

322693
~~326693~~

C. 9685.



1968

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 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol"

-----:OO:-----

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

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar imidazoles, y más particularmente 2-aril-5-nitroimidazoles 1-sustituidos. Más concretamente todavía, se refiere a un procedimiento para preparar 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol, que es un compuesto útil contra la histomoniasis y la tricomoniasis.



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 paviícola. 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 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.

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 contra la enterohepatitis, adolecen de ciertas limitaciones y desventajas.

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

Debe entenderse que el nitroimidazol no sustituido en el mencionado, 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol, es un compuesto en el 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 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.

El compuesto de este invento se sustituye en la posición 1 de



la fracción imidazol con un grupo metilo, metilando los imidazoles no
sustituídos en 1 con sulfato de dimetilo, sulfonatos de metilo, como
sulfonato de metilbenceno, sulfonato de metiletano y similares; y dia-
zometano. Se ha comprobado ahora que no puede prepararse 1-metil-2-(4'
5 -fluorofenil)-5-nitroimidazol en proporciones importantes, con los re-
activos mencionados, más que en un medio neutro ó ácido. Las reaccio-
nes de metilación con sulfato ó sulfonato de metilo se efectúan gene-
ralmente a temperaturas del orden de 100-200 °C, con disolvente ó sin
él.

10 Cuando se emplean disolventes en la metilación con sulfato
ó sulfonato de metilo, se prefiere inerte respecto a los cuerpos en
reacción. Ejemplos típicos de disolventes útiles para tales reaccio-
nes de alquilación son ácidos levialcanoicos, como ácido fórmico, áci-
do acético y similares, ó mezclas tales como la de ácido levialcanoico
15 y dimetilformamida, ó análogos.

Se ha descubierto también ahora que es posible preparar 1-
metil-2-(4'-fluorofenil)nitroimidazol en medio neutro empleando diazo-
metano como agente metilante. El reactivo se puede disolver en un di-
solvente orgánico inerte, como éter, por ejemplo, en éter dietílico,
20 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano ó similares; hidrocarburos, como
benceno, tolueno, xileno, etc.; hidrocarburos halogenados, como cloro-
formo ó análogos, y levialcanoles, como etanol, propanol ó similares.
El nitroimidazol se trata luego convenientemente con la solución obte-
nida, mejor a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ordinaria.

25 El siguiente ejemplo se da con fines simplemente ilustrati-
vos y sin ningún carácter limitativos.



E J E M P L O

=====

1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol

Se calientan juntos a 120 °C, durante treinta minutos, 143 mg (0,76 mmol) de 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol y 99 mg (0,79

5 mmol) de sulfato de metilo. La mezcla reaccionante se enfría, y se disuelve agitando con una mezcla de 3 ml de hidróxido sódico acuoso diluido y 3 ml de cloroformo. Se deseca la fase clorofórmica sobre sulfato sódico, se evapora hasta sequedad, y da 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol cristalino

10

N O T A

=====

Se reivindica como objeto de esta patente :

1. - Procedimiento para preparar 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol, el cual consiste en tratar 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol con sulfato de dimetilo ó sulfonato de metilo en un medio de reacción que tenga un pH menor de 8.
- 15 2. - Procedimiento para preparar 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol, el cual consiste en tratar 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol con sulfato de dimetilo a un pH menor de 8.
3. - Procedimiento para preparar 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol.

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

BARCELONA,

24 ENE. 1965

P. A.