

436.864.

MEMORIA DESCRIPTIVA.
.....

PATENTE DE INVENCION.

PAIS : ESPAÑA.

DURACION : 20 AÑOS.

OBJETO : "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
"LAS AMINO-2 IMIDAZOL".

Int. Cl.: C07D 233/66//A61K

.....

A nombre de : PARCOR.

Residente en : PARIS (Francia), 60 rue de Wattignies.

Nacionalidad : FRANCESA.

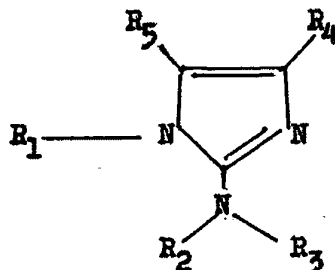
CONCEDIDA

15 JUL. 1976

(P. 3.583, A-R).
(Ref. 32.572).

El presente invento se refiere a nuevos derivados de la imidazola, a un procedimiento de preparación de éstos y a sus aplicaciones en especial en medicina humana y veterinaria.

5.- Los amino-2 imidazoles del invento responden a la fórmula:



10.-

en la que R_1 es alcoholo, alqueno, alquino, cicloalcoholo, fenilalcoholo o fenilo, eventualmente mono o plurisustituido por un sustituyente halógeno, alcoholo, alcoxi, dial-

15.-coholamino, alcoxicarbonilo, alcoholitio, trifluorometilo, nitrilo ciano u oxo, R_4 es hidrógeno, halógeno o alcoholo, R_5 es hidrógeno o metilo, R_2 y R_3 forman, juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado de 4

20.- a 8 eslabones que incorporan eventualmente un segundo heteroátomo de oxígeno o de nitrógeno, pudiendo llevar este último un alcoxi, alcoholo, alcoholifenilo o halógeno, o bien

R_2 y R_3 son cada uno, independientemente uno del otro, hidrógeno, o un radical alcoholo, alqueno, alquino, acilo, cicloalcoholo, fenilo, bencilo o benzilo eventualmente mono

25.- o plurisustituido por un halógeno, alcoholo, alcoxi, dial-

cohilamino, alcoxicarbonilo, alcoholitio, trifluorometilo, nitro, ciano u oxo, no siendo R_3 hidrógeno, metilo o etilo cuando se satisfacen acumulativamente las dos condiciones siguientes: R_2 es hidrógeno, R_1 es hidrógeno o fenilo eventualmente mono o disustituido por un halógeno, alcohol inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo.

30.- Se prefieren los compuestos en los que R_2 y R_3 forman un heterociclo, y aquellos en los que uno al menos de R_2 y R_3 es acilo, particularmente alcancilo, fenilo, bencilo o bencilo eventualmente sustituido.

35.- Ventajosamente, los restos alcohol de los sustituyentes son radicales inferiores lineales o ramificados que tienen de 1 a 12 y mejor de 1 a 6 átomos de carbono. Son particularmente radicales que tienen hasta cuatro átomos de carbono. Los radicales cicloalcohol tienen ventajosamente de 5 a 10 y mejor de 5 a 8 átomos de carbono. Cuando son monosustituídos, los núcleos fenilo lo son ventajosamente en para de su posición de unión al ciclo del imidazol o del átomo de nitrógeno en la posición 2 de este ciclo, mientras que las disustituciones se hacen de preferencia en las dos posiciones orto. Los radicales acilo son radicales inferiores y particularmente alcancilo. Los halógenos preferidos son el cloro y el bromo.

40.- Se obtienen propiedades interesantes en particular cuando R_1 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, metoxifenilo, clorofenilo, nitrofenilo, bencilo, fenetilo, ciclohexilo, propino-2 ilo o alilo, R_2 es metilo, etilo, fenilo, bencilo, acetilo, bencilo, ciclohexilo o clorofenilo o R_2 y R_3 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo pirrolidino, morfolino, piperazino,

50.-

55.-

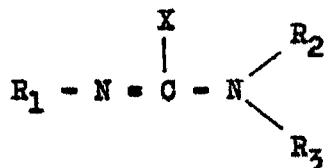
tolil-piperazino, piperidino o acetidino.

Los derivados del invento pueden presentarse en forma de sus sales de adición con ácidos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables figuran las de adición con ácidos minerales, tales como los ácidos halohídricos, particularmente clorhidrico y bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, los ácidos fosfóricos, etc., o con ácidos orgánicos carboxílicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maléico e hidroximaléico, el ácido fumarico, el ácido málico, el ácido tártrico, el ácido cítrico, el ácido glucurónico, el ácido benzoico, el ácido mandélico, el ácido salicílico y amino-4 salicílico, ácido fenoxi-2 benzoico, el ácido acetoxi-2 benzoico, el ácido pamóico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, etc., o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como el ácido metanosulfónico el ácido etanosulfónico, el ácido hidroxí-2 etanosulfónico, el ácido etanodisulfónico-1,2, el ácido p-tolueno-sulfónico, el ácido naftaleno sulfónico-2, etc.

