

MINISTERIO DE INDUSTRIA

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO	483.412/7
FECHA DE PRESENTACION	14-8-79

A1

ah



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
33456/78	15-8-78	GRAN BRETAÑA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 401/06; A61K 31/415, 31/435	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL.

71 SOLICITANTE (S)

PFIZER CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

C/ 15 1/2 Avd. Santa Isabel, COLON, Republica de Panama - cuya Sociedad tiene un establecimiento comercial en:
102 Rue Leon Theodor, 1090 BRUSELAS - Bélgica

72 INVENTOR (ES)

PETER EDWARD CROSS y ROGER PETER DICKINSON.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

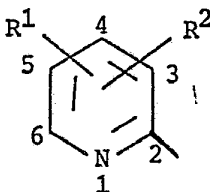
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a ciertos derivados de
 imidazol, específicamente a ciertas 2-(imidazol-1-il-metil)-
 piridinas y -quinolinas. Estos compuestos son capaces de
 5 inhibir selectivamente la acción del enzima tromboxano-sin-
 tetasa sin inhibir significativamente la acción de los en-
 zimas prostaciclín-sintetasa o ciclo-oxigenasa. Por lo tan-
 to, los compuestos son potencialmente útiles en el trata-
 miento de las enfermedades cardíacas isquémicas, ataques
 10 cardíacos, trombosis, ataque isquémico transitorio, migra-
 ña y las complicaciones vasculares de la diabetes.

Los compuestos de la invención responden a la fór-
 mula:



donde R es 2-quinolilo, o un grupo de fórmula:



25 donde R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄, R² es al-
 quilo C₁-C₄ o un grupo de fórmula -OR³, donde R³ es (i) hi-
 drógeno, (ii) alquilo C₁-C₄, (iii) alilo, (iv) prop-2-ini-
 lo, (v) cicloalquil(C₃-C₆)metilo o (vi) bencilo opcional-
 mente monosustituído en el anillo fenílico con halógeno,

1 alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 ; con la condición de que cuando R^2 es un grupo de fórmula $-OR^3$, se encuentra en las posiciones 3 o 5 del anillo de piridina; y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

5 El compuesto donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno está descrito en J.Het.Chem., 14, 1279 (1977) pero solamente como posible ligando de metales de transición.

Los compuestos individuales preferidos son la 2-(imidazol-1-il-metil)-3-metoxipiridina, 2-(imidazol-1-il-metil)-3-metoxi-6-metilpiridina y 2-(imidazol-1-il-metil)-3-benciloxipiridina.

10 Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica se presenta preferiblemente en forma de dosis unitaria, como se define a continuación.

20 Por el término "dosis unitaria", en el sentido utilizado aquí, se entiende una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad individual del componente activo en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, siendo la cantidad de componente activo tal que se requiere por lo menos una unidad o una fracción sepa-

25

1 rable de una unidad para una administración terapéutica
individual. En el caso de las unidades separables, tales
como tabletas rayadas, por lo menos una fracción separable,
por ejemplo la mitad o la cuarta parte de la unidad, pue-
5 de ser todo lo que se requiere para una administración te-
rapéutica individual. Se observará que el término "dosis
unitaria" no incluye las simples soluciones excepto cuan-
do las soluciones se envasan en contenedores ingeribles,
por ejemplos cápsulas blandas, o han sido preparadas de
10 forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo
en viales de solución adecuada para inyección parenteral.

La invención también proporciona un método de inhi-
bición de la acción del enzima tromboxano-sintetasa en un
animal, incluido el hombre, sin inhibir significativamente
15 la acción de los enzimas prostaciclín-sintetasa o ciclo-
oxigenasa, cuyo método consiste en administrar al animal
una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o
una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del
mismo, o una composición farmacéutica que contenga dicho
20 compuesto o una sal del mismo junto con un diluyente o ve-
hículo farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente
aceptables de los compuestos de esta invención son sales
con ácidos que contienen aniones farmacéuticamente acepta-
25 bles, v.g. los hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos o bi-

1 sulfatos, fosfatos o fosfatos ácidos, acetatos, maleatos, fumaratos, lactatos, tartratos, citratos, gluconatos, succinatos y p-toluensulfonatos.

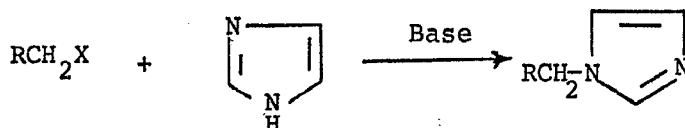
5 En esta memoria, el término "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

Cuando resulte adecuado, R^1 , R^2 y R^3 pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo preferidos son los de 1 o 2 átomos de carbono.

El grupo cicloalquilo preferido es el ciclopropilo.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por diversos métodos, entre los que se encuentran los siguientes:

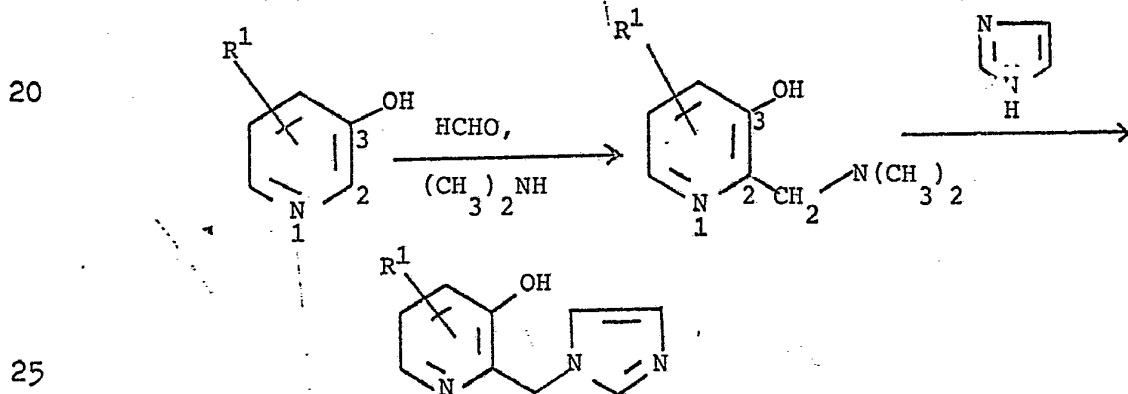
(1) Los compuestos de esta invención, distintos de las piridinas donde R^2 es hidroxilo, pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



20 donde X es un grupo fácilmente saliente como cloro o bromo. En un procedimiento típico, se calienta una mezcla de las sustancias reaccionantes, por ejemplo sobre un baño de vapor, en un disolvente adecuado como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en presencia de una base adecuada como carbonato sódico o potásico, durante hasta 24 horas. Aunque
25 pueden utilizarse temperaturas de hasta 150°C, en algunos

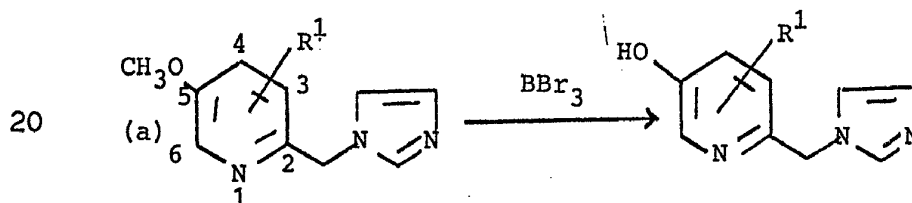
1 casos la reacción transcurre satisfactoriamente a la tem-
peratura ambiente. Después se evapora la mezcla de reac-
ción y el residuo se recoge en un disolvente adecuado, v.g.
cloroformo. Después, la mezcla resultante se filtra y eva-
5 pora, pudiendo quedar el producto en forma sólida que pue-
de ser recristalizada en un disolvente adecuado o en forma
de un aceite que puede ser cromatografiado en gel de síli-
ce, por ejemplo, siendo eluida la columna con, por ejemplo,
cloroformo/metanol (9:1) y recogidas las fracciones ade-
10 cuadas. Las fracciones pueden ser, por ejemplo, combinadas,
evaporadas y el residuo disuelto en agua, agregando clo-
ruro de hidrógeno etéreo para precipitar un hidroccloruro.
Los materiales de partida de fórmula RCH_2X son compuestos
conocidos o pueden ser preparados por procedimientos análo-
15 gos a los de la técnica anterior.

(2) Cuando R^2 es 3-hidroxi, las piridinas pueden
ser preparadas de acuerdo con el siguiente esquema de
reacción:



1 En un procedimiento típico, la piridina de partida
puede ser calentada en un baño de vapor durante algunas
horas, en presencia de dimetilamina acuosa y formalina.
La solución enfriada, puede extraerse con éter y los extrac-
5 tos etéreos combinados pueden secarse y evaporarse para dar
un aceite que puede ser destilado para formar el 2-dimetil-
aminoetil-3-hidroxi-intermedio. Algunos de estos intermedios
son, de hecho, compuestos conocidos. El 2-dimetilaminometil-
3-hidroxi-intermedio puede ser después calentado en un di-
10 solvente adecuado, v.g. xileno, con imidazol, típicamente
durante 4 a 8 horas. Después de enfriar, el sólido precipi-
tado resultante puede ser separado por filtración o, cuan-
do precipita un aceite, éste puede ser rascado para inducir
la cristalización. El sólido puede ser recristalizado en
15 un disolvente adecuado, v.g. isopropanol/éter de petróleo.

(3) Cuando R^2 es 5-hidroxi, las piridinas pueden ser
preparadas de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

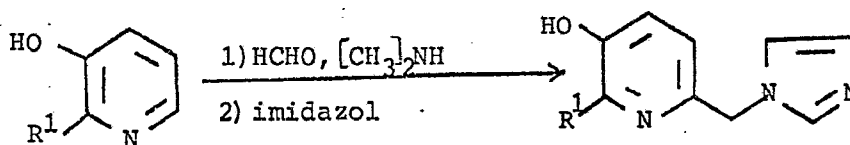


25 La reacción con tribromuro de boro puede llevarse
a cabo siguiendo los procedimientos convencionales (véase,
por ejemplo, J.F.W. McOmie y colaboradores, Tetrahedron,

1 24, 2289, 1968). Las 5-metoxipiridinas de partida pueden
ser preparadas por la vía (1).

