

Case 4-2501/GC 241⁺



348081

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

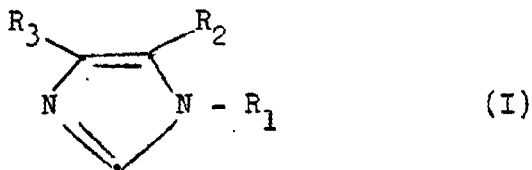
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-ARIL-IMIDAZOLES"
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en
BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a derivados de imidazol con propiedades farmacológicas interesantes, en especial 1-aril-imidazoles y sus sales de adición de ácido, así como un procedimiento para su preparación.

5. Los compuestos de la fórmula general I,



en la que

R_1 significa un grupo fenílico substituido en posición 2, 3 ó 4 mediante halógeno o un grupo alcoxi inferior,

5. R_2 y R_3 significan, independientemente entre si, hidrógeno, o un grupo alquilico inferior

y sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos no se conocían hasta el presente.

Ahora se ha hallado, que los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos inhiben en forma significativa la biosíntesis de la hormona de la corteza suprarrenal, aldosterona (11beta,21-dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al), es decir en forma específica mediante inhibición de la transformación de 11-desoxicortisterona en aldosterona; a continuación se designa esta inhibición asimismo como inhibición de la 18-hidroxilación.

Así se ha hallado en ensayos de pantalla, que los compuestos según la invención, y en especial el 4,5-dimetil-1-(4-fluorfenil)-imidazol, ejercen un fuerte efecto inhibitorio sobre la enzima o bien sistema enzimático responsable de la 18-hidrolización y porque determinan la inhibición de la síntesis enzimática de la aldosterona que se verifica en la cápsula suprarrenal. Los derivados de imidezol siguientes, según la invención, ejercen en especial una acción inhibitoria sobre las biosíntesis de la aldosterona:

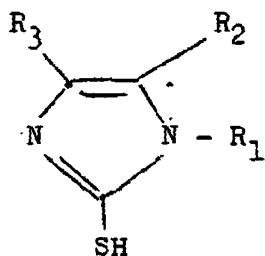
el 1-(4-fluorfenil)-imidazol,

el 5-metil-1-(4-fluorfenil)-imidazol,
el 5-metil-1-(2-metoxifenil)-imidazol,
el 5-metil-1-(3-metoxifenil)-imidazol,
el 5-metil-1-(4-metoxifenil)-imidazol.

5. Esta propiedad de los compuestos según la invención los distingue como agentes valiosos para el tratamiento de formas afines de hiperfunción de la cápsula suprarrenal. A causa de su poder, que inhibe la formación en exceso de aldosterona en la cápsula suprarrenal, los compuestos según la invención pueden utilizarse para el tratamiento del hiperaldosteronismo y enfermedades afines y como diurético; además muestran acciones sobre la circulación.

10. Los compuestos según la invención, de la fórmula general I se preparan al eliminar en forma de por sí conocida en solución alcohólica inferior y a temperatura elevada mediante níquel Raney, de un compuesto de la fórmula general II

20.



(II)

en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada, o de un compuesto tautómero con él, el grupo mercapto, y al descomponer mediante hidrógeno. La eliminación del grupo

5. mercapto de los compuestos de la fórmula general II, abarca la desulfuración de los 1-aril-2-mercaptoimidazoles y de los compuestos tióno tautómeros con ellos, correspondientes. Estos procedimientos de eliminación relativos

son en sí conocidos; un desulfurante apropiado es como por ejemplo, el níquel Raney. La desulfuración de los 2-mercaptoimidazoles de la fórmula general II puede realizarse por ejemplo, de tal forma que uno de tales compuestos en solución alcohólica inferior, por ejemplo en etanol o isopropanol, se trata con níquel Raney a temperatura de reflujo,

10. con lo cual se elimina el grupo mercapto y se descompone mediante hidrógeno. El derivado de imidazol originado de la fórmula general I se separa según procedimiento usual de la mezcla reaccional.

Los 1-aril-2-mercaptoimidazoles de la fórmula general II, utilizados como materias de partida, pueden prepararse al partir, por ejemplo, de isotiocianatos fenólicos substituídos correspondientes y conocidos y al hacer reaccionar éstos bajo condiciones apropiadas con alfa-amino-oxoalcanos apropiados, en los cuales se protege el grupo

20. oxo mediante acetalización con alcoholes inferiores o 1,2-

dioles. Además pueden obtenerse estas materias de partida cuando se hace reaccionar en la forma antes descrita los alfa-amino-oxoalcanos protegidos con tiofosgeno y al tratar los alfa-isotiocianos-oxoalcanos con ello obtenidos a con-

5. tinuación con anilinas apropiadas substituidas. Este procedimiento se aclara detenidamente en algunos de los ejemplos siguientes. Los alfa-amino-oxoalcanos citados son o compuestos conocidos o pueden prepararse según procedimiento conocido a partir de las fases previas conocidas.

