

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 OCT. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta
(Case IFA. / CA)

PATENTE DE INTRODUCCION

10	ES	11	NUMERO	10	A3
		21	468003		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			18 MAR. 1978		

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			C07D//A61K

64	TITULO DE LA INVENCIÓN
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-P.CLOROFENIL-5-METILIMIDAZOL"

66	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
	patente francesa número 76 14381 del 13 de Mayo de 1.976

71	SOLICITANTE (S)
	FARMATIS, S.r.l.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Corso Europa, 5 MILANO (Italia)

72	INVENTOR (ES)

73	TITULAR (ES)
	FARMATIS, S.r.l.

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

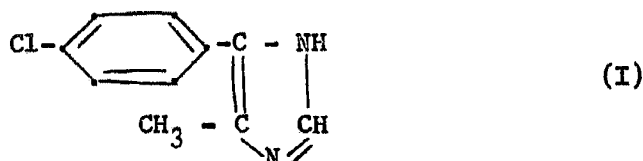
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo compuesto imidazólico, al procedimiento preferido para su preparación y a las composiciones terapéuticas que lo contienen en calidad de principio activo.

5.

Mas concretamente el invento se refiere al compuesto 4-p,clorofenil-5-metilimidazol de la fórmula

10.



15.

y sus sales de adición de ácido.

Se han preparado ya compuestos imidazólicos de este tipo (Tetrahedron Letters N^o 3, págs. 265-269, 1967), pero hasta ahora no se ha preparado el compuesto (I) o aún se ha sugerido que este compuesto (o los compuestos de la misma clase) puedan ser utilizados en la terapia humana.

20.

Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que el compuesto (I) posee fuerte actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética (que en muchos casos es considerablemente mayor que la de los mejores compuestos antiinflamatorios-analgésicos no esteroi-

25.

des que se encuentran actualmente en el comercio. Por consiguiente el nuevo compuesto puede utilizarse en todos los campos de la terapia humana en donde se aplican los agentes antiinflamatorios, analgésicos

30.

y antipiréticos, y faculta la obtención de resultados que son superiores a los obtenibles con los productos conocidos pertenecientes a la misma clase de farmacos.

5. Se ha descubierto también que el procedimiento mas apropiado para preparar económicamente el compuesto (I) sobre una base industrial consiste, esencialmente, en hacer reaccionar p.clorobenzoil-metil-carbinol con formato amónico o formamida.

10. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, sin disolventes, calentando la mezcla reaccional durante varias horas a 170-190°C. La formamida o el formato amónico se encuentran siempre en gran exceso con respecto al carbinol.

15. Una vez terminada la reacción se vierte la mezcla reaccional en agua y se separan los productos puros de la solución acuosa.

Para mayor claridad la preparación del nuevo compuesto 4-p.clorofenil-5-metilimidazol se ilustra en el ejemplo siguiente de preparación según una de sus modalidades preferidas, aunque sin limitación.

20. EJEMPLO

Se calienta durante 6 horas a 180°C 120 g de formato amónico y 50 g de p.clorobenzoil-metil-carbino.

25. Después de este tiempo se completa la reacción y se vierte la mezcla reaccional en agua.

La solución acuosa se acidifica, se purifica con carbón activado y se filtra en caliente.

30. Se precipita el 4-p.clorofenil-5-metilimidazol mediante tratamiento con una base alcalina o

amonio, y puede purificarse adicionalmente mediante cristalización en etanol;

La base pura tiene un punto de fusión de 198°C, mientras que el clorhidrato tiene un punto de fusión de 217°C.

5.

La actividad del nuevo compuesto se ha estudiado y determinado a través de un gran número de pruebas farmacológicas, siempre llevadas a cabo en comparación con fármacos conocidos.

10.

Las pruebas farmacológicas pueden agruparse esencialmente como sigue:

1 - Actividad antiedematosa

2 - Actividad analgésica

3 - Actividad antipirética

15.

