



414322

DI. CL: C04D11A61K

414322

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., Inc.

RESIDENCIA: 126 East Lindoln Ave.-RAHWAY/N.J. 07065

ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS IMI
DAZOLES TRISUSTITUIDOS

Prioridad: Patente estadounidense n.º 250.505 del 5 Mayo 1.972

IN.-



414322

1 Esta invención se refiere a una nueva clase de imi-
dazoles que presentan utilidad como agentes anti-hiperuricé-
micos en el tratamiento de la gota. Estos productos inhiben
la acción de la xantina oxidasa en el organismo y, por lo
5 tanto, reducen eficazmente la concentración de ácido úrico
en el suero y en la orina.

La gota es un estado que afecta a los seres humanos
y a los animales inferiores y se caracteriza por la perversión
del metabolismo de la purina, dando lugar a un exceso
10 de ácido úrico en la sangre, ataques de artritis aguda y for-
mación de depósitos calcáreos en los cartílagos de las arti-
culaciones. Estos depósitos están constituídos principalmen-
te por uratos o ácido úrico.

El ácido úrico no desempeña ninguna función bioquí-
mica en el organismo y es simplemente el producto final del
15 metabolismo de la purina. Es sabido que las bases purínicas,
adenina y guanina, que desempeñan papeles clave en una amplia
variedad de procesos químicos, dan lugar a ácido úrico
en el organismo. El ácido adenílico y el ácido guanílico son
20 convertidos en las bases purínicas libres por los enzimas me-
tabólicos destructivos. Una parte de las bases purínicas li-
bres se convierte en ribonucleótidos purínicos y el resto se
degrada a las bases libres xantina e hipoxantina. Un solo en-
zima, la xantina oxidasa, convierte la xantina y la hipoxan-
tina en ácido úrico para su excreción.

25 Aunque la biosíntesis humana de la purina puede ser
inhibida en la fase de formilglicinimido-ribótido por los an-
tagonistas de la glutamina, azaserina y 6-diazo-5-oxo-1-nor-
leucina, una alta incidencia de efectos secundarios indesea-
bles impide su uso clínico para este fin. En los últimos años,

30



414322

1 se ha realizado un progreso sustancial en el intento de controlar los niveles excesivos de ácido úrico en los pacientes afectados de gota, mediante el uso de agentes farmacéuticos. La síntesis de ácido úrico ha sido eficazmente bloqueada mediante el uso de alopurinol, es decir, 4-hidroxipirazolo-
5 [3,4-d]-pirimidina, un compuesto que es un isómero estructural de la hipoxantina. El alopurinol actúa como inhibidor específico del enzima xantina oxidasa, que es responsable de la conversión de la hipoxantina y de la xantina en ácido úrico. Como resultado directo de la administración de este compuesto a los pacientes afectados de gota, parte del ácido
10 úrico que normalmente terminaría en la orina es sustituido por las oxipurinas, hipoxantina y xantina, reduciendo así considerablemente el contenido de ácido úrico en el suero y la orina. La azatioprina también ha sido utilizada para inhibir la síntesis excesiva de purina y así reducir las cantidades anormalmente altas de ácido úrico encontradas en el suero y en la orina de los pacientes afectados. También se han empleado en el tratamiento de la gota otros compuestos,
15 como el ácido acetilsalicílico, la tiofenilpirazolidina y la fenilbutazona. Muchos de los compuestos existentes utilizados en el tratamiento de la gota, sin embargo, alivian la inflamación y otros síntomas relacionados con ella pero no ejercen ningún efecto sobre las condiciones que dan lugar a la artritis gotosa o hiperuricemia. Por lo tanto, todavía existe
20 la necesidad de compuestos que pueden ser empleados en el tratamiento profiláctico de la gota así como en el tratamiento de otros estados anormales asociados con la hiperuricemia.

25
30 Un objeto de esta invención es describir una nueva clase de imidazoles trisustituídos que son eficaces agentes

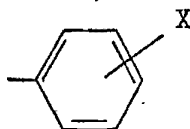
414322



1 antigotosos y anti-hiperuricémicos y los métodos de prepa-
ración de los mismos. Los productos de esta invención son
compuestos de la siguiente fórmula:



10 donde R es naftilo, como 1-naftilo o 2-naftilo, piridilo,
como 2-, 3- ó 4-piridilo o un arilo de un solo núcleo mono-
sustituído de fórmula:



15 donde X es halógeno, por ejemplo cloro, bromo, flúor o yodo
y similares, alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, etoxi,
propoxi y similares o alcanamido inferior, por ejemplo
formamido, acetamido o propionamido y similares; R¹ y R²
son iguales o diferentes y representan ciano, carboxi, al-
coxi(inferior)carbonilo, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxi-
20 carbonilo o propoxicarbonilo y similares, carbamoilo o N-al-
quil(inferior)carbamoilo, como N-metil, N-etil, N-propil-
o N-butil-carbamoilo; y las sales de adición de ácidos y de
amonio cuaternario de los mismos, no tóxicas y farmacéutica-
mente aceptables.