(b) Para obtener productos donde R¹ es hidrógeno,
es posible seguir el siguiente esquema de reacción:

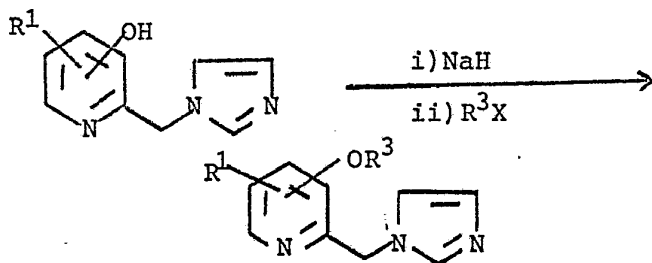
5



10 La reacción puede llevarse a cabo de forma similar
a la descrita en la vía (2) antes citada.

(4) Cuando R² es -OR³, siendo R³ distinto de hidró-
geno, las piridinas pueden ser preparadas de acuerdo con
el siguiente esquema de reacción:

15



20

(El grupo OH está solamente en la posición 3 o 5),
donde X es un grupo fácilmente saliente como cloro, bromo,
metilsulfoniloxi o p-toluensulfoniloxi.

En un procedimiento típico, el hidroxido-derivado de
partida, en un disolvente adecuado como N,N-dimetilformami-
da, se trata con hidruro sódico (suspensión al 50 % en aceite)

25

1 en atmósfera de nitrógeno seco, durante una hora aproxi-
madamente. Después se agrega gota a gota el compuesto de
fórmula R^3X y la mezcla se agita durante algunas horas.
Se agrega agua, se evapora la mezcla y el residuo se re-
5 coge, por ejemplo, en cloroformo, se filtra, se evapora y
la mezcla se cromatografía en una columna de sílice. La
columna puede ser eluída primero con éter de petróleo pa-
ra separar el aceite mineral y después con cloroformo, por
ejemplo. El eluyente clorofórmico puede ser evaporado, en-
10 friado y una vez solidificado, el residuo puede ser recris-
talizado en un disolvente adecuado.

(5) Las sales de la invención pueden prepararse por
procedimientos convencionales, por ejemplo tratando una so-
lución de la base libre en un disolvente adecuado, v.g.
15 éter, con cloruro de hidrógeno etéreo o con un ácido orgá-
nico y separando por filtración la sal precipitada resul-
tante.

Los compuestos de esta invención inhiben la acción
del enzima tromboxano-sintetasa pero no inhiben significa-
20 tivamente la acción de los enzimas prostaciclín-sintetasa
o ciclo-oxigenasa. Por lo tanto, estos compuestos son po-
tencialmente útiles en el tratamiento de las condiciones
caracterizadas por un desequilibrio de la prostaciclina/
tromboxano A_2 , incluidas condiciones tales como enfermedad
25 cardiaca isquémica, trombosis, migraña, ataque cardiaco y

1 ataque isquémico transitorio, como se explica más ade-
lante. También se observan ahora indicios crecientes de
que los inhibidores selectivos de la tromboxano-sintetasa
son útiles en el tratamiento de las complicaciones cardio-
5 vasculares de la diabetes.

 Los trabajos de investigación han establecido que en
la mayoría de los tejidos el producto principal del metabolismo
del ácido araquidónico es una cualquiera de dos sustancias
inestables, a saber: tromboxano A₂ (TxA₂) o prostaciclina
10 (PGI₂) (Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A., 1975, 72, 2994; Nature,
1976, 263, 663; Prostaglandins, 1976, 12, 897).

 En la mayoría de los casos, las prostaglandinas
PGE₂, PGF₂ y PGD₂ son subproductos relativamente minorita-
rios de esta trayectoria biosintética. El descubrimiento
15 del tromboxano A₂ y de la prostaciclina ha aumentado consi-
derablemente nuestros conocimientos sobre la homeostasis
vascular; por ejemplo, la prostaciclina es un potente va-
sodilatador e inhibidor de la agregación de plaquetas y,
en este último aspecto, es la sustancia endógena más po-
20 tente hasta ahora descubierta. El enzima prostaciclina-sin-
tetasa está localizado en la capa endotelial de la vascula-
tura y es alimentado por endoperóxidos liberados por las
plaquetas de la sangre que se ponen en contacto con las pa-
redes del vaso. La prostaciclina así producida es importan-
25 te en la prevención de la deposición de plaquetas sobre las

1 paredes de los vasos. (Prostaglandins, 1976, 12, 685;
Science, 1976, 17; Nature, 1978, 273, 765).

5 El tromboxano A₂ es sintetizado por el enzima trombo-
xano-sintetasa que está localizado, por ejemplo, en las
plaquetas de la sangre. El tromboxano A₂ es una potente
sustancia vasoconstrictora y pro-agregadora. Como tal sus
acciones están en oposición directa con las de la prostaci-
ciclina. Si por cualquier razón la formación de prostaci-
ciclina por la vasculatura es perturbada, entonces los endo-
10 péróxidos producidos por las plaquetas que entran en con-
tacto con las paredes de los vasos se convierten en trombo-
xano pero no son eficazmente convertidos en prostaciclina
(Lancet, 1977, 18; Prostaglandins, 1978, 13, 3). La altera-
ción del equilibrio prostaciclina/tromboxano en favor de
15 esta última sustancia puede dar lugar a la agregación de
plaquetas, vasoespasmos (Lancet, 1977, 479; Science, 1976,
1135; Amer.J.Cardiology, 1978, 41, 787) y una mayor suscep-
tibilidad a la aterotrombosis (Lancet (i) 1977, 1216). Tam-
bién es sabido que en la aterosclerosis experimental la
20 generación de prostaciclina es suprimida y la producción
de tromboxano A₂ es estimulada (Prostaglandins, 1977, 14,
1026 y 1035). Por lo tanto, el tromboxano A₂ ha sido impli-
cado como agente causante de la angina variante, el infarto
de miocardio, la muerte cardiaca súbita y el ataque cardia-
co (Thromb. Haemostasis, 1977, 38, 132). Estudios en conejos
25

1 han demostrado que se producen variaciones de ECG típicas de estas condiciones cuando se inyecta directamente en el corazón del animal tromboxano A₂ recién preparado (Biochem. Aspects of Prostaglandins and Thromboxanes, Editado bajo la dirección de N. Kharasch y J. Fried, Academic Press 5 1977, pág. 189). Esta técnica se considera que representa un modelo animal único de los ataques cardiacos de los pacientes coronarios y ha sido utilizada para demostrar que la administración de un compuesto que se cree que antagoniza los efectos del tromboxano A₂ protege a los conejos de 10 las consecuencias adversas de la inyección de tromboxano A₂.