Los derivados del invento pueden tomar la forma de compuestos de amonio cuaternario empleando ésteres de alcoholes y de ácidos fuertes orgánicos o minerales, tales como los halogenures, sulfatos o sulfonatos de alcohol inferior y/o de fenil alcohol inferior de amonio cuaternario, por ejemplo el cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de propilo normal, de isopropilo o de butilo normal, etc., el cloruro, bromuro o yoduro de bencilo, de fenetilo o de fenil-2 etilo, así como los dialcohol sulfatos cuya parte de alcohol es inferior, por ejemplo el dimetilsulfato, el dietilsulfato, etc. o los alcoholinferiorsulfona-

R₂ o 4°

El primer estado del procedimiento del invento consiste en hacer reaccionar un reactivo de fórmula:



120.-

en la que R₁, R₂, y R₃ tienen las significaciones ya citadas, y X puede designar un halógeno (cloroformamidina), un agrupamiento-SH (tiourea), un agrupamiento - S - alcohol o S - bencilo (isotioureas S - sustituidos), o aun un agru-

125.-

pamiento O - alcohol (iso-urea O-sustituidos) sobre la propargilamina eventualmente sustituidas $\text{NH}_2 - \text{CH} - \text{C} \quad \text{CH}$
|
R₄

si se desea que R₅ represente un radical metilo; o sobre un aminoacetaldehído dialcohol acetal eventualmente sustituido

130.-

de fórmula $\text{NH}_2 - \text{CH} - \text{CH} (\text{OR}_6)_2$ en los que R₄ tiene la sig-
|
R₄

nificación ya citada y R₆ representa un radical alcohol inferior, si se desea que R₅ represente hidrógeno.

La reacción se efectúa en caliente, por reflujo, de

135.-

preferencia a una temperatura comprendida entre 50 y 150°C, en presencia de un disolvente cuyas temperaturas de ebullición están comprendidas entre 50 y 150°C, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como el benceno, tolueno, xileno, un alcohol, tal como el metanol, etano, propanol, isobuta-

140.-

nol, la piridina, etc.

La reacción se efectúa en un tiempo de una duración de 2 horas a 30 horas. La utilización de un catalizador no es indispensable aunque su presencia, en el medio, facilita y acelera las reacciones. A título de agente catalizador,

145.-

se utilizará ventajosamente el ácido para tolueno sulfóni-

co, una sal de propargilamina o una sal de amina terciaria.

Mientras que la formación de ciclos es espontánea y completa en la reacción sobre la propargilamina, se realiza en dos fases cuando se utiliza el acetal; la formación de
150.- ciclos se efectúa por un tratamiento por OH^- 2N por ebullición con reflujo.

A título de dialcohol acetal del aminoacetaldehído, se citará el derivado dimetilado o el derivado dietilado que son los más corrientemente utilizados en síntesis orgánica.

155.- La purificación de los productos obtenidos por el procedimiento del invento se efectúa preferentemente por extracción con ayuda de un disolvente orgánico, tal como el cloruro de metileno, evaporación del disolvente y recristalización en un disolvente tal como el isopropanol.

160.- Los compuestos de fórmula II de partida pueden ser utilizados en forma de sales, tales como los iodhidratos, clorhidratos, bromhidratos o sulfatos por ejemplo.

En lo que se refiere a los sustituyentes R_1 y R_5 , están determinados tal como aparecen en las materias de partida.

165.- Para los otros sustituyentes R_2 , R_3 y R_4 , si no aparecen en los productos intermedios de síntesis, pueden ser introducidos en la molécula por reacción después de formación de ciclos del núcleo imidazol.

Así, cuando en el derivado de fórmula IV o VI el radical R_2 o R_3 representa el hidrógeno, el agrupamiento- NHR_2 o NHR_3 puede ser fácilmente alcoholado, acilado, transformado en urea, etc.
170.-

Iguámente sucede para el radical R_4 que, cuando representa un átomo de hidrógeno, puede ser reemplazado sin dificultad por un halógeno, en especial al cloro y el bromo, se-
175.-

gún métodos conocidos.

Las sales y los derivados de amonio cuaternario de los compuestos de fórmula I son preparados por procedimientos bien conocidos por los especialistas.

180.- Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título de ilustración de la preparación de los compuestos según el invento.

EJEMPLO Nº. 1

Preparación de la metil 5 fenil-1 fenilamino-2 imidazol

185.- (derivado nº 1) $R_1 = R_2 =$ fenilo; $R_3 = R_4 =$ H; $R_5 =$ metilo.

Se calienta durante 20 horas, a reflujo, una mezcla de 37g (o, 153 moles) de N,N' - difenilo-S - metil isotiourea, 25,2 g (o, 46 moles) de propargilamina, 0,3 g de ácido para tolueno - sulfónico y 150 ml de butanol. Después de evapo-

190.- ración bajo vacío del disolvente, el residuo es recuperado por el cloruro de metileno y la solución obtenida lavada con agua. La fase orgánica separada es secada sobre sulfato de sodio y filtrada. Después de evaporación del disolvente, el residuo es cristalizado en isopropanol. Se obtienen 33g
195.- de cristales blancos. (Rendimiento 87 p. 100) cuyo punto de fusión, determinado en el bloque koefler es de 91°C).