4 - Actividad neurofarmacológica

5 - Actividad sobre el sistema cardiovascular y respiratorio.

De la enorme cantidad de datos recogidos solo se ofrecen a continuación los más significativos para ilustrar la sorprendente actividad del nuevo compuesto de conformidad con el invento.

20.

Este compuesto, para simplificar, se denomina a continuación clorofenazol.

1 - Estudio de la actividad antiedematosa

a) Edema por carragaen

25.

Se utilizó solución fisiológica al 1% de carragaen.

Se utilizaron ratas de la raza Wistar-Roux-Ocefa con un peso de 150 ± 30 g.

Los fármacos se suspendieron en carboximetilcelulosa al 1% o se disolvieron en agua destilada y se administraron

30.

por vía oral una hora antes del agente inflamatorio en un volumen de 0,5 cc/100 g. El carragaen se adminis-

5. tró subcutáneamente en la región subplanetaria de una de las patas posteriores. El volumen de la pata se midió en principio platismográficamente y luego al cabo de 1½ h, 3 h y 5 h después de la administración del carragaen. Una unidad de inflamación se definió como el desplazamiento de 0,01 cc de Hg.
- El edema se evaluó como la diferencia en volumen de la pata posterior antes y después del carragaen.
- La DE 50 se calculó con el método probits y gráficamente
10. los farmacos comparativos utilizados fueron fenilbutazona y ácido niflúmico,.
- El clorofenazol demostró ser mas activo que la fenilbutazona, solo ligeramente mas activo que el ácido niflúmico pero mucho menos tóxico que éste último.
15. La actividad manifestada por el clorofenazol en la 3ª y 5ª hora fue de particular interés y posiblemente relacionada a la inhibición de las prostaglandinas (tablas 1 - 2).

TABLA 1

20.

Productos	Dosis mg/kg	Número de ratas	Tiempo en horas		
			1,5 '	3 '	5
Testigos		22	33	62	75
25. Clorofenazol	10	18	15	35	58
Clorofenazol	20	18	15	29	44
Clorofenazol	40	18	15	23	42
Testigos		12	30	81	100
Fenilbutazona	10	12	28	65	88
30. Fenilbutazona	20	12	26	59	74
Fenilbutazona	40	12	24	51	73

Testigos		12	37	88	100
Acido niflúmico	10	12	25	51	80
Acido niflúmico	20	12	20	35	56
Acido niflúmico	40	12	18	33	49

5.

Volumen Δ = volumen de la pata inflamada en el tiempo T_x
 (1,5; 3,5) - volumen de la misma pata antes
 de la inflamación en el tiempo T_0 .

Las cifras representan los volúmenes Δ para la pata
 inflamada en unidades de inflamación plastismográficas
 10. (UIP). 1 UIP = 0,01 cc de Hg.

TABLA 2

Productos	DE 50 mg/kg	DL 50 mg/kg	IT DL 50 / DE 50
Clorofenazol	7	515	73,60
Fenilbutazona	15	351	23,40
Acido niflúmico	7	30	11,40

15.

20.

b) Edema por carragaen en ratas adrenoprivadas
 para evaluar si la actividad del clorofenazol sobre
 el edema por carragaen estuvo influenciada por la
 estimulación de los suprarrenales, se llevaron a cabo
 25. experimentos con ratas suprarrenectomizadas. Se compa-
 raron también ratas normales con ratas flasamente operadas
 para evaluar la influencia del trauma operativo.
 puede llegarse a la conclusión que la actividad del
 clorofenazol es independiente de la corteza suprarrenal
 30. (Tabla 3).

