

18



3269071

RAN 4463/5

326907

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

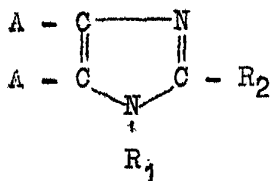
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROIMIDAZOLES"
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.,
domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una nueva clase de
nitroimidazoles y al método para prepararlos. Más particu-
larmente, se refiere a 4(o 5)-nitroimidazoles de la fórmula

5.



(I)

**POOR
QUALITY**

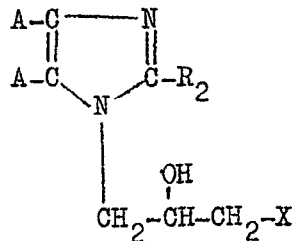
326907

= 2 =



5. en la que R_1 es un grupo 3-halo-2-hidroxi-propílico (es decir, el grupo $-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{X}$. en el que X es halógeno) o un grupo 2,3-epoxipropílico (es decir el grupo $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_2$); R_2 representa hidrógeno, halógeno o alkilo inferior; y uno de los símbolos A representa un grupo nitro, mientras el otro símbolo A representa hidrógeno o yodo.
10. Así pues, el invento abarca los compuestos de la fórmula

15.

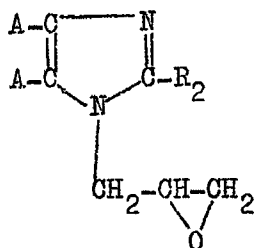


II

- en la que A, R_2 y X tienen el mismo significado que antes,
20. así como los compuestos de la fórmula

= 3 =

326907



III

5.

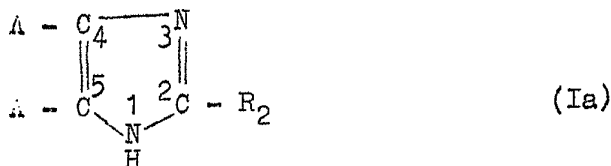
en la que A y R₂ tienen el mismo significado que antes.

- En la forma en que se usa en toda esta descripción, la expresión "alkilo inferior" comprende los radicales alquílicos tanto de cadena recta o de cadena ramificada, de preferencia los que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc. La expresión "halógeno" comprende todos los cuatro halógenos, o sea cloro, bromo, yodo o fluor, constituyendo un grupo preferido los halógenos de en medio, o sea el bromo y el cloro.
- 10.
- 15.

Según el procedimiento establecido por este invento, los nitroimidazoles de la fórmula I se preparan introduciendo un grupo R₁ en la posición 1 de un compuesto de la fórmula general



= 4 =



en la que A y R₂ tienen el mismo significado que antes.

5. La introducción del grupo R₁ puede efectuarse por tratamiento de un compuesto de la fórmula Ia con epihalohidrina o con un sulfato de bis(3-halo-2-hidroxipropilo), seguido por tratamiento del producto de la reacción con una base fuerte.
10. Según una modalidad preferida para la realización del procedimiento del invento, se hace reaccionar un 4(5)-nitroimidazol, un 2-alkilo inferior-4(5)-nitroimidazol o un 2-halo-4(5)-nitroimidazol de la fórmula general Ia con epihalohidrina, a temperatura elevada, de preferencia del orden de unos 80 a unos 120°C. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un catalizador básico. En concepto de catalizadores pueden usarse, por ejemplo, sales de metales alcalinos (como acetato sódico, carbonato potásico, etc.) o una sal alcalino-metálica de 2-metil-4(5)-nitroimidazol.
15. La reacción se efectúa convenientemente utilizando como disolvente un exceso de epihalohidrina, aunque puede emplearse cualquier disolvente orgánico
- 20.