EJEMPLO Nº. 2

Preparación de la anilino-2 dimetil-4,5 fenil - 1 imidazol

(Derivado nº.2); $R_1 =$ fenilo; $NR_2R_3 =$ anilino; $R_4 = R_5 =$ metilo

200.- Por el mismo modo operatorio, reemplazando 25,2 g de propargilamina (o,46 moles) por 31,7 g (o,46 moles) de amino-2 butino-3, se obtienen cristales (rendimiento 85 p.100) cuyo punto de fusión, determinado en el bloque koefler, es de 105°C.

205.-

EJEMPLO Nº. 3.

Preparación de la metil-1 fenil-3 (metil-5 fenil-1 imidazolil-2) - 3 urea (derivado nº 3) $R_1 = R_3 =$ fenilo; $R_2 = R_4 = H$; $R_5 =$ metilo.

Se calienta durante 6 horas, a reflujo, una mezcla de
210.- 6,25 g (0,025 moles) de metil-5 fenil-1 fenilamina-2 imidazola (derivado nº. 1), 1,44 g de isocianato de metilo (0,025 moles) y 20 ml. de benceno. Después de evaporación del disolvente bajo vacío, el residuo es recuperado por éter, filtrado, y recristalizado en una mezcla de isopropanol/éter isopropílico.
215.-

Con un rendimiento de 59,5 p.100, se recogen 4,55 g de cristales gris-beige cuyo punto de fusión, determinado en el bloque koefler, es de 147°C.

EJEMPLO Nº. 4

220.- Preparación de la anilino-2 fenil-1 imidazol (derivado nº. 4) $R_1 = R_2 =$ fenilo; $R_3 = R_4 = R_5 = H$.

Se calienta durante 30 horas a reflujo, una mezcla de
18 g (0,075 moles) de N,N' - difenil 8- metil isotiocurea, 16,65 g (0,150 moles) de dimetil acetal de aminoacetaldehído, 0,3 g de ácido para tolueno sulfónico y 100 ml. de butanol.
225.-

Después de evaporación del disolvente bajo vacío, el residuo es recuperado por éter y filtrado. La solución es lavada con agua; la fase orgánica es separada, secada por sulfato de sodio. Por evaporación del éter, se obtiene la guanidina intermedia que se calienta durante 2 horas, a reflujo, en 75 ml. de ácido clorhídrico 2N. Después de enfriamiento, la solución es alcalinizada por una solución diluida de hidrógeno de sodio y extraída con cloruro de metileno.
230.-
235.-

Las fases orgánicas reunidas son a continuación lavadas con agua secadas sobre sulfato de sodio y evaporadas. El residuo obtenido es recristalizado en isopropanol. Se obtienen, con un rendimiento de 57 p. 100, cristales blancos, cuyo punto de fusión determinado en el bloque koefler, es de 135-136°C.

EJEMPLO Nº. 5

Preparación de la anilino-2 difenil-1,4 imidazol

(Derivado nº. 5) $R_1 = R_2 = R_4 =$ fenilo; $R_3 = R_5 = H$

Por el mismo modo operatorio, reemplazando el dimetilacetal de aminoacetaldehído (0,15 moles) por 31,35 g (0,15 moles de dietilacetal del aniso-1 fenil-1 acetaldehído, se obtienen cristales blancos (rendimiento 62 p. 100) cuyo punto de fusión, determinado por el bloque koefler, es de 126°C.

EJEMPLO Nº. 6

Preparación de la metil-5 fenil-1 pirrolidino-2 imidazol (derivado nº. 6); $R_1 =$ fenilo, $NR_2 R_3 =$ pirrolidino, $R_4 = H$; $R_5 =$ metilo.

Se calienta durante 2 horas, a reflujo, una mezcla de 10 g (0,046 moles) de N-fenil N'-tetrametileno 8-metil isotiourea, 7,6g (0,140 moles) de propargilamina, 0,3 g de ácido para tolueno sulfónico y 75 ml. de butanol. Después de evaporación del disolvente, el residuo es recuperado en el cloruro de metileno y filtrado. La solución es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y filtrada.

El residuo de evaporación del disolvente es recristalizado en éter isopropílico. Se recogen 5,65 g (rendimiento 54 p.100) de cristales blancos, cuyo punto de fusión, determinado en el bloque koefler es de 110°C.

El mismo producto ha sido igualmente preparado según el modo operatorio siguiente: una mezcla de 205 g de iodhidrato de N-fenil N'-tetra-metileno S- metil isotiourea (0,59 moles) y 119 g de propargilamina (1,17 moles) en solución en 270.- 1.5000 ml. de piridina es calentada durante 1 hora a 105°C.

Después de evaporación del disolvente, el residuo es recuperado por el cloruro de metileno y filtrado. La solución es lavada con agua, secada sobre el sulfato de sodio y concentrada bajo vacío. El aceite residual constituido por 275.- la guanidina intermedia es disuelto en 75 ml. de ácido clorhídrico 2N, y la solución obtenida es calentada durante 1 hora a ebullición.

Después de enfriamiento, el medio es alcalinizado por adición de una solución diluida de hidróxido de sodio, y 280.- luego extraída con cloruro de metileno.

