020

- hasta sequedad, con lo que permanece un aceite. Este se disuelve en una pequeña dosis de benceno; un producto suplementario (punto de fusión 171-178° con descomposición) se separa por cristalización. El agua madre se concentra hasta sequedad (ver ejemplo 5). La sublimación de una pequeña prueba a 120°/0,01 torr. da el compuesto. (punto de fusión 174-176° bajo descomposición).

Clorhidrato de 2-(p-fluorfenilamino-imidazol

10. 4,1 g de 2-(p-fluorfenilamino)-imidazol se disuelven en isopropanol; la solución se trata con carbón activo. 3,1 cc de ácido clorhídrico etanólico 7,5 n se adicionan y la solución originada se concentra hasta sequedad. El residuo se trata con carbón activo en solución de isopropanol y recristaliza dos veces en 50 cc de isopropanolacetato etílico (1:4) y da el compuesto deseado (punto de fusión 175-178°)

El material de partida utilizado en este ejemplo se obtiene de la forma siguiente:

20. Yoduro p-fluorfenil-S-metil-isotiurónico

- 17,9 g de yoduro metílico (0,026 moles) se adicionan a gotas bajo agitación a una suspensión enfriada con hielo de 20,4 g de p-fluorfeniltiurea (0,12 moles) en 60 cc de etanol seco. La mezcla reaccional se agita durante la noche a temperatura ambiente; la disolución total se realiza en



336020

el término de una hora. La mezcla reaccional se concentra hasta sequedad y se empasta en benceno exento de agua; al cristalizar lentamente da 36,1 g del producto (punto de fusión 147-150°).

5. Yoduro 1-(p-fluorfenil)-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidina

14,63 g de dietilacetal de aminoacetaldehido (0,11 moles) se adicionan a gotas a una suspensión enfriada con hielo de 34,32 g de yoduro p-fluorfenil-5-metil-isotiurónico (0,11 moles) en 110 cc de etanol seco. La mezcla reaccional se vierte a reflujo durante 3 horas, se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra hasta sequedad, con lo que se obtienen 45,70 g de un aceite ($n_D^{24} = 1,55$).

15.

E J E M P L O 5

Clorhidrato de 1-(p-fluorfenil)-2-aminoimidazol

Una solución de 45 g de yoduro 1-(p-fluorfenil)-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidínico bruto (ver ejemplo 4) en 150 cc de ácido clorhídrico concentrado, se calienta durante una hora a 50°. La solución originada se lava con éter, se concentra a un pequeño volumen bajo presión reducida, se regula básicamente (pH 9) con solución saturada de carbonato sódico y se extrae varias veces con cloroformo. La materia insoluble en cloroformo y en agua se filtra,

25.



336020

- (punto de fusión 173-179° con descomposición). El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad y da un aceite. Este se disuelve en una pequeña dosis de benceno; se separa por cristalización un producto adicional (punto de fusión 171-178° con descomposición). El agua madre se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en 50 cc de isopropanol y se trata con carbono activo. Se adicionan 13 cc de ácido clorhídrico etanólico 7,5 n y la solución se concentra hasta sequedad. La cristalización en 40 cc de isopropanol da el compuesto arriba citado (punto de fusión 239-244°). Al recrystalizar dos veces en isopropanol (carbón activo) da el compuesto descado (248-250° con descomposición).
15. E J E M P L O 6

Clorhidrato de 1-fenil-5-metil-2-aminoimidazol

- 36,6 g de yoduro 1-fenil-3-alfa-(beta,beta-etilendio-xipropil)-guanidínico bruto se disuelven en 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y esta solución se agita durante una hora a 50°. Se adicionan 30 cc de agua; la solución acuosa se lava varias veces con éter y se concentra hasta sequedad. Se adiciona solución de carbonato sódico saturada. La solución básica (pH 9) se extrae varias veces con cloroformo (5 veces con 200 cc cada vez). El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico



336020

- y se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 cc de isopropanol, la solución se enfría y se añaden 12,5 cc de ácido clorhídrico etanólico 7,5 n. La solución se concentra a 50 cc y el producto se separa por cristalización (punto de fusión 253-257°). Al recrystalizar en isopropanol (carbón activo) da el compuesto deseado (punto de fusión 260-263° con descomposición).
- 5.

