

389343

P.- 47.339  
No 84.524  
Cases X 3226  
and X 3398



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY

entidad ~~estadounidense~~ norteamericana

con domicilio en 307 East McGarty Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 1-SUSTITUIDA-2- -(1,1-DIFLUOROALCOHIL)-1H-IMIDAZO (4,5-B) PIRIDINA"

Clase Internacional (COZd)

Int. Cl.:	C07D

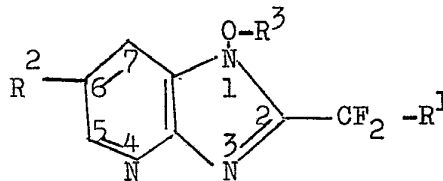
389343

2



La presente Invención se refiere a compuestos de 1-hidroxi- 2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b) piridina y a sus éteres, ésteres y sales. Estos derivados tienen la fórmula siguiente:

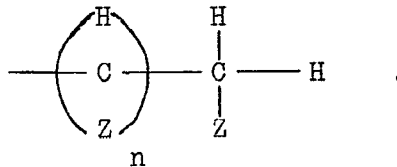
5



10

En la fórmula anterior y en las fórmulas que siguen en toda la presente Memoria Descriptiva y en las Reivindicaciones,  $R^1$  representa hidrógeno, cloro, flúor, perfluoroalcoholo de  $C_1 - C_6$ , o un radical de fórmula

15



20

en la que cada Z representa, independientemente, hidrógeno o halógeno y n representa 0 ó 1;  $R^2$  representa halógeno, nitro,  $-CF_3$ ,  $-CF_2Cl$ ,  $-CF_2H$  o alcoholo (inferior) sulfonilo de  $C_1 - C_4$ ; y  $R^3$  representa:

25

(1) hidrógeno, metal alcalino o alcalino térreo, o una amina orgánica que tiene una  $K_b$  del orden de  $10^{-5}$  o mayor;

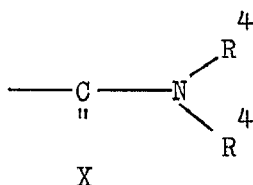
- (2) alcoholo de  $C_1 - C_8$ ;
- (3) alquenilo de  $C_2 - C_8$ ;
- (4) cicloalcoholo de  $C_5 - C_6$ ;
- (5) bencilo;

389343



- (6) fenetilo;
- (7) alcanóilo de C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>;
- (8) alquenoílo de C<sub>3</sub>-C<sub>16</sub>;
- (9) carbamoílo de fórmula

5

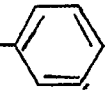


10


en la que X representa oxígeno o azufre; y un R<sup>4</sup> representa fenilo, alcoholo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alqueno inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, y el otro R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcoholo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alqueno inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, sometido a la limitación de que ambos restos R<sup>4</sup>, tomados conjuntamente, no contienen más de seis átomos de carbono, o de que ambos restos R<sup>4</sup>, tomados conjuntamente, representan alcoholeno de cadena lineal de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ambos inclusive;

15

20

(10) un radical de fórmula  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-X}$  alcoholo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-X}$  , en donde X es, como anteriormente, oxígeno o azufre;

25

(11) un radical de fórmula  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-CR}^5$  n  en la que R<sup>5</sup> representa metileno, etileno, o vinileno, y n representa 0 ó 1;

(12) un radical de fórmula  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ -fenilo sustituido y  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-R}^6$ -O-fenilo sustituido, en donde fenilo sustituido es un radical fenilo que posee de 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales,

389343



independientemente, es amino, nitro, cloro, metilo, o metoxi, y R<sup>6</sup> representa alcoholeno inferior de C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub>, ambos inclusive;

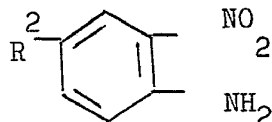
5 (13)-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, es alcoholo inferior, como se ha definido anteriormente, cicloalcoholo de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenilo sustituido, como se ha definido anteriormente, o bencilo;

(14)tetrahidro-2-piraniolo.

10 Los compuestos de piridina de Fórmula I se preparan por elección de las etapas siguientes, para obtener el compuesto deseado.

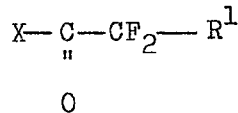
1.- Hacer reaccionar una 5-sustituída 2-amino-3-nitropiridina de fórmula

15



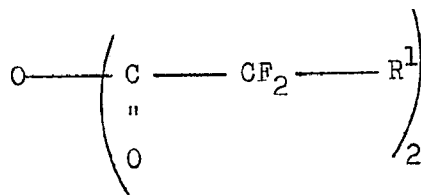
20

en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente, con el haluro de difluoroalcanoilo de formula



25

o bien con el difluoroanhidrido de fórmula

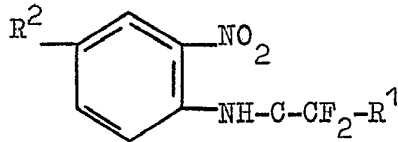


en donde X es halo y R<sup>1</sup> es como se ha definido



anteriormente, para formar la 5-sustituída-3-nitro 2-(1,1-difluoroalcoholamido)piridina de fórmula:

5



10

en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se ha definido anteriormente, y reducir la 5-sustituída 2-nitro-2-(1,1-difluoroalcoholamido) piridina, para obtener el compuesto de 6-sustituída 1-hidroxi-2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b) piridina, deseado,

15

2.- Convertir la 6-sustituída 1-hidroxi-2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b)piridina de la etapa 1, en la sal de metal alcalino, alcalino térreo o de amina, en la que la amina es una amina orgánica que tiene una  $K_b$  del orden de  $10^{-5}$  o mayor;

20

3.- Hacer reaccionar el compuesto hidroxilado preparado en la etapa 1, con un haluro de fórmula  $R^3X$ , donde X es halo y  $R^3$  es como se ha definido anteriormente;

25

4.- Hacer reaccionar el compuesto hidroxilado de la etapa 1 con un isocianato de la fórmula:

$O=N-C$ -alcoholo inferior o alquénilo inferior para formar el compuesto deseado en el que  $R^3$  es

11-3-74.

389343



O  
" -C - NH-alcohilo inferior o alquenilo inferior.

- 5 5.- Hacer reaccionar el compuesto hidroxilado de la etapa 1 con un ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico para proporcionar R<sup>3</sup> en forma del éster deseado;
- 10 6.- Hacer reaccionar el compuesto hidroxilado de la etapa 1 con una olefina para proporcionar el éter deseado;
- 7.- Hacer reaccionar el compuesto hidroxilado de la etapa 1, con un alquino, N,N'-carbonildiimidazol o N,N' -diciclohexilcarbodiimida.

15 Los compuestos así definidos son útiles como herbicidas. Además, pueden utilizarse como sustancias de partidas para un proceso que da por resultado una reordenación o reducción, según las condiciones de reacción empleadas.

20 En la presente Memoria Descriptiva y en las Reivindicaciones, se emplea el término "halógeno" para designar bromo, cloro, flúor y yodo, solamente. En el caso de los radicales alcohilo inferior, alquenilo inferior, alcohilo, alquenilo, alcanóilo, alquenoílo y alcohileno inferior, tales radicales pueden ser ramificados o de cadena lineal.

25 Una característica estructural, esencial y distintiva, de los compuestos de Fórmula I, es el sustituyente en la posición 2 (-CF<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>); como representativos de tales radicales se incluyen los siguientes:

difluorometilo

trifluorometilo

389343



21 APR 1971

- difluoroclorometilo
- 5 pentafluoroetilo
- heptafluoro-n-propilo
- 1,1-difluoroetilo
- 1,1-difluoro-n-propilo
- 1,1-difluoro-2-bromoetilo
- 1,1-difluoro-2-cloroetilo
- 1,1-difluoro-2,3-dicloro-n-propilo
- 1,1-difluoro-3-bromo-n-propilo
- 10 1,1,2-trifluoroetilo
- 1,1,2-trifluoro-n-propilo
- 1,1,2,3-tetrafluoro-n-propilo
- 1,1-difluoro-2-bromo-3-cloro-n-propilo
- perfluoro-n-butilo
- 15 perfluoro-n-pentilo
- perfluoro-n-hexilo.

Los grupos preferidos son trifluorometilo, difluoro-metilo, difluoroclorometilo y pentafluoroetilo.

20 Los compuestos de Fórmula I son, típicamente, sólidos cristalinos. Se preparan en procedimientos normales para la obtención de grupos hidroxilo. Por tanto, aquellos de los derivados aquí reivindicados que son éteres, pueden prepararse mediante los procedimientos discutidos en el capítulo 6 de Synthetic Organic Chemistry, por Wagner y

25 Zook (John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1965). La misma referencia discute diversos procedimientos sintéticos que pueden emplearse para la síntesis de aquellos derivados, aquí reivindicados, que son ésteres de ácidos carboxílicos (capítulo 14), ésteres del ácido carbámico (capítulo 23) y ésteres de ácidos sulfónicos (capítulo 37).

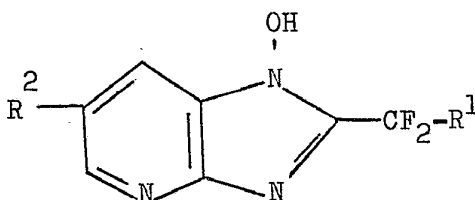
389343



21 APR 1971

En general, los compuestos de Fórmula I en que R<sup>3</sup> es distinto de hidrógeno, se preparan convenientemente mediante la reacción de los 1-hidroxi compuestos correspondientes:

5



10

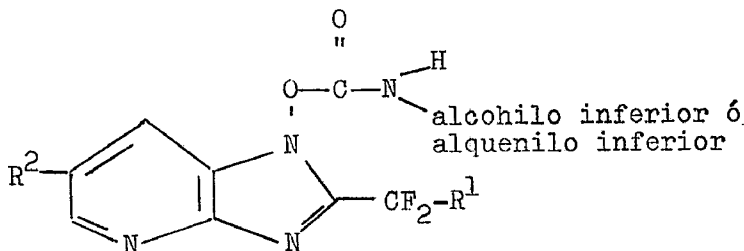
con un haluro de fórmula R<sup>3</sup>-X, donde X es halo, en presencia de un carbonato de metal alcalino u otro aceptor de haluros de hidrógeno. Puede emplearse un medio de reacción líquido, inerte. La reacción tiene lugar en un intervalo extenso de temperatura, pero se lleva a cabo, preferiblemente, a temperaturas comprendidas entre -20°C y la temperatura de reflujo. La separación y la purificación, si se desea, se efectúan por los procedimientos convencionales.

15

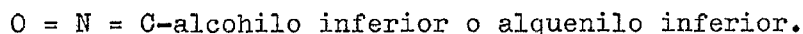
20

Aun cuando lo anterior es el método más general para preparar compuestos de Fórmula I, son convenientes otros métodos y pueden ser preferidos para algunos de los compuestos. Así pues, los carbamatos de fórmula

25



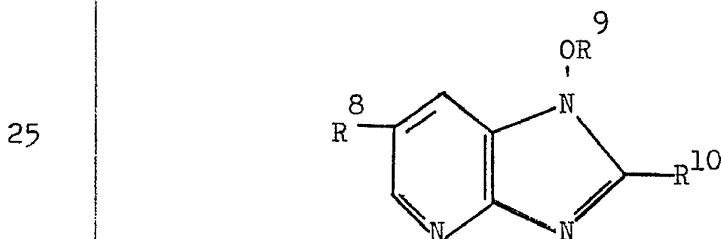
se preparan más fácilmente haciendo reaccionar la correspondiente 1-hidroxi-1H-imidazo(4,5-b)piridina, con un isocianato de fórmula



5 La reacción se lleva a cabo mediante los procedimientos convencionales.

Igualmente, los compuestos de ésteres carboxílicos de Fórmula I distintos de los ésteres carbamato, se preparan frecuentemente, de preferencia, haciendo reaccionar el ácido carboxílico deseado, en forma de su anhídrido, con el correspondiente compuesto de 1-hidroxi-1H-imidazo (4,5,-b) piridina de partida. Además, en el caso de los compuestos que son éteres, la preparación se lleva a cabo, a veces, preferiblemente, por reacción de la 1-hidroxi-15 1H-imidazo (4,5-b)piridina, con una olefina; ésto es particularmente preferido en el caso del éter tetrahydro-2-piránílico. Los éteres alquénílicos pueden prepararse también, preferiblemente, por adición a un alquino.

Un sub-género preferido de los compuestos de Fórmula I en que  $R^3$  es distinto de hidrógeno se define como sigue:



en la que  $R^8$  representa halo ó  $-CF_3$ ;  $R^9$  representa alcohilo inferior de  $C_1-C_4$ , alqueno inferior de  $C_2-C_4$ ,

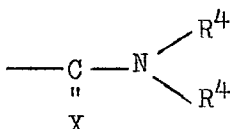
389343



21 ABR 1977

bencilo, alcanóilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquenoóilo inferior C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, benzoóilo, alcoholo inferior sulfonilo, de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o carbamoilo de fórmula:

5



10

15

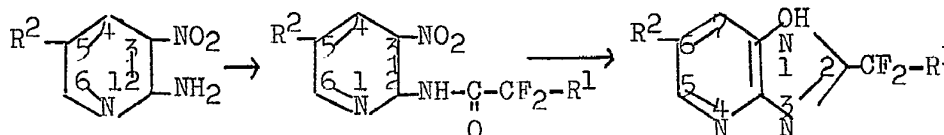
en la que X representa oxígeno o azufre, y un R<sup>4</sup> representa fenilo, alcoholo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alquenoilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, y el otro R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alcóhilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquenoilo inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, sometido a la limitación de que ambos restos R<sup>4</sup> tomados conjuntamente no contienen más de seis átomos de carbono, o ambos restos R<sup>4</sup> tomados conjuntamente, representan alcoholeno de cadena lineal de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, ambos inclusive; y R<sup>10</sup> representa trifluorometilo o pentafluoroetilo.

