



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 423**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 235/00 (2006.01)
C07D 221/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01917122 .2**
86 Fecha de presentación : **28.03.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1286993**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2003**

54 Título: **Imidazopiridin-8-onas.**

30 Prioridad: **29.03.2000 EP 00106698**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73 Titular/es: **ALTANA Pharma AG.**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Senn-Bilfinger, Jörg;**
Buhr, Wilm y
Zimmermann, Peter

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 265 423 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Imidazopiridin-8-onas.

5 La invención se refiere a nuevos compuestos que se utilizan en la industria farmacéutica como escalones intermedios para la producción de medicamentos.

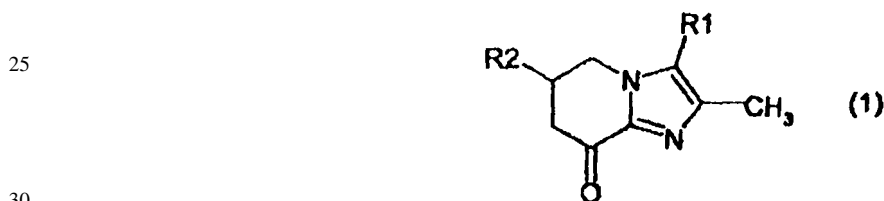
Técnica anterior

10 Las solicitudes de patente internacional WO98/42707 y WO98/54188 dan a conocer derivados tricíclicos de imidazopiridina que tienen un patrón de sustitución muy específico, que según se dice son adecuados para el tratamiento de trastornos gástricos e intestinales.

Descripción de la invención

15 La invención se refiere a compuestos que pueden utilizarse como escalones intermedios importantes para la preparación de los compuestos mencionados en la técnica anterior y compuestos adicionales que tienen una estructura básica similar.

20 La invención se refiere por tanto en un primer aspecto a compuestos de la fórmula 1



en la cual

35 R1 es hidrógeno, metilo, formilo o hidroximetilo y

R2 es hidrógeno, halógeno, carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el radical-CO-NR3R4,

40 donde

R3 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo y

R4 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

45 o donde

R3 y R4 juntos, con inclusión del átomo de nitrógeno al

50 cual están unidos ambos, son un radical pirrolidino, piperidino o morfolino,

y sus sales.

Dentro del significado de la invención, halógeno es bromo, cloro, o flúor.

55 1-4C-Alquilo representa radicales alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical butilo, radical isobutilo, radical sec-butilo, radical terc-butilo, radical propilo, radical isopropilo, radical etilo y el radical metilo.

60 1-4C-Alcoxi representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical butoxi, radical isobutoxi, radical sec-butoxi, radical terc-butoxi, radical propoxi, radical isopropoxi y preferiblemente el radical etoxi y el radical metoxi.

65 Hidroxil-1-4C-alquilo representa radicales 1-4C-alquilo mencionados anteriormente que están sustituidos con un grupo hidroxilo. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical hidroximetilo, el radical 2-hidroxietilo y el radical 3-hidroxipropilo.

ES 2 265 423 T3

1-4C-Alcoxi-1-4C-alquilo representa uno de los radicales 1-4C-alquilo arriba mencionados que está sustituido con uno de los radicales 1-4C-alcoxi arriba mencionados. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical metoximetilo, el radical metoxietilo y el radical butoxietilo.

5 1-4C-Alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo representa uno de los radicales 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo arriba mencionados que está sustituido con uno de los radicales 1-4C-alcoxi arriba mencionados. Un ejemplo que puede mencionarse es el radical metoxietoximetilo.

