



P A T E N T E

D E

279286

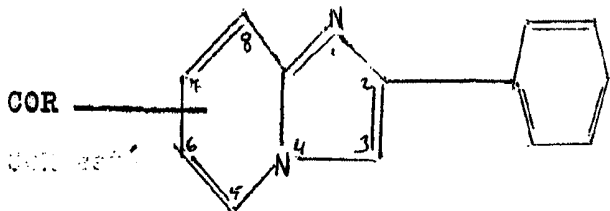
I N V E N C I O N

por "PERFECCIONAMIENTOS EN, O RELATIVOS A, DERIVADOS DE PIRIDINA", a favor de la firma italiana S I M E S, S.p.A., domiciliada en MILAN (Italia), "Via Bellerio, nº 41".

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a perfeccionamientos en, o relativos a, derivados de piridina, y trata del procedimiento para su producción y de las composiciones terapéuticas que contienen los nuevos derivados de piridina.

5. De acuerdo con una forma de la presente invención hay previsto un nuevo compuesto que tiene la fórmula general (I):



(I), en la que

10.

COR está, o en la posición 6 o en la posición 7 del anillo imidazo-(1,2- α)pirido, y R es alcoxi-amino, alcoxi, alquil-amino-alcoxi o dialquilaminoalcoxi; o un anillo cíclico o heterocíclico conteniendo nitrógeno o libre de nitrógeno enlazado a la función CO a través de un puente de oxígeno; o un

15.



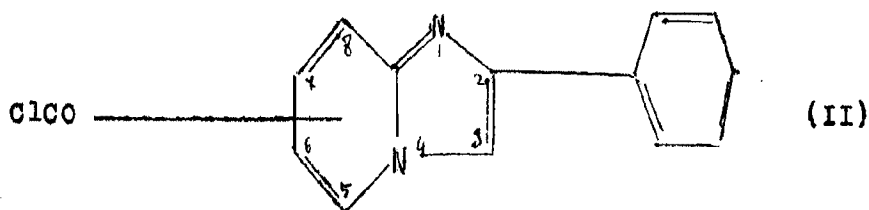
279286

radical amino que puede ser sustituido por uno o más grupos alquíl o alquilaminoalquíl más bajos, o un radical que es parte de un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno. El nuevo compuesto (I) puede estar en forma de sal de ácido mineral o sal de ácido orgánico del mismo.

5.

De acuerdo con una segunda forma de la presente invención hay provisto un método para la preparación de derivados de piridina que tienen la fórmula general (I), en la que R tiene el mismo significado anterior, la cual comprende reacción en éter de la fórmula (II),

10.



15.

en la que ClCO está en la posición 6 o en la posición 7 del anillo imidazo-(1,2- α)-pirido, con el correspondiente alcohol o aminoalcohol alifático o heterocíclico, o amoniaco, o amina alifática o heterocíclica, en presencia o ausencia de un disolvente y/o un cloruro de hidrógeno aceptante, a

20.

una temperatura entre 0 y 100°C. Puede ser usado un disolvente que comprende un hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, tolueno o xileno. Puede ser usado un aceptante de cloruro de hidrógeno que comprende una base terciaria orgánica por ejemplo, trietilamina o piridina. En una forma del

25.

método se usa un exceso de compuesto básico para servir a la vez como un componente de la reacción y un aceptante de cloruro de hidrógeno. El método puede incluir la ulterior fase de formar una sal ácida del compuesto (I) mediante tratamiento con un ácido mineral o un ácido orgánico, por ejemplo

30.

para obtener el hidrocloreto, sulfato o tartrato. Tales



279286

sales pueden ser convertidas en las correspondientes bases por tratamiento con carbonatos, bicarbonatos o hidróxidos de metal álcali o alcalino terroso.

5. Los nuevos compuestos antes mencionados que tienen la fórmula general (I) son de interés general farmacológico y terapéutico.

