



1970

379034

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE No. 360.540  
del 22 de Noviembre de 1968.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

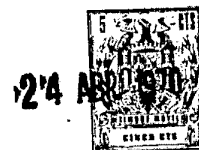
Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey,  
U.S.A.

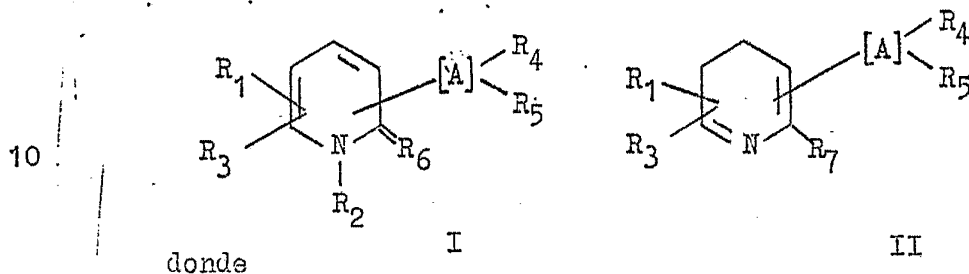
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FENILPIRI-  
DONAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense  
No. 687.101 del 1 de Diciembre de 1967.

MJ/S



1 Este invento se refiere a un método de tratamien-  
to de la inflamación. Más específicamente, este invento  
se refiere a un método de tratamiento de la inflamación  
que consiste en administrar por vía oral al paciente de  
5 0,5 a 30 mg/kg de peso corporal por día de un compuesto  
que posee una de las estructuras I ó II.



15  $R_i$  es hidrógeno  
alquilo inferior  
fenilo  
aralquilo inferior  
halógeno  
halcalquilo inferior  
alcoxilo inferior  
20 amino  
dialquil(inferior)amino  
dialquil(inferior)aminoalquilo inferior  
nitro  
alquil(inferior)sulfonilo  
25 fenilsulfonilo

379034



- 1 fenoxi  
sulfo o  
trifenilmetilo
- R<sub>2</sub> es hidrógeno
- 5 alquilo inferior  
alquenilo inferior  
hidroxilo  
amino  
alquinilo inferior
- 10 fenilo  
fenilo sustituido  
aralquilo inferior  
aralquenilo inferior  
benzamido
- 15 alcanoil(inferior)amino  
carbобензоxiamino  
carboalcoxi(inferior)amino  
bencilidenamino  
fenilureido
- 20 aminoalquilo inferior  
alquil(inferior)aminoalquilo inferior  
dialquil(inferior)aminoalquilo inferior  
alcanoil(inferior)alquilo inferior  
carboxialquilo inferior
- 25 hidroxialquilo inferior

379034

24 ABR



- 1 cianoalquilo inferior
- R<sub>3</sub> es hidrógeno o
- alquilo inferior
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y representan
- 5 hidrógeno
- alquilo inferior
- fenilo
- halógeno
- trihaloalquilo inferior
- 10 alcoxilo inferior
- amino
- dialquil(inferior)amino
- nitro
- ciano
- 15 sulfamoilo
- alquil(inferior)sulfamoilo
- dialquil(inferior)sulfamoilo
- hidroxilo
- mercapto
- 20 alquil(inferior)tio
- alquil(inferior)sulfinilo
- alquil(inferior)sulfonilo
- carbamoilo
- carboxilo
- 25 sulfo o

379034



1 fenilsulfonilo

$R_6$  es oxígeno o  
azufre

$R_7$  es  $OR_3$  o

5  $SR_3$

donde

$R_8$  es alcanilo inferior o  
alquilo inferior  
bencilo

10 nitrobencilo

alquil(inferior)bencilo

halobencilo

aminobencilo

alquil(inferior)aminobencilo

15 alcoxi(inferior)bencilo

metilendioxibencilo y

[A] es arilo carbocíclico o heterocíclico tal como

fenilo

tiazolilo

20 tienilo

piridilo o

furilo

25 y está unido a la posición 3 ó 4. También más específicamente, este invento se refiere a ciertos compuestos que son utilizados en el método anterior. En el pasado, un

**379034**

24



1 tratamiento corriente de la inflamación consistía en admi-  
nistrar varios compuestos del tipo de los esteroides. Es-  
tos tenían el gran inconveniente de afectar al calcio de  
los huesos después de una administración prolongada. Re-  
cientemente se han introducido ciertas drogas no esteroi-  
5 des que eliminan en gran parte esta deficiencia. No obs-  
tante, todavía existe el problema de otros efectos secundarios  
tales como desórdenes hematológicos e irritaciones  
en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, existe la ne-  
cesidad de nuevos compuestos para el tratamiento de la in-  
10 flamación que reduzcan todavía más los efectos secunda-  
rios experimentados en la administración crónica.

Hemos encontrado que la inflamación puede ser  
tratada ventajosamente con el tipo de compuestos conoci-  
dos genéricamente por 3- o 4-fenil-2- [1H]-piridona inclui-  
15 do el compuesto de origen de cada serie, es decir la 3-  
ó 4-fenil-2-[1H]-piridona. El tratamiento de la inflama-  
ción con este tipo de compuestos presenta menos efectos  
secundarios que las drogas anteriores al mismo tiempo que  
mantiene una eficacia excelente.

Los compuestos que pueden ser utilizados en este  
invento poseen las estructuras I o II anteriores, en las  
que los diversos sustituyentes responden a las definicio-  
nes dadas antes. Los nuevos compuestos que pueden ser uti-  
25 lizados en este método son los que responden a la defini-

379034



1 ción anterior con las condiciones adicionales de que cuando  $R_1$  es fenilo,  $R_2$  es alquilo inferior; cuando  $R_1$  es alquilo inferior,  $R_2$  es hidrógeno y cuando  $R_2$  es alquilo inferior,  $R_1$  es distinto de hidrógeno.

5 La preparación de los compuestos de este invento está descrita en el diagrama para los compuestos de 3-fenil-2-[1H]-piridona. Las reacciones descritas son las mismas para los compuestos 4-fenílicos. En general, una 3-aminopiridina o 4-aminopiridina se diazota en presencia de  
10 benceno o de un benceno sustituido. La 3-fenilpiridina resultante se oxida después al N-óxido correspondiente. El N-óxido puede ser convertido por dos métodos en la 3-fenil-2-[1H]-piridona. En el primero de estos métodos, el N-óxido se calienta con un anhídrido alcanoico inferior lo que  
15 da lugar a la formación por transposición de 2-aciloxi-3-fenilpiridina o de 2-aciloxi-4-fenilpiridina que por hidrólisis ácida o preferiblemente básica da la 3- ó 4-fenil-2-[1H]-piridona. Alternativamente, el N-óxido puede ser tratado con un agente de cloración que de nuevo por transposición produce la correspondiente 2-cloropiridina que  
20 también por hidrólisis da la 3- ó 4-fenil-2-[1H]-piridona. El óxido de 2-cloro-3-fenilpiridina se prepara también por oxidación directa de la 2-cloro-3-fenilpiridina. Las 3- ó 4-fenil-2-[1H]-piridonas (Compuesto VI en el diagrama)  
25 pueden ser convertidas en las 3- ó 4-feniltiopiridonas



1 correspondientes con pentasulfuro de fósforo. Las 3- ó 4-  
fenil-2-[1H]-piridonas del Compuesto VI pueden ser conver-  
tidas en 3- ó 4-fenil-2-[1H]-piridonas 1-sustituídas del  
Compuesto IX por la acción de agentes de alquilación. Al-  
5 gunos otros compuestos utilizados en el método de este in-  
vento, por ejemplo las 3-fenilalcoxipiridinas o 3-fenil-  
alquiltiopiridinas (Compuesto XI) se preparan a partir de  
las 2-cloropiridinas empleando alcoholato o ticalcoholato  
sódico. Cuando se preparan 3- ó 4-nitrofenilpiridonas, el  
10 grupo nitro puede ser reducido a grupo amino y este puede  
ser empleado, a través de una reacción del tipo Sandmeyer,  
para preparar haloderivados, cianoderivados, mercaptoderi-  
vados, etc.

15 El diagrama también muestra un método alternativo  
de preparación de las 3- ó 4-fenil-2[1H]-piridonas que es  
la oxidación de las 3- ó 4-fenilpiperidonas correspondien-  
tes. Debe observarse que las reacciones indicadas en el  
diagrama están numeradas con cifras que corresponden a los  
ejemplos que siguen en esta memoria y que ilustran estas  
20 reacciones.