Las fases orgánicas son reunidas, lavadas con agua, secadas sobre el sulfato de sodio, filtradas y evaporadas. El aceite obtenido está constituido por el producto buscado que se aísla en forma de fumarato por adición de una solución 285.- de ácido fumárico. La sal es recristalizada a continuación en isopropanol.

Se obtienen cristales blancos (rendimiento 55 p.100) cuyo punto de fusión determinado en el bloque koefler, es de 169°C.

290.-

EJEMPLO N.º. 8

Preparación de la (N-acetil-anilino)-2 fenil-1 imidazol

(Derivado n.º. 8) $R_1 = R_2 =$ fenilo; $R_3 =$ acetilo; $R_4 = R_5 = H$.

Se introducen 15 ml. de anhídrido acético en una solución de 7,7 g (0,33 moles) de fenil-1 fenilamino-1 imidazol 295.- (derivado n.º. 2) en 40 ml. de piridina.

La mezcla es calentada durante 16 horas a 80°C y luego enfriada y vertida sobre hielo. Después de extracción con cloruro de metileno, la solución orgánica es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, y luego evaporada. Por 300.- recristalización en isopropanol, se obtienen cristales beige (rendimiento 57 p.100) cuyo punto de fusión determinado en el bloque koefler, es de 122°C.

EJEMPLO Nº. 9

Preparación de la (N-acetil-anilino)-2 fenil-1 metil-5

305.- imidazol (derivado nº. 9); $R_1 = R_2 =$ fenilo; $R_3 =$ acetilo; $R_4 = H$; $R_5 =$ metilo.

Este producto como el precedente, y por el mismo modo operatorio ha sido preparado por acetilación de la metil-5 fenil-1 fenil-amino-2 imidazol (derivado nº. 1); se presenta 310.- en aspecto de cristales beige (rendimiento 69 p.100) cuyo punto de fusión, determinado en el bloque koefler, es de 109°C.

EJEMPLO Nº. 10

Preparación de la anilino-2 bromo-4 metil-5 fenil-1

315.- imidazol (derivado nº. 10); $R_1 = R_2 =$ fenilo; $R_3 = H$; $R_4 =$ bromo; $R_5 =$ metilo.

En una solución de 10 g (0,344 moles) del derivado acetilado nº. 9, la (N-acetil-anilino)-2 fenil-1 metil-5 imidazol en 100 ml. de cloroformo, se introducen, a la temperatura ordinaria, 5,5 g (0,344 moles) de bromo disuelto en 30 ml. de cloroformo. La mezcla es dejada durante 12 horas en reposo, luego lavada con ayuda de una solución diluida de carbonato sódico. La solución orgánica es a continuación lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y luego eva- 325.- porada.

El residuo es recuperado por 100 ml. de etanol y 15 ml. de una solución de NaOH de 5 p.100. La mezcla es calentada durante 15 minutos a reflujo. El etanol es expulsado a continuación por evaporación y la solución acuosa es extraída con cloruro de metileno. Los extractos reunidos son lavados con agua. La solución orgánica es secada sobre sulfato de sodio y evaporada. El residuo sólido es recristalizado en éter isopropílico. Se obtienen cristales amarillentos (rendimiento 46 p. 100) cuyo punto de fusión, determinado en el bloque kofler es de 150°C.

Por modos operatorios análogos, se han preparado los compuestos siguientes:

Derivado 11: Morfolino-2 fenil-1 imidazol (punto de fusión 91°C)

340.- Derivado 12: $R_1 = \text{fenilo}$, $NR_2R_3 = \text{morfolino}$; $R_4 = R_5 = H$
Fumarato de Bencil-1 metil-5 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 147°C) $R_1 = \text{bencilo}$, $NR_2R_3 = \text{pirrolidino}$, $R_4 = H$; $R_5 = \text{metilo}$.

Derivado 13: Fenil-1 piperidino-2 imidazol (punto de fusión 79°C), $R_1 = \text{fenilo}$, $NR_2R_3 = \text{piperidino}$; $R_4 = R_5 = H$.

Derivado 14: Oxalato de metil-5 morfolino-2 fenil-1 imidazol, (punto de fusión 160°C) $R_1 = \text{fenilo}$, $NR_2R_3 = \text{morfolino}$, $R_4 = H$; $R_5 = \text{metilo}$.

Derivado 15: Metil-5 dimetilamino-2 fenil-1 imidazol (punto de fusión 85°C) $R_1 = \text{fenilo}$, $R_2 = R_3 = R_5 = \text{metilo}$; $R_4 = H$.

Derivado 16: Ciclohexil-1 ciclohexilamino-2 imidazol (punto de fusión 188°C) $R_1 = R_2 = \text{ciclohexilo}$; $R_3 = R_4 = R_5 = H$.

Derivado 17: para metoxianilino-2 para metoxifenil-1 imidazol (punto de fusión 102°C) $R_1 = R_2 = \text{pmetoxifenilo}$, $R_3 = R_4 = R_5 = H$.