Las materias de partida utilizadas en este ejemplo se obtienen de la forma siguiente:

10. Yoduro 1-fenil-3-alfa-(beta,beta-etilendioxiopropil)-guanidínico.

- 11,70 g de etilencetal de aminocetona (0,1 moles) se adicionan a gotas a una suspensión enfriada de 29,40 g de yoduro fenil-S-metilisotiurónico (0,1 moles) en 100 cc de etanol exento de agua. La Solución se hierve a reflujo durante 3 horas y se concentra hasta sequedad, con lo que permanecce 41,30 g de un aceite ($n_D^{24} = 1,59$). Este aceite se disuelve de nuevo en cloruro metilénico.
- 15.

20. La materia insoluble se filtra y la solución se concentra una vez más hasta sequedad, con lo que se obtienen 36,6 g de un aceite.

Etilencetal de aminoacetona

25. Este compuesto se obtiene, al hacer reaccionar ftalimida potásica con 1-cloropropano en benceno exento de agua.



336020

La N-acetonilftalimida originada se condensa con etilenglicol en benceno exento de agua bajo utilización de ácido p-toluensulfónico, como catalizador. El etilencetal de ftalimidoacetona así obtenido se trata con hidrato de hidracina en agua. Esta reacción se puede realizar mediante saponificación con hidróxido potásico acuoso al 25% o mediante calentamiento a reflujo con n-butilamina en exceso en metanol.

10. E J E M P L O 7.

2-(o-clorobencilamino)-imidazol

Una solución de 136 g de yoduro 1-(o-clorobencil)-3-(beta,beta,dietoxietil)-guanidínico en 200 cc de isopropanol y 300 cc de ácido clorhídrico concentrado se calienta 50° durante una hora. La solución originada se concentra a un pequeño volumen bajo presión reducida. La solución acuosa se lava con éter, se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico y se extrae varias veces con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El aceite con ello obtenido se disuelve en isopropanol. Se adicionan bajo refrigeración 51 cc de ácido clorhídrico etanólico 7,5n y la solución originada se concentra hasta sequedad. Una solución de isopropanol se trata con carbón activo, y el producto cristaliza en isopropanol-acetato etílico (1:6) (punto de fusión



336020

- 183-189^o). Este se disuelve en agua; la solución acuosa se filtra, se trata con carbón activo, se lava con éter y se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico. El producto que se separa (punto de fusión 173-175^o) se lava primero con agua y a continuación con cloroformo.

Clorhidrato de 2-(o-clorobencilamino)-imidazol

- Una solución de 11,3 g de 2-(o-clorobencilamino)-imidazol en isopropanol se filtra, se enfría, se trata con 7,65 cc de ácido clorhídrico etanólico 8,5n y se concentra hasta sequedad. El residuo recristaliza en isopropanol, (carbón activo) y da el producto deseado (punto de fusión 204-207^o). Una nueva recristalización en isopropanol (carbón activo) da el compuesto puro deseado (punto de fusión 204-206^o).

El material de partida utilizado en este ejemplo se obtiene de la forma siguiente:

20. Yoduro o-clorobencil-S-metil-isotiurónico

- 9,33 cc de yoduro metílico (0,15 moles) se adicionan a gotas a una mezcla enfriada con hielo de 25,27 g de o-clorobencil-tiourea (0,13 moles) en 60 cc de etanol exento de agua. Tras finalizar la adición se hierve a reflujo la solución durante una hora y se concentra hasta sequedad. El residuo (punto de fusión 108-113^o) se empasta en aproxi-

336020



madamente 150 cc de acetato etílico, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y se filtra. Rendimiento: 45,5 g, punto de fusión 113-118°.