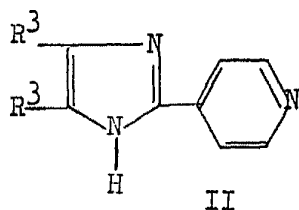
25 Una realización preferida de esta invención compren-
de los 2-(4-piridil)imidazoles de fórmula II, infra, donde
las posiciones 4 y 5 del núcleo de imidazol están ambas sus-
tituídas por carboxi o ciano o, alternativamente, por car-
bamoilo y ciano:

30

414322



1



5

donde los radicales R³ representan ambos un grupo carboxi o ciano al mismo tiempo o, tomados por separado, uno de los radicales R³ es ciano y el otro es carbamoilo; incluidas las sales no tóxicas de metales alcalinos y alcalino-térreos y de amonio cuaternario de los mismos. Son productos típicos contenidos dentro de este subgrupo preferido, por ejemplo, los siguientes: ácido 2-(4-piridil)-imidazol-4,5-dicarboxílico, 4,5-diciano-2-(4-piridil)imidazol y 4(5)-ciano-2-(4-piridil)-5(4)-imidazolcarboxamida. Esta clase de productos presenta una actividad anti-hiperuricémica especialmente buena y representa un subgrupo preferido de productos dentro del alcance de esta invención.

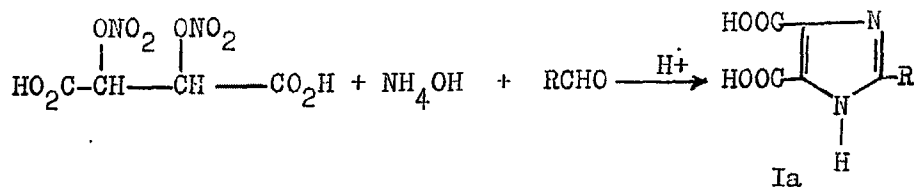
10

15

Los 4,5-dicarboxi-imidazoles de esta invención se preparan por tratamiento de dinitrato de ácido tartárico con un aralcaldehído o con un piridincarboxaldehído, en presencia de hidróxido amónico, seguido de tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral:

20

25



donde R es el definido anteriormente. En la práctica, es conveniente llevar a cabo el proceso en frío, por ejemplo a temperaturas comprendidas entre unos -10°C y +10°C, pero des-

30

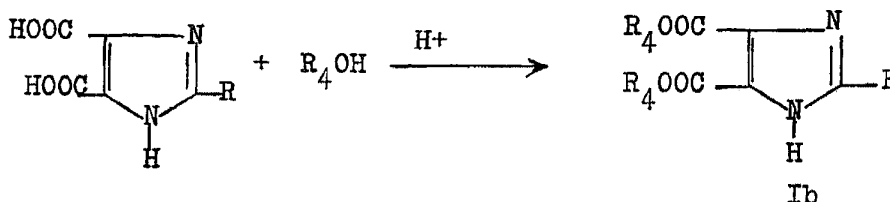
414322³



1 pués de la adición del aldehído la mezcla puede dejarse ca-
lentar a la temperatura ambiente.

5 El 4,5-dicarboxi-imidazol (Ia) obtenido por el méto-
do anterior es el precursor de los restantes productos de
esta invención. Así, por ejemplo, los diésteres de dicho
4,5-dicarboxi-imidazol (Ia) se obtienen tratando simplemen-
te este último con un alcohol inferior en presencia de un
ácido adecuado como, por ejemplo, en presencia de un ácido
mineral como el ácido clorhídrico:

10



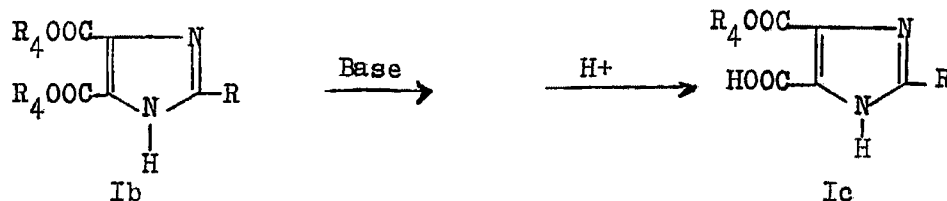
15

donde R₄OH es un alcohol inferior como metanol, etanol o
propanol, etc., R⁴ es alquilo inferior y R es el definido
anteriormente.

