



MINI

ESPAÑA

5 010.1578

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	464.768
FECHA DE PRESENTACION	5 Diciembre 1.977

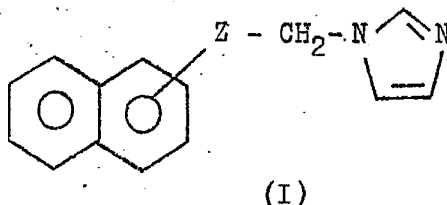
AI

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION	55 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Int Cl. 607D233/604A	61K811415
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL IMIDA ZOL.		
71 SOLICITANTE (S)		
SYNTEX (U.S.A.). INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
3401 Hillview Avenue-Palo Alto, California. 94304 ESTADOS UNIDOS		
72 INVENTOR (ES)		
Keith A.M. Walker, de nacionalidad británica.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

RESUMEN DE LA INVENCION

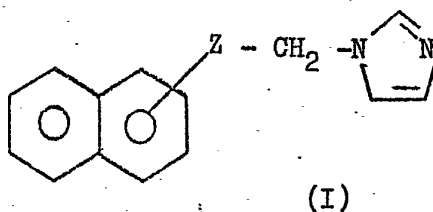
Los compuestos de fórmula



10 donde Z es hidroximetileno o carbonilo y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes anticonvulsivos y antisecretores.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

15 Esta invención se refiere a ciertos derivados de 1-(naftiletíl)imidazol. Más especialmente, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



25 donde Z es hidroximetileno o carbonilo y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de las bases libres de fórmula (I), cuyas sales poseen la actividad farmacológica deseada y no son biológica ni de ninguna otra forma indeseables. Estas sales pueden formarse con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, propiónico, glicólico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, eta-

30

1 nosulfónico, p-toluensulfónico y similares.

Los compuestos de fórmula (I) donde Z es hidroximetileno poseen un centro quiral. Por consiguiente, estos compuestos pueden prepararse en forma ópticamente activa o como mezcla racémica. Salvo indicación en contrario, los compuestos aquí descritos se encuentran todos en la forma racémica. Sin embargo, el alcance de esta invención no se limita a la forma racémica sino que también abarca los isómeros ópticos individuales de los compuestos de la misma.

10 Si se desea, los compuestos de fórmula (I) donde Z es hidroximetileno pueden prepararse en forma ópticamente activa por métodos de resolución convencionales y conocidos, por ejemplo por separación (v.g. cristalización fraccionada) de las sales diastereoméricas formadas por reacción de, por ejemplo, compuestos racémicos de fórmula (I) donde Z es hidroximetileno con un ácido ópticamente activo o por separación de los ésteres diastereoméricos formados por reacción de un alcohol racémico donde Z es hidroximetileno con un ácido ópticamente activo. Son ilustrativos de estos ácidos ópticamente activos las formas ópticamente activas del ácido canfor-10-sulfónico, ácido α -bromocanfor- π -sulfónico, ácido canfórico, ácido metoxiacético, ácido tartárico, ácido málico, ácido diacetiltartárico, ácido pirrolidón-5-carboxílico y similares. Las sales o ésteres diastereoméricos puros separados pueden ser después escindidos por métodos habituales para formar los respectivos isómeros ópticos del compuesto deseado.

25 Los compuestos de fórmula (I) presentan un amplio espectro de actividad relacionada con el sistema nervioso central tal como actividad anticonvulsiva (como se pone de ma-

30

1 nifiesto por el ensayo del agarrotamiento máximo por electro-
choque), actividad anorexigénica, antidepresiva y relajante
muscular así como actividades de otros tipos como inhibición
de la secreción gástrica y actividad antihipertensora.

5 Un aspecto de esta invención se refiere a un método
para el tratamiento y/o la prevención de las convulsiones
en mamíferos, que consiste en administrar una cantidad tera-
péuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una
10 sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mis-
mo. Otro aspecto de esta invención se refiere a composicio-
nes farmacéuticas útiles para el tratamiento y/o prevención
de las convulsiones en mamíferos, que comprende un compuesto
de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamen-
15 te aceptable del mismo en mezcla con un vehículo no tóxico
y farmacéuticamente aceptable. Para esta aplicación, se pre-
fieren especialmente los compuestos de fórmula (I) donde Z
es carbonilo.