Otro campo donde se considera que el desequilibrio PGI₂/TxA₂ es un factor contribuyente es el de la migraña. La migraña (dolor de cabeza) está asociada a variaciones 15 del flujo sanguíneo intra y extra-cerebral, especialmente a una reducción anterior al dolor de cabeza del flujo sanguíneo cerebral seguida de la dilatación en ambas zonas vasculares durante la fase dolorosa.

20 Antes de desarrollarse el dolor de cabeza, se elevan los niveles en sangre de la 5-hidroxitriptamina y esto sugiere la aparición de agregación in vivo y liberación de la amina de los depósitos de plaquetas. Es sabido que las plaquetas de la sangre de los pacientes de migraña son 25 más propensas a agregarse que las de los individuos normales (J.Clin.Pathol., 1971, 24, 250; J.Headache, 1977, 17,

1 101). Además, ahora se ha postulado que no solamente la
anormalidad de la función plaquetaria es un factor impor-
tante en la patogénesis de los ataques de migraña sino
que también es, de hecho, su causa fundamental (Lancet, (i),
5 1978, 501). Por lo tanto, un fármaco que modifique selecti-
vamente la función plaquetaria de inhibir la formación de
tromboxano A₂ puede ser considerablemente útil en la tera-
pia de la migraña.

10 Se han registrado anormalidades del comportamiento
de las plaquetas de los pacientes de diabetes mellitus
(Metabolism, 1979, 28, 394; Lancet, 1978 (i) 235). Se sabe
que los diabéticos son especialmente susceptibles a las com-
plicaciones microvasculares, aterosclerosis y trombosis y
se ha sugerido una hiper-reactividad de las plaquetas como
15 causa de esta angiopatía. Las plaquetas de los diabéticos
producen cantidades elevadas de TxB₂ y malondialdehído (Sympo-
sium "Diabetes and Thrombosis-Implications for Therapy",
Leeds, Reino Unido, Abril 1979). Asimismo, se ha demostra-
do que en las ratas con diabetes experimental, es percurba-
da la producción de prostaciclina vascular y la síntesis
20 de TxA₂ por parte de las plaquetas es elevada (IV Interna-
tional Prostaglandin Conference, Washington, D.C. Mayo 1979).
Por lo tanto, el desequilibrio entre prostaciclina y TxA₂
se considera responsable de las complicaciones microvascu-
25 lares de la diabetes. Por lo tanto, un inhibidor de la TxA₂-

1 sintetasa encontraría aplicación clínica en la preven-
ción de estas complicaciones vasculares.

5 La aspirina y la mayoría de los otros fármacos
anti-inflamatorios no esteroideos inhiben al enzima ci-
clo-oxigenasa. El efecto de esta inhibición es detener la
producción de los endoperóxidos PGG₂/H₂ y, al hacerlo así,
reducir los niveles de prostaciclina y de tromboxano A₂.
La aspirina y los fármacos similares han sido evaluados
clínicamente en la prevención de los ataques cardiacos
10 (New England and J.Med., 1978, 299, 53; B.M.J., 1978,
1188; stroke, 1977, 8, 301).

Aunque se han obtenido algunos resultados notables
con estos fármacos, un compuesto que inhiba específicamente
la formación de tromboxano A₂ sin afectar a la biosíntesis
de la prostaglandina sería más valioso en estas condicio-
15 nes clínicas (Lancet (ii), 1978, 780).

El efecto de los compuestos de fórmula (I) sobre el
enzima tromboxano-sintetasa y sobre los enzimas prostaci-
clín-sintetasa y ciclo-oxigenasa ha sido medido mediante
20 los siguientes análisis de enzimas in vitro:

1. Ciclo-oxigenasa

Se incuban microsomas de vesícula seminal de car-
nero (Biochemistry, 1971, 10, 2372) con ácido araquidónico
(100 μM: 1 minuto, 22°C) para producir PGH₂ y se inyectan
25 partes alícuotas de la mezcla de reacción en una corriente

1 de Krebs-bicarbonato a 37°C (conteniendo una mezcla de
antagonistas (Nature, 1978, 218, 1135) e indometacina
(Brit.J.Pharmacol., 1972, 45, 451) que está superfusionando
una tira de aorta de conejo cortada en espiral (Nature,
5 1969, 223, 29)). La capacidad de inhibición del enzima de
un compuesto se mide comparando los aumentos de la tensión
isométrica producidos por la PGH₂ en ausencia del compues-
to experimental y después de la pre-incubación del enzima
con el compuesto experimental durante 5 minutos.