20

Todavía pueden utilizarse otras técnicas sintéticas en la preparación de los compuestos de Fórmula I en que R<sup>3</sup> es distinto de hidrógeno; son ejemplos el empleo de N,N' -carbonildiimidazol ó N,N' -diciclohexilcarbodiimida (Véase Reagents for Organic Synthesis, Fieser and Fieser (John Wiley and Sons, 1967), páginas 114 y siguientes, y 231 y siguientes, respectivamente.

25

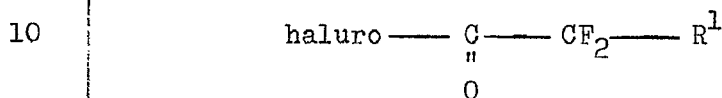
Los compuestos de Fórmula II se preparan conforme al esquema de reacción siguiente:



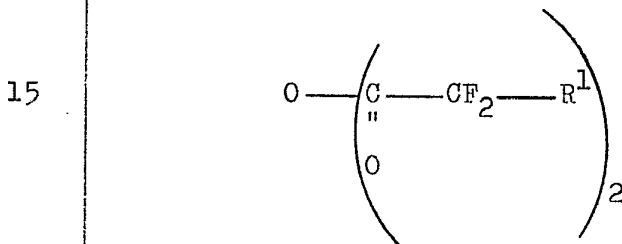


Según el esquema de reacción anterior, el compuesto de 5-sustituída -2-amino-3-nitropiridina inicial, se acila obteniéndose la 5-sustituída 2-(1,1-difluoroalcoholamido) 3-nitropiridina correspondiente, que se hace reaccionar después, además, obteniéndose el producto final según la presente Invención.

La acilación se lleva a cabo con un agente acilante, cuya identidad no es crítica; o bien el haluro de difluoroalcanoílo:



o el anhídrido difluoroalcanoico:



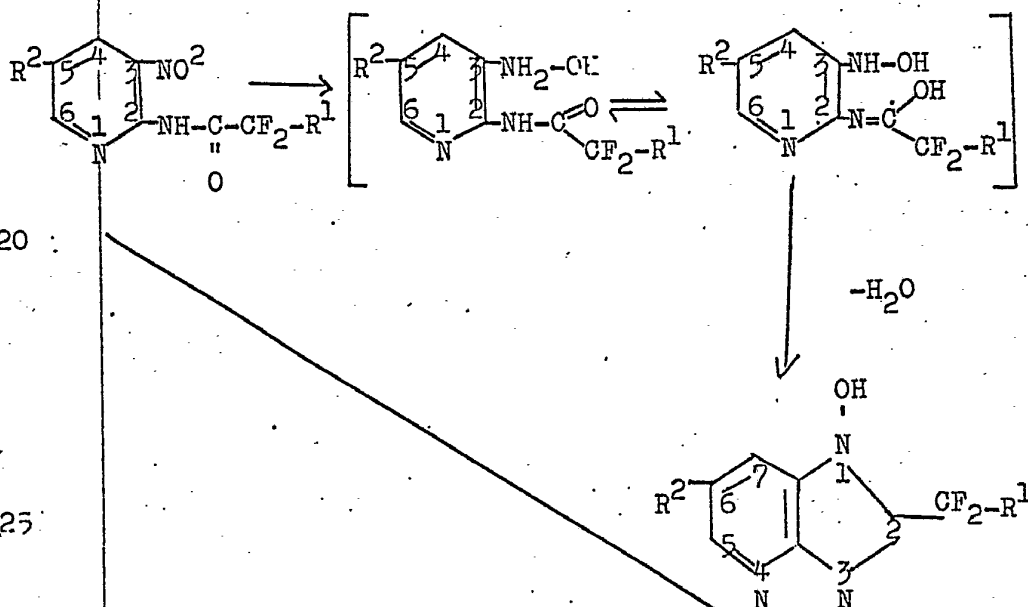
es adecuado, aun cuando frecuentemente se prefiere el último. En general la reacción se verifica mezclando el agente acilante y la 5-sustituída 3-nitro-2-aminopiridina, preferiblemente, y en el caso de un haluro de difluoroalcanoílo, necesariamente, en presencia de una amina terciaria orgánica, y calentando la mezcla resultante, a temperaturas tales como las comprendidas entre 25-100°C. Son aminas terciarias orgánicas particularmente adecuadas la trietilamina y la piridina. La reacción puede efectuarse en un medio de reacción líquido, inerte, tal como el benceno, o puede emplearse un exceso de la amina terciaria orgánica como medio de reacción; además, los anhídridos



difluoroalcanoicos son, por lo general, líquidos, y puede usarse una cantidad en exceso para asegurar la fluidez.

La reacción avanza rápidamente dando lugar al producto deseado de 5-sustituída 3-nitro-2-(1,1-difluoroalcoholamido) piridina. La separación del producto y, si se desea, la purificación, se efectúan de la forma habitual.

En general, se ha encontrado que sometiendo los compuestos de 5-sustituída 3-nitro-2-(1,1-difluoroalcoholamido)piridina, así como también otros compuestos, a cualquiera de una diversidad de condiciones de reducción, se obtiene, como resultado, la preparación de los compuestos finales de 6-sustituída 1-hidroxi-2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b)piridina, de la presente Invención. Se piensa que la reacción tiene lugar a través de un intermedio:



389343

2  
27



Hasta la fecha, no ha sido posible aislar este inter-  
medio. Como resultará evidente a los expertos en la técnica  
sin embargo, el intermedio, si fuera aislable, por cual-  
quier ruta sintética, podría hacerse reaccionar, el mismo,  
5 para dar lugar a los compuestos de la presente Invención.

Aun cuando la propia reacción es inesperada, las  
condiciones de reacción no son críticas. Como agente re-  
ductor puede emplearse por ejemplo, cualquiera de las sus-  
tancias y condiciones ordinariamente empleadas para la  
10 reducción de nitro-compuestos a amino-compuestos: Hidró-  
geno en presencia de un catalizador; zinc o hierro en so-  
lución alcalina; sulfuros en solución alcalina; hidrosulfito  
en solución alcalina; y semejantes. Las reacciones se lle-  
van a cabo según las condiciones conocidas para cada uno  
15 de estos agentes (Véase Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemi-  
cal Technology, 2ª edición, Vol. 2, páginas 76-98 y las  
referencias allí citadas [John Wiley and Sons, Inc., 1963,  
Nueva York]; y en todos los casos, tiene lugar la ciclo-  
deshidratación del intermedio, espontáneamente, bajo tales  
20 condiciones de reducción.

Sin embargo, un método preferido para llevar a cabo  
la reacción de reducción es el empleo de hidrógeno en pre-  
sencia de un catalizador. En general, empleando este mé-  
todo preferido, la 5-sustituída 3-nitro-2-(1,1-difluoroal-  
25 cohilamido) piridina, convenientemente en un líquido iner-  
te como medio de reacción, se somete a hidrogenación en  
presencia de un catalizador, típicamente un metal noble,  
y, preferentemente, paladio o platino. El catalizador  
puede emplearse solo, o -en especial en el caso del pala-  
dio-, sobre un soporte tal como carbono o una sal de

389343

2:AD



5 metal alcalino. Convenientemente, se utiliza un aparato de Parr u otro aparato para trabajar a presión, para que contenga la mezcla reaccionante durante la hidrogenación, cuando se lleva a cabo a presiones superiores a la atmosférica; sin embargo, la reacción también tiene lugar a la presión atmosférica. La reacción se cataliza, además, mediante una pequeña cantidad de ácido, tal como, por ejemplo, un ácido mineral como el ácido clorhídrico o un ácido orgánico compatible, tal como el ácido trifluoroacético.

10 Las cantidades de reactivos, empleadas, no son críticas. En general, las cantidades preferidas son 2 moles de hidrógeno por mol de la 5-sus-tituída 3-nitro-2-(1,1-difluoroalcohilamido)piridina de partida, y una cantidad catalítica del metal noble, tal como de 1 a 10 gramos por  
15 kilogramo del compuesto de partida. Puede trabajarse a temperaturas comprendidas entre 0° y 100°C, pero se obtienen mejores resultados, típicamente, a temperaturas comprendidas entre 10° y 25°C.

20 Cuando la admisión de hidrógeno es completa, se separa el producto de la mezcla reaccionante por los procedimientos convencionales. Lo más típico es filtrar la mezcla reaccionante para separar el catalizador restante, y evaporar el filtrado para separar el producto como residuo. Este residuo de producto puede purificarse,  
25 también por los procedimientos convencionales, típicamente, recristalización, o extracción con solución de bicarbonato sódico seguido de precipitación con un ácido mineral.

El método de síntesis anterior, dá por resultado la preparación de los compuestos de 6-sustituída 1-hidrox-

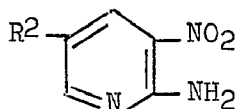


21

2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b)piridina, de  
Fórmula I. Sin embargo, siendo ácido el protón del grupo  
OH, estos compuestos forman sales con cationes. Son repre-  
sentativas de tales sales, las sales con metales alcalinos,  
5 tales como sodio, potasio, litio, cesio, y rubidio; sales  
con metales alcalino térreos, tales como sales de calcio,  
estroncio y bario; y sales con aminas orgánicas. Aún cuan-  
do la identidad de la amina orgánica no es crítica, son  
aminas orgánicas preferidas aquellas que tienen una fuerza  
10 básica relativamente elevada, tal como una constante de  
disociación ( $K_b$ ) del orden de  $10^{-5}$  ó mayor. En general,  
las alcoholaminas, las cicloalcoholaminas, las alcchilen-  
poliaminas y las aralcoholaminas, son clases de compuestos  
que muestran fuerzas básicas adecuadas. Así pues, las  
15 bases representativas incluyen la metilamina, la dimetila-  
mina, trimetilamina, metildietilamina, etilamina, dietila-  
mina, trietilamina, n-propilamina, di-n-propilamina, tri-  
n-propilamina, n-amilamina, ciclohexilamina, piperidina,  
pirrolidina, N-metilpirrolidina, diisopropilamina, eti-  
20 lendiamina, tetrametilendiamina, etanolamina, bencilamina,  
isobutilamina, di-n-butilamina, y semejantes. Las ante-  
riores sales se preparan por los procedimientos habitua-  
les, mediante reacción de la 6-sustituída 1-hidroxi-2-  
(1,1-difluoroalcohol)imidazo (4,5-b)piridina y la amina  
25 óxido, hidroxido o sal de metal alcalino o alcalinotérreo,  
en particular. Tal formación de sal puede emplearse como  
método de formular los compuestos.

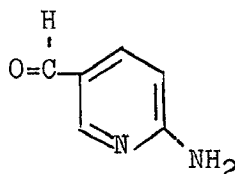
Las sustancias de partida de 5-sustituída 3-nitro-  
2-aminopiridina a emplear según el procedimiento de la  
presente Invención:

389343



5 se preparan, en general, por nitración, en procedimientos  
tipo, de piridinas 2,5-disustituídas, sustituídas adecuada  
mente. Se conocen determinados compuestos de 5-sustituída  
2-aminopiridina; aquellos en que el sustituyente en 5 es  
halo o nitro. Otros se preparan por procedimientos fácil-  
mente disponibles por los expertos en la técnica. Así pues,  
10 por ejemplo, para sintetizar aquellos compuestos de 5-sus-  
tituída 2-aminopiridina en que el sustituyente en 5 ( $R^2$ )  
es  $-CF_2Cl$ , se hace reaccionar una 2-amino-5-formilpiridina:

15



con  $SF_4$  obteniéndose la 5-(difluorometil)-2-aminopiridina;  
20 a su vez, este compuesto puede clorarse, obteniéndose la  
5-(difluoroclorometil)-2-aminopiridina correspondiente.  
La 5-(trifluorometil)-2-aminopiridina se sintetiza por  
tratamiento de 5-carboxi-2-hidroxipiridina con  $SF_4$  en pre-  
sencia de HF, obteniéndose 5-(trifluorometil)-6-fluoro-5,  
25 6-dihidro-2-hidroxipiridina, que por tratamiento con hi-  
dróxido de sodio, da lugar a 5-(trifluorometil)-2-hidroxi-  
piridina. El resto hidroxilo de este compuesto puede con-  
vertirse, por procedimientos normales, en grupo amino,  
obteniéndose así el compuesto 5-(trifluorometil)-2-amino-  
piridina deseado. Estos compuestos 5-sustituído 2-amino

389343

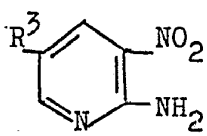
389343

15

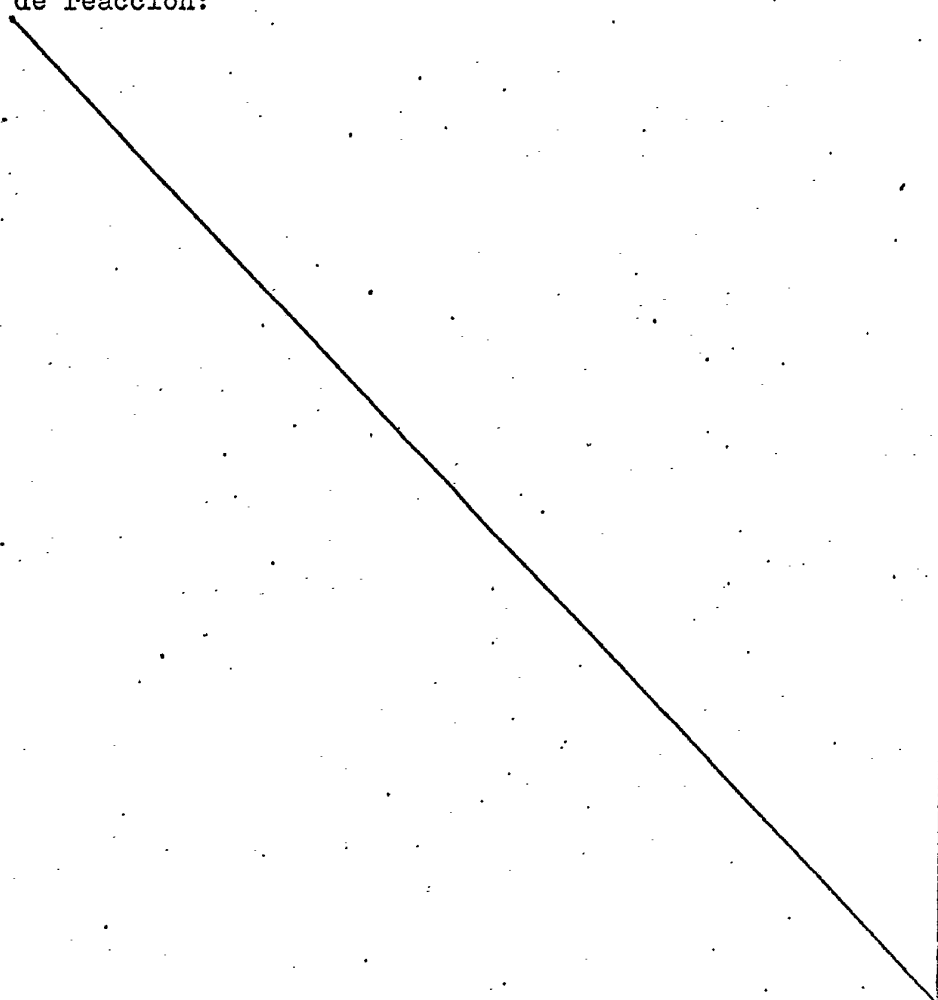


piridina se nitran después obteniéndose los compuestos de 5-sustituída 3-nitro-2-aminopiridina correspondiente.