20

El monoéster análogo (Ic, infra) del dicarboxilato
descrito como fórmula Ib, se obtiene simplemente tratando
este último (Ib) con una cantidad equivalente de una base
como, por ejemplo, con un hidróxido de metal alcalino segui-
do de tratamiento con un ácido mineral:

25



donde R y R⁴ son los definidos anteriormente.

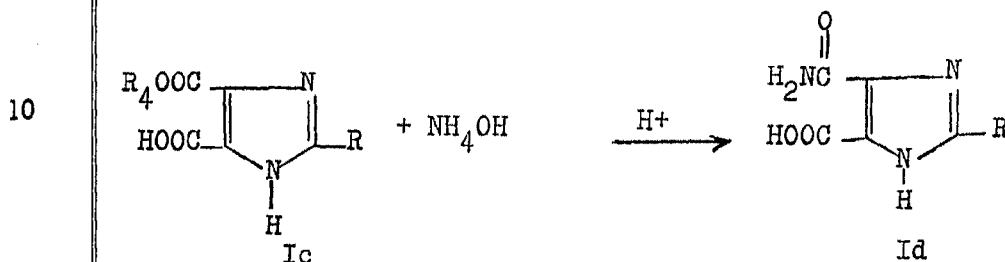
30

Las carboxamidas de esta invención, correspondientes
a la fórmula I, supra, donde uno cualquiera o los dos radi-



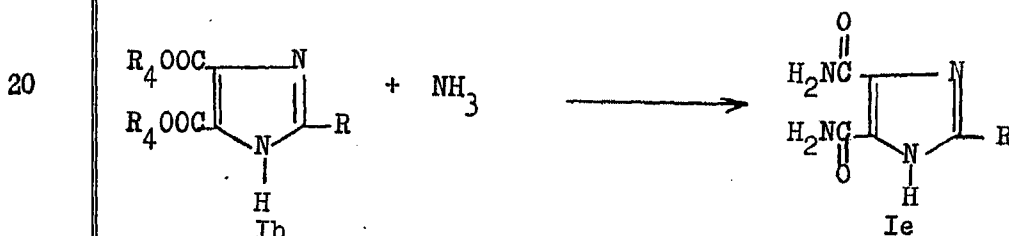
414322

1 cales R¹ y R² representan carbamoilo o N-alquil(inferior)-
carbamoilo, derivan de los correspondientes ésteres precu-
sores. Así, por ejemplo, los derivados de ácido 4(5)-carba-
moilimidazol-5(4)-carboxílico (Id, infra) se obtienen por
5 tratamiento del ácido 4(5)-carboalcoxi-imidazol-5(4)-car-
boxílico (Ic) con hidróxido amónico concentrado, seguido de
tratamiento con un ácido adecuado, por ejemplo un ácido mi-
neral:



donde R y R₄ son los definidos anteriormente.

15 Análogamente, los 4,5-dicarbamoilimidazoles (Ie, in-
fra) se obtienen a partir de sus correspondientes precu-
sores dicarboxílicos (Ib) por tratamiento con amoniaco en un
disolvente adecuado, preferiblemente metanol:



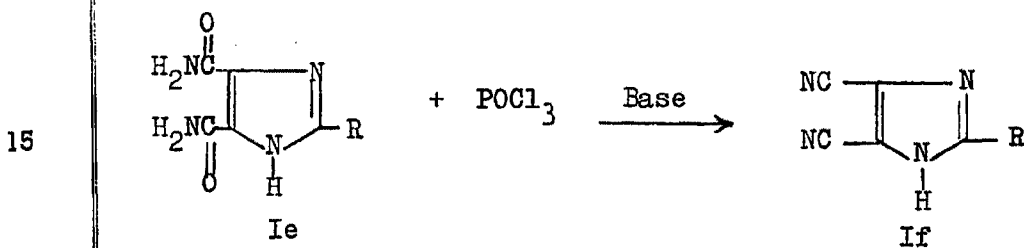
25 donde R y R₄ son los definidos anteriormente. Y los N-al-
quil(inferior)carbamoilimidazoles se obtienen de forma simi-
lar a la antes descrita para la preparación de los derivados
carbamoílicos (Ie), a excepción de que el amoniaco se sus-
tituye por la alquil(inferior)amina apropiada en un procedi-
miento por lo demás similar.