5. Yoduro 1-(o-clorobencil)-3-(beta,beta,dietoxietil)-guanidínico

40,2 g de dietilacetal de aminoacetaldehído (0,3 moles) se adicionan a gotas a una suspensión enfriada con hielo de 102,5 g de yoduro o-clorobencil-S-metil-isotiurónico (0,3 moles) en 300 cc de etanol absoluto. La solución originada se calienta a reflujo durante 3 horas y se concentra hasta sequedad, con lo que se obtiene el compuesto guanidínico bruto (136 g).

E J E M P L O 8

15. 1-(o-clorofenil)-2-aminoimidazol

Una solución de 21,7 g de 1-(o-clorofenil)-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidina bruta se calientan a 50° durante una hora en 75 cc de ácido clorhídrico concentrado. A la solución originada se adicionan 75 cc de agua. La solución acuosa se lava con éter, se concentra a un pequeño volumen, se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico y se extrae varias veces con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía luego sobre 140 g de Florisil. La elución con 1500 cc de cloroformo da el 2-(o-cloroanilin)-imidazol (punto de fusión 107-



336020

- 117^a) (ver ejemplo 9). Otra elución con 1000 cc de cloroformo da un aceite. Otra elución con 1000 cc de cloroformo, 1500 cc de cloroformo-1% de metanol y 500 cc de cloroformo -3% de metanol da el 1-(o-clorofenil)-2-aminoimidazol bruto con el punto de ebullición de aproximadamente 150^o. Tras recrystallizar en benceno se obtiene un producto puro (punto de fusión 166-169^o) y tras nueva recrystalización en isopropanol el producto deseado (punto de fusión 168-170^o).

- El material de partida utilizado en este ejemplo se prepara como sigue:

1-(o-clorofenil)-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidina

- Una solución de 11,4 g de o-clorofenilcianamida (0,075 moles) y 1,9 g de dietilacetal de aminoacetaldehído (0,075 moles) en 150 cc de benceno exento de agua se calientan a reflujo durante 3 horas. La solución se concentra hasta sequedad y da 21,7 g del producto bruto.

E J E M P L O 9

20. 2-(o-clorofenilamino)-imidazol

- Una solución de 21,7 g de 1-(o-clorofenil)-3-(beta,beta,-dietoxietil)-guanidina bruta (ver ejemplo 8) se calientan a 50^o durante una hora en 75 cc de ácido clorhídrico concentrado. A la solución acuosa se adicionan 75 cc de agua, luego se lava con éter, se concentra a un pequeño volumen, se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato só-



336020

dico y se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se cromatografía sobre 140 g de florisil. La elución con 1500 cc de cloroformo da producto bruto (punto de fusión 107-117°). La 5. recristalización en benceno da un producto puro (punto de fusión 126-129°). Otra recristalización en benceno da el producto deseado. (Punto de fusión 125-127°).

10. Clorhidrato de 2-(o-clorofenilamino)-imidazol

Una solución de 1,25 g de 2-(o-clorofenilamino)-imidazol bruto en 25 cc de isopropanol se trata primero con carbón activo y a continuación se hace reaccionar bajo refrigeración en un baño de hielo con 1,1 cc de ácido clorhídrico etanólico 8,5n. La totalidad se concentra hasta sequedad y el residuo recristaliza en isopropanol-éster isopropílico (1:1), con lo que se obtiene el compuesto deseado (punto de fusión 175-177°). Otra recristalización en 15. isopropanol-acetato etílico (1:2) da producto puro. (punto de fusión 176-178°). 20.

