(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 195 598**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA T5

(86) Número de solicitud europea: **99938403 .5**
(86) Fecha de presentación : **04.08.1999**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1104765**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2001**

(54) Título: **Procedimiento para preparar N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-acetamida y sus sales.**

(30) Prioridad: **06.08.1998 ES 9801694**

(45) Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.12.2003**

(45) Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **01.05.2008**

(45) Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **01.05.2008**

(73) Titular/es: **Química Sintética, S.A.**
c/ de l'Acer, 24
08004 Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Labriola, Rafael**

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 195 598 T5

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina-3-acetamida y sus sales.

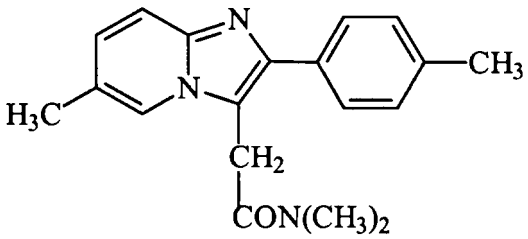
Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina-3-acetamida y sus sales.

Antecedentes de la invención

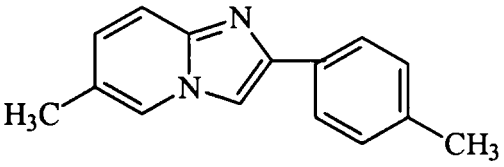
La N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina-3-acetamida es una sustancia que presenta actividad clínica como hipnótico [P. George *et al*. - Actual. Chim. Thér. 18, 215 (1990), P. George *et al*. - Imidazopyridines in Sleep Disorders - De. J.P. Sauvanet, S.Z. Langer and P.L. Moselli - Raven Press - New York, 1988, p. 11], que se caracteriza por no pertenecer al grupo de las benzodiazepinas, la cual, hasta ahora, ha sido la base de la mayor parte de las drogas en uso con dicha actividad.

Esta sustancia tiene la fórmula estructural (I)

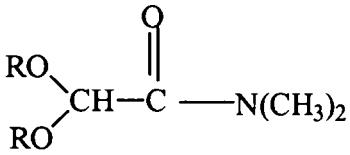


(I)

Existen procedimientos para la obtención de la N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-acetamida de fórmula (I) [Patentes Europeas Nº 50563 y 251589 y Francesa Nº 2600650] donde la preparación de esta sustancia se hace por reacción de la imidazo[1,2-a]piridina (II) y un acetal de las N,N-dimetil-glioxamidas (fórmula III)

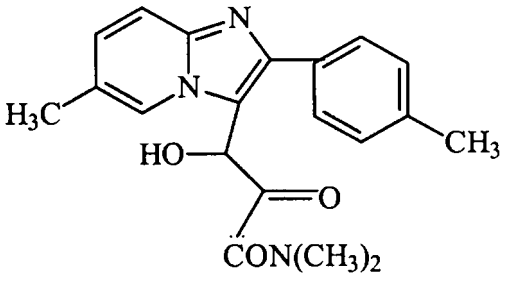


(II)



(III)

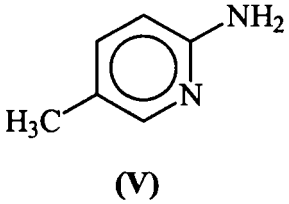
donde R representa un grupo alquilo que da lugar a la hidroxiamida de fórmula (IV), sin pasar por el éster como producto intermedio.



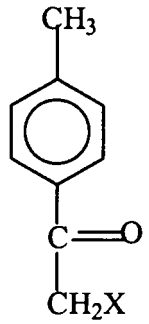
(IV)

Descripción de la invención

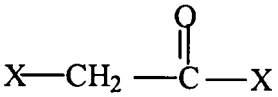
El procedimiento objeto de la presente solicitud para la obtención de la sustancia con la estructura (I), consiste en hacer reaccionar la 2-amino-5-metil piridina de fórmula (V) con la 4-metil-haloacetofenona de fórmula (VI), para dar la 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo [1,2-a]piridina de fórmula (II).



(V)



(VI)



(VII)

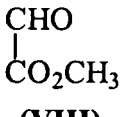
La primera etapa de la reacción para la obtención de (VI) a partir de un haluro de ácido de fórmula (VII), donde X es Cl o Br, se lleva a cabo en tolueno, mediante la adición de un ácido de Lewis como catalizador, tal como el cloruro de aluminio o el cloruro férrico.

