



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	448.280	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	26-5-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
601.672 (Parcial)	28-5-75	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,3 + DIHIDROIMI
DAZO {4,5-b} PIRIDIN-2-ONAS.

71 SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue P.O. Box 2000, Rahway, New Jersey -- USA

72 INVENTOR (ES)

Robert L. Clark, Arsenio A. Pessolano y Tsung-Ying Shen.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Las 1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-onas y las correspondientes tionas son útiles como analgésicos, antipiréticos y agentes anti-inflamatorios. Se preparan en general por tratamiento de una 2,3-diaminopiridina con fosgeno o tiofosgeno seguido de una nueva sustitución, si se desea.

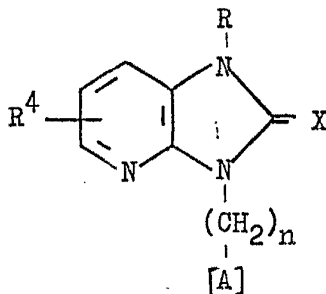
COMPENDIO DE LA INVENCION

10

Esta invención se refiere a nuevas 1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-onas y tionas, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos como ingrediente activo y al método de tratamiento de la fiebre y/o dolor y/o inflamación con los nuevos compuestos y composiciones.

15

En especial, se refiere a los nuevos compuestos de la siguiente fórmula estructural:



20

donde

X es oxígeno o azufre,

n es 0-3,

25

R es (1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₇, de cadena lineal o ramificada y sin sustituir o sustituido con uno o más grupos tales como

(a) fenilo,

30

(b) cicloalquilo inferior, especialmente cicloalquilo C₃₋₆.

1

(c) epoxi,

(d) hidroxilo,

5

(e) alcoxicarbonilo inferior, especialmente alcoxicarbonilo C₁₋₃,

(f) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{CN} \end{array} \text{Z}$ donde $-\text{N} \text{Z}$ es un heterociclo de 5-6 miembros, especialmente morfolinilo,

10

(3) alqueno inferior, especialmente alqueno C₂₋₆ tal como alilo, alenilo, y butadienilo, de cadena lineal o ramificada y sin sustituir o sustituido con grupos como

(a) halógeno como cloro o

(b) fenilo

15

(4) alquino inferior, especialmente alquino C₂₋₅,

(5) cicloalquilcarbonilo inferior, especialmente cicloalquilcarbonilo C₃₋₆,

20

(6) alcanilo inferior, especialmente alcanilo C₂₋₅,

(7) carbamilo, no sustituido o sustituido con alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₇,

(8) alcoxicarbonilo inferior, especialmente alcoxicarbonilo C₁₋₃,

25

(9) fenacilo,

(10) fenilsulfonilo, no sustituido o sustituido con halógeno, especialmente fluor,

(11) trifluormetilsulfonilo,

(12) tiazolinilo,

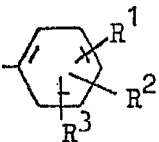
30

A es (1) piridilo, no sustituido o sustituido con alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₃,

1

(2) cicloalquilo inferior, especialmente cicloalquilo C₃₋₆,

5

(3)  donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos es

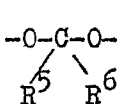
10

- (a) hidrógeno,
- (b) alcoxi inferior, especialmente alcoxi C₁₋₃, de cadena lineal o ramificada,
- (c) alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₅,
- (d) halógeno como cloro, bromo o fluor,
- (e) trifluormetilo,
- (f) amino, sin sustituir o sustituido con alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₅,
- (g) fenoxi o
- (h) ciano,

15

R¹ y R² sobre átomos de carbono adyacentes, unidos, representan

20

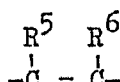
(a)  donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno o

alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₃,

25

(b) -O-(CH₂)_m-O-, donde m es 1-3,

(c) -CH₂-O-CH₂-,

(d)  donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno o alquilo inferior, especialmente alquilo

30

C₁₋₃,

1

(e) $-(\text{CH}_2)_3-$,

R^3 es

(a) hidrógeno,

(b) alquilo inferior, especialmente alquilo

5

C_{1-3} , de cadena lineal o ramificada o

(c) alcoxi inferior, especialmente alcoxi

C_{1-3} ,

R^4 es (1) hidrógeno,

10

(2) 5- ó 6-alquilo inferior, especialmente alquilo

C_{1-5} ,

(3) 5- ó 6-nitro

(4) 5- ó 6-amino

(5) 5- ó 6-halógeno, especialmente fluor, ó.

15

(6) 5- ó 6-alcoxi(inferior)carbonilamino, especialmente alcoxi inferior (C_{1-5}) carbonilamino,

con la condición de que si X es S, entonces R es hidrógeno.

Una realización preferida de los nuevos compuestos es cuando X es oxígeno.

20

Una realización todavía más preferida es cuando X es oxígeno, n es 0, R^3 es hidrógeno, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o fluor o unidos representan metilendioxi y R y R^4 son los definidos anteriormente, pero especialmente cuando R es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-5} y R^4 es hidrógeno, fluor ó alcoxi(inferior)carbonilamino.

25

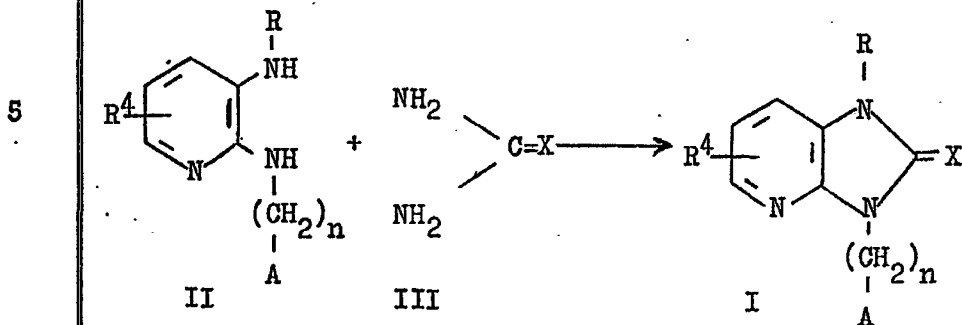
En los compuestos donde X es azufre, los compuestos preferidos son aquéllos donde n es 0, R^3 es hidrógeno, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o fluor o unidos representan metilendioxi y R es hidrógeno.

30

Las nuevas 1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridinas de esta

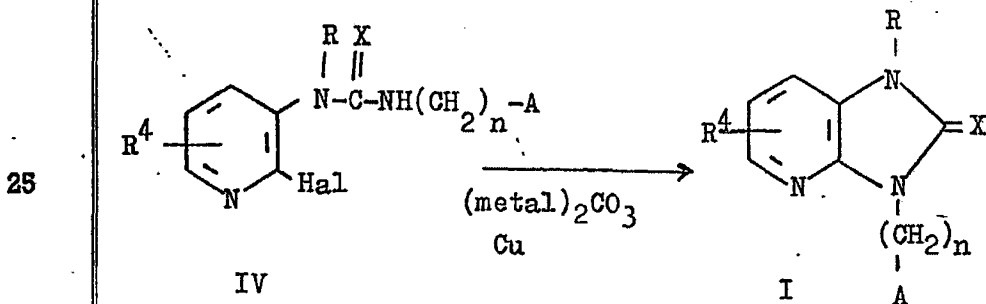
1 invención pueden ser preparadas por diversos procedimientos.

3 Uno de ellos está descrito en la siguiente ecuación:



10 donde X, n, R, A y R⁴ son los definidos anteriormente. El procedimiento consiste en mezclar alrededor de 1 a 5 veces la cantidad estequiométrica de Compuesto III con el Compuesto II y calentar la mezcla por lo menos hasta su temperatura de fusión durante 10 a 60 minutos, preferiblemente durante unos 30 minutos. El producto puede ser aislado por diversos procedimientos habituales, pero es conveniente extraer la mezcla enfriada con un álcali diluido tal como una solución de hidróxido sódico 2-4 N y después acidular el extracto con un ácido débil como ácido acético que produce la precipitación del producto deseado.

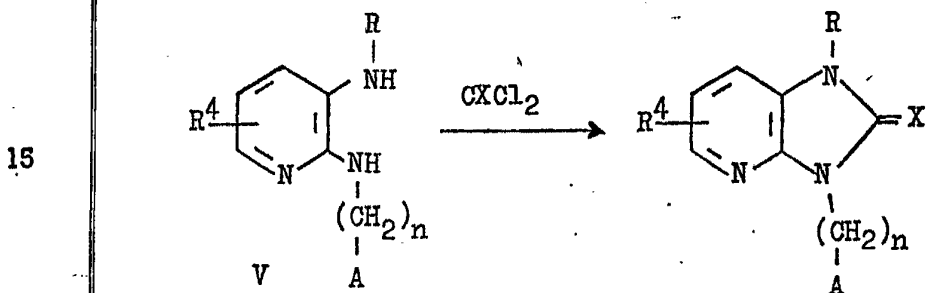
20 Un segundo procedimiento es el representado por la siguiente ecuación:



30 donde X, n, R, R⁴ y A son los definidos anteriormente, Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, y el metal es un metal alcalino, preferiblemente Na o K. El procedimiento

1 to consiste en calentar a 140-200°C, durante 2-6 horas, una
mezcla de Compuesto IV en un disolvente inerte como dimetil-
formamida, diglima o similares, una cantidad aproximadamente
5 equimolecular de un carbonato de metal alcalino como carbo-
nato sódico o carbonato potásico y una cantidad catalítica
de cobre en polvo. El producto puede ser aislado por diver-
sos procedimientos habituales pero es conveniente evaporar
el disolvente y además purificar el producto como se ha des-
crito anteriormente.

10 Un procedimiento preferido es el representado por la si-
guiente ecuación:



20 donde X, n, R, A y R⁴ son los definidos anteriormente. El
procedimiento consiste en disolver el Compuesto V en un di-
solvente, agregar a la solución agitada por lo menos un equi-
valente molar de CXCl₂ (fosgeno o tiofosgeno) a lo largo de
10-30 minutos (en la práctica, se hace burbujear fosgeno ga-
seoso a través de la solución hasta que la reacción es com-
25 pleta) y permitir que la mezcla de reacción permanezca a
la temperatura ambiente durante 2-24 horas. La temperatura
no es crítica y la temperatura ambiente es simplemente la
más cómoda. Habitualmente el cierre del anillo se realiza en
solución acuosa en presencia de un ácido. Este procedimiento
30 viene dictado en parte por la naturaleza inestable del com-

1 puesto diamino, V, que frecuentemente no es aislado sino man-
tenido en solución ácida acuosa. Sin embargo, cuando el com-
puesto diamino es estable en forma de base libre, el anillo
5 puede ser cerrado igualmente bien con fosgeno o tiofosgeno
en un disolvente orgánico como benceno o similar.

Cada uno de los esquemas de síntesis anteriores ha sido
descrito con el sustituyente R en el material de partida con
varias definiciones. En la práctica, debido a las dificulta-
des de síntesis de los materiales de partida, se ha encontra-
do más conveniente realizar las reacciones de cierre de ani-
llo con materiales de partida donde R representa hidrógeno,
seguidas, si se desea, de sustitución del hidrógeno N₁ para
10 dar productos que contienen los otros sustituyentes R.

Los nuevos compuestos donde R es acilo, ya sea carboxi-
15 acilo o sulfonilacilo o alquilo o alquilo sustituido, son
fácilmente preparados por adición de uno de los nuevos com-
puestos donde R es hidrógeno a un disolvente inerte como
acetona, metil-etil-cetona o similares, y añadiendo con agita-
ción un equivalente molar de KOH en polvo y entre aproximada-
mente un equivalente molar y un ligero exceso del compuesto
20

R-Hal tal como $\triangle-C(=O)Cl$, CH_3SO_2Cl , CH_3I , $\triangle-CH_2Br$,
 $CH_2=CH-CH_2Br$, o similares. Se continúa agitando a una tempe-
ratura comprendida entre la ambiente y la de reflujo hasta
25 que la reacción es completa (1-4 horas). Los compuestos
1-alcanofílicos también se preparan convenientemente por adi-
ción de uno de los nuevos compuestos, donde R es hidrógeno,
a un exceso del anhídrido apropiado tal como anhídrido acé-
tico y calentando a 50-100°C durante 3-24 horas. El producto
30 es aislado por procedimientos normales muy conocidos por el

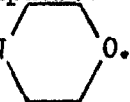
1 experto en la técnica.

