

374692

18



374692

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, EE. UU.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense nº 786.369 del 23 Diciembre de 1.968.

Emunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE IMIDAZOLIO".

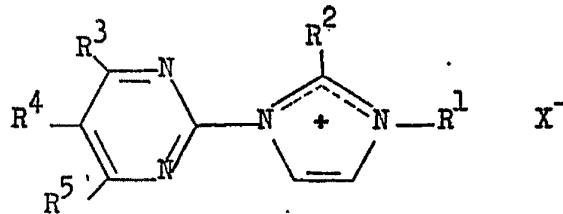
IG.



18

1 Este invento se refiere a sales de 1-(alquil o aral-
quil)-3-(2-pirimidinil)imidazolio que presentan propieda-
des hipoglicémicas, así como a los métodos para la prepa-
ración de estos compuestos.

5 Los nuevos compuestos de este invento pueden ser
ilustrados por la fórmula estructural:



10

15

20

donde R¹ está seleccionado entre alquilo inferior, prefe-
riblemente de 1 a 5 átomos de carbono y de cadena lineal
o ramificada o aralquilo, preferiblemente fenilalquilo in-
ferior como bencilo, fenetilo y similares; cada uno de los
radicales variables R², R³ y R⁴ están seleccionados inde-
pendientemente entre hidrógeno y alquilo inferior de cade-
na lineal o ramificada y conteniendo de 1 a 5 átomos de car-
bono; R⁵ está seleccionado entre hidrógeno, alquilo infe-
rior de 1 a 5 átomos de carbono y de cadena lineal o rami-
ficada y fenilo; y X es cualquier anión farmacológicamente
aceptable comprendidos, pero no limitándose a ellos, bromo,
cloro, yodo y similares.

25

Los compuestos de este invento pueden ser preparados
por reacción de una 2-halopirimidina con el 1-alquilimida-

- 2 - 374692



1 zol o 1-aralquilimidazol requerido. El sustituyente 2-haló
geno es preferiblemente cloro o bromo. La reacción se efec
túa ventajosamente en presencia de un disolvente, siendo
bastante adecuados un alcohol inferior como metanol, eta-
5 nol, isopropanol, butanol y similares, aunque pueden uti-
lizarse también otros disolventes adecuados como acetoni-
trilo o dimetilformamida. La reacción también es facilita-
da calentando a temperaturas que pueden llegar hasta la
temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

10 Los compuestos de este invento presentan actividad
hipoglicémica y, por lo tanto, son útiles para rebajar los
niveles anormalmente altos de azúcar en sangre en los ani-
males de sangre caliente, como demuestra su eficacia para
reducir los niveles de azúcar en sangre cuando son adminis-
15 trados a ratas que se han vuelto diabéticas mediante un
tratamiento anterior con estreptozotocina. La reducción de
los niveles de azúcar en sangre en este sistema de ensayo
se efectúa a dosis que no producen grandes síntomas tóxi-
cos y constituye una evidencia de la utilidad clínica po-
20 tencial para este fin. Los compuestos de este invento pue-
den ser administrados en unidades de dosificación que con-
tienen aproximadamente de 50 mg a 150 mg por unidad de do-
sificación para administración por vía oral o parenteral.
25 Como ejemplos de formas de dosificación adecuadas citaremos

374692



1969

1 las tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, gra-
geas, etc., que pueden ser preparados por métodos conven-
cionales conocidos por los expertos en la técnica.

5 La preparación de compuestos representativos de
este invento está descrita con más detalle en los siguien-
tes ejemplos que se presentan para ilustrar la mejor for-
ma conocida por el solicitante para la preparación de los
nuevos productos hipoglicémicos de este invento.

10 EJEMPLO 1

Cloruro de 1-metil-3-(2-pirimidinil)imidazolio

Se calienta a reflujo con agitación, durante 30 ho-
ras, una mezcla de 2,46 g (0,03 moles) de 1-metilimidazol,
3,44 g (0,03 moles) de 2-cloropirimidina y 10 ml de alcohol
15 isopropílico. La solución de reacción se trata con 25 ml
de acetato de etilo para precipitar 1,81 g (31 %) de pro-
ducto en forma de sólido blanco. Por recristalización en
acetonitrilo se obtiene cloruro de 1-metil-3-(2-pirimidi-
nil)imidazolio en forma de varillas blancas, p.f. 221-
20 222°C.

Análisis para $C_8H_9ClN_4$:

Calculado: C, 48,86; H, 4,61; N, 28,49

Encontrado: C, 48,91; H, 4,59; N, 28,41

25

374692



1 EJEMPLO 2

Cloruro de 1,2-dimetil-3-(2-pirimidinil)imidazolio

5 Se calienta a reflujo durante 17 horas una solución de 3,2 g (0,033 moles) de 1,2-dimetilimidazol y 3,44 g (0,03 moles) de 2-cloropirimidina en 5 ml de alcohol isopropílico. La mezcla de reacción se enfría para que el producto cristalice. El producto se recoge y se recrystaliza en alcohol isopropílico dando 2,1 g (33 %) de cloruro de 1,2-dimetil-3-(2-pirimidinil)imidazolio, p.f. 267,5-268,5°C (desc.).