20 Todavía otro aspecto de esta invención se refiere a
un método de inhibición de la secreción gástrica en mamífe-
ros, que consiste en administrar una cantidad terapéutica-
mente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal
de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
Todavía otro aspecto de esta invención se refiere a composi-
25 ciones farmacéuticas útiles para inhibir la secreción gástri-
ca en mamíferos, que comprenden un compuesto de fórmula (I)
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable
del mismo, en mezcla con un vehículo no tóxico y farmacéuti-
camente aceptable.

30 En la práctica de los métodos antes descritos de es-
ta invención, se administra una cantidad terapéuticamente

1 efectiva del compuesto de fórmula (I) o de una composición
farmacéutica que lo contenga, por cualquiera de los métodos
habituales y aceptables conocidos en este campo, ya sea in-
dividualmente o en combinación con otro u otros compuestos
5 de esta invención o con otros agentes farmacéuticos. Por lo
tanto, estos compuestos o composiciones pueden administrarse
por vía oral o parenteral, (es decir, intramuscular, subcu-
tánea e intravenosamente) y pueden ser administrados en for-
ma de dosis sólidas o líquidas como tabletas, soluciones,
10 suspensiones y similares, como se describe con más detalle
en lo que sigue. Se prefiere la administración por vía oral.

La administración puede realizarse con una sola dosis
unitaria con terapia continua o en una sola dosis en tera-
pia ad libitum. El método de esta invención puede ser prac-
15 ticado cuando se requiere específicamente el alivio de los
síntomas, es decir, terapéuticamente o como tratamiento con-
tinuo o profiláctico.

A la vista de lo anterior y teniendo en cuenta el gra-
do de gravedad del estado en tratamiento, la edad del pacien-
te, etc., todos ellos factores que pueden ser determinados
20 por experimentación rutinaria por un experto en este campo,
la dosis eficaz de acuerdo con esta invención puede variar
entre amplios límites. En general, una cantidad terapéutica-
mente efectiva como anticonvulsivo oscila aproximadamente en-
25 tre 0,1 y 300 mg/kg de peso corporal al día y preferiblemen-
te entre 1 y unos 100 mg/kg de peso corporal al día. En
otras palabras, para un hombre adulto medio, una cantidad
terapéuticamente efectiva de acuerdo con esto sería, en las
realizaciones preferidas, alrededor de 70 mg a 7 g al día.
30 Una cantidad terapéuticamente efectiva para inhibir la se-

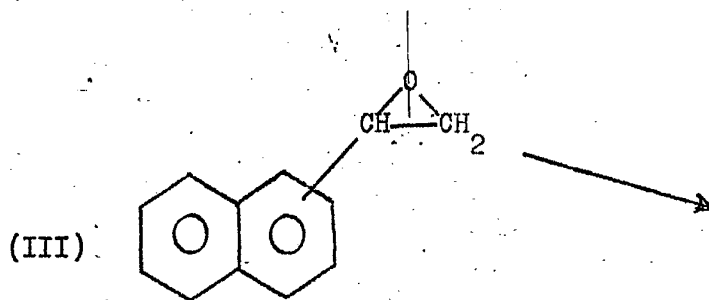
1 creción gástrica oscila aproximadamente entre 0,1 y 300 mg/
kg de peso corporal al día y preferiblemente entre unos 0,25
y unos 100 mg/kg de peso corporal al día. En otras palabras,
5 para un hombre adulto medio, una cantidad terapéuticamente
efectiva de acuerdo con esto sería, en las realizaciones pre-
feridas, alrededor de 18 mg a 7 g al día.