En la bibliografía se encuentran otros métodos pa-  
ra la preparación de las 3- ó 4- fenil-2[1H]-piridonas.  
Una 3-amino-2-halopiridina o 4-amino-2-halopiridina puede  
ser diazotada en presencia de un benceno para obtener el  
25 Compuesto VII y los nitrobenzenos pueden ser calentados



1 directamente con piridinas a temperaturas muy elevadas  
para producir 3- ó 4-fenilpiridinas. Un sustituyente de  
cadena abierta en un compuesto de benceno puede ser ci-  
clado para formar el anillo de piridona o un anillo de  
5 piperidona que puede ser oxidado como se ha descrito an-  
tes a la 3- ó 4-fenil-2 [1H]-piridona. Un ácido 3-fenil-  
piridin-2-sulfónico o 4-fenilpiridin-2-sulfónico, por fu-  
sión con sosa cáustica, da una 3- ó 4-fenil-2 [1H]-piri-  
dona. Una  $\alpha$ -pirona puede ser tratada con amoniaco para  
10 dar una 3- ó 4-fenil-2 [1H]-piridona. Las 3- ó 4-fenil-  
piridinas pueden ser hidroxiladas directamente en fase  
de vapor. Las 3- ó 4-fenil-2-aminopiridinas pueden ser  
diazotadas y el diazo-derivado puede ser hidrolizado pa-  
ra dar una 3- ó 4-fenil-2 [1H]-piridona. Los N-óxidos  
15 (Compuesto IV) pueden ser transpuestos bajo la influen-  
cia de la luz para dar las 3-fenil-2-[1H]-piridonas. Las  
3- ó 4-fenil-2 [1H]-piridonas 1-sustituídas (Compuesto  
IX) pueden ser preparadas por oxidación directa de los  
correspondientes derivados de 3- ó 4-fenil-N-piridinio.  
20 Estas diversas preparaciones generalmente no son tan prác-  
ticas en la síntesis de estos compuestos como las descri-  
tas en el diagrama de este invento, siendo o muy espe-  
cializadas en lo que se refiere a los compuestos que pue-  
den ser utilizados o siendo métodos que dan rendimientos  
25 peores o por otros inconvenientes inherentes.

379034

24



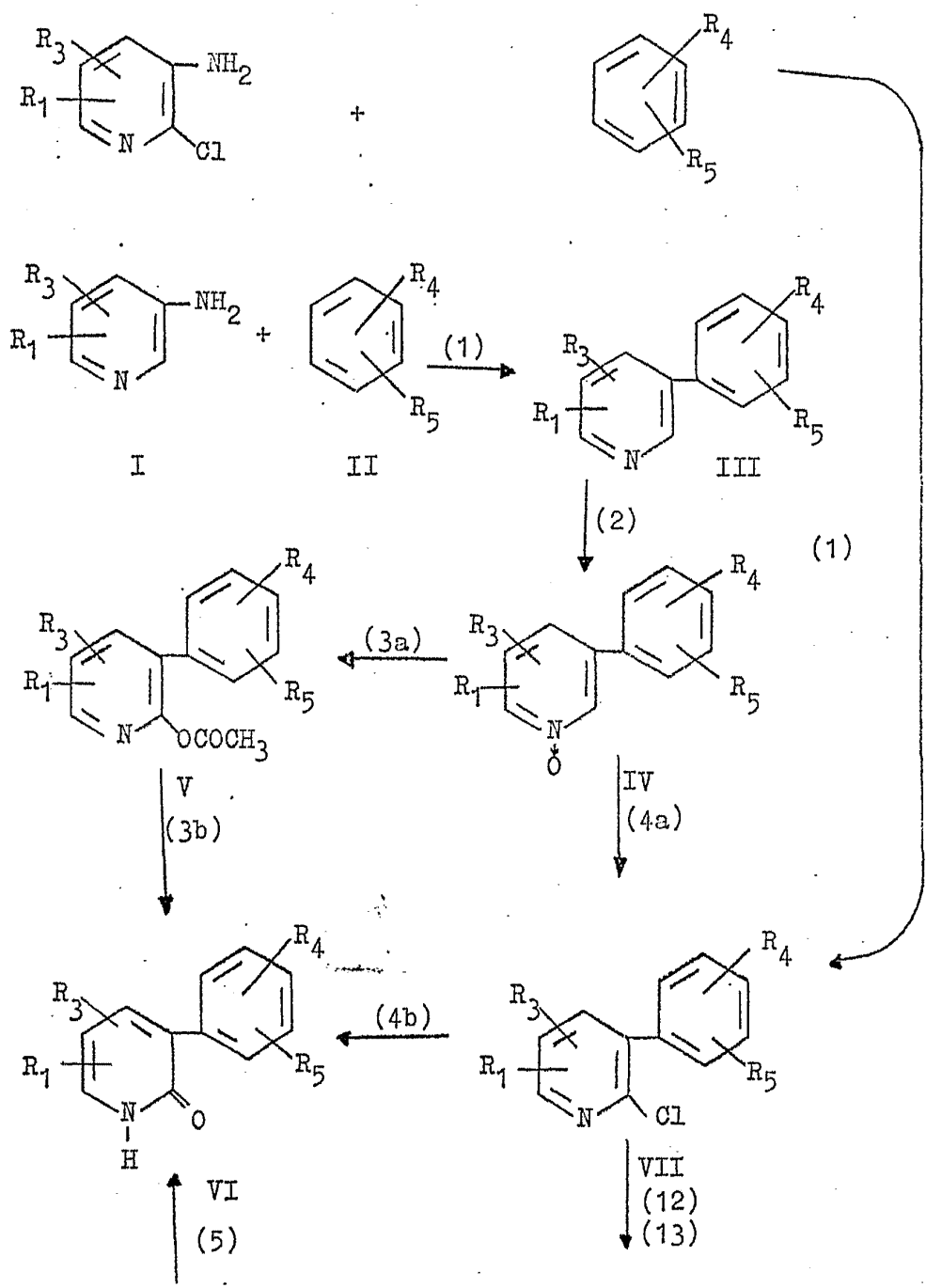
1            En el tratamiento de la inflamación con 3-fenil-  
2 [1H]-piridonas, el medicamento puede ser administrado por  
vía oral, o intravenosa o aplicado tópicamente. Puede ser  
utilizado con cualquier vehículo farmacéutico ordinario.  
5            En las formulaciones, puede ser prensado en forma de do-  
sis unidad, tal como píldoras o tabletas o puede ser en-  
capsulado o disuelto en solución isotónica para uso intra-  
venoso o preparado en forma de ungüentos para uso tópico.  
Los ingredientes farmacéuticos normales habitualmente em-  
10            pleados en las formulaciones farmacéuticas pueden ser uti-  
lizados para formular estos compuestos. La inflamación se  
trata por administración de 0,5 a 30 mg del compuesto por  
kilogramo de peso corporal y por día. Un ejemplo de la  
clase citada es la 3-fenil-2 [1H]-piridona sencilla sin  
15            sustituir que debe ser administrada a dosis comprendidas  
entre 2 y 15 mg/kg de peso corporal/día. La 3-fenil-2 [1H]-  
piridona es eficaz a razón de 10-30 mg/kg en las ratas.  
Los pacientes empleados en este tratamiento pueden ser  
animales o humanos puesto que todas las especies de san-  
20            gre caliente están expuestas a las enfermedades inflamato-  
rias.

25



DIAGRAMA

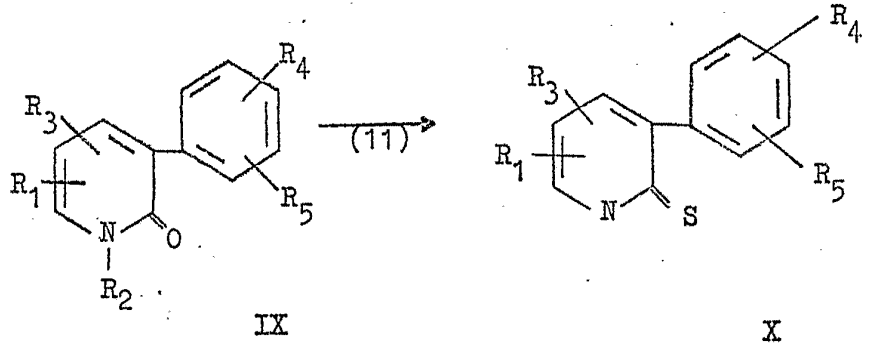
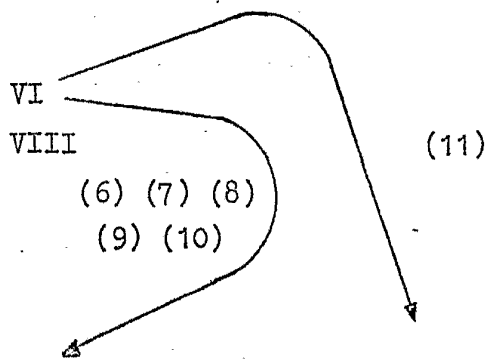
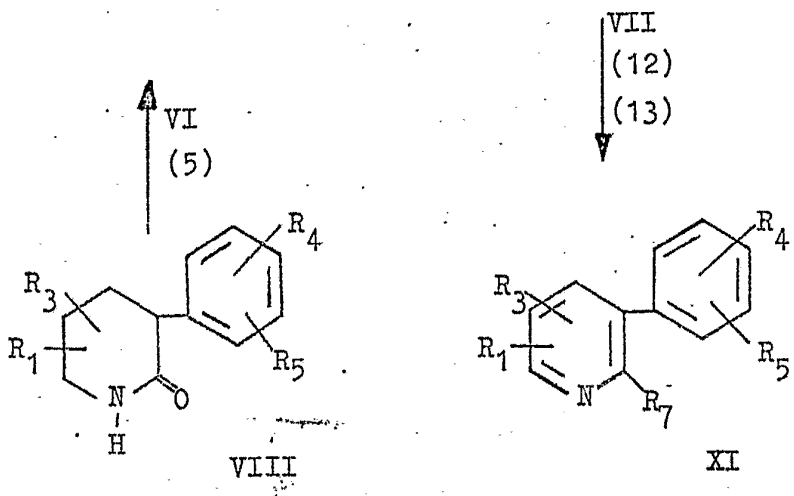
1  
5  
10  
15  
20  
25