10 Análisis para $C_9H_{11}ClN_4$:

Calculado: C, 51,31; H, 5,26; N, 26,60

Encontrado: C, 51,51; H, 5,20; N, 26,55

EJEMPLO 3

15 Cloruro de 1-bencil-3-(2-pirimidinil)imidazolio.3/4 H₂O

20 Se calienta a reflujo con agitación, durante 24 horas, una mezcla de 4,75 g (0,03 moles) de 1-bencilimidazol, 3,44 g (0,03 moles) de 2-cloropirimidina y 10 ml de alcohol isopropílico. La solución de reacción se trata con 75 ml de acetato de etilo para precipitar 4,00 g (49 %) de producto en forma de un sólido blanco. Por recrystalización en acetonitrilo se obtiene el producto en forma de prismas blancos que funden a 135-136°C. Después de secar a 25 82°C durante 5 horas, el punto de fusión asciende a 190-

374692



DIC. 1969

1 192°C. El análisis elemental y el espectro RMN indica que se trata de cloruro de 1-bencil-3-(2-pirimidinil)imidazolio conteniendo 3/4 moles de agua de hidratación.

Análisis para $C_{14}H_{13}ClN_4 \cdot 3/4 H_2O$

5 Calculado: C, 58,74; H, 5,11; N, 19,57

Encontrado: C, 58,75; H, 5,37; N, 19,35

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero empleando la 2-halopirimidina y el imidazol 1-sustituído identificados en la siguiente tabla, se obtienen otras sales cuaternarias de 1-(alquil o aralquil)-3-(2-pirimidinil)imidazolio con los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 identificados en la Tabla I.

10

15

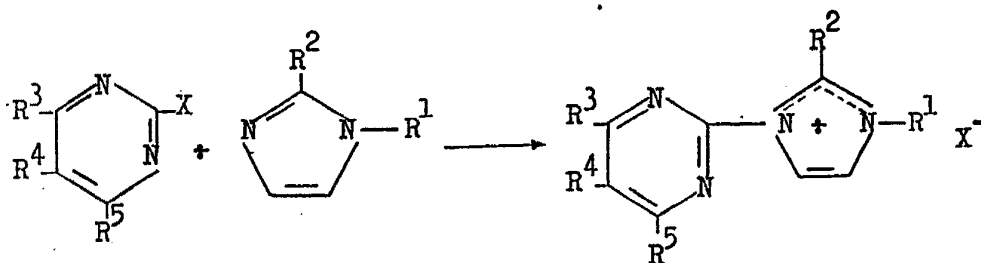
20

25

374692



TABLA I



10

Ej. nº	II	III			I		
	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ²	X	
4	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	
5	C ₂ H ₅	H	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	CH ₃	Cl	
6	H	CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H	Cl	
7	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	Cl	
8	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl	
9	CH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	Cl	

20 El siguiente ejemplo describe una formulación típica para administración oral de los productos de este invento. Cada uno de los productos puede ser formulado en la forma descrita más adelante empleando alrededor de 50 a 150 mg de ingrediente activo por tableta. En la siguiente formulación, se emplea como ingrediente activo el pro-

25



1 ducto del Ejemplo 1, que es cloruro de 1-metil-3-(2-pi-
rimidinil)imidazolio.

EJEMPLO 9

		<u>mg/tableta</u>
5	Ingrediente activo	50
	Almidón de maíz	75
	Talco	14
	Estearato magnésico	2
	Hidroxipropilmetilcelulosa	4
10	Dióxido de titanio	4
	Propilenglicol	1

15 Se agrega suficiente agua al almidón para formar
una pasta espesa que después se mezcla íntimamente con el
ingrediente activo. Si es necesario, se añade una pequeña
cantidad adicional de agua para mezclar a fondo estos in-
gredientes y después se separa el agua secando en una es-
tufa. Después de secar bien, el material se muele, se
agregan el estearato magnésico y el talco y se mezclan ín-
20 timamente con el material molido y después la mezcla se
pasa por un tamiz del nº 10 y se comprime en tabletas. Se
suspenden la hidroxipropilmetilcelulosa y el dióxido de
titanio en el propilenglicol y después se mezclan con una
mezcla de alcohol y cloroformo (50:50) que se utiliza como
25 material para la película de revestimiento. Esta mezcla se