La temperatura debe ser menor a 10ºC.

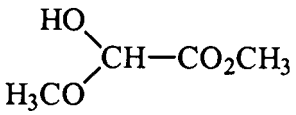
En la segunda etapa se trabaja en medio alcalino, mediante la adición de una base tal como bicarbonato de sodio o de potasio en el solvente anterior, al cual se le añade un alcohol de entre uno y tres carbonos.

La temperatura de trabajo está entre 40 y 70ºC.

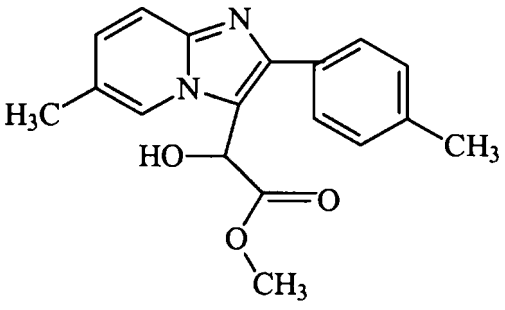
La 6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina (II) se hace reaccionar con glioxalato de metilo de fórmula (VIII) o su hemiacetal metílico (IX) para dar lugar al hidroxiéster de fórmula (X), descrito por primera vez en la invención.



(VIII)



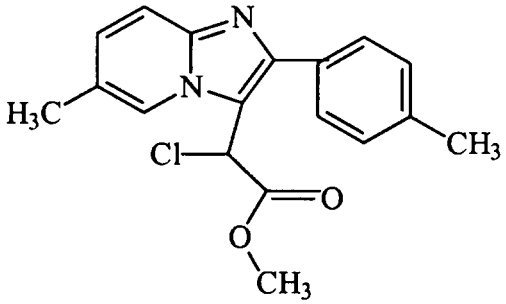
(IX)



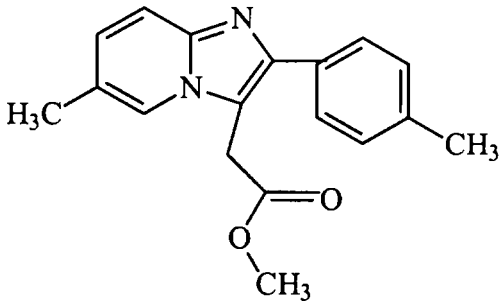
(X)

Esta reacción se lleva a cabo utilizando como solvente un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno a una temperatura entre 40 y 70ºC.

La eliminación del grupo hidroxilo se lleva a cabo mediante la sustitución por un cloro, a través de la reacción con la sal de iminio generada con cloruro de tionilo y dimetilformamida. El compuesto halogenado (XI) formado no se aísla y se reduce para dar lugar al éster (XII).



(XI)



(XII)

Es de destacar que los compuestos intermedios (X), (XI) y (XII) obtenidos en el procedimiento de la invención para la obtención del compuesto (I) son nuevos y no han sido descritos anteriormente en la literatura.

Para la obtención de (XI) se trabaja en un solvente halocarbonado tal como el diclorometano, el cloroformo o el 1,2-dicloroetano y a una temperatura de reacción entre 0 y 30ºC.

La reacción de (XI) para dar lugar a (XII) se realiza en el solvente anterior mediante la adición de una sustancia reductora, tal como el hidrosulfito de sodio o el formaldehído sulfoxilato de sodio.

La temperatura de reacción debe estar entre 10 y 50ºC.

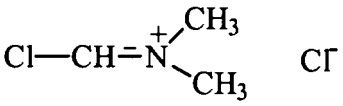
La reacción de (XII) con dimetilamina en un solvente polihidroxilado tal como etilenglicol o propilenglicol, da lugar a la amida (I).

La amida de fórmula (I), por disolución en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol y adición de una solución de un ácido tal como tartárico, oxálico, acético, en el mismo solvente, da lugar a la obtención de las sales correspondientes. La relación molar de ácido agregado respecto de la amida está entre 0,4:1 a 1:1.

En las preparaciones descritas en la presente invención, el empleo del éster metílico del ácido glioxílico (VIII) o su hemiacetal metílico (IX) presenta ventajas respecto a la sustancia (III), utilizada en las patentes mencionadas, por tratarse de sustancias más accesibles y económicas.