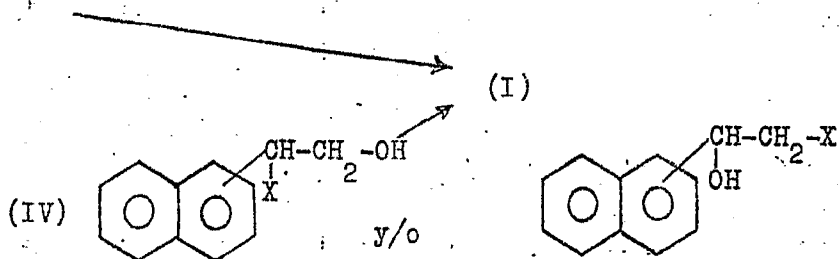
Los vehículos farmacéuticos útiles para preparar las
composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser sólidos o líquidos. Por lo tanto, las composiciones pueden
10 adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos,
formulaciones de liberación prolongada, soluciones, suspen-
siones, elixires y similares. Los vehículos pueden seleccio-
narse entre diversos aceites, entre los que se encuentran
los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por
15 ejemplo aceite de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral,
aceite de sésamo y similares. Los vehículos líquidos preferi-
dos son el agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y
los glicoles, especialmente para las soluciones inyectables.
Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen el almidón,
20 celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta,
arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato magnésico,
estearato sódico, monoestearato de glicerol, cloruro sódico,
leche descremada seca, glicerol, propilenglicol, agua, eta-
nol y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y sus
25 formulaciones están descritos en la obra "Remington's Phar-
maceutical Sciences" por E.W. Martin. En cualquier caso, es-
tas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente
efectiva del compuesto activo junto con una cantidad adecua-
da de vehículo para preparar la dosis adecuada para la admi-
30 nistración apropiada al paciente.

1 Los compuestos de esta invención pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) donde Z es carbonilo pueden prepararse de forma análoga a la descrita en la patente estadounidense 3.717.655 de Godefroi y colaboradores. Este método consiste en hacer reaccionar una halometil-naftil-cetona con imidazol en un disolvente orgánico inerte. Las halometil-naftil-cetonas de partida son compuestos conocidos o pueden prepararse por halogenación de la correspondiente metil-naftil-cetona por métodos conocidos; por ejemplo empleando bromuro cúprico. La preparación de acetonas de fórmula (I) por el método antes descrito puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre -10 y $+40^{\circ}\text{C}$ aproximadamente.

5
10
15 La preparación de los compuestos de fórmula (I) donde Z es hidroximetileno puede realizarse por reducción de la correspondiente cetona o de una sal de adición de ácido de la misma en las condiciones habituales, por ejemplo empleando tetrahidroborato sódico en un disolvente prótico, v.g. metanol, a una temperatura comprendida entre -20 y $+20^{\circ}\text{C}$.

20 Los compuestos de fórmula (I) donde Z es hidroximetileno también pueden prepararse de acuerdo con la siguiente secuencia de reacción:





10

donde el epóxido (III) o la halohidrina (IV) se trata con imidazol y/o una sal metálica alcalina (preferiblemente la sal sódica) del mismo, en un disolvente aprótico polar como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C aproximadamente. El tratamiento del epóxido requiere un mol de imidazol en presencia de 0,05-1 moles de sal de imidazol.

15

El tratamiento de la halohidrina requiere algo más de un mol de sal de imidazol, ya que primero la halohidrina es convertida in situ en el epóxido.

20

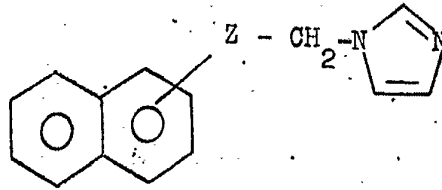
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser aislados como bases libres; sin embargo, como muchos de los compuestos en forma básica son aceites y gomas y/o no solubles en agua, con frecuencia es más conveniente aislar y después caracterizar estos compuestos en forma de sales de adición de ácido. Estas sales se preparan en la forma habitual, es decir, por reacción de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, por ejemplo uno de los ácidos farmacéuticamente aceptables antes descritos. Si se desea, la sal puede convertirse fácilmente en la base libre por tratamiento con una base como carbonato sódico o potásico o hidróxido sódico o potásico.

25

30

En resumen, otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto en forma de base libre de fórmula:

1



5

(I)

donde Z es hidroximetileno o carbonilo, o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento consiste en:

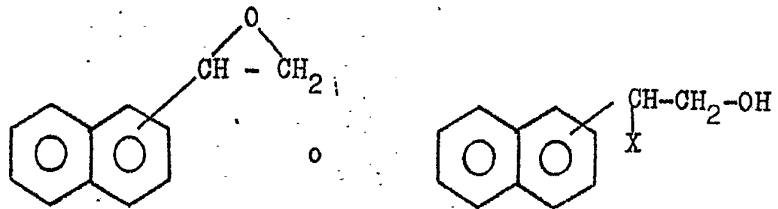
10

(a) preparar un compuesto de fórmula (I) donde Z es carbonilo por reacción de una halometil-naftil-cetona con imidazol o