326907

18



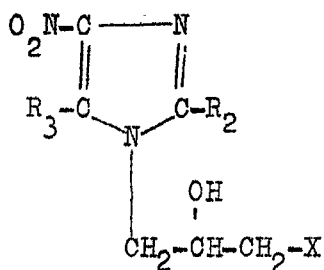
= 5 =

inerte. La epihalohidrina preferida es la epiclorhidrina. Por este método se obtienen mezclas de 4- y 5-nitroimidazoles de las fórmulas

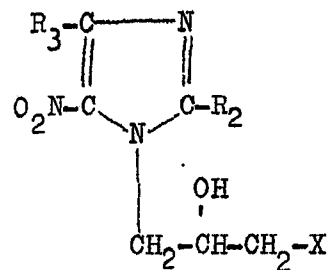
IV

V

5.



y



10.

en las que R_2 y X tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras R_3 es hidrógeno o yodo.

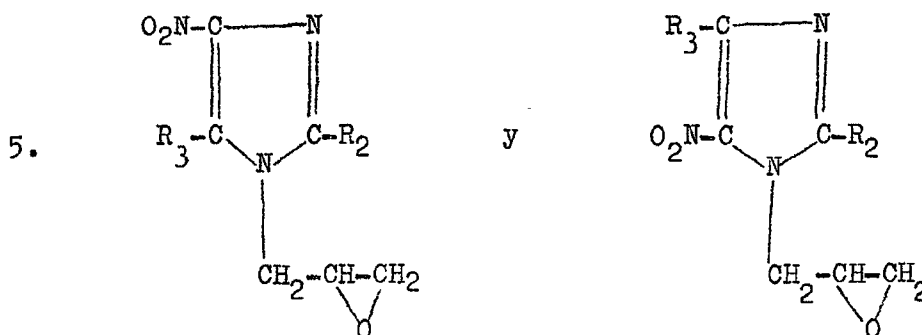
15.

En el caso de que R_3 sea yodo, la mezcla puede separarse con facilidad en los dos componentes.



Tratando con álcali los compuestos de la fórmula IV o V anteriores, pueden obtenerse los correspondientes epóxidos de las fórmulas

VI



en las que R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes.

El tratamiento con álcali se efectúa convenientemente a la temperatura ambiente, aunque pueden utilizarse también temperaturas superiores, o inferiores a la ambiente. Puede emplearse cualquier base fuerte, como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc. La reacción se lleva a cabo apropiadamente en un disolvente orgánico inerte, de preferencia un alcohol.

326907



= 7 =

Los 5-nitroimidazoles de la fórmula VII anterior pueden obtenerse también haciendo reaccionar un 4(5)-nitroimidazol de la fórmula general Ia con sulfato de bis(3-halo-2-hidroxi-propilo), seguido por tratamiento con una base fuerte, como NaOH, KOH, etc., La acidificación con ácido halohídrico (por ejemplo, con ácido clorhídrico) da los correspondientes compuestos 5-nitro de la fórmula V. La reacción con el sulfato de bis(3-halo-2-hidroxi-propilo) se efectúa de preferencia a temperatura elevada, a ser posible a temperatura entre unos 10. 120 y 140°C. La acidificación se efectúa con facilidad a la temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente por simple adición del ácido.

Los 2-alkilo inferior-4(5)-yodo-5(4)-nitroimidazoles de este invento que se usan como intermediarios en la preparación de los correspondientes productos finales 4-yodo-5-nitro y 5-yodo-4-nitro son también compuestos nuevos. Se los puede preparar a partir de 2-alkilo inferior-4,5-di-yodoimidazoles, por nitración, que inesperadamente da por resultado el cambio de uno de los sustituyentes yodo por un grupo 20. nitro. En concepto de agente nitrante puede emplearse una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico. La reacción nitradora se lleva a cabo apropiadamente a temperatura inferior a la ambiente, de preferencia inferior a unos 10°C.

Los nuevos compuestos de las fórmulas IV y V pueden, 25. si se desea, ser convertidos en sales por reacción con un



ácido apropiado. Los ácidos apropiados son, por ejemplo, los ácidos fuertes como el ácido halohídrico. A partir de ácidos farmacéuticamente aceptables se preparan sales farmacéuticamente aceptables.