También se evita, con el presente procedimiento, el empleo de solventes peligrosos, como el éter isopropílico, así como el aislamiento del compuesto clorado (XI), lo cual simplifica el proceso y elimina una etapa de reacción.

Otra diferencia importante de la presente invención, es el empleo de la sal de cloriminio (XIII) como reactivo para la obtención del cloro éster (XI).



(XIII)

Este reactivo permite trabajar en condiciones más suaves, y por lo tanto más selectivas, lo cual se refleja en el rendimiento y particularmente en la pureza de los productos obtenidos. La amida (I) es obtenida como cristales incoloros, con un rendimiento del 73% para la transformación del hidroxiéster (X) en el éster (XII).

El sulfoxilato de sodio empleado en la reducción del intermediario clorado (XI), es un reactivo más económico y más simple en su empleo que el borohidruro de sodio.

Los siguientes ejemplos, no limitativos, incluyen procedimientos detallados que representan las posibilidades operativas de la presente invención.

Ejemplo 1

6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina (II)

En un reactor de 50 l colocar el tolueno (9,4 l) y añadir con agitación el tricloruro de aluminio (3,10 Kg).

Cuando la temperatura interior de la suspensión alcanza un valor de 0-5ºC, iniciar la adición de una solución de bromuro de α-bromo acetilo (2 l) en tolueno (2,8 l). La temperatura interior no deberá superar los 10ºC. Finalizada la adición mantener la temperatura interior entre 2 y 10ºC durante 45 minutos.

Agregar lentamente agua (13,2 l) de manera que la temperatura interior no supere los 50ºC y mantener con agitación durante 1 hora. Decantar las fases y separarlas.

Extraer nuevamente la fase acuosa con tolueno (3,6 l), reunir las fases orgánicas, lavarlas con agua (5 l), bicarbonato de sodio 5% (4 l), agua (4 l) y por último con una solución saturada de cloruro de sodio (4 l).

Realizar un control por cromatografía en capa fina sobre cromatofolios de sílica gel con indicador fluorescente, empleando como solvente de desarrollo benceno:acetato de etilo (9:1).

Colocar la fase orgánica final, que contiene el intermediario (VI, X = Br) en un reactor de 50 l y calentar hasta llegar a una temperatura interior de unos 30ºC. Añadir, entonces, el bicarbonato de sodio (2,08 Kg) y una solución de 2-amino-5-metil-piridina (2,63 Kg) en metanol (4,5 l).

Finalizada la adición calentar la suspensión hasta una temperatura interior de 58-62ºC y mantener esta temperatura durante 3 horas. Efectuar un control por cromatografía en capa fina, con el mismo sistema descrito.

Finalizada la reacción, enfriar la suspensión y filtrar al vacío. Lavar el sólido con metanol (2 x 2,5 l y 1 x 1,5l), luego con agua caliente (1 x 16,6 l) y, por último, con agua a la temperatura ambiente (1 x 3l).

Secar en estufa a 60ºC con corriente de aire durante 10 horas hasta peso constante.

Se obtienen 3,8 Kg (70,2%) de un sólido cristalino levemente amarillento con PF: 208-208,5ºC y un título del 99,3%.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ (ppm): 7.83 (3H, d); 7.71 (1H, s); 7.51 (1H, d); 7.23 (2H, d); 6.99 (1H, dd); 2.38 (3H, s); 2.30 (3H, s).

IR(KBr) (cm^{-1}) : 3131-2860; 1645.5; 1485.4; 1423.7; 1346.5; 825.7; 806.4; 735.0.

EM (70 eV) m/e (%): 223 (16.3); 222 (100); 221 (18.9); 220 (3.4); 92 (5.9); 65 (5.1).

Ejemplo 2

6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo [1,2-a]-piridina-3-(α-hidroxi)-acetato de metilo (X)

En un reactor de 50 l, cargar 1,2-dicloroetano (11 l), añadir con agitación el intermediario (II), (3,34 Kg) y luego el acetato de sodio anhidro (0,308 Kg).

Adicionar con agitación una solución de glioxalato de metilo (VIII) (1,6 Kg) en 1,2-dicloroetano (5 l).

Iniciar el calentamiento hasta lograr una temperatura interior de 55ºC, mantener estas condiciones con agitación durante 3 horas. Realizar un control por cromatografía en capa fina sobre sílica gel empleando como solvente de desarrollo acetato de etilo:ciclohexano (6:4).