10 Fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo representa uno de los radicales 1-4C-alquilo arriba mencionados que está sustituido con un radical fluoro-1-4C-alcoxi. Fluoro-1-4C-alcoxi representa en este caso uno de los radicales 1-4C-alcoxi arriba mencionados que está total o parcialmente sustituido con flúor. Ejemplos de 1-4C-alcoxi que está total o parcialmente sustituido con flúor que pueden mencionarse son el radical 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi, el radical 2-trifluorometil-2-propoxi, el radical 1,1,1-trifluoro-2-propoxi, el radical perfluoro-terc-butoxi, el radical 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxi, el radical 4,4,4-trifluoro-1-butoxi, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, el radical perfluoroetoxi, el radical 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular el radical 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el radical 2,2,2-trifluoroetoxi, el radical trifluorometoxi y preferiblemente el radical difluorometoxi.

15 1-7C-Alquilo representa radicales alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen 1 a 7 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical heptilo, radical isoheptilo (radical 5-metilhexilo), radical hexilo, radical isohexilo (radical 4-metilpentilo), radical neohexilo (radical 3,3-dimetilbutilo), radical pentilo, radical isopentilo (radical 3-metilbutilo), radical neopentilo (radical 2,2-dimetilpropilo), radical butilo, radical isobutilo, radical sec-butilo, radical terc-butilo, radical propilo, radical isopropilo, radical etilo y el radical metilo.

20 Sales adecuadas de compuestos de la fórmula 1 son especialmente todas las sales de adición de ácido. Puede hacer mención particular de las sales de los ácidos inorgánicos y orgánicos utilizados habitualmente. Aquéllas que son adecuadas son sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido tolueno-sulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, donde los ácidos se emplean en la preparación de las sales -dependiendo de si se trata de un ácido mono- o polibásico y dependiendo de la sal que se desee- en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de ésta.

30 Es conocido por las personas expertas en la técnica que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales, en caso de aislarse, por ejemplo, en forma cristalina, pueden contener cantidades variables de disolventes. La invención comprende también por tanto todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula 1, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula 1.

40 Compuestos de la fórmula 1 a resaltar son aquéllos en los cuales

R1 es metilo,

R2 es hidrógeno, flúor, cloro, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroximetilo, metoxietoximetilo, difluorometoximetilo o el radical -CO-NR₃R₄,

45 donde

R3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 2-hidroxietilo o 2-metoxietilo y

50 R4 es hidrógeno, metilo o etilo,

y sus sales.

55 Compuestos preferidos de la fórmula 1 son aquéllos en los cuales

R1 es metilo,

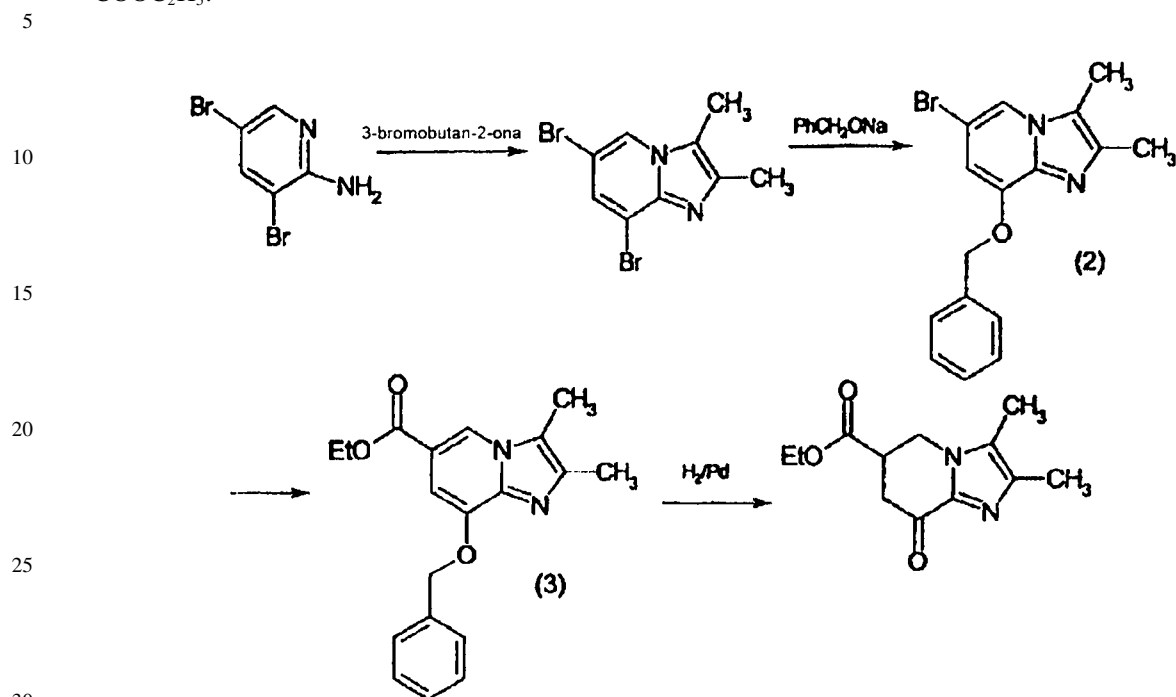
R2 es hidrógeno, flúor, cloro, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroximetilo o metoximetilo,

