

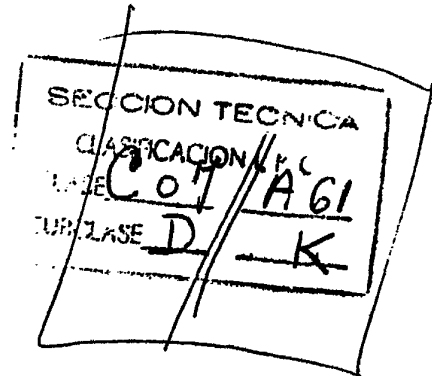
309304

S/Ref: MdH/GB/CA-H. 9112-Cas 21-0/6378

N/Ref: O. G. 18.204.-MI



PATENTE DE INVENCION



MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NITROGENADOS DE LA METIL-2 BENZIL-3 IMIDAZO-3H (4,5-b) PIRIDINA "

-----

Solicitante: La Sociedad Anónima francesa: HEXACHIMIE S. A.,  
domiciliada en 2, rue Rossignol Dubost, GENNE-  
VILLIERS (Hauts de Seine), Francia.

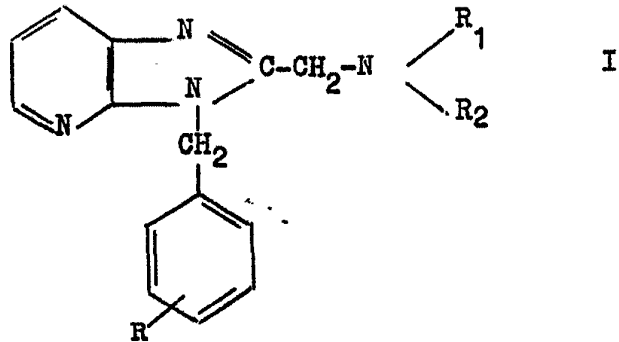
-----

Inventores: Don Charles Hoffmann, y  
Don Andréé Dordilly.

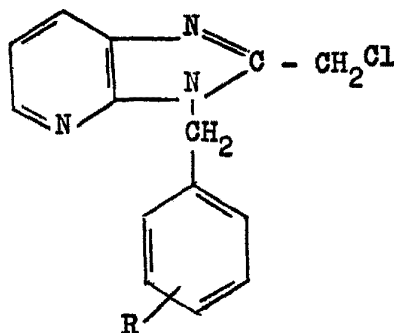
-----



La presente invención se refiere a nuevos derivados nitrogenados de la metil-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina que responden a la siguiente fórmula general:



5. en la que R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> tomados por separado representan cada uno un radical hidroxialcohilo inferior, o bien R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> tomados juntos pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están ligados un heterociclo nitrogenado con 5 ó 6 anillos tales como pirrolidina, piperidina, piperacina, piperacina sustituida sobre el nitrógeno por un grupo metilo, hidroxietilo, fenilo, benzhidrilo, o- ó p-clorofenilo, ó, o- ó p-metilfenilo, así como las sales de adición de ácidos no tóxicos de estos derivados.
- 10.
15. La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de preparación de estos nuevos derivados, según el cual se condensa una cloro-metil-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina de fórmula:





con una amina  $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$ , a una temperatura no superior

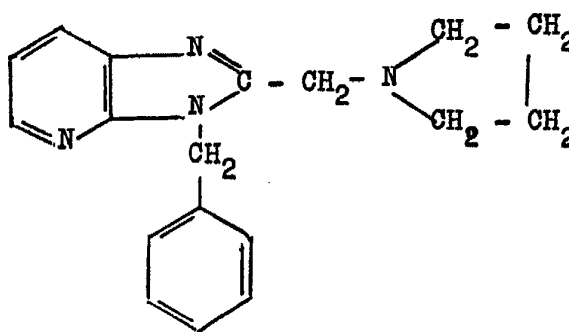
a 100°C aproximadamente, o preferentemente en un disolvente anhidro tal como éter, benceno, dimetilformamida, dioxano, a una temperatura comprendida entre 30° y 80°C aproximadamente, durante 1 a 24 horas aproximadamente. La base obtenida es eventualmente transformada en una sal de adición de ácido no tóxico por reacción con el ácido correspondiente.