Finalizado el tiempo de reacción indicado, iniciar el enfriamiento de la mezcla de reacción.

Una vez fría la suspensión, filtrar el sólido al vacío y lavar con 1,2-dicloroetano (1 x 3,5 l y 1 x 1,5 l); luego con agua (1 x 13,4 l y 1 x 3,4 l).

Secar en estufa a 60ºC con corriente de aire hasta peso constante.

Se obtienen 4,31 Kg (92,5%) de un sólido incoloro con P.F.: 205ºC con descomposición.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ (ppm): 7.99 (1H, s); 7.53 (2H, d); 7.47 (1H, d); 7.18 (2H, d); 7.04 (1H, d);5.80 (1H, s); 4.05-4.3 (1H, sa); 3.71 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.31 (3H, s).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3447.3; 1749.7; 1452.6; 1387.0; 1198.0; 1151.7; 1084.2; 823.7; 796.7.

EM (70 ev) m/e (%): 311 (2.0); 310 (9.0); 252 (19.7); 251 (100); 223 (3.6); 222 (2.0); 103 (1.1); 92 (4.4); 65 (2.8).

Ejemplo 3

6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo [1,2-a]-piridina-3-(α-hidroxi)-acetato de metilo (X)

En un reactor de 600 l, cargar diclorometano (260 l), agregar con agitación el intermediario (II), (95 Kg) y luego el acetato de sodio anhidro (8,8 Kg).

Adicionar con agitación una solución del hemiacetal metílico del glioxalato de metilo (IX) (75 Kg) (62 l) a la temperatura ambiente.

Iniciar el calentamiento hasta lograr una temperatura interior de 40-42ºC, mantener estas condiciones con agitación durante 4 horas. Realizar un control por cromatografía en capa fina sobre sílica gel empleando como solvente de desarrollo acetato de etilo:ciclohexano (6:4).

Finalizado el tiempo de reacción indicado, iniciar el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta una temperatura de 5ºC.

Una vez fría la suspensión, centrifugar el sólido y lavar con diclorometano.

Secar en estufa con circulación de aire a la temperatura ambiente.

Suspender el sólido en agua (355 l) a 28ºC.

Centrifugar nuevamente lavando con agua.

Secar con corriente de aire a 60ºC.

Se obtienen 121,4 Kg (91.5%) de un producto con las mismas características que el obtenido en el ejemplo 2.

Ejemplo 4

6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-acetato de metilo (XII)

En un reactor de 50 l, colocar cloroformo (9,6 l) y cloruro de tionilo (2,02 l). Enfriar a 5ºC y adicionar con agitación una solución de dimetilformamida (2,0 l) en cloroformo (4,0 l). La reacción es exotérmica y se llega a la temperatura ambiente.

Mantener con agitación, a esa temperatura, durante 45 minutos contados desde el inicio de la adición.

Enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura interior de 5-10ºC y adicionar, en porciones y con agitación, el intermediario (X) (6,0 Kg) conjuntamente con otros 3,3 l de cloroformo.

Dejar agitando a temperatura ambiente durante 2 horas.

Adicionar entonces en porciones, aldehido sulfoxilato de sodio (Rongalite) y continuar la agitación durante 2 horas a una temperatura de 38-40ºC.

Calentar a 50ºC, agregar metanol (20 l) y filtrar a esta temperatura, lavando bien el precipitado con metanol a 50ºC.

Concentrar el filtrado por destilación a presión reducida hasta obtener un volumen de unos 13 litros, eliminando el cloroformo por desplazamiento con metanol.

Agregar entonces agua (6 l), calentar a 60ºC y filtrar.

Enfriar el filtrado a 40ºC y añadir una solución de hidróxido de sodio 10% (p/v) hasta pH 10-11.

Enfriar y filtrar.

Cristalizar este sólido crudo y húmedo de metanol (20 l), filtrando en caliente con carbón (0,1 Kg), añadiendo agua (19 l) y enfriando.

Secar en estufa con corriente de aire incrementando la temperatura hasta 60ºC.

Se obtienen 4,16 Kg (73,1%) de un sólido con P.F.: 133-135ºC.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ (ppm): 7.83 (1H,s); 7.70 (2H, d); 7.55 (1H, d); 7.27 (2H, d); 7.06 (1H, dd); 4.02 (2H, s); 3.76 (3H, s); 2.40 (3H, s); 2.35 (3H, s).