24

1  
5  
10  
15  
20  
25



379034



## REACCIONES

- 1
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
1. Adición de o a nitrito de amilo con o sin un disolvente inerte, seguido de calefacción. El nitrito de amilo puede ser sustituido por otros agentes de nitrosación solubles en disolventes orgánicos.
  2. Oxidación en un disolvente inerte. El agente preferido es  $H_2O_2$ .
  - 2a. Oxidación en un disolvente inerte (por ejemplo ácido acético) con ácido peracético.
  3. (a) Calefacción con un anhídrido alcanóico inferior en atmósfera inerte. Se prefiere el anhídrido acético.  
(b) Hidrólisis, generalmente por contacto con agua, también en presencia de álcali o ácido.
  4. (a) Calefacción con un agente de cloración, tal como  $PCl_5$  en un disolvente inerte.  
(b) Hidrólisis, generalmente con una base concentrada.
  5. Calefacción con un agente de deshidrogenación tal como paladio en carbono en atmósfera inerte.
  6. Reacción con una base fuerte, por ejemplo NaH en atmósfera inerte, seguida de adición de un agente de alquilación como tosilato alifático, sulfato o haluro alifático.
  7. Calefacción con una base fuerte (por ejemplo NaOH) y

379034

24 ABR 1970



1  
5  
10  
15  
20  
25

un compuesto orgánico insaturado como acrilonitrilo o un derivado de un ácido  $\alpha$ -halogenado como el ácido cloroacético. (Este último procedimiento está descrito en J. Am. Chem. Soc. 71, 1949, pág. 390). La 1-carboximetil-3-fenil-2-piridona, p.f. 93-96°C, puede ser preparada por este procedimiento.

8. Reacción con una base fuerte tal como NaH en atmósfera inerte, seguida de calefacción con yodobenceno o un yodobenceno sustituido.
9. Agitación a temperaturas bajas, preferiblemente en frío con un compuesto N-haloamínico.
10. Calefacción con un anhídrido de ácido alcanoico, preferiblemente con anhídrido acético a 130-140°C.
11. Calefacción con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (en ausencia de grupos OH, cetona o amino en la molécula).
12. Calefacción con un alcóxido metálico u otro alcoholato.
13. Calefacción con un mercapturo metálico.

Nuestro invento se ha ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

A. Se tratan 39 g de 3-aminopiridina en 1,5 litros de benceno anhidro con 68 g de nitrito de anilo y la mezcla resultante se calienta lentamente a 81°C y se mantiene durante la noche a esta temperatura. La solución se se-



1 para por decantación de algo de alquitrán que ha precipi-  
tado y el exceso de benceno se separa a vacío. Por des-  
tilación del residuo se obtienen 38 g (59 %) de 3-fenil-  
piridina, p.e. 102-105,5° (2,5 mm) en forma de aceite  
5 amarillo.

Análogamente, cuando en el ejemplo anterior se em-  
plea 4-aminopiridina en lugar de 3-aminopiridina, se ob-  
tiene la 4-fenilpiridina.

10 B. Análogamente, cuando el benceno de la Parte 1A  
se sustituye por tolueno, anisol, benzonitrilo, nitroben-  
ceno, fluorbenceno, benzo-trifluoruro, naftaleno, o-, m- y  
p-xilenos, o-, m- y p-diclorobencenos, éter dimetílico  
de hidroquinona, veratrol, éter dimetílico de resorcinol,  
bifenilo, tiofeno, furano o tiazol, se obtienen las co-  
15 rrespondientes fenilpiridinas sustituidas, 3-(o-, m- y  
p-metilfenil)piridinas, 3-(o-, m- y p-metoxifenil)piri-  
dinas, 3-(o-, m- y p-cianofenil)piridinas, 3-(o-, m- y  
p-nitrofenil)piridinas, 3-(o-, m- y p-fluorfenil)piridi-  
nas, 3-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)piridinas, 3-( $\alpha$ - y  
20  $\beta$ -naftil)piridinas, 3-(o,m-, m,p-, o,o'-, o,p-, m,m'- y  
o,m'-dimetilfenil)piridinas, 3-(o,m-, m,p-, o,o'-, o,p-,  
m,m'- y o,m'-diclorofenil)piridinas, 3-(o,m-, m,p-, o,o'-,  
o,p-, m,m'- y o,m'-dimetoxifenil)piridinas, 3-(o-, m- y  
p-bifenilil)piridinas, 3-(2-tienil)piridinas, 3-(2' y 3'-  
25 furil)piridinas y 3-(2'-, 4'- y 5'-tiazolil)piridinas,

379034



1 después de separación de los isómeros por destilación  
fraccionada y/o cromatografía en columna y en fase de  
vapor.

5 C. Se tratan 39 g de 3-aminopiridina en 1,5 litros  
de clorobenceno anhidro con 68 g de nitrito de amilo en  
la forma descrita en (A). Por destilación de la mezcla de  
reacción concentrada se obtienen 35,4 g de los 3 isóme-  
ros, p.e. 110-130°C a unos 2,5 mm. La fracción que hier-  
ve a 110-113°C y unos 2,5 mm está constituida por 11,5 g  
10 de un material formado casi por un solo componente; los  
espectros IR, RMN, UV y CCD sobre éste y otros productos  
derivados de éste indican que se trata del isómero orto.  
Los demás isómeros se separan de las fracciones de punto  
de ebullición más alto por purificación de sus picratos,  
15 seguido de regeneración de las bases libres. Cuando se  
emplea 4-aminopiridina en lugar de 3-aminopiridina en el  
procedimiento anterior se obtienen las 4-fenilpiridinas  
correspondientes.

20 D. En los casos en los que el sustituyente bencé-  
nico sea un sólido, se emplea un co-disolvente inerte y  
la cantidad de sustituyente bencénico se reduce. También  
se obtienen las fenilpiridinas citadas en (A) por acopla-  
miento de una anilina sustituida, tal como o-cloroanilina,  
con piridina mediante el procedimiento anterior y por se-  
25 paración de las piridinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\mu$  isoméricas, para dar

379034



BR. 1970

1 la 3-fenil(sustituído)piridina deseada.

5 E. Cuando se emplea 5-amino-2-picolina en lugar de 3-aminopiridina en el procedimiento (A) anterior, se obtiene 6-metil-3-fenilpiridina. Análogamente, cuando en el mismo procedimiento se emplean, en lugar de 3-aminopiridina, 5-amino-3-picolina, 3-amino-4-picolina, 5-amino-2-cloropiridina, 3-amino-5-cloropiridina, 3-amino-4-cloropiridina, 5-amino-2-metoxipiridina, 3-amino-5-metoxipiridina, 3-amino-4-metoxipiridina, 5-amino-2-nitropiridina, 3-amino-5-nitropiridina, 3-amino-4-nitropiridina, 5-amino-2-etoxipiridina, 3-amino-5-etoxipiridina, 3-amino-4-etoxipiridina, 5-amino-2-etilpiridina, 3-amino-4-etilpiridina, 5-amino-2-fenetilo, 3-amino-4-fenetilpiridina, 5-amino-2-fluorpiridina, 5-amino-2-(etilsulfonil)piridina, 3-amino-4-(metilsulfonil)piridina, 5-amino-2-(fenilsulfonil)piridina, 5-amino-3-cloro-2-fenoxipiridina, 5-amino-2-metoxi-4-picolina y 3-amino-5-fenil-4-picolina, se obtienen respectivamente 5-metil-3-fenilpiridina, 4-metil-3-fenilpiridina, 6-cloro-3-fenilpiridina, 5-cloro-3-fenilpiridina, 4-cloro-3-fenilpiridina, 6-metoxi-3-fenilpiridina, 5-metoxi-3-fenilpiridina, 4-metoxi-3-fenilpiridina, 6-nitro-3-fenilpiridina, 5-nitro-3-fenilpiridina, 4-nitro-3-fenilpiridina, 6-etoxi-3-fenilpiridina, 5-etoxi-3-fenilpiridina, 4-etoxi-3-fenilpiridina, 6-etil-3-fenilpiridina, 4-etil-3-fenilpiridina, 6-fenetil-3-fenilpiridina, 4-fenetil-3-

379034 - 17 -



1       fenilpiridina, 6-fluor-3-fenilpiridina, 6-metilsulfonil-  
3-fenilpiridina, 4-metilsulfonil-3-fenilpiridina, 6-fenil-  
sulfonil-3-fenilpiridina, 5-cloro-6-fenoxi-3-fenilpiridi-  
na, 6-metoxi-4-metil-3-fenilpiridina y 3,5-difenil-4-me-  
5       tilpiridina.