5. Los nuevos productos finales de este invento son útiles como agentes quimioterapéuticos. En particular, resultan útiles en el tratamiento de las infecciones por protozoos patógenos, como ciertas especies de amebas, y más específicamente en calidad de tricomonacidas, como por ejemplo contra
10. la *Trichomonas vaginalis*. Los isómeros 5-nitro han demostrado ser particularmente eficacia como tricomonacidas. Los nuevos compuestos de este invento pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo por vía oral, con dosificación ajustada a los requerimientos individuales. Se los puede administrar en formas farmacéuticas convencionales o en mezcla
15. con vehículos farmacéuticos convencionales, orgánicos o inorgánicos, aptos para administración oral, tales como almidón, lactosa, sacarosa, gelatina, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, etc. Asimismo pueden contener
20. otras sustancias de utilidad terapéutica o coadyuvantes farmacéuticos tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulgentes, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener formas sólidas convencionales (como las de pastillas, cápsulas, trociscos,
25. etc.) y formas líquidas convencionales (como suspensiones, emulsiones, etc.). Se los puede someter a los expedientes

326907



= 9 =

farmacéuticos convencionales, como por ejemplo esterilización, etc.

El invento se comprenderá más plenamente con el examen de los ejemplos que siguen. Estos ejemplos deben

5. entenderse como ilustraciones del invento y no como limitaciones. Todas las temperaturas están registradas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.

EJEMPLO 1.

Preparación de 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-metil-4-nitroimidazol.

10. Con agitación y reflujo, se calentaron a 110-118°, durante 10 minutos, 300 cc de epíclorhidrina, 50 g de 2-metil-4(o5)-nitroimidazol y 0,5 a 1 g de 2-metil-4(o 5)-nitroimidazol. El producto cristalizó con el enfriamiento y se recuperó filtrando por succión. Se destilaron las aguas
15. madres en vacío, sobre un baño de agua caliente, para recuperar el exceso de epíclorhidrina y, por recristalización del residuo en alcohol, se obtuvo una partida adicional del producto. El punto de fusión de éste fue de 150-151°.

EJEMPLO 2.

Preparación de 1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-4-nitroimidazol.

20. Se disolvieron en 10 cc de agua 1,2 g de hidróxido



- potásico, se añadieron, a 10-20°, 4 g de 1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-2-metil-4-nitroimidazol y se deslió la mezcla a 20-25° durante 30 minutos. Luego se la calentó a 50-70° durante 1 minuto y se la enfrió. El producto cristalizó y fue recuperado por filtración. Después de recrystalizado en acetato de etilo, el producto fundió a 90-91°.

EJEMPLO 3.

Preparación de 1-(2,3-εpoxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol

- Agitando, se calentaron a 125-135°, durante 3 horas, 50 g de 2-metil-4(o 5)-nitroimidazol y 125 g de sulfato de bis-(3-cloro-2-hidroxi-propilo). Se dejó enfriar el jarabe homogéneo resultante y se le disolvió en 80 cc de agua a menos de 40°. Se enfrió la solución hasta 10-15° y se añadieron simultáneamente, a 10-20°, 150 cc de una solución acuosa 3-n de hidróxido sódico y 200 cc de cloruro de metileno. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa, una vez más, con 100 cc de cloruro de metileno y las capas de cloruro de metileno, combinadas, se lavaron repetidamente con solución acuosa 3-n de hidróxido sódico. Se separó el cloruro de metileno por evaporación en vacío y se deslió el residuo con éter para suscitar la cristalización. El producto, recrystalizado en agua o en acetato de etilo, formó prismas prácticamente incoloros, fundentes a 110-111°.

326907



= 11 =

EJEMPLO 4.

Preparación de 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol.