Los compuestos de 5-sustituída 3-nitro-2-aminopiridina en que el sustituyente en 5 es alcohol-sulfonilo:



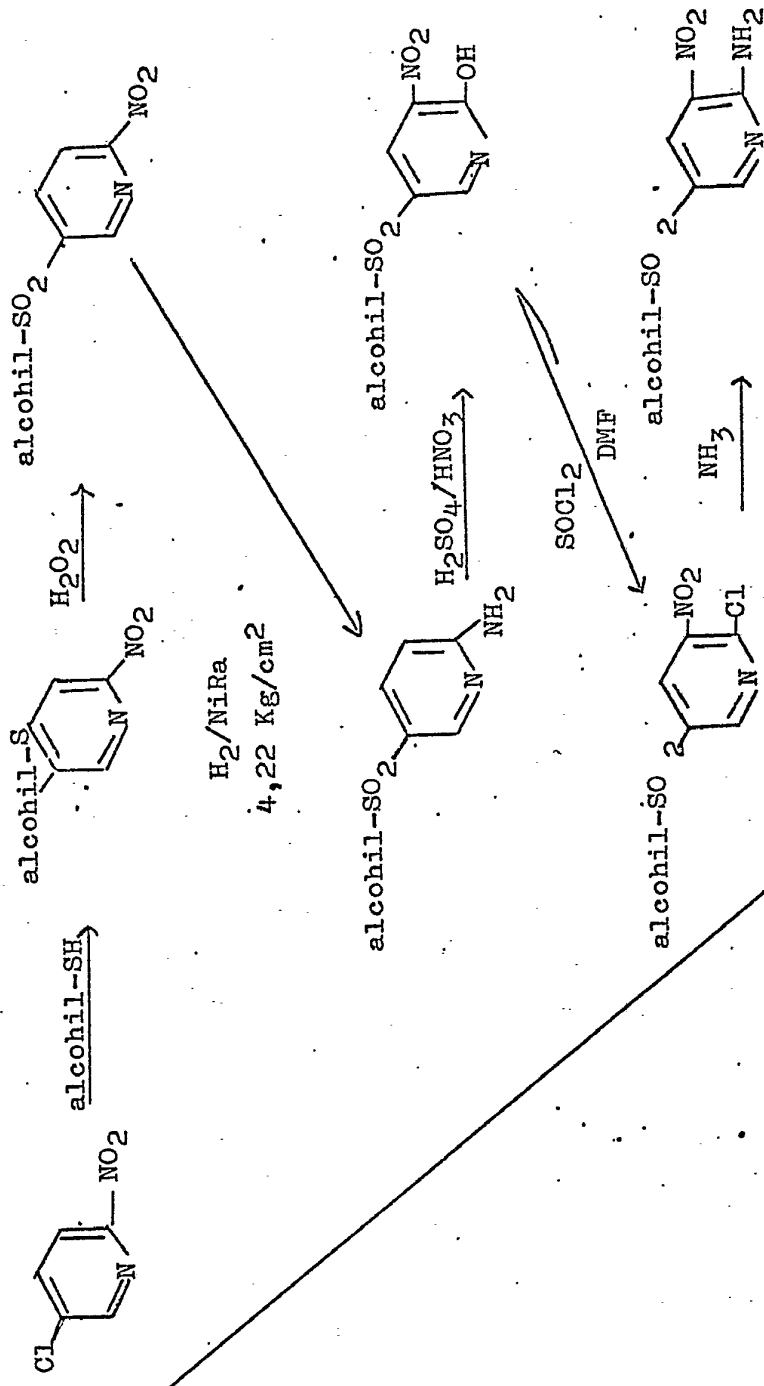
donde  $R^3$  representa alcohol inferior-sulfonilo, de  $C_1-C_4$ , ambos inclusive, se preparan según el siguiente esquema de reacción:



389343



1974



389343



21 ABR 1971

Así pues, mediante estos diversos procedimientos sintéticos se preparan todos los compuestos de 5-sustituída 3-nitro-2-aminopiridina.

5 Los compuestos de Fórmula I se adaptan a ser empleados como herbicidas. Los compuestos pueden utilizarse para conseguir una acción herbicida de amplio espectro; por tanto, en su sentido más amplio, la presente Invención incluye un método que comprende aplicar a una parte de una planta, que puede ser el tallo, la hoja, la flor, el  
10 fruto, la raíz o la semilla u otra unidad reproductora semejante de una planta, una cantidad de uno de los compuestos de la presente Invención que inhibe el crecimiento. Sin embargo, los compuestos pueden utilizarse también para sacar ventaja de modelos selectivos de actividad herbicida.

15 No es crítico para la práctica de la presente Invención, que se obtenga una destrucción completa de la vegetación indeseable, siendo adecuado si el crecimiento de la vegetación indeseada se inhibe, simplemente. Es especial cuando se busca una acción selectiva, es adecuada una  
20 inhibición próxima a la verdadera destrucción, en particular cuando se combina con las condiciones que se presentan naturalmente, tales como humedad limitada y semejantes, que afectan más adversamente a la vegetación inhibida selectivamente que a las plantas de cultivo.

25 Los compuestos de Fórmula I son adecuados para una extensa variedad de aplicaciones herbicidas. Así pues, por ejemplo, a proporciones que evocan la acción selectiva de los compuestos, cuyas proporciones se definen más completamente más adelante, los compuestos pueden emplearse como herbicidas selectivos en plantas de cultivo, tales

389343

21



como, por ejemplo, algodón, maiz, sorgo, soja, y semejantes. En tales empleos, puede hacerse aplicación antes del brote, tanto para plantas de cultivo como para hierbas dañinas, o, preferiblemente por medio de una técnica de aplicación por pulverización, después del brote, a la planta de cultivo, pero tanto antes del brote como después del brote para las hierbas dañinas. En otra aplicación, los compuestos pueden emplearse para proporcionar una acción herbicida amplia sobre terrenos sin cultivar, que incluyen zonas intermitentemente sin cultivar de terrenos en la periferia de zonas de cultivo. Para tal empleo en terrenos denominados en barbecho, la aplicación puede hacerse en primavera para suprimir el crecimiento de la vegetación hasta la plantación en otoño o después de la primavera, o en el otoño para suprimir el crecimiento de la vegetación hasta la plantación de primavera o después del otoño. Además, en otra aplicación, los presentes compuestos pueden utilizarse para controlar las hierbas dañinas en plantaciones de árboles, tales como plantaciones de los diversos árboles del género citrus. En todas estas diversas aplicaciones, todavía otras para las que son adecuados los compuestos de Fórmula I, otra ventaja es que los compuestos no necesitan ser introducidos en el terreno que se está tratando, siendo adecuado el que uno de los compuestos, o una formulación que contenga uno de los compuestos, se disemine, simplemente, sobre la superficie externa. Sin embargo, cuando se desea o es conveniente, los compuestos pueden introducirse en el terreno o, por otra parte, mezclarse mecánicamente con el terreno. Además de

389343



las realizaciones terrestres anteriores, los presentes compuestos pueden utilizarse también como herbicidas acuáticos.

La práctica de la presente Invención en cualquiera de sus numerosas realizaciones puede efectuarse, en algunos

5

casos, con compuesto sin modificar; sin embargo, para obtener buenos resultados, en necesario, por lo general, que el compuesto se emplee en forma modificada, es decir, como uno de los componentes de una composición formulada para

llevar a cabo los efectos de inhibición del crecimiento.

10

Así, por ejemplo, el agente activo puede mezclarse con agua u otro líquido o líquidos, ayudado, preferiblemente, por el uso de un agente tensioactivo. El agente activo puede incorporarse también en un sólido finamente dividido, que puede ser una sustancia tensioactiva, para obtener un

15

polvo humectable, que puede dispersarse en agua, seguidamente, o en otro líquido, o incorporarse como parte de un polvo que puede aplicarse directamente. Se conocen en la técnica otros métodos de formulaciones, y pueden emplearse para efectuar la presente Invención.

20

Al llevar a cabo el nuevo método de la presente Invención, la cantidad exacta del agente activo empleada no es crítica y puede variar según el tipo de efecto de inhibición de crecimiento deseado, la identidad de las plantas interesadas, el agente activo particular utilizado, las

25

condiciones atmosféricas, y semejantes. En general, se obtiene un amplio efecto de inhibición del crecimiento, con proporciones de 3,36-5,60 a 22,4 kg ó más de agente activo por hectárea, y tales proporciones son adecuadas y eficaces para el control del crecimiento de vegetación en terrenos en barbecho. Cuando se desea obtener un efecto

389343



21 APR 1971

selectivo de inhibición del crecimiento de hierbas dañinas en zonas que contienen plantas de cultivo tales como maiz, soja y algodón, por lo general se obtienen buenos resultados con proporciones comprendidas entre 0,28 ó menos y 5,60 kg por hectárea. Cuando en la forma de operación típica, el agente activo se emplea como composición que comprende el agente, la concentración exacta de agente activo en la composición, no es crítica, excepto que la concentración y cantidad total de formulación empleada sea adecuada para suministrar la cantidad apropiada de agente activo por hectárea. En general, se obtienen buenos resultados cuando se emplean formulaciones que contienen el agente activo en una concentración comprendida entre el 0,5 y el 10 por ciento o mayor, en el caso de una formulación líquida, y en una concentración comprendida entre el 1,0 y el 5,0 por ciento o mayor, en el caso de polvo para espolvorear polvo, gránulos o semejantes. Pueden prepararse formulaciones más concentradas y frecuentemente son preferidas, ya que pueden servir, según la aplicación particular deseada, y la concentración particular, tanto como formulación concentrada para propósitos de transporte, almacenamiento y semejantes, como en calidad de composición final de tratamiento. Así, por ejemplo, las formulaciones contienen preferiblemente, a menudo, un agente tensioactivo y el agente activo presente, encontrándose este último en la cantidad de 0,5 a 99,5 por ciento en peso; o un sólido finalmente dividido y el agente activo presente, encontrándose este último en la cantidad de 1,0 a 99,0 por ciento en peso. Tales formulaciones, como se indica, pueden emplearse directamente en determinadas aplicaciones, pero también pueden diluirse y emplearse subsiguientemente en muchas otras

389343 21



aplicaciones.

5 Se preparan composiciones líquidas que contienen la cantidad deseada de agente activo, disolviendo la sustancia en un líquido, con o sin ayuda de un agente dispersante tensioactivo, como un emulgente iónico o no iónico. Lo más preferible es que el compuesto se disuelva en agua o en un excipiente líquido orgánico, ayudado por el empleo de un agente dispersante tensioactivo. Tales excipientes líquidos orgánicos adecuados, incluyen aceites para pulverizaciones agrícolas y los destilados del petróleo tales como 10 combustibles para motores diesel, queroseno, fuel-oil, éteres de petróleo y disolvente de Stoddard. La elección del agente dispersante y emulgente, y la cantidad empleada, viene dictada por la naturaleza de la composición y por 15 la capacidad del agente para facilitar la dispersión del agente activo, en el excipiente, para dar lugar a la composición deseada. Agentes dispersantes y emulgentes que pueden emplearse en las composiciones incluyen los productos de condensación de óxidos de alcohileno con fenoles y 20 ácidos orgánicos, alcohil-aril-sulfonatos, derivados polioxialcohilénicos de ésteres de sorbitán, alcoholes-éteres complejos y semejantes. Agentes tensioactivos que se emplean adecuadamente en la realización de la presente Invención, se identifican en las Patentes de EE.UU. 3.095.299, 25 segunda columna, líneas 25-36, 2.655.447, columna 5, y 2.412.510, columnas 4 y 5.

Para preparar composiciones en polvo, el ingrediente activo se dispersa íntegramente en y sobre un sólido finamente dividido tal como arcilla, talco, creta, yeso, piedra caliza, finos de vermiculita, perlita, y semejantes.

389343



En uno de los métodos de conseguir tal dispersión, el soporte finamente dividido se mezcla o muele, mecánicamente, con el agente activo.