60 y sus sales.

65 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el esquema de reacción siguiente.

Esquema

En el esquema que sigue se reseña a modo de ejemplo la preparación de un compuesto 1 en el cual $R1 = CH_3$ y $R2 = -COOC_2H_5$.



35

40

La reacción para dar el compuesto 2 se lleva a cabo de una manera que es conocida *per se* por las personas expertas en la técnica. La reacción de 2 para dar 3 puede llevarse a cabo de diversas maneras, por ejemplo utilizando la reacción de Heck (con Pd(II), monóxido de carbono y etanol) o por metalación en la posición 6 (con litio o magnesio) y reacción de Grignard subsiguiente. La metalación ofrece también la posibilidad de introducir otros grupos R2 deseados en la posición 6, por ejemplo flúor, cloro o el grupo carboxilo. La desbencilación/reducción del compuesto 3 se lleva a cabo análogamente de una manera conocida *per se*, por ejemplo utilizando hidrógeno/Pd(0). Si se desean los compuestos en los cuales $R2 = -CO-NR_3R_4$, puede llevarse a cabo una derivatización apropiada de una manera conocida *per se* (conversión de un éster en una amida), en la etapa del compuesto 3 o después de la desbencilación/reducción.

45

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar la misma. Análogamente, compuestos adicionales de la fórmula 1 cuya preparación no se describe explícitamente se pueden preparar de manera análoga o de una manera familiar *per se* para las personas expertas en la técnica utilizando técnicas de proceso habituales. La abreviatura min significa minutos y h significa horas.

Ejemplos

1. 6,8-Dibromo-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

50

Una mezcla de 31,8 g de 2-amino-3,5-dibromopiridina, 22 g de 3-bromo-2-butanona y 350 ml de tetrahidrofurano se calienta a reflujo durante 9 días, y el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío. Se suspende luego en 1 l de agua y la suspensión se ajusta a pH 8 utilizando solución acuosa de hidróxido de sodio 6 molar. El precipitado formado en este caso se separa por filtración y se lava con agua. Se obtienen 28 g del compuesto del título con punto de fusión superior a 90°C (sinterización).

2. 8-Benciloxi-6-bromo-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

55

60

65

Se añaden gota a gota 34,8 ml de alcohol bencílico enfriando con hielo a una suspensión de 13,5 g de hidruro de sodio (suspensión de concentración 60% en parafina) en 510 ml de dimetilformamida y la mezcla se agita durante 1 h hasta que se completa el desprendimiento de gas. Se introducen luego 51,2 g de 6,8-dibromo-2,3-dimetilimidazo-[1,2-a]piridina en pequeñas porciones y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 40 h. Se vierte luego la misma en 1 l de agua con hielo, se extrae tres veces con 100 ml de diclorometano cada vez, se lavan los extractos orgánicos reunidos con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y dos veces con agua y se concentran a sequedad a vacío, después de lo cual se agita el residuo con un poco de acetato de etilo. El precipitado obtenido en este caso se separa por filtración y se seca a vacío. Se obtienen 43,2 g del compuesto del título con punto de fusión 151-3°C (acetato de etilo).