Los nuevos derivados de acuerdo con la invención tienen interesantes actividades farmacológicas y pueden ser útiles como antihistamínicos, sedantes, analgésicos, antiinflamatorios, antitusivos, antisecretorios.

Se ilustra la invención por medio de los ejemplos no limitativos que siguen:

15. EJEMPLO 1

(Pirrolidino metil)-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina.



A 12 g. de cloro metil-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina disuelta en 200 ml de éter anhidro, se añade 8,5 ml de pirrolidina en solución en 25 ml de éter anhidro.



Se calienta la mezcla en reflujo durante 12 horas.

Después de la reacción completa, se lava la solución etérea en 3 ocasiones cada vez con 10 ml de agua. Se extrae la base con 100 ml de HCl a 10%. Se decolora la solución clorhídrica, se filtra y por adición de  $\text{NH}_4\text{OH}$  diluido al 1/3, se obtiene el producto deseado bajo forma de un precipitado blanco que se filtra, se lava con agua y se seca a peso constante a  $60^\circ\text{C}$ , una recristalización en el ciclohexano da el producto puro;

10. F =  $86^\circ\text{C}$  - Rendimiento = 73,5%  
Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4$  = 292,37  
Calculado : N% = 19,16  
Hallado : N% = 19,38

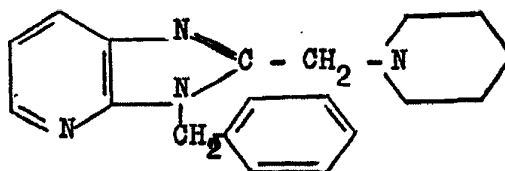
15. Se obtiene el clorhidrato con un rendimiento de 91% tratando 9,76 g. de la base con 33 ml de HCl 1N y evaporando en vacío hasta la sequedad.

La recristalización en 55 ml de alcohol isopropílico da

- 10,1 g. de producto blanco;  
20. F =  $208^\circ$  a  $215^\circ\text{C}$  (fusión lenta)  
Este clorhidrato es bastante soluble en el agua.

Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4, \text{HCl}$  = 328,83  
Calculado : N% = 17,03                      Hallado : N% = 16,92  
                  "    Cl% = 10,78                      "    Cl% = 10,87

25. EJEMPLO 2  
(Piperidino metil)-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b)piridina.



Se procede como en el Ejemplo 1, pero sustituyendo la piperidina a la pirrolidina.

La duración del calentamiento en reflujo es de 5 horas.

El producto aislado tiene un punto de fusión de 111,5°C;

El rendimiento es del 84%;

Análisis para  $C_{19}H_{22}N_4 = 306,4$

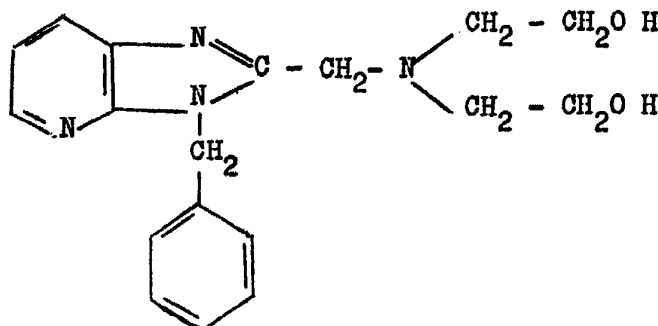
10. Calculado : N% = 18,28

Hallado : N% = 18,07

### EJEMPLO 3

[(bis-hidroxi etil) amino metil]-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina.

