

RAN 4460/44



339 158

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 1-METIL-2-
-ISOPROPIL-5-NITROIMIDAZOL", a favor de la firma suiza
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA
(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo derivado de imidazol útil en el campo veterinario, a un nuevo intermedio para su preparación y a composiciones que contienen dicho nuevo derivado de imidazol. Más particularmente, el

5. invento se refiere al 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol y a su uso en el tratamiento de la crisis del rojo o caluza negra de los pavos. Conforme a este invento, se ha descubierto que el 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol tiene actividad inesperadamente alta contra la caluza negra de los pavos

10. cuando se la administra en la dieta a estas aves con concentra-



339 158

- ciones bajas. La caluza negra, crisis del rojo o enterohepatitis de los pavos es una enfermedad extremadamente fatal que se presenta en las aves de corral, especialmente en los pavos. La produce el organismo Histomonas meleagridis, llevado en el huevo del gusano cecal Heterakis gallinae. Se ha comprobado que el nuevo 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol de este invento realiza una curación completa de los pavos infectados de Histomonas meleagridis cuando se le administra a niveles tan bajos como el 0,005% en peso de la ración alimenticia. La profilaxis puede obtenerse con dosis aún menores. Para combatir eficazmente la enterohepatitis en los pavos, el 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol de este invento puede administrarse a niveles desde un 0,001% a un 0,050% en peso de la dieta. La concentración preferida, como es lógico, dependerá en cierto grado de la gravedad de la infección. En la mayoría de los casos, sin embargo, se prefiere que la ración de los pavos contenga de 0,0075% a un 0,0125% en peso para la prevención, y de 0,02 a 0,05% en peso para la terapéutica. Aparte de su empleo contra la caluza negra de los pavos, el nuevo producto de este invento, o sea el 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol, es también útil para combatir las infecciones protozoarias causadas por una multitud de organismos, entre los cuales cabe citar la E. histolitica, la Trichomonas vaginalis y la Trichomonas foetus.
25. El nuevo imidazol de este invento se prepara nitran-



= 3 =

339 158

5. do 2-isopropilimidazol para formar 2-isopropil-4(o5)-nitroimidazol. La nitración se lleva a cabo apropiadamente por adición de un agente nitrante, por ejemplo una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico, a la materia 2-isopropilimidazólica de partida. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas del orden de unos 0°C a 100°C, aunque podrían emplearse también temperaturas más altas o más bajas.

10. El 2-isopropil-4(o 5)-nitroimidazol obtenido por el procedimiento de nitración que se ha descrito antes puede alquilarse con facilidad recurriendo a las técnicas de alquilación usuales, como, por ejemplo, el tratamiento con sulfato de dimetilo en un disolvente inerte, de preferencia a temperatura elevada, para formar el 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol desecado. El 2-isopropil-4(o 5)-nitroimidazol intermedio es también un compuesto nuevo y constituye, por lo tanto, 15. parte de este invento.

20. El nuevo compuesto imidazólico de este invento se administra normalmente a los pavos en mezcla íntima con la ración o el agua de bebida de los pavos. El medicamento puede prepararse apropiadamente en forma de una mezcla previa o un suplemento alimenticio que contenga de un 1% a un 90% en peso de la formulación de la mezcla previa, la cual puede contener también vehículo o diluentes tales como grano, harina de gérmenes, lactosa, almidón de maíz, talco, gelatina, estearato 25. de magnesio, etc. También puede añadirse a la mezcla previa otros medicamentos compatibles. La mezcla previa se agrega luego al

339 158



alimento comercial y se mezcla íntimamente con él, para obtener una distribución uniforme que dé un nivel eficaz de concentración para uso preventivo y terapéutico de un 0,001% a un 0,05% del alimento comercial. El suplemento alimenticio o...

5. mezcla previa que contiene el nuevo compuesto de este invento puede mezclarse con facilidad a la ración para los pavos por cualquiera de las técnicas convencionales para la mezcla de los alimentos.

EJEMPLO 1.