E J E M P L O 10

Clorhidrato de 2-(o,o'-diclorofenilamino)-imidazol

25. Una solución de 20 g de o,o'-diclorofenil-cianamida bruta y 11,0 g de dietilacetal de aminoacetaldehído (0,083



336020

- moles) en benceno exento de agua se calienta a reflujo durante 2 horas. La solución se filtra luego y se concentra hasta sequedad, con lo que da 27,6 g de guanidina bruta. Este producto bruto se calienta durante una hora a 50°
5. en 140 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se adicionan 140 cc de agua, se filtra caliente, para eliminar la parte no soluble, se lava con éter y se evapora bajo presión reducida, a un pequeño volumen. El producto bruto que con ello precipita (punto de fusión 251-258°) se elimina por
10. filtración. Recristaliza en 40 cc de isopropanol (carbón activo) y da el producto deseado (punto de fusión 276-278° con descomposición), en una forma más pura. El agua madre se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico. La materia insoluble se filtra (base libre, punto
15. de fusión 224-229°) y se lava con un poco de cloroformo. El producto se disuelve en isopropanol, se trata con 3,0 cc de ácido clorhídrico etanólico 8,5n y la solución resultante se concentra hasta sequedad, con lo que se obtiene un producto bruto de punto de fusión 269-272°. Al recrystalizar dos veces
20. en isopropanol (carbón activo) da un producto más puro (punto de fusión 269-272°, con descomposición). Este se mezcla con el primeramente obtenido (punto de fusión 276-278°) y recrystaliza en isopropanol, con lo que se obtiene el compuesto deseado (punto de fusión 273-274°, descomposición).



336020

2-(o,o'-diclorofenilamino)-imidazol

5. 2,3 g de clorhidrato de 2-(o,o'-diclorofenil)-imidazol se disuelven en agua caliente; la solución se filtra y se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico, con lo que precipita el producto. (Punto de fusión 225-228°).

El material de partida presente en este ejemplo se prepara como sigue:

10. o,o'-diclorofenilcianamida

15. Una solución hirviente de 99 g de hidróxido potásico (85%) en 240 cc de agua se adiciona a una suspensión hirviente de 33,2 g de o,o'-diclorofeniltiourea (0,15 moles) en 240 cc de agua. La solución con ello obtenida se adiciona inmediatamente y bajo agitación a una solución saturada caliente de 62,7 g de trihidrato de acetato de plomo. Esta mezcla se calienta durante 6 minutos y luego se enfría a 10° en un baño de sal/hielo. El sulfuro de plomo se succiona y se lava con 100 cc de solución de hidróxido potásico al 5% hirviente. Lo filtrado se acila con 108 cc de ácido acético glacial, con lo que se mantiene la temperatura a 0-5°. El producto (punto de fusión 250-265°) se elimina mediante filtración; se calienta con 300 cc de cloruro metilénico; las partes insolubles, (6,1 g de producto no deseado, punto de fusión 271-280°) se filtran

20.

25.

336020



y la solución de cloruro metilónico se concentra hasta sequedad y da 20 g de cianamida impura (punto de fusión 93-118°).

5. EJEMPLO 11

2-[beta-(m,p-dimetoxifenil)-etilamino]-imidazol

- 1,33 g de dietilacetal de aminoacetaldehído (0,01 moles) se adicionan en forma de gotas a una suspensión de
10. 3,82 g de yoduro beta-(m,p-dimetoxifenil)-etil-S-metil-isotiorónico (0,01 moles) en 10 cc de etanol absoluto. La mezcla se calienta a reflujo durante 64 horas y la solución resultante se concentra hasta sequedad, con lo que da 4,95 g de aceite. Este se disuelve en 10 cc de
15. ácido clorhídrico concentrado y 7 cc de isopropanol; la solución se calienta a 50° durante media hora; a continuación se adicionan 10 cc de agua. La solución acuosa se lava con éter, y se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico, se extrae con 3 x 50 cc de
20. cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta formar un aceite. Este se disuelve en isopropanol; luego se adiciona 1,7 cc de ácido clorhídrico etanólico 7,1n y se enfría. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en agua. La solución acuosa se trata
25. con carbón activo, se lava con éter, y se regula a un



336020

pH de 9 con solución de carbonato sódico saturada y se extrae con cloroformo, con lo que da un aceite. Este se cromatografía sobre 10 g de Florisil; se eluye con aproximadamente 250 cc de cloruro metilónico, con lo que se obtiene un aceite. Otra elución con 600 cc de cloruro metilónico-cloroformo (1:1) da aceite más puro. Este cristaliza en benceno (carbón activo) y da el compuesto de partida (punto de fusión 112-114°).

