

IV.

d. 9683.

322692



322692

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N
=====

a favor de

MERCK & CO. Inc. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada
en RAHWAY, New Jersey, (EE.UU.) 126 East Lincoln Avenue,

por :

"Procedimiento para preparar 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol".

====:oO:====

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

Esta invención se refiere en general a un procedimiento para preparar un 2-aril nitroimidazol. Más particularmente se refiere a la síntesis química de un 2-aril-4-nitroimidazol. Aún más particularmente, la invención hace referencia a un procedimiento para preparar



2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol, un intermediario en la preparación de 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol, que es un compuesto activo contra la histomoniasis y la tricomoniasis.

5 La histomoniasis es una enfermedad aviaria causada por el protozoo parásito Histomonas meleagridis. Esta dolencia, conocida también por enterohepatitis del pavo, constituye un grave problema económico en la industria pavicola. La infestación suele propagarse rápidamente en las bandadas de pavos, y a menudo se alcanzan índices elevados de mortalidad por su causa. Los compuestos disponibles hoy en el
10 comercio para tratar la enterohepatitis del pavo son algo beneficiosos, pero ninguno ha dado entera satisfacción, porque permiten el desarrollo de cepas resistentes del germen infectante, ó bien producen efectos secundarios molestos si las aves los ingieren en cantidad suficiente para combatir la enfermedad.

15 La enfermedad protozoaria tricomoniasis, ocasionada por el Trichomonas vaginalis, infesta ante todo la vagina humana, y es el agente causal de una forma muy fastidiosa y difundida de infestación vaginal, conocida como vaginitis por T.vaginalis. Los productos disponibles hasta ahora para tratar esta dolencia, como los empleados
20 contra la enterohepatitis, adolecen de ciertas limitaciones y desventajas.

Un objeto del presente invento es proporcionar un compuesto intermediario que tenga un alto grado de actividad antiprotozoaria. Otro objeto es proporcionar un procedimiento para preparar este compuesto. Otros objetos del invento se apreciarán por la siguiente descripción del mismo.
25

Debe entenderse que el nitroimidazol a que se hace referencia es un compuesto en los que el sustituto nitro está en las posiciones 4 ó 5 del núcleo de imidazol. El átomo de hidrógeno en un nitrógeno del anillo de imidazol se encuentra en equilibrio tautomérico, y el
30



resultado es un imidazol en el que las posiciones 4 y 5 son equivalentes. Por razones de conveniencia, este compuesto se designa aquí por un 4-nitroimidazol.

Una particularidad importante del presente invento concierne al modo de nitrar el 2-(4'-fluorofenil)-imidazol. Generalmente conviene la introducción selectiva de un nitrosustituto en la fracción imidazol, con eliminación sustancial de la nitración del radical arilo. Se ha comprobado que ciertos cuerpos reaccionantes y ciertas condiciones de reacción son deseables para nitrar el compuesto inicial del modo pferido.

Empleando como medio de reacción un ácido levialcanoico ó un anhídrido del mismo, como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico ó similares, se consigue regular en grado sorprendente la introducción del nitrosustituto en el anillo de imidazol.

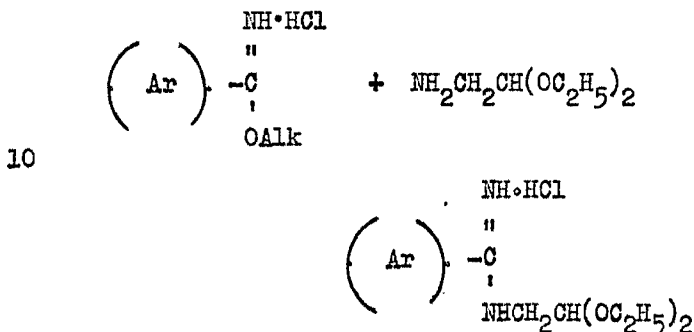
Las temperaturas de reacción al nitrar pueden variar entre una temperatura aproximada a la ordinaria y otra temperatura tan alta como la de reflujo de la mezcla ácida (hacia 150-160 °C). La reacción termina normalmente en menos de una hora, y a menudo se comprueba que basta un lapso de 20 a 30 minutos. La temperatura y el tiempo de reacción no son rigurosos, y sólo es conveniente en general calentar la mezcla reaccionante a fin de aumentar la rapidez de la reacción.