10. Preparación del 2-isopropil-4(o 5)-nitroimidazol.

15. Agitando y refrigerando con agua helada, se añadió a ácido nítrico, d = 1,4 (200 cc), 2-isopropilimidazol, de punto de fusión 130-135° (90 g = 0,816 moles), en pequeñas porciones y a temperatura no excedente de 20°. En la solución resultante se instiló ácido sulfúrico concentrado, mientras se agitaba y se refrigeraba con agua helada hasta 10-20°. Luego se calentó la mezcla gradualmente hasta una temperatura de 80-85°, en cuyo momento la reacción se volvió autosustentante,
20. con producción de espuma y desprendimiento de gases nitrosos. Estos últimos se eliminaron con una corriente de nitrógeno, y la temperatura se mantuvo por debajo de 90° por inmersión ocasional del recipiente en un baño preparado de hielo y agua.

= 5 =

339158



Cuando cesó el desprendimiento gaseoso (al cabo de 30 a 45 minutos), se elevó la temperatura hasta 110-120° y se mantuvo la solución a esta temperatura durante 30 minutos. Luego se vertió la solución en 300-400 g de hielo y se la neutralizó hasta pH 4-5 con amoníaco. Después de reposo a 0° durante 1 a 2 horas, se filtró por succión el producto cristalizado, se le lavó dos veces sobre el filtro con 100 cc de agua fría y se le secó a 90-100°. El 2-isopropil-4(o 5)-nitroimidazol así obtenido fundió a 182-183°.

10. EJEMPLO 2.

Preparación del 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol

En un baño de vapor se calentaron en reflujo durante 45 minutos 2-isopropil-4(o 5)-nitroimidazol (31 g = 0,2 moles), dioxano (70 g) y sulfato de dimetilo (28 g = 0,22 moles). Luego se eliminó el disolvente en vacío, sobre un baño de vapor, se disolvió el residuo en 20 cc de agua y se precipitó el producto por la adición gradual de 80 g de solución de hidróxido sódico al 25%, a 0°. Por extracción de las aguas madres con cloruro de metileno, se obtuvo una pequeña cantidad adicional. El producto fundió a 60°.

Se purificó el producto de la manera siguiente: se

= 6 =

339 158



5. disolvieron 60 g del producto en ácido clorhídrico acuoso 3-n, se trató la solución con carbón y se la filtró. El filtrado se neutralizó por adición gradual de amoníaco concentrado acuoso, a 0-5º y agitando, y el producto se fue precipitando en placas blancas a medida que se la neutralización proseguía. Se filtró el precipitado por succión, se lavó sobre el filtro con 50 cc de agua enfriada con hielo y se lo secó a la temperatura ambiente; punto de fusión, 60º.

10. EJEMPLO 3.

Este ejemplo ilustra formulaciones típicas de suplementos alimenticios que incorporan el nuevo 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol de este invento.

15. Mezcla previa al 67 para uso animal

	<u>Gramos/kg</u>
1-Metil-2-isopropil-5-nitroimidazo	60
Harina de gérmenes de trigo	896
Drew Oil 1400	<u>44</u>
Peso total	1000 g.

Procedimiento:

20. 1. Se depositó la harina de gérmenes de trigo en una mezcladora apropiada y, mientras se mezclaba, se añadió despacio el Drew Oil 1400 y se mezcló a fondo.



= 7 =

339 158

2. Prosiguiendo continuamente la mezcla, se añadió despacio el 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol y se mezcló hasta homogeneidad.
3. Se añadió luego esta mezcla previa a un alimento comercial para aves de corral, en la proporción de 2 libras por tonelada, para obtener una proporción de medicamento de 0,006%, y se mezcló a fondo.
4. Este alimento medicado se utilizó en forma de pastilla, y también se formó en pellas en un molino peletizador Sprout-Waldron.

10.

Cantidades de la mezcla previa anterior pueden agregarse al alimento comercial para obtener niveles de modificación del orden de 0,001% a 0,05%. Los alimentos comerciales a que se añade esta mezcla previa pueden estar exentos de otros medicamentos o contenerlos si la mezcla final es compatible.