Los materiales de partida utilizados en este ejemplo se preparan como sigue:

isotiocianato beta-(m,p-dimetoxifenil)-etilico

A una solución de 36,2 g de beta-(m,p-dimetoxifenil)-etilamina (0,20 moles) en 50 cc de cloroformo se adicionan en forma de gotas bajo movimiento constante mediante un vibromezclador, una mezcla enfriada con hielo de 23,0 g de tiosfogeno (0,20 moles), 28,0 g de carbonato cálcico (0,28 moles), 65 cc de agua y 65 cc de cloroformo. Al finalizar la adición se calienta la mezcla durante 3 horas bajo buena agitación a 35-40°. Luego la mezcla reaccional se enfría, se filtra y las sales se lavan bien con cloroformo; el pH se regula a 8 con solución saturada de carbonato sódico; la capa de cloroformo se separa y la capa acuosa se extrae una vez más con cloroformo. Los extractos de cloroformo reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta sequedad. El residuo destila dos veces y da 25 g de isotiocianato puro (punto



336020

de ebullición 140-145°/0,2 torr, $n_D^{24} = 1,5873$).

beta-(m,p-dimetoxifenil)-etil-tiourca

- A una solución de 33,0 g de isotiocianato beta-
5. (m,p-dimetoxifenil)-etílico en 200 cc de benceno se adicionan en forma de gotas 400 cc de una solución amoniacal saturada enfriada en hielo, en benceno exento de agua. A continuación se hace pasar amoniaco exento de agua durante 5 horas bajo agitación y refrigeración por la mezcla reaccional. La mezcla reaccional se agita durante la noche y el producto precipitado se recoge (rendimiento: 27,5 g, punto de fusión 161-163°). La recristalización de una prueba de 5,0 g en metanol, da la sustancia del análisis (4,73, punto de fusión 160-162°).
- 10.
15. Yoduro beta-(m,p-dimetoxifenil)-etil-S-metil-isotiurónico.

- Una solución de 26,6 g de beta-(m,p-dimetoxifenil)-etil-tiurea, 23,56 g de yoduro metílico en 100 cc de etanol absoluto se agitan a 50° durante 3 horas. La suspensión se enfría y el producto se recoge en un embudo de porcelana (Rendimiento: 38,24 g, punto de fusión 140-142°). La recristalización en isopropanol da substancia de análisis (punto de fusión 140-142°).
- 20.

336020



E J E M P L O 12

Clorhidrato de 2-(o-clorofenilamino)-4,5-dimetilimidazol

- Una solución de 23,9 g de 1-(o-clorofenil)-3-beta-
5. (gamma,gamma-etilendioxibutil)-guanidina bruta en 240 cc de ácido clorhídrico concentrado se calienta a 60° durante 1/2 hora. La solución se enfría y se adicionan 240 cc de agua; la solución acuosa se lava con éter, se concentra a presión reducida para constituir un pequeño volumen (100 cc).
 10. Esta se enfría, se regula a un pH de 8-9 con solución saturada de carbonato sódico y se extrae con 3 X 500 de cloroformo. El extracto de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad, con lo que permanece un aceite. Este se disuelve en 250
 15. cc de isopropanol; la solución se filtra, se trata con 11 cc de ácido clorhídrico etanólico 8n y se concentra bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se disuelve una vez más en isopropanol, la solución se trata dos veces con carbón activo y se concentra de nuevo hasta sequedad.
 20. El residuo se separa por cristalización en isopropanol-acetato etílico (1:20) y da un producto de punto de fusión 193-195°, descomposición. Este se disuelve de nuevo en isopropanol, se trata una vez más con carbón activo y la solución se concentra hasta sequedad. Dos recrystalizaciones
 25. en isopropanol-acetato etílico (1:9) da la sustancia de ensayo de punto de fusión 200-201°.



