

403910

PATENTE DE INVENCION

Ref: SC. 3770/3963/.Div.

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



Memoria Descriptiva

sobre:

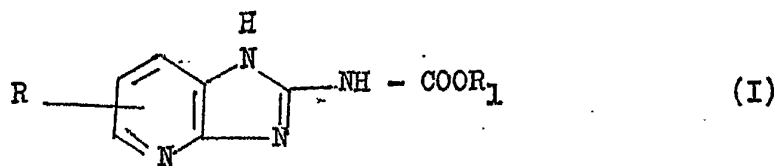
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IMIDAZO [4,5-b]

PIRIDINA.--

Solicitante RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.--

Int. Cl. ² C07D

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la imidazo [4,5-b] piridina de fórmula general:



403910



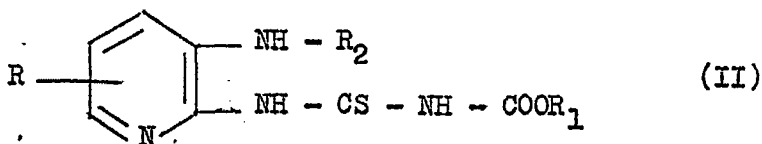
sus sales, y las composiciones que las contienen.

En la fórmula general (I), R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R₁ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5.

Según la invención, los productos de fórmula general (I) pueden prepararse: por ciclación de un derivado de la piridina de fórmula general:

10.



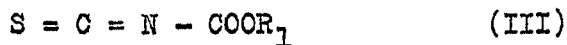
en la que R y R₁ se definen como precedentemente y R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical -CS-NH-COOR₁.

15.

Generalmente la ciclación se efectúa en medio ácido tal como el ácido acético en medio acuoso y en presencia de una sal de cobre, tal como el acetato de cobre, a la temperatura de reflujo del medio reaccional.

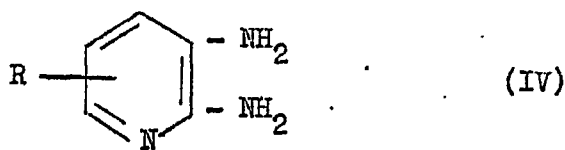
20.

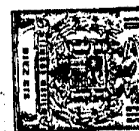
Los derivados de la piridina de fórmula general (II) pueden obtenerse por acción de una isotiocianato de fórmula general:



25.

en la que R₁ se define como precedentemente, sobre una diaminopiridina de fórmula general:





en la que R se define como precedentemente.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico a una temperatura próxima a 25°C.

5. Las piridinas de fórmula general (IV) pueden prepararse según el método de LAPIN y SLEZAK, J. Amer. Chem. Soc., 72, 2806 (1950) por reducción de las amino-2 nitro-3 piridinas correspondientes, que pueden prepararse a su vez según el método de PINO y ZEHRUNG, J. Amer. Chem. Soc. 77, 3154 (1955). Las piridinas de fórmula general (IV)
10. pueden prepararse igualmente según el método de GRABOYES y DAY, J. Amer. Chem. Soc., 79, 6421 (1957):

15. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de estas y a continuación descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición la de que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizabile.

20. Los nuevos productos según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos o en sales de amonio cuaternario.

25. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, éteres o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

30. Las sales de amonio cuaternario pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, even-



tualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente por ligero calentamiento.

Los nuevos productos de fórmula general (I) y sus sales presentan interesantes propiedades antihelmínticas asociadas a una baja toxicidad.

5.

Se han mostrado particularmente activos sobre las infestaciones experimentales de la rata con *Nippostrongylus muris* y con *Nematospiroides dubius* a dosis comprendidas entre 200 y 1000 mg/kg por vía oral y por administración.

10.

En el caso de perros infestados por *Ankylostoma caninum*, *Uncinaria stenocaphala*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Trichuris vulpis*, *Taenia* sp., *Dipylidium caninum* son activos por vía oral a dosis de 15 a 150 mg/kg.

15.

En el caso de ovejas infestadas por *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus axei*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Nematodirus battus*, *Dictyocaulus filaria* son activos por vía oral a dosis de 15 a 100 mg/kg.

20.

Generalmente, se efectúan dos administraciones con seis horas de intervalo.

In vitro, los productos se han mostrado activos sobre las larvas de estronglios digestivos del caballo.

25.

Los productos de fórmula general (I) para los cuales R representa un átomo de hidrógeno y R₁ representa un radical metilo o etilo constituyen una clase preferente de productos según la invención.

30.

Para el empleo en terapéutica veterinaria o humana, puede hacerse uso de los nuevos compuestos bien en estado de bases, bien en estado de sales de adición o de

403910

- 5 -



sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

- Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse las sales de ácidos minerales (tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) y orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinos, metileno bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

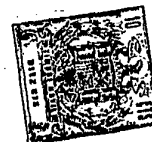
- Como ejemplos de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ésteres minerales u orgánicos tales como clor-, bromo-, o yodometilatos, -etilatos, alilatos, bencilatos, los metil- ó etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.

El ejemplo siguiente, dado a título no limitativo, muestra como la invención puede ponerse en práctica.

EJEMPLO 1

- Se calienta a 102°C durante 5 horas una suspensión de 2,26 g de (metoxicarbonil-3 tioureido)-2 amino-3 piridina y 2 g de acetato de cobre en 20 cm³ de agua y 20 cm³ de ácido acético. Se filtra la suspensión así obtenida y se alcaliniza el filtrado por adición de amoníaco (d=0,92) hasta pH = 8. Aparece un sólido que se separa por filtración y se lava por 3 veces 5 cm³ de agua destilada. Se obtienen de este modo 0,6 g de metoxicarbonilamino-2 imidazo [4,5-b] piridina que funde a 285-290°C.

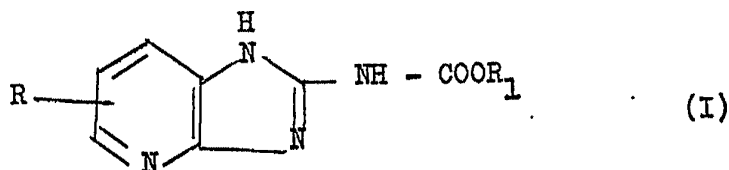
- Se pueden obtener 15,5 g de (metoxicarbonil-3 tioureido)-2 amino-3 piridina de partida, que se descompone



a 230°C, por acción de 15,2 g de isotiocianatoformiato de metilo sobre 28,4 g de diamino-2,3 piridina en 370 cm³ de acetonitrilo a 25°C.

N O T A

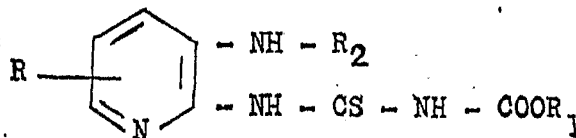
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También
10. se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Francia, con fecha y bajo los números siguientes: 21 de septiembre de 1970, nº 70.34.133 y, 25 de agosto de 1971, nº 71.30.825, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye
15. la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IMIDAZO [4,5-b] PIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1.- Procedimiento para la preparación de imidazo [4,5-b] piridina, de fórmula general:



25. en la que, R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₁ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se cicla un derivado de la piridina de fórmula general:
- 30.

403910

- 7 -



en la que R y R₁ se definen como precedentemente y R₂ re presenta un átomo de hidrógeno o un radical -CS-NH-COOR₁, y a continuación se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido o en una sal de amonio cuaternario.

5.

2^a.- Procedimiento para la preparación de imidazo [4,5-b] piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

15 JUN. 1972

RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
por el Encargado de Gestión Comercial