De forma semejante, pueden prepararse composiciones en polvo que contienen los compuestos tóxicos, con varios de los agentes dispersantes de actividad superficial, sólidos, tales como bentonita, tierra de batán, atapulgita y otras arcillas. Según sean las proporciones de los ingredientes, estas composiciones en polvo pueden emplearse como concentrados y diluirse, seguidamente, con agentes dispersantes tensioactivos, sólidos, o con creta, talco, o yeso y similares, para obtener la cantidad deseada de ingrediente activo en una composición adaptada a su empleo para la supresión del crecimiento de las plantas. También, tales composiciones en polvo pueden dispersarse en agua, con o sin ayuda de agente dispersante, para formar mezclas para pulverizar.

Las formulaciones que contienen el agente activo presente, se modifican ventajosamente con frecuencia, además, incorporándolas una cantidad eficaz de un tensoactivo que facilita la dispersión y diseminación de la formulación en las superficies de las hojas de la planta así como la incorporación de la formulación por la planta.

Conforme a la presente Invención, el agente activo puede dispersarse en el terreno o en otros medios de crecimiento, de cualquier forma conveniente. Las aplicaciones pueden efectuarse mezclando simplemente con los medios, aplicando a la superficie del terreno y después rastrillando o introduciendo en el terreno hasta la profundidad deseada o empleando un excipiente líquido para efectuar la



penetración e impregnación. La aplicación de composiciones para pulverizaciones y en polvo, a la superficie del terreno, o a partes de las plantas, puede efectuarse por métodos convencionales, por ejemplo, espolvoreadores, pulverizadores de varios tipos, rociadores, tanto si se efectúa en la superficie o desde el aire. Sin embargo, aún cuando tales formas de aplicación convencionales pueden ser empleadas, no son necesarias. Como se ha indicado anteriormente, una de las ventajas de la presente Invención es que los compuestos que sirven de agente activo, son activos y eficaces como herbicidas cuando se colocan, simplemente, sobre la superficie del terreno, sin ninguna adicional para ayudar a su incorporación. Así pues, los compuestos tienen la misma eficacia, independientemente de que sean aplicados solamente a la superficie, o de que sean aplicados a la superficie y seguidamente introducidos en el terreno.

En otro método, la distribución del agente activo en el terreno, puede llevarse a cabo introduciendo el agente en el agua empleada para irrigar el terreno. En tales procedimientos la cantidad de agua varía con la porosidad y capacidad de admisión de agua del terreno para obtener una profundidad deseada de distribución del agente.

Además el método presente comprende también el empleo de composiciones en aerosol que contienen uno o más de los agentes activos de la presente invención como compuesto activo. Tales composiciones se preparan según métodos convencionales en que el agente se dispersa en un disolvente y la dispersión resultante se mezcla con un propulsor en estado líquido. Variables tales como el agente particular a utilizar y la naturaleza de la vegetación que

389343



ha de tratarse, determinarán la naturaleza del disolvente y la concentración del agente en el mismo.

Se obtienen resultados satisfactorios cuando el agente activo de la presente Invención, o una composición que contenga tal agente activo, se combina con otros materiales agrícolas destinados a ser aplicados a plantas, partes de las plantas, o sus habitats. Tales materiales incluyen fertilizantes, fungicidas, nematocidas, insecticidas, otros herbicidas, agentes de acondicionamiento del terreno, y semejantes.

Varios de los compuestos a emplear como agente activo, según la presente Invención, fueron evaluados aplicándolos antes del brote a diversas especies de plantas. En esta evaluación, se preparó una tierra constituida por una parte de arena de albañilería y una parte de tierra superficial triturada, mezclada en un mezclador de cemento. Se colocaron 3,8 litros de esta tierra en un recipiente plano, galvanizado, de 25 x 35 cm, y se aplastó con un cepillo de banco hasta que estuvo nivelado. Se empleó un marcador de tres filas para hacer canales de 2,5 cm de profundidad en las dos quintas partes, aproximadamente, de la tierra del recipiente plano. Se colocaron en estos canales semillas de cultivo constituidas por cuatro granos de maíz, cinco semillas de algodón y cinco semillas de seoja. Se colocó después sobre la tierra restante, una plantilla de cuatro filas y se plantaron los números aproximados indicados de cada una de las semillas siguientes, una especie a cada sección: Cola de zorro (mijo), 80-100 semillas; hoja aterciopelada (40-50 semillas); pié de ánade salvaje (150-250 semillas); y hierba silvestre larga (100-150 semillas).

389343

21



Se añadió tierra suficiente para cubrir la totalidad del recipiente plano. Así pues, las semillas de maleza estaban cubiertas a una profundidad de unos 6 mm y las semillas de cultivo estaban cubiertas a una profundidad de unos 3 cm.

Para ensayar el efecto de la composición como herbicidas de aplicación anterior al brote, se preparó un recipiente plano, como anteriormente, y se colocó, el día de la plantación o al día siguiente, en una cámara equipada con una plataforma giratoria y una salida de aire. La composición herbicida, bien una emulsión tipo pulverización, o un polvo humedecible, se aplicó al recipiente plano con un atomizador DeVilbiss modificado, conectado a una fuente de aire. Se aplicaron a cada recipiente plano, o bien el día de la plantación o al día siguiente, doce mililitros y medio de la composición en ensayo. Las proporciones de daño y las observaciones en cuanto al tipo de daño, se efectuaron de once a doce días después del tratamiento. La escala utilizada para indicar la clasificación de daño fue la siguiente:

- 0 - No hay daño.
- 1 - Daño ligero
- 2 - Daño moderado
- 3 - Daño grave
- 4 - Muerte

Cuando se llevó a cabo más de una determinación a una proporción dada, se calculó un valor promedio para el daño apreciado. En los ensayos relacionados en las Tablas I y II, cada compuesto evaluado se formuló como pulverización, mediante uno de los procedimientos siguientes. En

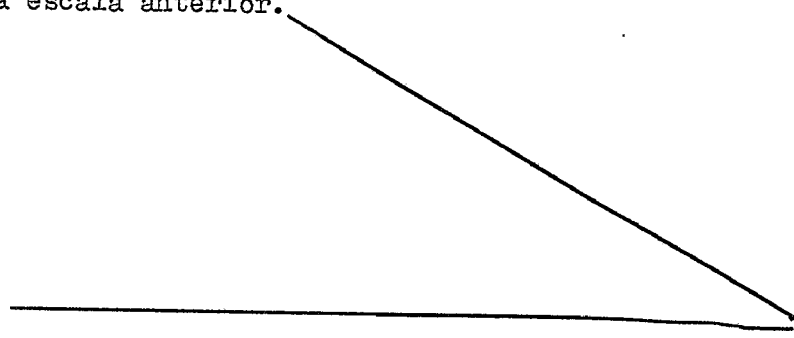
389343

15 M



5 uno de los métodos el compuesto particular se humedeció, moliéndole en un mortero, con una parte de monolaurato de polioxietilen-sorbitán. Se añadieron lentamente a la pasta cremosa resultante quinientas partes de agua, ob-  
10 teniéndose una dispersión acuosa con una concentración de tensoactivo del 0,2 por ciento. Esta dispersión fue totalmente satisfactoria para su aplicación por pulveri-  
15 zación. En un segundo procedimiento, se disolvió el com-  
puesto en un volumen de acetona y la solución acetónica se diluyó con diecinueve volúmenes de agua que contenían 0,1 por ciento de monolaurato de polioxietilensorbitán.

15 En todas las tablas siguientes que indican los resultados de la evaluación, la columna 1 da el nom-  
bre del compuesto ensayado, la columna 2 la proporción, en kg por hectárea, a que se aplicó el compuesto; y las restantes columnas, el daño ocasionado a la semilla de la planta o a las plantas en particular, medido según la escala anterior.



11-3-74.

12-4-71

TABLA I

Clasificación del Daño en Tratamiento antes del brote

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Algodón	Soja	Hierba Silvestre	Pie de Anade	Cola de Zorro	Hoja aterciopelada
6-Cloro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo (4,5-b) piridina	8,96	1	2	1	4	4	3	3
	4,48	1	0	0	4	4	3	4
	2,24	0	0	0	3	4	3	4
	1,12	0	0	0	4	4	3	2

10 2,6-Bis(trifluorometil-1-hidroxi-1H-imidazo(4,5-b) piridina. --- 4 4 3 4 4 4 4

6-(Metilsulfonyl)-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo-(4,5-b)piridina 2,24\* 0 0 2 2 3 2 2

\*No ensayado a proporciones más altas.

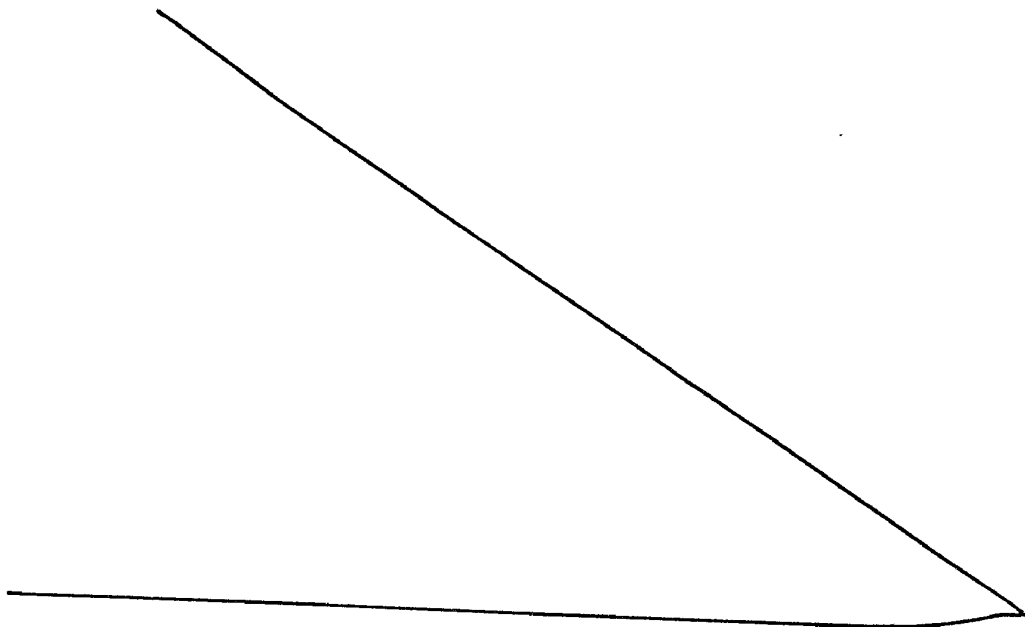
389343



389343 15



Se evaluaron compuestos representativos de la presente Invención, en aplicación después del brote a plantas, que incluían maíz y diversas especies de hierbas dañinas. La evaluación se efectuó de acuerdo con los procedimientos antes descritos, excepto que las soluciones de ensayo se aplicaron unos 9-12 días después de la preparación y siembra en los recipientes planos:



11-3-74.

TABLA II

Clasificación del daño en el tratamiento después del brote

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Algodón	Soja	Hierba		Cola de zorro	Hoja ater- ciobelada
					Silvestre	Pie de anade		
2,6-Bis (trifluorometil) -1-hidroxi-lH-imidaz. (4,5-b) piridina.	8,96	4	4	4	4	4	4	4
	4,48	4	4	4	4	4	4	4
	2,24	4	4	4	4	4	4	4
	1,12	1	4	4	4	4	4	4
6-Metilsulfonil-1-hidroxi- -2-trifluorometil-lH-imidazo (4,5-b) piridina.	2,24*	2	4	4	2	4	4	-
	1,12	1	3	3	2	3	4	-

\* No ensayado a proporciones mas altas

389343

15



389343



Se obtuvieron esencialmente los mismos resultados que los relacionados en las Tablas I y II anteriores, cuando se evaluaron los compuestos siguientes, representativos de la presente Invención:

- 5           6-nitro-1-hidroxi-2-(difluorometil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.
- 6-Bromo-1-hidroxi-2-(clorodifluorometil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.
- 6-Etilsulfonil-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-  
10 (imidazo(4,5-b)piridina.
- 6-Cloro-1-hidroxi-2-(pentafluoroetil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.
- 6-(Clorodifluorometil)-1-hidroxi-2-(heptafluoro-n-  
propil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 15           6-(n-Butilsulfonil)-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-  
imidazo(4,5-b)piridina.
- 2,6-Bis(difluorometil)-1-hidroxi-1H-imidazo(4,5-b)  
piridina.
- 6-Cloro-1-hidroxi-2-(heptafluoro-n-propil)-1H-imi-  
20 dazo(4,5-b)piridina.
- 6-Cloro-1-hidroxi-2-(1,1-difluoroetil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.