30 Los 4(5)-ciano-5(4)-carbamoilimidazoles y los 4,5-



414322

1 dicianoimidazoles (If, infra) derivan de sus precursores
4,5-dicarbamoilimidazoles (Ie) por tratamiento de estos úl-
timos con oxiclорuro de fósforo, seguido de tratamiento con
una base como hidróxido amónico para neutralizar cualquier
5 exceso de ácido. Este método puede ser utilizado para pre-
parar los derivados de monocianoimidazol o de dicianoimida-
zol, según el tiempo de reacción empleado. La siguiente
ecuación, en la que el oxiclорuro de fósforo reacciona con
4,5-dicarbamoilimidazol (Ie), ilustra este método de prepa-
10 ración; sin embargo, debe entenderse que cuando se emplea
un tiempo de reacción más corto, se obtiene el correspondien-
te 4(5)-ciano-5(4)-carbamoil-2-imidazol:



donde R es el definido anteriormente.

20 Dentro de esta invención están incluidas las sales
no tóxicas y farmacológicamente aceptables de estos produc-
tos (I), incluidas las sales de amonio cuaternario y de adi-
ción de ácidos. En la práctica, las sales cuaternarias se
obtienen tratando un 2-piridilimidazol de esta invención
(fórmula I, supra, donde R es piridilo) con un haluro de al-
25 quilo inferior como yoduro de metilo, yoduro de etilo o yo-
dure de propilo, en un disolvente adecuado como metanol, eta-
nol o dimetilformamida.

30 Las sales de adición de ácido incluyen las sales de
metales alcalinos y alcalino-térreos y las sales de ácidos
minerales como, por ejemplo, los hidrocлорuros e hidrobро-



414322

1 muros. El átomo de hidrógeno en la posición 1 del anillo de
imidazol (I) es de carácter ácido y reacciona fácilmente con
diversas bases, como los hidróxidos y carbonatos de metales
alcalinos y alcalino-térreos como, por ejemplo, hidróxido
5 sódico y potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, y
carbonato cálcico, para dar las sales correspondientes. Aná-
logamente, el átomo de nitrógeno en los 2-piridilimidazoles
de esta invención, por tratamiento con un ácido como el clor-
hídrico o el bromhídrico, da el correspondiente hidrocloru-
10 ro o hidrobromuro.

Los métodos anteriores y otros equivalentes para la
preparación de las sales de estos productos (I) resultarán
evidentes para los que posean una experiencia ordinaria en
esta técnica y, en el grado en que dichos derivados no sean
15 tóxicos y resulten fisiológicamente aceptables para el sis-
tema corporal, dichas sales son los equivalentes funcionales
de los imidazoles libres (I).

Los ejemplos que siguen ilustran los productos de
imidazol (I) de esta invención y el método por el cual se
20 preparan. Sin embargo, los ejemplos son solamente ilustrati-
vos y resultará evidente para los que poseen una experiencia
normal en esta técnica que todos los productos abarcados
por la fórmula I, supra, también pueden ser preparados de
forma análoga empleando los materiales de partida apropiados
25 en lugar de los indicados en los ejemplos.

EJEMPLO 1

Acido 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico

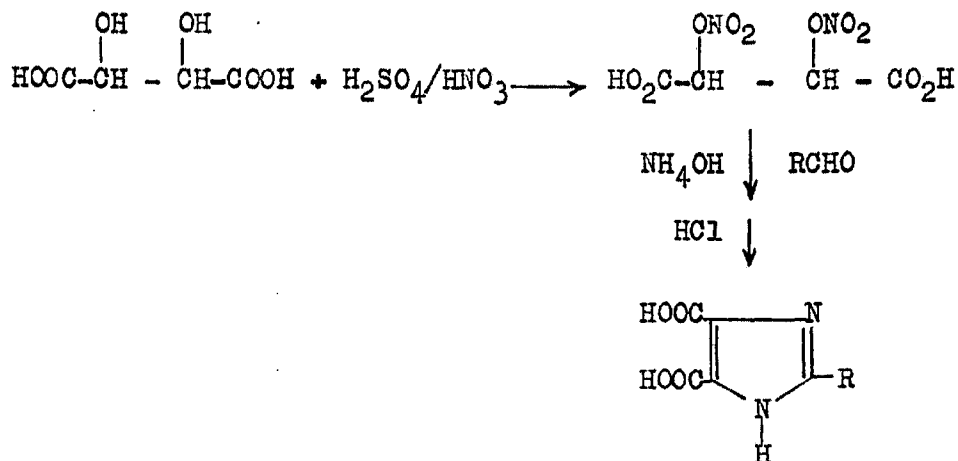
Se añaden gota a gota 200 ml de ácido sulfúrico a una
solución de 50 g (0,33 moles) de ácido d-tartárico en 108 ml
30 de ácido nítrico concentrado y se añaden 108 ml de ácido ní-



414322

1 trico al 90 % mientras se mantiene la mezcla a 38°C. La mez
 cla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas y el dinitra
 to de ácido tartárico sólido resultante se filtra. El dini-
 trato de ácido tartárico crudo se agrega con agitación so-
 5 bre 400 g de hielo machacado y a la solución resultante se
 añaden gota a gota 250 ml de hidróxido amónico concentrado,
 entre -5 y -10°C. Después se añaden otros 50 ml de hidróxi-
 do amónico concentrado, seguido de la adición gota a gota
 de 40 g (0,37 moles) de 4-piridincarboxaldehido. La mezcla
 10 de reacción se enfría en hielo y después se deja calentar
 a 27°C durante 16 horas. Se filtra el sólido resultante, se
 disuelve con agua y se acidula con ácido clorhídrico dando
 30 g de ácido 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico que
 se descompone a 308°C.