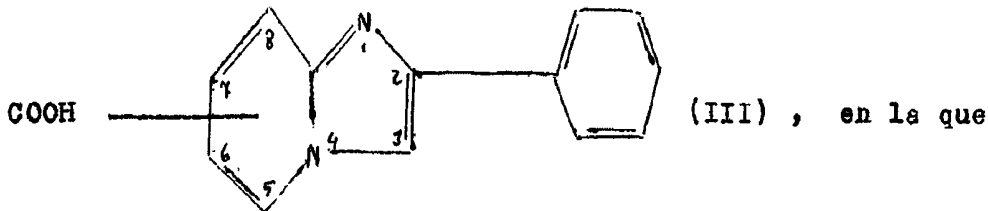
10. Algunos de estos nuevos compuestos (I) muestran una acción diurética y no son tóxicos en una significación alguna importante. Mediante el uso de estos nuevos compuestos que tienen una acción diurética, puede ser llevada a cabo una alta diuresis y una alta eliminación de sodio y cloruros, mientras que la eliminación de potasio en general no tiene lugar. Los nuevos compuestos (I) pueden ser administrados por vía oral en tabletas o capsulas en una mezcla con adecuados materiales de relleno, tales como lactosa, almidón, talco. También pueden ser los compuestos incorporados en sustancias, como manteca de cacao, aceites hidrogenados, glicol polietileno para la preparación de supositorios para administración rectal. Cuando se preparan los compuestos en la forma de sus sales pueden también ser disueltos en agua para la preparación de ampollas para inyecciones intramusculares o intravenosas. También los nuevos compuestos (I) pueden ser administrados juntos con otras sustancias de actividad terapéutica para aumentar su actividad o extender su campo de acción. Particularmente los nuevos compuestos (I) pueden ser asociados con alcaloides sintéticos de rauwolfia para el tratamiento de hipertensión.

20. De acuerdo con una tercer forma de la presente invención, hay provisto un nuevo compuesto que tiene la fórmula general
30. (II) o el hidrocloreuro del mismo, el cual comprende reaccio-



279286

nar un ácido de la fórmula (III)



10.

COOH está en la posición 6 o en la posición 7 del anillo imidazo-(1,2- α)-pirido, con cloruro tionil en la presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte. Puede ser usado un disolvente que comprende benceno, tetracloruro de carbono o cloroformo.

15.

Varias realizaciones de la presente invención serán ahora descritas mediante los siguientes ejemplos que son ilustrativos solamente y no limitan el alcance de la invención a ellos. En los ejemplos, las temperaturas se dan en grados centígrados.

Ejemplo 1.

Cloruro ácido de 2-fenilimidazo(1,2- α)piridino-6-carboxílico (hidrocloruro).

20.

30 g. de ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico se suspenden en una mezcla de 50 ml. de cloruro tionil y 300 ml. de benceno. La suspensión es refluja durante 3 horas, enfriada, filtrada, lavada con benceno anhidro y secada al vacío. El cloruro ácido 2-fenilimidazo(1,2- α)piridino-6-carboxílico (hidrocloruro) así obtenido se descompone a 240°.

25.

Ejemplo 2.

Cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico (hidrocloruro).

30.

Cuando se emplea en lugar del ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico del ejemplo 1, el ácido 2-fenil-



279286

imidazo(1,2- α)piridino-7-carboxílico, se obtiene el cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico que funde a los 223° (descomposición).

Ejemplo 3.

5. amida ácida de 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico.

10 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico (hidrocloruro) se añaden a 100 ml. de amoníaco (10%); después de 20 minutos se filtra la solución y se lava con agua. La amida ácida 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico así obtenida tiene un punto de fusión a 259-260°.

Una muestra cristalizada desde alcohol isopropil muestra un punto de fusión de 263 - 265°.

15. Ejemplo 4.

Amida ácida 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico

Si en lugar del cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico (hidrocloruro) usado en el Ejemplo 3, se emplea cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico, la amida ácida obtenida 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico tiene punto de fusión de 251-253°.

20.

Ejemplo 5.

Amida dietil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico.

25.

10 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico (hidrocloruro) son suspendidos en 100 ml. de piridina anhidra. Se añaden bajo agitación, que continúa por una hora a la temperatura ambiente, 4,5 ml. de amina dietil anhidra. Después se calienta la solución durante 2 horas en baño de María.

30.



279286

La mayor parte de piridina es evaporada bajo vacío. El residuo es extraído con agua, seguidamente tratado con amoníaco y repetidamente extraído con cloroformo.