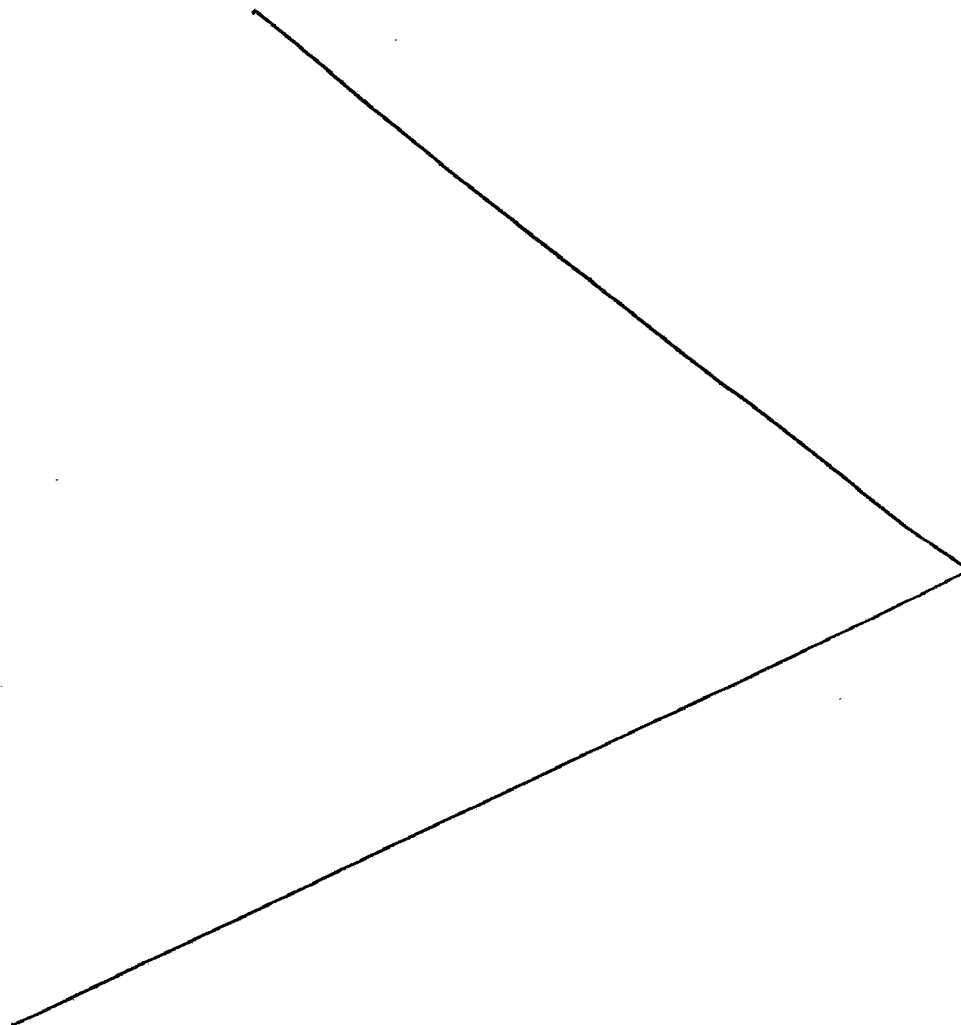
25           En los ensayos relacionados en la Tabla III se eva-  
luaron diversos compuestos de la Invención, en aplicación  
antes del brote a diversas especies de cultivo y de hier-  
bas dañinas. Cada compuesto se formuló disolviéndole en  
una mezcla 1:1 de acetona y etanol que contenía una pe-  
queña cantidad de una mezcla de emulgentes no iónicos  
tipo sulfonato; la solución se diluyó, primeramente, con  
agua desionizada y después, en serie, con agua desionizada

389343



15

que contenía 1000 ppm de la mezcla de emulgentes. Las  
soluciones resultantes contenían el compuesto en parti-  
cular, en cantidades diversas, la mezcla de emulgente  
en una concentración del 0,1 por ciento y la acetona y  
5 el etanol, cada uno, en una concentración de 4,0 por  
ciento.



11-3-74.

TABLA III

Clasificación del daño en el Tratamiento antes del brote

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Algodón	Soja	Hierba Silvestre	Pie de Anade	Cola de Zorro	Hoja atercio- pelada.
1-Metoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	8,96	2	4	3	3	3	4	3
	4,48	2	2	1	4	4	4	4
	2,24	1	1	1	4	3	4	4
	1,12	0	1	0	3	3	3	4
1-Acetoxi-6-Cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	8,96	1	-	-	3	2	3	3
	4,48	1	0	0	2	2	3	3
	2,24	0	0	1	1	2	3	3
1-Etoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	8,96	3	-	-	3	4	4	-
	4,48	0	0	1	4	3	4	-
	2,24	0	0	0	3	2	2	-

389343

21 ABR 1971



12-4-71

TABLA III (Continuación)

Compuesto	Kgs/Ha	Mai	Algodón	Soja	Hierba Silvestre	Pie de Anede	Cola de zorro	Hoja ater- ciopelada
1-Aliloxi-6-cloro-2- (trifluorometil)-1H-imidazo (4,5-b) piridina	8,96 4,48 2,24	3 1 0	- 0 0	- 0 0	4 4 3.	4 3 1	4 4 3	- - -
1-Isopropoxi-6-cloro-2- (trifluorometil)-1H-imidazo (4,5-b)piridina	8,96 4,48 2,24	2 1 0	- 0 0	- 1 0	4 4 2	4 2 1	4 4 3	- - -
1-Alilcarbamoiloxi-6-cbro-2- (trifluorometil)-1H-imidazo (4,5-b)piridina.	8,96 4,48 2,24	2 0 1	- 1 2	- 1 1	3 3 2	3 3 0	4 2 2	- - -
1-Octanoiloxi-6-cloro- -2-(trifluorometil)-1H- imidazo (4,5-b)piridina.	8,96 4,48	2 1	- 4	- 1	3 4	4 2	4 4	- -

389343

2 ABR 1971



389343

13



TABLA III (Continuación)

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Algodón	Soja	Hierba Silvestre	Pié de Anade	Cola de Zorro	Hoja aterciopelada
1-(Metilcarbamoiloxi)-6-Cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo (4,5-b)piridina	8,96	1	-	-	3	3	4	-
	4,48	1	2	1	3	3	4	-
	2,24	0	1	1	1	3	4	-

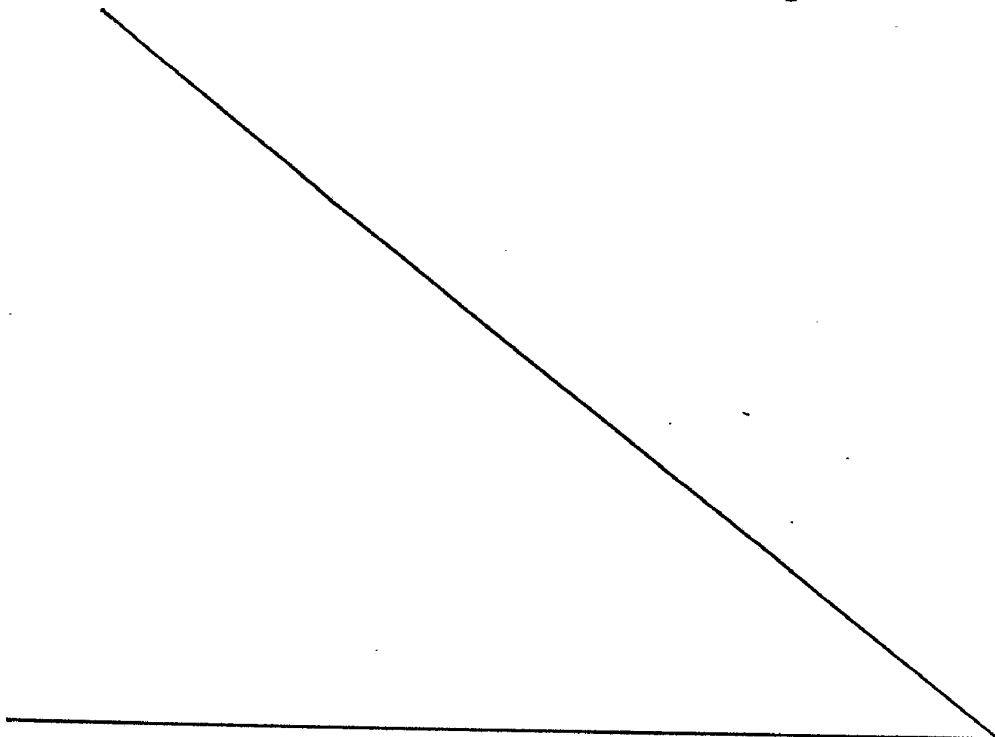
NOTA: Las rayas (-) indican especies que no fueran ensayadas.

389343

15 M



Se evaluaron compuestos representativos de la presente Invención en aplicación después del brote, a plantas que incluían maíz y varias especies de hierbas dañinas. La evaluación se efectuó de acuerdo con los procedimientos descritos respecto a los ensayos relacionados en la Tabla III, excepto que las soluciones de ensayo se aplicaron unos 9-12 días después de la preparación y siembra en los recipientes planos. Los resultados son los que se indican en la tabla siguiente:



11-3-74.

389343

21 ABR



TABLA IV

Clasificación del daño en el tratamiento después del brote

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Hierba Silvestre	Pie de Anade	Cola de Zorro	Hoja de aterciopelada
1-Acetoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	8,96	4	4	4	4	4
	4,48	4	4	4	4	4
	2,24	4	4	4	4	4
	1,12	2	4	4	4	4
1-Etoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	3,36	4	4	4	4	4
	4,48	4	4	4	4	4
	2,24	2	4	4	4	4
	1,12	1	4	4	3	4
1-(3,6-Didoro-2-metoxi-benziloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	8,96	1	4	4	3	3
	4,48	0	3	2	3	3

12-4-71

TABLA IV (continuación)

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Hierba silvestre	Pie de Anade	Cola de Zorro	Hoja aterciopelada
1-(Metilcarbamoiloxi)-6-Cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.	8,96	2	4	4	4	4
	4,48	2	4	4	4	3
	2,24	2	4	4	3	4
	1,12	1	3.5	4	4	2.5
	0,56	0	4	3	4	2
	0,28	0	4	3	3	2

10

39

389343

15



1974

389343 21 ABR



Se obtuvieron esencialmente los mismos resultados que los relacionados en las Tablas III y IV anteriores, cuando se evaluaron los otros compuestos representativos de Fórmula I.

5 Se efectuaron otros estudios, que evalúan diversos compuestos de la presente Invención en aplicaciones antes del brote. Estos estudios se hicieron con una mayor variedad de especies de plantas, a niveles de aplicación mas bajos. Sin embargo, la formulación de los compuestos, se  
10 efectuó de la misma manera descrita respecto a los ensayos relacionados en las Tablas III y IV.

La clasificación del efecto herbicida se hizo en una escala de 0 a 10, indicando 0 que no hay efecto herbicida, e indicando el 10 que no ha tenido lugar el brote o que ha  
15 habido muerte. Además, se observó y registrò la clase de efecto herbicida según el sistema de anotación siguiente:

- A= Abscisión de hojas.
- B= Quemaduras
- C= Clorosis
- 20 D= Muerte
- E= Epinastia
- F= Efectos formativos distintos de epinastia
- G= Verde Oscuro
- I= Crecimiento de la planta aumentado
- 25 L= Neerosis local
- N= No hay germinación
- P= Pigmentación moteada
- R= Germinación disminuída
- S= Falta de crecimiento
- U= Daño sin clasificar

389343

21 ABR



TABLA V

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Algodón	Soja	Arroz	Cacahuete	Maiz	Soja	Ipomea	Cadillo	Hoja aterciopelada	Cola de Zorra (Mijo)	Ambrosia	Hierna de granero	
10	1-Metoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.	0,56	2SC 0	0	0	0	0	0	1OD 4BC	4BC 3BC	5BC	8BC	8BC	8BC	
		1,12	4SC 3B	5BC 4BC	0	2SC 3CB	1OD 1OD	7BC	9BC	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	9BC
		2,24	5SC 7BC	9BC 6BC	3G	4SC 8CB	1OD 1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	9.5BC
20	1-Acetoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	0,56	0	0	0	0	0	0	1OD -	4BC	4BC	8BC	8BC	2BC	
		1,12	4SC 6BC	5BC 4BC	0	3SC 6BC	1OD 1OD	8BC	5BC	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	4BC
		2,24	5SC 1OD	7BC 7BC	3G	6SC 9BC	1OD 1OD	9BC	9.5BC	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	8.5BC
20	1-Etoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	0,56	0	0	0	0	0	0	2BC 0	0	0	0	8BC	0	
		1,12	0	0	0	0	0	0	1OD 0	7BC	8BC	1OD	1OD	8BC	
		2,24	2SC 0	6BC 5BC	0	3SC 9BC	1OD 1OD	9BC	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	1OD	9BC
20	1-Benzoiloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	0,56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4BC	0	
		1,12	0	0	0	0	0	0	2SC -	-	5SC	3BC	3BC	4BC	
		2,24	0	0	0	0	0	0	5BC 0	3SC	3SB	3BC	3BC	4BC	

389343

21 ABR 1977



TABLA V (Continuación)

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Algodón	Soja	Arroz	Cacahuete	Maiz	Soja	Ipomea	Cadillo	Hoja aterciopelada	Cola de Zorro (Mijo)	Ambrosia	Hierba de granero
10	1-Aliloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	0,56	0	0	0	0	0	0	9BC	0	4BC	0	6BC	3BC
		1,12	0	0	0	0	0	0	10D	0	8BC	7BC	9BC	8BC
		2,24	0	0	0	3BC	0	0	4BC	10D	5BC	8.5BC	9.5BC	9BC
20	1-Isopropoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina	0,56	0	0	0	0	0	0	8BC	2C	2BC	0	6BC	0
		1,12	0	0	0	0	0	0	10D	2C	2BC	2S	9BC	4BC
		2,24	2SC	0	0	0	0	0	10D	-	6BC	8.5BC	9.5BC	9BC
20	1-(Alilcarbamoiloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina)	0,56	0	0	0	0	0	0	8BC	4BC	0	2S	6BC	0
		1,12	0	0	0	2BC	0	0	10D	10D	2BC	4BC	8BC	6BC
		2,24	0	5BC	5BC	6BC	2C	2SC	5BC	10D	10D	5BC	8BC	10D
20	1-Octanoiloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.	0,56	0	0	0	0	0	0	7BC	-	0	0	5BC	0
		1,12	0	3C	5BC	3SB	0	0	2C	10D	-	4BC	9BC	6BC
		2,24	3SC	7BC	7BC	5BC	0	4SC	7BC	10D	10D	9BC	8BC	9.5BC