3 Cuando R es hidroximetilo, el compuesto 1-no sustituido se trata con formaldehído a la temperatura del baño de vapor, durante 0,5-3 horas.

5 Cuando R es -CONH-alquilo, el compuesto 1-no sustituido se trata con un isocianato de alquilo en un disolvente inerte como dimetoxietano, a la temperatura de reflujo, hasta que se produce la disolución.

10 Cuando R es tiazolinilo, el compuesto 1-no sustituido se trata con hidruro sódico a la temperatura ambiente e isotiocianato de 2-cloroetilo a reflujo en un disolvente inerte como dimetoxietano.

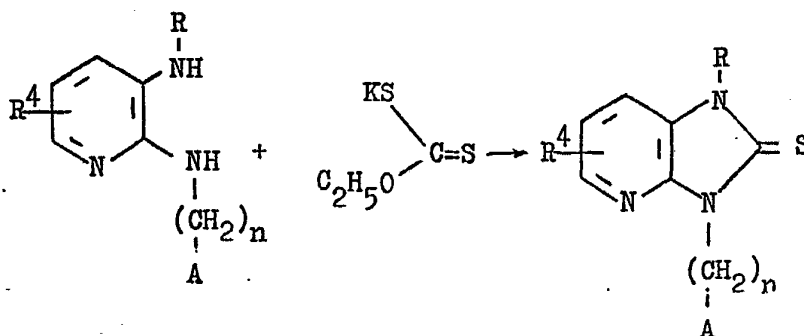
15 La reducción catalítica de un compuesto 1-fenacético da lugar a la formación del correspondiente compuesto 1-(2-hidroxi-2-feniletílico).

20 La preparación del compuesto 1-alcoxi(inferior)carbonilmetílico por alquilación como se ha descrito anteriormente da lugar habitualmente a la producción de algo de compuesto de ácido 1-acético. El tratamiento de este último con cloruro de tionilo da el correspondiente cloruro de 1-acetilo que, por tratamiento con un heterociclo nitrogenado como morfolina, forma un compuesto sustituido en la posición 1, por ejemplo con $-\text{CH}_2\text{CON}$  O.

25 La alquilación de los compuestos 1-no sustituidos normalmente se realiza bajo la acción de una base. Cuando el reactivo alquilante es 2,3-dicloropropeno, no solamente alquila para dar un compuesto 1-(2-cloroalílico) sino que también sufre deshidrohalogenación dando un sustituyente 1-alenilo.

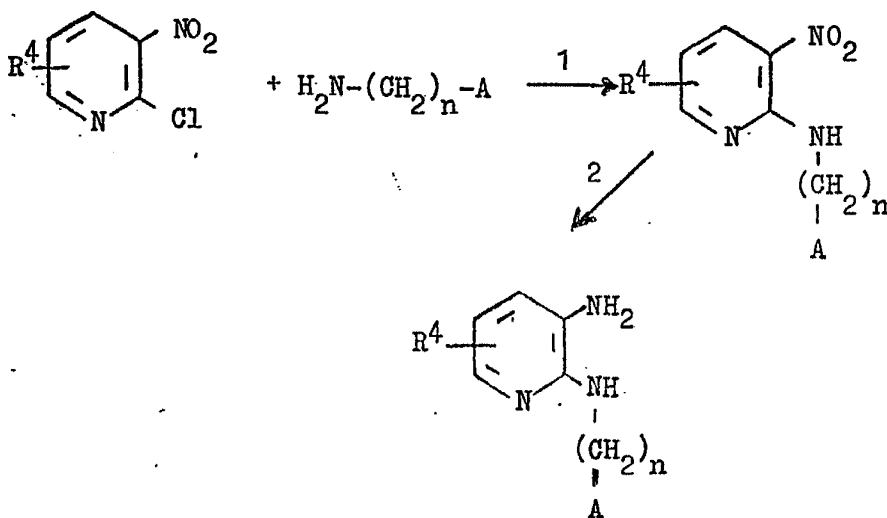
30

1 Otra síntesis preferida de las 2-tionas es la descri-
ta en la siguiente ecuación:



10 El procedimiento consiste en mezclar cantidades aproxi-
madamente equimoleculares de la diaminopiridina y un alquil-
(C_{1-3})xantato de metal alcalino, preferiblemente etilxantato
potásico, en un alcohol inferior que contiene un poco de
15 agua y calentando entre $50^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo du-
rante 2 a 6 horas. El producto puede ser aislado alcalini-
zando la mezcla, filtrando y neutralizando el filtrado.

El intermediario clave en la mayoría de los procedimien-
tos antes descritos es la diaminopiridina que se prepara por
el siguiente procedimiento:



1 La Etapa 1 del esquema de reacción anterior transcurre
muy rápidamente, simplemente calentando una mezcla de la
cloronitropiridina y 2-3 equivalentes del compuesto amínico,
calentando si es necesario hasta que se produce una reacción
5 exotérmica, habitualmente a unos 80-170°C y, si es neces-
ario, controlando la temperatura por debajo de unos 250°C,
durante 10-60 minutos.

10 Debido al carácter exotérmico de la reacción, con fre-
cuencia se encuentra conveniente efectuarla en presencia de
un disolvente orgánico adecuado como benceno, metanol, eta-
nol o ácido acético y similares, en presencia de una canti-
dad equimolecular de acetato sódico hasta que la condensación
es completa, lo que habitualmente requiere de 2 a
10 horas.

15 La condensación también puede ser efectuada en un di-
solvente de elevado punto de ebullición, a reflujo, tal como
dimetilformamida, en presencia de un aceptor de ácido como
un carbonato de metal alcalino y cobre en polvo para cata-
lizar la reacción.

20 La Etapa 2 en la síntesis del intermediario clave com-
prende la reducción catalítica del grupo nitro, con hidró-
geno, en presencia de un catalizador de hidrogenación, como
platino o paladio en un alcohol inferior o níquel Raney en
un alcohol o en ácido acético alcohólico. La diaminopiridi-
na resultante con frecuencia es muy susceptible a la oxida-
25 ción por el aire, volviéndose negra muy rápidamente. En la
práctica, por lo tanto, es aconsejable agregar rápidamente
al filtrado un exceso de un ácido mineral, especialmente
ácido clorhídrico, después de la separación del cataliza-
30 dor. Debido a esta inestabilidad, con frecuencia no se

1 aisla el intermediario clave, sal de adición de ácido y dia-
minopiridina, sino que más bien se mantiene en solución ácida
y se utiliza en el proceso final para la conversión en las
imidazopiridinas de esta invención.

5 Los nuevos compuestos de esta invención son potentes
agentes analgésicos, según se mide por ensayo modificado de
Randall Selitto (Winter y colaboradores, J. Pharmacol.
Exptl. Ther., 150, 165-171 (1965)) que se sabe que establece
una buena relación con la actividad en los mamíferos. Tam-
10 bién son agentes anti-inflamatorios y antipiréticos.

 Por lo tanto, un objeto de esta invención es propor-
cionar un método de tratamiento del dolor y/o de la inflama-
ción y/o de la fiebre con los nuevos compuestos de esta in-
vención, mediante la administración del compuesto activo a
15 razón de 0,5 a 50 mg/kg/día, preferiblemente de 4 a 15 mg/kg/
día, en un preparado farmacéutico adecuado, que constituye
otra realización de este invento, adaptado para administra-
ción oral, tópica, parenteral, rectal o por inhalación.

 Los preparados farmacéuticos para uso oral pueden adop-
20 tar la forma de tabletas, rótulas, pastillas, suspensiones
acuosas u orales, polvos o gránulos dispersables, emulsio-
nes, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires y pueden
prepararse por métodos conocidos en la técnica de la manufac-
tura de estas composiciones.

25 Los preparados farmacéuticos para uso rectal se encuen-
tran en forma de supositorios, preparados de acuerdo con mé-
todos conocidos en la técnica.

 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles,
soluciones o suspensiones.

30 La cantidad de ingrediente activo combinada con los

1 vehículos de los preparados farmacéuticos para producir una
dosis unitaria varía de acuerdo con el modo de administra-
ción. Por ejemplo, los preparados orales pueden contener
entre 5 y 500 mg y preferiblemente alrededor de 50-250 mg
5 de compuesto activo, en combinación con los vehículos.

EJEMPLO 1

1,3-Dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo(4,5-b)piridin-
2-ona

10 Etapa A: Preparación de 2-(3,4-metilendioxfanilino)-3-nitro-
piridina

Se agita y se calienta a reflujo durante 5 horas una
mezcla de 6,3 g (0,04 moles) de 2-cloro-3-nitropiridina,
6,8 g (0,05 moles) de 3,4-metilendioxfanilina y 4,1 g (0,05
moles) de acetato sódico en 125 ml de ácido acético. La mez-
15 cla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1/4 del
volumen original y se diluye con 100 ml de agua. Se recoge el
precipitado (11,5 g) y se recristaliza una muestra en etanol
para dar 2-(3,4-metilendioxfanilino)-3-nitropiridina, p.f.
146-148°C.

20 Etapa B: Preparación de 3-amino-2-(3,4-metilendioxfanilino)-
piridina

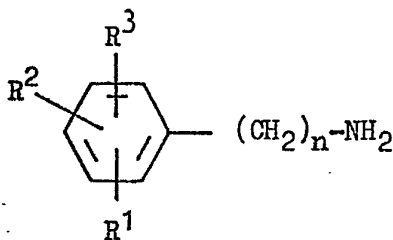
Se hidrogenan 11,5 g del compuesto nitro crudo de la
Etapa A en 175 ml de metanol, empleando 0,5 g de paladio al
5 % en carbón como catalizador, siendo consumida en 16 horas
la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador se separa
sobre un filtro. El filtrado se concentra a vacío y el resi-
25 duo oscuro se extrae con 75 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y
75 ml de agua. La solución cruda se utiliza directamente en
la siguiente etapa.

30

1 Etapa C: Preparación de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)
imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 Alrededor de 1/3 de la solución ácida de la Etapa B
(es decir, alrededor de 4 g del producto) se trata con fosgeno
gaseoso durante 30 minutos y la solución oscura se deja en
reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Se agrega
gota a gota y agitando hidróxido amónico sobre la mezcla de
reacción enfriada con hielo hasta que da reacción alcalina.
Se recoge el precipitado y se extrae con 50 ml de solución de
10 hidróxido sódico 2,5 N. La solución alcalina se trata con
carbón activo decolorante y el filtrado se acidula con ácido
acético. Se recogen 1,1 g de precipitado y se recristaliza
en dimetilformamida -éter para dar 900 mg de 1,3-dihidro-3-
(3,4-metilendioxifenil)imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, p.f.
15 256-258°C.