F. Cuando los bencenos sustituidos de (B) se emplean en lugar de benceno en la parte (E), se obtienen las fenil(sustituído)piridinas sustituidas correspondientes.

10       G. Se añaden gota a gota 5,1 g de 3-amino-2-cloro-  
piridina en 50 ml de benceno anhidro, a lo largo de 32 mi-  
nutos, sobre 150 ml de benceno al que se acaban de añadir  
8 ml de nitrito de isoamilo y que se mantiene a 50-56°C.  
La mezcla se calienta a 75°C durante 2 horas y se trata co-  
mo en la parte (A) para dar 2-cloro-3-fenilpiridina.

15       H. Análogamente, cuando en la reacción anterior se  
sustituye el benceno por piridina, sulfuro de metilfenilo  
o cualquiera de los bencenos sustituidos empleados en la  
parte (B), se obtiene la 2-cloro-3-amilpiridina correspon-  
diente. Los productos son mezclas de las arilpiridinas  
20       isoméricas y los isómeros se separan por destilación frac-  
cionada y/o cromatografía de columna o en fase de vapor.  
De esta forma se obtienen 2-cloro-3-(2'-, 3'- y 4'-piridi-  
no)piridinas, 2-cloro-3-(o-, m- y p-metiltiofenil)piridi-  
nas, 2-cloro-3-(o-, m- y p-metilfenil)piridinas, 2-cloro-  
25       3-(o-, m- y p-metoxifenil)piridinas, 2-cloro-3-(o-, m- y



BR. 1977

1 p-cianofenil)piridinas, 2-cloro-3-(o-, m- y p-nitrofenil)-  
piridinas, 2-cloro-3-(o-, m-, y p-fluorfenil)piridinas,  
2-cloro-3-(o-, m- y p-trifluormetilfenil)piridinas, 2-clo  
ro-3-( $\alpha$ - y  $\beta$ -naftil)piridinas, 2-cloro-3-(o,m-, m,p-, o,o'-,  
5 o,p-, m,m'- y o,m'-dimetilfenil)piridinas, 2-cloro-3-(o,m-,  
m,p-, o,o'-, o,p-, m,m'- y o,m'-diclorofenil)piridinas,  
2-cloro-3-(o,m-, m,p-, o,o'-, o,p-, m,m'- y o,m'-dimeto-  
xifenil)piridinas, 2-cloro-3-(o-, m- y p-bifenilil)piri-  
dinas, 2-cloro-3-(2-tienil)piridinas, 2-cloro-3-(2- y 3-  
10 furil)piridinas y 2-cloro-3-(2'-, 4' y 5'-tiazolil)piri-  
dinas.

#### EJEMPLO 2

A. Se tratan a 27°C 11,4 g de 3-o-clorofenilpiri-  
dina en 40 ml de ácido acético glacial con 7 ml de solu-  
15 ción de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla se ca-  
lienta suavemente, en este caso se prefiere una tempera-  
tura de 75±2° y se mantiene a esta temperatura durante  
toda la noche, durante cuyo tiempo se añaden otros 9 ml  
de peróxido de hidrógeno en porciones de 6 cc y 3 ml. Des-  
20 pués de enfriar, se añade bisulfito sódico sólido en pe-  
queñas porciones a medida que es necesario para destruir  
el peróxido en exceso, se concentra la mezcla hasta la  
mitad de su volumen aproximadamente, se añaden 75 ml de  
25 agua, se concentra la mezcla hasta aproximadamente la  
tercera parte del volumen original, se añaden 100 ml de



1970

1. agua y se concentra la mezcla a sequedad. El aceite resi-  
dual se disuelve en 150 ml de cloroformo, se añade carbo-  
nato sódico anhidro sólido hasta que la mezcla da reacción  
básica frente al papel de pH, se filtra la mezcla, se hier-  
ve la solución en cloroformo hasta reducir su volumen a  
unos 45 ml y se añade lentamente éter de petróleo, hacien-  
do girar la solución en cloroformo, hasta un volumen de  
250 ml aproximadamente. El sólido blanco que precipita se  
filtra, se lava con éter de petróleo y se seca para dar  
8,4 g de N-óxido de 3-o-clorofenilpiridina, p.f. 118-  
123°C, IR 8,26 $\mu$ . Este material se emplea sin otra puri-  
ficación en la parte 3B.

B. Análogamente, cuando en la reacción anterior  
se sustituye la 3-o-clorofenilpiridina por otras 3- ó  
4-fenilpiridinas preparadas en el Ejemplo 1, se obtienen  
los N-óxidos correspondientes.

C. Análogamente, cuando en el procedimiento de  
la parte (A) se emplea 4-fenilpiridina, 4-(p-tolil)piri-  
dina, 4-(isopropilfenil)piridina, 4-(3-bifenilil)piridina,  
4-(p-clorofenil)piridina, 4-(p-bromofenil)piridina, 4-(o-  
metoxifenil)piridina, 4-(m-metoxifenil)piridina, 4-(p-me-  
toxifenil)piridina, 4-(p-etoxifenil)piridina, 4-(o-, m-  
o p-nitrofenil)piridina, se obtienen los correspondientes  
óxidos de 4-fenilpiridina.

25

379034



1971

EJEMPLO 3

1 A. En un baño de aceite a  $153^{\circ}\text{C}$  (temperatura del  
baño) se calientan, en atmósfera de nitrógeno, 9,2 g de  
N-óxido de 3-fenilpiridina y 25 ml de anhídrido acético,  
5 se mantiene la mezcla durante 11 horas a esta temperatu-  
ra con agitación, se deja enfriar a la temperatura am-  
biente y la mezcla oscura se añade lentamente sobre 250  
ml de una mezcla agitada de hielo y agua cubierta con  
unos 50 ml de éter. Después de producirse la solidifica-  
10 ción de la mezcla oleosa, el sólido se filtra, se lava  
bien con agua y éter y se seca para dar 7,7 g de un só-  
lido de color pardo casi puro. Por recristalización en  
dimetilsulfóxido seguido de recristalización en cloro-  
formo (darco) se obtienen unos cristales blancos, p.f.  
15  $225-227^{\circ}\text{C}$ , de 3-fenil-2 [1H]-piridona.

B. En un baño de aceite a  $146\pm 2^{\circ}$  (temperatura  
del baño) se calientan, en atmósfera de nitrógeno, 4,1 g  
de N-óxido de 3-(o-clorofenil)piridina y 10 ml de anhí-  
drido acético y se mantienen a esta temperatura durante  
20 11 horas aproximadamente. Al enfriar, la mezcla se agre-  
ga sobre 80 ml de una mezcla agitada de hielo y agua y  
el aceite resultante se recoge en cloroformo. Se separa  
el cloroformo a vacío, se disuelve el residuo en 60 ml  
de metanol, se añaden 7 ml de agua y 2 ml de solución  
25 acuosa saturada de bicarbonato sódico, se calienta la



1 mezcla a reflujo durante 15 minutos aproximadamente, se  
neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico 2,5 N, se se-  
paran los disolventes y el residuo se reparte entre clo-  
roformo y agua. La capa de cloroformo se seca, se separa  
5 el disolvente y el residuo se recristaliza en benceno pa-  
ra dar 635 mg de 3-(o-clorofenil)-2-[1H]-piridona, de  
color blanco, p.f. 203,5-207°.

C. Alternativamente, el anhídrido acético puede  
ser destilado a vacío directamente y emplear inmediata-  
10 mente el tratamiento con metanol-bicarbonato.