- Se añadieron 5 g de 1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol a 30 cc de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Se calentó la solución al punto de ebullición durante 20 minutos, se la enfrió, se la diluyó con 30 cc de agua y se la neutralizó cuidadosamente a pH de 7-8 con amoníaco. Luego se la saturó con sulfato amónico. El aceite precipitado cristalizó al cabo de varios días. Recristalizándolo en tolueno, se obtuvo el producto, 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol, fundente a 77-78°.

- Del mismo modo se obtuvo el 1-(3-bromo-2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol, en forma de aceite espeso. El picrato de este compuesto cristalizó y mostró un punto de fusión de 137°.

EJEMPLO 5.

Preparación de 2-metil-4(o 5)-yodo-5(o 4)-nitroimidazol.

- A una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (140 cc) y ácido nítrico ($d = 1,5$) (140 cc), se añadieron en pequeñas porciones, a temperatura de -10° a 10° y agitando, 70 g de 2-metil-4,5-diiodoimidazol. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente y luego se la agitó a 20-25° durante 2 horas, se la vertió en hielo (500-1000 g), y agitando y



- refrigerando, se añadió amoníaco concentrado (300 cc). Se filtró por succión el precipitado y se le deslió con solución de yoduro sódico (200 cc, al 10%) para eliminar el yodo. Luego se volvió a filtrar, se lavó con agua, se deslió con alcohol frío (50-100 cc) y se filtró otra vez por succión, con lo que se obtuvo el producto, fundente a 271-273°, con descomposición.

EJEMPLO 6.

Preparación de 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-metil-4-nitro-5-yodo-imidazol.

10. Se sometieron a reflujo y agitación durante 12 horas 100 g de 2-metil-4(o 5)-yodo-5(o 4)-nitroimidazol, 400 cc de etanol y 80 g de epíclorhidrina, hasta que se obtuvo una solución límpida. Se vertió la mezcla en 1,5 litros de agua y se la agitó durante 3 a 4 horas. Se filtró el precipitado semicristalino y se le deslió por dos veces con una mezcla de 100 cc de acetato de etilo y 1 cc de éter absoluto. El producto, arenoso, amarillo y cristalino, fundió a 142°.

EJEMPLO 7.

20. Preparación de 1(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-metil-4-yodo-5-nitroimidazol.

A las aguas madres acuosoalcohólicas del ejemplo anterior se añadieron 150-200 g de sulfato amónico y se extrajo la

326907



= 13 =

- solución por dos veces con acetato de etilo empleando de 250 a 300 cc cada vez. El extracto de acetato de etilo se combinó con las lavanzas de acetato de etilo/éter del ejemplo anterior y se eliminó el disolvente por evaporación en vacío sobre baño de vapor. Se recogió en 100 cc de metanol el residuo siruposo y se añadieron 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de varios minutos cristalizó el clorhidrato del compuesto 4-nitro y fue separado por filtración. Se diluyó el filtrado con 50 cc de agua y se le neutralizó a pH de 6-7 con amoníaco acuoso. Con la siembra, el producto cristalizó y fue recogido por filtración. La recrystalización en metanol dio el producto con un punto de fusión de 136-137°.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 8.

Preparación de 1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-4-nitro-5-yodoimidazol.

15. Se desliaron con 100 cc de etanol 55 g de 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-metil-4-nitro-5-yodoimidazol y se añadieron 55 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico. El material entró primeramente en disolución, pero al cabo de pocos minutos el producto cristalizó en agujas voluminosas, de color amarillo pálido. Se le recogió por filtración y se la recrystalizó en tolueno. Punto de fusión, 139°.
- 20.



= 14 =

EJEMPLO 9.

Preparación de 1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-4-yodo-5-nitroimidazol.