389343

21



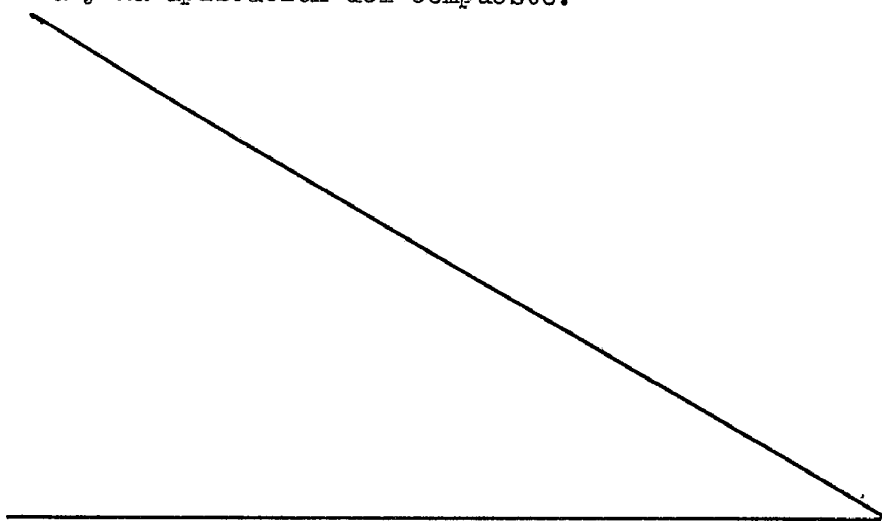
TABLA V (continuación)

Compuesto	Kgs/Ha	Maiz	Algodón	Soja	Arroz	Cacahuete	Maiz	Soja	Ipomea	Cadillo	Hoja aterciopelada	Cola de Zorro (Mijo)	Ambrosía	Hierba de granero
1-(2-Metoxi-3,6-dicloro- benzoxilo)-6-cloro-2- (trifluorometil)-1H- imidazo(4,5-b)piridina.	0,56	0	3F	7F	6F	6F	0	8F	7F	10D	2F	2S	8F	5FS
	1,12	2S	5F	10D	8F	10D	0	10D	8F	-	8F	3SF	10D	4FS
	2,24	4S	9F	10D	9F	9F	1S	10D	10D	10D	10D	4SF	10D	5FS
1-(Metilcarbamoiloxi)- 6-cloro-2-(trifluoro- metil)-1H-imidazo(4,5-b) piridina	0,56	0	0	0	0	0	0	0	10D	-	4BC	2BC	9BC	5BC
	1,12	2SC	3SC	4BC	4BC	0	1SC	3BC	10D	10D	7BC	8BC	10D	4BC
	2,24	4SC	8BC	10D	6BC	0	5SC	10D	10D	10D	10D	10D	10D	10D
1-Etoxi-2,6-bis(trifluoro- metil)-1H-imidazo(4,5-b) piridina	0,56	0	0	0	0	0	0	0	7BC	-	0	0	0	0
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	10D	-	2BC	0	7BC	2S
	2,24	3SC	2SC	4BC	2BC	0	5SC	8BC	10D	10D	4BC	9BC	9BC	3S
Control =		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control =		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

389343



5 Se evaluó también el compuesto 1-metoxi-  
6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina,  
bajo condiciones de campo. El compuesto se formuló por  
los procedimientos convencionales y se aplicó como pul-  
verización superficial a capas sembradas con maíz y es-  
pecies de hierbas dañinas seleccionadas. Las evaluacio-  
nes se efectuaron en un clima sub-tropical; no hubo llu-  
via durante los primeros siete días siguientes a la  
aplicación, y se aplicaron 12,7 mm de irrigación con  
10 rociador. Se hicieron observaciones periódicamente para  
apreciar el brote, el daño al maíz y el control de las  
hierbas dañinas. Los resultados fueron los expresados  
en la tabla siguiente, con la fecha de observación ex-  
presada como el número de días desde el día de la siem-  
bra y la aplicación del compuesto.  
15



11-3-74.

TABLA VI

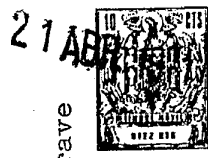
10 Compuesto	Proporción (Kgs/Ha)		Brote a					Daño al cultivo					Represión de hierbas dañinas en tanto por ciento. -Todas las observaciones el día 17-				
	1	2	Día 5	Día 7	Día 11	Día 11	Día 17	Día 38	Cardo	Malva de Venecia	Verdolaga comun	Ipomea	Cola de zorro(Mijo)	Hierba mora	Pie de Anada		
1-Metoxi-6-cloro-2-(trifluorometil) 1-H-imidazo,(4,5-b) piridina	1,12	1,68	97	90	89	89	0.0	0.0	98	90	100	89	98	100	100		
	2,24	3,36	72	89	87	95	0.0	0.0	99	97	100	100	99	100	100		
	4,48	100+	96	100	98	98	0.3	1.7	100	100	100	96	100	100	100		
Control =	0	100	100	100	100	100	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0	0		
	(16) <sup>b</sup>	(23)	(24)	(158) <sup>d</sup>	(60,5)	(41)	(54)	(265)	(28)	(44)							

a Brote expresado como tanto por ciento del control.

b Número de plantas de maiz brotadas, por metro de hilera.

c Daño al cultivo en una escala de 0 a 10, donde 0 = Sin daño, 1-3=ligero, 4-6=moderado, 7-9= grave y 10 = muerte de todas las plantas.

d Hierbas dañinas/metro cuadrado, basado en 5 cuentas por metro/cuadrado, por trozo de terreno.



389343



21 ABR

Los siguientes ejemplos ilustran la presente Inven-  
ción y permitirán a los expertos en la técnica, practicar  
la misma.

5 EJEMPLO 1: 5-CLORO-3- NITRO-2-(TRIFLUORDACETAMIDO)PIRIDINA

Se calentó a reflujo durante 24 horas, una mezcla  
de 5-cloro-3-nitro-2-aminopiridina (5,0 gramos) y exceso  
de anhídrido trifluoroacético. La cromatografía en capa  
delgada mostró que no había tenido lugar la reacción. Se  
añadió entonces piridina (2,0 ml). Después de 15 minutos  
la solución solidificó. El producto se disolvió en cloro-  
formo, se lavó dos veces con agua, y el cloroformo se eva-  
poró en vacío. El residuo de producto resultante se recrís-  
talizó en una mezcla de benceno y éter de petróleo ali-  
fático; P.F. 104-105°C; rendimiento 6,0 g.

Análisis, Calculado: C, 31,20; H, 1,12; N, 15,59.

Encontrado: C, 32,20; H, 1,44; N, 15,83.

EJEMPLO 2: 5-CLORO-3-NITRO-2-(TRIFLUOROACETAMIDO) PIRIDINA

20 El compuesto del Ejemplo 1 fué sintetizado también  
disolviendo la 5-cloro-3-nitro-2-aminopiridina (5,0 gramos)  
en una cantidad mínima de ácido trifluoroacético caliente  
y añadiendo después 1,5 equivalentes de anhídrido trifluo-  
roacético y 0,5 mililitros de piridina, y calentando a  
25 reflujo durante una hora, aproximadamente. La mezcla  
reaccionante se vertió después sobre hielo para precipitar  
el compuesto 5-cloro-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)piri-  
dina, que se separó, se disolvió en cloroformo y se lavó  
dos veces con agua. Después de ésto, la solución se agitó  
con carbono activado, se filtró y se eliminó el cloroformo

389343



21 ABR 1971

en vacío, obteniéndose un producto purificado. Se recristalizó después en éter de petróleo de bajo punto de ebullición (40-50°C); P.F. 104-105°C.

5 EJEMPLO 3: 5-(TRIFLUOROMETIL)-3-NITRO-2-(TRIFLUOROACETAMIDO)PIRIDINA.

Se mezcló 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-aminopiridina (2,0 gramos) con 10 mililitros de piridina y se añadió 1 ml de anhídrido trifluoroacético, con enfriamiento. Después de 30 minutos, la mezcla reaccionante se calentó a 100°C y se mantuvo el calentamiento durante 10 minutos. La mezcla reaccionante se vertió después en hielo y ácido clorhídrico (de una concentración de 50 gramos de hielo por 10 mililitros de ácido clorhídrico). La mezcla reaccionante se filtró después y el residuo resultante, la 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)piridina deseada, se tomó con cloroformo, se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose un producto purificado. Después se recristalizó en benceno; P.F. 68-70°C.

20 EJEMPLO 4: 5-(METILSULFONIL)-3-NITRO-2-(TRIFLUORDACETAMIDO)PIRIDINA.

Se mezcló 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina (2,0 gramos) con 15 mililitros de anhídrido trifluoroacético y 4 mililitros de piridina. La mezcla resultante se agitó a reflujo hasta que la mezcla de reacción cambió de color, del gris al pardo oscuro, y comenzó a solidificar. Se añadieron después otros 10 mililitros del anhídrido trifluoroacético y la mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante otra hora. El anhídrido en exceso se eliminó

389343



27 ABR 1971

después por evaporación, obteniéndose la 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)piridina deseada. Se disolvió en cloroformo, se lavó una vez con agua, y se secó sobre sulfato magnésico; se eliminó después el cloroformo por evaporación, y el producto resultante se recristalizó en benceno/acetona; P.F. 159-161°C.

Análisis, Calculado : C, 30,67; H, 1,93; N, 13,42.

Encontrado : C, 30,73; H, 2,00; N, 13,58.

10 EJEMPLO 5: 1-HIDROXI-2,6-BIS(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO (4,5-b) PIRIDINA.

Se calentaron en un baño de vapor durante dos horas, 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-aminopiridina (10,0 gramos) en anhídrido trifluoroacético (10 ml) y piridina (20 ml).

15 Los disolventes se evaporaron después en un evaporador rotatorio a 100°C durante una hora, y el residuo se tomó con acetato de etilo y se hidrogenó sobre 2,0 g de paladio sobre carbono al 5%. La mezcla reaccionante se filtró después, se evaporó y se tomó con etanol; seguidamente se lavó la mezcla con ácido clorhídrico al 10 por ciento, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó. El producto resultante, 1-hidroxi-2,6-bis(trifluorometil)-1H-imidazo (4,5-b)-piridina, se recristalizó en acetona; P.F. 239-240°C.

20 Análisis, Calculado : C, 35,44. H, 1,15; N, 15,50; F, 42,05.

25 Encontrado : C, 35,40; H, 1,43; N, 15,28; F, 42,32.

EJEMPLO 6: 6-CLORO-1-HIDROXI-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO (4,5-b)PIRIDINA.

Se hidrogenó 5-cloro-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)

389343



5 piridina (2,0 gramos) con dos moles de hidrógeno, en etanol que contenía 0,5 gramo de paladio sobre carbón al 5%. La mezcla reaccionante resultante se filtró y se evaporó para separar el compuesto 6-cloro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina deseado, que después de recrystalizar en benceno fundió a 268-270°C.

Análisis, Calculado : C, 35,39; H, 127; N, 17,69

Encontrado: C, 35,59; H, 145; N, 17,77.

10 EJEMPLO 7: 6-CLORO-1-HIDROXI-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO(4,5-b) PIRIDINA.

Se mezclaron en 20 mililitros de ácido acético, 5-cloro-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)piridina (2,7 gramos), cloruro estannoso anhidro (3,8 gramos), y 4,0 mililitros de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se enfrió a 15 temperaturas de 0-10°C y se mantuvo durante 15 minutos. Se añadió después agua (50 mililitros) a la mezcla reaccionante y precipitó el producto 6-cloro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)imidazo-1H-(4,5-b) piridina, deseado. Se separó y 20 secó. El rendimiento fué de 1,3 gramos, 55 por ciento. El producto así obtenido fundió a 264-266°C.

EJEMPLO 8: SAL DE TRIETILAMINA DE LA 6-CLORO-1-HIDROXI-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO(4,5-b)PIRIDINA.

25 6-Cloro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina (1 gramo) se mezcló con 15 mililitros de tetrahidrofurano, y se añadieron 0,7 mililitros de trietilamina. La mezcla reaccionante se evaporó y se mantuvo después en un desecador de vacío durante la noche, obteniéndose la sal de trietilamina de la 6-cloro-1-hidroxi-2-

389343 21 ABR 1971



(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina. El compuesto se sometió a análisis de RMN (en óxido de deuterio); el análisis mostró un triplete centrado a 82 cps (9H); un cuartete centrado a 196 cps (6H); un doblete acoplado en meta a 400 cps (1H); y un segundo doblete acoplado en meta centrado a 503 cps (1H).

EJEMPLO 9: SAL DE BENCILAMINA DE LA 6-CLORO-1-HIDROXI-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO(4,5-b) PIRIDINA.

Se mezcló con 15 mililitros de acetato de etilo, 6-cloro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina (1,4 gramos). La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron gota a gota 0,6 mililitros de bencilamina. La mezcla se calentó a reflujo durante otros 30 minutos, se enfrió y filtró, obteniéndose la sal de bencilamina de la 6-cloro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina deseada; P.F. 200-202°C. El análisis de RMN en sulfóxido de hexadeuterodimetilo mostró un máximo a 236 cps (2H); un máximo a 437 cps (5H); dos dobletes acoplados en meta a 462 cps (1H), el otro a 500 cps (1H); y un máximo amplio a 474 cps (3H).

Análisis, Calculado : C, 48,75; H, 3,51; N, 16,25.

Encontrado : C, 48,52; H, 3,72; N, 16,07.

EJEMPLOS 10-29

Se preparan otros productos de la presente Invención conforme a los procedimientos y enseñanzas anteriores. Como representativos de tales otros productos se incluyen los siguientes :

Se hace reaccionar 3,5-dinitro-2-aminopiridina con

389343 21 AB



anhidrido difluoroacético obteniéndose la 3,5-dinitro-2-(difluoroacetamido)piridina, que a su vez se hidrogena en presencia de platino, obteniéndose la 6-nitro-1-hidroxi-2-(difluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

5 Se trata 5-bromo-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido clorodifluoroacético obteniéndose la 5-bromo-3-nitro-2-(clorodifluoroacetamido)piridina, que por hidrogenación en presencia de paladio sobre sulfato de bario, dá lugar a la 6-bromo-1-hidroxi-2-(clorodifluorometil)-1H-imidazo  
10 (4,5-b) piridina.