336020

Los materiales de partida usados en este ejemplo se preparan como sigue:

1-(o-clorofenil)-3-beta-(gamma,gamma-etilendioxibutil-guanidina.

5.

Una mezcla de 13,3 g de o-clorofenilcianamida (0,087 moles) y 11,4 g de 3,3-etilendioxi-2-butilamina (0,087 moles) en 400 cc de benceno exento de agua, se agita a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se fijan 1,2 g de materia insoluble

10.

(punto de fusión 252-255°). El agua madre se concentra hasta sequedad y da 17,8 del producto bruto, que se hidroliza inmediatamente. La adición de una solución de o-clorofenilcianamida en benceno a una solución de 3,3-etilendioxi-2-butilamina en benceno da inmediatamente un precipitado de un compuesto con el punto de fusión 114-115°, evidentemente la sal amínica de o-clorofenil-cianamida.

15.

3,3-etilendioxi-2-butilamina

20.

Este compuesto se obtiene de una forma similar que el etilencetal de aminoacetona, descrito en el ejemplo 6, es decir el 3-ftalimido-2,2-etilendioxibutano, obtenido a partir de 3-ftalimido-2-butanona y etilenglicol, se hidroliza con hidróxido potásico al 25%.



336020

E J E M P L O 13

2-(p-clorobencilamin)-imidazol

- Una solución de 2,3 g de yoduro 1-(p-clorobencil)
-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidínico en 4,5 cc de ácido
clorhídrico concentrado se calienta durante una hora a 50°. Se
adicionan 4,5 cc de agua, la solución se lava con éter, se
concentra a un pequeño volumen bajo presión reducida, se
regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato
sódico y se extrae el cloroformo. El extracto de cloroformo
se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concen-
tra hasta sequedad. El aceite que permanece se disuelve en
isopropanol; la solución se trata con carbón activo y a con-
tinuación se trata con 0,6 cc de ácido clorhídrico etanó-
lico 8,5n. La solución resultante se concentra hasta se-
quedad, con lo que permanece un aceite. Este se disuelve
en agua; la solución se lava con éter; se regula a un pH de
8,5 - 9 con solución saturada de carbonato sódico y se ex-
trae con cloroformo. El extracto de cloroformo se seca so-
bre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad y da una
materia semisólida (punto de fusión 102-116°). Este se em-
pasta en hexano; el hexano se elimina mediante decanta-
ción; el residuo cristaliza en benceno (carbón activo), con
lo que da el compuesto descado (punto de fusión 122-125°).
Este material recrystaliza en benceno y da producto más
puro (punto de fusión 128-130°).

336020



Clorhidrato de 2-(p-clorobencilamin)-imidazol

5. 1,6 g de 2-(p-clorobencilamin)-imidazol se disuuelven en 50 cc de isopropanol; luego se adicionan 5,0 cc de ácido clorhídrico etanólico 8,0n. La solución originada se concentra hasta sequedad; el residuo cristaliza en acetato etílico (punto de fusión 140-144°). Dos recrystalizaciones en isopropanol-acetato etílico (1:2) da sustancia de análisis (punto de fusión 143-145°).

10. Los materiales de partida utilizados en este ejemplo se preparan como sigue:

Yoduro p-clorobencil-S-metil-isotiurónico

15. Una mezcla de 20,1 g de p-clorobencil-tiourea (0,1 moles) y 9,3 cc de yoduro metílico (0,15 moles) en 50 cc de etanol absoluto se agitan a temperatura ambiente durante dos horas; se concentra hasta sequedad, lo que da 34,26 g de aceite, que se separa por cristalización lentamente en acetato etílico (punto de fusión 104-108°). (Aproximadamente 25,0 g).