- Derivado 18: para metoxi anilino-2 parametoxi fenil-1 metil-5 imidazol (punto de fusión 123°C) $R_1=R_2$ = p-metoxi-fenilo $R_3=R_4=H$, R_5 = metilo
- Derivado 19: (cloro-4 anilino)-2 (cloro-4 fenil)-1 metil-5
360.- imidazol (punto de fusión 183°C) $R_1=R_2$ = p-clorofenilo; $R_3=R_4=H$; R_5 =metilo.
- Derivado 20: (cloro-4 anilino)-2 (cloro-4 fenil)-1 imidazol (punto de fusión 161°C) $R_1=R_2$ = p-clorofenilo; $R_3=R_4=R_5=H$
- Derivado 21: metil-5 piperidino-2 fenil-1 imidazol (punto
365.- de fusión 154°C) R_1 = fenilo; NR_2R_3 = piperidino; $R_4=H$; R_5 =metilo
- Derivado 22: para clorofenil-1 metil-5 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 158°C) R_1 = p-clorofenilo; NR_2R_3 =pirrolidino; $R_4=H$; R_5 =metilo
- 370.- Derivado 23: dietilamino-2 metil-5 fenil-1 imidazol (punto de fusión 112°C) R_1 = fenilo; $R_2=R_3$ =etilo; $R_4=H$; R_5 =metilo
- Derivado 24: butil-1 (N-metil anilino)-2 imidazol (punto de fusión 129-130°C) R_1 =butilo; R_2 = fenilo; R_3 = metilo; $R_4=R_5=H$
- Derivado 25: metil-5 (N-metilanilino)-2 fenil-1 imidazol
375.- (punto de fusión 100°C) $R_1=R_2$ =fenilo; $R_3=R_5$ =metilo, $R_4=H$
- Derivado 26: (N-metilanilino-2) fenil-1 imidazol (punto de fusión 135°C) $R_1=R_2$ = fenilo; R_3 = metilo; $R_4=R_5=H$
- Derivado 27: metil-1 (N-metilanilino)-2 imidazol (punto de fusión > 260°C) $R_1=R_2$ = metilo; R_3 = fenilo; $R_4=R_5=H$
- 380.- Derivado 28: dimetil 1,5 (N-metilanilino)-2 imidazol (punto de fusión 133°C) $R_1=R_2=R_5$ =metilo; R_3 = fenilo; $R_4=H$
- Derivado 29: (cloro-2 fenil)-1 metil-5 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 160°C) R_1 =cloro-2 fenilo, NR_2R_3 =pirrolidino; $R_4=H$; R_5 = metilo
- 385.- Derivado 30:(N-acetil para cloroanilino) 2 para clorofenil-1

metil-5 imidazol (punto de fusión 116-118°C) $R_1=R_2=$ p-clorofenilo, $R_3=$ acetilo; $R_4=H$; $R_5=$ metilo

Derivado 31: metil-5 paranitrofenil-1 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 150°C) $R_1=$ p-nitrofenilo, $NR_2R_3=$ pirro-

390.- lidino; $R_4=H$; $R_5=$ metilo

Derivado 32: (N-acetil para metoxianilino)-2 para metoxifenil-1 imidazol (punto de fusión 130°C); $R_1=R_2=$ p-metoxifenilo; $R_3=$ acetilo; $R_4=R_5=H$

Derivado 33: metil-5 (N-metil bencilamino) 2 fenil-1 imidazol (punto de fusión 232°C) $R_1=$ fenilo; $R_2=$ bencilo; $R_3=$ $R_5=$ metilo, $R_4=H$

Derivado 34: (N-metil bencilamino)-2 fenil-1 imidazol (punto de fusión 128°C) $R_1=$ fenilo; $R_2=$ bencilo; $R_3=$ metilo; $R_4=R_5=H$

400.- Derivado 35: para clorofenil-1 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 191°C) $R_1=$ p-clorofenilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=R_5=H$

Derivado 36: ortoclorofenil-1 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 165°C) $R_1=$ o-clorofenilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=R_5=H$

405.- Derivado 37: alil-1 metil-5 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 142°C) $R_1=$ alilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_3=R_4=H$; $R_5=$ metilo

Derivado 38: para metoxifenil-1 metil-5 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 165°C) $R_1=$ p-metoxifenilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=H$; $R_5=$ metilo

Derivado 39: metil-5 fenil-1 [para tolil-4 piperazino] - 2 imidazol (punto de fusión 183°C) $R_1=$ fenilo; $NR_2R_3=$ p-tolil-4-piperazino; $R_4=H$; $R_5=$ metilo