D. Cuando en la reacción anterior se emplean los  
óxidos de piridina sustituida del Ejemplo 2 en lugar del  
óxido de 3-(o-clorofenil)piridina, se obtienen las 2 [1H]-  
piridonas correspondientes:

15 3-(o-, m- y p-metilfenil)-2 [1H]-piridinas,  
3-(m- y p-clorofenil)-2 [1H]-piridonas,  
3-(o-, m- y p-metoxifenil)-2 [1H]-piridonas,  
3-(o-, m- y p-cianofenil)-2 [1H]-piridonas,  
3-(o-, m- y p-nitrofenil)-2 [1H]-piridonas,  
20 3-(o-, m- y p-fluorfenil)-2 [1H]-piridonas,  
3-(o-, m- y p-trifluorometilfenil)-2 [1H]-piridonas,  
3- $\alpha$ - y  $\beta$ -naftil-2 [1H]-piridonas,  
3-(o,m-dimetilfenil)-2 [1H]-piridona,  
3-(m,p-dimetilfenil)-2 [1H]-piridona,  
25 3-(o,o'-dimetilfenil)-2 [1H]-piridona,



- 1 3-(o,p-dimetilfenil)-2 [1H]-piridona,  
 3-(m,m'-dimetilfenil)-2 [1H]-piridona,  
 3-(o,m'-dimetilfenil)-2 [1H]-piridona,  
 las correspondientes diclorofenilpiridonas y dimetoxife-  
 5 nilpiridonas,  
 3-(o-, m- y p-bifenilil)-2 [1H]-piridonas  
 3-(2'-tienil)-2 [1H]-piridona,  
 3-(2'-fural)-2 [1H]-piridona,  
 3-(3'-fural)-2 [1H]-piridona,  
 10 3-(2'-tiazolil)-2 [1H]-piridona,  
 3-(4'-tiazolil)-2 [1H]-piridona,  
 3-(5'-tiazolil)-2 [1H]-piridona,  
 6-metil-3-fenil-2 [1H]-piridona,  
 5-metil-3-fenil-2 [1H]-piridona,  
 15 4-metil-3-fenil-2 [1H]-piridona,  
 6,5- y 4-cloro-3-fenil-2 [1H]-piridonas,  
 6,5- y 4-metoxi-3-fenil-2 [1H]-piridonas,  
 6,5- y 4-nitro-3-fenil-2 [1H]-piridonas,  
 6,5- y 4-etoxi-3-fenil-2 [1H]-piridonas,  
 20 6- y 4-etil-3-fenil-2 [1H]-piridonas,  
 6- y 4-fenetil-3-fenil-2 [1H]-piridonas,  
 6-flúor-3-fenil-2 [1H]-piridona,  
 6- y 4-metilsulfonil-3-fenil-2 [1H]-piridonas,  
 6-fenilsulfonil-3-fenil-2 [1H]-piridona,  
 25 5-cloro-6-fenoxi-3-fenil-2 [1H]-piridona,

379034



1 6-metoxi-4-metil-3-fenil-2 [1H]-piridona,  
4-metil-3,5-difenil-2 [1H]-piridona,  
y los correspondientes derivados 3-fenílicos sustitui-  
dos de los compuestos anteriores.

5 E. En los casos anteriores, los efectos inducto-  
res de los sustituyentes sobre los anillos de fenilo y  
piridina contribuyen a determinar el curso de la trans-  
posición y en algunos casos se obtienen algunas de las  
correspondientes 5-fenil-2 [1H]-piridonas. Los isómeros  
10 se separan por técnicas de recristalización y de cromatografía en columna.

#### EJEMPLO 4

15 A. Se calientan a reflujo en un baño de agua,  
durante 1 hora, 1 g de N-óxido de 2-metil-5-fenilpiri-  
dina, 1,2 g de pentacloruro de fósforo y 10 ml de cloro-  
formo seco. Se añade hielo a la solución enfriada y des-  
pués se alcaliniza con carbonato potásico. Se separa la  
capa de cloroformo, se seca sobre cloruro cálcico y se  
concentra dando 2-cloro-3-fenil-6-metilpiridina cruda.

20 B. Por hidrólisis básica de este compuesto se  
obtiene 6-metil-3-fenil-2 [1H]-piridona.

#### EJEMPLO 5

25 Se mezclan íntimamente 1 g de 3-fenil-3,4,5,6-  
tetrahidro-2-piridona y 0,5 g de paladio al 30 % en car-  
bón, se cubren con una atmósfera de nitrógeno y se in-



1 producen en un baño metálico a 270°C. Se mantiene la mez  
cla durante 8 horas, se enfría, se extrae el residuo va-  
rias veces con cloroformo hirviendo, se separa el disol-  
vente y el residuo se cromatografía en una columna de  
5 gel de sílice empleando como eluyente un sistema de ace-  
tona y éter (0-50 % en volumen/volumen), obteniéndose  
3-fenil-2 [1H]-piridona.

EJEMPLO 6

1-Metil-3-fenil-2 [1H]-piridona

10 A. A una suspensión agitada de 0,87 g de NaH al  
50 % (0,018 moles) se añade a 5°, en atmósfera de nitrógeno,  
3,08 g (0,013 moles) de 3-fenil-2 [1H]-piridona. La reac-  
ción se agita durante media hora a la temperatura ambien-  
te, se enfría después a 5° y se añaden 2,84 g (0,020 mo-  
15 les) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita  
durante 3 horas a la temperatura ambiente y después se  
concentra a vacío. El residuo se extrae entre cloruro de  
metileno y agua conteniendo una pequeña cantidad de áci-  
do clorhídrico. Los extractos en cloruro de metileno com-  
20 binados se secan sobre sulfato sódico y se concentran.  
El residuo se recristaliza en cloruro de metileno y hexa-  
no dando 1,9 g de 1-metil-3-fenil-2 [1H]-piridona, p.f.  
135-137°.

25 B. Análogamente, cuando en lugar de yoduro de  
metilo se emplean en el ejemplo anterior otros haluros



1 de alquilo como bromuro de etilo, bromuro de butilo,  
bromuro de propilo, etc., se obtienen las correspon-  
dientes 1-alquil-3-fenil-2 [1H]-piridonas.

5 C. Análogamente, cuando en lugar del yoduro de  
metilo se emplean en el ejemplo anterior bromuro de  
alilo, cloruro de metalilo y cloruro de crotilo, se ob-  
tienen 1-alil-3-fenil-2 [1H]-piridona, 1-(metalil)-3-  
fenil-2 1H -piridona y 1-crotil-3-fenil-2 [1H]-piridona.

10 D. Cuando en lugar de yoduro de metilo se em-  
plean cloruro de bencilo, cloruro de o-clorobencilo,  
cloruro de m-clorobencilo, cloruro de p-clorobencilo,  
cloruro de o-metilbencilo, cloruro m-metilbencilo, clo-  
ruro de p-metilbencilo, cloruro de o-fluorbencilo, clo-  
ruro de m-fluorbencilo, cloruro de p-fluorbencilo, clo-  
15 ruro de o-metoxibencilo, cloruro de m-metoxibencilo,  
cloruro de p-metoxibencilo, bromuro de pentafluorben-  
cilo, cloruro de 3,4-diclorobencilo o cloruro de 3,4-  
dimetoxibencilo, se obtienen las correspondientes 1-  
arilmetil-3-fenil-2 [1H]-piridonas.

20 E. Cuando se emplea bromuro de cinamilo en lu-  
gar de yoduro de metilo, se obtiene 1-cinamil-3-fenil-  
2 [1H]-piridona.

25 F. Cuando se emplea bromuro de propargilo en  
lugar de yoduro de metilo, se obtiene 1-propargil-3-  
fenil-2 [1H]-piridona.

379034



1970

1 G. Cuando en el procedimiento anterior se sus-  
tituye el yoduro de metilo por 2-cloroetilamina, N-me-  
til-2-cloroetilamina, N,N-dimetil-2-cloroetilamina,  
N-etil-2-cloroetilamina, N,N-dietyl-2-cloroetilamina,  
5 N-(2-cloroetil)piperidina o 3-cloropropilamina, se ob-  
tienen las correspondientes 3-fenil-2[1H]-piridonas  
1-sustituídas.

10 H. Cuando el yoduro de metilo se sustituye en  
el procedimiento anterior por cloroacetona, 1-cloro-  
propan-2-ona y cloruro de fenacilo, se obtienen las  
1-acilmetil-3-fenil-2[1H]-piridonas correspondientes.

15 I. Cuando en el procedimiento anterior se sus-  
tituye el yoduro de metilo por 2-bromoetanol o 2-bromo-  
propanol se obtienen las correspondientes 1-hidroxial-  
quilpiridonas.

#### EJEMPLO 7

20 Se calienta suavemente una mezcla de 0,02 mo-  
les de 3-fenil-2[1H]-piridona y 0,02 moles de acril-  
nitrilo con 0,1 g de hidróxido sódico sólido, en un ba-  
ño de vapor, hasta que se produce la reacción. Cuando  
cede la reacción exotérmica, la mezcla de reacción se  
calienta en el baño de vapor durante 1 hora y después  
se enfría. El residuo se recoge en cloroformo, se lava  
con agua y el extracto en cloroformo se seca sobre sul-  
25 fato sódico y se concentra. Por cromatografía del resi-

- 27 - 379034



APR. 1970

1        duo sobre 400 g de gel de sílice y elución con éter-éter  
de petróleo (0-70 %) se obtiene 1-(2-cianoetil)-3-fenil-  
2 [1H]-piridona.

EJEMPLO 8

5            A. 3-Fenilpiridona sódica

          A una suspensión de 0,87 g de NaH al 50 % (0,018  
moles) en 100 ml. de benceno seco se añaden 3,08 g (0,018  
moles) de 3-fenil-2[1H]-piridona. La mezcla de reacción  
se calienta a 35°C durante 6 horas y se agita a la tempe-  
10        ratura ambiente durante toda la noche. A continuación se  
evapora el benceno a vacío dejando un residuo de 3-fenil-  
piridona sódica.

