

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

|       |                                       |       |
|-------|---------------------------------------|-------|
| 10 ES | 11 NUMERO<br>453.947                  | 10 A1 |
| 21    | 22 FECHA DE PRESENTACION<br>3.12.1976 |       |

A1 453.947 780301 C07D 471/04

|   |                       |                           |
|---|-----------------------|---------------------------|
| 46 PRIORIDADES:<br>51 NUMERO<br>639.034 | 52 FECHA<br>9.12.1975 | 53 PAIS<br>ESTADOS UNIDOS |
|---|-----------------------|---------------------------|

|                        |   |                                      |
|------------------------|---|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D/A61K | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|---|--------------------------------------|

|   |
|---|
| 54 TITULO DE LA INVENCION<br>UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZO /1,2- <del>3</del> PIRIDINAS SUSTITUIDAS. |
|---|

|   |
|---|
| 71 SOLICITANTE (S)<br>MERCK & CO., INC. |
|---|

|   |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>126 East Lincoln Avenue, Ranway, P.O. Box 2000 New Jersey 07065, Estados Unidos. |
|---|

|                  |
|------------------|
| 72 INVENTOR (ES) |
|------------------|

|                 |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|-----------------|

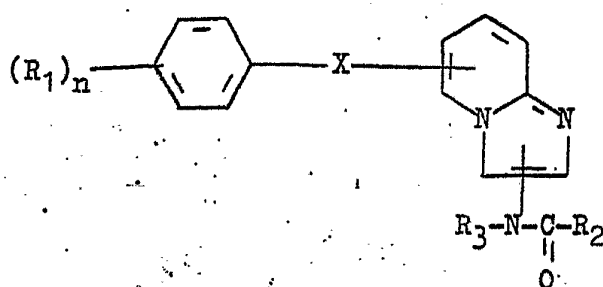
|  |
|--|
| 74 REPRESENTANTE<br>DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU. |
|--|

POOR  
QUALITY



1 DESCRIPCION DE LA INVENCION

Las nuevas imidazo{1,2-a}piridinas sustituidas de esta invención pueden ser representadas mediante la siguiente estructura:



donde

X es oxígeno, azufre, sulfinilo o sulfonilo;

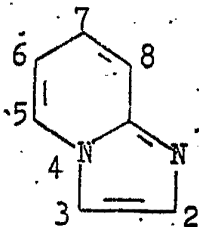
15 R<sub>1</sub> es halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi(inferior)carbonilo, alquil(inferior)tio, alquil(inferior)sulfinilo, alquil(inferior)sulfonilo, alcanilo inferior, hidroxilo, sulfonamido, mono- o di-alquil(inferior)sulfonamido, amino, mono- o di-alquil(inferior)amino, carboxilo, carboxamido, mono- o di-alquil(inferior)carboxamido, alcanilo(inferior)oxi, alcoxi(inferior)carbonilamino, alcanilo(inferior)amino, ciano o nitro;

20 n es 0, 1 ó 2, de manera que cuando n es 2, no es necesario que los dos grupos R<sub>1</sub> sean idénticos;

25

1 R<sub>2</sub> es alquilo inferior o alcoxi inferior, con la condi-  
ción de que cuando X es oxígeno, n es 1 ó 2 y  
R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior,  
5 o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior,  
alcoxi(inferior)carbonilo, carboxi, alquil(inferior)-  
tio, alquil(inferior)sulfinilo, alquil(inferior)sul-  
fonilo, amino y mono- o di-alquil(inferior)amino, fe-  
nilo, halófenilo o alcoxi(inferior)fenilo.

10 En esta memoria, se emplea el siguiente sistema de nu-  
meración para los sistemas cíclicos de imidazo {1,2-a} piridi-  
na:



15 El término "alquilo inferior" incluye los grupos al-  
quilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, de configura-  
ción lineal o ramificada, como metilo, etilo, propilo, bu-  
20 tilo, amilo, hexilo, isopropilo, t-butilo y similares.

El término "alqueno inferior" comprende los grupos  
alqueno que contienen de 2 a 6 átomos de carbono y una o  
dos insaturaciones, tales como vinilo, propenilo, butenilo,  
25 butadienilo y similares.

El término "alcoxi inferior" comprende los grupos al-

1

coxi que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, de configuración lineal o ramificada, como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, hexiloxi, isopropoxi, t-butoxi y similares.

5

El término "alcanoilo inferior" comprende los grupos alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, como acetilo, propionilo, butirilo y similares.

El término "halógeno" comprende los átomos de halógeno fluor, cloro, bromo y yodo.

10

#### REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

Un aspecto de las realizaciones preferidas de esta invención es realizado cuando el grupo amino se encuentra en la posición 2 y el sustituyente que contiene un grupo fenilo se encuentra en la posición 6 de la molécula de imidazo {1,2-a}piridina.

15

Otro aspecto preferido de esta invención es realizado cuando  $R_2$  es un grupo alcoxi inferior, especialmente metoxi o etoxi y  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo o etilo.

20

Otro aspecto preferido de esta invención se realiza cuando  $n$  es 0 ó 1. En la fórmula estructural (I) anterior, se prefiere que  $X$  represente tio, sulfinilo o sulfonilo y en especial el grupo sulfinilo.

25

Cuando  $n$  es 1, se prefiere que  $R_1$  represente amino, alcanoil(inferior)amino, alcoxi inferior, alquil(inferior)

1 sulfínico, mono- o di-alquil(inferior)amino o alquilo inferior y que los grupos se encuentren en las posiciones 3 ó 4 del anillo fenílico.

5 Entre los grupos anteriores se prefieren los grupos amino, alcanoil(inferior)amino y alcoxi inferior, en la posición 4 del anillo fenílico.

10 Son especialmente preferidos los compuestos donde X es sulfínico, n es 0 ó 1, R<sub>2</sub> es metoxi, R<sub>3</sub> es hidrógeno, el grupo amino sustituido se encuentra en la posición 2 y R<sub>1</sub> es amino, acetamido o metoxi en la posición 4 del grupo fenilo que se encuentra la posición 6 del grupo imidazo-  
{1,2-a}piridina.

15 El compuesto más preferido es la 2-(metoxicarbonil-amino)-6-fenilsulfínico-imidazo {1,2-a}piridina.

Son ejemplos de otros compuestos preferidos de esta invención los siguientes:

2-(metoxicarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo {1,2-a}piridina

2-(etoxicarbonilamino)-6-(fenilsulfonilimidazo)-{1,2-a}-  
piridina

20 2-(metoxicarbonilamino)-6-(3-acetamidofeniltio)imidazo-  
{1,2-a}piridina

2-(metoxicarbonilamino)-6-(3-acetamidofenilsulfínico)imida-  
zo{1,2-a}piridina

25 2-(metoxicarbonilamino)-6-(3-acetamidofenilsulfonil)imi-  
dazo{1,2-a}piridina

- 1 2-(metoxycarbonilamino)-6-(3-aminofeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(3-aminofenilsulfinil)imidazo-  
{1,2-a}piridina
- 5 2-(metoxycarbonilamino)-6-(3-aminofenilsulfonil)imidazo-  
{1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(3-metoxifeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(3-metoxifenilsulfinil)imidazo-  
10 {1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(3-metoxifenilsulfonil)imidazo-  
{1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(4-metilsulfinilfeniltio)imida-  
zo{1,2-a}piridina
- 15 2-(metoxycarbonilamino)-6-(3-metilsulfinilfenilsulfinil)-  
imidazo{1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(p-sulfofeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(p-N,N-dimetilsulfonamido(fenil-  
20 tio)imidazo{1,2-a}piridina.
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(p-sulfonamidofeniltio)imidazo-  
{1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(m-trifluormetilfenil)imidazo-  
25 {1,2-a}piridina

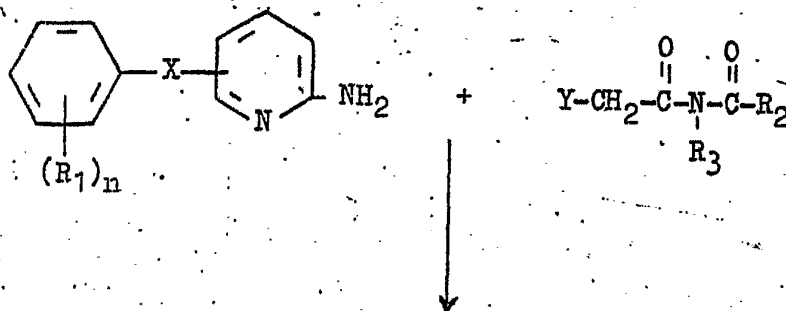
- 1 2-(metoxycarbonilamino)-6-p-carboxifeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(p-acetoxifeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 5 2-(metoxycarbonilamino)-6-(p-hidroxifeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(p-cianofeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 10 2-(metoxycarbonilamino)-6-(4-aminofenilsulfinil)imidazo-  
{1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(4-(N,N-dimetil)fenilsulfinil)-  
imidazo{1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(4-metilfenilsulfinil)imidazo-  
{1,2-a}piridina
- 15 2-(etil-N-(metoxycarbonil)amino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 2-(etil-N-(acetoxycarbonil)amino)-6-(fenilsulfinil)imida-  
zo{1,2-a}piridina
- 20 2-(metil-N-(metoxycarbonil)amino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 2-(metil-N-(metoxycarbonil)amino)-6-(fenilsulfinil)imida-  
zo{1,2-a}piridina
- 2-(metoxycarbonilamino)-6-(4-aminofeniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina
- 25 2-(metoxycarbonilamino)-6-(4-aminofenilsulfonil)imidazo-  
{1,2-a}piridina