20. Yoduro 1-(p-clorobencil)-3-(beta,beta-dietoxietil)guanidínico.

25. 0,67 g de dietilacetal de aminoacetaldeído (0,005 moles) se adicionan a una suspensión enfriada con hielo de 1,71 g de yoduro p-clorobencil-S-metil-isotiurónico (0,005 moles) en 5 cc de etanol seco. La solución originada se calienta a reflujo durante 3 horas y se concentra hasta se-

336020



quedad bajo presión reducida, con lo que da 2,1 g de un aceite ($n_D^{24} = 1,54$).

EJEMPLO 14

5. Clorhidrato de 2-(o-cloro-m'-trifluormetilfenilamino-imidazol

- Una solución de 24,6 g de 1-(o-cloro-m'-trifluormetilfenil)-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidina bruta en 50 cc de ácido clorhídrico concentrado se calienta a 50° durante una hora. Luego se adicionan 50 cc de agua; la mezcla se lava con éter y se filtra la parte agua-éter-insoluble. La solución acuosa se concentra a un pequeño volumen bajo presión reducida; se adicionan otros 50 cc de agua. La solución se trata con carbón activo y se regula a un pH de 9 con solución saturada de carbonato sódico. El precipitado resultante (una materia semisólida) se filtra, se lava con agua y acto seguido se disuelve en cloroformo. La solución de cloroformo se lava con agua, se soca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad, con lo que da un aceite. Este se disuelve en 25 cc de isopropanol, la solución se enfría en un baño de hielo y a continuación se adicionan 7,0 cc de ácido clorhídrico etanólico 7,1n. La solución originada se concentra hasta sequedad. Una solución de isopropanol del residuo se trata con carbón activo y de nuevo se concentra hasta sequedad. La cristalización en acetato etílico hirviendo da producto impuro (pun-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

336020



to de fusión 194-196°). Tres recristalizaciones de este producto en isopropanol-acetato etílico (1:10) da sustancia pura de análisis (punto de fusión 196-199°).

Los materiales de partida utilizados en este ejemplo se preparan como sigue:

5.

2-cloro-5-trifluometilfenil-tiourea

Se hace pasar amoniaco exento de agua durante 4 horas bajo agitación en una solución de 79,6 g de isotiocianato 2-cloro-5-trifluometílico en 800 cc de acetato etílico en temperatura de baño de hielo. Al final de la reacción se determina en espectro infrarrojo una alícuota mediante ausencia de la banda de isotiocianato. La solución originada se filtra, y se concentra hasta sequedad bajo

10.

15.

presión reducida. El residuo se separa por cristalización en benceno y da 39,9 g del producto descado (punto de fusión 131-135°). Dos recristalizaciones de una prueba en benceno dan producto puro (punto de fusión 136-138°), que sin embargo no da análisis elemental satisfactorio, pero es

20.

2-cloro-5-trifluometilfenil-cianamida

Una solución caliente de 100 g de KOH (85%) en 240 cc de agua se adiciona a una suspensión de 39,9 g de 2-cloro-5-trifluormetilfenil-tiourea (0,152 moles) en 240 cc de agua. La solución originada se trata con una solu-

25.

336020



- ción saturada, hirviente de 63,2 g de trihidrato de acetato de plomo (0,166 moles) en agua, con lo que la adición se realiza rápidamente y bajo fuerte agitación. La mezcla se calienta hasta ebullición durante 20 minutos y bajo fuerte agitación, luego se enfría a 0° en un baño de hielo/sal;
5. el sulfuro de plomo se succiona por filtración y se lava con 100 cc de solución de hidróxido potásico al 4% y agua hirviente. Lo filtrado se regula a un pH de 5 a una temperatura de 0-5° con 100 cc de ácido acético glacial. El
10. producto originado (31,0 g, punto de fusión 116-120) se filtra. La recristalización de una prueba de 1,0 g en 5 cc de benceno da la sustancia de análisis (punto de fusión 127-129°).