IR (KBr) (cm^{-1}): 1726.6; 1392.8; 1331.1; 1228.8; 1176.8.

EM (70 ev) m/e (%): 296 (2.0); 295 (14.0); 294 (65.5); 237 (3.9); 236 (42.6); 235 (100), 233 (10.4); 221 (2.0); 220 (11.5); 219 (20.7); 92 (31.2); 86 (8.0); 84 (11.2); 65 (16).

Ejemplo 5

N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo [1,2-a]-piridina-3-acetamida (I)

En un reactor de acero inoxidable de 50 l de capacidad, preparado para trabajar a presión, cargar una solución de dimetilamina en etilenglicol 39% (p/p) (7,6 l) y adicionar lentamente y con agitación el intermediario (XII) (3,125 Kg).

Cerrar el equipo y calentar a una temperatura de 55-65ºC para que la presión no supere los $24{,}1 \cdot 10^4$ Pa (35 psi).

Después de 3 horas, verificar la finalización de la reacción controlando por cromatografía en capa fina [cromatofolios de sílica gel con indicador fluorescente; solvente de desarrollo: ciclohexano:cloruro de metileno:dietilamina (7:2:1)].

Enfriar la suspensión hasta despresurizar el equipo y volcarla sobre agua (12 l), contenida en un recipiente de acero inoxidable provisto de agitación mecánica. Añadir otros 4 l de agua para terminar de transvasarla al recipiente y limpiar el reactor.

Agitar la suspensión a temperatura ambiente unas 2 horas.

Enfriar a 10ºC, filtrar y lavar con agua (2 x 3 l).

Secar el producto obtenido en corriente de aire a 60ºC hasta peso constante.

Recristalizar el sólido crudo con acetonitrilo (17 l).

Enfriar, filtrar, lavar y secar a 60ºC en estufa con corriente de aire hasta peso constante.

Se obtienen 2,84 Kg (87%) de producto incoloro con P.F.: 195-197ºC.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): δ (ppm): 7.98 (1H, s); 7.55 (2H, d); 7.52 (1H, d); 7.26 (2H, d); 7.04 (1H, dd); 4.07 (2H, s); 2.94 (3H, s); 2.88 (3H, s); 2.40 (3H, s); 2.35 (3H, s).

^{13}C-RMN ($CDCl_3$) (*con desacople de ^{1}H en banda ancha*): 166.161; 143.959; 143.682; 137.187; 131.717; 129.139; 128.217; 127.230; 121.990; 121.449; 116.355; 113.560; 37.288; 35.632; 29.973; 21.079; 18.249.

IR (KBr) (cm^{-1}): 2980-3005; 1635.9; 1138.2; 825.7; 794.8.

EM (70 ev) m/e (%): 309 (5.0); 308 (41.2); 307 (100); 236 (68.2); 235 (71.9); 233 (22.9); 222 (2.1); 221 (4.8); 220 (27.4); 219 (51.4); 92 (51.6); 65 (37.9).

Analisis elemental:

Encontrado:	C: 74.36%	H: 6.92%	N: 13.56%
Calculado:	C: 74.24%	H: 6.89%	N: 13.67%

Ejemplo 6

N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-acetamida-[R-(R,R*)]-2,3-dihidroxibutanodioato (2:1)*

En un reactor de 50 l cargar metanol (25 l) y adicionar la sustancia (I) (2,44 Kg).

Calentar hasta disolución y añadir una solución de ácido L-(+) tartárico (0,6 Kg) en metanol (4,5 l).

Concentrar por destilación hasta tener un volumen de unos 18 l, enfriar y filtrar, lavando con el mismo solvente.

Secar el producto en corriente de aire, incrementando la temperatura hasta alcanzar unos 60ºC.

Se obtienen así 2,82 Kg (93%) del compuesto de referencia con P.F.: 193-195ºC con descomposición.

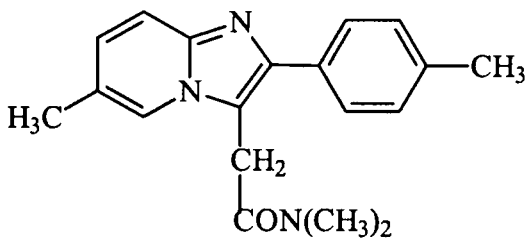
IR (KBr) (forma anhidra) (cm^{-1}): 1645.5; 1404.4; 1344.6; 1275.1; 1147.8; 1138.2; 1115.0; 1076.4; 1022.4; 918.3; 825.7; 794.8; 719.6; 621.2; 600.0.