Empleando esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 pero sustituyendo la 3,4-metilendioxianilina
utilizada en la Etapa A del mismo por una cantidad equimolecu-
lar de un compuesto amínico de fórmula:



25 seguido de reducción esencialmente como se ha descrito en la
Etapa B y seguido de tratamiento con fosgeno esencialmente
como se ha descrito en la Etapa C, se producen respectiva-
mente las nitroaminopiridinas, diaminopiridinas y 1,3-dihidro-
imidazo[4,5-b]piridin-2-onas descritas en la Tabla I, de
30 acuerdo con la siguiente ecuación:

ECUACION I

1

5

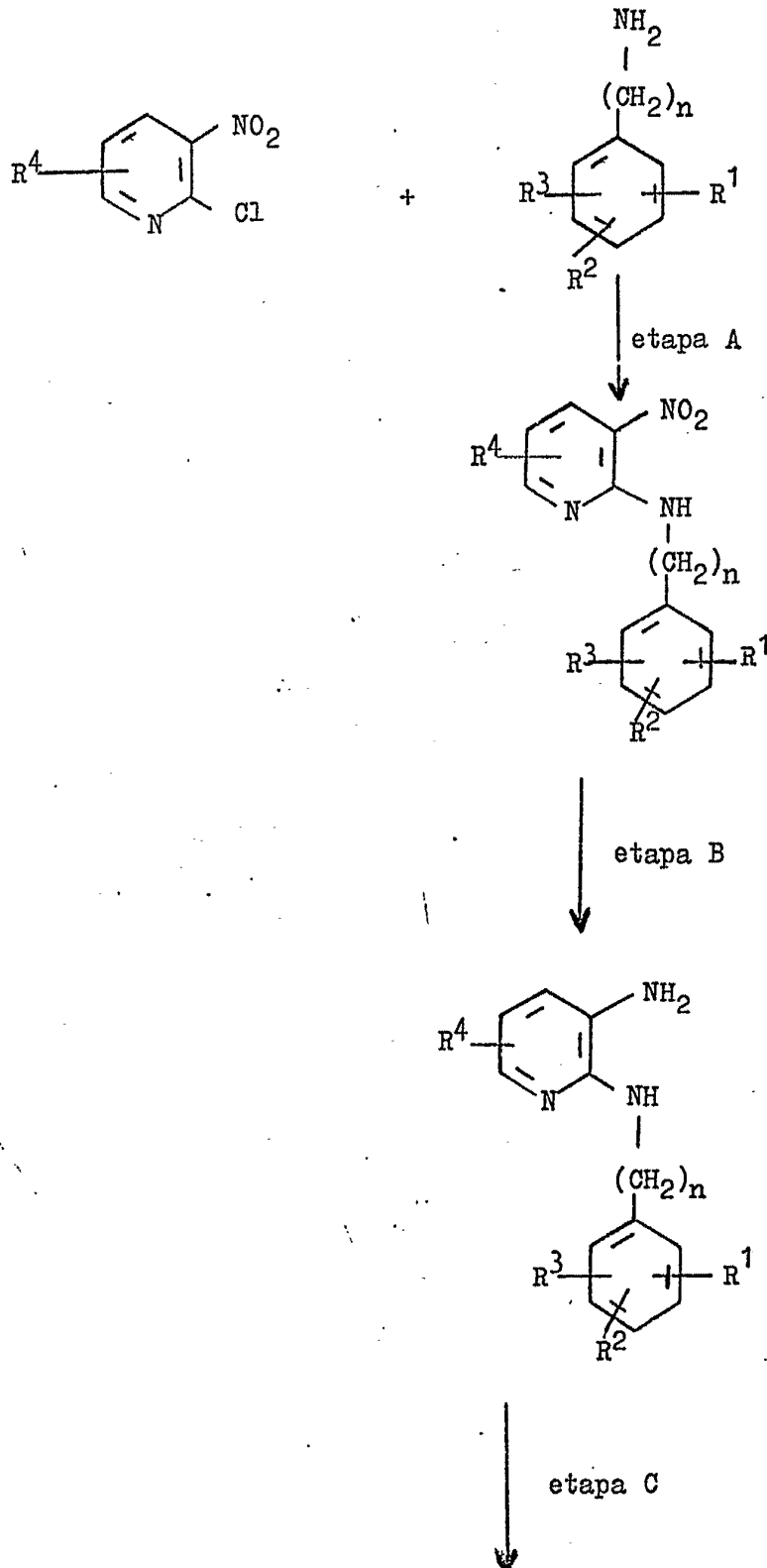
10

15

20

25

30



etapa C

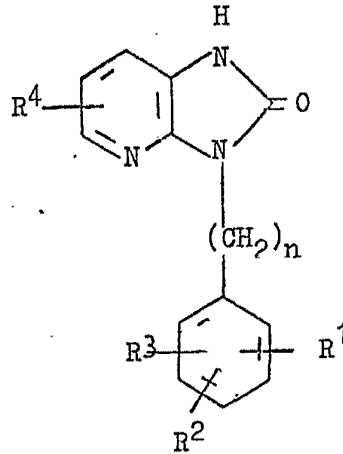


TABLA I

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	p.f. (°C) de la ni- troanilim piridina	p.f. (°C) del producto fi- nal
2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	0	139-140	204-206
	3-O-(CH ₂) ₂ -O-4	H	H	0	126-127	267-269
3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	0	97-98	245-246
2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	0	145-147	243-244
3-CH ₃	4-CH ₃	H	H	0	134-136	188-190
3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	0	139-140	265-266
3-OCH ₃	4-CH ₃	H	H	0	101-102	237-239
	3-(CH ₂) ₃ -4	H	H	0	103-104	179-180

EJEMPLO 2

3-(3-Cloro-2-metilfenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona

Etapa A: Preparación de 2-(3-cloro-2-metilnilino)-3-nitro-piridina

Se calienta en un baño de aceite a 170°C, cuando la

1 temperatura asciende espontáneamente a 185°C, una mezcla de
6,3 g (0,04 moles) de 2-cloro-3-nitropiridina y 16,9 g
5 (0,12 moles) de 3-cloro-2-metilanilina. Después de 10 minutos
más a 180°C, la mezcla se enfría a 50°C y se extrae con una
solución de 75 ml de agua y 25 ml de ácido acético. Se reco-
ge la materia insoluble, se seca al aire, se disuelve en clo-
ruro de metileno y la solución se seca sobre sulfato magnési-
co. La solución se concentra hasta pequeño volumen y se dilu-
ye con 50 ml de éter, lo que produce la cristalización de
10 6,6 g de 2-(3-cloro-2-metilanilino)-3-nitropiridina, p.f.
134-135°C.

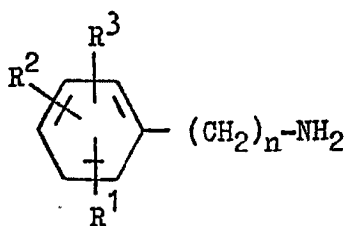
Etapa B: Preparación de 3-amino-2-(3-cloro-2-metilanilino)-
piridina

15 Se hidrogenan 6,5 g del compuesto nitro de la Etapa A
a lo largo de 3 horas en 150 ml de metanol, en presencia de
una cucharadita de níquel Raney como catalizador. Se separa
el catalizador por filtración, se añaden 75 ml de ácido clor-
hídrico 2,5 N y la solución se hidrata con carbón decoloran-
te.

20 Etapa C: Preparación de 3-(3-cloro-2-metilfenil)-1,3-dihí-
droimidazo{4,5-b}piridin-2-ona

25 La solución ácida obtenida en la Etapa B se trata
con fosgeno como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, pa-
ra dar 3-(3-cloro-2-metilfenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}pi-
ridin-2-ona, p.f. 224-225°C.

30 Empleando un procedimiento esencialmente igual al des-
crito en el Ejemplo 2, pero sustituyendo la 3-cloro-2-metil-
anilina utilizada en la Etapa A del mismo por una cantidad
equimolecular de un compuesto de fórmula:



seguido de reducción esencialmente como se ha descrito en la Etapa B y seguido de tratamiento con fosgeno esencialmente como se ha descrito en la Etapa C, se producen respectivamente las nitroaminopiridinas, diaminopiridinas y 1,3-dihidroimidazo [4,5-b] piridin-2-onas descritas en la Tabla II, de acuerdo con la Ecuación I.

TABLA II

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	p.f. (°C) de la nitroanilino-piridina	p.f. (°C) del producto final
3-ON	H	H	H	0	155-157	-
	3-O-CH ₂ -O-4	H	H	1	113-115	236-238
2-CH ₃	4-CH ₃	H	H	0	121-125	110-112
2-Br	H	H	H	0	138-140	240-243
2-F	4-F	H	H	0	114-116	240-242
3-F	H	H	H	0	102-104	224
3-CF ₃	H	H	H	0	81-82	177-178
4-F	H	H	H	0	130-131	271-272
2-F	5-CH ₃	H	H	0	114-117	206-208
4-OCH ₃	H	H	H	0	78-80	257-258
4-Cl	H	H	H	0	146-147	267-269
H	H	H	H	0	71-73	240-241

EJEMPLO 3

3-(2-Metoxifenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Etapa A: Preparación de 2-(2-metoxianilino)-3-nitropiridina

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de

1 15,9 g (0,10 moles) de 2-cloro-3-nitropiridina, 12,3 g
(0,10 moles) de 2-metoxianilina, y 8,2 g (0,10 moles) de ace-
tato sódico en 300 ml de ácido acético. La mezcla se concen-
tra a vacío y el residuo se diluye con agua. Se recogen
5 18,1 g de precipitado. El sólido se hierve con 80 ml de eta-
nol. Se recoge la materia insoluble para dar 13,7 g de 2-(2-
metoxianilino)-3-nitropiridina, p.f. 151-153°C.

Etapa B: Preparación de hidrocioruro de 2-(2-metoxianilino)-
3-aminopiridina

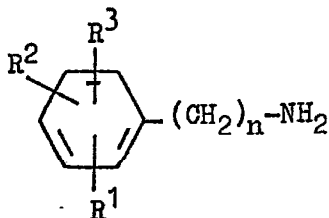
10 Se hidrogenan 13,7 g del compuesto nitro de la Etapa A
en 300 ml de etanol, sobre 1/4 de cucharadita de níquel Raney,
empleando hidrógeno, durante 18 horas. El catalizador se sepa-
ra sobre un filtro y se hace burbujear cloruro de hidrógeno
gaseoso a través del filtrado durante varios minutos. Se agre-
15 ga éter para completar la cristalización de 10,5 g de hidro-
cloruro de 2-(2-metoxianilino)-3-aminopiridina, p.f. 260°C.

Etapa C: Preparación de 3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidroimidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona

20 Se suspenden 10 g del compuesto amino de la Etapa B en
75 ml de etanol, se calienta en un baño de vapor y se trata
con agua suficiente para producir la disolución. Después de
decolorar con carbón activo, la solución se trata con fosgeno
gaseoso durante 30 minutos. Se deja que la solución se evapo-
re parcialmente en una placa abierta y después se trata con
25 un exceso de hidróxido amónico. Se recoge el sólido y se re-
cristaliza en 100 ml de etanol para dar 3,6 g de 3-(2-metoxi-
fenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 130°C,
que resolidifica y funde a 180°C.

30 Empleando un procedimiento esencialmente como el des-
crito en el Ejemplo 3, pero sustituyendo la 2-metoxianilina

1 utilizada en la Etapa A del mismo por una cantidad equimole-
 cular de un compuesto de fórmula:



10 seguido de reducción esencialmente como se ha descrito en
 la Etapa B seguido de tratamiento con fosgeno esencialmente
 como se ha descrito en la Etapa C, se producen respectiva-
 mente las nitroaminopiridinas, diaminopiridinas y 1,3-dihidro-
 imidazo{4,5-b}piridin-2-onas descritas en la Tabla III, de
 acuerdo con la Ecuación I.

15 TABLA III

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>n</u>	<u>p.f. (°C) de la ni- troanili- nopiridina</u>	<u>p.f.(°C) del producto fi- nal</u>
4-CH ₃	H	H	H	0	147-149	222-224
2-F	H	H	H	0	102-103	199-200

20 EJEMPLO 4

3-(2,5-Difluorfenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona

Etapa A: Preparación de 2-(2,5-difluoranilino)-3-nitropiridi-
 na

25 Una mezcla de 5 g (0,0315 moles) de 2-cloro-3-nitropiri-
 dina y 12,9 g (0,1 moles) de 2,5-difluoranilina se calienta
 en un baño de aceite y bajo nitrógeno a 120°C, ascendiendo en-
 tonces la temperatura espontáneamente a 160°C. Se calienta de
 nuevo a 180°C y se mantiene a esa temperatura durante 10 mi-
 30 nutos. Después de enfriar ligeramente, se añaden 50 ml de una
 solución acuosa de ácido acético al 50 %. Se recoge el preci-

1 pitado, se disuelve en 75 ml de benceno caliente, se filtra, se concentra hasta unos 25 ml y se cristaliza por adición de éter de petróleo para dar 6,8 g de 2-(2,5-difluoranilino)-3-nitropiridina, p.f. 150-152°C.

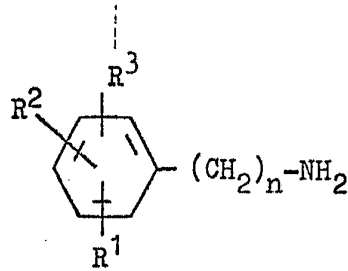
5 Etapa B: Preparación de hidrocioruro de 3-amino-2-(2,5-difluoranilino)piridina

10 Se hidrogenan 6,5 g del compuesto nitro de la Etapa A en 150 ml de metanol, sobre 0,35 g de platino al 5 % en carbón, con hidrógeno, durante 25 minutos. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se disuelve en 75 ml de ácido clorhídrico 2,5-N y 50 ml de agua. Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente, el producto cristaliza para dar 5,5 g de hidrocioruro de 3-amino-2-(2,5-difluoranilino)piridina.

15 Etapa C: Preparación de 3-(2,5-difluorfenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona

20 Una suspensión de 2 g del producto de la Etapa B en 75 ml de agua se trata con fosgeno gaseoso durante 35 minutos, se filtra y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se trata con un exceso de hidróxido amónico. Se recoge el precipitado (1,5 g), se disuelve en 25 ml de dioxano caliente y se diluye con un poco de éter de petróleo para dar 1,3 g de 3-(2,5-difluorfenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 229°C.