15 Análisis para C₁₀H₇N₃O₄:
 Calculado: C, 51,51; H, 3,03; N, 18,02
 Encontrado: C, 51,18; H, 3,21; N, 17,70
 Sustituyendo el 4-piridincarboxaldehido del Ejemplo 1
 por el carboxaldehido apropiado y siguiendo el procedimiento
 20 allí descrito, pueden obtenerse los productos de la Tabla I,
 infra. La siguiente ecuación y tabla ilustran el procedimien-
 to del Ejemplo 1 y los productos obtenidos con él:



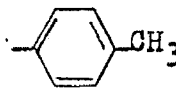
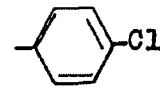
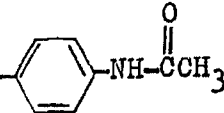
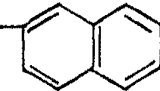
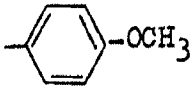
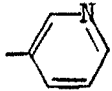
25

30

414322



TABLA I

Ej.	R	p.f. °C	Análisis	
			Calculado	Encontrado
2		274	C 58,53 H 4,09 N 11,38	58,50 3,89 11,35
3	-C(CH ₃) ₃	262,5-263,5	C 50,94 H 5,70 N 13,20	51,11 5,77 13,48
4	-CH(CH ₃) ₂	263	C 48,48 H 5,09 N 14,14	48,71 5,12 14,34
5		262-264	C 49,55 H 2,65 N 10,51	49,41 2,60 10,74
6		272	C 53,98 H 3,83	53,64 3,81
7		267-269	C 63,83 H 3,57 N 9,93	64,08 3,50 10,22
8		265-267	C 54,96 H 3,84 N 10,68	55,20 3,84 10,70
9		302-303	C 51,51 H 3,03 N 18,02	51,39 3,27 17,91

EJEMPLO 10

2-(4-Piridil)imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo

Se hace burbujear ácido clorhídrico a través de una suspensión de 30 g de ácido 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico en 2,2 litros de metanol a reflujo, durante 1 hora. Después de 1 hora más de reflujo, la mezcla de reacción se concentra hasta formar un sólido, se disuelve en 500 ml de



414322

1 agua y el diéster resultante se precipita por adición de so-
lución acuosa de bicarbonato sódico. Después de recristali-
zar de agua, se obtienen 27 g de 2-(4-piridil)imidazol-4,5-
dicarboxilato de dimetilo, que se descompone a 196°C.

5 Análisis para $C_{12}H_{11}N_3O_4$:

Calculado: C, 55,17; H, 4,24; N, 16,09

Encontrado: C, 55,10; H, 4,44; N, 16,39.

De forma similar puede obtenerse 2-(3-piridil)imida-
zol-4,5-dicarboxilato de dimetilo sustituyendo el ácido
10 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico en el método ante-
rior por ácido 2-(3-piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico y si-
guiendo por lo demás el procedimiento allí descrito. El pro-
ducto 2-(3-piridil)imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo
tiene un punto de fusión de 212-214°C y da el siguiente aná-
15 lisis:

Análisis para $C_{12}H_{11}N_3O_4$:

Calculado: C, 55,17; H, 4,24; N, 16,09

Encontrado: C, 55,01; H, 4,23; N, 16,04

EJEMPLO 11

20 2-(4-Piridil)imidazol-4,5-dicarboxamida

Se calienta a 120°C durante 18 horas una mezcla de
10 g de 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo
y 15 g de amoniaco en 200 ml de metanol. Se filtra el sólido
resultante y después de recristalizarlo de una mezcla de
25 N,N-dimetilformamida y agua, se obtienen 6,2 g de 2-(4-pi-
ridil)imidazol-4,5-dicarboxamida que funde por encima de
300°C.

