

334337

A 93587
P.C. 4802A LH(SDG)



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 9 de Diciembre de 1.966, bajo el número 334.337

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 5-NITROIMIDAZOL"

=====

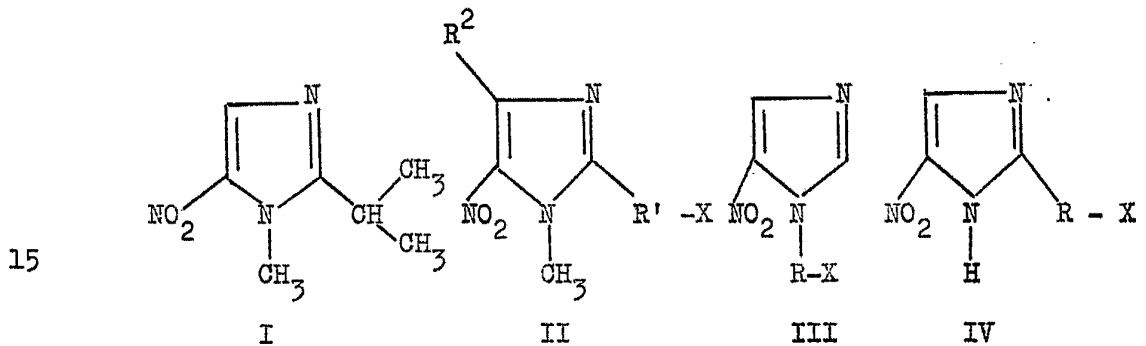
Este invento se refiere a nuevos derivados de imidazol y más particularmente concierne a determinados compuestos de 5-nitroimidazol que tienen un alto grado de actividad contra la tricomoniasis.

5 Ejemplos de infecciones por trichomonas incluyen la vaginitis producida por trichomonas, una infección vaginal molesta causada por el protozoo parásito Trichomonas Vaginalis y la tricomoniasis bovina causada por Trichomonas foetus. Hasta ahora se han utilizado diversos medicamentos y métodos de tratamiento con grados
10 variables de eficacia. En el tratamiento de la vaginitis, están



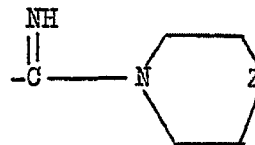
implicadas un cierto número de clases de drogas diferentes, por ejemplo sulfonamidas, fungicidas, penicilina, agentes de limpieza vaginal, etc. Además, se utiliza corrientemente una variedad de formas de productos: ungüentos, jaleas, cremas, polvos, aspersio-
 5 nes, tabletas vaginales, supositorios vaginales, tabletas orales, líquidos y otras diversas formas.

Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos aquí descritos son sorprendentemente más eficaces que los empleados hasta ahora. Correspondientemente, el presente invento describe y
 10 reivindica compuestos designados por las siguientes fórmulas:



en las que R^2 es alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono; R' representa alcoholeno que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; X está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometil
 20 carboxi, carboalcoxi, ciano, halógeno, amino, mono- y di-alcoholo inferior-amino, alcoholo inferior-tio, alcoholo inferior-sulfoxi, alcoholo inferior-sulfonilo, carbamida, N-alcoholo inferior-carbamida, N,N-di-alcoholo inferior-carbamida, amidino, mono- y di-alcoholo inferior-amidino y

25

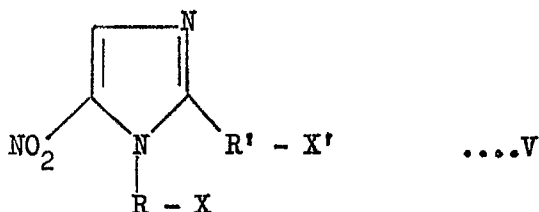


en la que Z está seleccionado del grupo que consiste en oxígeno,
 30 nitrógeno y metileno; y las sales de adición de ácido farmacéuti-

camente aceptables de los mismos; y

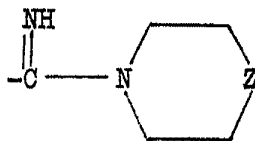


5



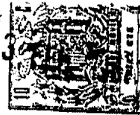
en que R y R' son cada uno alcoholeno con 1 a 7 átomos de carbono; y X y X' están seleccionados cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometil halógeno, amino mono y di-alcoholo inferior-amino, alcoholo inferior-tio, alcoholo inferior-sulfoxi, alcoholo inferior-sulfonilo, amidino, mono- y di-alcoholo inferior-amidino y

15



en que Z está seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y metileno con tal que uno de los X y X' sea distinto de H' y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con el procedimiento empleado para preparar estos compuestos, el compuesto de 5-nitroimidazol apropiadamente sustituido, disuelto en un disolvente apropiado, es condensado con un reactivo nucleofílico eficaz para la condensación, considerándose apropiado a dicho disolvente si hace compatibles al compuesto de imidazol y al reactivo. Ejemplos de disolventes apropiados incluyen éteres, alcoholes, disolventes hidrocarbonados, disolventes hidrocarbonados clorados, etc. Los compuestos de nitroimidazol apropiados son compuestos conocidos o pueden ser preparados fácilmente utilizando procedimientos orgánicos normales bien conocidos



para los técnicos en la materia. La operación de condensación
propriadamente dicha se conduce generalmente en un disolvente para
la reacción a las temperaturas ambientes; sin embargo, puede ser
también posible y desde luego deseable llevar a cabo la reacción
5 sin disolvente, especialmente en los casos en que dicho reactivo
es un líquido. En general, se utiliza un ligero exceso de reac-
tivo con respecto al derivado de imidazol para asegurar una reacción
más completa. En los casos específicos en que dicho reactivo nu-
cleofílico eficaz para la condensación es de naturaleza ácida,
10 por ejemplo ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, tribromuro de
fósforo, etc., el producto se obtiene en forma de la sal de adi-
ción de ácido correspondiente.