1 3-(metoxicarbonilamino)-6-(fenilsulfinil)imidazo{1,2-a}-  
piridina

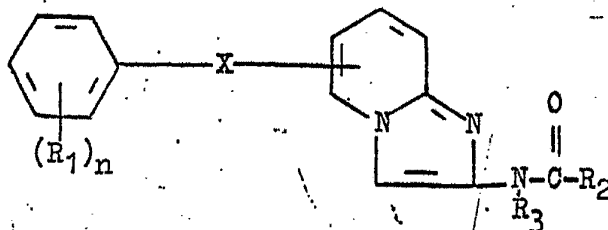
3-(metoxicarbonilamino)-6-(fenilsulfonil)imidazo{1,2-a}-  
piridina

5 Los compuestos de esta invención donde el grupo amido se encuentra en la posición 2 de la molécula de imidazo{1,2-a}piridina se preparan por reacción de una 2-amino-  
piridina apropiadamente sustituida de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

10



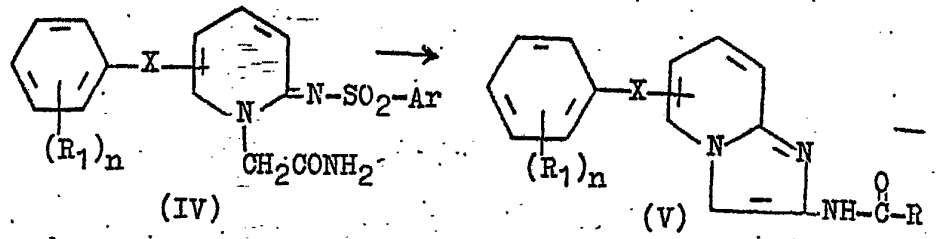
20



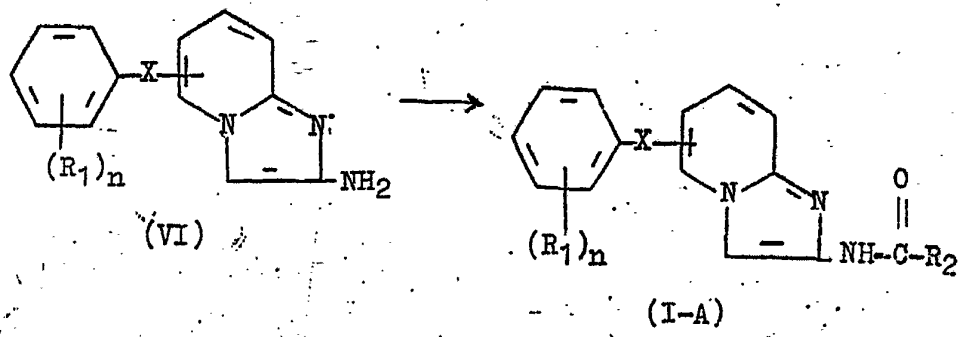


1

5



10



15

donde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son los definidos anteriormente, Ar es un grupo arilo protector y R<sub>4</sub> es alquilo inferior o trifluormetilo.

20

La función 2-amino del compuesto (II) está protegida con un grupo arilsulfonilo como se indica en la primera etapa de esta reacción. Se prefiere utilizar el grupo p-tolilsulfonilo que se prepara tratando el compuesto (II) con cloruro de p-tolilsulfonilo. Alternativamente, una 2-cloropiridina adecuadamente sustituida puede ser tratada con una sal metálica de p-tolilsulfonamida. La reacción con cloruro de p-tolilsulfonilo se lleva a cabo general-

25

1 mente en un disolvente básico como piridina, entre la tem-  
peratura ambiente y 100°C, durante 0,5 a 12 horas. La reac-  
ción con p-tolilsulfonamida se efectúa generalmente en un  
disolvente polar como dimetilformamida, entre 50 y 150°C,  
5 durante 1 a 12 horas.

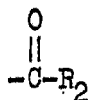
El compuesto protegido (III) se trata después con una  
haloacetamida, después de la preparación de la correspon-  
diente sal metálica. La sal metálica, preferiblemente de  
metal alcalino, se prepara tratando el compuesto de piridi-  
na protegido (III) con un hidruro metálico en un disolvente  
10 como dimetilformamida, durante 0,5 a 6 horas, entre la tem-  
peratura ambiente y 100°C. Después la sal metálica se trata  
con una haloacetamida, preferiblemente cloroacetamida. La  
reacción se lleva a cabo entre la temperatura ambiente y  
15 100°C, durante 0,5 a 6 horas y el producto (IV) se aísla  
empleando técnicas conocidas por los expertos en este campo.

La 1-acetamido-2-aminopiridina (IV) protegida es cicla-  
da por tratamiento con un reactivo de ciclación adecuado.  
Se prefiere utilizar anhídrido trifluoracético; no obstan-  
20 te, también son adecuados los anhídridos alcanóicos infe-  
riores. Generalmente el anhídrido se emplea en gran exceso  
de manera que también sirve como disolvente. Por lo tanto,  
no es necesario emplear ningún disolvente distinto y la  
reacción se lleva a cabo entre la temperatura ambiente y  
25 100°C, durante 0,5 a 6 horas. No obstante, la reacción es

1 generalmente completa en 1 a 3 horas, entre 40 y 75°C.

El grupo acetamido del compuesto (V) se hidroliza al grupo amino por tratamiento con una base acuosa. Generalmente es suficiente agitar entre la temperatura ambiente y 50°C en una solución o suspensión acuosa de un hidróxi-  
5 do, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino para preparar el compuesto 2-amino (VI).

El compuesto 2-amino se convierte fácilmente en los productos 2-amido de esta invención (I-A) por técnicas de acilación. Son adecuados los grupos acilantes que contienen la función:  
10



tales como los haluros de acilo, anhídridos, haloformiatos de alquilo y similares. La reacción es completa generalmente en 5 minutos a 2 horas, entre la temperatura ambiente y 50°C. En ciertos casos se produce una reacción exotérmica inicial que requiere la aplicación de refrigeración externa. Además, cuando el proceso de reacción libera un ácido halohídrico, por ejemplo cuando se emplea un haluro de ácido o un haloformiato, es aconsejable emplear en la mezcla de reacción un solo equivalente molar de una base. Pueden emplearse bases orgánicas o inorgánicas tales como carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos y aminas terciarias como piridina y trietilamina.  
15  
20  
25

1 Los productos (I-A) se aíslan empleando técnicas conocidas  
por los expertos en este campo.

Los compuestos donde  $R_3$  es hidrógeno, (I-A), se con-  
vierten fácilmente en los compuestos donde  $R_3$  es distinto de  
5 hidrógeno por técnicas de alquilación.

En general, los compuestos I-A se convierten en una  
sal metálica, preferiblemente una sal metálica alcalina co-  
mo litio, sodio o potasio, por tratamiento con una base. Las  
bases preferidas son los hidruros o hidróxidos de metales  
10 alcalinos o butil-litio o di-isopropilamida. La reacción se  
lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte como dime-  
tilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y simila-  
res, entre la temperatura ambiente y la temperatura de re-  
flujo en la mezcla de reacción. Sin embargo, en general es  
15 suficiente una temperatura máxima de unos  $100^{\circ}\text{C}$ . Generalmen-  
te la reacción es completa en 5 minutos a 2 horas.

La sal metálica del compuesto I-A se trata después con  
el haluro de un grupo  $R_3$  para formar los compuestos  $R_3$ -sus-  
tituidos. En general la reacción se lleva a cabo en la misma  
20 vasija de reacción empleada para la preparación de la sal  
metálica. Generalmente no es necesario aislar la sal metá-  
lica, de manera que entonces resulta conveniente agregar el  
haluro de  $R_3$  directamente a la mezcla de reacción de sal me-  
tálica. La reacción es generalmente completa en 1 a 48 ho-  
25 ras, entre  $0$  y  $100^{\circ}\text{C}$ ; sin embargo, se prefiere efectuar la

1        reacción a la temperatura ambiente. El producto se aísla  
2        empleando técnicas conocidas por los expertos en este cam  
3        po.

4        Además, algunas de las aminopiridinas (II) antes pro-  
5        ducidas pueden convertirse en otros compuestos antes o des-  
6        pués de la ciclación. Si un grupo se hace reaccionar para  
7        formar otro grupo antes o después de la ciclación viene de-  
8        terminado por factores tales como comodidad, reactividad de  
9        los materiales de partida, reacciones secundarias, disponi-  
10       bilidad y necesidad de grupos protectores y similares. Con  
11       mucha frecuencia, una reacción particular para formar un  
12       grupo  $R_1$  o  $R_3$  particular puede ser llevada a cabo igualmen-  
13       te bien antes o después de la ciclación. Por ejemplo, los  
14       compuestos sulfuro pueden ser oxidados selectivamente a  
15       los compuestos sulfinilo o a las sulfonas empleando técni-  
16       cas de oxidación. Los reactivos oxidantes utilizados para  
17       producir los sulfóxidos deben ser reactivos suaves tales  
18       como ácido m-cloroperbenzoico y ácido peracético. Para la  
19       producción de las sulfonas pueden emplearse reactivos oxi-  
20       dantes más intensos. Son ilustrativos el ácido trifluorper-  
21       acético, el peróxido de hidrógeno y similares.