TABLA 3

Productos	Dosis mg/kg	Número de ratas	Tiempo de lectura en horas		
			1,5	3	5
5. Ratas testigo normales		7	26	73	75
10. Ratas normales con - clorofenazol	10	18	15	35	58
	20	18	15	29	44
	40	18	15	23	42
Ratas falsamente operadas		7	23	72	74
Ratas adrenaoprivadas		7	25	45	66
15. Ratas adrenaoprivadas con clorofenazol	10	10	22	27	55
	20	10	16	18	45
	40	10	13	20	39
Ratas adrenaoprivadas con ácido niflámico	10	7	25	34	---
	20	7	20	24	---
	40	7	19	30	---
20.					

c) Edema pulmonar por carragaen

utilizando el método Sancilio (Sancilio F.L., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 168, 199 (1969); Sancilio L.F. Rodríguez R., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 123, 707 (1969); Sancilio L.F. Lawrence F., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 127, 597 (1968)), se indujo irritación pulmonar en ratas wistar-Roux-Ocefa y se midió la capacidad del clorofenol y de otros farmacos para prevenir la producción de exudado pleural. Se inyectó en la pleura 5 cc de una solución de carragaen al 0,025% y azul de Evans al 0,075%.

La actividad del clorofenazol, mepirazol y fenilbutazona se evaluó a partir de la cantidad de exudado presente en la cavidad pleural al cabo de 1 y 6 horas.

El clorofenazol y la fenilbutazona son significativamente activos (Tabla 4.)

5.

TABLA 4

Productos	Dosis mg/kg	Número de ratas	cc de exudado
10. Testigos	0	20	4,65
Clorofenazol	30	20	3,11
Fenilbutazona	30	20	3,12
Mepirazol	30	20	4,38

15.

2 - Estudio de la actividad analgésica

a) Estiramiento por ácido acético (estímulo químico)

Se utilizó por grupo 12 ratones de ambos sexos, raza Rockland-Roux-O cefa de peso 23-25 g. Los fármacos se administraron oralmente 30 minutos antes de la

20.

inyección intraperitoneal de 0,1 cc/10 g de ácido acético al 0,6%. Se observaron los animales durante 20 minutos apreciando el número de estirones. Los

resultados se expresaron como el % de inhibición de

25.

los estirones. El clorofenazol mostró una actividad analgésica muy buena decididamente mejor que la de la clonixina (Tabla 5) y mepirazol (Figura 1).

En la figura 1 la curva 1^a se refiere al mepirazol

(76 mg/kg), la curva 2^a al mepirazol (38 mg/kg), la

curva 3^a al clorofenazol (38 mg/kg) y la curva 4^a a

30.

los testigos. Las curvas proporcionan la variación de la temperatura con el tiempo sobre la temperatura de base.

TABLA 5

Productos	Dosis mg/kg	Número de ratas	Números de es- tirones/20 min.	efecto %
5. Testigos		48	85	0
Clorofenazol	21,3	24	70	18
	33,0	24	49	42
	51,0	24	29	66
10. Clonixina	27,2	24	90	0
	42,0	24	52	39
	64,9	24	40	53

b) Método de la placa caliente (estímulo térmico)

15. Este se basa en el tiempo (segundos que tarda el ratón en apartar sus patas de una placa calentada a 56°C. Se utilizaron ratones macho con un peso de 25 a 27 g, preseleccionados de modo que todos reaccionaran en un tiempo inferior a 20 segundos.
20. El tiempo de la reacción se midió 15, 30 y 60 minutos después de la administración de los fármacos. El clorofenazol se ensayó oralmente y subcutáneamente, tanto solo como asociado con clorhidrato de morfina.
25. La administración oral de 50 mg/kg de clorofenazol prolonga significativamente el tiempo de reacción con respecto a los ratones testigo. Por consiguiente puede establecerse que la analgesia producida por el clorofenazol es no solo de origen periférico (como lo demuestra la prueba sobre el estiramiento por ácido acético) sino que implica la participación de un mecanismo central (esto se confirma también por el aumento
- 30.

evidente ejercido por el farmaco sobre analgesia de morfina). (Figuras 2 y 3).