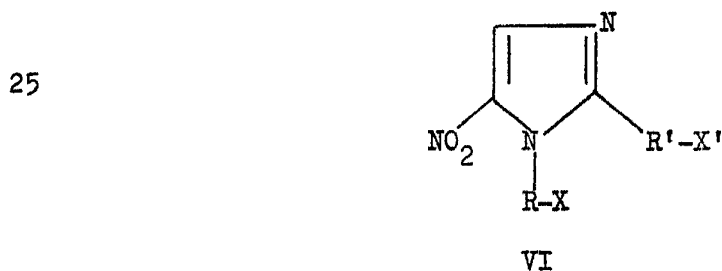
La recuperación del producto deseado desde la mezcla de
reacción se efectúa fácilmente por uno cualquiera entre un número
15 de procedimientos normales conocidos para los técnicos en la ma-
teria. Por ejemplo, el procedimiento más particularmente preferi-
do para obtener los compuestos aquí descritos, consiste en fil-
trar la mezcla de reacción para eliminar cualquier material inso-
luble, evaporar el filtrado resultante hasta sequedad bajo vacío,
20 y cristalizar el residuo (producto) a partir de un disolvente
apropiado, por ejemplo alcohol.

En el momento actual, el 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroi-
midazol es el tricomonacida conocido más eficaz. Es bastante
sorprendente descubrir que entre los 5-nitroimidazoles antes men-
25 cionados, los que son más estrechamente similares al 1-(2-hidroxi-
etyl)-2-metil-5-nitroimidazol en lo que se refiere a la estructura,
son sorprendentemente más activos que el 1-(2-hidroxietyl)-2-
metil-5-nitroimidazol. Por otra parte, los que están relacionados
estructuralmente de forma más distante, poseen una actividad
30 equivalente o ligeramente mayor. Es difícil concebir que una per-



sona adiestrada en la técnica pudiera anticipar estos descubri-
mientos. Por ejemplo, se ha encontrado que el 1-metil-2-isopro-
pil-5-nitroimidazol y el 1-(2-etil-sulfonil-etil)-2-metil-5-ni-
troimidazol son 8 veces tan eficaces como el 1-(2-hidroxietil)-
5 2-metil-5-nitroimidazol. Además, cuando en la posición 4 del
anillo de 5-nitroimidazol se ha sustituido el hidrógeno por un
grupo alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, se ob-
serva una actividad contra la tricomoniasis equivalente en com-
paración con el 1-(2-hidroxietil) 2-metil-5-nitroimidazol. En lo
10 que se refiere al último grupo de compuestos, se ha encontrado
que esta actividad particular se encuentra sólo en los derivados
en que la posición 1 contiene un grupo metilo. Si dicha posición
1 está sustituida por otro grupo, se observa una marcada dismi-
nución en la actividad. Todavía más aún, es incluso más sorpren-
15 dente encontrar que compuestos de las fórmulas III y IV antes
citadas exhiben una pronunciada actividad contra la tricomonias-
sis. Por ejemplo, se ha encontrado que el 1-(2-cianoetil)-2-
metil-5-nitroimidazol es 4 veces tan eficaz que el 1-(2-hidroxie-
til)-2-metil-5-nitroimidazol.

20 Compuestos particularmente ventajosos descritos en el pre-
sente invento, además del 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol,
son los abarcados generalmente por la estructura V antes designa-
da y, más específicamente, tienen la siguiente fórmula:



en la que R y R' son cada uno alcohileno que tiene 1 a 7 átomos
30 de carbono, X' es hidrógeno y X es alcohilo inferior-sulfonilo.



Ejemplos específicos incluyen: 1-(2-etilsulfonil-etil)-2-metil-5-nitroimidazol; 1-(2-propilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol; 1-(2-metilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol; y 1-(2-isopropilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol.

5 Estos compuestos pueden ser preparados por uno cualquiera de dos procedimientos generales. El primero comprende hacer reaccionar un alcohol-mercaptano apropiado con un derivado de 5-nitroimidazol que tiene sustituido en el mismo una cadena lateral de cloroalcohileno, en un disolvente apropiado. El compuesto
10 tioresultante es tratado entonces con dos equivalentes estequiométricos de peróxido de hidrógeno para proporcionar el compuesto sulfonílico correspondiente. El segundo procedimiento general consiste en hacer reaccionar un éster de alcohilsulfonilo apropiado de ácido paratolueno sulfónico con un derivado de 5-ni-
15 troimidazol, y recuperar el producto.

 Como ilustración, para preparar 1-(2-etilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol por el primer procedimiento, se hace reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol con etilmercaptano para proporcionar 1-(2-etiltioetil)-2-metil-5-nitroimi-
20 dazol. Este producto es oxidado entonces con dos equivalentes de solución de peróxido de hidrógeno al 50% para dar el producto deseado. Para preparar el mismo producto mediante el segundo procedimiento, se trata 2-metil-5-nitroimidazol con paratolueno-sulfonato de etilsulfoniletilo, y se recupera y cristaliza el
25 producto desde la mezcla de reacción. Sobre la base del número de operaciones implicadas y de períodos de reacción, se prefiere más aprovechar el segundo procedimiento de síntesis; sin embargo, sobre la base de los rendimientos, ambos son igualmente deseables.