- Se desliaron con 20 cc de alcohol 10 g de 1-(3-cloro-2-
5. -hidroxipropil)-2-metil-4-yodo-5-nitroimidazol y se añadieron 10 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico. Se calentó la mezcla a 50-60° hasta que se hubo disuelto todo el material (al cabo de 3 minutos). Después de dejar cristalizar durante la noche a 0-5°, se recuperó el producto
10. filtrando por succión. Punto de fusión, 99-100°.

EJEMPLO 10.

Preparación de 1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-yodo-4-nitroimidazol.

- Se sometieron a reflujo y agitación durante 2 horas
15. 100 g de 2-yodo-4(o 5)-nitroimidazol, 400 cc de alcohol y 80 g de epíclorohidrina. Cuando todo el material se hubo disuelto, se vertió la solución en 2 litros de agua y se filtró por succión el producto que pronto cristalizó. Después de recristalización en etanol, se obtuvieron cristales de
20. color amarillo pálido, fundentes a 161-162°.

El 2-yodo-4(5)-nitroimidazol se preparó a partir de diyodoimidazol según el método siguiente:

326907



= 15 =

125 gramos de 2,4(5)-diyodoimidazol bruto, finamente pulverizado, se añadieron en pequeñas porciones a una mezcla de nitración en un matraz de 2 litros y tres tubuladuras, equipado con termómetro de alcohol y agitador. La mezcla de nitración se había preparado previamente a base de 300 cc de ácido nítrico (de densidad $d = 1,5$) y 300 cc de ácido sulfúrico concentrado y se había enfriado hasta temperatura de -15° a -25° , de preferencia en un baño de hielo seco y acetona. La adición de diyodoimidazol bruto requirió unos 30 a 45 minutos. Una vez añadido todo el material, se apartó la mezcla a la temperatura ambiente. Luego se la agitó durante 2 horas a $20-25^{\circ}$ y a continuación se la vertió, agitando, en 1,5 litros de agua helada. El producto se precipitó inmediatamente en forma cristalina, junto con yodo y con un pequeño desprendimiento de NO_2 . Se filtró el sólido por succión y se le lavó dos veces en el filtro con 200 cc de agua.

Para exonerarlo del yodo, se le suspendió en 200 cc de solución de yoduro sódico al 10%, se le agitó durante 30 minutos y se filtró por succión. Luego se lavó dos veces sobre el filtro, con 100 cc de agua cada vez, y se le secó a $60-70^{\circ}$ hasta constancia de peso. En este estado el producto funde a $275-278^{\circ}$ y está suficientemente puro para usarlo como material de partida en la preparación de los compuestos siguientes. Después de recristalización en dimetil-

formamida o alcohol diluido, el compuesto (2-yodo-4(5)-nitroimidazol) fundió a 281°.

EJEMPLO 11

Preparación de 1-(2,3-epoxipropil)-2-yodo-4-nitroimidazol

5. Se desliaron con 80 cc de alcohol 45 g de 1-(3-cloro-2-hidroxi-
propil)-2-yodo-4-nitroimidazol. Agitando, se añadieron 15 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico. Al principio, todo el material entró en disolución, y al cabo de varios minutos el producto cristalizó. Después de dejarlo en reposo durante 5 horas a 0-5°, se le filtró por succión y se le re-
10. cristalizó en alcohol. Punto de fusión, 117°.

EJEMPLO 12.

a) Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
15. 1-(3-cloro-2-hidroxi- propil)-2-metil- -5-nitroimidazol	10,0 mg
Lactosa	129,0 mg
Almidón de maíz	50,0 mg
Almidón de maiz pregelatinizado	8,0 mg
20. Estearato cálcico	3,0 mg
	<hr/>
	Peso total 200,0 mg

326907



= 17 =

	b) <u>Formulación para cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-2-metil- -5-nitroimidazol	25,0 mg
	Lactosa	160,0 mg
	Amidón de maíz	30,0 mg
	Talco	5,0 mg