5. En la figura 2 la curva 1 se refiere al clorofenazol (50 mg/kg), la curva 2 a la morfina (5 mg/kg) y la curva 3 a la morfina + clorofenazol (5 mg/kg + 5 mg/kg de morfina). En la figura 3 las curvas 1 se refiere al clorofenazol (50 mg/kg), las curvas 2 a la morfina (5 mg/kg), las curvas 3 a morfina + clorofenazol (5 mg/kg + 25 mg/kg respectivamente), las curvas 4 se refieren a morfina + clorofenazol (5 mg/kg + 50 mg/kg respectivamente). El primer juego de curvas se refieren a observaciones efectuadas al cabo de 15 minutos a partir de la administración de los farmacos, el segundo juego se refiere a observaciones efectuadas después de 30 minutos y el tercer juego se refiere a observaciones efectuadas después de 60 minutos.

3 - Estudio de la actividad antipirética

20. Estos fueron los primeros estudios en el conejo, utilizando 6 conejos albinos machos de 3-3,5 kg por grupo, convertidos en hipertérmicos mediante la inyección i.v. de 0,5 cc/kg de un lisato de *Neisseria perflava*. La temperatura rectal se determinó mediante termopares cada 60 minutos durante 3 horas. La diferencia de la temperatura se calculó entre la máxima elevación y la temperatura básica cada vez. El farmaco se administró por vía oral. El clorofenazol protege claramente los animales del aumento de la temperatura.

25. Luego se midió en la rata utilizando 10 animales de la raza Wistar por grupo, pesando 170-200 g, convertidos en hipertérmicos mediante la inyección subcutánea de una suspensión de levadura de cerveza al 10% en

30.

agua destilada.

Los compuestos se administraron por vía oral 60 minutos después de la inducción de fiebre en dosis iguales a $1/10$ de la DL_{50} . Las lecturas se tomaron a intervalos de 30 minutos durante 5 horas. La actividad del clorofenazol como antipirético y su superioridad sobre la fenilbutazona son evidentes a partir de la figura 4, en donde la curva I se refiere a los testigos, la curva II a la fenilbutazona (35 mg/kg), la curva III al clorofenazol (50 mg/kg).

4 - Estudios neurofarmacológicos

a) Actividad sobre el sueño por barbituratos

Se administró pentobarbital sódico i.p. con una dosis de 40 mg/kg a ratas wistar-cefa de 80-90 g. La pérdida del reflejo de enderezamiento se tomó para indicar el comienzo del sueño. La clorofenazona se administró oralmente con una dosis de $1/10$ de la DL_{50} . Se midió el tiempo de inducción y la duración del sueño. El clorofenazol mejora el sueño por barbituratos (tabla 6).

TABLA 6

Producto	Dosis mg/kg	Tiempo de inducción en minutos	Tiempo dormido en minutos
pentobarbital sódico	40	4,4	49,1
Clorofenazol	51,5	2,9	65,2
pentobarbital sódico	20		

b) Actividad anticonvulsiva

Se utilizaron ratones Rockland -cefa de ambos sexos con un peso de 22 ± 3 g y en ayunas durante 16 horas. Los agentes convulsivos se administraron i.p.

5. en dosis de 2 mg/kg de sulfato de estrictina y 110 mg/kg de cardiazol.

Esto no modifica el cuadro de la muerte convulsiva sino que conduce a un notable alargamiento del período premortal (Tabla 7).