10. Los 1-aril-2-hidroxi-imidazoles de la fórmula general II o bien las 1-aril-imidazol-2-onas tautómeras con ellas, utilizadas como materia de partida, pueden prepararse según procedimiento conocido a partir de las fases previas conocidas, véase Elderfield, "Heterocyclic Compunds",

15. Tomo 5, página 246, Wiley + Sons.

Los compuestos según la invención pueden administrarse por vía oral como tales o en forma de sus sales de adición de ácido no-tóxicas, tolerables farmacéuticamente o administrarse por vía parentérica como solución acuosas de estas

20. sales de adición.

Las sales de adición de ácido no-tóxicas toleradas farmacéuticamente, es decir sales de adición con ácidos, que son farmacológicamente inocuos en las dosis activas, pueden utilizarse directamente para la preparación de com-

25. posiciones de materia para la aplicación oral o parentérica.

Se preparan en forma usual a partir de los compuestos según la invención, al utilizar para la formación de sal, ácidos orgánicos o inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,

5. ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido aminoacético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido aconítico, ácido ftálico, ácido fumérico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fenilacético o ácido mandélico.
- 10.

En los ejemplos siguientes, las temperaturas se indican en grados Celsius, los porcentajes son tantos por ciento sobre el peso.

EJEMPLO 1

15. Clorhidrato de 4,5-dimetil-1-(4-fluorfenil)-imidazol

A una solución de 2,30 gramos de 1-(4-fluorfenil)-4,5-dimetil-2-mercaptoimidazol (punto de fusión 260-263°) en 70 cc de etanol se adiciona aproximadamente 10 gramos de níquel Raney húmedo. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se filtra y lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico etanólico y la solución se concentra luego en

20.

vacío. El residuo cristaliza en butanol y los cristales (punto de fusión 189,5-190,5°) se purifican ulteriormente mediante sublimación a 0,1 Torr/150°. El punto de fusión del clorhidrato de 4,5-dimetil-1-(4-fluorfenil)-imidazol sublimado permanece inalterado a 189,5-190,5°.

5. En el procedimiento anterior puede utilizarse isopropanol en lugar de etanol. El producto también puede recristalizar en etanol-éter.

EJEMPLO 2

5-metil-1-(4-fluorfenil)-imidazol

10. A la solución de 2 gramos de 5-metil-1-(4-fluorfenil)-2-mercaptoimidazol (punto de fusión 265-268° bajo descomposición) en 100 cc de etanol se adiciona 10 gramos de níquel Raney, y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Tras el enfriado se filtra y lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo se sublima a
15. 80°/0,45 Torr y da 5-metil-1-(4-fluorfenil)-imidazol de punto de fusión 103,5-105°.

EJEMPLO 3

Nitrato de 5-metil-1-(2-metoxifenil)-imidazol

- a) Una mezcla de 1,65 gramos de 5-metil-1-(2-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol y 8,0 gramos de níquel Raney en 300 cc de isopropanol se calienta a reflujo durante 3 horas. La solución caliente se filtra y lo filtrado se concentra en vacío hasta sequedad. Al residuo se adiciona a 0°, 1,2 cc de ácido nítrico concentrado, y la solución originada se concentra en vacío. El residuo se fija en etanol, la solución etanólica se trata con carbón animal y luego se concentra con lo cual se obtiene el nitrato de 5-metil-1-(2-metoxifenil)-imidazol de punto de fusión 158-160° (descomposición).

El mercaptoimidazol utilizado como material de partida se prepara como sigue:

- b) A una mezcla de 12,5 gramos de tiosfogeno, 15,0 gramos de carbonato cálcico, 35 cc de agua y 10 cc de cloroformo se adiciona en forma de gotas y bajo agitación una solución de 11,7 gramos de 1-amino-2,2-etilendioxipropano en 25 cc de cloroformo. La temperatura reaccional se mantiene por debajo de 10°. Tras finalizar la adición a gotas, la mezcla reaccional se agita a temperatura ambiente durante otras 3 horas y luego se filtra. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y lo filtrado se con-

centra en vacío hasta sequedad. Tras destilación del residuo se obtiene el isotiocianato 2,2-etilendioxipropílico líquido de punto de ebullición 107-108°/12 Torr, que se utiliza directamente.

5. c) A una solución agitada de 1,59 gramos de isotiocianato 2,2-etilendioxipropílico en 80 cc de etanolabsoluto se adiciona a temperatura ambiente 1,65 gramos de o-anisidina. La mezcla se calienta a reflujo durante 10 minutos, después de lo cual se adiciona 0,8 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta a reflujo durante otra hora. Tras enfriado a temperatura ambiente se filtra el precipitado originado del 5-metil-1-(2-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol, punto de fusión 233-235° y se utiliza para la reacción descrita bajo a).
- 10.