22       Además, algunos de los grupos R pueden ser converti-  
23       dos en otros grupos R. Estos procesos pueden efectuarse al  
24       principio de la síntesis para preparar los diversos mate-  
25       riales de partida (compuesto II) o las interconversiones

1 pueden realizarse sobre el producto final. La determinación  
en cuanto a cuando debe realizarse una reacción depende,  
como ya se ha dicho antes, de muchos factores tales como  
comodidad, reactividad de los materiales de partida, reac-  
5 ciones secundarias, disponibilidad y necesidad de grupos pro-  
tectores y similares.

Por ejemplo, un grupo nitro sobre el anillo fenílico  
puede ser reducido empleando reducción catalítica o química  
al grupo amino. Los catalizadores como metales activos,  
10 especialmente paladio, sobre un substrato inerte como carbón  
en una atmósfera de hidrógeno, constituyen un método eficien-  
te para la preparación del grupo amino. La reacción se lle-  
va a cabo habitualmente a la temperatura ambiente y es com-  
pleta cuando la mezcla de reacción deja de absorber hidró-  
15 geno gaseoso.

Un grupo fenoxi o feniltio no sustituido de los com-  
puestos I ó II puede ser clorosulfonado con ácido clorosul-  
fónico. La reacción se lleva a cabo generalmente a tempera-  
20 turas bajas, preferiblemente entre  $-20$  y  $10^{\circ}\text{C}$ , opcionalmen-  
te con un disolvente; sin embargo, en general se prefiere  
no utilizar disolvente. La reacción es completa en unas 2 a  
48 horas y el ácido clorosulfónico se aísla por técnicas  
conocidas.

25 Después el ácido clorosulfónico puede ser tratado con  
agua y una base tal como un bicarbonato de metal alcalino

1 para preparar el grupo ácido sulfónico (sulfo). La reac-  
ción se lleva a cabo entre la temperatura ambiente y 100°C  
y es completa en 1 a 24 horas.

5 También el compuesto ácido clorosulfónico puede ser  
tratado con amoniaco o con una mono- o di-alquil(inferior)-  
amina para preparar la sulfonamida o el derivado N-alquil-  
(inferior) o N,N-dialquil(inferior) de la misma. La reac-  
ción se efectúa generalmente entre 0 y 100°C en un disol-  
vente opcional tal como una alcanona inferior o agua. La  
10 amina se emplea en exceso para neutralizar el mol de ácido  
clorhídrico liberado en el transcurso de la reacción. Opcio-  
nalmente se emplea para este fin un disolvente básico como  
piridina o trietilamina. La reacción es completa en 1 a 24  
horas y el producto se aisla por técnicas conocidas.

15 El grupo alcoxi(inferior)carbonilo es fácilmente con-  
vertido en el grupo carboxi por hidrólisis. Se prefiere la  
catálisis ácida empleando un ácido halohídrico diluido, pre-  
feriblemente clorhídrico, u otros ácidos minerales, a una  
temperatura comprendida entre 50 y 100°C. La reacción es  
20 completa en 1 a 24 horas y el producto es aislado por téc-  
nicas conocidas.

25 El grupo aminofenilo se convierte fácilmente en un  
grupo alcanoil(inferior)oxi a través de una sal de diazo-  
nio y de una sal de fluoborato. La sal de diazonio se pre-  
para en medios ácidos tales como ácidos minerales, preferi-

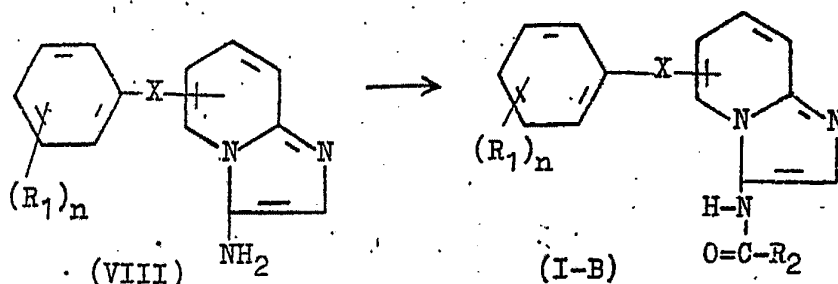
1 blemente ácido clorhídrico, empleando un nitrito de metal  
alcalino, preferiblemente nitrito sódico. La sal de diazo-  
nio se prepara entre  $-20$  y  $10^{\circ}\text{C}$ . La sal de diazonio se con-  
vierte en el fluoborato con ácido fluobórico entre  $-20$  y  
5  $10^{\circ}\text{C}$ . El fluoborato se aisla y se trata con un ácido alca-  
noico inferior entre  $50^{\circ}\text{C}$  y la temperatura de reflujo de  
la mezcla de reacción, durante un periodo de 0,5 a 6 horas.  
El producto se aisla por técnicas convencionales.

10 Además, el fluoborato antes descrito puede ser trata-  
do con un cianuro de metal alcalino o alcalino-térreo para  
preparar el compuesto ciano. La reacción se lleva a cabo en  
un disolvente adecuado, preferiblemente dimetilsulfóxido y  
es completa en 10 minutos a 4 horas, entre  $0^{\circ}$  y la tempera-  
tura ambiente. Puede observarse una reacción exotérmica  
15 cuando se combinan inicialmente los materiales de partida;  
sin embargo, puede ser fácilmente moderada con refrigera-  
ción externa.

20 Posteriormente el grupo alcanoil(inferior)oxi puede  
ser hidrolizado al grupo hidroxilo empleando técnicas tales  
como hidrólisis catalizada por bases. Son adecuadas las ba-  
ses como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales  
alcalinos pero se prefieren los hidróxidos de metales alca-  
linos como hidróxido sódico o hidróxido potásico.

25 Los compuestos de esta invención donde el grupo amido  
se encuentra en la posición 3 de la molécula de imidazo-

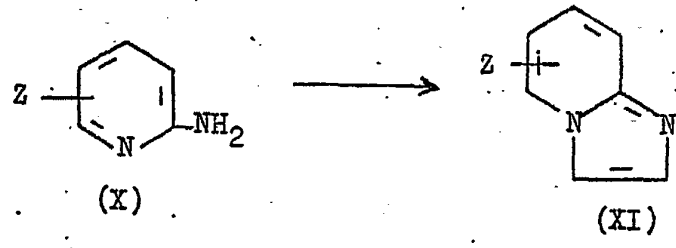
1 {1,2-a}piridina se preparan por acilación de un compuesto  
 3-amino apropiadamente sustituido de acuerdo con el si-  
 guiente esquema de reacción:



15 donde X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son los definidos anteriormente. La  
 acilación anterior se lleva a cabo con agentes acilantes  
 como haluro de acilo, anhídridos, haloformatos de alquilo  
 y similares. Los procedimientos empleados son iguales a los  
 descritos para la preparación del compuesto I-A a partir  
 de VI y los productos (I-B) se aislan empleando técnicas co-  
 nocidas. Los compuestos R<sub>3</sub>-sustituídos pueden ser prepara-  
 dos a partir de los productos (I-B) a través de las sales  
 metálicas intermedias, utilizando el procedimiento antes  
 20 descrito.

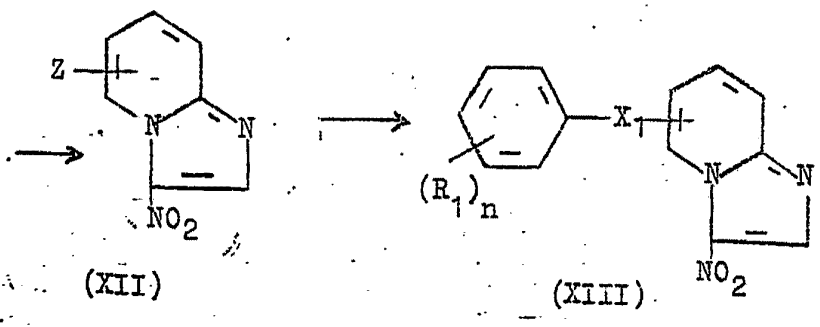
25 Los materiales de partida para el procedimiento (VIII)  
 anterior se preparan a partir de una 2-aminopiridina halo-  
 genada de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

1

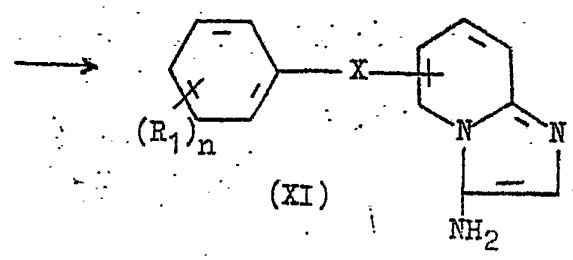


5

10



15



20

donde  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $Z$  y  $n$  son los definidos anteriormente.

En la primera etapa de este proceso, se hace reaccionar una 2-amino-yodo o bromo-piridina (II) con un haloacetaldehído, preferiblemente cloroacetaldehído o bromoacetaldehído. Generalmente, los haloacetaldehídos se encuentran

25

1 solamente en forma de sus acetales; en cuyo caso, antes de  
las reacciones con el compuesto de 2-aminopiridina, se tra-  
tan con ácido para hidrolizar los acetales, dejando el ha-  
loacetaldehído libre. Puede agregarse un tampón cuando sea  
5 necesario para regular el pH. Generalmente la hidrólisis se  
lleva a cabo entre 50°C y la temperatura de reflujo y en  
general es completa en menos de 1 hora. El haloacetaldehído  
libre se utiliza tan pronto como sea posible en la reacción  
con la 2-aminohalopiridina. La reacción se efectúa entre  
10 50°C y las temperaturas de reflujo, generalmente en una mez-  
cla de un disolvente orgánico y agua, tal como un alcohol  
inferior y agua. En general la reacción es completa en 5 mi-  
nutos a 2 horas y el producto bromo o yodo-imidazo{1,2-a}pi-  
ridina (XI) se aísla por técnicas conocidas.