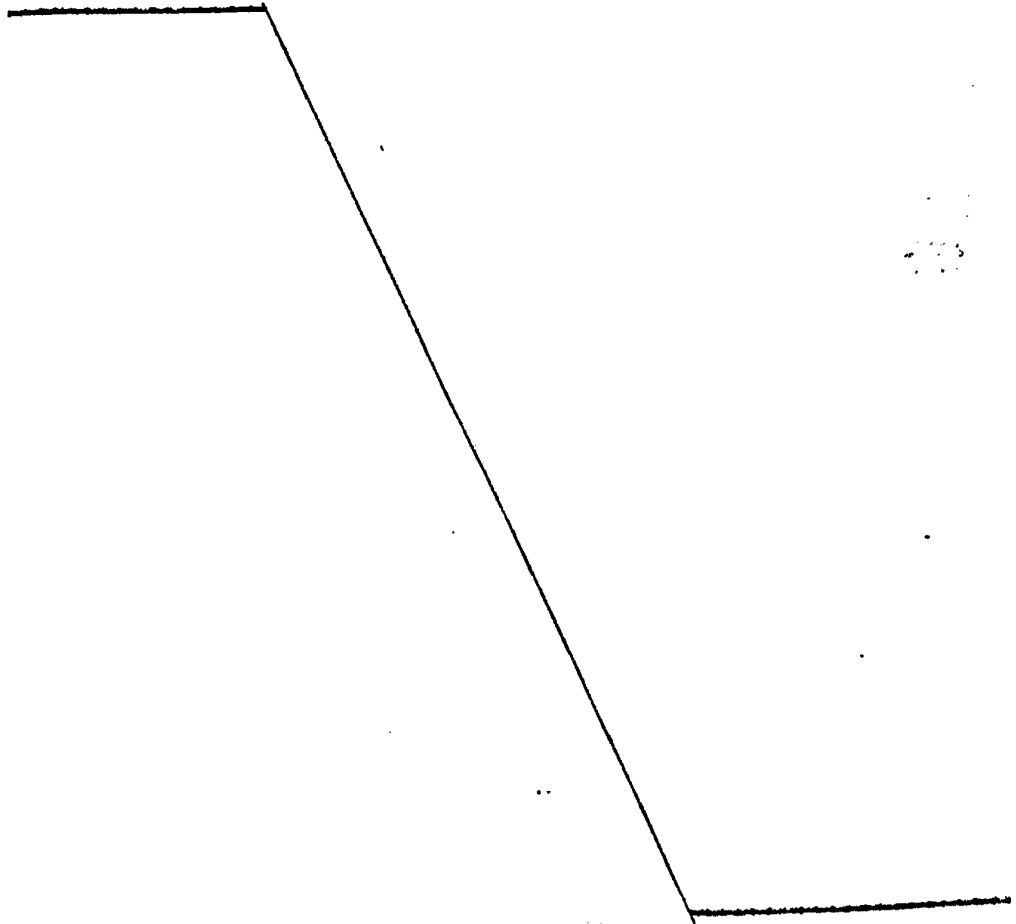


TABLA 7

Protección de convulsivo

Dosis en mg/kg de clorofe- nazol	C A R D I A Z O L E						
	15'		30'		90'		
5.	0	7,90	5,30	7,90	5,30	7,90	5,30
	50	6,23	6,70	10,80	8,30	8,10	7,0
	100	9,90	8,90	13,00	26,40	28,70	20,00
10.	200	-	9,02	-	27,30	-	30,10

TABLA 7 (continuación)

Protección de convulsivo

Dosis en mg/kg de clorofe- nazol	S T R Y C H N I N E						
	15'		30'		90'		
15.	0	7,01	4,8	7,1	4,8	7,1	4,8
	50	7,0	7,4	12,8	12,6	8,7	13,8
	100	11,7	19,5	11,3	13,8	9,5	11,5
25.	200	28,6	18,3	12,8	16,0	18,2	21,0

5 - Actividad sobre el sistema cardiovascular y respiratorio

Se utilizaron perros machos con un peso de 10-14 Kg, anestesiados con pentobarbital sódico en dosis de 30 mg/kg administradas i.v. Se registró lo siguiente: la presión arterial (con un manómetro de Hg) respiración (con un tambor Marey), oclusión carótida, y la respuesta a noradrenalina, acetilcolina, histamina, atropina y piribenzamina.