15.



se calienta con precaución al baño de aceite 10,82 g. de cloro metil-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina y 14 g.



de dietanolamina entre 50<sup>o</sup>-60<sup>o</sup>C hasta la obtención de un medio de reacción líquido, viscoso, de color coñac. Se eleva seguidamente la temperatura del baño de aceite a 80<sup>o</sup>-85<sup>o</sup>C durante 1 hora.

5. Después del enfriamiento, se añade 60 ml de agua. Se separa un aceite denso en el fondo del matraz y que, por rascado, se cristaliza. .

Se filtra el producto obtenido y se lava en 4 ocasiones cada vez con 60 ml de agua helada.

10. Se obtiene 17 g. de producto hidratado.

Después del secado en vacío en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a 70<sup>o</sup>C, se obtiene 12,73 g. de producto deseado;

Rendimiento 93%; F = 90<sup>o</sup>C;

15. Por tratamiento de 11,4 g. de la base con 30 ml de HCl 1N, evaporación hasta la sequedad y recristalización en 30 ml de alcohol isopropílico, se aísla 9,92 g. de clorhidrato:

F = 140<sup>o</sup> - 141,5<sup>o</sup>C (Buchi)

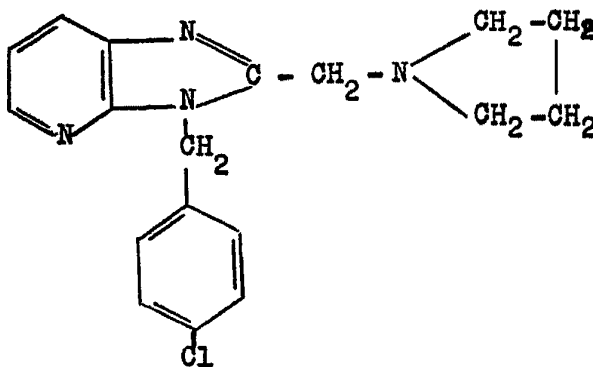
Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl = 362,84

20. Calculado : N% = 15,44                      Hallado : N% = 15,17  
" :Cl% = 9,77                                      " :Cl% = 9,75

EJEMPLO 4

(Pirrolidino metil)-2 para-clorobencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina.

25.





A 26 g. de cloro metil-2 para-clorobencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina disuelta en 500 ml de éter anhidro, se añade 16 ml de pirrolidina. Se calienta la mezcla en reflujo durante 12 horas.

5. Después del enfriamiento, se lava la solución etérea con 60 ml de agua. Se extrae la base con 150 ml de HCl 1N. Por adición de  $\text{NH}_4\text{OH}$  1/3 (60 ml aproximadamente), se obtiene un aceite que se cristaliza rápidamente por raspado.
10. Después de la filtración, lavado con agua, y secado a peso constante, se aísla 17 g. de producto deseado.  
F = 76° - 77°C (Buchi) ; Rendimiento 59%  
Una recrystalización en el éter de petróleo no cambia el punto de fusión.
15. Se obtiene el clorhidrato tratando 17 g. de la base con 100 ml de alcohol absoluto y 50 ml de HCl 1N. Después de la evaporación hasta la sequedad y recrystalización en 100 ml de alcohol absoluto, se obtiene 14,5 g. de clorhidrato.
20. F = 230° - 231°C (Buchi, tubo sellado, fusión lenta con descomposición).  
Este compuesto es bastante soluble en el agua y da un pH del orden de 5,6 en solución acuosa.  
Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl N}_4\text{HCl} = 363,27$
- |     |                        |                      |
|-----|------------------------|----------------------|
| 25. | Calculado : C% = 59,50 | Hallado : C% = 59,23 |
|     | " : H% = 5,54          | " : H% = 5,64        |
|     | " : N% = 15,42         | " : N% = 15,54       |
|     | " : Cl% = 19,51        | " : Cl% = 19,38      |
- Los nuevos compuestos de acuerdo con la invención
30. muestran una actividad antihistamínica notable en el animal,



para una toxicidad relativamente baja.