30 En general, los compuestos abarcados por las fórmulas I a V



poseen todos ellos una característica única que los distingue y explica posiblemente la marcada eficacia de dichos compuestos. Aunque por el momento no se comprende completamente la razón de esto, parece que todos ellos son más lipofílicos que el 1-(2-
5 hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. Este aumento de la solubilidad en grasas parece permitir a los tricomonas ser puestos en contacto con más eficacia con el agente activo contra la tricomoniasis; así, una mayor concentración de agente activo contra la tricomoniasis está presente en el punto de infección en cualquier momento. Además, en el caso particular del 1-metil-2-
10 isopropil-5-nitroimidazol, se ha encontrado que dicho compuesto no se metaboliza en el sistema al que es sometido. Este fenómeno puede explicar adicionalmente su capacidad única.

Los compuestos de 5-nitroimidazol aquí descritos son administrados preferiblemente como tales o en la forma de sales de
15 adición de ácido, que contienen aniones farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, o sulfuroso, fosfórico, acético,
20 láctico, cítrico, tartárico, oxálico, succínico, maléico y glucónico. La conversión de los compuestos de 5-nitroimidazol aquí descritos en sus sales de adición de ácido comprende tratar a dichos compuestos con una cantidad sustancialmente equimolar de un ácido escogido en una solución acuosa o en un disolvente orgánico apropiado tal como metanol o etanol. Cuando dichas sales
25 se han de utilizar para consumo humano, oralmente o parenteralmente, los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición farmacéuticamente aceptables deben ser, desde luego, las que necesariamente forman sales de adición de ácido no tóxicas.

30 El método de tratamiento empleado para la represión de in-



fecciones, producidas por tricomonas, que se prefiere particularmente, es la administración oral, sin embargo, se encuentra también que son apropiadas la aplicación tópica y la parenteral.

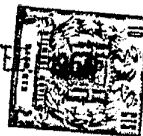
Además dicho medicamento oral puede ser suministrado en la forma
5 de una formulación de tabletas, caracterizada por un alto poder tricomonacida y capaz de dar alivio sintomático al paciente.

La actividad tricomonacida "in vitro" de los compuestos aquí descritos se establece por una serie de ensayos que determinan la "concentración inhibidora mínima" de estos compuestos.

10 La "Concentración Inhibidora Mínima" (C.I.M.) es definida como la concentración mínima de un compuesto tricomonacida capaz de evitar el crecimiento y de destruir organismos de la tricomoniasis introducidos en un medio de cultivo, capaz por sí solo de soportar un crecimiento vigoroso de los organismos, y que
15 contiene el compuesto tricomonacida a ensayar.

La actividad "in vivo" de dichos compuestos se determina de la siguiente manera: animales a ensayar son inoculados con un organismo de ensayo productor de la tricomoniasis (intraperitonealmente). Niveles de dosis de agente activo contra la tricomoniasis que oscilan entre 10 y 200 mg/kg son administrados
20 oralmente durante un período de 3 días, una vez por día. Al completarse dicho período de tiempo, se efectúa una comparación basada en el número de animales curados de la infección, /número de animales infectados, entre los tratados con los agentes
25 activos contra la tricomoniasis aquí descritos, y un compuesto testigo, 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol.

Además, se efectuó una evaluación más crítica para determinar la eficacia de los compuestos, en la cual, en lugar de comenzar el tratamiento 24 horas después de la inyección, se retardó
30 en 72 horas el tratamiento.



Los siguientes ejemplos están dados a título de ilustración y no deberán ser interpretados como limitativos del invento, del cual son posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu o alcance del mismo.

5

EJEMPLO I

1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol

A una solución agitada de benceno que contenía 2-isopropil-5-nitroimidazol (3,0 g, 0,02 M) se añade sulfato de dimetilo (2,44 g, 0,02 M) gota a gota durante un período de 15 minutos.

10 Al completarse la adición, la mezcla de reacción es puesta en reflujo durante 4 horas; es evaporada casi hasta sequedad, y es disuelta en cloroformo (100 ml). La fase de cloroformo resultante es lavada con solución acuosa de NaOH (100 ml), es separada, secada, evaporada para dar un aceite, y es cristalizada a partir
15 de hexano. La filtración produce 1,9 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol (60%). P. de f. 60-62°C.

Análisis calculado para: $C_7H_{11}O_2N_3$: %C, 49,69; %H, 6,55; %N, 24,84.

Encontrado: %C, 49,89; %H, 6,55; %N, 24,63.

EJEMPLO II

20 1,4-dimetil-2-etil-5-nitroimidazol

A una solución agitada de tolueno (100 ml) que contenía 2-etil-4-metil-5-nitroimidazol (10,0 g, 0,065 M) se añade sulfato de dimetilo (6,9 ml 0,071 M). Al completarse la adición, la mezcla es puesta en reflujo durante 2 horas, es evaporada hasta sequedad y es disuelta en 50 ml de cloroformo. La fase de cloroformo resultante es lavada con una solución al 10% de Na_2CO_3 (100 ml), seguido por una solución saturada de NaCl, es separada, secada, evaporada para dar un aceite, y cristalizada a partir
25 de hexano. La filtración produce 1,4-dimetil-2-etil-5-nitroimidazol,
30 zol, 7,1 g (65%).