5. La rápida administración i.v. de clorofenazol con una dosis de 10 mg/kg induce una súbita hipotensión transitoria (no superior a 2 min.) de 42 mm de Hg, que no se anula con atropina o con antihistaminas. La respuesta a noradrenalina, acetilcolina y el reflejo carótido no se modifican con el fármaco. Acompañando la hipotensión se encuentra el clásico reflejo respuesta de aumento de la ventilación pulmonar. El efecto hipotensor transitorio tiene un posible mecanismo periférico en la vasodilatación.

TOXICOLOGIA

1 - Toxicidad aguda

20. a) Rata y ratón

DL₅₀ y L.F. (mg/kg)

	Rata	Ratón
25. i.p.	135 (116-157)	175 (166-185)
os	515 (415-639)	534 (524-545)

La muerte estuvo precedida de una reducción de la motilidad espontánea, sedación, hipotermia, parálisis.

30. b) Conejo: mediante inyección intravenosa DL₁₀₀ = 55 mg/kg
El cuadro final se caracteriza por marcada hipotonía

muscular, un estado casi catatónico y muerte por parálisis respiratoria.

c)perro: similar sintomatología. $DL_{100} = 50 \text{ mg/kg}$

2 - Toxicidad crónica

5. Se utilizaron ratas de ambos sexos con un peso de 70-90 g, divididas en grupos de 30 animales (15 machos y 15 hembras) hasta un total de 345 animales. Se administró clorofenazol y fenilbutazona (farmaco de referencia) por vía oral y durante y período de 60 días en dosis de 30-60 mg/kg de clorofenazol y 10. 80-160 mg/kg de fenilbutazona (primer experimento) y durante un período de 5 meses en dosis de 6-12 mg/kg de clorofenazol y 16 mg/kg de fenilbutazona (segundo experimento).
15. Los parámetros siguientes se determinaron periódicamente: Comportamiento, estado general, consumo de alimentos, peso general, número de hematies, número de leucocitos, fórmula leucocitaria, hemoglobina, hematocrito, valor globular, total de proteínas, glicemia, azotemia, colesterol, total de lípidos, triglicéridos, 20. creatina, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, análisis de orina. Al final del experimento se sacrificaron los animales, se observó su estado general y se pesaron los órganos siguientes: hígado, bazo, riñones, supranemos, ovarios 25. y testículos, pulmones, corazón y estómago. Resultados del primer experimento: No existe diferencia entre los animales testigos y los animales tratados con respecto a las curvas de crecimiento. La dosis de 80 y 60 mg/kg son significantes 30. para azotemia en ratas macho con respecto a los animales testigo. Las dosis de fenilbutazona de 160 mg/kg son

altamente significantes para el total de lípidos son respecto a los animales testigos, e igual para el colesterol con dosis mayores de clorofenazol y fenilbutazona.

5. La caída en proteínas con 160 mg/kg de fenilbutazona es significativa. El cuadro es poco diferente en las hembras. En el caso de los machos el peso del hígado aumentó en todos los grupos tratados. El peso de los riñones aumentó también notablemente para dosis de 160 mg/kg de fenilbutazona.
10. Con respecto al aspecto del estómago, éste estuvo contraído y pálido con fenilbutazona y distendido y rosado con clorofenazol. En ningún caso existieron úlceras macroscópicas. En ningún caso existió variación en el cuadro hemático.
15. Resultados del segundo experimento: Al cabo de 5 meses de tratamiento las ratas macho mostraron notable alteración en glicemia, con 16 mg/kg de fenilbutazona, y en colesterol con 6 mg/kg de clorofenazol. Este último dato no se confirmó con la dosis superior.
20. Todos los demás parámetros estuvieron dentro de los límites corrientes. Para ratas hembra se obtuvieron valores notables de triglicérido con 16 mg/kg de fenilbutazona y un pequeño aumento en glicemia con 12 mg/kg de clorofenazol.
25. No existieron variaciones notables en los valores hematológicos o peso de los órganos.
30. A partir de los datos que preceden resulta evidente que el clorofenazol es un potente agente analgésico antiinflamatorio, decididamente mejor que la fenilbutazona, ácido niflúmico, clonixina o mepirazol.