25 Empleando un procedimiento esencialmente igual al descrito en el Ejemplo 4 pero sustituyendo la 2,5-difluoranilina utilizada en la Etapa A del mismo por una cantidad equimolecular de una amina de estructura:



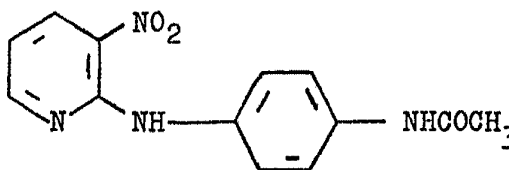
descrita en la Tabla IV, seguido de reducción esencialmente como se ha descrito en la Etapa B, opcionalmente con un peso igual de paladio al 5 % en carbón como catalizador y seguido de tratamiento con fosgeno esencialmente como se ha descrito en la Etapa C, se producen respectivamente las nitroaminopiridinas, diaminopiridinas e imidazo[4,5-b]piridin-2-onas descritas en la Tabla IV, de acuerdo con la Ecuación I.

TABLA IV

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>n</u>	p.f. (°C) de la nitroanilino- piridina	p.f. (°C) del producto final
2-N(CH ₃) ₂	H	H	H	0	-	222-224
H	H	H	H	2	86-87	163-154
2-Cl	4-Cl	H	H	0	144-145	172-174
2-F	6-F	H	H	0	114-116	252-253
4-C ₂ H ₅	H	H	H	0	83-84	214-215
4-NH ₂ [†]	H	H	H	0	176-177 ^{††}	301
2-Cl	H	H	H	0	128-129	242-244
2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	0	114-115	236-239
2-O-C ₃ H ₇	H	H	H	0	96-98	202-204
3-Cl	4-Cl	H	H	0	167-168	282
4-OC ₆ H ₅	H	H	H	0	105-107	236-237
3-OCH ₃	H	H	H	0	98-100	196-198
3-OC ₆ H ₅	H	H	H	0	81-82	188-190
2-F	H	H	6-CH ₃	0	111-113	183-184
2-F ^{†††}	H	H	H	1	116-118	191-192
4-COCH ₃	H	H	H	0	155-157	-

1 * El material de partida es $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3$. El grupo
: $-\text{COCH}_3$ se hidroliza durante la reducción del compuesto
nitro o durante el cierre del anillo.

5 ** La estructura de este producto es



10 *** La nitrobenzilaminopiridina (p.f. 116-118°) se prepara
en solución bencénica para moderar la velocidad de reac-
ción.

EJEMPLO 5

3-(2-Fluorfenil)-1,3-dihidroimidazo(4,5-b)piridin-2-ona

15 Etapa A: Preparación de 2-(2-fluoranilino)-3-nitropiridina

20 Se calienta a reflujo durante 2½ horas una mezcla de
15,9 g (0,10 moles) de 2-cloro-3-nitropiridina, 22,2 g
(0,20 moles) de 2-fluoranilina, 15,2 g (0,12 moles) de carbona-
to potásico, 25 mg de cobre en polvo y 140 ml de dimetil-
formamida. La mezcla enfriada se vierte sobre un exceso de
agua de hielo y el precipitado oscuro se recoge y se seca al
aire. El sólido se extrae con 100 ml de dicloruro de metileno
a ebullición. Se filtra el extracto y se concentra a volumen
reducido para dar 9,5 g de 2-(2-fluoranilino)-3-nitropiridina,
25 p.f. alrededor de 97°C. Después de recristalizado en etanol,
funde a 102-103°C.

Etapa B: Preparación de hidrocloreuro de 3-amino-2-(2-fluor-
anilino)piridina

30 Se hidrogenan 7 g del compuesto nitro de la Etapa A
en 150 ml de etanol, sobre 1/4 de cucharadita de níquel Raney,

1 durante 3 horas. El catalizador se separa sobre un filtro
y se hace pasar un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso a
través del filtrado. Se agrega éter hasta turbidez incipien-
te y se filtra la solución. Por adición de más éter se pro-
duce la cristalización de 2,7 g de hidrocloreuro de 3-amino-
5 2-(2-fluoranilino)piridina, p.f. 225-227°C.

Etapa C: Preparación de 3-(2-fluorfenil)-1,3-dihidroimidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona

10 Se disuelven 1,5 g del producto de la Etapa B en 40 ml
de agua y se trata con fosgeno como se ha descrito en el Ejem-
plo 1, Etapa C, para dar 3-(2-fluorfenil)-1,3-dihidroimidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 199-200°C.

15 Empleando un procedimiento esencialmente igual al des-
crito en el Ejemplo 5, pero sustituyendo la 2-fluoranilina
utilizada en la Etapa A del mismo por una cantidad equimole-
cular de 4-cloroanilina, seguido de reducción esencialmente
como se ha descrito en la Etapa B y seguido de tratamiento
con fosgeno esencialmente como se ha descrito en la Etapa C,
se producen respectivamente:

20 2-(4-cloroanilino)-3-nitropiridina, p.f. 145-147°C,
hidrocloreuro de 3-amino-2-(4-cloroanilino)piridina; y
3-(4-clorofenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona,
p.f. 267-269°C.

EJEMPLO 6

25 3-(2-Fluorfenil)-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona

30 Se calienta a 180°C, durante 25 minutos, una mezcla
de 2,7 g de hidrocloreuro de 3-amino-2-(2-fluoranilino)piri-
dina (del Ejemplo 5, Etapa B) y 3 g de urea. Después de en-
friar, el residuo se agita con 50 ml de solución de hidró-
xido sódico 2,5 N. La solución alcalina se trata con carbón

1 decolorante y se filtra. El filtrado se acidula con ácido
acético que produce la cristalización del producto (1 g,
p.f. 195°C). Este se recristaliza en acetato de etilo/éter
de petróleo para dar 800 mg de 3-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-
5 imidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 199-202°C.

EJEMPLO 7

3-Fenil-1,3-dihidroimidazo {4,5-b } piridin-2-ona

Etapa A: Preparación de 2-cloro-3-(3-fenilureido)piridina

Una solución de 6 g (9,05 moles) de isocianato de feni-
10 lo en 25 ml de tolueno se agrega a una solución de 6,4 g
(0,05 moles) de 3-amino-2-cloropiridina en 100 ml de tolueno.
La mezcla se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos
y después se evapora a sequedad. El residuo se lava con éter
y se recristaliza en etanol-éter de petróleo para dar 6,1 g
15 de 2-cloro-3-(3-fenilureido)piridina, p.f. 178-180°C.

Etapa B: Preparación de 3-fenil-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}pi-
ridin-2-ona

Se calienta a reflujo durante 2½ horas una mezcla de
20 5,7 g (0,023 moles) del producto de la Etapa A, 3,45 g
(0,025 moles) de carbonato potásico, 20 mg de cobre en polvo
y 50 ml de dimetilformamida. Se filtra la mezcla enfriada y
el disolvente se evapora a vacío. El residuo oleoso se ex-
trae con 100 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y el ex-
tracto se trata con carbón decolorante y se filtra. El filtra-
25 do se neutraliza con ácido acético. Se recoge el precipitado
cristalino de 600 mg de 3-fenil-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}-pi-
ridin-2-ona, p.f. 233-235°C.

30

EJEMPLO 8

1,3-Dihidro-3-(2-metil-6-piridil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona

Etapa A: Preparación de 2-(2-metil-6-piridilamino)-3-nitropiridina

Se calienta lentamente en un baño de aceite, hasta 175°C, una mezcla de 4,0 g de 2-cloro-3-nitropiridina y 5,5 g de 2-amino-6-metilpiridina. La mezcla de reacción caliente se decanta en un vaso de precipitados produciéndose la cristalización. La masa sólida se tritura con agua y se recoge el sólido (6 g). Por recristalización en unos 100 ml de etanol caliente se obtienen 2,5 g de 2-(2-metil-6-piridilamino)-3-nitropiridina, p.f. 153-154°C.

Etapa B: Preparación de 3-amino-2-(2-metil-6-piridilamino)piridina

Se hidrogenan 2,3 g del compuesto nitro de la Etapa A en 100 ml de metanol, sobre 0,4 g de paladio al 5 % en carbón como catalizador. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra a sequedad.

Etapa C: Preparación de 1,3-dihidro-3-(2-metil-6-piridil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona

Se suspenden 3,0 g del producto de la Etapa B en 60 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y la solución se trata con fosgeno durante 30 minutos. Después de permanecer en reposo durante 2 horas a la temperatura ambiente, se agrega un exceso de hidróxido amónico. Se recoge el precipitado y se recristaliza en 20 ml de etanol para dar 2,0 g de 1,3-dihidro-3-(2-metil-6-piridil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona, p.f. 217-219°C.

Empleando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapas A a C, pero sustituyendo la 2-amino-6-metilpiridina utilizada en la Etapa A del mismo por una cantidad equimolecular de ciclohe-

1 xilamina, se producen consecutivamente:
2-(ciclohexilamino)-3-nitropiridina (aceite),
3-amino-2-(ciclohexilamino)piridina.HCl (no aislado) y
3-ciclohexil-1,3-dihidroimidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f.
5 225-226°C.

EJEMPLO 9

1,3-Dihidro-3-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)imidazo{4,5-b}
piridin-2-ona

Etapa A: Preparación de 5-amino-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol

10 Se hidrogenan 13,5 g de 2,2-dimetil-5-nitro-1,3-benzo-
dioxol (p.f. 89-91°C) en 250 ml de metanol sobre 0,5 g de pa-
ladio al 5 % en carbón, durante 2 horas. Se separa el catali-
zador y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se di-
suelve en benceno y de nuevo se evapora a sequedad para dar
15 11,6 g de 5-amino-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol oleoso.

Etapa B: Preparación de 2-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-
ilamino)-3-nitropiridina

Preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejem-
plo 1, Etapa A, con:

20 2-cloro-3-nitropiridina (9,5 g),
5-amino-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol (11,6 g),
acetato sódico (5,7 g),
ácido acético (200 ml),
para dar 11,5 g de aceite.

25 Etapa C: Preparación de hidrocioruro de 3-amino-2-(2,2-dime-
til-1,3-benzodioxol-5-il-amino)piridina

Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1,
Etapa B, con:

30 2-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il-amino)-3-nitropiridina
(11,5 g),

1 metanol (175 ml),
páladio al 5 % en carbón (0,5 g),
ácido clorhídrico 2,5 N (125 ml);
para dar una solución ácida utilizada directamente en la
5 siguiente etapa.

Etapa D: Preparación de 1,3-dihidro-3-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona

Preparada por el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa C,
con:

10 hidrocioruro de 3-amino-2-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ilamino)piridina (42 ml),
fosgeno (30 minutos),
para dar 1,3-dihidro-3-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-imidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 223-224°C.

15

EJEMPLO 10

1,3-Dihidro-1-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona

Etapa A: Preparación de 2,3-dimetil-5-aminobenzofuranc

20

Se hidrogenan 13,4 g de 2,3-dimetil-5-nitrobenzofurano en 200 ml de metanol sobre 0,6 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad para dar 2,3-dimetil-5-aminobenzofurano, p.f. 77-78°C.

25

Etapa B: Preparación de 2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il-amino)-3-nitropiridina

30

Preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa A, con:

2-cloro-3-nitropiridina (1,5 g),
2,3-dimetil-5-aminobenzofurano (3,0 g),
temperatura de reacción: 155°C,

1 para dar 1,7 g de 2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il-amino)-3-nitropiridina, p.f. 114-116°C.

Etapa C: Preparación de 3-amino-2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il-amino)piridina

5 Preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa B, empleando:

2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il-amino)-3-nitropiridina (4,5 g)
metanol (300 ml),

paladio al 5 % en carbón (0,5 g),

10 para dar 3-amino-2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il-amino)piridina, p.f. 168-170°C.

Etapa D: Preparación de 1,3-dihidro-1-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona

15 Preparada por el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa C, empleando:

3-amino-2-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il-amino)piridina (1 g),
ácido clorhídrico 2,5 N (25 ml),

fosgeno (25 minutos)

20 para dar 325 mg de 1,3-dihidro-1-(2,3-dimetilbenzofuran-5-il)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona, p.f. 269-270°C.