EJEMPLO III



N-metil-3-(1,4-dimetil-5-nitro-2-imidazolil)propanamidina

A una solución agitada de etanol anhidro (15 ml) que contena 2-(2-cianoetil)-1,4-dimetil-5-nitroimidazol (3,9 g, 0,02 M) se añade gas HCl seco hasta que la mezcla resulta saturada. La mezcla resultante es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas, es evaporada hasta sequedad, y el sólido residual es disuelto en una solución al 20% de metilamina en etanol (20 ml). Después de agitar durante 6 horas, la mezcla es evaporada hasta sequedad, y el residuo es mezclado con cloroformo (15 ml) y solución de carbonato de sodio (15 ml). La capa orgánica es separada, es lavada con agua, secada y evaporada. El producto así obtenido es convertido en su sal de paratoluenosulfonato y la sal es cristalizada a partir de isopropanol para dar 3,2 g; 40% de rendimiento.

Similarmente, utilizando cantidades estequiométricas equivalentes de otras aminas en lugar de metilamina, se obtienen las correspondientes amidinas con rendimientos sustanciales. Otras aminas que se pueden utilizar en lugar de metilamina incluyen: amoníaco, dimetilamina, morfolina, piperidina y piperazina.

EJEMPLO IV

2-(2-cloroetil)-1,4-dimetil-5-nitroimidazol

A una solución en éter de bromhidrato de 2-(2-hidroxietil)-1,4-dimetil-5-nitroimidazol (2,7 g, 0,01 M) se añade cloruro de tionilo frío (15 ml), y se agita la mezcla durante 6 horas, después de lo cual el cloruro de tionilo en exceso es eliminado por destilación y el 2-(2-cloroetil)-1,4-dimetil-5-nitroimidazol resultante es cristalizado a partir de isopropanol para dar un rendimiento sustancial de producto.



EJEMPLO V

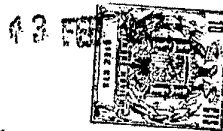
Los derivados de 5-nitroimidazol abajo mostrados se preparan de la siguiente manera: el compuesto de imidazol apropiadamente sustituido, disuelto en un disolvente apropiado, es tratado con el reactivo deseado, es agitado durante 3 horas a la temperatura ambiente, es evaporado hasta sequedad y es cristalizado a partir de alcohol. Un disolvente apropiado es uno en que el compuesto de imidazol y el reactivo son compatibles entre sí.

	<u>Compuesto de imidazol</u>	<u>Reactivo</u>	<u>Producto</u>
10	2-(2-cloroetil)-1,4-dimetil-5-nitroimidazol	NaCN	2-(2-cianoetil)-1,4-(dimetil)-5-nitroimidazol
	1-metil-2-(2-metoxietil)-4-propil-5-nitroimidazol	HI	Yodhidrato de 1-metil-2-(2-yodoetil)-4-propil-5-nitroimidazol
15	Clorhidrato de 1-metil-2-(4-clorobutil)-4-etil-5-nitroimidazol	$C_2H_5NH_2$	1-metil-2-(4-etilaminobutil)-4-etil-5-nitroimidazol
	Clorhidrato de 1-metil-2-(4-clorobutil)-4-butil-5-nitroimidazol	CH_3SH	1-metil-2-(4-metil-tiobutil)-4-butil-5-nitroimidazol
	Clorhidrato de 1-metil-2-(1-clorometil)-4-isopropil-5-nitroimidazol	$(CH_3)_2NH$	1-metil-2-(1-dimetilaminometil)-4-isopropil-5-nitroimidazol
20	1-metil-2-(hidroxietil)-4-pentil-5-nitroimidazol	PBr_3	Bromhidrato de 1-metil-2-(2-bromoetil)-4-pentil-5-nitroimidazol

EJEMPLO VI

1-(2-cianoetil)-2-metil-5-nitroimidazol

Una mezcla de 2-metil-5-nitroimidazol (10,0 g, 0,079 M) y para-toluenosulfonato de beta-cianoetilo (26,6 g 0,12 M) es calentada a 140°C durante 5 horas, y después es dejada enfriar a la temperatura ambiente. La mezcla resultante es disuelta añadiendo 75 ml de HCl concentrado y 100 ml de éter. La fase orgánica es eliminada y la solución ácida acuosa es hecha básica con



exceso de solución de Na_2CO_3 , es extraída con cloroformo y la fase orgánica es secada sobre Na_2SO_4 . La evaporación del extracto de cloroformo produce 10,7 g, 74%, de 1-(2-cianoetil)-2-metil-5-nitroimidazol cristalino, p. de f. 48-51°C.

5 Análisis (como picrato) - Calculado para: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_{10}\text{N}_7$:
%C, 38,09; %H, 2,69; %N, 23,95. Encontrado:
%C, 38,27; %H, 2,97; %N, 23,80.

EJEMPLO VII

1-metil-2-carboximetil-5-nitroimidazol

10 Una solución acuosa de bromhidrato de 1-metil-2-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol hecha primeramente básica por la adición gota a gota de solución de NaOH 2 N, es oxidada con una solución 0,1 M de permanganato de potasio añadiendo gota a gota el último reactivo hasta que persiste un color púrpura. La mezcla resul-
15 tante es filtrada hasta quedar exenta de dióxido de manganeso, es evaporada hasta sequedad, y el residuo es cristalizado a partir de etanol para dar un rendimiento de 25% de producto. El producto así obtenido es tratado con una solución etanólica de HCl para proporcionar el correspondiente éster etílico con ren-
20 dimiento sustancial.

EJEMPLO VIII

1-trifluoroetil-2-bromometil-5-nitroimidazol

25 Una mezcla de 1-trifluoroetil-5-nitroimidazol y solución de formaldehído es calentada en un frasco o botella de presión a 180°C durante 16 horas. La mezcla enfriada es evaporada hasta sequedad bajo vacío y el residuo, 1-trifluoroetil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol es cristalizado a partir de éter. El último producto aislado es disuelto entonces en benceno, y es tratado con un exceso de tribromuro de fósforo, es enfriado y evaporado
30 hasta sequedad bajo vacío. El residuo es cristalizado a partir



de una mezcla de acetona - hexano para dar bromhidrato de 1-tri-fluoroetil-2-bromometil-5-nitroimidazol con rendimientos sustanciales.