5. Los extractos de cloroformo son lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados a sequedad.

10. El residuo aceitoso cristaliza en extracción con una pequeña cantidad de éter. El residuo es filtrado y recristalizado desde alcohol-agua. La amida dietil ácida 2-fenilimidazo(1,2- α)piridino-6-carboxílico así obtenida muestra un punto de fusión de 97 - 98°.

Ejemplo 6.

Amida dietil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico.

15. Si en el Ejemplo 5 en lugar del cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-6-carboxílico (hidrocloruro), se usa el cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico (hidrocloruro) se prepara la amida dietil ácida cruda 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico.

20. Este compuesto es disuelto en acetona y es añadido a una cantidad equivalente de ácido sulfúrico. Así se obtiene el sulfato, con punto de fusión a 188 - 189° ($C_{18}H_{19}N_3O \cdot H_2SO_4$).

Ejemplo 7.

Amida dimetil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico.

25. 13 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α)piridino-7-carboxílico (hidrocloruro) son suspendidos en 100 ml. de benceno anhidro. Se agrega bajo agitación una solución conteniendo 4 g. de amina dimetil anhidra en 10ml. de benceno anhidro.

30. Después de 2 horas es filtrada, lavada con éter de pe-



1288 16 JUL

tróleo y secada al vacío. El compuesto es lavado con amoniacco al 5% y es recrystalizado desde una mezcla alcohol-agua. La amida dimetil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico así obtenida muestra un punto de fusión de 194-195°.

Ejemplo 8.

Amida n-propil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico.

10. 12 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico (hidrocloruro) son suspendidos en 100 ml. de benceno anhidro.

15. Se añaden bajo agitación 5 g. de amina n-propil a 20 ml. de benceno anhidro. Seguidamente la solución es refluja durante 3 horas, enfriada y se agrega cloruro de hidrógeno/alcohol de suerte que la solución se vuelve acidificada. El precipitado es filtrado fuera, lavado con éter de petróleo y secado.

20. El compuesto es suspendido en amoniacco al 5%. La amida n-propil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico es filtrada fuera, secada y recrystalizada desde acetato etil. Punto de fusión 231 - 235°.

Ejemplo 9.

Amida etil amina dietil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico.

25. 11 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico (hidrocloruro) son suspendidos en 100 ml. de piridina anhidra. Se agregan a la solución, con agitación 5 g. de amina N,N-dietiletileno. Se continúa la agitación durante media hora a la temperatura ambiente. Se continúa después por 2 horas bajo ebullición en el baño de Maria.

30.

15 JUL 1950



La solución es enfriada, el precipitado es filtrado fuera y lavado con acetona.

El compuesto es disuelto en agua y tratado con amoníaco. La base así precipitada es filtrada fuera y secada. En cristalización desde ligroin-benceno se obtiene la amino etil amino dietil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico. Punto de fusión 170 - 171°.

5.

EJEMPLO 10.

Amida etil amino dietil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico.

10.

Si en el Ejemplo 9 en lugar del cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico (hidrocloruro) se usa el cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico (hidrocloruro), se prepara la amida etil amino dietil ácida cruda 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico.

15.

La base es disuelta en acetona y tratada con cloruro de hidrógeno alcohólico. El dihidrocloruro es filtrado fuera y recristalizado desde alcohol-éter. Punto de fusión 244-247°.

Ejemplo 11.

Piperidina ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico.

20.

13,5 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico (hidrocloruro) son suspendidos en 100 ml. de benceno anhidro. Se agregan bajo agitación 8 g. de piperidina siendo la solución refluja por 2 horas, enfriada, se agrega cloruro de hidrógeno y después de esto se filtra y seca. El compuesto es suspendido en amoníaco al 5%, filtrado, lavado con agua y secado. Es recristalizado desde metanol y se obtiene así la piperidina ácida de N-2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico. Punto de fusión 287 - 288°.

25.

30.



171286

Ejemplo 12.

Amida n-hexil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico.

5. En lugar de la piperidina del Ejemplo 11, se usa una cantidad equivalente de amina n-hexil, preparándose así la amida n-hexil ácida 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico. Punto de fusión 208 - 210° - (en recristalización desde acetato etil).