Se hace reaccionar 5-etilsulfonil-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido trifluoroacético obteniéndose la 5-etilsulfonil-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)piridina, que por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono  
15 produce la 6-etilsulfonil-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo (4,5-b)piridina.

Se trata 5-cloro-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido pentafluoropropiónico obteniéndose la 5-cloro,3-nitro-2-pentafluoropropionamido) piridina, que cuando se  
20 hidrogena en presencia de paladio sobre carbono produce la 6-cloro-1-hidroxi-2-(pentafluoroetil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina; P.F. 240-242°C.

Se hace reaccionar 5-(clorodifluorometil)-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido heptafluorobutírico para obtener la 5-(clorodifluorometil)-3-nitro-2-(heptafluorobuti  
25 ramido)piridina, que por hidrogenación en presencia de paladio sobre sulfato cálcico, proporciona la 6-(clorodifluorometil)-1-hidroxi-2-(heptafluoropropil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

Se hace reaccionar 5-(n-butilsulfonil)-3-nitro-2-



aminopiridina con anhídrido trifluoroacético para obtener 5-(n-butilsulfonil)-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)piridina, que por hidrogenación en presencia de platino da lugar a la 6-(n-butilsulfonil)-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

Se hace reaccionar 5-(difluorometil)-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido difluoroacético para obtener 5-(difluorometil)-3-nitro-2-(difluoroacetamido)piridina, que cuando se hidrogena en presencia de paladio sobre sulfato bórico proporciona la 2,6-bis(difluorometil)-1-hidroxi-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

Se hace reaccionar 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido trifluoroacético para obtener 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-(trifluoroacetamido)piridina que cuando se hidrogena produce 6-(metilsulfonil)-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina, P.F. 265-268°C.

Análisis, Calculado : C, 34,17; H, 2,15; N, 14,94.

Encontrado : C, 34,27; H, 2,37; N, 15,07.

Se hace reaccionar 5-cloro-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido heptafluorobutírico obteniéndose la 5-cloro-3-nitro-2-(heptafluorobutiramido)piridina, que cuando se hidrogena proporciona la 6-cloro-1-hidroxi-2-(heptafluoro-n-propil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

Se hace reaccionar 5-cloro-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido 2,2-difluoropropiónico obteniéndose la 5-cloro-3-nitro-2-(2,2-difluoropropionamido)piridina, que por hidrogenación en presencia de paladio sobre sulfato cálcico proporciona la 6-cloro-1-hidroxi-2-(1,1-difluoroetil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

Se hace reaccionar 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-amino

389343

21 ABR 1947



5 piridina con anhídrido 2,2-difluoro-3-bromopropiónico  
obteniéndose la 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-(2,2-difluoro  
-3-bromopropionamido)piridina, que por hidrogenación en  
presencia de platino proporciona la 6-(trifluorometil)-1-  
hidroxi-2-(1,1-difluoro-2-bromoetil)-1H-imidazo(4,5-b)pi-  
ridina.

10 Se hace reaccionar 5-yodo-3-nitro-2-aminopiridina  
con anhídrido 2,2-difluorobutírico obteniéndose la 5-yodo-  
-3-nitro-2-(2,2-difluorobutiramido)piridina, que cuando se  
hidrogena en presencia de paladio sobre sulfato de bario  
produce la 6-yodo-1-hidroxi-2-(1,1-difluoro-n-propil)-1H-  
-imidazo(4,5-b)-piridina.

15 Se hace reaccionar 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-amino-  
piridina con anhídrido 2,2-difluoro-3,4-diclorobutírico  
obteniéndose la 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-(2,2-difluoro-  
-3,4-diclorobutiramido)piridina que cuando se hidrogena  
produce la 6-(metilsulfonil)-1-hidroxi-2-1,1-difluoro-2,3-  
-dicloro-n-propil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

20 Se hace reaccionar 5-fluoro-3-nitro-2-aminopiridina  
con anhídrido 2,2,3-trifluoropropiónico, obteniéndose la  
5-fluoro-3-nitro-2-(2,2,3-trifluoropropionamido)piridina  
que por hidrogenación con paladio sobre carbono produce la  
6-fluoro-1-hidroxi-2-(1,1,2-trifluoroetil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.

25 Se hace reaccionar 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-amino  
piridina con anhídrido 2,2-difluoro-4-iodobutírico obte-  
niéndose la 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-(2,2-difluoro-4-  
yodobutiramido)piridina, que por hidrogenación produce la  
6-(trifluorometil)-1-hidroxi-2-(1,1-difluoro-3-yodo-n-pro-  
pil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

389343

21 ABR 1971



Se hace reaccionar 5-cloro-3-nitro-2-aminopiridina con anhídrido pentafluorooctanoico obteniéndose la 5-cloro-3-nitro-2-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-pentafluorooctanamido)perfluoro-n-heptil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina. Este compuesto se hace reaccionar con dimetilamina para obtener su sal de dimetilamina.

Se hace reaccionar la 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-aminopiridina con cloruro de perfluorobutirilo obteniéndose la 5-(trifluorometil)-3-nitro-2-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutiramido)piridina, que cuando se hidrogena produce la 6-(trifluorometil)-1-hidroxi-2-(perfluoro-n-propil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

Se hace reaccionar la 6-(clorodifluorometil)-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina con piridina, obteniéndose su sal de piridina.

La 6-(metilsulfonil)-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina, en solución acuosa diluida de hidróxido sódico, forma su sal sódica en solución.

Se hace reaccionar la 6-nitro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina con una solución acuosa de carbonato cálcico, obteniéndose su sal cálcica.

EJEMPLO 30 : 1-METOXI-6-CLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO(4,5-b)PIRIDINA.

Se mezclaron 1-hidroxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina (5 gramos), 80 mililitros de acetona, 5 mililitros de yoduro de metilo y 10 gramos de carbonato potásico anhidro. Se calentó y se mantuvo a reflujo, con agitación durante doce horas. La mezcla reaccionante se filtró después, se evaporó y se separó por elu-

389343

21A



ción en una columna de sílice, con éter dietílico, obtenien  
dose el producto 1-metoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-  
-imidazo(4,5-b)piridina deseado. Se recristalizó en éter  
de petróleo (punto de ebullición 60-80°C). El producto así  
5 obtenido fundió a 91-92°C.

Análisis, Calculado : C, 38,20; H, 1,99; N, 16,70.

Encontrado: C, 37,92; H, 2,32; N, 16,75.

10 EJEMPLO 31 : 1-BENCILOXI-6-CLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-  
IMIDAZO(4,5-b) PIRIDINA.

Se mezclaron 1-hidroxi-6-cloro-2-(trifluorometil)  
-1H-imidazo(4,5-b) piridina (5 gramos), 10 mililitros de  
bromuro de bencilo, 20 gramos de carbonato potásico anhi-  
dro, y 100 mililitros de etanol. Se calentó a reflujo y  
15 se mantuvo el reflujo durante una hora. La mezcla reaccio-  
nante se filtró después, se evaporó en vacío y se extrajo  
con éter dietílico. Se filtró el extracto y se evaporó en  
vacío, obteniéndose un aceite oscuro que cristalizó deján-  
dole estar, en la 1-benciloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-  
20 1H-imidazo(4,5-b)piridina deseada. Se recristalizó en una  
mezcla de acetona y éter de petróleo de punto de ebulli-  
ción 60-80°C; P.F. 107-109°C.

Análisis, Calculado : C, 51,31; H, 2,77; N, 12,82.

Encontrado : C, 51,54; H, 2,62; N, 13,12.

25 EJEMPLO 321-ACETOXI-6-CLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO  
(4,5-b) PIRIDINA.

Se mezclaron con agitación, a 25°C, durante quince  
minutos, 1-hidroxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina (5 gramos), 25 mililitros de anhídrido

389343



5 acético y 0,1 mililitros de ácido sulfúrico. La mezcla reaccionante se calentó después a reflujo y se mantuvo a reflujo durante media hora; se vertió en hielo, agitando, se agitó durante diez minutos y se filtró. La filtración proporcionó la 1-acetoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina deseada, en forma de sólido. Se tomó con éter, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó el éter. El producto fundió entonces a 103-104°C.

10 Análisis, Calculado : C, 38,65; H, 1,80; N, 15,02.  
Encontrado : C, 38,88; H, 1,92; N, 15,02.

EJEMPLO 33: 1-OCTANOILOXI-6-CLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-IMIDAZO(4,5-b) PIRIDINA.

15 A 1-hidroxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b) piridina (2,37 gramos) en 5 mililitros de piridina, se añadió cloruro de octanoílo (1,63 gramos). La adición se efectuó por porciones, agitando, y dio por resultado la precipitación de un sólido blanco. La mezcla reaccionante se dejó sobre un baño de vapor durante veinte minutos, después se vertió sobre HCl acuoso enfriado con hielo. Se separó un aceite y seguidamente cristalizó por agitación vigorosa. Este precipitado se separó por filtración, se disolvió en éter, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se eliminó  
20 el éter por evaporación en vacío. La sustancia se puri-

25 11-3-74.

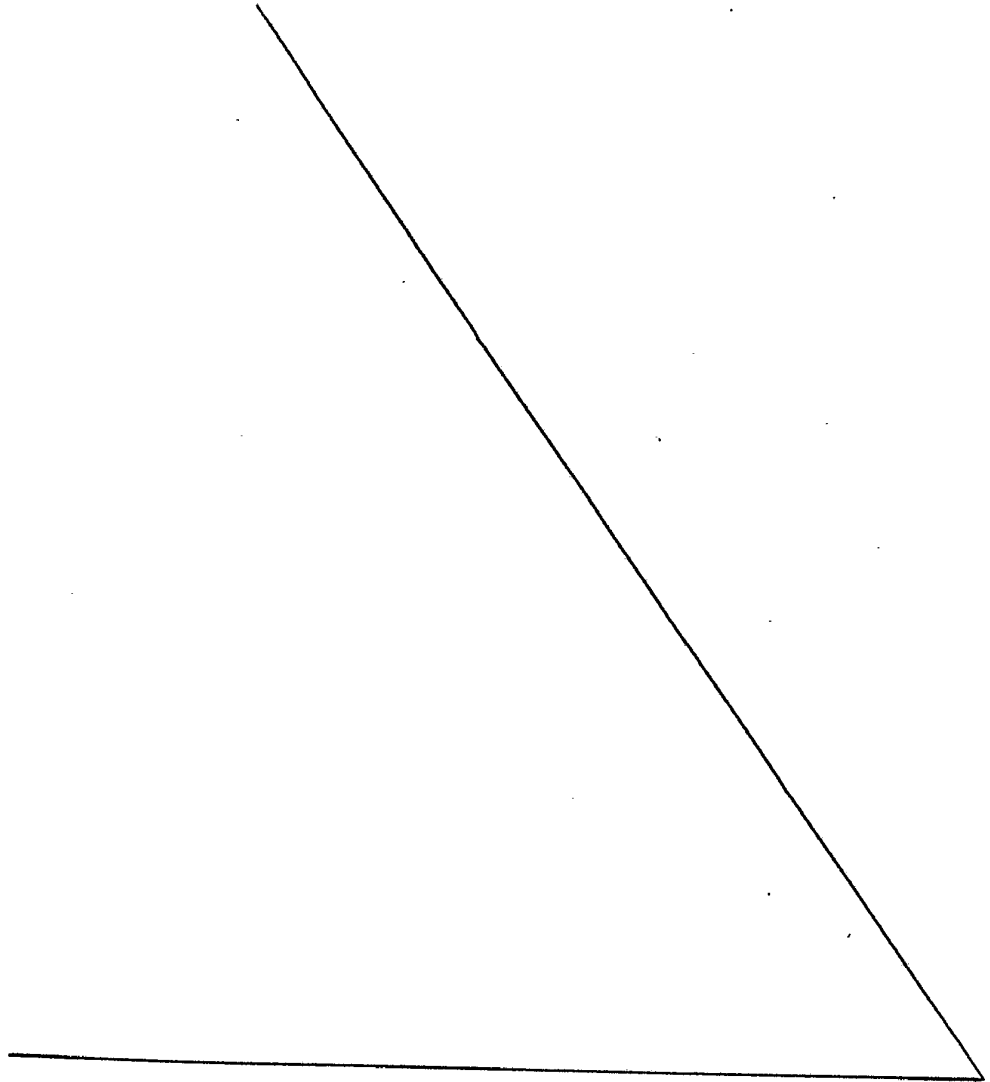
389343



ficó por destilación; P. F. 33,5-35,5°C.

Análisis. Calculado : C, 49,52; H, 4,71; N, 11,55.

Encontrado : C, 49,81; H, 4,93; N, 11,29.



11-3-74.



EJEMPLO 34 : 1-(ALILCARBAMOILOXI)-6-CLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)  
-1H-IMIDAZO (4,5-b)PIRIDINA.

Se disolvió 1-hidroxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-  
imidazo(4,5-b)piridina (4,6 gramos), en 10 mililitros de  
5 éter dietílico, se añadieron 2,4 mililitros de isocianato  
de alilo y la mezcla reaccionante se agitó a temperatura  
ambiente durante treinta y seis horas. La mezcla reaccionan  
te se filtró entonces obteniéndose 4,75 gramos de un polvo  
blanco, la 1-(alilcarbamoiloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)  
10 -1H-imidazo-(4,5-b)piridina deseada. Se obtuvo una porción  
adicional del producto evaporado el filtrado. Los productos,  
reunidos, se recrystalizaron en una mezcla de éter dietí-  
lico y éter de petróleo de punto de ebullición 60-80°C.,  
P.F. aproximadamente 210°C.