EJEMPLO IX

5 1-propil-2-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol

Una solución en éter de bromhidrato de 1-propil-2-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol es disuelta en cloruro de tionilo frío y es agitada durante 6 horas, después de lo cual el cloruro de tionilo en exceso es eliminado por destilación y el 1-propil-2-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol resultante es cristalizado a partir de isopropanol para dar una cantidad sustancial de producto.

EJEMPLO X

Los derivados de 5-nitroimidazol seguidamente tabulados, se preparan de la siguiente manera: el compuesto de imidazol apropiadamente sustituido, disuelto en un disolvente apropiado, es tratado con el reactivo deseado y la mezcla de reacción resultante es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas, es evaporada hasta sequedad y el residuo es cristalizado a partir de alcohol. Un disolvente apropiado es definido como uno en el cual son compatibles tanto el compuesto de imidazol como el reactivo.

<u>Compuesto de 5-nitroimidazol</u>	<u>Reactivo</u>	<u>Producto</u>
Clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol	$C_2H_5BH_2$	1-(2-etilaminoetil)-2-metil-5-nitroimidazol
Clorhidrato de 1-(4-clorobutil)-2-propil-5-nitroimidazol	CH_3SH	1-(4-metiltiobutil)-2-propil-5-nitroimidazol
1-metoximetil-2-butil-5-nitroimidazol	HI	Yodhidrato de 1-yodometil-2-butil-5-nitroimidazol
1-propil-2-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol	NaCN	1-propil-2-(2-cianoetil)-5-nitroimidazol
1-metil-2-(4-hidroxibutil)-5-nitroimidazol	PBr_3	Bromhidrato de 1-metil-2-(4-bromobutil)-5-nitroimidazol

30

43 FEB 1951
EJEMPLO XI



1-(2-etiltioetil)-5-nitroimidazol

Una solución acuosa que contiene clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol es hecha básica con una solución metanólica de KOH, seguido por la adición de etilmercaptano. La mezcla resultante es dejada reposar durante varios días y subsiguientemente es evaporada hasta sequedad. El producto bruto es cristalizado a partir de isopropanol para dar rendimientos sustanciales de 1-(2-etiltioetil)-5-nitroimidazol.

10

EJEMPLO XII

El producto obtenido por el procedimiento del Ejemplo XI es convertido en los correspondientes derivados sulfoxi y sulfona, disolviendo en ácido acético y tratando con una solución de H₂O₂ al 50%. El compuesto sulfoxi es obtenido utilizando una cantidad estequiométricamente equivalente de dicho peróxido de hidrógeno, mientras que el derivado de sulfona se produce cuando se utilizan dos equivalentes estequiométricos de H₂O₂ por compuesto tio.

15

EJEMPLO XIII

20 Yodhidrato de 2-(2-yodoetil)-5-nitroimidazol

Se disuelve 2-(2-metoxietil)-5-nitroimidazol en una solución de HI al 50% y se calienta la mezcla a 100°C durante 4 horas. La mezcla resultante es evaporada hasta sequedad bajo vacío y el residuo es cristalizado a partir de etanol para dar un rendimiento sustancial de producto aislado en forma de la sal de yodhidrato.

25

EJEMPLO XIV

2-(4-etilaminobutil)-5-nitroimidazol

A una solución metanólica que contiene clorhidrato de 2-(4-clorobutil)-5-nitroimidazol (2,4 g 0,01 M) se añade una solu-

30



ción metanólica (15 ml) que contiene etilamina (4,0 g). La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 12 horas, es evaporada hasta sequedad y el producto resultante es disuelto en isopropanol y es convertido en su sal de paratoluenosulfonato.

5 El rendimiento de producto cristalino (basado en su sal de paratoluenosulfonato) es de 2,5 g (66%).

EJEMPLO XV

Los derivados de 5-nitroimidazol seguidamente tabulados son preparados de la siguiente manera: el compuesto de imidazol
10 apropiadamente sustituido, disuelto en un disolvente apropiado, es tratado con el reactivo deseado y la mezcla de reacción resultante es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas, es evaporada hasta sequedad, y el residuo es cristalizado a partir de alcohol. Un disolvente apropiado es uno en el cual son compa-
15 tibles tanto el compuesto de imidazol como el reactivo.

<u>Compuesto de 5-nitroimidazol</u>	<u>Reactivo</u>	<u>Producto</u>
2-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol	NaCN	2-(2-cianoetil)-5-nitroimidazol
1-(4-hidroxi-butyl)-5-nitroimidazol	PBr ₃	Bromhidrato de 1-(4-bromobutil)-5-nitroimidazol
20 2-metoximetil-5-nitroimidazol	HI	Yodhidrato de 2-yodometil-5-nitroimidazol

EJEMPLO XVI

1-(2-etilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol

A.- Una mezcla de 2-metil-5-nitroimidazol (12,7 g, 0,1 M),
25 y paratoluenosulfonato de etilsulfoniletilo (58,4 g, 0,2 M) es calentada con agitación bajo nitrógeno, a 145-150°C durante aproximadamente 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción es extraída con 500 ml de agua caliente, la porción acuosa es ajustada con Na₂CO₃ al 10% hasta un pH 9 y es extraída con cloro-
30 formo (3 veces con porciones de 150 ml). La fase orgánica sepa-



rada es lavada con agua, es secada con Na_2SO_4 y es evaporada hasta sequedad. El producto bruto es cristalizado entonces a partir de benceno para dar 4,36 g de producto que tiene un p. de f. 127-128°C.