415.- Derivado 40: (N-dicloroacetil-paracloroanilino)-2 para clo-

- ro fenil-1 imidazol (punto de fusión 137^oC); $R_4=R_5=H$; $R_1=$ clorofenilo; $R_2=$ clorofenilo; $R_3=$ dicloroacetilo
- Derivado 41: (β -fenetil)-1 metil-5 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 159-160^oC) $R_1=$ fenetilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino;
- 420.- $R_4=H$; $R_5=$ metilo
- Derivado 42: β -fenetil-1 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión > 260^oC) $R_1=$ fenetilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=R_5=H$
- Derivado 43: alil-1 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 139^oC) $R_1=$ alilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=R_5=H$
- 425.- Derivado 44: parahidroxifenil-1 metil-5 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión < 250^oC); $R_1=$ p-hidroxifenilo $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=H$; $R_5=CH_3$
- Derivado 45: (dicloro-2,6 anilino)-2 metil-5 propargil-1 imidazol (punto de fusión 249-251^oC); $R_1=$ propargil $NR_2R_3=$ dicloro-2,6 anilino; $R_4=H$; $R_5=CH_3$
- 430.- Derivado 46: (cloro-2 anilino)-2 metil-5 propargil-1 imidazol (punto de fusión 264-266^oC); $R_1=$ propargil; $NR_2R_3=$ Cloro-2 anilino; $R_4=H$; $R_5=CH_3$
- Derivado 47: Azepino-2 metil-5 fenil-1 imidazol (punto de fusión 142^oC); $R_1=$ fenilo; $NR_2R_3=$ azpino; $R_4=H$; $R_5=CH_3$
- 435.- Derivado 48: metil-5 pirrolidino-2 (trifluorometil-3 fenil)-1 imidazol (punto de fusión 126^oC); $R_1=$ trifluorometil-3 fenilo $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=H$; $R_5=CH_3$
- Derivado 49: metil-5 (metilmercapto-3 fenil)-1 pirrolidino-2 imidazol (punto de fusión 181^oC) $R_1=$ metilmercapto-3 fenilo; $NR_2R_3=$ pirrolidino; $R_4=H$; $R_5=CH_3$
- 440.- Derivado 50: N-cliclohexil, N metilamino-2 metil-5 fenil-1 imidazol (punto de fusión 142^oC) $R_1=$ fenilo; $NR_2R_3=$ N N cliclohexilmetilamino; $R_4=H$; $R_5=CH_3$
- 445.- Derivado 51: (para-clorofenil)-4 piperazino)-2 fenil-1 imi-

dazol (punto de fusión 183-184°C); R_1 = fenilo; NR_2R_3 = para-clorofenil-4 piperazino; R_4 = H; R_5 = H

Derivado 52: (para clorofenil-4 piperazino)-2 metil-5 fenil-1 imidazol (punto de fusión 212°C); R_1 = fenilo; NR_2R_3 =

450.- paraclorofenil-4 piperazino R_4 = H; R_5 = CH_3

Derivado 53: (orto cloro fenil-4 piperazino)-2 metil-5 fenil-1 imidazol (punto de fusión 120°C); R_1 = fenilo; NR_2R_3 = o-clorofenil-4 piperazino R_4 = H R_5 = CH_3

Los resultados de las ensayos toxicológicos y farmacológicos

455.- lógicos que se dan a continuación ponen en evidencia las interesantes actividades de los derivados del invento, en particular psicoestimulante y anti-inflamatorio.

El invento tiene por objeto un medicamento, que presenta en particular acciones psicoestimulantes y anti-inflamatorias

460.- caracterizado, porque contiene, a título de principio activo, un derivado de fórmula I o una sal de adición con un ácido, o un derivado de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptable de este derivado.

I ESTUDIO TOXICOLOGICO Este estudio han puesto en evidencia

465.- la buena tolerancia de los derivados del invento. A título indicativo, la DL 50/ 24 horas /kg de peso corporal, calculada según el método de Miller y Tainter, por vía intravenosa es, entre los ratones de 50 mg para el derivado n.º 1, de 78 mg para el derivado n.º 2, de 100mg para el derivado n.º 3, de 52 mg para el derivado n.º 6, de 85 mg para el derivado n.º 8, de 50 mg para el derivado n.º 10, de 73 mg para el derivado n.º 11, de 57,5 mg para el derivado n.º 14, de 65 mg para el derivado n.º 16, de 51 mg para el derivado n.º 17, de 24 mg para el derivado n.º 19, de 40 mg para el derivado n.º 23, de 90 mg para el derivado n.º 25, de 90 mg

para el derivado nº. 26.

480.- Los ensayos han demostrado que los derivados del invento no provocan entre los animales de experimentación, a lo largo de todos los ensayos toxicidad agudo, crónica, subcrónica o retardada, ninguna reducción local o general, ninguna perturbación en los controles biológicos regularmente efectuados.

II ESTUDIO FARMACOLOGICO

485.- Ha sido realizado sobre la acción psicoestimulante por una parte, y sobre la acción anti-inflamatoria por otra parte.

1a) Acción psicoestimulante

a) estudio del comportamiento

490.- La acción de los derivados del invento es estudiada entre el ratón macho, según la técnica de Samuel Irwin, (Ph. D. Animal and clinical Pharmacologic Technics in Drug Evaluation). El producto a ensayar es administrado, por vía oral en dosis de 30 mg/kg. El comportamiento de los animales se observa cuidadosamente durante 4 horas a partir de la administración del producto y se miden los diferentes parámetros fisiológicos.

495.- La acción estimulante se traduce, para todos los derivados de fórmula I, por un aumento neto de la actividad espontánea de los animales y de los gritos, de su motilidad, al mismo tiempo que por una elevación de su temperatura y un crecimiento de la velocidad cardíaca y de la frecuencia respiratoria.

500.- b) acción antagonista frente a los barbitúricos
(BOISSIER - l'Encéphale, 1961, 50, 4, 340-359 y REVOL, Act. Pharmaceut., 1961, Nº 10).

505.-

Efectuado sobre 2 lotes de ratones, este ensayo permite comprobar como una dosis habitualmente hipnógena de barbiturico resulta insuficiente para provocar el sueño si es administrada después de un derivado del invento.