15.

Mezcla previa al 12.1/2% para uso animal

20.

	<u>Gramos/kg</u>
1-Metil-2-isopropil-5-nitroimidazol	125
Harina de gérmenes de trigo	831
Drew Oil 1400	<u>44</u>
Peso total	1000 gramos



339158

Esta mezcla previa se añadió a un alimento comercial para aves de corral, en la proporción de 2 libras por tonelada, para obtener una proporción de medicamento del 0,0125%, y se mezcló a fondo.

5. Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
1-Metil-2-isopropil-5-nitroimidazol	100 mg
Lactosa,	202 mg
Almidón de maíz,	80 mg
10. Amijel BO 11 (almidón de maíz prehidrolizado)	20 mg
Estearato cálcico	<u>8 mg</u>
	Peso total 410 mg

Procedimiento:

15. 1. En una mezcladora apropiada se combinaron en 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol, la lactosa, el almidón de maíz y el Amijel BO 11.
2. Se granuló la mezcla con agua, formando una pasta espesa, y se pasó la masa húmeda por un tamiz Nº 12. Luego se la secó durante la noche a 110°F.
20. 3. Se pasaron por un tamiz Nº 16 los gránulos desecados y luego se los transfirió a una mezcladora apropiada. Se añadió el estearato cálcico y se mezcló hasta uniformidad.
4. Se comprimió la mezcla en pastillas de 410 mg de peso.

339158



Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
1-Metil-2-isopropil-5-nitroimidazol	100 mg
Lactosa	83 mg
5. Almidón de maíz	37 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	225 mg

EJEMPLO 4

10. Se emplearon diez pollipavos por grupo de pavos y diez pavos por cada uno de los controles no medicados infectados y de los controles no medicados no infectados. Las cantidades indicadas del medicamento se mezclaron con el alimento para los pavos en una mezcladora mecánica y se administraron 72 horas antes de la infección. La infección consistió en administrar oralmente con pipeta 200 huevos embrionados de Heterakis gallinae que contenían Histomonas meleagridis. Los pavos se mantuvieron durante 24 días con la mezcla de alimento y medicamento para la prueba y, luego de sacrificarlos, se procedió a su autopsia y se los examinó en busca de lesiones hepáticas y cecales. Se observó el número de sobrevivientes y la intensidad de las lesiones que aparecían en el hígado y las partes cecales de cada pavo. Se registró el porcentaje de mortalidad para cada grupo y se determinó el índice de crecimiento relativo de los pavos

15.

20.



339158

tratados y los controles no infectados, expresándolo como ganancia de peso en tanto por ciento. El índice de crecimiento de los controles no medicados no infectados está representado por el 100%. Los resultados de los experimen-

5. tos, en los que se suministró a los pavos infectados diversas concentraciones de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol se exponen en la table que sigue

	<u>Porcentaje de medicamento activo en el alimento</u>	<u>Ganancia de peso %</u>	<u>Mortalidad %</u>
10.	0,0500	90	0,0
	0,0250	95	0,0
	0,0125	89	0,0
	0,0100	109	0,0
	0,0075	92	0,0
15.	0,0050	95	0,0
	0,0030	79	25,0
	0,0010	64	50,0
	Controles no medicados infectados	--	100,0
20.	Controles no medicados no infectados	100	0,0



339 158

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 541.968 del 12 de Abril de 1966.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol, caracterizado por nitrarse 2-isopropilimidazol para obtener 2-isopropil-4(o 5)-nitroimidazol, y metilarse este último compuesto para formar 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol.

10.

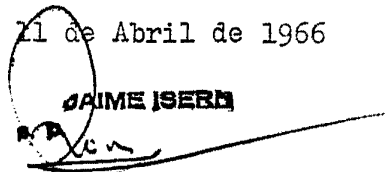
2. Un procedimiento para la preparación de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 21 de Abril de 1966

p.a.


JAIME ISERRA

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