

IV.

C. 9686.

328694

24 EN



322694

322694

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'-carboxamidofenil)-5-nitro-
imidazol".

-----:oOo:-----

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 pre-
parar imidazoles, y más particularmente 2-aril-5-nitroimidazoles 1-sus-
tituidos. Más concretamente, se refiere a un procedimiento para prepa-
rar 1-metil-2-(4'-carboxamidofenil)-5-nitroimidazol, que es un compues-



to útil contra la histomoniasis y la tricomoniasis.

La histomoniasis es una enfermedad aviaria causada por el protozoo parásito Histomonas maelagridis. 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 t desventajas.

Un objeto del presente invento es proporcionar un nuevo compuesto químico con un alto grado de actividad antiprotozoaria. Otro objeto más 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 1 aquí mencionado 2(4'-carboxamidofenil)-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 conve-



niencia, 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 el imidazol 1-sustituido con sulfato de dimetilo, sulfonatos de metilo, como sulfonato de metilbenceno, sulfonato de metiletano y similares, y diazometano. Se ha comprobado ahora que no pueden prepararse 1-metil-2-(4'-carboxamidofenil)-5-nitroimidazol en proporciones importantes, con los reactivos mencionados, más que en un medio neutro ó ácido. Las reacciones de metilación con sulfato ó sulfonato de metilo se efectúan generalmente a temperaturas del orden de 100-200 °C, con disolvente ó sin él.

Cuando se emplea disolvente durante la metilación con sulfato ó sulfonato de metilo, se prefiere inerte respecto a los cuerpos de reacción. Ejemplos típicos de disolventes útiles para tales reacciones de alquilación son ácidos levialcanoicos, como ácido fórmico, ácido acético y similares, ó mezclas tales como la de ácido levialcanoico y dimetilformamida, ó análogos.

Se ha descubierto también ahora que es posible preparar 1-metil-2-(4'-carboxamidofenil)-5-nitroimidazol en medio neutro empleando como agente metilante diazometano. El reactivo se puede disolver en un disolvente orgánico inerte, como éter, por ejemplo, en éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano ó similares; hidrocarburos, como benceno, tolueno, xileno, etc.; hidrocarburos halogenados, como cloroformo ó análogos, y levialcanoles, como etanol, propanol ó similares. El nitroimidazol se trata luego convenientemente con la solución obtenida, mejor a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ordinaria.

El siguiente ejemplo se da simplemente con fines ilustrativos y sin ningún carácter limitativo.

322694



E J E M P L O

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

Se calientan juntos a 120 °C, durante treinta minutos, 143 mg (0,76 mmol) de 2-(4'-carboxamidofenil)-4-nitroimidazol y 99 mg
5 (0,79 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'-carboxamidofenil)-5-nitroimidazol cristalino. Después de recrystalizar en
10 acetato de etilo, este material funde a 157-160 °C. Una nueva recrystalización y sublimación eleva el punto de fusión a 160-161 °C.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente :

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

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

BARCELONA,

P. A.

24 ENE 1966

A large, stylized handwritten signature in dark ink, written over the date stamp and extending into the margin.