          B. 1,3-Difenil-2 [1H]-piridona

          Se mezclan 0,018 moles de la 3-fenilpiridona  
15        sódica obtenida en el apartado anterior, 6,04 g (0,032  
moles) de yodobenceno y 0,19 g (0,003 moles) de cobre,  
con agitación mecánica, y se calientan a 155° en atmós-  
fera de nitrógeno durante 6 horas. Se deja que la mez-  
cla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente  
20        durante la noche y después la mezcla se extrae bien con  
cloroformo. Los extractos en cloroformo se lavan con  
agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Por  
cromatografía del residuo sobre 500 g de gel de sílice  
y elución con éter-éter de petróleo (0,75 %) se obtiene  
25        1,3-difenil-2 [1H]-piridona.



R. 1970

1 C. Análogamente, cuando en el ejemplo ante-  
rior en lugar de yodobenceno se emplean yodobencenos sus-  
tituidos, por ejemplo 2-yodonitrobenceno, 3-yodonitroben-  
ceno y 4-yodonitrobenceno, se obtienen las correspondien-  
5 tes 1-aril(sustituído)-3-fenil-2 [1H]-piridonas.

EJEMPLO 9

3-Fenil-1-(2'-quinolil)-2 [1H]-piridona

A. 2-Bromo-3-fenilpiridina

Se calienta durante 3 horas a 180° una mez-  
cla de 0,1 moles de 3-fenil-2 [1H]-piridona y 0,15 moles  
10 de tribromuro de fósforo. Se enfría la mezcla de reac-  
ción, se descompone en agua de hielo, se alcaliniza con  
hidróxido sódico y se extrae bien con éter. Los extrac-  
tos etéreos combinados se secan sobre sulfato sódico y  
15 se concentran a vacío dando 2-bromo-3-fenilpiridina.

B. 3-Fenil-1-(2'-quinolil)-2 [1H]-piridona

Se calienta en baño de vapor durante 6 horas  
una mezcla de 0,02 moles de N-óxido de quinolina y  
0,022 moles de 2-bromo-3-fenilpiridina. Se enfría la  
mezcla de reacción, se recoge en agua que contiene una  
pequeña cantidad de ácido clorhídrico y se lava con  
éter. La capa acuosa se alcaliniza con solución de car-  
bonato potásico y se extrae bien con cloroformo. Los  
extractos en cloroformo combinados se secan sobre car-  
bonato potásico y se concentran dando 3-fenil-1-(2'-  
25



1 quinolil)-2 [1H]-piridona.

5 C. Análogamente, cuando se emplea en el procedimiento anterior N-óxido de 2-picolina, N-óxido de 3-picolina o N-óxido de 4-picolina en lugar de N-óxido de quinoleína, se obtienen 3-fenil-1-[2'-(6'-metilpiridil)]-2 [1H]-piridona, 3-fenil-1-[2'-(5'-metilpiridil)]-2 [1H]-piridona y 3-fenil-1-[2'-(4'-metilpiridil)]-2 [1H]-piridona.

10 EJEMPLO 10

Se prepara una solución de cloramina tratando a 0°C 65 ml de una solución neutra de hipoclorito sódico 1,93 M (0,125 moles) con 20 ml de NH<sub>4</sub>OH 1,84 M (0,375 moles). La mezcla anterior se deja en reposo durante 1 hora en un baño de hielo y sal y después se añaden 0,125 moles de 3-fenilpiridona sódica. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 0-10°C y después se extrae de forma continua con éter durante 24 horas. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y se concentran dando 1-amino-3-fenil-2 [1H]-piridona.

20

EJEMPLO 11

1-Hidroxi-3-fenil-2 [1H]-piridona

A. N-óxido de 2-cloro-3-fenilpiridina

Se tratan 0,2 moles de 2-cloro-3-fenilpiridina con 25 ml de ácido acético glacial y 22 ml de ácido peracético al 40 %. La temperatura de la mezcla de reac-

25

379034



1970

1 ción se mantiene a 70°C durante 3 horas. Se concentra  
la mezcla de reacción, se extrae con cloroformo y los  
extractos en cloroformo se concentran dando N-óxido de  
2-cloro-3-fenilpiridina.

5 B. Se calientan durante 3 horas a 130-140° 0,01  
moles de N-óxido de 2-cloro-3-fenilpiridina y 20 ml de  
anhídrido acético. Después la mezcla de reacción se con-  
centra a vacío dando 1-hidroxi-3-fenil-2 [1H]-piridona  
cruda.

10

#### EJEMPLO 12

A. Se calienta durante 6 horas a 160°C una mezcla  
de 0,02 moles de 3-fenil-2 [1H]-piridona y 0,025 moles de  
pentasulfuro de fósforo. Después la mezcla de reacción  
se vierte sobre 100 ml de agua caliente, se enfría y se  
15 recoge por filtración la 3-fenil-2 [1H]-tiopiridona. Por  
cromatografía sobre 400 g de gel de sílice y elución con  
éter-éter de petróleo (0-90 %) se obtiene 3-fenil-2 [1H]-  
tiopiridona, p.f. 229-237°.

20

B. Análogamente, cuando en el ejemplo anterior se  
emplean otras piridinas sustituidas en lugar de 3-fenil-  
2 [1H]-piridona, se obtienen las correspondientes 2 [1H]-  
tiopiridonas.

#### EJEMPLO 13

##### A. 2-Metoxi-3-fenilpiridina

25

Se calienta a 60° durante 2 horas una mezcla de

- 31 - 579034



ABR. 1970

1 0,01 moles de 2-cloro-3-fenilpiridina, 0,01 moles de me-  
tóxido sódico y 50 cc de dimetilformamida seca. La mezcla  
de reacción se concentra a vacío, se recoge en cloroformo  
y se lava con agua. El extracto en cloroformo se seca  
5 sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice. Por elución con éter-éter de petróleo (0-75 %) se obtiene 2-metoxi-3-fenilpiridina.

C  
10 B. Análogamente, cuando en lugar de la 2-cloro-3-fenilpiridina se emplean las otras 2-cloro-3-fenilpiridinas sustituidas, se obtienen las correspondientes 2-metoxifenil-piridinas. Cuando en lugar de metóxido sódico, como en el ejemplo anterior, se emplean otros alcóxi-  
15 dos como etóxido o propóxido sódico, fenolato sódico, o- o p-clorofenolato sódico o p-metoxifenolato sódico, alóxido, crotóxido o metalóxido sódico, propargóxido sódico, benzóxido, clorobenzóxido o metoxibenzóxido sódico, cinemóxido sódico, 2-aminoetóxido, 2-aminopropóxido,  
20 2-dimetilaminoetóxido, 3-dimetilaminopropóxido o metilaminoetóxido sódicos o metoxietóxido o etoxipropóxido sódicos, se obtienen las alcoxifenilpiridinas correspondientes. Los alcóxi-  
25 dos se preparan agregando 0,01 moles del alcohol en 20 cc de dimetilformamida seca a 0,01 moles de NaH en 30 cc de dimetilformamida seca y agitando durante 1 hora.

379034



1970

1

EJEMPLO 14

Se repite el procedimiento del Ejemplo 13 a excepción de que se emplea metilmercapturo sódico en lugar de metóxido sódico. Se obtiene la 2-metiltio-3-fenilpiridina correspondiente. Cuando en lugar del metilmercapturo se emplean otros mercapturos como las sales sódicas de bencilmercaptano, o-nitrobencilmercaptano, m-nitrobencilmercaptano, o-metilbencilmercaptano, m-metilbencilmercaptano, p-metilbencilmercaptano, 2,4-dimetilbencilmercaptano, 3,4-dimetilbencilmercaptano, o-clorobencilmercaptano, m-clorobencilmercaptano, p-clorobencilmercaptano, 2,4-diclorobencilmercaptano, 3,4-diclorobencilmercaptano, 2,4,5-triclorobencilmercaptano, 2-cloro-5-nitrobencilmercaptano, 5-amino-2,4-diclorobencilmercaptano, p-bromobencilmercaptano, o-bromobencilmercaptano, o-aminobencilmercaptano, 3-amino-4-metoxibencilmercaptano, o-metilaminobencilmercaptano, p-metoxibencilmercaptano, 4-metoxi-3-nitrobencilmercaptano, 3,4-dimetoxibencilmercaptano y 3,4-metilen-dioxibencilmercaptano, se obtiene el correspondiente 2-sulfuro.

20

EJEMPLO 15

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 0,01 moles de 1-(2-cianoetil)-3-fenil-2[1H]-piridona, 50 ml de ácido acético y 50 ml de ácido sulfúrico al 10 %. A continuación se concentra la mezcla de reacción,

25

379034



1970

1 se vierte sobre agua y se extrae bien con cloroformo.  
Los extractos en cloroformo combinados se secan sobre  
sulfato sódico y se concentran dando 1-(2-carboxietil)-  
3-fenil-2[1H]-piridona.