ES 2 265 423 T3

3. 8-Benciloxi-6-etoxicarbonil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

Una mezcla de 4 g de 8-benciloxi-6-bromo-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina, 0,4 g de acetato de paladio(II), 1,33 g de trifetilfosfina, 10 ml de trietilamina y 50 ml de etanol se calienta durante 16 h en una atmósfera de monóxido de carbono en un autoclave (5 bar), se separan las materias volátiles por destilación a vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). Se obtienen 2,4 g del compuesto del título con punto de fusión 140-1°C (dietil-éter).

4. 6-Etoxicarbonil-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridina-8-ona

3 g de 8-benciloxi-6-etoxicarbonil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina, suspendidos en 50 ml de etanol, se tratan con 0,5 g de paladio de concentración 10%/carbono activo y se hidrogenan bajo una presión de hidrógeno de 50 bar durante 20 horas a la temperatura de 75°C en un baño de aceite. Después de enfriar, se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado a 1/5 del volumen a vacío y el precipitado incoloro formado en este caso se separa por filtración. El filtrado del precipitado se concentra a sequedad y se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol 100/3). Se obtienen 0,32 g de 6-etoxicarbonil-8-hidroxi-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina. Para conversión en el compuesto del título, se disuelve el mismo en cloroformo, se trata con 1,6 g de dióxido de manganeso y se agita a la temperatura ambiente durante 20 h. Se separa luego por filtración, se concentra el filtrado a sequedad a vacío y el residuo obtenido se purifica sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol 13/1). Se obtienen 0,2 g del compuesto del título con punto de fusión 138-40°C (dietil-éter).

5. 8-Benciloxi-6-hidroximetil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

Una solución de 1,2 g de 8-benciloxi-6-etoxi-carbonil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina en 20 ml de tetrahydrofurano se trata en pequeñas porciones con 0,2 g de hidruro de litio y aluminio a la temperatura ambiente, se agita durante 1 hora y se trata sucesivamente con 0,2 ml de agua, 0,2 ml de solución 6 molar de dióxido de sodio y 0,6 ml de agua. Se extrae luego dos veces con cloruro de metileno (50 ml cada vez), se concentran las fases orgánicas reunidas a sequedad a vacío y el residuo se purifica sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol 13/1). Se obtienen 0,4 g del compuesto del título con punto de fusión 213-5°C (acetona).

6. 6-Hidroximetil-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin-8-ona

Análogamente al proceso descrito en el Ejemplo 4, el compuesto del título se obtiene a partir de 8-benciloxi-6-hidroximetil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina por desbencilación/hidrogenación con paladio/carbono activo.

7. 2,3-Dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona

a) 500 g (2,35 mol) de 8-amino-2,3-dimetilimidazo-[1,2-a]piridina (véase el documento EP-A-299470) y 150 g de paladio sobre carbono activo (10% Pd) suspendidos en 5,0 l de ácido clorhídrico 6N, se agitan a 50°C durante 24 h a una presión de hidrógeno de 10 bar. Se separa el catalizador por filtración y la mezcla de reacción se concentra a 2,0 l a vacío. La solución obtenida se extrae con clorometano. La fase acuosa se ajusta a pH 4,8-5,0 utilizando solución concentrada de amoníaco y se extrae de nuevo con diclorometano. Este procedimiento se repite 10 veces. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El producto bruto se cristaliza en isopropanol. Se obtienen 334,1 g del compuesto del título en la forma de cristales de color pardo pálido con punto de fusión 178,5°C (isopropanol). Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse como sigue:

b) Una mezcla de 252 g de 8-benciloxi-2,3-dimetilimidazo-[1,2-a]piridina, 84 g de hidrógeno-carbonato de sodio y 27 g de catalizador paladio/carbono (concentración 10%) en 500 ml de metanol se hidrogena inicialmente a 40°C con hidrógeno (5 bar) en un autoclave (20 h). La temperatura se reduce luego a 20°C y la presión de hidrógeno a 2 bar, y se continua la hidrogenación hasta que termina la absorción lenta de hidrógeno (aproximadamente 10 h, comprobación por TLC). Se separa luego el catalizador por filtración, se lava la torta del filtro con 200 ml de metanol, se concentra el filtrado a sequedad a vacío, se agita el residuo con 200 ml de cloroformo y se separa el material insoluble por filtración. La torta del filtro se lava bien con 150 ml de cloroformo y el filtrado se concentra a sequedad a vacío. Se obtienen 142 g del compuesto del título con punto de fusión 178-9°C (2-propanol).

8. 2-Metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona

Análogamente al proceso descrito en el Ejemplo 7a y partiendo del compuesto 8-amino-2-metilimidazo-[1,2-a]piridina descrito en el documento EP-A-299470, se obtiene el compuesto del título como un sólido de color pardo claro con punto de fusión 147-9°C (diclorometano).

9. 3-Formil-2-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona

Análogamente al proceso descrito en el Ejemplo 7a, se obtiene el compuesto del título partiendo del compuesto 8-amino-3-formil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina descrito en el documento EP-A-299470.

ES 2 265 423 T3

10. *6-Cloro-2-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona*

5 Análogamente al proceso descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el compuesto del título a partir de 8-benciloxi-6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (documento EP-A-299470) por desbencilación/hidrogenación con paladio/carbono activo.

11. *6-Cloro-3-formil-2-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona*

10 Análogamente al proceso descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el compuesto del título a partir de 8-benciloxi-6-cloro-3-formil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (documento EP-A-299470) por debencilación/hidrogenación con paladio/carbono activo.

12. *6-Metoximetil-2,3-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona*

15 Análogamente al proceso descrito en el Ejemplo 4, se obtiene el compuesto del título con punto de fusión 103-104°C partiendo de 8-benciloxi-6-metoximetil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina por desbencilación/hidrogenación con paladio/carbono activo.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

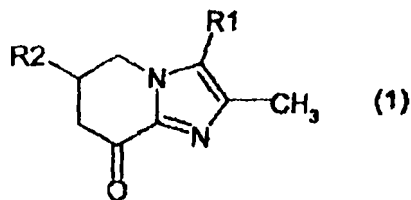
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula 1

5

10



15

en la cual

R1 es hidrógeno, metilo, formilo o hidroximetilo y

20

R2 es hidrógeno, halógeno, carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo, fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o el radical -CO-NR₃R₄,

donde

25

R3 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo y

R4 es hidrógeno, 1-7C-alquilo, hidroxil-1-4C-alquilo o 1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

30

o donde

R3 y R4 juntos, con inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, son un radical pirrolidino, piperidino o morfolino,

o sus sales.

35

2. Un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

R1 es hidrógeno, metilo o formilo y

40

R2 es hidrógeno, halógeno, carboxilo, -CO-1-4C-alcoxi, hidroxil-1-4C-alquilo, 1-4C-alcoxi-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo o fluoro-1-4C-alcoxi-1-4C-alquilo,

o sus sales.

45

3. Un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

R1 es metilo y

50

R2 es hidrógeno, halógeno o -CO-1-4C-alcoxi,

o sus sales.

4. Un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

55

R1 es metilo,

R2 es hidrógeno, flúor, cloro, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroximetilo, metoxietoximetilo, difluorometoximetilo o el radical -CO-NR₃R₄,

60

donde

R3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 2-hidroxietilo o 2-metoxietilo y

R4 es hidrógeno, metilo o etilo,

65

o sus sales.

ES 2 265 423 T3

5. Un compuesto de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

R1 es metilo,

5 R2 es hidrógeno, flúor, cloro, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroximetilo o metoximetilo,
o sus sales.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65