15

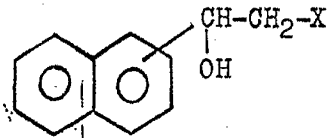
(b) preparar un compuesto de fórmula (I) donde Z es hidroximetileno por reducción de un compuesto de fórmula (I) donde Z es carbonilo o

20



25

y/o



donde X es halógeno, con imidazol y/o una sal metálica alcalina del mismo y

30

(d) opcionalmente convertir la base libre en la correspondiente sal de adición de ácido o

1 (e) opcionalmente convertir la sal de adición de ácido en la correspondiente base libre.

5 La siguiente descripción específica se incluye para permitir a los expertos en este campo comprender más claramente y poner en práctica esta invención. No debe considerarse como limitativa del alcance de la invención sino simplemente como ilustrativa y representativa de la misma.

EJEMPLO 1

10 A una suspensión agitada y enfriada con hielo de 35 g de imidazol en 25 ml de dimetilformamida se añaden 24,9 g de bromometil-2-naftil-cetona. La mezcla se agita durante 2 horas a 0°C y después se deja calentar a la temperatura ambiente agitando durante la noche. Se vierte la solución en agua y el sólido pegajoso resultante se separa por filtración, se lava con agua y se disuelve en benceno. Después 15 la solución bencénica resultante se seca (destilación azeotrópica) para dar 1-(2-naftoilmetil)imidazol que se convierte en su sal de adición de ácido hidrocioruro por adición de cloruro de hidrógeno etéreo hasta que la precipitación es 20 completa. La sal se cristaliza por adición de acetato de etilo y el sólido resultante se recristaliza en metanol/acetona para formar agujas incoloras de hidrocioruro de 1-(2-naftoilmetil)imidazol, p.f. 226-228,5°C (desc.).

EJEMPLO 2

25 A 9,4 g del hidrocioruro de 1-(2-naftoilmetil)imidazol antes obtenido en 200 ml de metanol a 0-5°C se añade, con agitación, un exceso de tetrahidrobórato sódico. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la mezcla de reacción se evapora a sequedad. El residuo resultante se trata 30

1 con 200 ml de agua y el producto que cristaliza se separa
por filtración, se lava con agua y se recrystaliza en acetato
de etilo para dar 1-[2-hidroxi-2-(2-naftil)etil]imidazol
5 en forma de hojillas blanquecinas, p.f. 156-160,5°C (ligera
descomposición).

EJEMPLO 3

10 Se tratan 10,1 g de metil-1-naftil-cetona en 50 ml
de una mezcla 1:1 de cloroformo y acetato de etilo con
26,5 g de bromuro de cobre (II). La mezcla de reacción re-
sultante se calienta a reflujo con intensa agitación hasta
que cesa el desprendimiento de bromuro de hidrógeno. Una
vez completada la reacción, se separa el disolvente, se agre-
ga éter y el bromuro de cobre (I) se separa por filtración.
15 Por evaporación del filtrado a presión reducida se obtiene
bromometil-1-naftil-cetona cruda.

La bromometil-1-naftil-cetona antes obtenida se tra-
ta después por el procedimiento anteriormente descrito en el
Ejemplo 1 para dar 1-(1-naftoilmetil)imidazol que después de
dos recrystalizaciones en benceno forma copos incoloros,
20 p.f. 113,5-117°C.

EJEMPLO 4

25 A 7,0 g del 1-(1-naftoilmetil)imidazol anterior en
50 ml de metanol a 0-5°C se agrega con agitación un exceso
de tetrahidroborato sódico. Después de agitar durante 30 mi-
nutos, se separa el disolvente y el residuo se trata con
agua. El producto se filtra, se lava con agua y se recrista-
liza en acetato de etilo en forma de microcristales blancos
como la nieve de 1-[2-hidroxi-2-(1-naftil)etil]imidazol
30 (5,60 g), p.f. 112,5-115°C (ligera descomposición).

EJEMPLO 5

1
5
Se agrega gota a gota cloruro de hidrógeno etéreo a una solución de 1,0 g de 1-(2-naftoilmetil)imidazol en 100 ml de benceno anhidro hasta que la precipitación es completa. El producto se filtra, se lava con éter, se seca al aire y se recristaliza en metanol/acetona para dar hidroclo-
ruro de 1-(2-naftoilmetil)imidazol, p.f. 226-228,5°C (desc.).