En adición, los valores de toxicidad aguda y, aún también, el índice terapéutico se encuentran claramente en exceso con respecto a los de la fenilbutazona.

Los resultados farmacológicos se han confirmado por completo en la terapia humana.

5. El nuevo producto puede administrarse por vía oral o puede inyectarse.

Por vía oral se prefiere la administración en forma de pastillas conteniendo la base libre o una de sus sales con un ácido aceptable terapéuticamente, mezclado con los diluyentes inertes farmacéuticos usuales y auxiliares.

10. Las formas inyectables se preparan, de preferencia, en forma de solución acuosa de una sal soluble y terapéuticamente aceptable.

15.

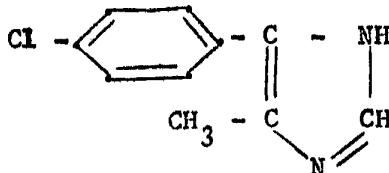
= . =

NOTA

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

20. 1.- procedimiento para la preparación de 4-p.clorofenil-5-metilimidazol, de la fórmula

25.



30.

caracterizado porque se hace reaccionar p.clorobenzoil-metil-carbinol con formamida o formato amónico a elevada temperatura.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la formamida o el formato amónico participa en la reacción en exceso con respecto al carbino.

5. 3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta la masa reaccional a una temperatura comprendida entre 170 y 190°C durante varias horas.

10. 4.- Procedimiento para la preparación de 4-p.clorofenil-5-metilimidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 de Marzo de 1.978

P.a.

JAME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO

Im

COS IFR.1/CA

FIG. 1

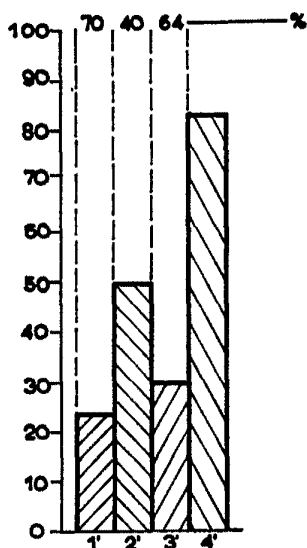


FIG. 2

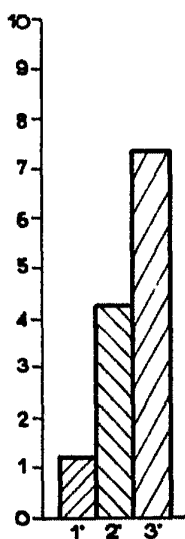
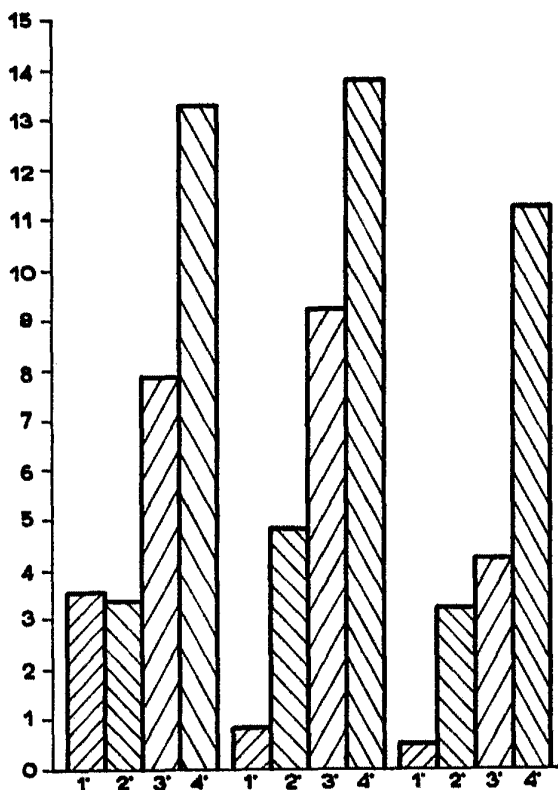