Ejemplo 13.

10. Ester etil amino dimetil ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico.

15. 8,5 g. de etanol amino dimetil son agregados, bajo agitación, a una suspensión de 20 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico (hidrocloruro) en 150 ml. de piridina. Se continúa la agitación durante una hora a la temperatura ambiente, y se sigue durante 2 horas en baño de María. Se enfría la solución, se filtra y se lava con acetona.

20. El producto es disuelto en agua y tratado con amoníaco, la base es filtrada separada y recristalizada desde alcohol-agua; el éster etil amino dimetil ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico así obtenido muestra un punto de fusión de 136 - 137°.

25. El dihidrocloruro (desde metanol) muestra un punto de fusión de 225 - 227°.

- El monohidrocloruro muestra un punto de fusión de 188 - 189°.
El tartrato tiene un punto de fusión de 188 - 189°.

Ejemplo 14.

Ester etil amino dimetil ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico.

30. Si en lugar del cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piri-



79286

- dino-6-carboxílico (hidrocloruro) usado en el Ejemplo 13, se usa el cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico, se obtiene el éster etil amino dimetil ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico. Punto de fusión de 119 - 121°. Dihidrocloruro - Punto de fusión de 235 - 237°.

Ejemplo 15.

Ester etil amino dietil ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico.

- Este compuesto es preparado de análoga manera al compuesto del Ejemplo 16 (siguiente) pero usando el cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico (hidrocloruro). La base muestra un punto de fusión de 115 - 117° (desde acetato etil). El dihidrocloruro preparado en acetona después de adición de cloruro de hidrógeno muestra, después de recristalización desde metanol-acetona, un punto de fusión de 218°.

Ejemplo 16.

Ester etil amino dietil ácido 2-fenilimidazo(1,2- α) piridino-7-carboxílico.

- 12 g. de cloruro ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxílico (hidrocloruro) son suspendidos en 100 ml. de benceno anhidro. Se añaden bajo agitación 9,5 g. de etanol amino dietil. Después de esto es reflajada la solución durante 5 horas. Es enfriada, tratada con cloruro de hidrógeno alcohólico y el precipitado es filtrado aparte y secado.

- Es disuelto en agua y tratada la solución con amoníaco. La base precipitada es filtrada aparte y recristalizada desde ligroin. Punto de fusión de 99 - 100°. El dihidrocloruro muestra un punto de fusión de 216°.

Ejemplo 17.

- Ester etil diisopropilamino 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-



279286

6-carboxílico.

5. En el Ejemplo 13, en lugar de la cantidad correspondiente de etanolámino dimetil se usa la correspondiente de etanol amino diisopropil, obteniéndose así el éster amino diisopropil ácido 2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-6-carboxílico. Punto de fusión de 114 - 115°. Dihidrocloruro; punto de fusión de 220 - 224°.

Ejemplo 18.

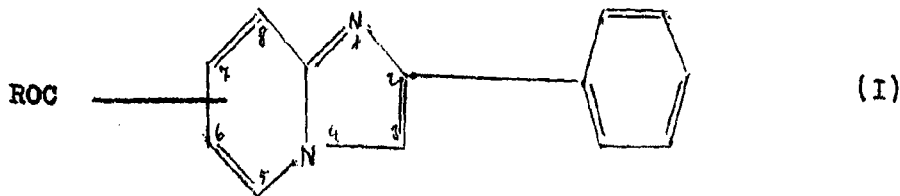
10. Piperidina 1-metil-4-(2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxi).

En el Ejemplo 16, en lugar del etanol amino dietil se usa la correspondiente cantidad de piperidina 1-metil-4-hidroxi, obteniéndose la piperidina 1-metil-4-(2-fenilimidazo (1,2- α) piridino-7-carboxi). Punto de fusión de 163 - 164°.