10 2. Prostaciclina (PGI₂) sintetasa

Se incuban microsomas de aorta de cerdo (Nature,
1976, 263, 663) (30 segundos, 22°C) con la PGH₂ producida
como en el epígrafe 1) y unas partes alícuotas se bioanali-
zan como en dicho epígrafe. La producción de PGI₂ se de-
15 termina indirectamente midiendo la disminución de la ten-
sión inducida por PGH₂ (la PGI₂ por sí sola no contrae
la aorta). Esta disminución puede ser evitada completamen-
te mediante pre-incubación del enzima con el inhibidor se-
lectivo de la PGI₂-sintetasa, ácido 15-hidroperoxi-araqui-
20 dónico (Prostaglandins, 1976, 12, 715). El compuesto expe-
rimental es después pre-incubado con el enzima durante 5
minutos y se mide su capacidad de prevención de la dismi-
nución de la tensión.

25 3. Tromboxano A₂ (TxA₂)-sintetasa

Se incuban unos microsomas de plaquetas humanas pre-

1 viamente tratados con indometacina (Science 1976, 193,
163) (2 minutos, 0°C) con PGH₂ (producida como en el epí-
grafe 1) y unas partes alícuotas de la mezcla de reac-
5 ción se superfunden sobre dos espirales de aorta de conejo
que están separadas por un circuito demorador (2 minu-
tos). Este último es necesario para permitir la descomposi-
ción selectiva del tromboxano A₂ más inestable (Proc.Nat.
Acad.Sci., 1975, 72, 2994), permitiendo así medir separa-
damente la tensión isométrica aumentada debida al TxA₂ for-
10 mado y a la PGH₂ residual. El compuesto de ensayo es pre-
incubado con el enzima durante 5 minutos y su capacidad
de inhibición del enzima tromboxano-sintetasa es medida
en forma de la reducción del componente TxA₂ de la tensión
isométrica.

15 Los compuestos de la invención ensayados de esta
manera han demostrado ser capaces de inhibir selectivamen-
te al enzima troboxano-sintetasa.

Además de todo lo que antecede, se ha descrito un
ensayo in vitro para medir la inhibición de la agregación
20 de las plaquetas en sangre humana y este ensayo puede pre-
decir la eficacia anti-trombósica clínicamente (Lancet,
(ii), 1974, 1223; J.Exp.Med., 1967, 126, 171). Los dos
agentes clínicamente efectivos aspirina y sulfinpirazona
presentan una actividad inhibidora in vitro contra diver-
25 sos agentes agregantes en este ensayo.

1 También se han descrito diversos ensayos en anima-
les in vivo para evaluar los posibles fármacos anti-trom-
bóticos. La inyección intravenosa de ácido araquidónico
es causa de muerte en los conejos debido a la coagulación
5 y embolización de las plaquetas en los pulmones. De nuevo
la aspirina (Agents and Actions, 1977, 1, 481) y la sul-
finpirazona (Pharmacology, 1976, 14, 522) clínicamente
eficaz protegen a los conejos del efecto letal de la inyec-
ción. También se ha demostrado que la sulfpirazona evita
10 la agregación de plaquetas en un circuito extra-córporeo
de la aorta abdominal de las ratas in vivo (Thromb. Diathes.
Haem., 1973, 30, 138).

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral
en forma de tabletas o cápsulas que contienen una dosis uni-
15 taria del compuesto junto con excipientes como almidón de
maíz, carbonato cálcico, fosfato dicálcico, ácido algíni-
co, lactosa, estearato magnésico, "Primogel" (marca re-
gistrada) o talco. Las cápsulas se preparan típicamente
granulando una mezcla de los ingredientes e introduciéndo-
20 la en cápsulas de gelatina dura del tamaño adecuado para
contener los ingredientes.

Los compuestos también pueden ser administrados
por vía parenteral, por ejemplo por inyección intramuscu-
lar, intravenosa o subcutánea. Para administración parente-
25 ral, lo mejor es utilizarlos en forma de solución acuosa

1 estéril que puede contener otros solutos como tónicos y
ajustadores del pH. Los compuestos pueden agregarse al
agua destilada y el pH ajustarse a 3-6 con un ácido como
cítrico, láctico o clorhídrico. Pueden agregarse solutos
5 como dextrosa o solución salina en cantidad suficiente para
que la solución sea isotónica. La solución resultante
puede ser después esterilizada e introducida en viales
de vidrio estériles de un tamaño adecuado para contener
el volumen deseado de solución. Los compuestos de la inven-
10 ción también pueden ser administrados por infusión de una
formulación parenteral como la descrita anteriormente en
una vena.

 Para la administración oral a pacientes humanos,
se espera que la dosis diaria de un compuesto de esta in-
15 vención esté comprendida entre 0,1 y 20 mg/kg al día para
un paciente adulto típico (70 kg). Para la administración
parenteral, se espera que la dosis diaria de un compuesto
de fórmula (I) sea de 0,01 a 0,5 mg/kg al día para un pa-
ciente adulto típico. Así, es de esperar en general que
20 las cápsulas o tabletas contengan de 5 a 150 mg de com-
puesto activo para ser administradas oralmente hasta tres
veces al día. Las dosis unitarias para administración pa-
renteral podrán contener de 0,5 a 35 mg de compuesto
activo. Un vial típico podría ser un vial de 10 ml conte-
25 niendo 5 mg del compuesto activo en 6-10 ml de solución.

1 Naturalmente, se observará que en cualquier caso el
médico determinará la dosis efectiva que resultará más
adecuada para el individuo y que variará con la edad, el
5 peso y la respuesta del paciente. Las dosis anteriores son
ilustrativas de un paciente medio y, naturalmente, puede
haber casos individuales donde se requieran dosis más altas
o más bajas.