15 Después el compuesto (XI) es nitrado empleando técni-  
cas de nitración habituales para preparar el compuesto (XII)  
la 3-nitroimidazo{1,2-a}piridina. Preferiblemente se emplean  
una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados y la  
reacción se lleva a cabo entre 0 y 50°C, durante 10 minutos  
20 a 2 horas. En general es aconsejable mantener la temperatu-  
ra entre 0 y 20°C durante el periodo inicial de la reacción  
y cuando la adición es completa aumentar la temperatura has-  
ta 20-50°C. El producto (XII) se aísla por técnicas habi-  
tuales.

25 Después el compuesto nitrado se hace reaccionar con

1 una sal metálica de fenol o tiofenol apropiadamente susti-  
tuído, siguiendo los procedimientos empleados para conver-  
tir los compuestos (VII) y (VIII) en compuesto (II).

5 Después se reduce el compuesto (VIII), preferiblemente  
por reducción catalítica con hidrógeno, al compuesto amino  
(IX). La reducción se lleva a cabo, preferiblemente alrede-  
dor de la temperatura ambiente, hasta que la absorción de  
hidrógeno es completa y el producto se aísla por técnicas  
conocidas.

10 La mejor forma considerada por los solicitantes de  
realización de su invención es la descrita en los siguien-  
tes ejemplos; se sobreentiende que estos ejemplos se dan  
simplemente con fines ilustrativos y no se pretende ningun-  
a limitación salvo la establecida en las reivindicaciones  
del apéndice.

#### EJEMPLO 1

##### 2-Amino-5-feniltiopiridina

15 A. Se calientan a 150°C, durante 12 horas, en una bom-  
ba forrada de vidrio, 11 g (0,05 moles) de 2-amino-5-yodo-  
20 piridina, 7,2 ml (0,07 moles) de tiofenol, 3,8 g (0,07 mo-  
les) de metóxido sódico, 1,0 g de cobre en polvo y 100 ml de  
metanol. La mezcla de reacción se concentra a sequedad, se  
extrae con cloroformo y los extractos clorofórmicos se con-  
centran a sequedad a vacío dando 15 g de un producto crudo  
25 que se cromatografía sobre 600 g de gel de sílice, eluyendo

1 con cloruro de metileno y una mezcla al 50 % de acetato de  
etilo y cloruro de metileno, para dar 6,5 g de 2-amino-5-  
feniltiopiridina, p.f. 127-129°C.

5 B. Se calienta a reflujo durante 4,5 horas, en atmós-  
fera de nitrógeno, una suspensión de 12 g (0,081 moles) de  
feniltiolato potásico y 10 g (0,058 moles) de 2-amino-5-  
bromopiridina en 50 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. La mez-  
cla de reacción enfriada se vierte después sobre 500 ml de  
una mezcla de agua y hielo. El precipitado resultante se re-  
10 coge por filtración y se lava con agua. Después de secar,  
el precipitado se recristaliza en una mezcla de cloroformo-  
hexano para dar 5,8 g de amino-5-feniltiopiridina.

#### EJEMPLO 2

#### 2-(Metoxicarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina

##### 15 A. 6-Feniltio-2-p-toluensulfonamidopiridina

Se calienta a la temperatura del baño de vapor, duran-  
te 1 hora, una suspensión de 92,4 g (0,457 moles) de 2-ami-  
no-5-feniltiopiridina y 79,3 g (0,416 moles) de cloruro de  
p-toluensulfonilo en 600 ml de piridina. Después la mezcla  
20 de reacción enfriada se diluye con 3000 ml de agua de hie-  
lo, se recoge el sólido resultante y el producto (p.f. 120-  
127°C) se lava con agua y se seca a 60°C a vacío. Por recris-  
talización en etanol se obtiene 6-feniltio-2-p-toluensulfona-  
midopiridina pura, p.f. 128-130°C.

25

1 B. 1-(Carbamilmetil)-6-(feniltio)-2-(p-toluensulfonamido)-  
piridina

5 Una solución de 6,45 g (0,018 moles) de 6-feniltio-  
2-p-toluensulfonamidopiridina en 30 ml de dimetilformamida  
se trata poco a poco con 0,812 g (0,02 moles) de una disper-  
sión de hidruro sódico al 57 %. Una vez completada la adi-  
ción, la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante  
5 minutos. Se enfría la suspensión y se añaden 1,87 g  
(0,020 moles) de cloroacetamida. La mezcla de reacción se  
10 calienta durante 2 horas a 100°C. Después de enfriar, la  
mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua de hielo. El  
producto se recoge por filtración, se lava bien con agua  
y se seca a vacío. Por recristalización en etanol se obtie-  
nen 4,7 g de 1-carbamilmetil-6-feniltio-2-p-toluensulfonami-  
15 dopiridina pura, p.f. 164-165°C.

C. 6-(Feniltio)-2-(trifluoracetamido)imidazo{1,2-a}piridina

Se suspenden 0,500 g de 1-carbamilmetil-6-feniltio-2-  
p-toluensulfonamidopiridina en 10 ml de anhídrido trifluor-  
acético y se calienta a reflujo durante 90 minutos. Después  
20 de evaporar, el residuo se trata con solución acuosa de bi-  
carbonato sódico y la suspensión se extrae tres veces con  
cloruro de metileno. Por evaporación del disolvente a vacío  
se obtiene 6-(feniltio)-2-(trifluoracetamido)imidazo{1,2-a}-  
25 piridina.

1 D. 2-Acetamido-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina

5 Se calientan a reflujo 30 g de 1-carbamilmetil-6-feniltio-2-p-toluensulfonamidopiridina con 10 ml de anhídrido acético. Después de evaporar el exceso de anhídrido acético, el residuo se disuelve en 10 ml de etanol y se diluye con hidróxido sódico 2,5 N. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. Por recristalización en etanol se obtiene 2-acetamido-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina, p.f. 257-259°C.

10 E. 2-Amino-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina

15 Una suspensión de 0,200 g de 6-(feniltio)-2-(trifluoroacetamido)imidazo[1,2-a]piridina en 1 ml de hidróxido sódico acuoso 2,5 N se agita durante 90 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con cloruro de metileno y los extractos se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtiene 2-amino-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina, p.f. 110-112°C.

20 La hidrólisis del derivado 2-acetamido obtenido en la parte D de este ejemplo se realiza calentando 300 mg del derivado 2-acetamido con 12 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 30 %, a 130°C, durante 2 horas. La mezcla de reacción después de tratada como antes da la amina deseada.

25 F. 2-(Metoxicarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina

Se suspenden 0,200 g de 2-amino-6-(feniltio)imidazo-

1 {1,2-a}piridina en 2,2 ml de agua y se trata gota a gota  
con 0,0140 g de cloroformiato de metilo. Después de agitar  
la mezcla de reacción durante 30 minutos a la temperatura  
ambiente, se añaden poco a poco 0,111 g de bicarbonato sódico  
5 sólido. El sólido se recoge por filtración, se lava con  
agua y se seca. Después de recrystalizar en etanol, se ob-  
tiene la 2-metoxicarbonilamino-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina purificada, p.f. 247-249°C.

EJEMPLO 3

10 2-(Metoxicarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina

A. Cloroacetilcarbamato de metilo

Se enfría a 0°C una suspensión de 122,6 g de 2-cloro-  
acetamida en 300 ml de dicloroetano. Se añaden de una sola  
vez 200 g de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se  
15 deja llegar a la temperatura ambiente y se calienta a refluj-  
o durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 5-  
10°C y se añaden gota a gota 68 ml de metanol. La reacción  
es exotérmica y se requiere refrigeración externa para man-  
tener la temperatura por debajo de 15°C. La adición requie-  
20 re 45 minutos. Cuando la adición es completa, la mezcla de  
reacción se agita durante 10 minutos y se filtra. El mate-  
rial sólido se lava una vez con dicloroetano y tres veces  
con éter y se seca dando 129,2 g de cloroacetilcarbamato de  
metilo, p.f. 132-134°C. Por recrystalización en dicloruro  
25 de metileno se obtiene el producto puro, p.f. 142-144°C.

1 B. 2-(Metoxycarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}pi-  
ridina

5 Se calientan a 100°C durante 5 horas 2,0 g de 2-amino-  
6-feniltiopiridina, preparada en el Ejemplo 2 y 2,59 g de  
cloroacetilcarbamato de metilo en 10 ml de hexametilfosfo-  
ramida. Después de enfriar, la mezcla de reacción se dilu-  
ye con agua. El sólido se recoge por filtración, se lava  
con agua, etanol y finalmente cloruro de metileno para  
10 dar 1,3 g de 2-(metoxycarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo-  
{1,2-a}piridina, p.f. 244-246°C.

15 Alternativamente, pueden tratarse 116,5 g (0,577 mo-  
les) de 2-amino-5-feniltiopiridina, 92,9 g (0,615 moles)  
del cloroacetilcarbamato de metilo y 1572 ml de dimetoxi-  
etano a reflujo durante 92 horas. Se enfría la mezcla de  
reacción, se diluye con un volumen igual de éter y la mate-  
ria sólida se separa por filtración. La materia sólida se  
lava dos veces con éter, se suspenden 800 ml de bicarbona-  
to sódico saturado y se agita durante media hora. Se fil-  
tra la suspensión y la materia sólida se lava dos veces con  
20 agua y se seca. La torta seca se lava con 1 litro de cloru-  
ro de metileno y se seca a 50°C a vacío dando 43,5 g de  
2-(metoxycarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina,  
p.f. 246-248°C.