510.- El lote A, testigo, recibe así una dosis de 20 mg de barbiturico por via intraperitoneal. El lote B, tratado, recibe además, 30 minutos antes, por via oral, una dosis del derivado a ensayar de 30 mg/kg.

Se determina entonces, en los ratones de los 2 lotes, 515.- el número de animales dormidos, el tiempo de dormición y la duración del sueño.

Se comprueba así como muestran los resultados medios consignados a continuación para los derivados 3, 4 y 9 por ejemplo, que la acción psicoestimulante de los derivados del 520.- invento antagoniza el efecto hipnótico del barbitúrico.

	porcentaje de ratones dormidos	tiempo medio de dormición	Duración media del sueño
Ratones testigos	100	11 minutos	71 minutos
Ratones tratados	5	27 minutos	35 minutos

525.- e) acción antagonista frente al hidrato de cloral

Administrado a ratones, 30 minutos antes de una inyección intraperitoneal de cloral (300 mg/kg), los derivados del invento, por ejemplo, los derivados 20, 27, 29 y 33, en dosis de 30 mg/kg, disminuyen en fuertes proporciones el 530.- número de animales dormidos y reducen notablemente la duración de su sueño.

Además, los derivados del invento inhiben la hipertermia provocada en el ensayo a la oxetremorina entre los ratones y producen entre la rata una neta acción anti-reserpina. 535.-

2ª Acción anti-inflamatoria

Esta acción ha sido estudiada por dos métodos:

a) método del edema generalizado a la ovoalbúmina

Una inyección intraperitoneal simultánea de 1 ml de ovoal-
540.- búmina y de 0,5 ml de una solución acuosa de azul de Evans
a 1 p. 1000 es efectuada sobre la rata.

Por otra parte, se administra por hueso, a los animales
del lote tratado, 50 mg de derivado a ensayar una hora an-
tes y al mismo tiempo que la ovoalbúmina. La intensidad del
545.- fenómeno así provocado es anotada por una cifra que va de
1 a 5 según la progresión del síndrome inflamatorio. Se de-
termina así la media de la intensidad adematosa con relación
a los testigos.

Los porcentajes, para los derivados 23 y 31 por ejemplo,
550.- ha sido respectivamente de 59 y 53 p. 100 a la segunda hora
y de 66 y 58 p. 100 a la tercera hora.

b) método del edema localizado provocado por la carra-
genina

Una solución de carragenina (0,1 ml) a 1.p 100 es in-
555.- yectada en los flexores metatarsianos de la pata posterior
derecha de la rata en el tiempo 0.

Los animales del lote tratado recibe además por vía
oral, 50 mg/kg del derivado a ensayar respectivamente una
hora antes, al mismo tiempo que la inyección del agente flo-
560.- gogeno, y luego una hora y dos horas y media después. Las
medidas que se efectúan con ayuda del micrómetro de Roeh
en el tiempo 0, una hora, dos horas, tres horas y cinco ho-
ras después de la administración de la carragenina, permiten
determinar, en función del tiempo, el porcentaje de activi-
565.- dad anti-inflamatoria con relación al lote testigo. Los re-

sultados muestran que, para los derivados 3 y 25, los porcentajes respectivos son de 35 y 46 p. 100 en la 1a hora, de 42 y 49 p. 100 en la 2a hora, de 47 y 55 p. 100 en la 3a hora y de 58 y 60 p. 100 en la 5a hora.

570.- El estudio toxicológico y el estudio farmacológico que acaban de ser relacionados han puesto en evidencia la buena tolerancia y las interesantes propiedades psicoestimulantes y anti-inflamatorias de los derivados del invento.

575.- El medicamento del invento puede ser presentado, para la administración oral, en forma de comprimidos, comprimidos en grageas, cápsulas, jarabe o gotas. Puede también ser presentado para la administración rectal en forma de supositorios y para la administración parenteral en forma de solución inyectable.

580.- Cada dosis unitaria de 0,05 a 2 gramos contiene ventajosamente de 0,025 g a 0,500 g de principio activo, pudiendo variar las dosis administrables para 24 horas de 0,025 g a 1 g de principio activo. Dotado, tanto en el plano farmacológico como clínico, de propiedades psicoestimulantes importantes

585.- y estando desprovisto de efectos secundarios perjudiciales, frecuentes en esta categoría de productos el medicamento del invento puede rendir grandes servicios a la terapéutica. Estimula en efecto la actividad intelectual y facilita la formación de ideas, ejerce una acción favorable sobre el humor y disminuye la agitación y la ansiedad y restablece además, la integración de las percepciones sensoriales.

590.- Esta indicado en el cansancio o fatiga intelectual, la astenia nerviosa y psíquica, el retraso escolar, la fatiga psicósomática, las depresiones menores neuróticas o reac-

595.-

cionales, los problemas intelectuales y de carácter de la senitud.