374692

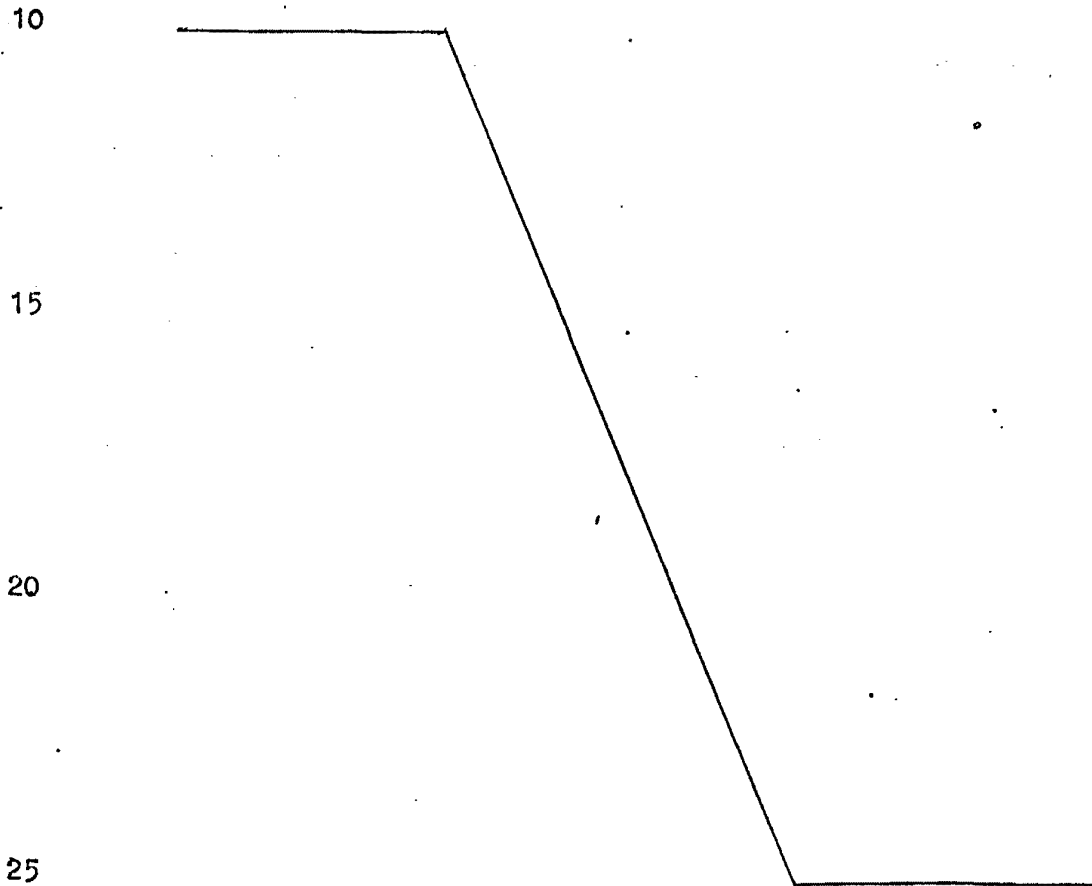


C. 1969

1 vierte o atomiza sobre una bandeja de revestimiento en la
que están girando las tabletas con lo que quedan recubier
tas de una película.

5 Pueden prepararse otras formulaciones conteniendo
una cantidad mayor o menor de ingrediente activo por mé-
todos convencionales para la administración oral o paren-
teral en un régimen de 1 a 4 veces al día.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, recaerá sobre las siguientes:





1

5

10

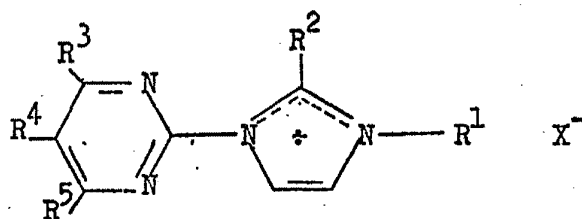
15

20

25

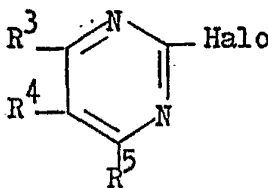
REIVINDICACIONES .-

1. Un procedimiento para la preparación de sales de 1-(alquil o aralquil)-3-(2-pirimidinil)imidazolio de estructura

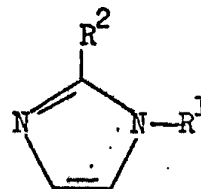


I

cuyo procedimiento consiste en calentar una mezcla de reacción de una 2-halopirimidina de estructura II con un imidazol 1-sustituído de estructura III



II



III

donde en cada una de las estructuras antes identificadas



DIC. 1969

1 R¹ está seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior y fenilalquilo inferior; R², R³ y R⁴ están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre hidrógeno y alquilo inferior; R⁵ está seleccionado entre hidrógeno, alquilo inferior y fénilo; y X es un haluro farmacológicamente aceptable.

5
10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en calentar una mezcla de 1-alquil(inferior)imidazol con 2-halopirimidina para formar haluro de 1-alquil(inferior)-3-(2-pirimidinil)imidazolio.

15 3. Un procedimiento en el que se calienta una mezcla de 1-metilimidazol y 2-cloropirimidina en presencia de un disolvente para dar cloruro de 1-metil-3-(2-pirimidinil)imidazolio.

20 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE IMIDAZOLIO".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 Diciembre 1.969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

374692