EJEMPLO 11

1,3-Dihidro-3-(2-fluorfenil)-6-nitroimidazo(4,5-b)piridin-2-ona

25 Etapa A: Preparación de 3,5-dinitro-2-(2-fluoranilino)piridina

30 La temperatura de una mezcla de 2 g de 2-cloro-3,5-dinitropiridina y 3 ml de 2-fluoranilina asciende espontáneamente a 80°C y después la mezcla se calienta durante 15 minutos en un baño de vapor. El producto sólido se recristaliza en metanol para dar 850 mg de 3,5-dinitro-2-(2-fluoranilino)-

1 piridina, p.f. 159-161°C.

Etapa B: Preparación de 2-(2-fluoranilino)-3-amino-5-nitro-
piridina

5 Se calienta a 70°C una mezcla de 1,0 g del producto de la Etapa A, 15 ml de etanol y 5 ml de hidróxido amónico concentrado y se hace burbujear sulfuro de hidrógeno durante 20 minutos a través de la misma. Después de enfriar, se recoge el precipitado y se recristaliza en etanol para dar 2-(2-fluoranilino)-3-amino-5-nitropiridina, p.f. 171-172°C.

10 Etapa C: Preparación de 1,3-dihidro-3-(2-fluorfenil)-6-nitroimidazo{4,5-b}-piridin-2-ona

Se disuelven 750 mg del producto de la Etapa B en 150 ml de benceno y se trata con fosgeno hasta que la reacción es completa. Después de permanecer en reposo durante 15 2 horas, se recoge el precipitado y se recristaliza en etanol para dar 1,3-dihidro-3-(2-fluorfenil)-6-nitroimidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 234-236°C.

EJEMPLO 12

6-Amino-1,3-dihidro-3-(2-fluorfenil)imidazo{4,5-b}piridin-
2-ona

20 Se hidrogenan 205 mg del producto del Ejemplo 11 en 30 ml de metanol, sobre 25 mg de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad para dar 175 mg de 6-amino-1,3-dihidro-3-
25 (2-fluorfenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 220-221°C.

EJEMPLO 13

1,3-Dihidro-3-(2-metil-4,5-metilendioxifenil)imidazo{4,5-b}-
piridin-2-ona

30 Etapa A: Preparación de 2-metil-4,5-metilendioxinitrobenzenc

Se hidrogenan 75 g de piperonal en 200 ml de ácido acé-

1 tico glaciacal y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado, sobre
4 g de paladio al 10 % en carbón. El catalizador se separa
por filtración. El filtrado se enfría en una mezcla de ace-
5 de ácido acético glaciacal, 100 ml de ácido nítrico ($d = 1,5$)
y 60 ml de ácido nítrico al 70 %. Al cabo de 1 hora en frío,
se deja que la mezcla se caliente a la temperatura ambiente.
Se vierte sobre hielo y se deja en reposo durante la noche.
Se recoge el precipitado y se recristaliza en 350 ml de eta
10 nol para dar 57 g de 2-metil-4,5-metilendiooxinitrobenceno,
p.f. 83-84°C.

Etapa B: Preparación de 2-metil-4,5-metilendiooxianilina

15 Se hidrogenan 9,0 g del compuesto nitro de la Etapa A
en 150 ml de metanol, sobre 500 mg de paladio al 5 % en car-
bón, durante 30 minutos. El catalizador se separa por fil-
tración y el filtrado se evapora a sequedad. Por recrista-
lización del residuo se obtienen 4,5 g de 2-metil-4,5-meti-
lendiooxianilina, p.f. 88-89°C.

20 Etapa C: Preparación de 2-(2-metil-4,5-metilendiooxianilino)-
3-nitropiridina

Preparada por el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa A,
a partir de:
2-cloro-3-nitropiridina (500 mg),
2-metil-4,5-metilendiooxianilina (1,0 g),
25 temperatura de reacción: 150°C,
para dar 500 mg de 2-(2-metil-4,5-metilendiooxianilino)-3-
nitropiridina, p.f. 167-168°C.

30

1 Etapa D: Preparación de 3-amino-2-(2-metil-4,5-metilen-
3 dioxianilino)piridina

Preparada por el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa B,
con exclusión de la conversión en la sal hidrocioruro, a par-
5 tir de:

compuesto nitro de la Etapa C (1,6 g),
metanol (75 ml),

paladio al 5 % en carbón (0,4 g),

para dar 750 mg de 3-amino-2-(2-metil-4,5-metilendioxianili-
10 no)piridina, p.f. 180-182°C.

Etapa E: Preparación de 1,3-dihidro-3-(2-metil-4,5-metilen-
dioxifenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona

Preparada por el procedimiento del Ejemplo 4, Etapa C,
a partir de:

15 compuesto amino de la Etapa D (1,0 g),

ácido clorhídrico 2,5 N (80 ml),

fosgeno (15 minutos);

para dar 315 mg de 1,3-dihidro-3-(2-metil-4,5-metilendioxifenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 214-215°C.

20

EJEMPLO 14

1,3-Dihidro-1-alil-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo{4,5-b}-
piridin-2-ona

25 A una suspensión de 500 mg (0,002 moles) de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona (del Ejemplo 1) en 50 ml de acetona se añaden 220 mg de hidróxido potásico en polvo. Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 480 mg (0,004 moles) de bromuro de alilo. Al cabo de 1 hora de agitación a la temperatura ambiente, se calienta en un baño de vapor para separar por ebullición
30 alrededor de la mitad del disolvente. Se agrega agua para

1 precipitar un sólido que se recoge en un filtro (500 mg,
 p.f. 100°C). Después de recristalizar en benceno/éter de
 5 petróleo, se obtienen 400 mg de 1,3-dihidro-1-alil-3-(3,4-
 metilendioxfenil)imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, p.f. 130-
 131°C.

Empleando el procedimiento esencialmente igual al des-
 crito en el Ejemplo 14, pero sustituyendo el bromuro de ali-
 lo utilizado allí por una cantidad equimolecular de un com-
 puesto R-Hal, se obtienen las 1,3-dihidro-1-R-3-(R¹R²R³-
 10 fenil)imidazo-(4,5-b)piridin-2-onas descritas en la Tabla V,
 de acuerdo con la Ecuación II:

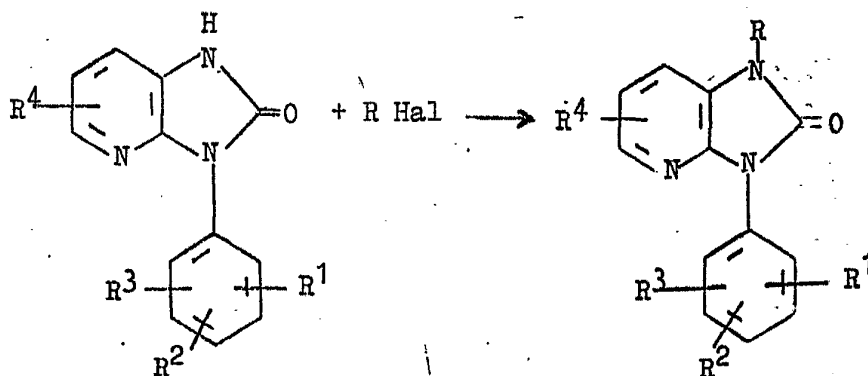


TABLA V


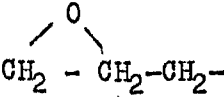
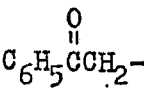
20

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	Hal	p.f.
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Br	111-113
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ CH ₂ -	Br	91-93
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2=\text{C}-\text{CH}_2- \end{matrix}$	Cl	119-121
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	HC≡C-CH ₂ -	Br	207-209
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	Br	123-124
2F	H	H	H	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	92-94
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	CH ₃	I	238-239
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	\triangle -CH ₂ -	Br	141-142
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂ -	Cl	109-110

25

30

TABLA V (continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	Hal	p.f.
3-O-CH ₂ -O-4		H	H		Cl	192-193
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	CF ₃ SO ₂ -	Cl	155-156
3-O-CH ₂ -O-4		H	H		Br	171-173
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	C ₂ H ₅ OOO-	Cl	191-192
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ -	Br	161-162
3-O-CH ₂ -O-4		H	H		Br	79-81 [*]
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	HOCH ₂ CH ₂ -	Br	194-196
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -	Cl	144-145
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	Br	124-126
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	C ₆ H ₁₁ -(CH ₂) ₂ -	Br	103-104
3-O-CH ₂ -O-4		H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	Br	65-66
2-CH ₃	3-Cl	H	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Br	95-96
3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Br	120-121
3-OCH ₃	4-CH ₃	H	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Br	104-105

* Este producto contiene 1 mol de acetona como solvato.

EJEMPLO 15

1-Alenil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo(4,5-b

piridin-2-ona y

1-(2-Cloroalil)-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imi-

dazo(4,5-b)piridin-2-ona

Se agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos una mezcla de 1,0 g de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona, 100 ml de acetona y 140 mg de hidróxido potásico en polvo y a la mezcla se añaden 960 ml de 2,3-dicloropropeno. La mezcla se calienta a re-

1 flujo durante 20 horas. Se añaden 100 ml de agua y, después
de dejar en reposo durante la noche, se recoge sobre un fil-
tro (340 mg, p.f. 194-195°C). Después de cristalizar en 35 ml
5 de acetato de etilo, se obtienen 170 mg de 1-alenil-1,3-
dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona,
p.f. 195-196°C.

El filtrado procedente de los 340 mg obtenidos antes,
constituído por una solución en acetona-agua, se concentra
para separar la acetona. La solución restante se extrae cua-
tro veces con 20 ml cada vez de cloruro de metileno. Los ex-
tractos combinados se secan y concentran hasta formar un
aceite. Por trituración con hexano se produce la cristaliza-
ción. Por cristalización en acetato de etilo/hexano y en me-
tanol se obtienen 100 mg de 1-(2-cloroalil)-1,3-dihidro-3-
15 (3,4-metilendioxfenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 122-
123°C.

EJEMPLO 16

1,3-Dihidro-1-etoxicarbonilmetil-3-(3,4-metilendioxfenil)-
imidazo{4,5-b}piridin-2-ona

y

1,3-Dihidro-1-carboximetil-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona

A una suspensión agitada de 2 g (0,008 moles) de 1,3-
dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona
25 en 100 ml de acetona se añaden 980 mg (0,016 moles) de hidró-
xido potásico en polvo. Después de agitar a la temperatura am-
biente durante 30 minutos, se añaden 1,7 g (0,01 moles) de
bromoacetato de etilo, a lo largo de 3 minutos. Al cabo de
3 horas a la temperatura ambiente y 5 minutos en un baño de
30 vapor, se evapora la acetona. El residuo se extrae con agua

1 (W) dejando 700 mg de sólido. Por cristalización en benceno-
éter de petróleo se obtienen 500 mg de 1,3-dihidro-1-etoxi-
carbonilmetil-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo(4,5-b)piridin-
2-ona, p.f. 144-146°C.

5 El extracto acuoso (W) anterior se acidula con ácido
acético. El sólido precipitado (1 g) se extrae con una solu-
ción de 50 ml de agua y 20 ml de hidróxido amónico. El ex-
tracto se acidula con ácido acético. El precipitado se recris-
taliza en 60 ml de alcohol para dar 450 mg de 1,3-dihidro-1-
10 carboximetil-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo(4,5-b)piridin-
2-ona, p.f. 283°C.

EJEMPLO 17

1-Acetil-3-(3,4-metilendioxfenil)-1,3-dihidroimidazo(4,5-b)-
piridin-2-ona

15 Se calienta en un baño de vapor durante la noche una
suspensión de 500 mg de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona en 15 ml de anhídrido acético.
La solución se evapora a vacío dejando un residuo cristalino
que se recristaliza en 20 ml de benceno para dar 1-acetil-3-
20 (3,4-metilendioxfenil)-1,3-dihidroimidazo(4,5-b)piridin-2-
ona, p.f. 211-212°C.

EJEMPLO 18

1,3-Dihidro-3-(1,3-dihidro-5-isobenzofuranil)imidazo(4,5-b)-
piridin-2-ona

25 Etapa A: Preparación de 5-nitronaftalano

30 Se disuelven 6 g (0,05 moles) de ftalano en 75 ml de
ácido sulfúrico concentrado, enfriado a 5°C y con agitación
se añade gota a gota, a lo largo de 40 minutos, una solución
de 5,1 g (0,05 moles) de nitrato potásico en 25 ml de ácido
sulfúrico concentrado, manteniendo la temperatura por debajo

1 de 7°C. Después de 30 minutos más a la temperatura del baño
de hielo y 30 minutos a la temperatura ambiente, la solu-
ción se vierte sobre hielo. Se recoge el precipitado y se re-
cristaliza en benceno-éter de petróleo para dar 5,5 g de
5-5
5-nitroftalano, p.f. 90-92°C.