5 Análisis: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: %C, 38,86;
 %H, 5,30; %N, 16,99 Encontrado: %C, 38,89;
 %H, 5,30; %N, 16,68

B.- La preparación de paratoluenosulfonato de etilsulfoniletilo se efectúa de la siguiente manera: etilsulfoniletanol
10 (69,0 g, 0,5 M) disuelto en 150 ml de piridina es enfriado hasta 0°C con agitación y, mientras se mantiene la temperatura entre 0°C y 10°C, se añade en porciones cloruro de paratoluenosulfonilo (95 g 0,5 M) durante un período de 10 minutos. Después de este
15 período de tiempo, se añade lentamente agua (250 ml) y la mezcla es extraída con cloroformo, la fase orgánica es lavada primeramente con HCl 2 N, después con agua, es separada y secada. El producto que cristaliza al enfriar es filtrado y secado para dar un rendimiento de 77,5% de producto.

EJEMPLO XVII

20 1-(2-propilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XVI (parte A) utilizándose una cantidad equivalente estequiométrica de paratoluenosulfonato de propilsulfoniletilo en lugar de paratoluenosulfonato de etilsulfoniletilo, con resultado comparables. Se obtiene el
25 producto con buenos rendimientos y tiene un p. de f. de 94-95°C.

Similarmente, se obtiene paratoluenosulfonato de propilsulfoniletilo con buenos rendimientos sustituyendo el etilsulfoniletanol por una cantidad equivalente de propilsulfoniletanol en el procedimiento B del ejemplo XVI (parte B).



EJEMPLO XVIII

1-(2-metilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol

Se repite el procedimiento del ejemplo XVI (parte A) utilizando una cantidad equivalente estequiométrica de paratoluenosulfonato de metilsulfoniletilo en lugar de paratoluenosulfonato de etilsulfoniletilo con resultados comparables. El producto se obtiene con buenos rendimientos y tiene un p. de f. de 150-151°C.

Similarmente, se obtiene paratoluenosulfonato de metilsulfoniletilo con buenos rendimientos sustituyendo por una cantidad equivalente de metilsulfoniletanol el etilsulfoniletanol en el procedimiento B del ejemplo XVI (parte B).

EJEMPLO XIX

1-(2-isopropil-sulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol

Se repite el procedimiento del Ejemplo XVI (parte A) utilizando una cantidad equivalente estequiométrica de paratoluenosulfonato de isopropilsulfoniletilo en lugar del paratoluenosulfonato de etilsulfoniletilo con resultados comparables. El producto se obtiene con buenos rendimientos y tiene un p. de f. de 135-136°C.

Similarmente, se obtiene paratoluenosulfonato de isopropilsulfoniletilo con buenos rendimientos sustituyendo una cantidad equivalente de etilsulfoniletanol por isopropilsulfoniletanol en el procedimiento B del Ejemplo XVI (parte B).

EJEMPLO XX

Se repite el procedimiento del Ejemplo XVI (parte A) utilizando cantidades equivalentes de los derivados de paratoluenosulfonato y los compuestos de imidazol siguientes en lugar de paratoluenosulfonato de etilsulfoniletilo y 2-metil-5-nitroimidazol, y los productos indicados se obtienen con rendimientos sus-



tanciales:

	<u>Derivado de paratolueno sulfonato</u>	<u>Compuesto de imidazol</u>	<u>Producto</u>
	Paratoluenosulfonato de butilsulfonil hexilo	2-etil-5-nitroimidazol	1-(6-butil-sulfonilhexil)-etil-5-nitroimidazol
5	Paratoluenosulfonato de etilsulfonilpropilo	2-propil-5-nitroimidazol	1-(3-etilsulfonilpropil)-2-propil-5-nitroimidazol
	Paratoluenosulfonato de metilsulfonil butilo	2-heptil-5-nitroimidazol	1-(4-metilsulfonilbutil)-2-heptil-5-nitroimidazol
	Paratoluenosulfonato de metilsulfonil metilo	1-metil-5-nitroimidazol	1-metil-2-(metilsulfonil metil)-5-nitroimidazol
10	Paratoluenosulfonato de butilsulfonil heptilo	1-heptil-5-nitroimidazol	1-heptil-2-(7-butil-sulfonil heptil)-5-nitroimidazol

EJEMPLO XXI

Los compuestos de 5-nitroimidazol aquí descritos pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido por el siguiente procedimiento general: A una solución metanólica que contiene base libre de 5-nitroimidazol (1 M) se añade una cantidad equivalente estequiométrica de un ácido apropiado. La solución resultante es sometida subsiguientemente a separación hasta quedar exenta de disolvente y el precipitado (sal de adición de ácido) es filtrado y secado. Otros disolventes apropiados, por ejemplo etanol, agua, o mezclas de los mismos, pueden ser utilizados. Las siguientes sales de adición de ácido son ejemplos típicos preparados utilizando el procedimiento antedicho y se obtienen rendimientos sustanciales de producto.