Actividades farmacológicas del compuesto del Ejemplo 4, clorhidrato de (pirrolidino-metil)-2 p-clorobencil-3 imidazo-(3H) (4,5-b) piridina.

5. 1.- TOXICIDAD

Las dosis letales ( $DL_{50}$ ) calculadas siete días después de la administración del producto según Behrens y Karber figuran en la Tabla que sigue:

TABLA I

10.

Via de administración	$DL_{50}$ (mg/kg) rata	$DL_{50}$ (mg/kg) ratón
Oral	1034	660
Intraperitoneal	158	300
Intravenosa	-	106

2.- ACCION ANTIHISTAMINICA

15. a) Ileon aislado de cobayo:

Se monta el íleon según la técnica de Magnus. La inhibición de la contracción histamínica en función de la concentración en el baño aparece indicada en la Tabla II que sigue (media de dos experiencias).

20.

TABLA II

25.

Concentración de producto ensayado $\gamma$ /ml	% de inhibición
0,001	5
0,002	17
0,005	50
0,010	78
0,020	92
0,050	100



$$DE_{50} = 0,005 \gamma/ml$$

b) Broncoespasmo en el cobayo:

Montaje según Konzett-Rössler :

Los porcentajes de inhibición del broncoespasmo figura en la Tabla III que sigue (media de 4 experiencias). Se administra el producto por vía intravenosa.

TABLA III

Concentración de producto ensayado $\gamma/kg$ (I.V.)	% de inhibición
2	23
4	32
8	56
16	83

10.

$$DE_{50} = 7 \gamma/kg \text{ (I.V.)}$$

Aerosol de histamina :

15. El número de cobayos protegidos del broncoespasmo figura en la Tabla IV que sigue. Se administra el producto 30 minutos antes de la experiencia.

TABLA IV

Número de cobayos	Producto ensayado mg/kg (I.P.)	Número de cobayos protegidos.
24	0	0
6	0,016	0
6	0,062	1
6	0,250	3
6	1	6

20.

$$DE_{50} = 170 \gamma/kg \text{ (I.P.)}$$

25.



c) Toxicidad de la histamina :

Los cobayos reciben por vía intravenosa una dosis mortal de histamina. Se administra el producto por vía intraperitoneal, 30 minutos antes de la histamina. La Tabla V que sigue da la protección en función de la dosis administrada.

TABLA V

Número de cobayos	Producto ensayado $\gamma$ /kg (I.P.)	Número de cobayos protegidos
6	0	0
6	100	0
6	200	2
6	400	4
6	800	5

$$DE_{50} = 300 \gamma/\text{kg (I.P.)}$$

d) Choque anafiláctico:

Los cobayos reciben por vía intraperitoneal, 1 ml/kg de una solución con 5% de ovalbumina, 10, 8 y 6 días antes 0,5 ml/kg de una solución con 2% de ovalbumina por vía intravenosa. El producto de acuerdo con la invención se administra 30 minutos antes de esta última inyección.

La Tabla VI que sigue indica el número de animales protegidos en función de la dosis administrada.

TABLA VI

Número de cobayos	Producto ensayado mg/kg (I.P.)	Número de cobayos protegidos
6	0	0
6	1	1
6	2	2
6	4	6



$$DE_{50} = 1,8 \text{ mg/kg (I.P.)}$$

3.- ACCIONES LATERALES

a) Potencialización del mebubarbital :

5. Los ratones reciben una dosis infrahipnótica de mebubarbital (25 mg/kg vía intraperitoneal) 30 minutos antes de la administración oral de producto de acuerdo con la invención.

La Tabla VII que sigue indica los resultados obtenidos.

10.