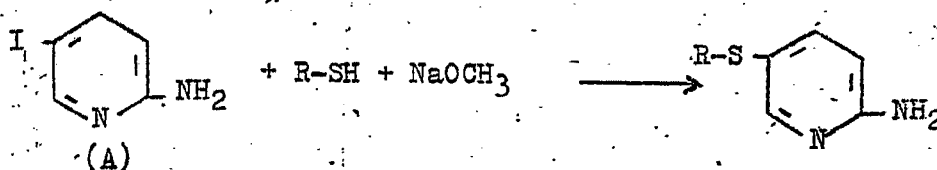
25 EJEMPLO 4

5-(p-Acetamidofeniltio)-2-aminopiridina

Tratando 5,5 g (0,25 moles) de 2-amino-5-yodopiridina,

1 5,02 g (0,030 moles) de 4-acetamidotiofenol y 1,6 g de me-  
 2 tóxido sódico con 800 mg de cobre en las condiciones des-  
 3 critas en el Ejemplo 1(A), se obtienen 5,8 g de 5-(p-aceta-  
 4 midofenil)-5-(p-acetamidofeniltio)-2-aminopiridina, p.f.  
 5 178-179°C.

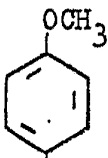
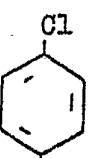
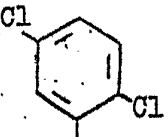
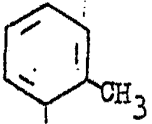
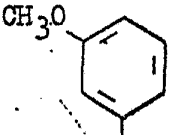
Se preparan otros compuestos de 2-aminopiridina siguien-  
 do el procedimiento anterior. La siguiente tabla contiene  
 el grupo R, el peso de las sustancias reaccionantes y el  
 punto de fusión del producto, de acuerdo con la siguiente  
 10. reacción:

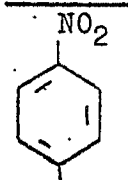
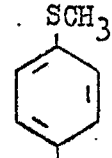
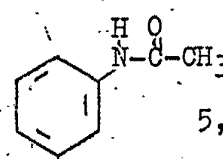
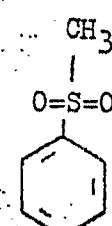
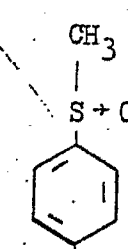


20

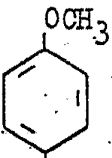

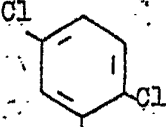
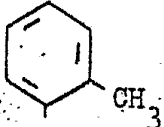
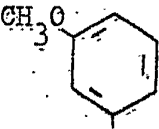

| R | Peso de A | Peso de B | Peso de C | p.f. de D |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
|   | 22 g      | 14,8 g    | 6,48 g    | 141-143°C |
|   | 5,5 g     | 4,59 g    | 1,62 g    | 150-151°C |


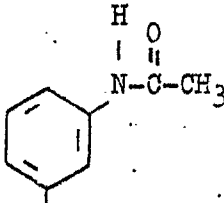
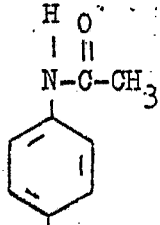
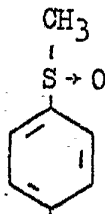
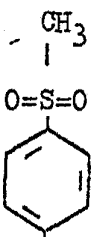
25

|    | R   | Peso de<br>A | Peso de<br>B | Peso de<br>C | p.f. de D |
|----|---|--------------|--------------|--------------|-----------|
| 1  |    | 11,0 g       | 9,8 g        | 3,78 g       | 107-111°C |
| 5  |   |              |              |              |           |
|    |    | 11,0 g       | 9,8 g        | 2,90 g       |           |
| 10 |   |              |              |              |           |
|    |    | 11,0 g       | 9,8 g        | 2,97 g       | 89-95°C   |
| 15 |   |              |              |              |           |
|    |  | 11,0 g       | 9,8 g        | 3,78 g       |           |
| 20 |   |              |              |              |           |
|    |  | 11,0 g       | 9,8 g        | 3,78 g       | 106-112°C |
| 25 |   |              |              |              |           |

|    | R   | Peso de A | Peso de B | Peso de C | p.f. de D |
|----|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1  |    | 11,0 g    | 8,5 g     | 2,97 g    | 90-119°C  |
| 5  |   |           |           |           |           |
|    |    | 5,0 g     | 5,0 g     | 1,7 g     | 124-128°C |
| 10 |   |           |           |           |           |
|    |  | 5,50 g    | 5,02 g    | 1,62 g    | 139-141°C |
| 15 |   |           |           |           |           |
|    |  | 5,0 g     | 6,0 g     | 1,7 g     | 150-151°C |
| 20 |   |           |           |           |           |
|    |  | 5,0 g     | 5,48 g    | 1,7 g     | amorfo    |
| 25 |   |           |           |           |           |



|    | <u>R</u>  | <u>Peso de D</u> | <u>Peso de E</u> | <u>p.f. de F</u> |
|----|---|------------------|------------------|------------------|
| 1  |    | 2,3 g            | 1,8 g            | 228-230°C        |
| 5  |    | 1,18 g           | 1,8 g            | 232-234°C        |
| 10 |  | 2,7 g            | 1,8 g            | 240°C (desc.)    |
| 15 |  | 2,16 g           | 1,8 g            | 230-232°C        |
| 20 |  | 2,3 g            | 1,8 g            | 212-213°C        |
| 25 |  | 2,47 g           | 1,8 g            | 275-277°C        |

|    | <u>R</u>   | <u>Peso de D</u> | <u>Peso de E</u> | <u>p.f. de F</u> |
|----|--|------------------|------------------|------------------|
| 1  | $\text{S-CH}_3$<br> | 1,0 g            | 0,727 g          | 222°C (desc.)    |
| 5  |                     | 1,30 g           | 0,98 g           | 247-248°C        |
| 10 |                    | 4,49 g           | 3,38 g           | 245°C (desc.)    |
| 15 |                   | 1,0 g            | 0,575 g          | 255°C (desc)     |
| 20 |                   | 1,0 g            | 0,54 g           | 268°C (desc)     |
| 25 |  |                  |                  |                  |

1

EJEMPLO 6

2-(Metoxicarbonilamino)-6-(p-aminofeniltio)imidazol 1,2-a-  
piridina

5

Una suspensión de 0,130 g de 2-(metoxicarbonilamino)-  
6-(p-nitrofeniltio)imidazo{1,2-a}piridina en 30 ml de áci-  
do acético glacial se reduce a 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) de hi-  
drógeno con 0,130 g de paladio al 5 % en carbón. Cuando la  
absorción de hidrógeno es completa, el catalizador se sepa-  
ra por filtración y el filtrado se evapora a sequedad a va-  
cío. El residuo se agita con solución acuosa saturada de bi  
carbonato sódico y el sólido resultante se recoge por fil-  
tración, se lava con agua y se seca a vacío. El producto fun-  
de a 120-175°C. El espectro de masas confirma el ión molecu-  
lar del producto.

10

15

EJEMPLO 7

Se preparan otras 2-aminopiridinas siguiendo los mismos  
procedimientos y empleando los siguientes reactivos:

A. 2-Amino-5-(p-carbometoxifeniltio)piridina

20

|                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| A partir de p-carbometoxibencenotiol | 10,09 g |
| 5-yodo-2-aminopiridina               | 11,0 g  |
| metóxido sódico                      | 3,24 g  |
| cobre                                | 1,6 g   |

25

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 1  | B. <u>5-(Acetilfeniltio)-2-aminopiridina</u>                |         |
|    | A partir de 4-mercaptoacetofenona                           | 9,13 g  |
|    | 5-yodo-2-aminopiridina                                      | 11,0 g  |
|    | metóxido sódico   | 3,24 g  |
| 5  | cobre   | 1,6 g   |
|    | C. <u>5(p-Acetamidofeniltio)-2-aminopiridina</u>            |         |
|    | A partir de 4-mercaptobenzamida                             | 7,27 g  |
|    | 5-yodo-2-aminopiridina                                      | 11,0 g  |
|    | metóxido sódico   | 3,24 g  |
| 10 | cobre   | 1,6 g   |
|    | D. <u>2-Amino-5-(dimetilcarboxamidofeniltio)piridina</u>    |         |
|    | A partir de N,N-dimetil-4-mercaptobenzamida                 | 10,87 g |
|    | 5-yodo-2-aminopiridina                                      | 11,0 g  |
|    | metóxido sódico   | 3,24 g  |
| 15 | cobre   | 1,6 g   |
|    | E. <u>2-Amino-5-(4-metoxicarbonilaminofeniltio)piridina</u> |         |
|    | A partir de 4-metoxicarbonilaminofeniltiol                  | 10,15 g |
|    | 5-yodo-2-aminopiridina                                      | 11,0 g  |
|    | metóxido sódico   | 3,24 g  |
| 20 | cobre   | 1,6 g   |

EJEMPLO 8

Ciclación a imidazo{1,2-a}piridina

25 A. La reacción de 10,4 g del producto del Ejemplo 7A con 6,08 g de cloroacetilcarbamato de metilo en hexametilfosforamida como en el Ejemplo 3B da 2-(metoxicarbonilamino)

1 6-(p-carbometoxifenil)tioimidazo(1,2-a)piridina.