Análisis para $C_{10}H_9N_5O_2$:

Calculado: C, 51,94; H, 3,92; N, 30,29

30 Encontrado: C, 51,93; H, 3,92; N, 30,37.

414322*



EJEMPLO 12

4,5-Diciano-2-(4-piridil)imidazol

Una suspensión de 15 g de 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxamida en 200 ml de oxiclورو de fósforo se calienta a reflujo durante 8 horas. Se separa el oxiclورو de fósforo de la solución bajo presión reducida, el residuo resultante se disuelve en agua y el exceso de ácido se neutraliza con hidróxido amónico. Así se obtiene 4,5-diciano-2-(4-piridil)imidazol en forma de un precipitado que, por filtración, da 12,5 g de producto. Después de purificar por cromatografía y recristalizar de una mezcla de acetonitrilo y agua, se obtiene 4,5-diciano-2-(4-piridil)imidazol sustancialmente puro, con un punto de fusión superior a 300°C.

Análisis para $C_{10}H_5N_5$:

Calculado: C, 61,53; H, 2,58; N, 35,88

Encontrado: C, 61,06; H, 2,77; N, 35,53

Los Ejemplos 10 a 12 describen métodos mediante los cuales los grupos 4,5-dicarboxi del ácido 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico del Ejemplo 1 pueden ser convertidos en los correspondientes ésteres, amidas y ciano-derivados. Así, el Ejemplo 10 describe la conversión de dicho derivado dicarboxi en su contrapartida diesterificada y los Ejemplos 11 y 12 describen la conversión de dicho diéster en los correspondientes derivados amido y ciano. Siguiendo estos procedimientos, pueden obtenerse todos los productos de esta invención. La siguiente ecuación y Tabla II ilustran los procedimientos de los Ejemplos 10-12 y los productos derivados de los mismos. Los materiales de partida en estas síntesis son los productos de los Ejemplos 10-12.

414322

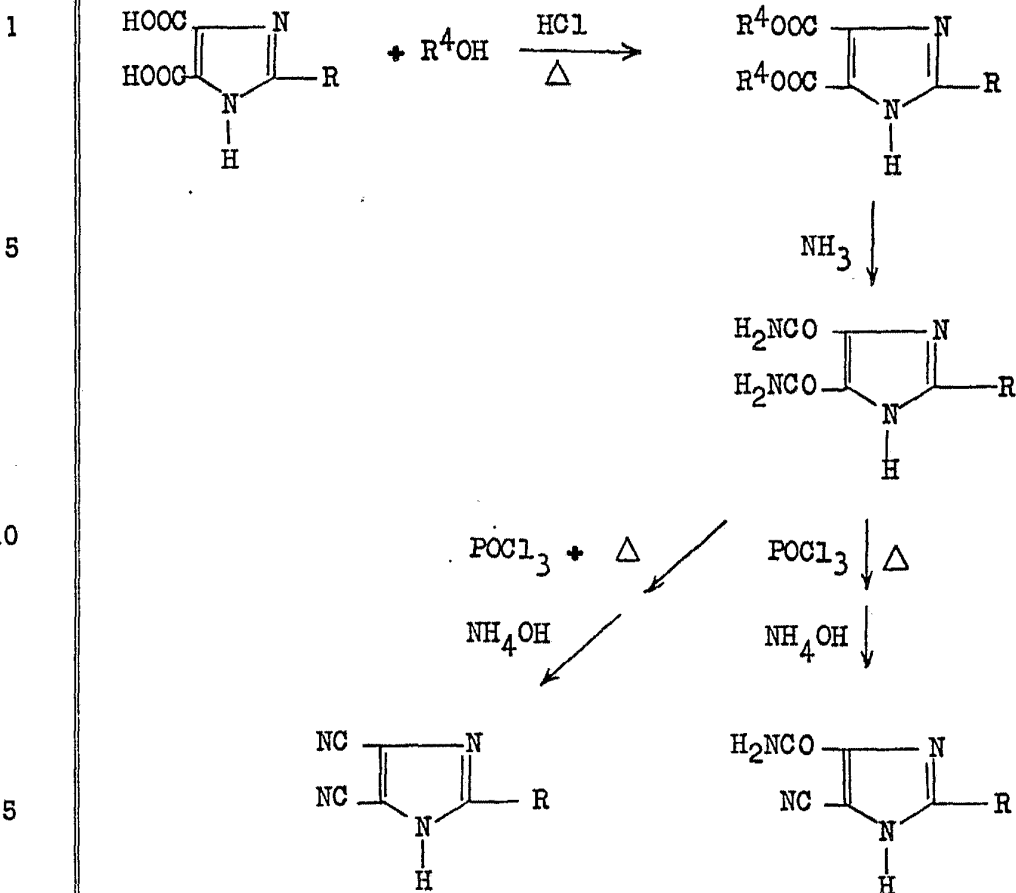


TABLA II

Ej. n°	R	R ⁴
20 13		-C ₂ H ₅
14	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃
15	-CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅
25 16		-CH ₃
17		-(CH ₂) ₃ CH ₃
30 18		-C ₂ H ₅