N O T A

15. Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud de Patente inglesa N° 25.824, depositada el 17 de Julio de 1961, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

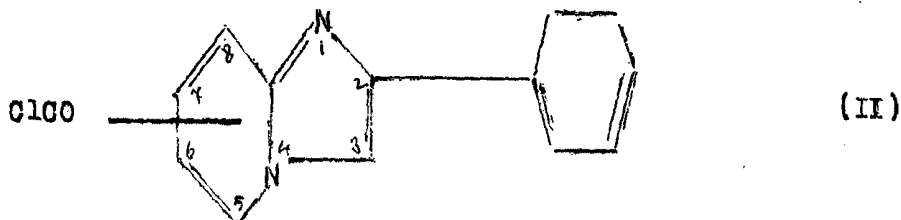
20. 1.- Perfeccionamientos en, o relativos a, derivados de piridina, en relación con el procedimiento de preparación de dichos derivados que tienen la fórmula general (I)



279286



5. en la que COR está, o en la posición 6 o en la posición 7 del anillo imidazo-(1,2- α)-pirido, y R es alcoxi-amino, alcoxi, alquilaminoalcoxi o dialquilaminoalcoxi; o un anillo heterocíclico o cíclico libre de nitrógeno o conteniendo nitrógeno enlazado a la función CO a través de un puente de oxígeno; o un radical amino que puede ser sustituido por uno o más grupos inferiores alquil o alquilaminoalquil, o un radical que es parte de un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno, c a r a c t e r i z a d o s porque se hace reacciona-r un cloruro ácido de la fórmula (II),
- 10.



15. en la que COCl está, o en la posición 6 o en la posición 7 del anillo imidazo-(1,2- α)-pirido, con el correspondiente alcohol o aminealcohol alifático o heterocíclico, o amonaco, o amina alifática o heterocíclica, en la presencia o ausencia de un disolvente y/o un cloruro de hidrógeno aceptante,
20. a una temperatura entre los 0 y los 100°C.

2.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1, c a r a c t e r i z a d o s por usar un disolvente que comprende un hidrocarburo aromático.

25. 3.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 2, c a r a c t e r i z a d o s porque el disolvente comprende benceno, tolueno o xileno.

30. 4.- Perfeccionamientos, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, c a r a c t e r i z a d o s porque como aceptante es usado cloruro de hidrógeno, comprendiendo el aceptante una base terciaria orgánica.

279286

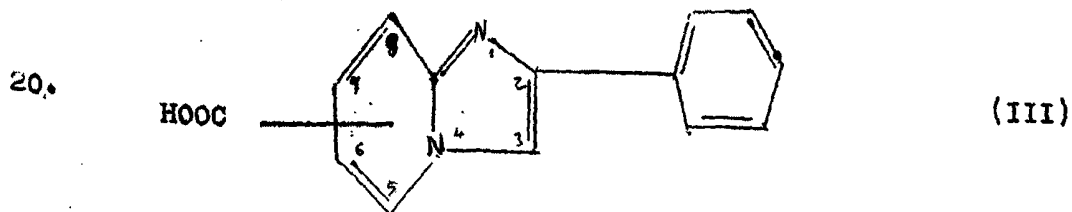


5.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 4, c a r a c t e r i z a d o s porque la base terciaria orgánica es trietilamina o piridina.

5. 6.- Perfeccionamientos, según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, c a r a c t e r i z a d o s porque se emplea un exceso de compuesto básico para que sirva a la vez como uno de los componentes de la reacción y como aceptante de cloruro de hidrógeno.

10. 7.- Perfeccionamientos, según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, c a r a c t e r i z a d o s porque el procedimiento incluye la fase ulterior de formar una sal ácida del compuesto (I) mediante tratamiento con un ácido mineral o con un ácido orgánico.

15. 8.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1, en relación con un procedimiento para la preparación de un derivado de piridina que tiene la fórmula (II) o para la preparación del hidrocloreuro del mismo, c a r a c t e r i z a d o s por comprender la reacción de un ácido de la fórmula (III)



25. en la que COOH está en la posición 6 o en la posición 7 del anillo imidazo-(1,2- α)-pirido, con cloruro tionil, en la presencia o ausencia de un disolvente orgánico inerte.

9.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 8, c a r a c t e r i z a d o s porque el disolvente comprende benceno, tetracloreuro de carbono o cloroformo.

30. 10.-Perfeccionamientos en, o relativos a, derivados de piridina.

279286

16



Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 16 de Julio de 1962.

S I M E S, S. P. A.

P. a.

J A I M E I S E R N I B A L L E S

P. P.