B. La reacción de 9,77 g del producto del Ejemplo 7B con 6,08 g de cloroacetilcarbamato de metilo en hexametilfosforamida como en el Ejemplo 4B da 2-(metoxicarbonilamino)-6-(acetilfeniltio)imidazo(1,2-a)piridina.

5 C. La reacción de 8,52 g del producto del Ejemplo 7C con 6,08 g de cloroacetilcarbamato de metilo en hexametilfosforamida como en el Ejemplo 4B da 2-(metoxicarbonilamino)-5-(p-carboxamidofeniltio)imidazo(1,2-a)piridina.

10 D. La reacción de 10,9 g del producto del Ejemplo 7D con 6,08 g de cloroacetilcarbamato de metilo en hexametilfosforamida como en el Ejemplo 4B da 2-(metoxicarbonilamino)-6-(p-dimetilcarboxamidofeniltio)imidazo(1,2-a)piridina.

15 E. La reacción de 6,45 g del producto del Ejemplo 7E con 6,08 g de cloroacetilcarbamato de metilo en hexametilfosforamida como en el Ejemplo 4B da 2-(metoxicarbonilamino)-6-(p-metoxicarbonilaminofeniltio)imidazo(1,2-a)piridina.

#### EJEMPLO 9

20 2-(Metoxicarbonilamino)-6-(fenilsulfinil)imidazo(1,2-a)piridina

25 Se suspenden 20 g del producto del Ejemplo 2 en 400 ml de ácido acético, se tratan con 80 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y se agitan a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se combina con 1200 ml de agua y se agita a la temperatura am-

1           biente durante 15 minutos. Se filtra la mezcla y la materia  
sólida se lava cuatro veces con agua y se seca. La materia  
sólida se disuelve en 350 ml de dimetilformamida a 80°C; se  
5           filtra y el filtrado se diluye con 350 ml de etanol. Después  
de enfriar se recoge el sólido por filtración y se lava tres  
veces con éter, dando 5,7 g de 2-(metoxicarbonilamino)-6-  
(fenilsulfinil)imidazo[1,2-a]piridina, p.f. 249-251°C.

          Alternativamente, se combinan 0,59 g (0,002 moles) del  
producto del Ejemplo 2 con 0,406 g (0,002 moles) de ácido  
10           metacloroperbenzoico (85 %) en 300 ml de cloruro de metile-  
no y se agita a la temperatura ambiente durante la noche.  
La solución se lava con solución acuosa saturada de bicarbo-  
nato sódico y se evapora a sequedad dando 0,75 g del produc-  
to crudo que se recristaliza en cloruro de metileno para  
15           dar 2-(metoxicarbonilamino)-6-(fenilsulfinil)imidazo[1,2-a]-  
piridina, p.f. 247-248°C.

          En otra modificación, el procedimiento anterior puede  
llevarse a cabo sobre 1,01 g (0,005 moles) de 5-feniltio-  
2-aminopiridina con 1,015 g (0,005 moles) de ácido meta-  
20           cloroperbenzoico y 25 ml de cloruro de metileno. El produc-  
to 5-fenilsulfinil-6-aminopiridina tiene un punto de fusión  
de 173-175°C. Este compuesto se cicla utilizando el proce-  
dimiento del Ejemplo 4, recuperando 2-(metoxicarbonilamino)-  
6-fenilsulfinil-imidazo[1,2-a]piridina, p.f. 243-246°C.

25

EJEMPLO 10

2-(Metoxycarbonilamino)-6-(fenilsulfonil)imidazo(1,2-a)piridina

Se añaden poco a poco y enfriando 0,500 g (0,0015 moles) de 2-(metoxycarbonilamino)-6-(fenilsulfonil)imidazo(1,2-a)piridina a 5 ml de una solución en cloruro de metileno de ácido trifluorperacético preparada a partir de 415 microlitros de anhídrido trifluoracético y 65 microlitros de peróxido de hidrógeno al 90 %. La solución se calienta a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción enfriada se lava con 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separa la capa orgánica y se cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con una mezcla al 50 % de acetato de etilo y cloruro de metileno se obtiene 2-(metoxycarbonilamino)-6-(fenilsulfonil)imidazo(1,2-a)piridina, p.f. 300°C.

En otra modificación, la 5-feniltio-2-aminopiridina se puede oxidar empleando 1,01 g (0,005 moles) del material de partida, 2,02 g (0,010 moles) de ácido meta-cloroperbenzoico y 40 ml de cloruro de metileno. El producto 5-fenilsulfonil-2-aminopiridina se aísla con un punto de fusión de 201-203°C. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se cicla la sulfona a 2-metoxycarbonilamino-6-(fenilsulfonil)imidazo(1,2-a)piridina que tiene las mismas características espectrales infrarrojas que el producto obtenido por el

1 procedimiento anterior.

EJEMPLO 11

2-(Metoxicarbonilamino)-7-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina

A. Hidrazida de ácido 4-(feniltio)picolínico

5 Se calientan a reflujo 75,3 g de 4-cloropicolinato de etilo y 57,2 g de feniltiolato sódico en 1100 ml de metanol, durante 5 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se añaden 150 ml de hidrazina al 97 %. La solución se calienta durante 90 minutos más. Se enfría la suspensión resultante,  
10 se filtra y el disolvente se separa a vacío. El residuo se extrae con cloruro de metileno y los extractos se lavan con ácido clorhídrico 2,5 N. Después de secar el cloruro de metileno, el extracto da 27 g de hidrazida de ácido 4-feniltiopicolínico cruda.

15 B. 2-Amino-4-feniltiopiridina

Una solución de 2,3 g (0,050 moles) de hidrazida de ácido 4-feniltiopicolínico en 4,3 ml de ácido clorhídrico concentrado y 25 ml de agua se enfría a 75°C y se añade una  
20 solución de 3,55 g de nitrito sódico en 6 ml de agua. La solución se agita a 0-5° durante 20 minutos una vez completada la adición. La suspensión resultante se extrae con cloruro de metileno y los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a vacío para dar 12,7 g de azida de ácido 4-feniltiopicolínico cruda. La azida se calienta  
25 en 60 ml de ácido acético acuoso al 50 %, a la tempera-

1 tura del baño de vapor, durante 40 minutos. Se filtra la  
suspensión y el filtrado se basifica con hidróxido sódico  
al 50 %. Se recoge el sólido por filtración, se lava con  
5 agua, se seca y se cromatografía sobre gel de sílice. Por  
elución con acetato de etilo se obtiene 4-feniltio-2-amino-  
piridina, cuya estructura se caracteriza analíticamente.

C. 2-(Metoxicarbonilamino)-7-(feniltio)imidazo{1,2-a}piri-  
dina

10 Una mezcla de 1,0 g (0,00494 moles) de 2-amino-4-fe-  
niltiopiridina y 0,82 g de cloroacetilcarbamato de metilo  
se calienta en hexametilfosforamida siguiendo el procedi-  
miento del Ejemplo 4 para dar 2-(metoxicarbonilamino)-7-  
(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 221-223°C.

EJEMPLO 12

15 2-Amino-8-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina

A. 2-Amino-3-feniltiopiridina

20 Se calienta a 150-160°C, durante 6 horas, una mezcla  
de 59,1 g (0,316 moles) de 3-feniltiopiridina, 14,7 g  
(0,318 moles) de amida sódica y 84 g de dimetilanilina.  
Después de diluir con 100 ml de agua, la mezcla de reacción  
se extrae con cloroformo. Los extractos combinados se lavan  
con agua y se secan. Por evaporación del disolvente a va-  
cío se obtiene un residuo oleoso. El residuo se tritura  
25 tres veces con 100 ml cada vez de éter de petróleo, dando  
17 g de producto insoluble crudo. La espectroscopía de re-

1 sonancia magnética protónica indica que el material es una  
mezcla 50/50 de derivados 2- y 6-amino. Los isómeros se se-  
paran sobre gel de sílice eluido con 10 % de acetato de  
5 etilo y 90 % de cloruro de metileno, dando 2-amino-3-(fe-  
niltio)piridina pura, p.f. 108-109°C.

B. Por reacción de 1,0 g (0,0049 moles) de 2-amino-3-  
(feniltio)piridina, y 0,82 g de cloroacetilcarbamato de me-  
tilo en hexametilfosforamida como en el Ejemplo 4, se obtie-  
ne 2-(metoxicarbonilamino)-8-feniltioimidazo(1,2-a)piridina,  
10 p.f. 169-171°C.

#### EJEMPLO 13

##### 2-(Etoxicarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo(1,2-a)piridina

Por reacción de 2-amino-6-(feniltio)piridina, prepa-  
rada en el Ejemplo 3 D, con cloroformiato de etilo siguien-  
do el procedimiento del Ejemplo 3 E, se obtiene 2-(etoxicar-  
bonilamino)-6-(feniltio)imidazopiridina, cuya estructura se  
15 caracteriza analíticamente.

#### EJEMPLO 14

##### 2-Amino-5-(p-nitrofenoxi)piridina

##### A. Sal sódica de 2-metil-5-hidroxipiridina

Se calienta una mezcla de 19,25 g (0,175 moles) de  
2-metil-2-hidroxipiridina y 9,4 g (0,175 moles) de metóxido  
sódico en 500 ml de piridina y el exceso de metanol se  
destila azeotrópicamente mediante destilación suave de  
25 aproximadamente 175 ml de piridina.