Analisis elemental:

Encontrado:	C: 66.06%	H: 6.32% N:	10.95%
Calculado:	C: 65.97%	H: 6.28% N:	10.99%.

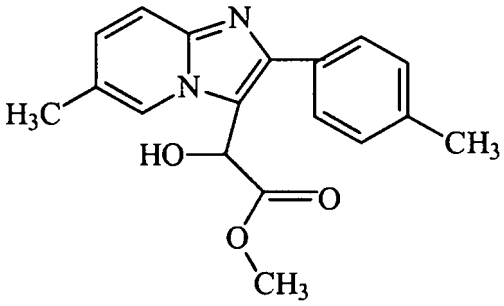
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-acetamida de fórmula (I):



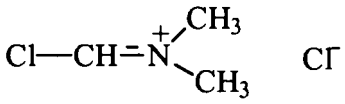
(I)

caracterizado porque comprende reducir el hidroxiéster de fórmula (X)



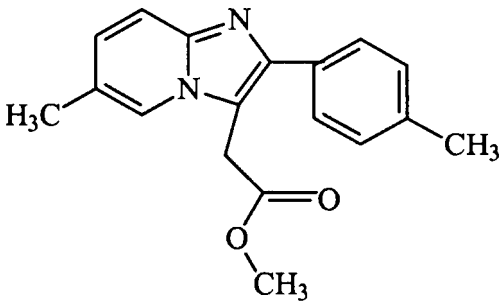
(X)

haciéndolo reaccionar en DMF y después con una sal de iminio de fórmula (XIII) formada "*in situ*" con cloruro de tionilo y dimetilformamida, en un solvente halocarbonado,



(XIII)

y reducción subsiguiente con un agente reductor apropiado en dicho solvente halocarbonado para formar el éster de fórmula (XII),

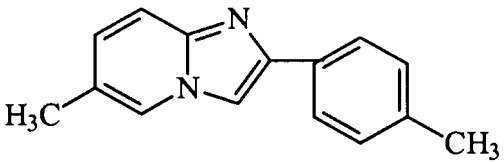


(XII)

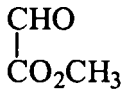
que después se hace reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado, a una temperatura adecuada.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII) se selecciona entre formaldehido sulfoxilato de sodio o hidrosulfito de sodio y después dicho éster se hace reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado tal como etilenglicol o propilenglicol, a una temperatura comprendida entre 30 y 70ºC.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-(α-hidroxi)-acetato de metilo de fórmula (X) se obtiene por reacción del compuesto (II) con glioxalato de metilo de fórmula (VIII) o su hemiacetal metílico de fórmula (IX)

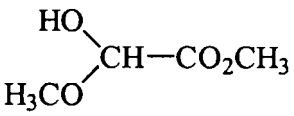


(II)



(VIII)

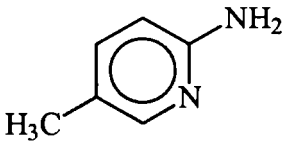
ó



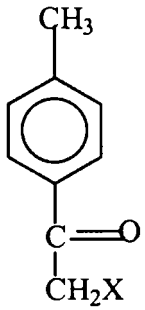
(IX)

en un solvente clorado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, a una temperatura entre 40 y 70ºC.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque dicho 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo [1,2-a]-piridina de fórmula (II), es el producto de reacción de la 2-amino-5-metil-piridina de fórmula (V) con una α-halo-4-metil acetofenona de fórmula (VI) (X = Cl ó Br)



(V)



(VI)

en tolueno y un alcohol de entre uno y tres carbonos, mediante la adición de una base tal como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio a una temperatura de trabajo de 40 a 70ºC.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque se hace reaccionar la base libre de fórmula (I) con un ácido tal como ácido tartárico, ácido oxálico o ácido acético en un medio alcohólico utilizando como solvente metanol, etanol o isopropanol, con una relación molar de ácido respecto la base entre 0,4:1 y 1:1 y cristalizando la sal correspondiente con un grado de pureza apropiado para su uso en medicina humana.