15 Análisis, Calculado : C, 41,20; H, 2,51; N, 17,47;  
Encontrado: C, 41,42; H, 2,51; N, 17,25.

EJEMPLO 35 : 1-(METILSULFONILOXI)-6-CLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)  
-1H-IMIDAZO (4,5-b)PIRIDINA

20 Se enfrió a 5°C, con agitación, 1-hidroxi-6-cloro-  
-2-(trifluorometil).-1H-imidazo(4,5-b)piridina (5 gramos  
en 15 mililitros de piridina se añadió cloruro de metil-  
sulfonilo (5 mililitros) en porciones de 1 mililitro, man-  
teniendo la temperatura en unos 5°C. Una vez terminada la  
25 adición, la mezcla reaccionante se agitó durante dos horas  
a 5-10°C, se vertió después en 30 gramos de hielo y 20 mi-  
lilitros de ácido clorhídrico concentrado. Precipitó el  
producto 1-(metilsulfoniloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)  
-1H-imidazo(4,5-b)piridina deseado, que se separó por fil-  
tración y lavó con agua. El producto lavado se tomó con

389343

21 APR



éter dietílico con un indicio de acetona, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó el disolvente bajo vacío.

El producto así obtenido fundió a 136,7°C.

Análisis, Calculado : C, 30,44; H, 1,60; N, 13,31

5

Encontrado : C, 30,48; H, 1,83; N, 13,00.

EJEMPLOS 36-70:

Otros compuestos representativos en que R<sup>3</sup> es distinto de hidrógeno, preparados según el procedimiento de la Invención, incluyen los siguientes:

10

1-aliloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina,

$n_D^{23,5}$  1,5204.

15

1-isopropoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina,

P.F., 49-51°C.

1-etoxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina,

$n_D^{25}$  1,5082.

20

1-(metilcarbamoiloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina. P.F. 267°C.

1-(2-metoxi-3,6-diclorobenzoiloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina. P.F. 148-149°C.

25

1-etoxi-2,6-bis(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)-piridina,

$n_D^{25}$  1,5100.

1-metoxi-6-nitro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

1-n-octiloxi-6-(metilsulfonyl)-2-(heptafluoro-n-propil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

389343 21 ABR 1971



- 1-n-butoxi-6-fluor-2-(1,1-difluoroetil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-fenetoxi-2,6-bis(clorodifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 5 1-viniloxi-2,6-bis(difluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-(dimetilcarbamoiloxi)-6-bromo-2-(perfluoro-n-hexil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-metacriloiloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 10 1-lauroiloxi-2,6-bis(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-(2,4-diclorofenoxiacetoxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-Benzoiloxi-2,6-bis(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 15 1-(fenilacetoxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-(3-fenilpropioniloxi)-6-(metilsulfonil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 20 1-cinamoiloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1(3-(2,4,5-triclorofenoxi)propioniloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-ciclohexiloxi-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 25 1-(fenilsulfoniloxi)-2,6-bis(difluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-(bencilsulfoniloxi)-6-cloro-2-(difluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-(ciclohexilsulfoniloxi)-6-nitro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

389343 21 ABR 1971



- 1-((p-clorofenil)sulfoniloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)  
-1H-imidazo (4,5-b)piridina.
- 1-(2-buteniloxi)-6-(isopropilsulfonil)-2-(1,1-difluoro-3-  
cloropropil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 5 1-(6-octeniloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.
- 1-(9-hexadecenoiloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.
- 1-(isopropiltiocarbamoiloxi)-6-cloro-2-(pentafluoroetil)  
10 -1H-imidazo (4,5-b)piridina.
- 1-(3-amino-2,5-diclorobenzoiloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)  
-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-(2,5-dicloro-3-nitrobenzoiloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)  
-1H-imidaz(4,5-b) piridina.
- 15 1-(2-(4-cloro-o-toliloxi)acetoxi)-2,6-bis(trifluorometil)  
-1H-imidazo-(4,5-b)piridina.
- 1-(tetrahidro-2-piraniiloxi)-6-cloro-2-(trifluorometil)-1H-  
imidazo(4,5-b)piridina.
- 1-metoxi-2,6-bis(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina.
- 20 1-(metilcarbamoiloxi)-2,6-bis(trifluorometil)-1H-imidazo  
(4,5-b)piridina.

El ejemplo siguiente ilustra la preparación de los  
compuestos de 5(alcohilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

25 EJEMPLO 71: 5-(METILSULFONIL)-3-NITRO-2-AMINOPIRIDINA

Se añadió 5-cloro-2-nitropiridina (8,0 gramos) a una  
solución de 2,5 gramos de metanotiolato sódico en 100 mili -  
litros de etanol, a una temperatura de 0°C, a cuya solu-  
ción se añadió, en porciones, exceso de metanotiolato só-  
dico. La mezcla reaccionante que resultó se calentó des-

389343

21 ABR. 1971



pués a reflujo y se mantuvo el reflujo durante 15 horas  
agitando constantemente. Al cabo de las 15 horas, la mez-  
cla reaccionante se filtró y concentró a 75 mililitros. Se  
dejó enfriar después la mezcla reaccionante y se filtró de  
5 nuevo, obteniéndose la 5-(metiltio)-2-nitropiridina; se  
recristalizó en etanol; P.F. 100,5- 102,5°C.

A 3,4 gramos de la 5-(metiltio)-2-nitropiridina en  
50 mililitros de ácido acético glacial, se añadieron 23,8  
gramos de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reac-  
10 ción resultante se agitó durante 60 horas a 25°C, después  
se vertió en hielo, y se filtró para separar el producto  
5-(metilsulfonil)-2-nitropiridina deseado, que, después  
de recristalizar en etanol/acetona, fundió a 165-167°C.

La cantidad total de 5-(metilsulfonil)-2-nitropirina  
15 (3,2 gramos) se disolvió en unos 100 mililitros de acetona  
y se añadió una cucharadita de pasta de níquel Reney en  
etanol. Se agitó entonces la mezcla en un hidrogenador de  
Parr durante 15 horas a 4,22 Kg/cm<sup>2</sup>. Después de ésto, se  
filtró la mezcla y se evaporó el disolvente, obteniéndose  
20 el producto 5-(metilsulfonil)-2-aminopiridina deseado. Se  
mezcló con agua caliente que contenía algo de carbon ve-  
getal, se filtró y la mezcla se enfrió entonces a 25°C.  
El sólido resultante se cristalizó en benceno/acetona.  
P.F. 132-134°C.

25 Se disolvió 5-(metilsulfonil)-2-aminopiridina (1,0  
gramos) en 10 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y  
se añadieron gota a gota, con agitación, 2,0 mililitros  
de ácido nítrico fumante. La mezcla reaccionante que re-  
sultó, se agitó otros 10 minutos, se calentó en un baño  
de vapor de agua durante 10 minutos y se dejó con agita-

21 ABR 1971

ción, a 25°C, durante 15 horas. Se vertió después la mezcla reaccionante sobre hielo, con agitación. Tuvo lugar la precipitación, y la mezcla se filtró para separar la 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-hidroxipiridina; se lavó con agua y se  
5 recristalizó en etanol/acetona; P.F. 229-232°C.

Se mezcló 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-hidroxipiridina (2,0 gramos), con 25 mililitros de cloruro de tionilo y 1 mililitro de dimetilformamida, y la mezcla se calentó a  
10 reflujo durante 2 horas. La mezcla reaccionante se evaporó después para separar la 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-cloro-  
piridina. Se agitó con agua para separar los indicios de cloruro de tionilo y después se filtró y mezcló con 50 mililitros de hidróxido amónico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, se vertió después en agua  
15 de hielo para separar la 5-(metilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina. Se recristalizó en etanol/acetona; P.F. 239-241°C.

Análisis, Calculado : C, 33,19; H, 3,25; N, 19,35.

Encontrado : C, 33,32; H, 3,31; N, 19,18.

De manera semejante se preparan los otros compuestos  
20 de 5-(alcohilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina:

5-(etilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

5-(isopropilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

5-(n-propilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

5-(n-butilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

25 5-(isobutilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

5-(sec-butilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina, y

5-(terc-butilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

Intermedios en la preparación de estos compuestos, son los compuestos siguientes:

5-(etiltio)-2-nitropiridina.

389343

15



- 5-(n-butiltio)-2-nitropiridina.
- 5-(n-propilsulfonil)-2-nitropiridina.
- 5-(isobutilsulfonil)-2-aminopiridina.
- 5-(isopropilsulfonil)-3-nitro-2-hidroxipiridina.
- 5 5-(sec-butilsulfonil)-3-nitro-2-cloropiridina.
- 5-(etilsulfonil)-3-nitro-2-cloropiridina.
- 5-(terc-butilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.
- 5-(etilsulfonil)-3-nitro-2-aminopiridina.

11-3-74.

3-10-75

389343

26

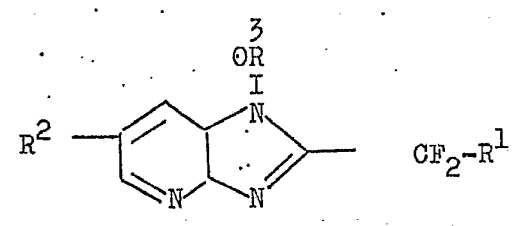


Esta solicitud que corresponde a la presentada en  
 Estados Unidos de América el 20 de Marzo de 1970 nº 21.535  
 y 21 de Diciembre de 1970 Nº 100.410, se acoge a los bene-  
 ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
 Industrial.

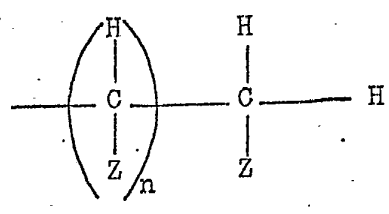
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presen-  
 tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
 Invención en España, por VEINTE años son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar compuestos de  
 1-sustituída 2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b)  
 piridina, caracterizados por la fórmula I



en la que R<sup>1</sup> representa hidrógeno, cloro, fluor, perfluoro-  
 alcoholilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un radical de fórmula :



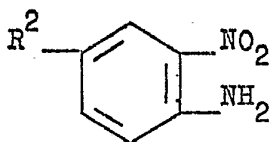
en la que cada Z representa, independientemente, hidrógeno  
 o halógeno y n representa 0 ó 1; R<sup>2</sup> representa halógeno,

12-4-71

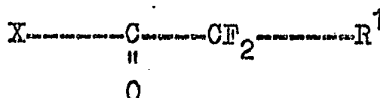
389343



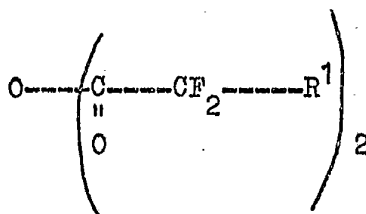
nitro,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$ , o alcoholo inferior-sulfonilo  
de  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; y  $\text{R}^3$  representa hidrógeno, metal alcalino o al-  
calino térreo, o amina orgánica que tiene una  $\text{K}_b$  del orden  
de  $10^{-5}$  ó mayor; que comprende hacer reaccionar una 5-sus-  
tituida 2-amino-3-nitropiridina, de fórmula



en la que  $\text{R}^2$  es como se ha definido anteriormente, con el  
haluro de difluoroalcanoilo de fórmula



o bien con el difluoroanhidrido de fórmula



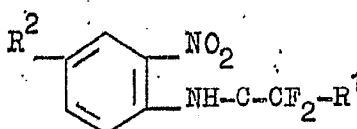
en donde X es halo y  $\text{R}^1$  es como se ha definido anterior -

389343

26



mente, para formar la 5-sustituída 3-nitro-2-(1,1-difluoroalcoholamido)piridina de fórmula



10 y reducir la 5-sustituída 3-nitro-2-(1,1-difluoroalcoholamido) piridina para obtener el compuesto de 6-sustituída 1-hidroxi-2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b)piridina deseado; y si se desea, convertir la 6-sustituída 1-hidroxi-2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b) piridina de la etapa 1, en la sal de metal alcalino, alcalino-térrico o de amina, en la que la amina es una amina orgánica que tiene una  $K_b$  del orden de  $10^{-5}$  ó mayor.

15

20 2.- El procedimiento de reivindicación 1 caracterizado por preparar los compuestos de piridina siguientes: 6-cloro-1-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina, 2,6-bis(trifluorometil)-1-hidroxi-1H-imidazo(4,5-b)piridina, 6-metilsulfonil)-hidroxi-2-(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina, 6-nitro-1-hidroxi(trifluorometil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina, ó 6-cloro-1-hidroxi-2-pentafluoroetil-1H-imidazo(4,5-b)piridina.

3.12.71

389343



3.- El procedimiento de la Reivindicación 1 que se caracteriza por mezclar, la 5-sustituída 3-nitro-2-aminopiridina y el agente de acilación, en presencia de una amina terciaria orgánica, y calentar la mezcla a una temperatura de 25-100°C, separar después la 5-sustituída -  
5 3-nitro-2-(1,1-difluoroalcoholamido)piridina y, después de ésto, reducir para obtener el producto deseado.

4.- El procedimiento de las Reivindicaciones 1 ó 3 que se caracteriza por poner la 5-sustituída 3-nitro-  
10 2-(1,1-difluoroalcoholamido)piridina en un líquido inerte, reducirla a temperaturas comprendidas entre 0° y 100°C en presencia de hidrógeno y un catalizador, y una pequeña - cantidad de ácido, y recoger los compuestos de 6-sustituída-1-hidroxi-2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo(4,5-b)pi-  
15 ridina deseados.

5.- Un procedimiento para preparar compuestos de 1-sustituída-2-(1,1-difluoroalcohol)-1H-imidazo (4,5-b)pi-  
ridina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 JUN. 1973

P.A.

MAL/3.12.71