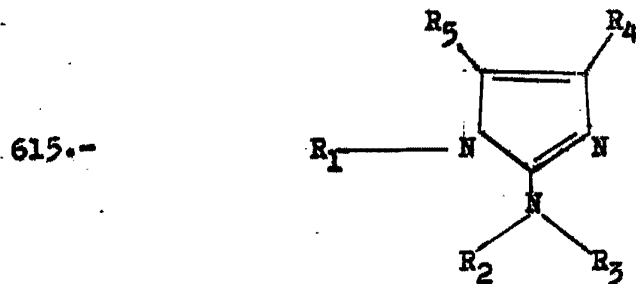
Además, demuestra una potente acción anti-inflamatoria sobre los diferentes estados o fases de la inflamación sin
600.- provocar intolerancia de tipo digestivo.

Actúa favorablemente en los reumatismos inflamatorios crónicos, en los reumatismos degenerativos, en las afecciones abarticulares, en la gota aguda, en la reeducación funcional, en las manifestaciones inflamatorias de origen urológico pulmonar, otorrinolaringológico, en traumatología,
605.- en los periodos post-operatorios de la cirugía plástica y reparadora.

N O T A.-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por veinte años, son los siguientes:

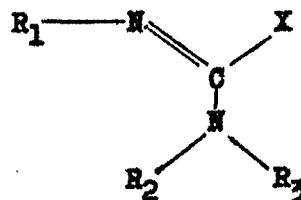
12.- Procedimiento de preparación de las amino-2-imidazol de fórmula:



en la que R₁ es alcoholo, alquenilo, alquinilo, cicloalcoholo, fenilalcoholo o fenilo, eventualmente none o pluri-
620.- sustituido por un sustituyente halógeno, alcoholo, alcoxi, dialcoholamino, alcocicarbonilo, alcoholitio, trifluorometilo, nitro, ciano u oxo, R₄ es hidrógeno halógeno o alcoholo, R₅ es hidrógeno o metilo, R₂ y R₃ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo

- 625.- saturado de 4 a 8 eslabones que incorpora eventualmente un segundo heteroátomo de oxígeno o de nitrógeno, pudiendo este último llevar un alcoxi, alcoholo, alchifenilo o halógeno, o bien R_2 y R_3 son cada uno, independientemente uno del otro, hidrógeno, o un radical alcoholo, alquenoilo, alquinoilo, acilo, cicloalcoholo, fenilo, bencilo, o benzilo eventualmente mono o plurisustituido por un halógeno, alcoholo, alcoxi, dialcoholamino, alcocicarbenilo, alcoholitio, trifluorometilo, nitro, ciano u oxo, no siendo R_3 hidrógeno, metilo o etilo cuando se cumplen acumulativamente las dos condiciones siguientes: R_2 es hidrógeno, R_1 es hidrógeno o fenilo eventualmente mono o disustituido por un halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo, caracterizado porque consiste en poner a reaccionar un reactivo de fórmula:

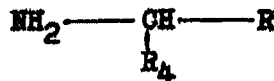
640.-



en la que X es un halógeno, mercapto, alcoholitio, ariltio,

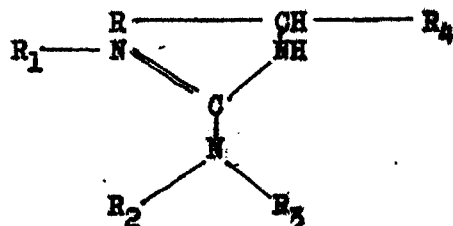
645.-

alcoxi o ariloxi sobre una amina de fórmula:



en la que R es etinilo ($-C \equiv CH$) o dialcoximetilo para formar el intermedio

650.-



655.- que da lugar a ciclos, espontáneamente cuando R es etinilo,

- pero en presencia de ácido de Lewis cuando R es dialcoxi metilo, en una amino-2 imidazol en la que R₅ es respectivamente metilo o hidrogeno y cuando este imidazol no está sustituido en la posición 2 ó 4 mientras que el imidazol buscado está sustituido en la posición 2 ó 4, en hacer reaccionar
- 660.- la amino-2 imidazol no sustituida sobre un reactivo de sustitución de fórmula Y R₂ o 4, en la que Y es un radical novalente electronegativo, para obtener la amino-2 imidazol que lleva el sustituyente R₂ o 4.
- 665.- 22.- Procedimiento según el punto 12, caracterizado porque se efectúa la reacción del reactivo sobre la amina entre 50 y 150°C en presencia de un disolvente inerte en las condiciones de reacción.
- 32.- Procedimiento según el punto 22, caracterizado
- 670.- porque el disolvente es un hidrocarburo aromático, un alcohol, el dioxano o la piridina.
- 42.- Procedimiento según el punto 32, caracterizado porque se efectúa la reacción durante 2 o 30 horas.
- 52.- Procedimiento según el punto 22, caracterizado
- 675.- porque se efectúa la reacción en presencia de un catalizador ácido.
- 62.- Procedimiento según el punto 52, caracterizado porque el catalizador es el ácido paratolueno sulfónico, una sal de propargilamina o una sal de amina terciaria.
- 680.- 72.- Procedimiento según el punto 12, caracterizado porque se efectúa la formación de ciclos en dos fases, una de las cuales en presencia de iones hidrógeno.
- 82.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LAS AMINO-2 IMIDAZOL", todo tal y conforme se describe en la presente
- 685.- Memoria, la cual consta de 685 líneas.

- 25 -

----- drid. **23 ABR. 1975**