1      B. 2-Metil-5-(p-nitrofenoxi)piridina

5      A la solución del fenolato sódico preparada en la parte A se añaden 35,35 g de p-nitrobromobenceno. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 16 horas, se enfría y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad a vacío. El residuo se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con 100 ml de ácido clorhídrico 3 N. Se separa la capa acuosa y se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico. Después de extraer con éter, los extractos lavados y secos dan 3,1 g de 2-metil-5-(p-nitrofenoxi)piridina, p.f. 65-67°C.

10      C. Acido 5-(p-nitrofenoxi)picolinico

15      Se suspenden 3,0 g de 2-metil-5-(p-nitrofenoxipiridina) en 110 ml de agua y se añaden 3,8 g de permanganato potásico. La mezcla se calienta a 95°C y se añaden poco a poco porciones de 3,8 g de permanganato potásico, a intervalos de 2 horas, hasta que se ha añadido un total de 19 g de permanganato (el tiempo total de calefacción es 18 horas). La mezcla de reacción enfriada se filtra y el filtrado se concentra a vacío hasta un volumen de 50 ml. Después de extraer la solución con éter, el pH de la capa acuosa se ajusta a 6 y la solución se extrae con acetato de etilo. Por evaporación de los extractos combinados se obtiene ácido 5-(p-nitrofenoxi)picolinico, p.f. 184°C (desc.).

25

1 D. 2-Amino-5-(p-nitrofenoxi)piridina

Se calientan a reflujo 4,0 g de ácido 5-(p-nitrofenoxi)picolínico en 50 ml de cloruro de tionilo durante 1 hora. Los disolventes se separan a vacío y el residuo se recoge en benceno y de nuevo el disolvente se separa una vez a vacío. Este procedimiento se repite tres veces hasta que se han eliminado las últimas trazas de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido crudo se disuelve en 30 ml de acetona y se enfría en un baño de hielo. Se añaden gota a gota 1,32 g de azida sódica en 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 15 minutos y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de diluir con 120 ml de agua, la acilazida cruda se separa por filtración y se lava con agua. La acilazida se suspende inmediatamente en 60 ml de ácido acético acuoso al 50 % y se calienta a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se filtra, se gasifica a pH 8 con hidróxido sódico 3 N y se extrae con éter y acetato de etilo. Por evaporación del disolvente a vacío se obtiene 2-amino-5-(p-nitrofenoxi)piridina, p.f. 132-135°C.

EJEMPLO 15

2-Amino-5-fenoxipiridina

Se calientan a reflujo en atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas, 3,3 g de fenolato potásico, 5,47 g de 2-amino-5-yodopiridina y 1,78 g de óxido cuproso en 150 ml de dime-

1 tilacetamida. El disolvente se separa a vacío y el residuo  
se extrae con cloroformo. Por cromatografía de la parte so-  
luble en cloruro de metileno con gel de sílice y eluyendo  
con acetato de etilo se obtiene 2-amino-5-fenoxipiridina,  
5 p.f. 67-69°C.

EJEMPLO 16

2-(Metoxicarbonilamino)-6-(p-nitrofenoxi)imidazo{1,2-a}pi-  
ridina

10 Por reacción de 2-amino-5-(p-nitrofenoxi)piridina con  
carbamato de metilcloroacetilo como en el Ejemplo 3, se ob-  
tiene 2-(metoxicarbonilamino)-6-(p-nitrofenoxi)imidazo-  
{1,2-a}piridina, p.f. 242-243°C (desc.).

EJEMPLO 17

2-(Metoxicarbonilamino)-6-(fenoxi)imidazo{1,2-a}-piridina

15 Por reacción de 0,372 g de 2-amino-5-fenoxipiridina  
y 0,045 g de carbamato de metilcloroacetilo como en el  
Ejemplo 3 se obtiene 2-(metoxicarbonilamino)-6-fenoxiimida-  
zo{1,2-a}piridina, p.f. 235-237°C (desc.).

EJEMPLO 18

20 3-(Metoxicarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina

A. 6-Bromoimidazo{1,2-a}piridina

25 Se calienta a 90° durante 10 minutos una mezcla de  
75 ml de agua, 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y  
30 ml de dimetilacetal de cloroacetaldehído. Después de  
agregar 20 g de acetato sódico, la solución caliente se

1 vierte sobre una solución de 25 g de 2-amino-5-bromopiri-  
dina en 160 ml de etanol al 60 % en agua conteniendo 10 g  
de acetato sódico. La mezcla de reacción se calienta a re-  
flujo durante 20 minutos. El etanol se separa a vacío y la  
5 suspensión acuosa se extrae con acetato de etilo. Los ex-  
tractos combinados se lavan con solución acuosa saturada  
de cloruro sódico. Se separa la capa orgánica y se extrae  
una vez con 200 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se separa la  
capa acuosa, se basifica con hidróxido sódico 2,5 N y se ex-  
trae con éter etílico. Por evaporación de los extractos  
10 etéreos secos hasta volumen reducido se obtienen 11,6 g  
de 6-bromoimidazo{1,2-a}piridina. Mediante una nueva re-  
cristalización en éter etílico se obtiene el producto puri-  
ficado, p.f. 75-78,5°C.

15 B. 3-Nitro-6-bromoimidazo{1,2-a}piridina

Una solución de 24 g (0,122 moles) de 6-bromoimida-  
zo{1,2-a}piridina en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado  
se trata gota a gota con 24 ml de ácido nítrico concentrado  
mientras se mantiene una temperatura de 15°C con refrige-  
20 ración externa. Cuando la adición es completa, la mezcla  
de reacción se agita a la temperatura ambiente durante me-  
dia hora y se vierte sobre 450 g de hielo. El pH de la mez-  
cla se ajusta a 4 con solución acuosa de hidróxido potási-  
co y el sólido resultante se recoge por filtración. La tor-  
25 ta del filtro se lava con agua y se seca. Por recristali-

1 zación en cloruro de metileno-hexano se obtiene 3-nitro-  
6-bromoimidazo{1,2-a}piridina pura, p.f. 160-161°C.

C. 3-Nitro-6-feniltioimidazo{1,2-a}piridina

5 Se calienta a 150°C durante 40 minutos, en atmósfera  
de nitrógeno, una solución de 1,61 g (0,012 moles) de tio-  
fenóxido sódico y 2,42 g (0,01 moles) de 6-bromo-3-nitro-  
imidazo{1,2-a}piridina en 10 ml de N-metilpirrolidinona.

10 La solución enfriada se vierte sobre 100 ml de agua de  
hielo y la suspensión resultante se extrae con acetato de  
etilo. Los extractos combinados se lavan con solución acuo-  
sa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato mag-  
nésico. Por evaporación del disolvente hasta volumen redu-  
cido y dilución con N-hexano se obtiene un material cris-  
talino. El sólido se purifica por cromatografía sobre gel  
15 de sílice. Por elución con cloruro de metileno se obtiene  
3-nitro-6-feniltioimidazo{1,2-a}piridina, p.f. 108-109°C.

D. 3-Amino-6-feniltioimidazo{1,2-a}piridina

20 Una solución de 0,542 g (0,002 moles) de 3-nitro-6-  
feniltioimidazo{1,2-a}piridina en 20 ml de dioxano se re-  
duce a 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) en atmósfera de hidrógeno con  
0,500 g de paladio al 5 % en carbón, como catalizador.

25 Cuando la absorción de hidrógeno es completa, el cataliza-  
dor se separa por filtración. El filtrado se evapora a va-  
cío para dar 3-amino-6-feniltioimidazo{1,2-a}piridina.

1 E. 3-(Metoxycarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]-  
piridina

Una solución de 1,0 g de 3-amino-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina en 25 ml de cloroformo conteniendo  
5 0,401 g de trietilamina se trata gota a gota con 0,378 g de cloroformiato de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. El cloroformo se separa a vacío y el residuo se tritura con agua. El sólido se recoge por filtración, se lava bien con agua y  
10 se seca. Por recristalización en dimetilformamida-etano se obtiene 3-(metoxycarbonilamino)-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina, p.f. 211-215°C.

EJEMPLO 19

15 2-(Etil-N-(metoxycarbonil)amino)-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]  
piridina

A. N-Etilcarbamato de metilo

Se tratan gota a gota 39 g (0,61 moles) de solución acuosa de etilamina al 70 % con 23,6 g de cloroformiato de metilo. La mezcla de reacción se mantiene a 25°C o más fría con refrigeración externa. Cuando la adición es completa, la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y se extrae tres veces con 500 ml cada vez de éter. Los extractos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato magnésico. La solución se evapora a sequedad  
20  
25

1 a. vacío y el residuo se purifica por destilación fraccio-  
nada. La fracción que destila a 73°C/25 mm de mercurio da  
el N-etilcarbamato de metilo puro.

B. N-Etilcloroacetilcarbamato de metilo

5 Se calienta a 130°C, durante 2,5 horas, una mezcla  
de 10,3 g (0,01 moles) de N-etilcarbamato de metilo y  
11,3 g (0,01 moles) de cloruro de cloroacetilo. La mezcla  
de reacción se destila fraccionadamente y la fracción que  
destila a 92-94°C/4 mm de mercurio da el N-etil-cloroace-  
10 tilcarbamato de metilo puro.