Etapa B: Preparación de 5-aminoftalano

10 Se hidrogenan 19 g del 5-nitroftalano de la Etapa A en
200 ml de metanol, sobre 1 g de paladio al 5 % en carbón,
durante 30 minutos. El catalizador se separa por filtración
y el filtrado se evapora a sequedad para dar 15,1 g de pro-
ducto, p.f. 102-104. Por recristalización en benceno-éter
de petróleo se obtiene 5-aminoftalano, p.f. 104-105°C.

Etapa C: Preparación de 2-(1,3-dihidro-5-isobenzofuranil-
amino)-3-nitropiridina

15 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en el
Ejemplo 3, Etapa A, pero sustituyendo la 2-metoxianilina
allí utilizada por una cantidad equimolecular de 5-aminofta-
lano, se produce 2-(1,3-dihidro-5-isobenzofuranilamino)-3-
nitropiridina, p.f. 146-147°C.

20 Etapa D: Preparación de 3-amino-2-(1,3-dihidro-5-isobenzo-
furanilamino)piridina

25 Se hidrogenan 7,8 g del compuesto nitro de la Etapa C
en 150 ml de metanol, sobre 0,5 g de paladio al 5 % en car-
bón, hasta que se ha absorbido casi la cantidad teórica de
hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el fil-
trado se diluye con un exceso de ácido clorhídrico 2,5 N.
La mayor parte del metanol se evapora a vacío y la solución
residual se filtra.

30

1 Etapa E: Preparación de 1,3-dihidro-3-(1,3-dihidro-5-isobenzofuranil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona

5 Se agitan dos tercios de la solución ácida de la Etapa D y se tratan con fosgeno durante 45 minutos y después se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Después de tratar con carbón decolorante, la solución se enfría en hielo y se añade un exceso de hidróxido amónico. Se recoge el precipitado, se agita con 50 ml de hidróxido sódico 2,5 N y se filtra. El filtrado se acidula con ácido acético. Se recoge el precipitado (1 g), p.f. 243°C y se recristaliza en 15 ml de dimetilformamida por adición de éter para dar 600 mg de 1,3-dihidro-3-(1,3-dihidro-5-isobenzofuranil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 248-250°C.

10 EJEMPLO 19

15 1,3-Dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-1-propilimidazo{4,5-b}piridin-2-ona

20 Se hidrogena 1 g de 1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona en 30 ml de etanol sobre 100 mg de PtO₂ como catalizador, durante hora y media. Se calienta la mezcla y el catalizador se separa por filtración. El filtrado se concentra a pequeño volumen. El producto cristalino se recoge y se seca al aire para dar 800 mg de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-1-propilimidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 112-114°C.

25 EJEMPLO 20

30 1-Alil-1,3-dihidro-3-(2-metilpiridin-6-il)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona

Se agita durante 10 minutos una mezcla de 1 g de 1,3-dihidro-3-(2-metilpiridin-6-il)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona en 100 ml de acetona y 450 mg de hidróxido potásico en pol-

1 vo y se añaden 1,1 g de bromuro de alilo. Después de calentar
a reflujo durante hora y media, la mezcla se deja en reposo
durante la noche a la temperatura ambiente. Se diluye la mez-
5 ola con agua y se evapora la acetona produciendo la cristali-
zación de 325 mg de 1-alil-1,3-dihidro-3-(2-metilpiridin-6-
il)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 111-112°C.

EJEMPLO 21

1,3-Dihidro-1-hidroximetil-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona

10 Se calienta en un baño de vapor durante hora y media
una mezcla de 500 mg de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-
imidazo{4,5-b}piridin-2-ona y 30 ml de formaldehído al 37 %.
La solución caliente se trata con carbón decolorante, se fil-
tra y el filtrado se trata con 2 ml de hidróxido sódico
15 2,5 N y 30 ml de agua. Se recoge el precipitado, 400 mg de
1,3-dihidro-1-hidroximetil-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona, p.f. 268°C.

EJEMPLO 22

1,3-Dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxoimidazo{4,5-b}-
piridin-1-n-butylcarboxamida

20 Una suspensión de 1,2 g de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilen-
dioxifenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona en 75 ml de dimetoxi-
etano seco se trata con 1 g de isocianato de n-butilo y se
calienta a reflujo hasta que la disolución es completa. Se
25 filtra la solución, se evapora hasta casi sequedad y se dilu-
ye con éter de petróleo. El precipitado se recrystaliza en
30 ml de etanol por adición de agua para dar 400 mg de 1,3-
dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxoimidazo{4,5-b}piridin-
1-n-butylcarboxamida, p.f. 129-130°C.

30

1

EJEMPLO 23

1,3-Dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-1-(2-tiazolinil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona

5

Se agita una suspensión de 1,2 g de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona en 100 ml de dimetoxietano seco y se trata con 336 mg de una emulsión de hidruro sódico al 50 %. Al cabo de 15 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 850 mg de isotiocianato de 2-cloroetilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Se evapora la mayor parte del disolvente y el residuo se diluye con 40 ml de hidróxido sódico 1 N. El precipitado se recristaliza en 5 ml de dioxano/50 ml de éter para dar 450 mg de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-1-(2-tiazolinil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona, p.f. 224-226°C.

10

15

EJEMPLO 24

1,3-Dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-1-(2-hidroxi-2-fenil-etil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona

20

Se hidrogena una mezcla de 431 mg de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-1-fenacilimidazo(4,5-b)piridin-2-ona y 30 ml de metanol sobre 25 mg de óxido de platino. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad para dar un vidrio que no puede ser cristalizado.

25

EJEMPLO 25

4-[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-oxo-1H-imidazo(4,5-b)piridin-1-(3H)-il]acetil]morfolina

30

Se calienta en un baño de vapor durante 3 horas una mezcla de 600 mg de ácido 1,3-dihidro-2-oxo-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo(4,5-b)piridin-1-acético y 10 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se evapora a sequedad, el residuo se disuelve en éter y se agrega un ligero exceso de morfolina. Se

1 diluye la mezcla con agua y el precipitado se recristaliza en
10 ml de metanol para dar 100 mg de 4-([3-(1,3-benzodioxol-5-
il)-2-oxo-1H-imidazo(4,5-b)piridin-1-(3H)il]acetil)morfolina,
p.f. 212-213°C.

5

EJEMPLO 26

1,3-Dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo(4,5-b)piridin-
2-tiona

10 Se calienta a reflujo durante 3½ horas una mezcla de
2,6 g (0,01 moles) de hidrocioruro de 3-amino-2-(3,4-meti-
lendioxianilino)piridina (Ejemplo 1, Etapa B), 1,8 g (0,011
moles) de etilxantato potásico y 840 mg (0,01 moles) de bi-
carbonato sódico en 45 ml de etanol y 10 ml de agua. Se aña-
den 3 ml de solución de hidróxido sódico 2,5 N y se filtra la
mezcla. El filtrado se acidula con ácido acético y se recoge
15 el producto precipitado (500 mg, p.f. 278°C). Después de re-
cristalizar en dioxano, se obtiene 1,3-dihidro-3-(3,4-meti-
lendioxfenil)imidazo(4,5-b)piridin-2-tiona, p.f. 285°C.

15

20 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en el
Ejemplo 26 pero sustituyendo el hidrocioruro de 3-amino-2-
(3,4-metilendioxianilino)piridina allí utilizado por una can-
tidad equimolecular de las 3-amino-2-(R¹R²-anilino)piridinas
descritas en la Tabla VI, se producen las 1,3-dihidroimidazo
{4,5-b}piridin-2-tionas también descritas en la Tabla VI,
de acuerdo con la Ecuación III:

20

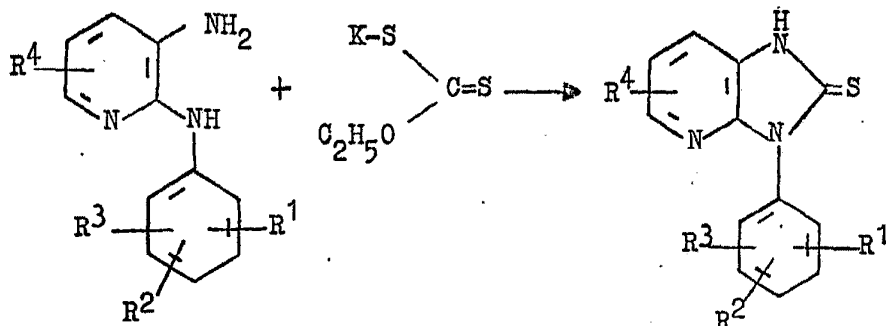
25

30

1

ECUACION III

5



10

TABLA VI

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
H	H	H	H
2-F	H	H	H

EJEMPLO 27

15

1,3-Dihidro-3-(2-fluorfenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-tiona

Se disuelven 3 g de hidrocioruro de 3-amino-2-(2-fluor-anilino)piridina en 25 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y se tra-
 tan con 2 ml de tiofosgeno. Después de agitar durante 3 ho-
 ras, la mezcla se clarifica por filtración y el filtrado se
 neutraliza con hidróxido amónico. Se separa el producto que
 se recristaliza en metanol para dar 1,3-dihidro-3-(2-fluorfe-
 nil)imidazo{4,5-b}piridin-2-tiona.

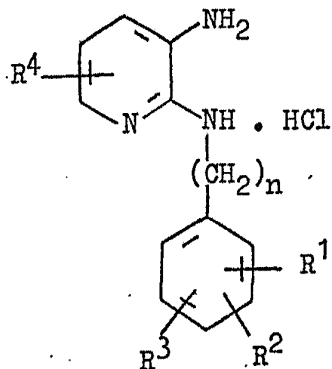
20

Empleando esencialmente el procedimiento descrito en
 el Ejemplo 27 pero sustituyendo el hidrocioruro de 3-amino-2-
 (2-fluoranilino)piridina allí utilizado por una cantidad equi-
 molecular de las diaminas de estructura:

25

30

1



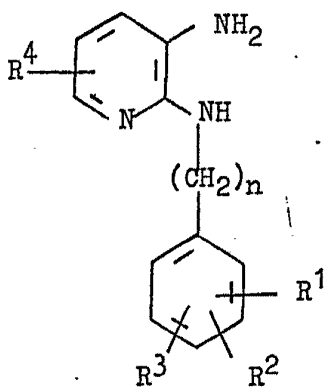
5

10

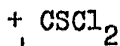
descritos en la Tabla VII, se obtienen las 1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridinas también descritas en la Tabla VII, de acuerdo con la Ecuación IV.