La preparación de los nuevos compuestos de esta inven-
ción es ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

10 EJEMPLO 1

2-(1-Imidazolilmetil)-3-hidroxi piridina

Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución
de 30,4 g de 2-dimetilaminometil-3-hidroxi piridina y 13,6 g
de imidazol en 100 ml de xileno y después se deja enfriar.
15 El aceite precipitado resultante se rasca para inducir la
cristalización y el sólido se separa por filtración y se
cristaliza en isopropanol/éter de petróleo (p.e. 60-80°)
para dar 24,9 g de 2-(1-imidazolilmetil)-3-hidroxi piridina,
p.f. 154-155°.

20 Análisis para $C_9H_9N_3O$:

Encontrado: C, 61,88; H, 5,16; N, 23,86

Calculado : C, 61,70; H, 5,18; N, 23,99

EJEMPLO 2

25 A. 2-Dimetilaminometil-3-hidroxi-4-metilpiridina

Una solución de 32,7 g de 3-hidroxi-4-metilpiridina,

1 46,5 ml de dimetilamina acuosa al 30 % y 25 ml de formali-
na en 50 ml de agua se calienta durante 2 horas sobre un
baño de vapor. La solución enfriada se extrae con éter
(10 x 100 ml) y los extractos etéreos combinados se secan
5 sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar un aceite
que se destila para dar 34,5 g de 2-dimetilaminometil-3-hi-
droxi-4-metilpiridina, p.e. 71-74°/0,6 mm. El dihidroclo-
ruro tiene un punto de fusión de 214-217° (desc.) (de
etanol/éter).

10

Análisis para $C_9H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl$:

Encontrado: C, 45,26; H, 6,74; N, 11,76

Calculado : C, 45,20; H, 6,74; N, 11,71

B. 2-(1-Imidazolilmetil)-3-hidroxi-4-metilpiridina

15

Por tratamiento de 4,44 g de 2-dimetilaminometil-3-
hidroxi-4-metilpiridina con 1,82 g de imidazol en 15 ml de
xileno, por un procedimiento similar al descrito en el
Ejemplo 1, se obtienen 3,60 g de 2-(1-imidazolilmetil)-3-
hidroxi-4-metilpiridina, p.f. 170-172° (en tolueno).

20

Análisis para $C_{10}H_{11}N_3O$:

Encontrado: C, 63,71; H, 5,89; N, 22,40

Calculado : C, 63,47; H, 5,86; N, 22,21

EJEMPLO 3

2-(1-Imidazolilmetil)-3-hidroxi-6-metilpiridina

25

Por tratamiento de 16,6 g de 2-dimetilaminometil-3-
hidroxi-6-metilpiridina con 6,8 g de imidazol en 50 ml de

1 xileno, por un procedimiento similar al descrito en el
Ejemplo 1, se obtienen 14,42 g de 2-(1-imidazolilmetil)-
3-hidroxi-6-metilpiridina, p.f. 153-155° (en isopropanol/
éter de petróleo p.é. 60-80°).

5

Análisis para $C_{10}H_{11}N_3O$:

Encontrado: C, 63,50; H, 5,91; N, 22,18

Calculado : C, 63,47; H, 5,86; N, 22,21

EJEMPLO 4

Dihidrocloruro de 2-(1-imidazolilmetil)-6-metilpiridina

10

Se calienta en un baño de vapor durante 18 horas
una mezcla de 13,35 g de hidrocioruro de 2-clorometil-6-
metilpiridina, 5,10 g de imidazol y 15,90 g de carbonato
sódico en 150 ml de N,N-dimetilformamida y después se eva-
pora. El residuo se recoge en cloroformo y se filtra la
mezcla. El filtrado se evapora para dar un aceite pardo
que se cromatografía sobre gel de sílice (150 g). La columna
se eluye con cloroformo/metanol 9:1 y se recogen fracciones
de 100 ml. Las tres primeras fracciones se desprecian y
las cuatro fracciones siguientes se combinan y evaporan
para dar un aceite que se disuelve en éter. Por adición de
un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo se forma un preci-
pitado que se separa por filtración y se cristaliza en eta-
nol para dar 6,0 g de dihidrocioruro de 2-(1-imidazolilme-
til)-6-metilpiridina, p.f. 212-213°.

15

20

25

Análisis para $C_{10}H_{11}N_3 \cdot 2HCl$:

1 Encontrado: C, 48,50; H, 5,39; N, 16,92
 Calculado : C, 48,79; H, 5,33; N, 17,07.

EJEMPLO 5

2-(1-Imidazolilmetil)quinolina

5 Se calienta en un baño de vapor durante 7 horas una
 mezcla de 10,0 g de hidrocioruro de 2-clorometilquinolina,
 3,2g de imidazol y 14,8 g de carbonato sódico en 100 ml
 de N,N-dimetilformamida y después se evapora. El residuo se
 recoge en cloroformo y después se filtra. El filtrado se
10 evapora para dar un sólido que se cristaliza primero en
 cloroformo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) y después en éter
 para dar 2,10 g de 2-(1-imidazolilmetil)quinolina, p.f.
 106-107°.