5 EJEMPLO 16

Una mezcla de 0,01 moles de 1-(2-hidroxietyl)-  
3-fenil-2[1H]-piridona y 25 cc de ácido clorhídrico, con  
centrado se calienta en un tubo cerrado durante 60 horas  
a 120°. Se enfría la mezcla de reacción y después se con-  
10 centra a vacío dando 1-(2-cloroetil)-3-fenil-2[1H]-piri-  
dona.

Los siguientes ejemplos ilustran la interconver-  
sión o introducción de grupos funcionales después de la  
preparación del núcleo de fenilpiridona.

15 EJEMPLO 17

5-Cloro-3-fenil-2 [1H]-piridona

Se calientan a reflujo durante 28 horas, en at-  
mósfera de nitrógeno, 3,08 g de 3-fenil-2[1H]-piridona  
y 2,7 g de N-clorosuccinimida en 25 ml de cloruro de me-  
20 tileno. Se produce gradualmente la disolución. Después  
de enfriar, la mezcla se filtra para separar la succini-  
mida, se diluye el filtrado con unos 20 ml más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  
se lava con 2 porciones de 50 ml aproximadamente de agua,  
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concen-  
25 tra para dar 3,2 g de un sólido pardo. Por recristaliza-



24 ABR 1970

ción en benceno (concentrando hasta unos 40 ml en ca-  
liente) se obtienen 815 mg de unos cristales algodono-  
sos de color rosa muy pálido, p.f. 157,5-159°, de 5-clo-  
ro-3-fenil-2 [1H]-piridona.

EJEMPLO 18

5-Dimetilamino-3-fenil-2 [1H]-piridona

Se saturan con dimetilamina 1 g de 5-cloro-3-  
fenil-2 [1H]-piridona en 50 ml de dimetilformamida anhi-  
dra y la mezcla resultante se calienta en una bomba de  
acero inoxidable de doble pared durante varias horas.  
El disolvente se separa a vacío, se distribuye el resi-  
duo entre cloroformo y agua, se seca la capa de cloro-  
formo, se destila el disolvente y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice empleando metanol y cloruro de metileno como eluyente (0-100 % de MeOH en volumen/volumen) para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 19

3-p-Hidroxifenil-2 [1H]-piridona

Se añaden 2 g de 3-p-metoxifenil-2 1H -piridona a una porción agitada de 10 g de hidrocloruro de piridina a 188°. Se mantiene una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se guarda durante 20 minutos, se deja enfriar y después se añade a 45 g de hielo. Se recoge el producto crudo, se seca y se recristaliza para dar el compues-

379034



24 APR 1970

1 to del título.

5 Análogamente, cuando el isómero para en la reacción anterior se sustituye por las o- y m-nitrofenilpiridonas, se obtienen los correspondientes derivados análogos o- y m-hidroxilados.

EJEMPLO 20

3-(p-Aminofenil)-2[1H]-piridona

10 Se reducen en atmósfera de hidrógeno, en presencia de 0,3 g de paladio al 5 % en carbón, 1 g de 3-(p-nitrofenil)-2[1H]-piridona en 50 ml de dioxano caliente. Se filtra la mezcla, se lava bien la torta del filtro con dioxano templado, se concentran los filtrados combinados hasta dar un residuo y éste se recristaliza para dar el compuesto del título.

15 Alternativamente, cuando la solución en dioxano se trata con solución etérea anhidra de cloruro de hidrógeno, precipita el hidrocloreuro. Cuando en la reducción anterior se emplean las o- y m-nitrofenilpiridonas, se obtienen las o- y m-aminofenilpiridonas.

EJEMPLO 21

3-(p-Dimetilaminofenil)-2[1H]-piridona

20 Se reduce en presencia de níquel Raney (la cuarta parte de una cucharadita) en atmósfera de hidrógeno, 1 g de 3-(p-nitrofenil)-2[1H]-piridona en 100 ml de metanol conteniendo 1 ml de ácido acético glacial y 3 ml

25



1 de solución al 37 % de formaldehído. Se filtra la mezcla,  
se lava la torta del filtro con metanol y los filtrados  
combinados se concentran hasta llegar a un residuo. Por  
5 cromatografía en columna de alúmina empleando un sistema  
de metanol y cloruro de metileno (0-100 % en volumen/volumen) se obtiene el compuesto del título.

C Cuando en lugar del isómero para en la reducción anterior se emplean los isómeros o- y m-nitro, se obtienen las correspondientes o- y m-dimetilaminofenil-  
10 2-piridonas.

EJEMPLO 22

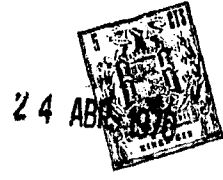
3-(p-Carboamidofenil)-2 [1H]-piridona

Se añaden 5 g de 3-(p-cianofenil)-2 [1H]-piridona a una porción agitada y enfriada con hielo de 20 g  
15 de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agita durante toda la noche. A continuación se añade sobre agua de hielo, se recoge el producto crudo, se seca y se re-cristaliza para dar el compuesto del título. Cuando en  
20 la reacción anterior se emplean o- y m-cianofenilpiridonas, se obtienen los correspondientes isómeros o- y m-carboamidofenílicos.

EJEMPLO 23

3-(p-Carboxifenil)-2 [1H]-piridona

Se calienta durante 12 horas 1 g de 3-(p-ciano-  
25 fenil)-2 [1H]-piridona en 30 ml de una mezcla 1:1 de ácido



1. acético glacial y ácido clorhídrico al 20 %, se separa  
 el disolvente a vacío, se reparte el residuo entre cloroformo y solución de bicarbonato sódico casi saturada,  
 se filtra la solución de bicarbonato y se acidula, se  
 5 recoge el precipitado, se seca y se recristaliza para  
 dar el compuesto del título. Cuando en la reacción anterior se emplean las o- y m-cianofenilpiridonas, se obtienen los correspondientes isómeros o- y m-carboxifenílicos.

10 EJEMPLO 24  
Acido 1-metil-3-fenil-2 [1H]-piridon-5-sulfónico  
 Cuando se trata la 1-metil-3-fenil-2 [1H]-piridona con ácido clorosulfónico de acuerdo con el procedimiento de la patente alemana 601.896, se obtiene ácido  
 15 1-metil-3-fenil-2 [1H]-piridon-5-sulfónico.

EJEMPLO 25  
3-(Fenil-5-trifenilmetil-2 [1H]-piridona  
 Se mezclan íntimamente 3 g de 3-fenil-2 [1H]-piridona y 3 g de cloruro de tritilo y se calientan a  
 20 unos 250° en un baño metálico durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción, se añaden 60 ml de etanol hirviendo, se filtra el sólido, se lava con etanol limpio y se recristaliza para dar el compuesto del título.

25

379034

**POOR QUALITY**



1

EJEMPLO 26

5-Amino-3-fenil-2 [1H] -piridona

5

Cuando la 5-nitro-3-fenil-2 [1H] -piridona se reduce en las condiciones descritas en el Ejemplo 20 anterior, se obtiene el compuesto del título. Cuando se emplean los isómeros 4- y 6-nitro en lugar del 5-nitroderivado, se obtienen las correspondientes 4- y 6-amino-3-fenil-2- [1H] -piridonas.

EJEMPLO 27

10

5-Dimetilaminometil-3-fenil-2 [1H] -piridona

15

Se calientan a reflujo bajo irradiación, durante unos 15 minutos, 0,01 moles de 5-metil-3-fenil-2 [1H] -piridona y 0,01 moles de N-bromosuccinimida en 250 ml de tetracloruro de carbono (ocasionalmente es necesario añadir una cantidad traza de peróxido de benzoílo para iniciar la reacción), se enfría, se filtra y el filtrado se concentra a vacío hasta dar un residuo.

20

El residuo se recoge en dimetilformamida, se añade dimetilamina, se cierra herméticamente la vasija y se calienta. A continuación se separa el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía en columna de alúmina empleando un sistema de metanol-cloruro de metileno (0-100% en volumen/volumen) como eluyente para dar el compuesto del título.

25

Análogamente, cuando en el procedimiento ante-





1 tofenil-2[1H]-piridona en dimetilformamida conteniendo  
hidróxido potásico (1,3 M) a una presión parcial de oxí-  
geno de 1 atmósfera, durante 24 horas. Se acidula la  
mezcla, se separa el disolvente a vacío y el residuo se  
5 recristaliza para dar ácido p-(2[1H]-piridon-3-il)bence-  
nosulfónico.

Análogamente, cuando en el procedimiento ante-  
rior se emplean los isómeros o- y m-mercaptofenílicos,  
se obtienen los correspondientes ácidos o- y m-sulfó-  
10 nicos.