10
15
De forma similar, todos los compuestos de fórmula (I) en forma de base libre pueden convertirse en las sales de adición de ácido por tratamiento con el ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico y similares.

EJEMPLO 6

20
Una suspensión de 1,0 g de hidrocioruro de 1-(2-naftoilmetil)imidazol en 50 ml de éter se agita con un exceso de una solución acuosa diluida de carbonato potásico hasta que la sal se ha disuelto por completo. Después se separa la capa orgánica, se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 1-(2-naftoilmetil)imidazol.

25
De forma similar, las sales de adición de ácido de todos los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes bases libres.

EJEMPLO 7

Ensayo de electrochoque máximo en ratones

30
Este ensayo se realizó de la forma habitual, esencialmente como han descrito Swinyard y colaboradores, J. Pharm.

1 Exp. Ther., Vol. 106, págs. 319-330 (1952).

Unos grupos de 10 ratones macho de la variedad Hilltop ICR, con un peso de 20-30 gramos cada uno, se tratan intraperitonealmente con una solución o suspensión de la droga en solución salina, 15 minutos antes de un electrochoque máximo transcorneal (50 miliamperios, 0,2 segundos). Se observan los ratones para determinar la aparición de extensión tónica, flexión tónica, agarrotamiento clónico y muerte. Un compuesto activo es capaz de antagonizar la aparición de la extensión tónica que se produce inmediatamente después del electrochoque.

Los valores de la DE_{50} (y los límites de confianza al 95 %) son los siguientes:

15	<u>Compuesto</u>	<u>DE_{50}, mg/kg</u> <u>(límites de confianza al 95%)</u>
	1-(2-naftoilmetil)imidazol	23 (20-25)
	1-[2-hidroxi-2-(2-naftil)-etil]imidazol	74 (55-110)
	1-(1-naftoilmetil)imidazol	aproximadamente 60
20	1-[2-hidroxi-2-(1-naftil)-etil]imidazol	37 (32-53)

EJEMPLO 8

Unos grupos de 3 ratones macho ICR, con un peso de 18-24 gramos cada uno, reciben una dosis única de compuesto por vía intraperitoneal. Se emplearon las siguientes dosis: 1, 3, 10, 30, 100, 300 ó 1000 mg/kg. Al cabo de 5 días se determinó la letalidad. Los valores DL_{50} fueron los siguientes:

30

1	Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg)
	1-(2-naftoilmetil)imidazol	100-300
	1-[2-hidroxi-2-(2-naftil)etil]imidazol	300-1000
	1-[2-hidroxi-3-(1-naftil)etil]imidazol	300-1000
5	1-(1-naftoilmetil)imidazol	100-300

EJEMPLO 9

La siguiente composición es ilustrativa de una composición farmacéutica para administración oral que puede prepararse con los compuestos de esta invención, v.g. 1-(2-naftoilmetil)imidazol.

10

	Partes en peso
Compuesto activo	200
Estearato magnésico	3
15 Almidón	30
Lactosa	116
Polivinilpolipirrolidona	3

15

Los ingredientes anteriores se combinan y granulan empleando metanol como disolvente. Después la formulación se seca y se configura en tabletas (que contienen 200 mg de compuesto activo cada uno) con una máquina apropiada.

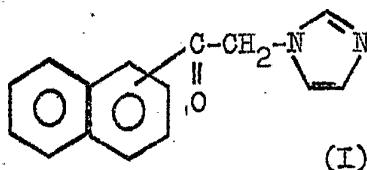
20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25

1.-Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del imidazol de fórmula



30

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable

1 del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza porque consis-
te en:

(a) hacer reaccionar una halometil-naftil-cetona con
imidazol para obtener un compuesto de fórmula (I);

5 (b) opcionalmente, convertir la base libre en la co-
rrespondiente sal de adición de ácido o

(c) opcionalmente, convertir la sal de adición de áci-
do en la correspondiente base libre.

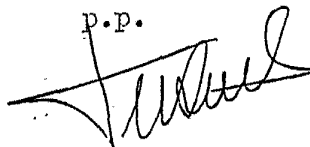
10 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DEL IMIDAZOL.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva, que consta de quince páginas me-
canografiadas.

Madrid, 5 de Diciembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25

30