TABLA VII

Número de ratones	Producto ensayado mg/kg (V.O.)	Número de ratones que duermen	Tiempo de sueño
6	0	0	-
6	4	1	18 mn
6	16	1	20 mn
15. 6	64	2	25 mn
6	256	4	11 mn 30 s.

$$DE_{50} = 90 \text{ mg/kg (V.O.)}$$

b) Acción anestésica local:

20. Después de la infiltración intradérmica, se busca el reflejo cutáneo en el cobayo según el método de Bulbring y Wajda. El producto de acuerdo con la invención a la concentración de 1%, provoca una anestesia completa y reversible en 15 minutos.

25. Los resultados de los ensayos farmacológicos obtenidos con los compuestos de los Ejemplos 1 y 3 aparecen a continuación.



1.- TOXICIDAD AGUDA

Las DL<sub>50</sub> en mg/kg vía intraperitoneal figuran en la Tabla VIII que sigue.

TABLA VIII

5.

Producto del Ejemplo	Rata	Ratón
1	250	300
3	350	350

2.- ACTIVIDAD ANTIHISTAMINICA

10. Es buscada sobre el ileon de cobayo montado según Magnus.

Se da la DE<sub>50</sub> en la Tabla IX que sigue en  $\gamma$  de principio activo por ml de baño.

TABLA IX

15.

Producto del Ejemplo	DE <sub>50</sub>
1	0,8

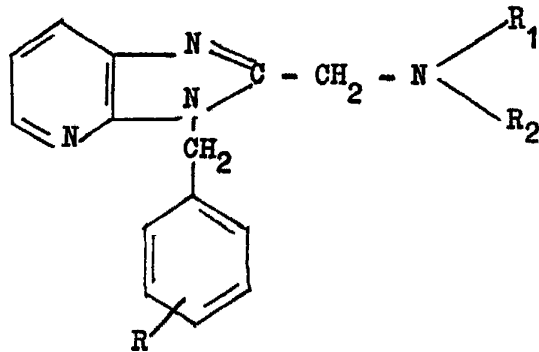
NOTA

20. La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NITROGENADOS DE LA METIL-2 BENZIL-3 IMIDAZO-3H (4,5-b) PIRIDINA", con Prioridad de la demanda de Patente en Gran Bretaña nº 32.987, de fecha 10 de Julio de 1968, según las características esenciales de las siguientes:

REIVINDICACIONES

25.

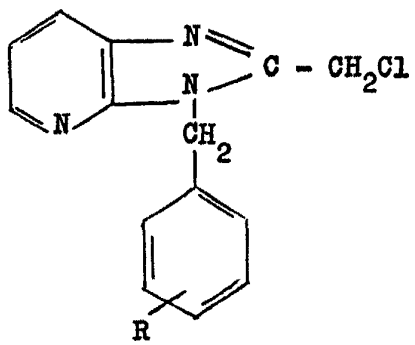
1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados nitrogenados de la metil-2 benzil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina, que responden a la siguiente fórmula general:



I

en la que R representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> tomados por separado representan cada uno un radical hidroxialcoholo inferior, o bien R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> tomados juntos pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están ligados un heterociclo nitrogenado con 5 ó 6 anillos, así como las sales de adición de ácidos no tóxicos de estos derivados, caracterizado porque se condensa una clorometil-2 bencil-3 imidazo-3H (4,5-b) piridina de fórmula:

10.



con una amina  $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{matrix}$ , a una temperatura no superior a

100°C aproximadamente, o bien preferentemente en un disolvente anhidro a una temperatura comprendida entre 30 y 80°C aproximadamente, durante 1 a 24 horas aproximadamente, y se trans-



forma eventualmente la base obtenida en una sal de adición de ácido no tóxico por reacción con el ácido correspondiente.

2º.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NITROGENADOS DE LA METIL-2 BENZIL-3 IMIDAZO-3H (4,5-b) PIRIDINA.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria descriptiva, que consta de catorce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 de Julio de 1969

HEXACHIMIE S. A.  
P. P.