C. 2-{Etil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(feniltio)imidazo-  
{1,2-a}piridina

15 Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución  
de 1,0 g (0,005 moles) de 2-amino-5-feniltiopiridina,  
0,505 g (0,005 moles) de N-etilcloroacetilcarbamato de me-  
tilo y 15 ml de dimetoxietano. Después se separa el disol-  
vente a vacío y el residuo se tritura con cloroformo. Se  
separa la materia insoluble por filtración y el filtrado  
se eluye en una columna de gel de sílice. La columna se  
20 eluye con acetato de etilo dando 2-{etil-N-(metoxicarbonil)-  
amino}-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 130-131°C.

EJEMPLO 20

2-{Metil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(p-feniltio)imidazo-  
{1,2-a}piridina

25 Una suspensión de 80 g (0,026 moles) de 2-(metoxi-

1 carbonilamino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina en  
135 ml de dimetilformamida se trata poco a poco con 1,24 g  
de hidruro sódico al 57 %. La mezcla de reacción se calien  
5 ta en un baño de vapor durante 30 minutos, se enfría y se  
trata gota a gota con 4,17 g (0,0294 moles) de yoduro de  
metilo. La mezcla de reacción se agita durante la noche a  
la temperatura ambiente y se diluye con 1250 ml de agua. El  
material sólido resultante se recoge por filtración, se la-  
va con agua y se seca. Por recristalización en benceno se  
10 obtiene 2-{metil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(feniltio)imi-  
dazo{1,2-a}piridina, p.f. 147-149°C.

#### EJEMPLO 21

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 19 ó 20  
y utilizando los materiales de partida apropiados, se ob-  
15 tienen los siguientes productos:

2-{alil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(feniltio)imidazo-  
{1,2-a}piridina, p.f. 129-130°C

2-{(metiltiometil-N-(metoxicarbonil)amino)-6-(feniltio)imi-  
dazo{1,2-a}-piridina, p.f. 138-140°C

20 2-{propil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(feniltio)imidazo-  
{1,2-a}-piridina, p.f. 115-117°C

2-{metoximetil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(feniltio)imidazo  
{1,2-a}piridina

25 2-{alil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfinil)imida-  
zo{1,2-a}piridina, p.f. 133-135°C

- 1 2-{metil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfinil)imidazo-  
{1,2-a}piridina, p.f. 157-158,5°C
- 2-{carboximetil-N-(metoxicarbonil)-6-(fenilsulfinil)imidazo-  
{1,2-a}piridina, p.f. 205-208°C
- 5 2-{metoxicarbonilmetil-N-(metoxicarbonil)amino}-5-(fenil-  
sulfinil)imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 147°C
- 2-{metoxietil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfinil)-  
imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 102-105°C
- 2-{bencil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfinil)imi-  
10 dazo{1,2-a}piridina, p.f. 179-180°C
- 2-{p-clorobencil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfinil)-  
imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 138-139°C
- 2-{metiltioetil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfinil)-  
imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 111-113°C
- 15 2-{isopropil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfinil)-  
imidazo{1,2-a}piridina, (amorfo)
- 2-{p-metoxibencil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsul-  
finil)imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 146-148°C
- 20 2-{dimetilaminoetil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsul-  
finil)imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 112-114°C
- 2-{dimetilaminopropil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenil-  
sulfinil)imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 98-104°C
- 2-{etil-N-(metoxicarbonil)amino}-6-(fenilsulfonyl)imidazo-  
{1,2-a}piridina (amorfo).
- 25

EJEMPLO 22

2-(Metilsulfinilmetil-N-(metoxicarbonil)amino)-6-(feniltio)-  
imidazo{1,2-a}piridina

Una solución de 100 mg (0,00028 moles) de 2-(metiltio  
metil-N-(metoxicarbonil)amino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina en 2 ml de cloruro de metileno se trata gota a go-  
ta con una solución de 56 mg (0,00028 moles) de ácido meta-  
cloroperbenzoico al 85 % en 7 ml de cloruro de metileno. Al  
cabo de 5 minutos, la reacción se apaga con solución acuosa  
saturada de bicarbonato sódico. Se separa la capa orgánica,  
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se eva-  
pora a sequedad a vacío. El residuo se cromatografía sobre  
gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar  
2-(metilsulfinilmetil-N-(metoxicarbonil)amino)-6-(feniltio)  
imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 163-165°C.

De forma similar, empleando los materiales de partida  
apropiados, se obtiene 2-(etil-N-(metoxicarbonil)amino)-6-  
(fenilsulfinil)imidazo{1,2-a}piridina, p.f. 125-127°C.

EJEMPLO 23

2-(Metil-N-(metoxicarbonil)amino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}-  
piridina

Una suspensión de 1,0 g (0,0033 moles) de 2-(metoxi-  
carbonilamino)-6-(feniltio)imidazo{1,2-a}piridina en 35 ml  
de tetrahidrofurano, en atmósfera de argon, se trata gota a  
gota con 1,35 ml de una solución 2,45 M de butil-litio en

1 hexano a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La solución resultante se agita durante  
5 minutos y se añaden 0,469 g (0,0033 moles) de yoduro de  
metilo. La mezcla de reacción se deja calentar a la tempe-  
ratura ambiente y se agita durante 30 minutos. La solución  
5 se diluye con agua de hielo y el sólido se recoge por fil-  
tración, se lava con agua y se seca. La materia sólida se  
cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con metanol  
1:99 en cloruro de metileno dando 2-{metil-N-(metoxicarbo-  
nil)amino}-6-(feniltio)imidazo[1,2-a]piridina, p.f. 147-  
10 149 $^{\circ}\text{C}$ .

15 Cuando las imidazo[1,2-a]piridinas de esta invención  
se emplean para el tratamiento y el control de la helmin-  
tiasis, los medios específicos empleados para administrar  
las imidazo[1,2-a]piridinas al animal no son críticos y  
es satisfactorio cualquiera de los métodos actualmente em-  
pleados o asequibles para el tratamiento de los animales  
infectados con o susceptibles a infección por helmintos.  
20 Cuando se desea administrar la imidazopiridina en forma de  
dosis unitarias sólida seca, se emplean cápsulas, bolos o  
tabletas que contienen la cantidad deseada de imidazopiri-  
dina. Estas formas de dosificación se preparan mezclando  
íntima y uniformemente el ingrediente activo con diluyentes,  
cargas, agentes desintegrantes y/o ligantes finamente di-  
vididos, adecuados, tales como almidón, lactosa, talco,  
25 estearato magnésico, gomas vegetales y similares. Estas

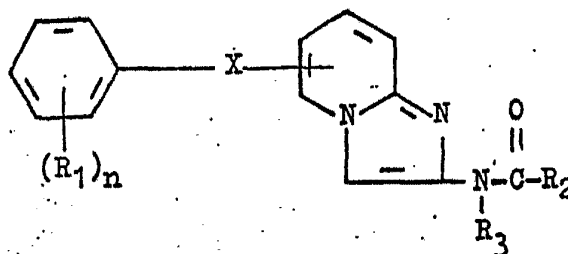
1 formulaciones en forma de dosis unitaria pueden variar am-  
pliamente en lo que se refiere a su peso total o a su con-  
tenido en agente antihelmíntico, de acuerdo con factores  
tales como el tipo de animal huésped en tratamiento, la  
gravedad y el tipo de infección y el peso del huésped.

5 En resumen la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nue-  
vas imidazo [1,2- $\alpha$ ] piridinas sustituidas, de fórmula:

10



15

donde

$X$  es oxígeno, azufre, sulfinilo o sulfonilo;

$R_1$  es halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior, alco-  
xi inferior, alcoxi(inferior)carbonilo, alquil(inferior)  
tio, alquil(inferior)sulfinilo, alquil(inferior) sul-  
20 fonilo, alcancilo inferior, hidroxilo, sulfonamido, mono  
o di-alquil(inferior)sulfonamido, amino, mono- o di-  
alquil(inferior)amino, carboxi, carboxamido, mono- o  
di-alquil(inferior)carboxamido, alcancilo(inferior)oxi,  
alcoxi(inferior)carbonilamino, alcancilo(inferior)amino  
25 ciano o nitro;

1

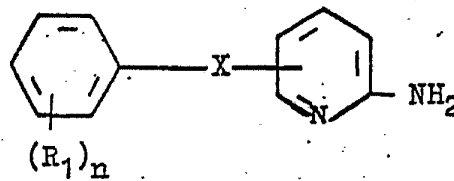
n es 0, 1 ó 2, de manera que cuando n es 2, los dos grupos  $R_1$  necesitan no ser idénticos y

5

$R_2$  es alquilo inferior o alcoxi inferior; y con la condición de que cuando X es oxígeno, n es 1 ó 2,  $R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, alcoxi(inferior)carbonilo carboxi, alquil(inferior)tio, alquil(inferior)sulfinilo, alquil(inferior)sulfonilo, amino y mono- o di-alquil(inferior)amino, fenilo, halo fenilo o alcoxi(inferior)fenilo;

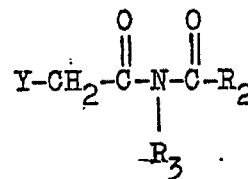
10

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15

con un compuesto de fórmula:



20

donde X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y n son los definidos anteriormente e Y es cloro, bromo o yodo.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

25

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZO

109

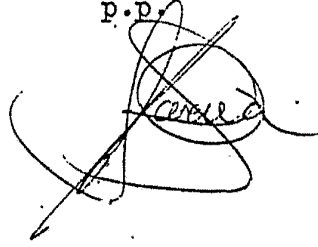
1 [1,2 - a] PIRIDINAS SUSTITUIDAS.

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

Madrid, 3 diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