ECUACION IV

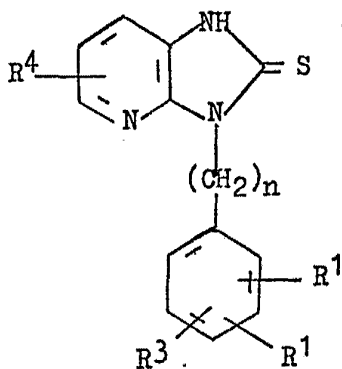
15



20



25



30

TABLE VII

	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>n</u>
1	3 - O - CH ₂ - O - 4		H	H	0
	2-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	0
5	3 - O - (CH ₂) ₂ - O - 4		H	H	0
	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	0
	2-OCH ₃	5-OCH ₃	H	H	0
	3-CH ₃	4-CH ₃	H	H	0
	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	0
10	3-OCH ₃	4-CH ₃	H	H	0
	2-CH ₃	3-Cl	H	H	0
	3 - O - CH ₂ - O - 4		H	H	1
	2-CH ₃	4-CH ₃	H	H	0
	2-Br	H	H	H	0
15	2-F	4-F	H	H	0
	3-F	H	H	H	0
	3-CF ₃	H	H	H	0
	4-F	H	H	H	0
	2-F	5-CH ₃	H	H	0
20	4-OCH ₃	H	H	H	0
	4-Cl	H	H	H	0
	H	H	H	H	0
	2-OCH ₃	H	H	H	0
	4-CH ₃	H	H	H	0
25	2-F	5-F	H	H	0
	2-N(CH ₃) ₂	H	H	H	0
	H	H	H	H	2
	2-Cl	4-Cl	H	H	0
30	2-F	6-F	H	H	0

TABLA VII (continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
1	4-C ₂ H ₅	H	H	H	0
	4-NH ₂	H	H	H	0
5	2-Cl	H	H	H	0
	2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	0
	2-i-C ₃ H ₇	H	H	H	0
	3-Cl	4-Cl	H	H	0
	4-OC ₆ H ₅	H	H	H	0
10	3-OCH ₃	H	H	H	0
	3-OC ₆ H ₅	H	H	H	0
	2-F	H	H	6-CH ₃	0
	2-F	H	H	H	1
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ 3 - \text{O} - \text{C} - \text{O} - 4 \end{array}$		H	H	0
	3 - CH ₂ - O - CH ₂ - 4		H	H	0
	2-F	H	H	6-NO ₂	0
	3 - O - CH ₂ - O - 4		6-CH ₃	H	0
	3 - (CH ₂) ₃ - 4		H	H	0

EJEMPLO 29

(1) Tabletas. Se preparan 10.000 tabletas rayadas para uso oral, conteniendo cada una 500 mg de ingrediente activo, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>g</u>	
25	1-alil-1,3-dihidro-3-(2-fluorfenil)imidazo {4,5-b}piridin-2-ona	5000
	Almidón, Farmacopea de Estados Unidos	350
	Talco, Farmacopea de Estados Unidos	250
	Estearato cálcico	35

30 El ingrediente activo se granula con una solución acuosa

1 sa al 4 % en volumen de metilcelulosa Farmacopea de Estados Unidos (1500 cps). A los gránulos secos se agrega una mezcla de los restantes ingredientes y la mezcla final se comprime en tabletas del peso apropiado.

5 (2) Cápsulas. Se preparan 10.000 cápsulas de gelatina dura de dos piezas para uso oral, conteniendo cada una 250 mg de ingrediente activo, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>g</u>
10 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo- {4,5-b} piridin-2-ona	2500
Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	1000
Almidón, Farmacopea de Estados Unidos	300
Talco, Farmacopea de Estados Unidos	65
15 Estearato cálcico	25

20 El ingrediente activo se mezcla con la mezcla de almidón y lactosa, seguido del talco y estearato cálcico. Después la mezcla final se encapsula de la forma habitual. Se preparan también cápsulas que contienen 10, 25, 50 y 100 mg de ingrediente activo empleando 100, 250, 500 y 1000 g en el preparado anterior en lugar de 2500 g.

25 (3) Cápsulas elásticas blandas. Se preparan cápsulas elásticas blandas de una sola pieza para uso oral, conteniendo cada una 500 mg de ingrediente activo, empleando la técnica habitual, dispersando primero el ingrediente activo en aceite de maíz suficiente para que el material sea encapsulable.

30 (4) Suspensión acuosa. Se prepara una suspensión acuosa para uso oral, conteniendo 250 mg de ingrediente activo por cada 5 ml, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>g</u>
1	1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxi-fenil)-imidazo{4,5-b}piridin-2-ona 5000
	Metilparaben, Farmacopea de Estados Unidos 7,5
5	Propilparaben, Farmacopea de Estados Unidos 2,5
	Sacarina sódica 12,5
	Glicerina 3000
	Tragacanto en polvo 10
	Aroma de aceite de naranja 10
10	Colorante naranja F.D. & C. 7,5
	Agua desionizada, c.s. hasta 10.000 ml
	(5) <u>Preparado en forma de gel</u>
	0,1 mg de edetato disódico
	1,30 mg de agua purificada
15	300 mg de isopropanol
	26 mg de hidroxipropilcelulosa
	cantidad suficiente hasta 1 g de propilenglicol
	50 mg de 1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxi-fenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona.
20	(6) <u>Preparado en forma de unguento</u>
	50 mg de alcoholes de lana, Farmacopea Británica
	150 mg de amicol C
	350 mg de blanco cera 170 Be/175°C
	50 mg de 1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxi-fenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona
25	p.s. hasta 1 g de miristato de isopropilo.

EJEMPLO 30

1,3-Dihidro-1-isopropil-3-(3,4-metilendioxi-fenil)imidazo-
{4,5-b}piridin-2-ona

30 A una suspensión agitada de 2,5 g (0,01 moles) de 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxi-fenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona

1 (del Ejemplo 1) en 150 ml de acetona se añaden 1,12 g (0,02
moles) de hidróxido potásico en polvo. Después de agitar du-
rante 15 minutos, se añaden 2,46 g (0,02 moles) de bromuro
de isopropilo. La mezcla se agita durante 15 minutos y des-
5 pués se calienta en un baño de vapor durante 16 horas. La mez-
cla se concentra a volumen reducido y después se diluye con
25 ml de hidróxido sódico 2,5 N y 100 ml de agua. Se forma un
aceite que solidifica. Se separa y se cristaliza en benceno
por adición de éter de petróleo para dar cristales del pro-
10 ducto del título que funden a 175-176°C.

EJEMPLO 31

1-Butil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo{4,5-b}-
piridin-2-ona

15 A una suspensión de 2,6 g (0,01 moles) de 1,3-dihidro-
3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo{4,5-b}piridin-2-ona en 150 ml
de acetona se añaden 1,12 g (0,02 moles) de hidróxido potási-
co en polvo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante 20 minutos y se añaden 2,74 g (0,02 moles) de 1-bromo-
butano. Se agita la mezcla a reflujo durante 16 horas y des-
20 pués se evapora a vacío. El residuo se extrae con una solu-
ción de 20 ml de hidróxido sódico 2,5 N y 50 ml de agua. El
producto se separa por filtración y se purifica por cristali-
zación en éter/éter de petróleo dando 2,4 g de agujas blan-
cas que funden a 74-75°C.

25 Los nuevos compuestos de esta invención donde R⁴ es
halógeno o alcoxi(inferior)carbonilamino también pueden ser
preparados convenientemente a partir de los correspondientes
compuestos donde R⁴ es amino. Por tratamiento de estos com-
puestos R⁴ = amino con un haloformiato de alquilo inferior,
30 tal como cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo,

1 cloroformiato de propilo y similares, se producen fácilmente
compuestos donde R⁴ es alcoxi(inferior)carbonilamino. Cuando
se desean los compuestos donde R⁴ es halógeno, el compuesto
R⁴ = amino es diazotado por tratamiento con un nitrito de
5 metal alcalino, como nitrito sódico o potásico, en presencia
de un ácido fuerte como ácido clorhídrico. Por adición de un
ácido halobórico, como ácido fluobórico, a la solución dia-
zotada resultante se obtiene el compuesto deseado donde R⁴
es halógeno.

10

EJEMPLO 32

6-Amino-1-n-propil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imi-
dazo(4,5-b)piridin-2-ona

Etapa A: 2-(3,4-Metilendioxianilino)-3,5-dinitropiridina

15

A una solución agitada de 12,0 g (0,0875 moles) de 3,4-
metilendioxianilina en 100 ml de metanol se añaden con agita-
ción 8,0 g (0,04 moles) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina. Al
cabo de 1 minuto la mezcla ha cristalizado. Para completar
la reacción, se calienta la mezcla en un baño de vapor duran-
te 15 minutos, después se enfría y se filtra para dar 11,0 g
de producto. Una pequeña cantidad recristalizada en metanol
funde a 187-188°C.

20

Etapa B: 2-(3,4-Dimetilendioxianilino)-3-amino-5-nitropiridina

25

Se calienta a 50°C una suspensión agitada que contiene
3,5 g (0,0115 moles) del producto dinitro de la Etapa A en
150 ml de etanol y se añaden 20 ml de hidróxido amónico con-
centrado. Después se hace pasar a través de la mezcla sulfuro
de hidrógeno. Se produce una solución pero se continua la
adición durante 30 minutos. Al enfriar aparece un precipitado
que se separa por filtración. El precipitado separado pesa
30 7,5 g y contiene azufre y el producto deseado. Después de

1 extraer tres veces con 100 ml cada vez de disulfuro de carbono, el residuo funde a 211-212°C.

Etapa C: 6-Nitro-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo (4,5-b) piridin-2-ona

5 Se calienta en un baño de aceite hasta 200°C, agitando durante 15 minutos, una mezcla de 2,0 g (0,0073 moles) de la nitropiridina de la Etapa B con 10,0 g de urea. Después de enfriar, se agrega agua para disolver el exceso de urea y el precipitado se separa por filtración. El precipitado se calienta en hidróxido sódico 1 N y se clarifica por filtración. El filtrado se neutraliza con ácido clorhídrico y el precipitado resultante se separa por filtración. Este precipitado se disuelve en 350 ml de metanol a ebullición, se trata con carbón activo y se filtra. El filtrado se concentra a unos 50 ml. 10
15
Cristaliza el producto que pesa 900 mg y funde a 224-225°C.

Etapa D: 6-Nitro-1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo (4,5-b) piridin-2-ona

20 A una mezcla de 1,1 g (0,0036 moles) del producto nitro de la Etapa C en 175 ml de acetona a reflujo se añaden 400 mg (0,0068 moles) de hidróxido potásico en polvo. La mezcla se agita y calienta durante 15 minutos, se añade 1 ml de bromuro de alilo y se continua calentando a reflujo durante hora y media. Se añaden después alrededor de 50 ml de agua y la solución resultante se concentra hasta unos 75 ml. 25
Cristaliza el producto, 1,2 g, que funde a 152-153°C.

Etapa E: 6-Amino-1-n-propil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imidazo (4,5-b) piridin-2-ona

30 Se hidrogenan 340 mg (0,001 moles) del producto nitro de la Etapa D en 30 ml de metanol, en presencia de 50 mg de paladio al 5 % en carbón. Se absorbe la cantidad teórica de

1 hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora para dar el producto que se cristaliza en benceno por adición de hexano, p.f. 177-178°C.

EJEMPLO 33

5 6-Etoxicarbonilamino-1-n-propil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilen-
dioxifenil)imidazo(4,5-b)piridin-2-ona

10 A 50 mg de la amina preparada en el Ejemplo 32 en 1 ml de piridina fría se añaden algunas gotas de cloroformiato de etilo. Después de dejar en reposo durante 30 minutos, se agrega agua y el precipitado resultante se recupera por filtración. El precipitado se recristaliza en etanol por adición de agua y funde a 146-147°C.

EJEMPLO 34

15 6-FLUOR-1-n-propil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imi-
dazo(4,5-b)piridin-2-ona

20 A una mezcla de 936 mg (0,003 moles) de la amina preparada en el Ejemplo 32 en 12 ml de ácido clorhídrico 2,5 N, enfriada a 0°C, se añade una solución que contiene 250 mg (0,0035 moles) de nitrito sódico en 2 ml de agua. Después de agitar en frío durante 15 minutos, se añaden lentamente 3 ml de ácido fluobórico al 40 %. Se produce un precipitado inmediato. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado (1,15 g) se separa por filtración. Este fluoborato se descompone a unos 165-175°C. Esta sal se mezcla con 5 g de arena y se calienta en un baño de aceite. Cuando el baño llega a 175°C, comienza a desprenderse trifluoruro de boro. La temperatura del baño llega finalmente a 205°C. El tiempo total de calefacción entre 175°C y 205°C es 15 minutos. Se enfría la mezcla, se extrae con acetona y se evapora la acetona a vacío.
25
30 El residuo se sacude con 150 ml de dicloruro de metileno y

1 2 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. Se separa
la solución acuosa y se seca la solución en dicloruro de me-
tileno. El disolvente se separa a vacío y el residuo oleoso
se trata con benceno. Se forma un precipitado sólido que se
5 separa por filtración. El filtrado se evapora a vacío y se
agrega éter. Se forma otro precipitado que se separa. Después
de evaporar el éter, se agrega hexano para obtener un tercer
precipitado que se separa. Mediante lenta evaporación del
hexano se obtienen 50 mg de cristales de 6-fluor-1-n-propil-
10 1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo{4,5-b}piridin-
2-ona, que funde a 153-154°C.