15. EJEMPLO 4

Nitrato de 5-metil-1-(3-metoxifenil)-imidazol

- a) Una mezcla de 2,95 gramos de 5-metil-1-(2-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol y 15,0 gramos de níquel Raney en 500 cc de isopropanol se calienta a reflujo durante 3 horas.
20. Del catalizador se filtra caliente y lo filtrado se concentra hasta sequedad en vacío. La destilación al autovacío del residuo a 160-200°/0,05 Torr (baño de aire) da el 5-metil-1-(3-metoxifenil)-imidazol.

0,48 gramos de este producto oleoso se disuelven a 0° en 0,4 cc de ácido nítrico concentrado y la solución se concentra en vacío. El residuo cristaliza en etanol, con lo cual se obtiene el nitrato de 5-metil-1-(3-metoxifenil)-imidazol, de punto de fusión 169-171° (descomposición).

El 2-mercaptoimidazol utilizado como material de partida se obtiene de la forma siguiente:

- b) A una suspensión acuosa fuertemente agitada de 14,94 gramos de tiofosgeno en 150 cc de agua se adiciona en forma de gotas y a 15°, una solución de 12,31 gramos de m-anisidina en 60 cc de cloroformo. Se agita durante 15 minutos, luego se separa la fase clorofórmica, se seca sobre cloruro cálcico, se filtra y a continuación se destila. La fracción que precipita a 74-76°/0,075 Torr, del isotiocianato 3-metoxifenílico se utiliza para la reacción descrita bajo c).
- c) A 2,8 gramos de isotiocianato 3-metoxifenílico en 13,7 cc de etanol absoluto se adiciona en forma de gotas y bajo agitación 1,99 gramos de 1-amino-2,2-etilendioxipropeno. La mezcla reaccional se calienta a reflujo durante 30 minutos, luego se enfría a 25° y se adiciona 1,37 cc de ácido clorhídrico concentrado. A continuación la mezcla se calienta a reflujo durante otra hora. El precipitado separado tras el enfriamiento, del 5-metil-1-(3-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol, punto de fusión 192-193°, se filtra y

se utiliza para la reacción descrita bajo a).

EJEMPLO 5

5-metil-1-(4-metoxifenil)-imidazol

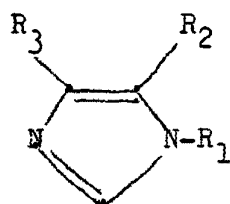
5. Una mezcla de 6 gramos de 2-mercapto-1-(4-metoxifenil)-5-metilimidazol (punto de fusión 224-227°) y níquel Raney en 150 cc de etanol se calienta a reflujo durante 4 horas, después de lo cual la mezcla reaccional se enfría y se filtra. Lo filtrado se concentra en vacío y el residuo se destila tres veces, con lo cual se obtiene el 5-metil-10. -1-(4-metoxifenil)-imidazol, punto de ebullición 115-117°/0,003 Torr, que da cristales, de cristalizado espontáneo e incoloros.

15. En forma análoga se obtiene a partir del 1-(4-fluorfenil)-2-mercaptoimidazol (punto de fusión 205-207°) el 1-(4-fluorfenil)-imidazol de punto de ebullición 108-109°/0,27 Torr.

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 estadounidense serial nº 600.393 del 9 de Diciembre de 1966

5. 1. Procedimiento para la preparación de 1-aryl-imidazoles de la fórmula general I



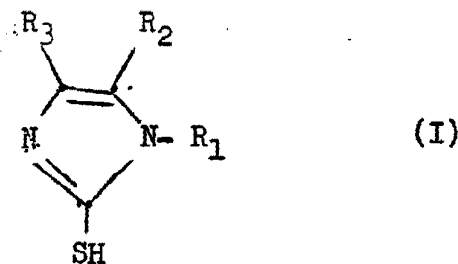
en la que

15. R_1 significa un grupo fenílico substituido en posición 2, 3 ó 4 mediante halógeno o un grupo alcoxi inferior,

R_2 y R_3 significan, indeoendientemente entre sí, hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

caracterizado en que en un compuesto de la fórmula general

20. II,



en la que

10. R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada, o en un compuesto tautómero de éste, se elimina el grupo mercapto en forma de por sí conocida en solución alcohólica inferior a temperatura elevada mediante níquel Raney y se substituye por hidrógeno, y en caso deseado, un compuesto así obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de 1-arilimidazoles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 Diciembre de 1967

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: M^a LUISA ISERN GUYOT