FIG. 3



Madrid, a 18 MAR. 1978

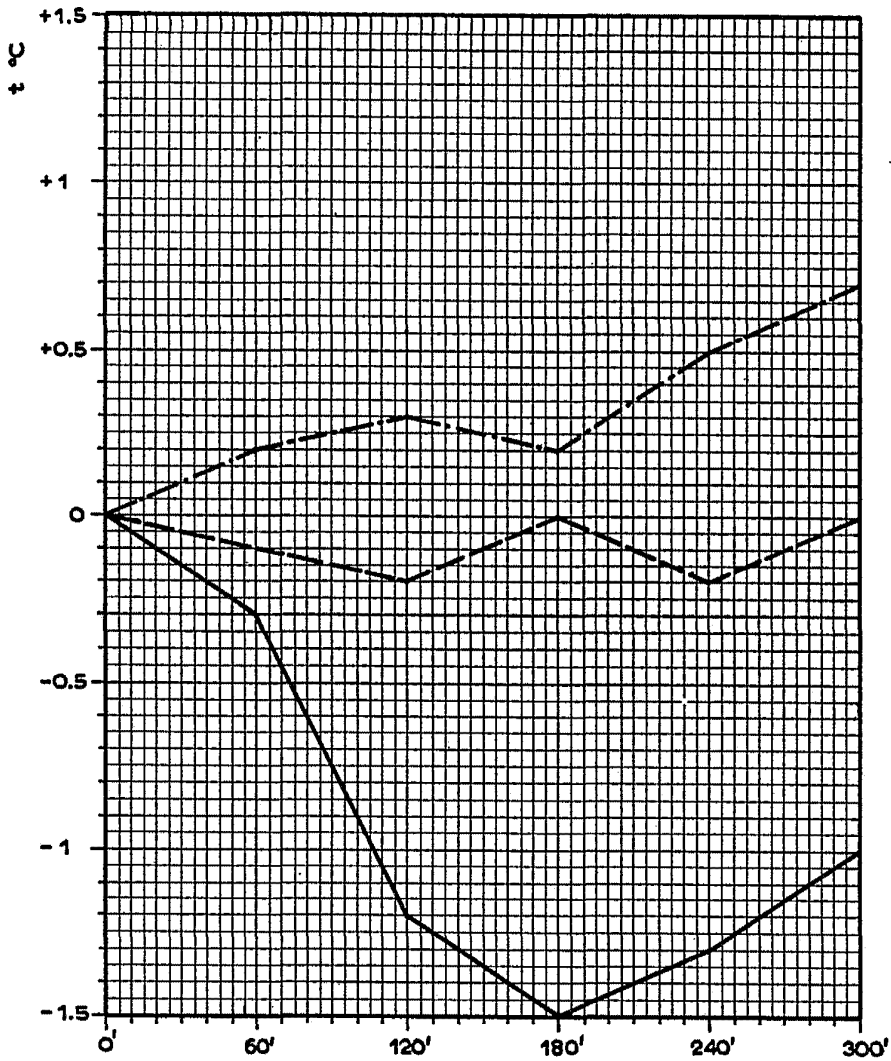
p.o.

JAIME ISERN

p. p.

cas IFA.1/CA

FIG. 4



Madrid, a 18 MAR. 1978

p.o.

JAME ISERN

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO