

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

PATENTE DE INVENCION  
2384

=====

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-AMINO-  
IMIDAZO [1,5-a] PIRIDINAS.

===== **400820**

*Solicitante* KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entidad japonesa,  
residente en No.5,2-chome, Surugadai, Kanda, Chi-  
yoda-ku, Tokyo, Japón.

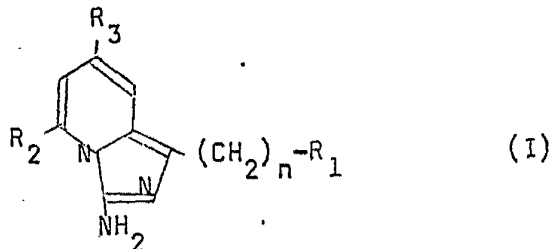
Int. Cl.: <u>C07D//A61K</u>

Esta invención se relaciona con un procedimien-  
to para preparar nuevos derivados de imidazo-piridina. En  
particular, se relaciona con un procedimiento para prepara-  
r nuevos imidazo [1,5-a] piridinas útiles en medicina  
5. humana que tienen excelente acción antiseptante de áci-



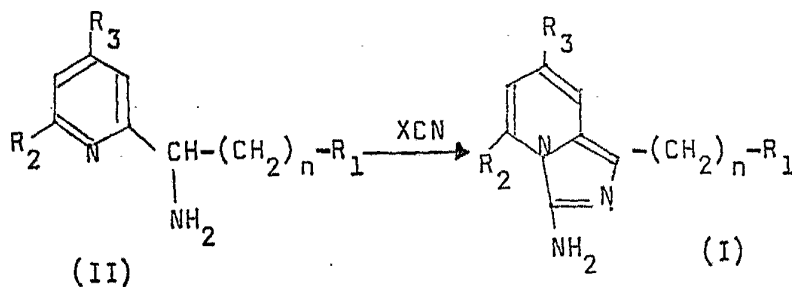
dos gástricos sin ningún efecto anticolinérgico.

Por lo tanto, esta invención proporciona 3-amino-imidazo [1,5-a] piridinas de fórmula:



5. en la que R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo halo-sustituido o un grupo fenilo alquil-sustituido, siendo el grupo alquilo sustituyente de cadena recta o ramificada; R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada; R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, un grupo amino, o un grupo acetoamido; y n es 0 ó 1; y las sales de adición de ácido de las mismas.
- 10.

15. Las 3-amino-imidazo [1,5-a] piridinas de fórmula general I, pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de procedimiento:



en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno.

20. Los nuevos compuestos de esta invención expresados por la fórmula general I, pueden prepararse median



5. te la reacción de condensación de la N-(2-piridilalquil) amina de fórmula general (II) y haluro de cianógeno, tal como bromuro de cianógeno, en un disolvente no polar, tal como benceno y  $\text{CHCl}_3$ , a 0 - 100°C.

10. las 3-amino-imidazo /1,5-a/ piridinas de fórmula general (I) pueden utilizarse en forma de las bases libres o en forma de las sales de adición de ácido de las mismas, tales como hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, tartrato y ascorbato, como medicinas.

15. Hasta el presente, los tratamientos médicos para proteger la mucosa gastrointestinal inhibiendo la secreción de ácido gástrico y pepsina, han sido utilizados en general. Para esta finalidad se han empleado diversas drogas anticolinérgicas, tales como ciertos tipos de sales de atropina y escopolamina, etc. Sin embargo, la mayor parte de estas drogas poseen diversos efectos secundarios, tales como sequedad de la boca, inhibición del tono y movilidad gastrointestinal y midriasis.

20. Ahora se ha considerado que los compuestos antisegregantes gástricos con acción antigastrina serán más prometedores para uso médico que la mayor parte de las drogas anticolinérgicas. Desde este punto de vista se han realizado diversos ensayos sobre muchos compuestos y se han descubierto los derivados de 3-amino-imidazo /1,5-a/ piridina sintetizados por esta invención.

30. Entre estos compuestos, la actividad antigastrina



400820

de los ejemplos 3 y 10, los ejemplos típicos de esta invención, es muy potente y específica, y no se ha descubierto ninguna droga que posea una actividad antigastrina tan potente y específica como estos compuestos. Algunos efectos farmacológicos de los compuestos de los ejemplos 3 y 10, los ejemplos típicos de esta invención, son los siguientes: uno de los efectos, la actividad antigastrina, de estos compuestos en ratas, fue medido por la técnica de perfusión gástrica continua, es decir, la rata de Schild por Ghosh y Schild (Ghosh, M. N. & Schild, H. O.; Brit. J. Pharmacol., 13 54 - 61, 1958).

La respuesta hipersecretoria gástrica continua (pH 6,5 → 3,0 en fluido de perfusión) fue inducida mediante infusión intravenosa continua de tetragastrina a una velocidad de 5  $\mu$ g/kg/hora con la bomba de infusión. Una vez inyectado el compuesto del ejemplo 3 (1 mg/kg, intravenosamente), esta respuesta fue inhibida en un 100% aproximadamente y una vez inyectado el compuesto del ejemplo 10, (0,1 mg/kg, intravenosamente) esta respuesta fue inhibida en un 80% aproximadamente.

También se realizó la evaluación sobre ratas mediante la técnica de la fístula crónica (Lane, A., Ivy, A. C. & Lay, E.K.; Am.J. Physiol., 192 221-228, 1957). En este experimento, los efectos inhibitorios de los compuestos del ejemplo 3 (10 mg/kg, subcutáneamente) y del ejemplo 10 (1 mg/kg y 5 mg/kg, subcutáneamente) sobre la estimulación secretoria gástrica inducida por la inyección subcutánea de 20  $\mu$ g/kg de tetragastrina, fueron del 100%, 70% y 100% respectivamente.



Los efectos inhibitorios de los compuestos de los ejemplos 3 y 10 contra la secreción basal gástrica en ratas ligadas por el píloro, las denominadas ratas de Shay, descrito por Shay et al (Shay, H., et al; Gastroenterology, 5 43, 1945; ibid 26 900, 1950) y la toxicidad aguda de los compuestos de diversos ejemplos en ratones, se muestran en la siguiente tabla. TABLA.- Efectos antisecretorios gástricos en ratas ligadas por el píloro y toxicidad aguda en ratones, de los compuestos de esta invención.

Ejemplo	Dosis subcutánea (mg/kg)	% de inhibición *			LD 50 (mg/kg)
		Volumen	HCl libre	Acido total	
1	10	50	62	53	--
2	10	62	78	65	96,0
3	10	70	95	83	84,0
4	10	-31	-60	-44	--
5	10	35	27	32	91,0
6	10	4	-7	-2	--
7	10	50	65	57	--
8	10	9	4	0	--
9	10	50	74	57	67,7
10	10	56	74	56	62,0
11	10	57	73	60	51,0
12	10	35	51	37	--
13	10	52	73	53	93,2
14	10	54	65	55	--
15	10	52	56	53	--
16	10	27	35	26	--
17	10	42	55	42	--
Xilamida	500	81	89	80	
SC-15396	10	9	1	7	

400820



Los valores de inhibición en tanto por ciento fueron calculados con las unidades de ml/100g/4hrs. (Volumen),  $\mu$ eq/100g/4hrs. (HCl libre) y  $\mu$ eq/100g/4hrs. (ácido total).

5. --: No pudo llevarse a cabo, para estos ejemplos son solo ligeramente solubles en agua.

Xilamida: Acido DL-4-benzamido-N,N-di-n-propilglutaramico (Rovati, A.L., et al., Minerva Medica 58 3651 (1967)).

10. SC-15396: 2-fenil-2-(2-pridil)-tioacetamida. (G. Gillespie, et al., Gastroenterology 55 (1) 81 (1968)).

La xilamida y SC-15396 son unos compuestos bien conocidos por poseer actividad antigástrica. Las potencias antisecretorias de gastrina de los compuestos de los ejemplos 3 y 10, los ejemplos típicos de esta invención, aparece como 50 veces aproximadamente tan potente como la xilamida en las ratas ligadas por el píloro, 500 veces aproximadamente en las ratas con fístula crónica simulada por tetragastrina y 2.000 veces aproximadamente en las ratas de Schild estimulada por tetragastrina.

20. De acuerdo con estos resultados, se puede llegar a la conclusión de que los derivados de 3-amino-imidazo [1,5-a] piridina de esta invención son unos compuestos prometedores para su empleo médico, ya que estos compuestos poseen unos potentes efectos anti-secretorios de ácidos gástricos y efectos antigástrica y no poseen efectos secundarios, como los mostrados por la mayor parte de las drogas anticolinérgicas.

25. Los siguientes ejemplos solamente intentan ilustrar la invención detallando los reactantes preferidos,
- 30.



técnicas y condiciones empleadas en la preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

1-fenil-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

5. Se añaden 5,7 g de bromuro de cianógeno a una mezcla de 10 g de 2-piridilfenilmetilamino, 1,9 g de carbonato potásico y 150 ml de benceno, a temperatura ambiente, con agitación. La agitación se continua durante 2 horas más y entonces se evapora el disolvente, el residuo
10. se alquila con una solución acuosa de hidróxido potásico y se extracta con benceno. Los extractos bencénicos se evaporan para dejar un semisólido que se cromatografía sobre óxido de aluminio. La recristalización en benceno-hexano, proporciona 64,2 % de agujas verde amarillentas, de punto de fusión 153-155, 5°C.
- 15.

Análisis para  $C_{13}H_{11}N_3$

Calculado: C: 74,62, H: 5,30, N: 20,08

Encontrado: C: 74,49, H: 5,21, N: 20,31

EJEMPLO 2

20. Hidrobromuro de 1-fenil-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

- Se añaden 0,6 g de bromuro de cianogeno a una solución de 1,0 g de 2-piridilfenilmetilamina en 10 ml de benceno, a temperatura ambiente, con agitación y entonces
25. se filtra el precipitado resultante. La recristalización en etanol-éter proporciona 79,7 % de agujas verde amarillentas, de punto de fusión 215,5-216,5°C (descomposición)

Análisis para  $C_{13}H_{11}N_3 \cdot HBr \cdot H_2O$

Calculado: C: 50,66, H: 4,58, N: 13,64

30. Encontrado: C: 50,25, H: 4,49, N: 13,60



EJEMPLO 3

Hidrocloruro de 1-fenil-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

5. Se trata 1 g de 1-fenil-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina, preparada siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, con cloruro de hidrógeno-etanol saturado. La recristalización en etanol proporciona 93,7 % de agujas amarillas, de punto de fusión 196-198°C (descomposición).

Análisis para  $C_{13}H_{11}N_3 \cdot HCl$

Calculado: C: 63,54, H: 4,92, N: 17,10

10. Encontrado: C: 63,45, H: 4,87, N: 17,18

EJEMPLO 4

Hidrobromuro de 1-fenil-3-amino-5-metil-imidazo [1,5-a] piridina.

15. El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2-(6-metilpiridil) fenilmetilamina (p.e. 133-135°C/2 mm Hg, 1,0 g), bromuro de cianogeno (0,5 g) y benceno (10 ml). La recristalización en etanol proporciona 78,5 % de agujas amarillas, de punto de fusión 230-233°C (descomposición).

20. Análisis para  $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HBr$

Calculado: C: 55,27, H: 4,64, N: 13,81

Encontrado: C: 55,01, H: 4,32, N: 14,10

EJEMPLO 5.-

25. Hidrobromuro de 1-fenil-3-amino-7-metil-imidazo [1,5-a] piridina.

30. El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2-(4-metilpiridil) fenilmetilamina (p.e. 134-140°C/5 mm Hg, 1,0 g), bromuro de cianógeno (0,5 g) y benceno (10 ml). La recristalización en etanol proporciona 65,3 % de agujas verdes

400820



amarillentas, de punto de fusión 238°C (descomposición).

Análisis para  $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HBr$

Calculado: C: 55,27, H: 4,64, N: 13,81

Encontrado: C: 55,63, H: 4,53, N: 13,53

5. EJEMPLO 6

Hidrobromuro de 1-bencil-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

Se añaden 2,7 g de bromuro de cianogeno a una mezcla de alfa-(2-piridil)-beta-feniletamina (p.e. 130-139°C/3 mm de Hg, 5,0 g) y 75 ml de benceno, a temperatura ambiente, con agitación. La agitación se continua durante 1 hora más, a 50-60°C, y el aceite resultante se lava entonces con éter. La recristalización en etanol proporciona 58,7 % de hojuelas amarillas, de punto de fusión 97-98°C.

10.

Análisis para  $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HBr \cdot H_2O$

15.

Calculado: C: 52,18, H: 4,38, N: 13,04

Encontrado: C: 51,51, H: 4,76, N: 12,85

EJEMPLO 7

Hidrocloruro de 1-(p-clorofenil)-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

20.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2-piridil-(p-clorofenil)-metilamina (p.e. 142-151°C/2 mm Hg, 3,1 g), bromuro de cianogeno (1,5 g) y benceno (30 ml). La recristalización en etanol proporciona 84,0 % de agujas verde amarillentas, de punto de fusión 232°C (descomposición).

25.

Análisis para  $C_{13}H_{11}NCl \cdot HBr \cdot H_2O$

Calculado: C: 45,57, H: 3,82, N: 12,26

Encontrado: C: 45,82, H: 3,43, N: 12,04

EJEMPLO 8

30.

Hidrobromuro de 1-(p-metilfenil)-3-amino-7-metil-



imidazo [1,5-a] piridina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2 -(4-metilpiridil)-(p-metilfenil) metilamina (p.e. 141-146°C/2 mm Hg, 5,0 g), bromuro de cianógeno (2,5 g) y benceno (50 ml). Los cristales brutos fueron lavados con éter y metanol. La recrystalización en metanol-éter proporciona 62,0% de agujas verde amarillentas, de punto de fusión 239-241°C (descomposición).

5.

10.

Análisis para  $C_{15}H_{15}N_3 \cdot HBr$

Calculado: C: 56,61, H: 5,07, N: 13,20

Encontrado: C: 55,98, H: 5,05, N: 13,11

EJEMPLO 9

Hidrobromuro de 1-(m-metilfenil)-3-aminoimidazo [1,5-a] piridina.

15.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2-piridil-(m-metilfenil) metilamina (p.e. 145-146°C/3 mm Hg, 5,5 g), bromuro de cianógeno (3,0 g) y benceno (50 ml). La recrystalización en etanol proporciona 82,5% de agujas verde amarillentas, de punto de fusión 207°C (descomposición).

20.

Análisis para  $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HBr$

Calculado: C: 55,28, H: 4,64, N: 13,81

Encontrado: C: 55,24, H: 4,87, N: 13,80

25.

EJEMPLO 10

Hidrobromuro de 1-(o-metilfenil)-3-aminoimidazo [1,5-a] piridina.

30.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de



2-piridil-(o-metilfenil)-metilamina (p.e. 139-140°C/3 mm Hg, 4,0 g), bromuro de cianogeno (2,2 g) y benceno (40 ml). La recristalización en etanol proporciona 44,5 % de agujas verdes, de punto de fusión 201°C (descomposición).

- 5. Analisis para  $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HBr \cdot H_2O$   
 Calculado: C: 52,18, H: 5,01, N: 13,04  
 Encontrado: C: 51,73, H: 4,83, N: 13,05

EJEMPLO 11

Hidrocloruro de 1-(o-metilfenil)-3-amino-imidazo [1,5-a].

- 10. 35 g del hidrobromuro de 1-(o-metilfenil)-3-amino-imidazo [1,5-a].piridina, preparada siguiendo el procedimiento del ejemplo 10, se neutralizan con una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%. La base libre se trata con cloruro de hidrógeno etanólico saturado para dar el compuesto del título. La recristalización en etanol-éter proporciona 81,9 % de agujas verde amarillentas, de punto de fusión 180°C. (descomposición).

- 15. Análisis para  $C_{14}H_{13}N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$   
 20. Calculado : C: 60,54, H: 5,81, N: 15,13  
 Encontrado: C: 60,39, H: 5,59, N: 15,40

EJEMPLO 12

Maleato de 1-(o-metilfenil)-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

- 25. Se trata la base libre (3,5 g) preparada siguiendo el procedimiento del ejemplo 11, con 3,0 g de ácido maleico en 50 ml de etanol, para dar el compuesto del título. La recristalización en etanol proporciona 63,2 % de hojuelas naranja, de punto de fusión 171-173°C (descomposición).
- 30.



Análisis para  $C_{14}H_{13}N_3C_4H_4O_4$

Calculado: C: 63,71, H: 5,05, N: 12,38

Encontrado: C: 63,71, H: 5,31, N: 11,97

EJEMPLO 13

- 5. Hidrobromuro de 1-(o-clorofenil)-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2-piridil-(o-clorofenil)-metilamina (p.e. 134-135°C/2 mm Hg, 3,5 g), bromuro de cianogeno (1,8 g) y benceno (30 ml). La recristalización en metanol-éter proporciona 69,4 de agujas verdes, de punto de fusión 201°C (descomposición).

Análisis para  $C_{13}H_{10}N_3Cl \cdot HBr$

Calculado: C: 48,10, H: 3,42, N: 12,95

- 15. Encontrado: C: 48,23, H: 3,57, N: 12,86

EJEMPLO 14

- 20. Hidrobromuro de 1-fenil-3-amino-7-isopropilimidazo [1,5-a] piridina.

El compuesto se obtiene siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2-(4-isopropilpiridil) fenilmetilamina (p.e. 139-143°C/3 mm Hg, 4,5 g), bromuro de cianogeno (2,1 g) y benceno (40 ml). La recristalización en metanol-éter proporciona 75,8 % de hojuelas verde amarillentas, de punto de fusión 207°C (descomposición).

Análisis para  $C_{16}H_{17}N_3 \cdot HBr$

Calculado: C: 57,84, H: 5,46, N: 12,65

- 25. Encontrado: C: 57,53, H: 5,26, N: 12,83

EJEMPLO 15

- 30. Hidrobromuro de 1-(m-clorofenil)-3-amino-imidazo



[1,5-a] piridina.

5. El compuesto se obtiene siguiendo el procedimiento del ejemplo 2 a partir de una mezcla de 2-piridil-(m-clorofenil) metilamina (p.e. 153-155°C/2 mm Hg, 6,5 g), bromuro de cianogeno (3,2 g) y benceno (60 ml). La recristalización en metanol proporciona 86,7 % de agujas verde amarillentas, de punto de fusión 198°C (descomposición).

10. Análisis para  $C_{13}H_{10}N_3Cl \cdot HBr \cdot H_2O$   
 Calculado: C: 45,57, H: 3,82, N: 12,26  
 Encontrado: C: 45,92, H: 3,89, N: 12,63

EJEMPLO 16

Sulfato de l-fenil-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

15. La base libre (1,0 g) preparada siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 1, se trata con ácido sulfúrico-etanol para dar el compuesto del título. La recristalización en metanol-éter proporciona 31,0% de agujas amarillas, de punto de fusión 227-228°C (descomposición).

20.

Análisis para  $C_{13}H_{11}N_3 \cdot 1/2H_2SO_4$   
 Calculado: C: 60,46, H: 4,68, N: 16,27  
 Encontrado: C: 60,15, H: 4,83, N: 15,67

EJEMPLO 17

25. Tartrato de l-fenil-3-amino-imidazo [1,5-a] piridina.

30. La base libre (1,0 g) preparada siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 1, se trata con ácido tartárico-etanol para dar el compuesto del título. La recristalización en dimetilformamida-agua proporciona un 21,4%



de agujas pardo-negruczas, de punto de fusión 218-219°C (descomposición).

Análisis para  $C_{13}H_{11}N_3 \cdot 1/2C_4H_6O_6$

Calculado: C: 63,37, H: 4,96, N: 14,78

Encontrado: C: 63,06, H: 4,98, N: 15,21

5.

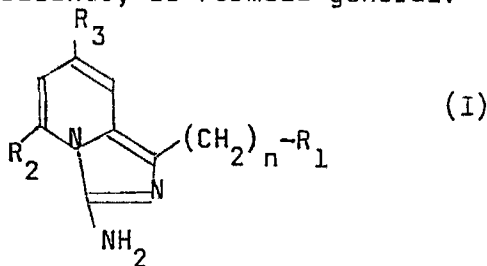
NOTA

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Japón con el nº Sho 46-14159 en 15 de marzo de 1.971; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-AMINO-IMIDAZO [1,5-a] PIRIDINAS, caracterizándose por lo siguiente:

15.

20.

1.- Procedimiento para preparar 3-amino-imidazo [1,5-a] piridinas, de fórmula general:

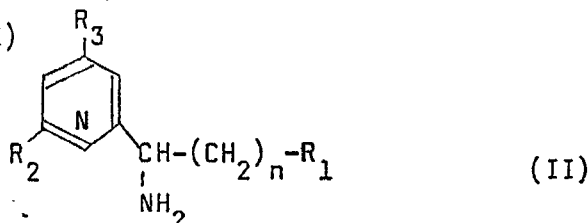


25. en la que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo halo-sustituido o un grupo fenilo alquil-sustituido, siendo el grupo alquilo sustituyente de cade-



na recta o ramificada;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada, un grupo amino, o un grupo acetoamido; y  $n$  es 0 ó 1; y las sales de adición de ácido de las mismas; caracterizado porque comprende someter a una reacción de condensación, una 2-piridialquilamina de fórmula general (II)

10.



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  se definen como anteriormente y un haluro de cianógeno, en un disolvente no polar, tal como benceno y  $\text{CHCl}_3$ , a 0 - 100°C.

15.

2.- Procedimiento para preparar 3-amino-imidazo [1,5-a] piridinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 JUN. 1972

Madrid

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

P. R. Firmado: J. Suarez Diaz

*Jesús Suárez*