5.		Peso total 220,0 mg
	c) <u>Formulación para supositorios</u>	<u>Por supositorio de</u> <u>1,3 g</u>
10.	1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-2-metil- -5-nitroimidazol	0,015 gm
	Wecobee M"	1,240 gm
	Cera de carnauba	0,045 gm
	d) <u>Mezcla previa al 12.1/2% para uso de animales</u>	<u>gramos/kilo</u>
15.		
	1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)-2-metil- -5-nitroimidazol	125
	Harina de germen de maíz	831
	Aceite Drew 1400	44

20.		Peso total 1000 gms.

326907



= 18 =

	e) <u>Mezcla previa al 6% para uso de animales</u>	<u>gramos/kilo</u>
	1-(3-cloro-2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol	60
	Harina de gérmen de maíz	896
	Aceite Drew 1400	44
5.		-----
	Peso total	1000 gms
	f) <u>Formulación para pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
	1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol	10,0 mg
10.	Lactosa	129,0 mg
	Almidón de maíz	50,0 mg
	Almidón de maíz pregelatinizado	8,0 mg
	Estearato cálcico	3,0 mg

15.	Peso total	200,0 mg
	g) <u>Formulación para cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol	35,0 mg
20.	Lactosa	160,0 mg
	Almidón de maíz	30,0 mg
	Talco	5,0 mg

	Peso total	220,0 mg

326907



= 19 =

h) Formulación para supositorios	Por supositorio de 1,3 g
1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol	0,015 gm
"Wecobee M"	1,240 gm
Cera de carnauba	0,045 gm

5. i) Mezcla previa al 12,1/2% para uso de animales

	<u>gramos/kilo</u>
1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol	125
Harina de germen de maíz	831
Accite Drew 1400	44

10.

Peso total 1000 gms

k) Mezcla previa al 6% para uso de animales gramos/kilo

1-(2,3-epoxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol	60
Harina de germen de maíz	896
Accite Drew 1400	44

15.

Peso total 1000 gms.

326907

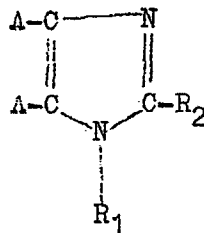


= 20 =

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Nº 457 212 del 19 de Mayo de 1965:

5. 1. Un procedimiento para la preparación de nitroimidazoles, de la fórmula general



(I)

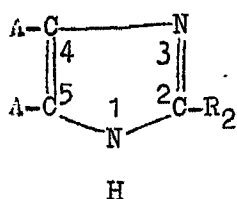
10. en la que R_1 es 3-halo-2-hidroxipropilo o 2,3-epoxipropilo, R_2 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y uno de los símbolos A representa nitro, mientras el otro símbolo A representa hidrógeno o yodo.

326907 18



= 21 =

caracterizado porque consiste en introducir un grupo R_1 en la posición 1 de un compuesto de la fórmula general



(Ia)

5.

en la que A y R_2 tienen el significado expuesto antes.

10.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por introducirse el grupo R_1 mediante tratamiento con epihalohidrina o con sulfato de bis-(3-halo-2-hidroxipropilo) seguido por tratamiento con una base fuerte.

15.

3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que cualquier 1-(3-halo-2-hidroxipropil)-imidazol que se obtenga se convierte en el correspondiente compuesto 1-(2,3-epoxipropílico) por tratamien-

326907 18



= 22 =

to con álcali.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que cualquier 1-(2,3-epoxipropil)-imidazol que se obtenga se convierte en el correspondiente compuesto 1-(3-halo-2-hidroxi propílico) por acidificación con ácido halohídrico.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por tratarse, en una etapa precedente, 10. 2-alkilo inferior-4,5-di-yodo-imidazol con un agente nitrante, para formar 2-alkilo inferior-4(5)-yodo-5(4)-nitroimidazol.
6. Un procedimiento para la preparación de nitroimidazoles.
15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 MAYO 1966

p.a.

JAIME ISERN

E. P.

Firmado el 18 de MAYO de 1966