15. 1-(o-cloro-m'-trifluometilfenil)-3-(beta,beta-dietoxietil)-guanidina.

- Una solución de 15,44 g de 2-cloro-5-trifluormetilfenil-cianamida (0,07 moles) y 9,32 g de dietilacetal de aminoacetaldehído (0,07 moles) en 140 cc de benceno exento de agua se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla reaccional se enfría, se filtra y lo filtrado se concentra hasta sequedad, lo que da 24,6 de producto bruto ($n_D^{25} = 1,51$).
- 20.

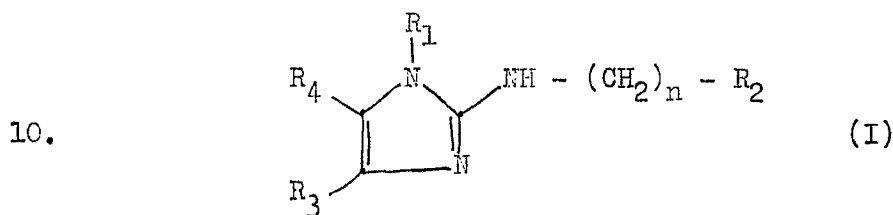


336020

H 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 estadounidense serial nº 522.829 del 25 de Enero de 1966:

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



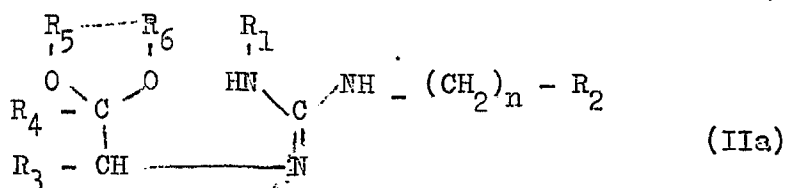
15. y sus formas tautómeras,
en la que
n significa un número entero de 0 a 2,
uno de los substituyentes
R₁ y R₂ significa hidrógeno, el otro un grupo fenílico
insustituído o monosustituído o disustituído
20. mediante halógeno, un grupo alquílico inferior, un
grupo alcoxi inferior o un grupo trifluorometílico,



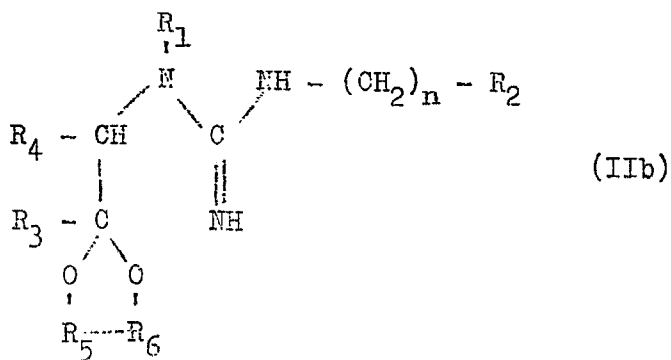
336020

en donde, en el caso de la disubstitución, los dos substituyentes pueden ser iguales o diferentes, y R_3 y R_4 significan cada uno hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

5. así como de las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general IIIa, o bien IIIb,



15.



20. o sus formas tautómeras, así como sus sales de adición de ácido, en las que R_1, R_2, R_3, R_4 y n tienen la significación antes indicada y



336020

R_5 y R_6 significan cada uno un grupo alquílico inferior o ambas juntas un grupo alquilénico inferior, se llevan al cierre del anillo con un ácido y el producto, en forma de una sal o como base libre, se aísla y, si se desea, una base libre se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

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

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de hojas ~~39~~ foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Enero de 1967

p.a.

JAIME ISERN

ENCUENTRO DEL REY PADILLA