EJEMPLO 35

5-Amino-1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo
{4,5-b}piridin-2-ona

15 Etapa A: 6-Cloro-2-(3,4-metilendioxfanilino)-3-nitropiridina

Se disuelven 9,65 g (0,05 moles) de 2,6-dicloro-3-ni-
tropiridina en 300 ml de etanol y se añaden 4,2 g (0,05 mo-
les) de bicarbonato sódico. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente mientras se añade, a lo largo de 20 minutos,
20 una solución de 6,85 g (0,05 moles) de 3,4-(metilendioxi)ani-
lina en 100 ml de etanol. Se continua agitando a la temperatu-
ra ambiente durante la noche. Después la mezcla se concentra
hasta la mitad de su volumen, se agrega agua y el producto
sólido rojo intenso se recoge por filtración. El producto
25 pesa 15,2 g. Una pequeña cantidad se purifica por cristaliza-
ción en etanol. Funde a 160-162°C.

Etapa B: 3-Amino-6-cloro-2-(3,4-metilendioxfanilino)piridina

Se hidrogenan 2,93 g de la nitropiridina producida en
la Etapa A en 50 ml de acetato de etilo, en presencia de
30 0,3 g de óxido de platino. Después de que se ha absorbido la

1 cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por
filtración y el filtrado se evapora a vacío. El residuo oscu-
ro se frota con éter de petróleo y cristaliza el compuesto
amínico. El producto crudo pesa 2,5 g y se purifica por re-
5 cristalización en acetato de etilo/éter de petróleo y funde
a 162-163°C.

Etapa C: 5-Cloro-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)imida-
zo(4,5-b)piridin-2-ona

10 Se calienta en un baño de aceite a 185-190°C una mezcla
de 7,9 g de la aminopiridina producida en la Etapa B y 25 g
de urea. La mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura
durante 10 minutos y después se enfría y se extrae con agua.
El producto crudo se extrae con 75 ml de hidróxido sódico
2,5 N. La solución alcalina se trata con carbón activo y des-
15 pués se agrega un exceso de ácido acético para precipitar el
producto. El precipitado se purifica por cristalización en
dimetilformamida-éter.

Etapa D: 1-Alil-5-cloro-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-
imidazo (4,5-b)piridin-2-ona

20 A una suspensión agitada de 4,6 g (0,016 moles) de la
imidazopiridina producida en la Etapa C en 175 ml de acetona,
se añaden 1,8 g (0,032 moles) de hidróxido potásico en polvo.
Después de agitar a la temperatura ambiente durante 20 minu-
tos, se añaden 3,9 g (0,032 moles) de bromuro de alilo. Se
25 continúa agitando a la temperatura ambiente durante la noche
y después la mezcla se concentra hasta la mitad de su volu-
men. El concentrado se diluye con 150 ml de agua y el produc-
to crudo se recoge por filtración. El producto crudo se cris-
taliza en 70 ml de etanol, dando 2,0 g de agujas que funden
30 a 146-148°C.

1 Etapa E: 1-Alil-5-amino-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-
3 imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 Se calienta una mezcla de 2,5 g de la imidazopiridina
producida en la Etapa D y 25 ml de amoniaco líquido en una
bomba a 150°C, durante 3 horas. Se separa el exceso de amo-
niaco y se cristaliza el residuo en dimetilformamida/agua.

EJEMPLO 36

5-Etoxicarbonil-1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-
10 imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

15 Se disuelve 1 g de la amina producida en el Ejemplo 35
en 20 ml de piridina seca. Se enfría en un baño de hielo y
se agita mientras se añade lentamente 300 mg de clorocformia-
to de etilo. La mezcla de reacción se deja en reposo a la tem-
peratura ambiente durante la noche. Se vierte la mezcla de
reacción en agua de hielo y se recoge el producto crudo por
filtración. El producto crudo se cristaliza en dimetilforma-
mida/éter.

EJEMPLO 37

20 5-Fluor-1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo-
[4,5-b]piridin-2-ona

Etapa A: 2,6-Difluor-3-nitropiridina

25 A una solución agitada de 20 g de 2,6-difluorpiridina
en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado a unos 20°C se aña-
den 75 ml de ácido nítrico fumante al 90 %, durante 20 minu-
tos. La mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante
la noche, se calienta a 35°C durante 15 minutos y se mantie-
ne a esta temperatura durante 10 minutos. Se enfría la so-
lución y se vierte en hielo. Se extrae el aceite con 400 ml
de éter y el extracto etéreo se lava con solución de bicar-
bonato hasta que se ha neutralizado la totalidad del ácido.

30

1 Se seca el éter, se evapora y el residuo se destila a 0,1 mm.
La única fracción se obtiene a 50°C.

Etapa B: 6-Fluor-2-(3,4-metilendioxianilino)-3-nitropiridina

5 Se disuelven 3,2 g (0,002 moles) de 2,6-difluor-3-nitropiridina en 75 ml de etanol seguido de 1,68 g (0,02 moles) de bicarbonato sódico. A esta mezcla agitada se añade una solución de 2,74 g (0,02 moles) de 3,4-(metilendioxi)anilina en 50 ml de etanol, gota a gota a lo largo de 45 minutos, a la temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora se añaden 100 ml
10 de agua y se recoge el producto sólido cristalino de color rojo intenso. Se cristaliza una pequeña cantidad en etanol que funde a 161-162°C.

Etapa C: 3-Amino-6-fluor-2-(3,4-metilendioxianilino)piridina

15 Se hidrogenan 3,0 g de la nitropiridina producida en la Etapa B en 75 ml de acetato de etilo, en presencia de 0,3 g de óxido de platino. Después de que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se frota con éter de petróleo y cristaliza el producto en acetato de etilo/éter de petróleo.
20

Etapa D: 1,3-Dihidro-5-fluor-3-(3,4-metilendioxfenil)imidazo-

{4,5-b}piridin-2-ona

25 Se calienta a 185-190°C en un baño de aceite, durante 10 minutos, una mezcla de 2 g de la aminopiridina producida en la Etapa C y 6 g de urea. Se enfría y la mezcla de reacción se extrae con agua. El sólido crudo se extrae con 35 ml de hidróxido sódico 2,5 N. Se filtra la solución alcalina y se trata con un exceso de ácido acético para precipitar el producto. Se cristaliza en dimetilformamida-éter.
30

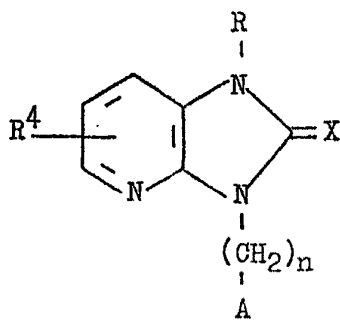
1 Etapa E: 5-Fluor-1-alil-1,3-dihidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-
imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 Una suspensión de 1,4 g (0,005 moles) de la imidazopi-
ridina producida en la Etapa D en 80 ml de acetona se trata
con 560 mg (0,01 moles) de hidróxido potásico en polvo. Se
agita a la temperatura ambiente durante 20 minutos y se añaden
1,21 g (0,01 moles) de bromuro de alilo. Se continúa agitando
durante la noche. La mezcla de reacción se concentra
hasta la mitad de su volumen y se diluye con 75 ml de agua.
10 Se separa el producto sólido por filtración y se cristaliza
en etanol.

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

REIVINDICACIONES

- 15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas
1,3+ Dihidroimidazo {4,5-b} piridin-2-onas de fórmula:



donde

25

X es oxígeno o azufre;

n es 0-3;

R es (1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior o alquilo inferior sustituido
con uno o más grupos seleccionados entre

(a) fenilo,

30

1

- (b) cicloalquilo inferior,
- (c) epoxi
- (d) hidroxilo,
- (e) alcoxycarbonilo inferior,

5

(f) $\text{-C(=O)-N} \begin{array}{c} \circ \\ \text{Z} \end{array}$, donde $\text{-N} \begin{array}{c} \circ \\ \text{Z} \end{array}$ es un heterociclo de 5-6 miembros,

10

(3) alqueno inferior o alqueno inferior sustituido con un grupo seleccionado entre

- (a) halógeno,
- (b) fenilo,

15

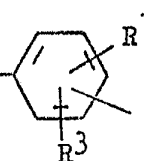
- (4) alquino inferior,
- (5) cicloalquilcarbonilo inferior,
- (6) alcanilo inferior,
- (7) carbamoilo o alquilcarbamoilo inferior,
- (8) alcoxycarbonilo inferior,
- (9) fenacilo,
- (10) fenilsulfonilo o halofenilsulfonilo,
- (11) trifluormetilsulfonilo o
- (12) heterociclo de 5-6 miembros;

20

A es (1) piridilo o alquil(C₁₋₃)piridilo,

(2) cicloalquilo inferior,

25

(3)  donde R¹ y R² son iguales o diferentes

y cada uno de ellos es

- (a) hidrógeno,
- (b) alcoxi inferior,
- (c) alquilo inferior,

30

1

- (d) halógeno,
- (e) trifluormetilo,
- (f) amino o amino sustituido con alquilo inferior,

5

- (g) fenoxi o
- (h) ciano,

R¹ y R² sobre átomos de carbono adyacentes, tomados juntos, representan

10

(a) $\begin{matrix} R^5 & R^6 \\ \diagdown & / \\ -O-C-O- \end{matrix}$ donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno o alquilo inferior,

(b) $-O-(CH_2)_m-O-$ donde m es 1-3,

(c) $-CH_2-O-CH_2-$,

15

(d) $\begin{matrix} R^5 & R^6 \\ | & | \\ -C = C-O- \end{matrix}$ donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno o alquilo inferior,

(e) $-(CH_2)_3-$

R³ es (1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior o

(3) alcoxi inferior y

20

R⁴ es (1) hidrógeno,

(2) 5- ó 6-alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₅,

(3) 5- ó 6-nitro,

(4) 5- ó 6-amino,

(5) 5- ó 6-halógeno, especialmente fluor o

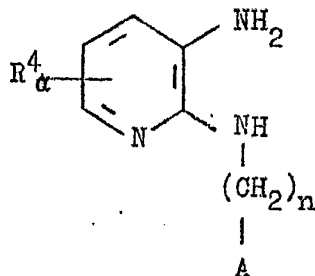
(6) 5- ó 6-alcoxi(inferior)carbonilamino, especialmente alcoxi(inferior) (C₁₋₅)carbonilamino

25

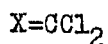
con la condición de que, si X es S, entonces R es hidrógeno; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un

30

1 compuesto de fórmula:

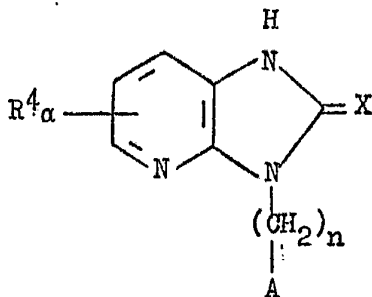


10 donde R^4_α es (1) hidrógeno, (2) alquilo inferior o (3) nitro y A y n son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula



donde X es oxígeno o azufre, en un disolvente inerte, para producir el compuesto de fórmula:

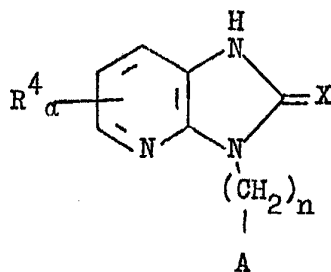
15



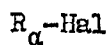
20

seguido, cuando R^4_α es nitro, de reducción para producir el compuesto de fórmula:

25



30 donde R^4_α es amino y cuando X es oxígeno, seguido por reacción con un compuesto de fórmula:



en presencia de una base fuerte, donde

R_{α} es (1) alqueno inferior o alqueno inferior sustituido con

(a) halógeno o

(b) fenilo,

(2) alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido con

(a) fenilo,

(b) cicloalquilo inferior,

(c) epoxi,

(d) alcóxicarbonilo inferior,

(e) carboxi,

(f) alcanóilo inferior,

(3) alquino inferior,

(4) cicloalquilcarbonilo inferior,

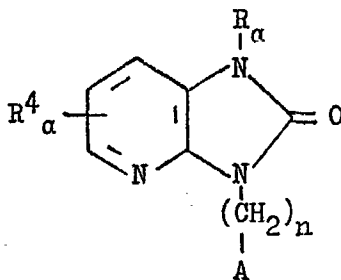
(5) alcóxicarbonilo inferior,

(6) fenacilo,

(7) fenilsulfonilo o halofenilsulfonilo o

(8) trifluorometilsulfonilo,

para producir un compuesto de fórmula:



donde R , R^4 , n y A son los definidos anteriormente.

30

1

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1,3+DIHIDROIMIDAZO {4,5-b} PIRIDIN-2-ONAS.

5

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

10

Madrid, 26 de Mayo de 1976

BERNARDO UNGRIA

D.P.



15

20

25

30