<u>Base libre</u>	<u>Acido</u>	<u>Sal de adición de ácido</u>
2-(2-cloroetil)-1,4-dimetil-5-nitroimidazol	HCl	Clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1,4-dimetil-5-nitroimidazol
1-metil-2-(1-clorometil)-4-isopropil-5-nitroimidazol	HBr	Bromhidrato de 1-metil-2-(1-clorometil)-4-isopropil-5-nitroimidazol
5 1-metil-2-carboximetil-5-nitroimidazol	HI	Yodhidrato de 1-metil-2-carboximetil-5-nitroimidazol

EJEMPLO XXII

Se realizó la siguiente evaluación para determinar la eficacia del 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol contra el Trichomonas foetus, de la siguiente manera: unos ratones son inoculados intraperitonealmente con el organismo T. Foetus. El agente activo contra la tricomoniasis a experimentar es administrado entonces oralmente en dosis que oscilan entre 10 y 200 mg/kg por día en un período de 3 días. La eficacia del dicho agente está basada en el nivel de droga en mg/kg para curar o disipar la infección de T. foetus en ratones en comparación con un testigo, es decir ratones tratados con 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol y se obtienen los siguientes resultados:

<u>Agente activo contra la tricomoniasis</u>	<u>Nivel de droga mg/kg oralmente</u>	<u>Tratamiento (días)</u>	<u>Número curado/número infectado</u>
1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol	12,5	3	4/4
1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol	100	3	4/4

25 Los resultados indicaron la sorprendente actividad del 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol.

EJEMPLO XXIII

En este estudio, se llevó a cabo una evaluación más severa para determinar la eficacia del 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol contra el T. foetus. En lugar de iniciar el tratamiento 24



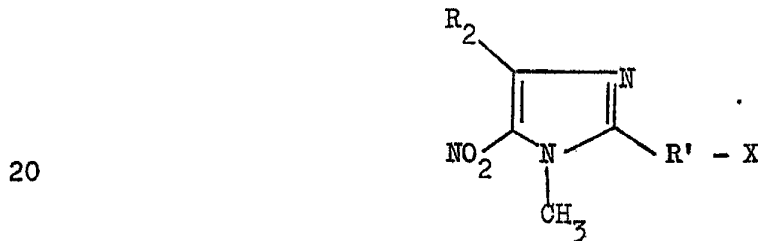
horas después de la infección, se retardó el tratamiento hasta 72 horas después de la infección, y se obtuvieron los siguientes resultados:

Agente	Vía	Nivel mg/kg	Número de tratamientos	% de curados
1-metil-5-isopropil-5-nitroimidazol	Oral	50	A	93
		50	B	100
		25	A	64
		25	B	85
1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol	Oral	100	A	100
		100	B	100
		50	A	50
		50	B	90

- 10 (A) = Un tratamiento oral administrado 72 horas después de la infección.
 (B) = Dos tratamientos: uno a 72 horas y otro a 96 horas después de la infección.

EJEMPLO XXIV

- 15 Se repite una evaluación como en el Ejemplo XXII para determinar la eficacia de compuestos de la fórmula:



en la que R', X y R² son los siguientes:

R'	R ²	X
etilo	metilo	H
25 etilo	metilo	N-metilamidino
etilo	metilo	cloro
etilo	metilo	ciano
etilo	propilo	yodo
butilo	etilo	etilamino
30 butilo	butilo	metiltio



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>X</u>
metilo	isopropilo	dimetilamino
etilo	pentilo	bromo

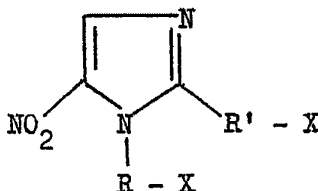
y los resultados indicaron la eficacia de dichos compuestos.

5

EJEMPLO XXV

Se repite una evaluación como en el Ejemplo XXII para determinar la eficacia de los compuestos de la fórmula:

10



en que R-X y R'-X son los siguientes:

15	<u>R - X</u>	<u>R' - X</u>
	2-cianoetilo	metilo
	metilo	carboximetilo
	trifluoroetilo	bromometilo
	propil	2-cloroetilo
20	2-etilaminoetilo	metilo
	4-metiltiobutilo	propilo
	yodometilo	butilo
	propilo	2-cianoetilo
	metilo	4-bromobutilo
25	2-etiltioetilo	H
	H	2-yodoetilo
	H	4-etilaminobutilo
	H	2-cianoetilo
	4-bromobutilo	H
30	H	2-yodometilo



y los resultados obtenidos demuestran la eficacia de dichos compuestos.

EJEMPLO XXVI

La evaluación explicada en el Ejemplo XXII es repetida para determinar la eficacia de los siguientes compuestos, con los resultados indicados:

Agente activo contra la tricomoniasis	Nivel de droga mg/kg, oralmente	Tratamiento (días)	Número curado/número infectado
1-(2-etilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol	12,5	3	5/5
1-(2-propilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol	25	3	5/5
1-(2-metilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol	50	3	5/5
1-(2-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol (testigo)	100	3	4/4

Se efectuó una evaluación similar para los compuestos citados en los ejemplos XIX y XX. Los resultados indicaron que los compuestos ensayados eran mejores o equivalentes al compuesto testigo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el día 5 de Agosto de 1.966, bajo el Nº 570.433 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

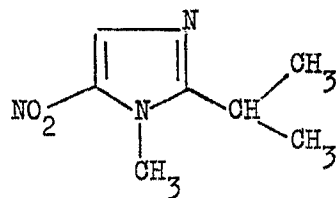
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 1.- Un procedimiento para preparar compuestos de 5-nitroimi-

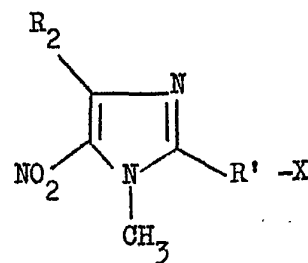
dazol designados por las siguientes fórmulas:



5

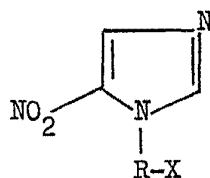


I

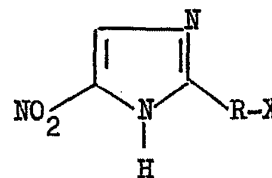


II

10

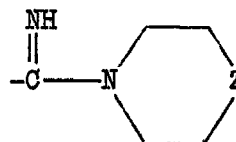


III

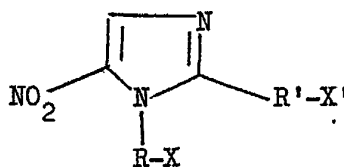


IV

en las que R^2 es alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono; R' repre-
 15 senta alcoholeno que tiene de 1 a 7 átomos de carbono; X está
 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorome-
 tilo, carboxi, carboalcoxi, ciano, halógeno, amino, mono- y di-
 alcoholo inferior-amino, alcoholo inferior-tio, alcoholo infe-
 rior-sulfoxi, alcoholo inferior-sulfonilo, carbamida, N-alcoholo
 20 inferior-carbamida, N,N-di-alcoholo inferior-carbamida, amidino,
 mono- y di-alcoholo inferior-amidino y



25 en la que Z está seleccionado del grupo que consiste en oxígeno,
 nitrógeno y metileno; y las sales de adición de ácido farmacéu-
 ticamente aceptables de los mismos; y



...V

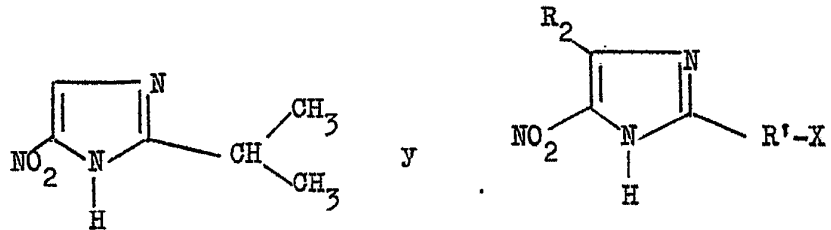
30



en la que R y R' son cada uno alcoholeno que tiene 1 a 7 átomos de carbono; y X y X' están seleccionados cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo, halógeno, amino, mono- y di-alcoholo inferior amino, alcoholo inferior-tio, alcoholo inferior-sulfoxi, alcoholo inferior-sulfonilo, amidino, mono- y di-alcoholo inferior-amidino y



10 en la que Z está seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y metileno, con la condición de que uno de los X y X' sea distinto de hidrógeno; y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado por efectuar una o más de las siguientes operaciones: (a) alcoholar con un grupo alcoholante metílico un nitroimidazol de las fórmulas:

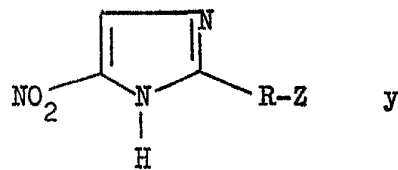
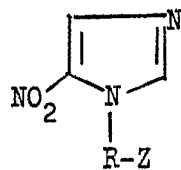


20

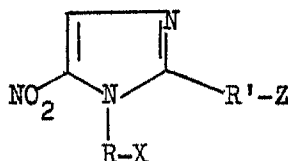
(b) tratar un imidazol de las fórmulas:



25

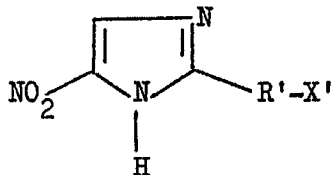


5

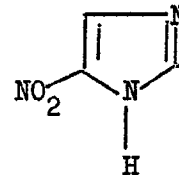


10 en las que R', R² y X son tal como se definen anteriormente en que, cuando Z es halógeno, la reacción se efectúa con un cianuro de metal alcalino, un alcoholo inferior mercaptano, una amina, una mono- o di-alcoholo inferior-amina, morfolina, piperidina o piperazina, y si se desea, cuando la reacción se efectúa con un
 15 alcoholo inferior-mercaptano, oxidar el producto al sulfóxido o sulfona; cuando Z es alcoxi la reacción se efectúa con yoduro de hidrógeno; cuando Z es hidroxilo la reacción se efectúa con un trihalogenuro de fósforo, un oxihalogenuro de fósforo o cloruro de tionilo o con un agente oxidante; cuando Z es un grupo nitrilo
 20 la reacción se efectúa con una amina, una mono- o di-alcoholo inferior-amina, morfolina, piperidina o piperazina; (c) tratar con un agente cianoetilante a un nitroimidazol de la fórmula:

25

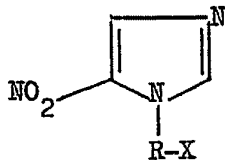


o

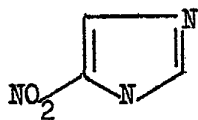


en que R' y X' se han definido anteriormente; (d) tratar con formaldehído o una sustancia capaz de producir formaldehído, a un nitroimidazol de la fórmula:

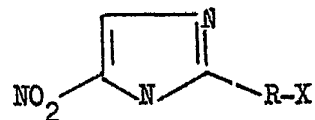
30



5 en la que R y X se han definido anteriormente; (e) alcoholar un nitroimidazol de la fórmula:



o



10 con un paratoluenosulfonato de alcoholo inferior-sulfonil-alcoholo inferior, y (f) si se desea, formar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

2.- Un procedimiento para preparar compuestos de 5-nitroimidazol.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinte y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 FEB. 1961

P.A.

Alberto de Alabázar
Por Poder