 Análisis para $C_{13}H_{11}N_3$:

15 Encontrado: C, 74,66; H, 5,14; N, 20,15
 Calculado : C, 74,62; H, 5,30; N, 20,08.

EJEMPLO 6

2-(1-Imidazolilmetil)-3-benciloxipiridina

20 Se añaden 0,90 g de hidruo sódico (suspensión al
 50 % en aceite) a una solución de 3,0 g de 2-(1-imidazolil-
 metil)-3-hidroxipiridina (preparada como en el Ejemplo 1)
 en 40 ml de N,N-dimetilformamida seca a 0°, en atmósfera
 de nitrógeno seco y la mezcla resultante se agita a 0°
 durante 30 minutos. Después se añaden gota a gota a la so-
25 lución agitada 2,90 g de bromuro de bencilo. Se continúa

1 agitando a 0° durante una hora más seguido de 2 horas a
la temperatura ambiente. Se agregan 10 ml de agua y se
evapora la mezcla. El residuo se recoge en cloroformo y
la materia inorgánica se separa por filtración. Se evapo-
5 ra el filtrado y el residuo se cromatografía en gel de
sílice. La columna se eluye primero con éter de petróleo
(p.e. 60-80°) para separar el aceite mineral y después el
producto se separa por elución con cloroformo. Por evapo-
ración del cloroformo se obtiene un aceite que cristaliza
10 al enfriar. El sólido se recristaliza en acetato de etilo/
éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar 1,50 g de 2-(1-imi-
dazolilmetil)-3-benciloxipiridina, p.f. 73-74°.

Análisis:

Encontrado: C, 72,18; H, 5,67; N, 15,72

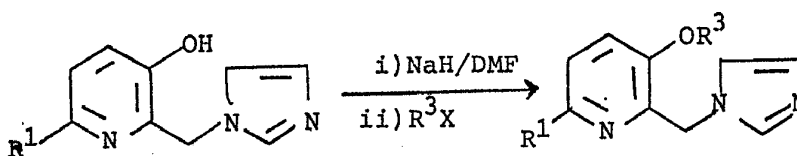
15

Calculado : C, 72,43; H, 5,70; N, 15,84.

EJEMPLOS 7 a 17


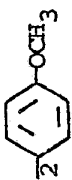
Los siguientes compuestos se preparan de forma
similar a la descrita en el Ejemplo 6, es decir:

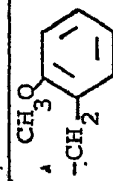


20



25

El producto (I) se aísla en forma de base libre salvo indi-
cación en contrario.

Ej. n.º	R ¹	R ³	X	P.f. (°C)	Disolvente de recristalización	Análisis, % (teórico entre paréntesis)		
						C	H	N
7	H	-CH ₃	I	fumarato, 175-176°	alcohol isopropílico	55,21 (55,07)	5,02 4,95	24,04 13,77)
8	CH ₃	-CH ₃	I	69-70	éter/éter de petróleo (p.e. 60-80°)	65,02 (65,00)	6,72 6,45	21,09 20,68)
9	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br	65-70	éter/éter de petróleo (p.e. 60-80°)	65,93 (66,34)	6,91 6,96	19,37 19,34)
10	H	-CH ₂ CH=CH ₂	Br	fumarato, 118-119°	isopropanol/éter de petróleo (p.e. 60-80°)	57,95 (58,00)	4,92 5,17	12,64 12,68)
11	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br	hidrato de dihidrocloruro, 190-192°	isopropanol/éter de petróleo (p.e. 60-80°)	48,18 (48,45)	6,13 6,57	13,30 13,04)
12	H	-CH ₂ - 	Br	oxalato, 152-154°	etanol	56,19 (56,42)	5,33 5,37	12,91 13,16)
13	H	-CH ₂ CH=CH	Br	dihidrocloruro, 147-149°	IPA/trazas de metanol	50,28 (50,36)	4,65 4,58	14,61 14,68)
14	H	-CH ₂ - 	Br	fumarato, 177-178	etanol/éter de petróleo (p.e. 60-80°)	61,06 (61,30)	5,15 5,15	10,21 10,21)

Ej. n°	R		X	P. f. (°C)	Disolvente de recristalización	Análisis, % (teórico entre paréntesis)		
	1	3				C	H	N
15	H		Cl	fumarato, 137-139	etanol/éter	61,51 (61,30)	5,18 5,15	10,49 10,21)
16	H		Br	106-107	CHCl ₃ /éter de petróleo (p.e. 60-80°)	72,86 (73,09)	6,17 6,17	14,97 15,04)
17	H		Cl	135-136	CHCl ₃ /éter de petróleo (p.e. 60-80°)	63,73 (64,11)	4,65 4,71.	13,95 14,01)

EJEMPLO 18

A. 2-Clorometil-5-metoxipiridina

1
5
10
Se calienta en un baño de vapor durante 12 horas una solución de 12,3 g de 5-metoxi-2-metilpiridina y 12 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % en 50 ml de ácido acético y después se deja en reposo durante la noche. Se añaden 5 ml de agua seguidos de dióxido de manganeso hasta que cesa la efervescencia. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora para dar 13,5 g de N-óxido de 5-metoxi-2-metilpiridina cruda en forma de aceite.

15
20
25
El N-óxido crudo se calienta en un baño de vapor en 100 ml de anhídrido acético durante 3 horas. El exceso de anhídrido acético se separa por destilación y el residuo se destila fraccionadamente para dar 6,6 g de 2-acetoximetil-5-metoxipirimidina, p.e. 148-150°/12 mm. El producto se hidroliza calentándolo en un baño de vapor durante 4 horas en ácido clorhídrico concentrado. Se evapora la solución y el residuo sólido se calienta a reflujo durante una hora en 50 ml de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se separa por evaporación y el residuo sólido se disuelve en 100 ml de agua. La solución se basifica con carbonato sódico y después se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 5,0 g de 2-clorometil-5-metoxipiridina en forma de aceite amarillo que oscurece rápidamente.