#### EJEMPLO 30

#### p-(2[1H]-Piridon-3-il)benzenosulfonamida

Se añaden 0,005 moles de ácido p-(2[1H]-piri-  
don-3-il)benzenosulfónico a 50 ml de cloruro de tioni-  
15 lo que contiene una gota de dimetilformamida. La mez-  
cla se agita durante la noche a la temperatura ambien-  
te, se separa a vacío el exceso de cloruro de tionilo,  
se añade benceno seco, se separa a vacío y el residuo  
se bombea para separar las últimas trazas de cloruro de  
20 tionilo. Entonces se recoge el cloruro de ácido en éter  
anhidro y se añade a una solución acuosa que contiene  
2 equivalentes de amoníaco, se agita durante varias ho-  
ras, se recoge el producto, se seca y se trata como en  
el Ejeaplo 4B para hidrolizar cualquier 2-cloro-deriva-  
do presente. Por recristalización se obtiene p-(2[1H]-  
25



1 piridon-3-il) bencenosulfonamida.

Cuando en la reacción anterior se emplean los isómeros ácido o- y m-sulfónico, se obtienen las o- y m-sulfonamidas correspondientes.

5 Cuando en lugar de amoníaco se emplea en la reacción anterior metilamina, dimetilamina o anilina, se obtienen las sulfonamidas N-sustituídas correspondientes.

EJEMPLO 31

10 2-Acetoxi-3-fenilpiridina

Una mezcla de 0,01 moles de N-óxido de 3-fenilpiridina y 50 cc de anhídrido acético se calienta a reflujo durante 12 horas. Concentrando la mezcla de reacción a vacío se obtiene 2-acetoxi-3-fenilpiridina.

15 EJEMPLO 32

1-Benzamido-3-fenil-2 [1H]-piridona

20 A. A una mezcla de 0,01 moles de 1-amino-3-fenil-2 [1H]-piridona y 5,0 g de carbonato potásico anhídrido en 100 ml de cloroformo se añade en porciones, con agitación, 0,01 moles de cloruro de benzoilo. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a reflujo y después se enfría y se filtra. El filtrado se concentra a vacío dando 1-benzamido-3-fenil-2 [1H]-piridona.

25 B. Cuando en el ejemplo anterior se emplea cloruro de acetilo en lugar de cloruro de benzoilo, se



1 obtiene 1-acetamido-3-fenil-2[1H]-piridona.

C. Cuando en el procedimiento de la parte (A) se emplea cloruro de carbobenzoxilo en lugar de cloruro de benzoílo, se obtiene 1-carbobenzoxiamino-3-fenil-2[1H]-  
5 piridona.

D. Cuando en el procedimiento de la parte (A) se emplea cloroformiato de etilo en lugar de cloruro de benzoílo, se obtiene 1-carboetoxiamino-3-fenil-2[1H]-pi-  
ridona.

10 E. Una mezcla de 0,01 moles de 1-amino-3-fenil-2[1H]-piridona y 0,01 moles de benzaldehido se calienta a reflujo durante 3 horas en 30 ml de etanol. A continuación la mezcla de reacción se concentra dando 1-bencilidinamino-3-fenil-2[1H]-piridona.

15 F. Sobre 0,01 moles de 1-amino-3-fenil-2[1H]-piridona en 100 ml de éter anhidro se añaden 0,01 moles de isocianato de fenilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y después se concentra para dar 1-(N'-fenilureido)-3-fenil-2[1H]-piridona.

20 EJEMPLO 33

3-(p-Metilsulfínilfenil)-2[1H]-piridona

Se agitan 0,001 moles de 3-(p-metilmercapto-  
fenil)-2[1H]-piridona en 50 ml de metanol y se añaden  
0,001 moles de metaperiodato sódico disueltos en la can-  
25 tidad mínima de agua. La mezcla se agita a la temperatu-



1 ra ambiente durante varios días y después se filtra. El  
filtrado se concentra a vacío y se reparte entre cloro-  
formo y agua. La capa de cloroformo se seca sobre sulfato  
sódico y el disolvente se separa a vacío. El residuo  
5 se recristaliza dando el compuesto del título.

Cuando en el procedimiento anterior se emplean las  
o- y m-metilmercaptofenilpiridonas, se obtienen las corres-  
pondientes o- y m-metilsulfonilfenilpiridonas.

#### EJEMPLO 34

#### 3-(p-Metilsulfonilfenil)-2 [1H]-piridona

10 Sobre 1 g de 3-(p-metilmercaptofenil)-2 [1H]-pirido-  
na en 25 ml de ácido acético glacial se añaden 2 ml de so-  
lución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno y la mez-  
cla resultante se agita durante varios días a la tempera-  
15 tura ambiente. Para destruir el exceso de peróxido se aña-  
de la cantidad mínima necesaria de bisulfito sódico. Se  
separa el disolvente a vacío y el residuo se recristaliza  
para dar el compuesto del título.

20 Cuando en el procedimiento anterior se emplean  
las o- y m-metilmercaptofenilpiridonas, se obtienen las  
correspondientes o- y m-metilsulfonilfenil-2 [1H]-pirido-  
nas.

#### EJEMPLO 35

25 Los procedimientos de ensayo utilizados son esen-  
cialmente los de: 1) Winter et al, Proc. Soc. Exper. Biol.

379034

24 ABO 1970

1 111 (1962), pág. 544 (Carrogeenin-Induced Foot Inflammation); 2) Stoerk et al, Am. J. Pathol. 30 (1954), pág. 616 (Adjuvant Arthritis I); y 3) Newbould, Brit. J. Pharmacol. 24 (1965), pág. 632 (Adjuvant Arthritis II).

5 Por ejemplo:

(Dosis en mg/kg de peso corporal)

Compuesto	Proc. con <u>ca</u> <u>rrasenia</u>		Aux. Artritis I		Aux. Artritis II	
	<u>Dosis</u>	<u>% inhi</u> <u>bición</u>	<u>Dosis</u>	<u>% inhi</u> <u>bición</u>	<u>Dosis</u>	<u>% inhi</u> <u>bición</u>
10 3-Fenil- 2 [1H]-pi ridona	10 =	38	12,5 =	51,3	12,5 =	56,9
4-Fenil- 2 [1H]-pi ridona	100 =	54,7	12,5 =	55		

15

20

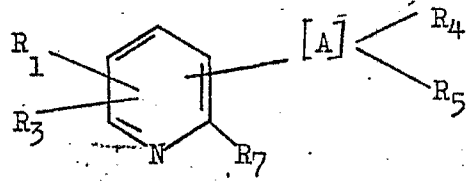
25

379034



- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento de preparación de fenilpiridonas de estructura



donde

- R<sub>1</sub> es hidrógeno
- alquilo inferior
- fenilo
- aralquilo inferior
- halógeno
- haloalquilo inferior
- alcoxilo inferior
- amino
- dialquil(inferior)amino
- dialquil(inferior)aminoalquilo inferior
- nitro
- alquil(inferior)sulfonilo
- fenilsulfonilo
- fenoxi
- sulfo o
- trifenilmetilo
- R<sub>3</sub> es hidrógeno o

379034

25



- 1 alquilo inferior
- $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno
- alquilo inferior
- 5 fenilo
- halógeno
- trihaloalquilo inferior
- alcoxilo inferior
- amino
- 10 dialquil(inferior)amino
- nitro
- ciano
- sulfamoilo
- alquil(inferior)sulfamoilo
- 15 dialquil(inferior)sulfamoilo
- hidroxilo
- mercapto
- alquil(inferior)tio
- alquil(inferior)sulfinilo
- 20 alquil(inferior)sulfonilo
- carbamoilo
- carboxilo
- sulfo o
- fenilsulfonilo
- 25  $R_7$  es  $OR_8$  o

379034

24 APR 1970

1

SR<sub>8</sub>

donde

5

R<sub>8</sub> es alcanilo inferior o  
alquilo inferior  
bencilo

10

nitrobencilo  
alquil(inferior)bencilo  
halobencilo  
aminobencilo  
alquil(inferior)aminobencilo  
alcoxi(inferior)bencilo  
metilendioxibencilo

15

y [A] es arilo carbocíclico o heterocíclico tal como  
fenilo  
tiazolilo  
tienilo  
piridilo o  
furilo

20

y está unido a las posiciones 3 ó 4, con la condición de  
que cuando R<sub>1</sub> es fenilo, R<sub>3</sub> es alquilo inferior y cuando  
R<sub>1</sub> es alquilo inferior, R<sub>3</sub> es hidrógeno; cuyo procedi-  
miento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórm-  
mula

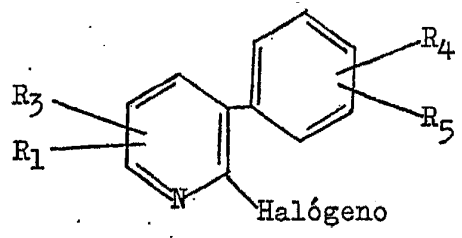
25

-----

379034

12 FEB 1970

1



5

con un alcoholato o un tioalcoholato.

10

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE FENILPIRIDONAS".

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

15

Madrid, 24 Abril 1970  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.

20

379034

25