Se ha comprobado que los compuestos orgánicos más útiles como disolventes de nitración selectiva son ácido acético y anhídrido acético.

El 2-(4'-fluorofenil)-imidazol empleado como material de partida en el presente invento se puede preparar según métodos de síntesis ya conocidos en la bibliografía. Un método de preparación de tal compuesto comprende la reacción de un benzonitrilo apropiadamente sustituido, con un levialcanol y un ácido inorgánico enérgico. Esta



reacción se desarrolla con preferencia hacia 0-10 °C. El producto resultante, un clorhidrato de levialquilarilimida, se trata luego con un acetal de aminoacetaldehído en un disolvente adecuado, con preferencia un levialcoanol, como metanol, a temperaturas del orden comprendido entre 0 °C y la temperatura ordinaria. Esta reacción se puede representar, en general, por las siguientes fórmulas :



en las que Ar representa la fracción 4'-fluorofenil.

15 El tratamiento de la amidina resultante con un ácido, que puede ser inorgánico concentrado, y luego con una base, como hidróxido de metal levialcalino ó levialcalinotérreo, produce el 2-arilimidazol buscado.

20 El siguiente ejemplo se da solamente con fines de ilustración, sin ningún carácter de limitación.

E J E M P L O
=====

2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol

25 A 1 lt. de etanol saturado de cloruro de hidrógeno se añaden 75 g de p-fluorobenzonitrilo. La solución resultante se deja reposar durante la noche en un baño de hielo. Luego se evapora el etanol en vacío, y queda clorhidrato de etil-4-fluorobencimida.

30 A 10 g del iminoéster en 10 ml de metanol se añaden 6,65 g de dietilacetal de aminoacetaldehído en 10 ml de etanol. La solución resultante se tiene 24 horas en reposo a temperatura ambiente, y se



evapora luego en vacío. Se agrega a gotas ácido sulfúrico concentrado (14,5 g), agitando, al residuo oleoso, en un baño de hielo. La mezcla se templea poco a poco a temperatura ambiente, y se enfría bruscamen-
5 te sobre hielo e hidróxido sódico concentrado. La mezcla se extrae des-
pues con cloroformo, y se evapora. El residuo se disuelve en benceno
caliente, se trata con carbón vegetal, y se evapora hasta sequedad. El
residuo oleoso se disuelve en acetona, se trata con carbón vegetal, se
filtra aún templado, y se evapora hasta reducido volumen. A continua-
ción se añade benceno, se evapora, y el residuo, enfriado sobre hielo,
10 da cristales de 2-(4'-fluorofenil)-imidazol; p. fus. 196-198 °C.

Se añaden 6 g de 2-(1'-fluorofenil)-imidazol a 1,7 ml de áci-
do nítrico concentrado en 75 ml de anhídrido acético, en un baño de
hielo. La mezcla reaccionante se templea al vapor durante 30 minutos,
se vierte sobre hielo machacado, y se filtra el sólido resultante. La
15 recristalización en acetona-éter da 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimida-
zol; p.fus. 224-225 °C.

N O T A

=====

Se reivindica como objeto de esta patente :

20 1. - Procedimiento para preparar 2-(4'-fluorofenil)-4-nitro-
imidazol, que consiste en tratar 2-(4'-fluorofenil)-imidazol con ácido
nítrico concentrado y RCOOH ó $(\text{RCO})_2\text{O}$, donde R es levialquilo.

25 2. - Procedimiento para preparar 2-(4'-fluorofenil)-4-nitro-
imidazol, que consiste en tratar 2-(4'-fluorofenil)-imidazol, con áci-
do nítrico concentrado y ácido acético ó anhídrido acético.

3. - Procedimiento para preparar 2-(4'-fluorofenil)-4-nitro-
imidazol, que consiste en tratar 2-(4'-fluorofenil)-imidazol, con áci-
do nítrico fumante y anhídrido acético.

4. - Procedimiento para preparar 2-(4'-fluorofenil)-4-nitro-

322692

24



imidazol.

Esta memoria consta de seis páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

24 ENE. 1986

P. A.