1 te al permanecer en reposo.

B. Dihidrocloruro de 2-(1-imidazolilmetil)-5-metoxipiridina

5 Se disuelven el aceite y 6,5 g de imidazol en 50 ml de N,N-dimetilformamida' seca y la solución resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas. Después se evapora y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Eluyendo con cloroformo se obtienen inicialmente algunas impurezas y después el producto puro. Las fracciones que contienen el producto se evaporan y el residuo se disuelve en un pequeño volumen de éter y se agrega un exceso de cloruro de hidrógeno etéreo. El sólido se separa por filtración y se cristaliza en etanol/éter para dar 3,22 g de dihidrocloruro de 2-(1-imidazolilmetil)-5-metoxipiridina, p.f. 204-206°.

10

15

Análisis para $C_{10}H_{11}N_3O \cdot 2HCl$:

Encontrado: C, 45,64; H, 5,06; N, 16,22

Calculado : C, 45,82; H, 5,00; N, 16,03.

EJEMPLO 19

2-(1-Imidazolilmetil)-5-hidroxi-6-cloropiridina

20

Se calienta en un baño de vapor durante 2,5 horas una solución de 12,95 g de 2-cloro-3-hidroxipiridina, 15 ml de dimetilamina acuosa al 50 % y 10 ml de formaldehído acuoso al 40 % en 30 ml de agua y después se deja en reposo a la temperatura ambiente (20°) durante la noche. Se evapora la solución y el residuo se recoge en cloroformo. La solu-

25

1 ción se separa por decantación de algo de materia insolu-
ble, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a volumen
reducido. Se agrega un exceso de cloruro de hidrógeno eté-
5 reo y el hidrocioruro resultante se separa por filtración
y se cristaliza dos veces en isopropanol para dar 5,70 g de
hidrocioruro de 2-(dimetilaminometil)-5-hidroxi-6-cloropiri-
dina, p.f. 207-209°.

Análisis para $C_8H_{11}ClN_2O.HCl$:

Encontrado: C, 43,34; H, 5,46; N, 12,85

10 Calculado : C, 43,06; H, 5,42; N, 12,56.

Este hidrocioruro se disuelve en agua y la solución
se neutraliza con una solución diluída de hidróxido sódico
y se evapora. El residuo se extrae varias veces con to-
lueno caliente y los extractos combinados se filtran y eva-
poran para dar la correspondiente base libre. Se calientan
15 a reflujo 3,70 g de la base y 1,5 g de imidazol en 50 ml
de xileno durante 3 horas. Después se evapora la mezcla y
el residuo oscuro resultante se extrae varias veces con
agua caliente. Se evapora la solución acuosa y el residuo
20 se cristaliza primero en acetato de etilo y después en agua
para dar 0,88 g de 2-(1-imidazolilmetil)-5-hidroxi-6-cloro-
piridina, p.f. 157-158°.

Análisis para $C_9H_8ClN_3O$:

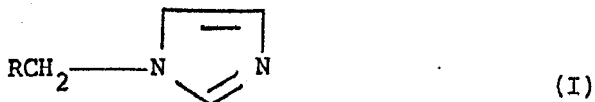
Encontrado: C, 51,52; H, 3,82; N, 20,05

25 Calculado : C, 51,56; H, 3,85; N, 20,04.

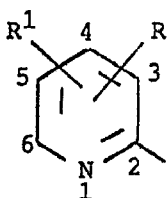
1 En resumen, la Patente de Invención que se
solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de imidazol de fórmula:



10 donde R es 2-quinolilo o un grupo de fórmula:



15 donde R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄ y R² es al-
quilo C₁-C₄ o un grupo de fórmula -OR³, donde R³ es (i) hi-
drógeno, (ii) alquilo C₁-C₄, (iii) alilo, (iv) prop-2-inilo,
(v) cicloalquil(C₃-C₆)metilo o (vi) bencilo opcionalmente
monosustituído en el anillo fenílico con halógeno, alquilo
20 C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; con la condición de que, cuando R² es
un grupo de fórmula -OR³, se encuentra en las posiciones 3 o
5 del anillo de piridina; o una sal de adición de ácido far-
macéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento se ca-
racteriza por hacer reaccionar imidazol con un compuesto de
25 fórmula:



- 1 donde R es el definido anteriormente y X es un grupo fácil-
mente saliente, con la condición de que cuando R^2 es -OH,
X es -N(alquilo C_1-C_4)₂; opcionalmente seguido de:
- 5 (i) conversión de un grupo hidroxilo representado por R^2
en un grupo de fórmula $-OR^3$ donde R^3 es distinto de
hidrógeno, por tratamiento con hidruro sódico seguido
de reacción con un compuesto de fórmula R^3Y donde Y
es un grupo fácilmente saliente y R^3 es el definido
para la fórmula (I) pero distinto de hidrógeno;
- 10 (ii) conversión de un producto de fórmula (I), obtenido como
se ha descrito, en una sal de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptable por reacción con un ácido no tóxico.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
15 por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE IMIDAZOL.

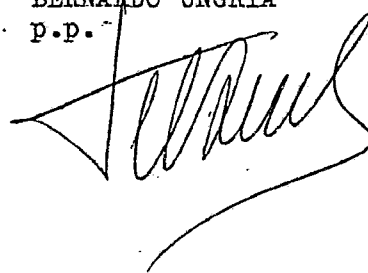
Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de treinta pági-
nas mecanografiadas.

20

Madrid, 14 de Agosto 1.979

BERNARDO UNGRIA

p.p.



25