414322



TABLA II (continuación)

<u>Ej. nº</u>	<u>R</u>	<u>R⁴</u>
19		-CH ₃
20		-CH ₃

EJEMPLO 21

Acido 4-(5)-carbometoxi-2-(p-clorofenil)imidazol-5(4)carboxílico

Se añaden 1,54 g (0,038 moles) de hidróxido sódico en 40 ml de agua, agitando, a una solución de 11,3 g (0,038 moles) de 2-(p-clorofenil)imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo en 154 ml de metanol al 50 %. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante hora y media; se enfría y acidula hasta viraje del rojo Congo con ácido clorhídrico. Precipita ácido 4(5)-carbometoxi-2-(p-clorofenil)imidazol-5(4)-carboxílico y este producto se filtra para dar 5,3 g de ácido 4(5)-carbometoxi-2-(p-clorofenil)imidazol-5(4)-carboxílico.

EJEMPLO 22

4(5)-Ciano-2-(4-piridil)-5(4)-imidazolcarboxamida

Se calienta a reflujo durante 5 horas una suspensión de 5 g de 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxamida en 70 ml de oxiclورو de fósforo. La solución resultante se concentra bajo presión para dar un residuo que se disuelve en agua y el exceso de ácido se neutraliza con hidróxido amónico. Al enfriar cristaliza un sólido y este material se filtra para dar 4,8 g de un producto crudo que se cromatografía sobre gel de sílice dando 4(5)-ciano-2-(4-piridil)-5(4)-imi-



414322

1 dazolcarboxamida. Después de recristalizar de una mezcla de acetoniitrilo y agua, se obtienen 550 mg de 4(5)-ciano-2-(4-piridil)-5(4)-imidazolcarboxamida que funde por encima de 300°C.

5 Análisis para $C_{10}H_7N_5O$:

Calculado: C, 56,33; H, 3,31; N, 32,85

Encontrado: C, 56,19; H, 3,27; N, 32,86

EJEMPLO 23

10 Acido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-metilcarbamoil]imidazol-5(4)-carboxílico

10

Se disuelven 300 mg de ácido 4(5)-carbometoxi-2-(p-clorofenil)imidazol-5(4)-carboxílico en 7 ml de solución acuosa de metilamina al 40 %. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentra a presión reducida. El sólido resultante se disuelve en agua y la solución se acidula con ácido clorhídrico. Así se obtiene ácido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-metilcarbamoil]-imidazol-5(4)-carboxílico en forma de precipitado y este producto se recristaliza de acetoniitrilo para dar 150 mg de ácido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-metilcarbamoil]imidazol-5(4)-carboxílico.

15

20

EJEMPLO 24

Acido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-etilcarbamoil]imidazol-5(4)-carboxílico

25

Sustituyendo la metilamina del Ejemplo 24 por etilamina y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene el producto ácido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-etilcarbamoil]imidazol-5(4)-carboxílico.

30

414322



EJEMPLO 25

Ácido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-alilcarbamoil]imidazol-5(4)-
carboxílico

Sustituyendo la metilamina del Ejemplo 24 por alil-
amina y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtie-
ne ácido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-alilcarbamoil]imidazol-
5(4)-carboxílico.

EJEMPLO 26

Ácido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-ciclopropilcarbamoil]imida-
zol-5(4)-carboxílico

Sustituyendo la metilamina del Ejemplo 24 por ciclo-
propilamina y siguiendo el procedimiento allí descrito, se
obtiene ácido 2-(p-clorofenil)-[4(5)-N-ciclopropilcarbamoil]-
imidazol-5(4)-carboxílico.

Los productos (I) de esta invención pueden ser admi-
nistrados en una amplia variedad de dosis terapéuticas en
vehículos convencionales como, por ejemplo, por administra-
ción oral en forma de cápsulas o tabletas, así como por in-
yección intravenosa. Asimismo, la dosis de los productos pue-
de variar dentro de amplios límites como, por ejemplo, en
forma de cápsulas o tabletas ralladas que contienen 5, 10,
20, 25, 50, 100, 150, 250 y 500 mg, es decir, de 5 a unos
500 mg, de ingrediente activo para el ajuste sintomático de
la dosis al paciente en tratamiento. Estas dosis se encuen-
tran muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los pro-
ductos.

Una forma de dosis unitaria adecuada de los productos
de esta invención puede ser preparada mezclando 50 mg de un
imidazol (I) de la invención o de una sal de adición de áci-
do adecuada o de una sal de amonio cuaternario del mismo,



414322

1 con 144 mg de lactosa y 6 mg de estearato magnésico e in-
 troduciendo los 200 mg de la mezcla en una cápsula de gela-
 tina del nº 3. Análogamente, empleando más ingrediente ac-
 tivo y menos lactosa, otras formas de dosificación pueden
 5 introducirse en cápsulas de gelatina del nº 3 y, si fuera
 necesario mezclar más de 200 mg de ingredientes, pueden em-
 plearse cápsulas mayores. Los comprimidos, píldoras u otras
 dosis unitarias deseadas pueden ser preparadas de manera
 que incorporen los compuestos de esta invención por métodos
 10 convencionales y, si se desea, pueden prepararse elixires o
 soluciones inyectables por métodos conocidos por los farma-
 céuticos.

También se encuentra dentro del alcance de esta in-
 vención la combinación de dos o más de los compuestos de la
 15 misma en una dosis unitaria o la combinación de uno o más
 de los compuestos con otros diuréticos y saluréticos cono-
 cidos o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos desea-
 dos en forma de dosis unitaria.

El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la pre-
 20 paración de una forma de dosificación representativa:

EJEMPLO 27

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingrediente
 activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
25 4,5-Diciano-2-(4-piridil)imidazol	50 mg
Lactosa	144 mg
Estearato magnésico	<u>6 mg</u>
Cápsula (tamaño nº 3)	200 mg

30 El 4,5-diciano-2-(4-piridil)imidazol se reduce a un
 polvo del nº 60 y después se hacen pasar la lactosa y el

20 AGO. 1975



414322

1 estearato magnésico por un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se introducen en cápsulas de gelatina seca del nº 3.

5 Pueden prepararse cápsulas similares llenadas en seco sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo anterior por cualquiera de los otros nuevos compuestos de esta invención.

10 Resultará evidente de la descripción anterior que los imidazoles de esta invención constituyen una valiosa clase de compuestos que no han sido preparados antes de ahora. El experto en la técnica también observará que los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores son simplemente ilustrativos y son susceptibles de amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de esta invención.

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

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de nuevos imidazoles trisustituídos de fórmula:



donde R es naftilo, piridilo o un radical arilo de fórmula:



donde X es halógeno, alcoxi inferior o alcaramido inferior y R¹ y R² son iguales o diferentes y representan ciano, carboxi, alcoxi(inferior)carbonilo, carbamoilo o N-alquil(inferior)carbamoilo; cuyo procedimiento consiste en tratar dini-

30

- 20 -
414322



1 trato de ácido tartárico con el azalcaldehído o piridincarboxaldehído apropiados y después con ácido y, opcionalmente convertir el ácido así obtenido en los derivados ésteres, amidas y nitrilos correspondientes.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el dinitrato de ácido tartárico se trata con un piridincarboxaldehído y después con ácido para dar el correspondiente ácido 2-(piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el dinitrato de ácido tartárico se trata con 4-piridincarboxaldehído y después con ácido para formar ácido 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxílico.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el ácido imidazol-4,5-dicarboxílico así obtenido se trata con un alcohol inferior para formar el correspondiente 2-imidazol-4,5-dicarboxilato de dialquilo inferior que, por tratamiento con amoníaco, forma la correspondiente 2-imidazol-4,5-dicarboxamida.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, en el que la 2-imidazol-4,5-dicarboxamida así obtenida se trata con oxícloruro de fósforo y después con una base para formar, respectivamente, 4(5)-ciano-2-(4-piridil)-5(4)-imidazolcarboxamida o 4,5-diciano-2-(4-piridil)imidazol.

25 6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que el ácido 2-(4-piridil)-imidazol-4,5-dicarboxílico así obtenido se trata con un alcohol inferior para formar el correspondiente 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxilato de dialquilo inferior.

Rey
30

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que el 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxilato de dialquilo inferior así obtenido se trata con amoníaco para formar 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxamida.

414322



1

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que la 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxamida así obtenida se trata con oxiclóruo de fósforo y después con una base para formar, respectivamente, 4(5)-ciano-2-(4-piridil)-5(4)-imidazolcarboxamida o 4,5-diciano-2-(4-piridil)imidazol.

5

10

9. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que el 2-(4-piridil)imidazol-4,5-dicarboxilato de dialquilo inferior así obtenido se trata con una base para formar el correspondiente ácido 4(5)-carboalcoxi-2-(4-piridil)imidazol-5(4)-carboxílico que, si se desea, puede ser tratado con hidróxido amónico y después con ácido para formar el correspondiente ácido 4(5)-carbamoil-2-(4-piridil)imidazol-5(4)-carboxílico.

15

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS IMIDAZOLES TRISUSTITUIDOS.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de Mayo de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.D.

25

30