

15 NOV.



PATENTE DE INVENCION

Ref: Your ref: Lp. 350.

SECCION TECNICA
COMUNICACION P.C.
CL. C-07 A-61
SUBCLASE D M

373569

Memoria Descriptiva **373569**
sobre:

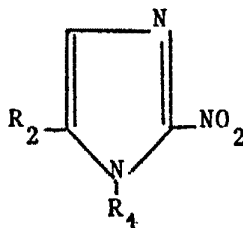
Procedimiento para la preparaci3n de derivados de imidazol.

=====

Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en Via Dunando 38, 20158, MILAN, Italia.

=====

La presente invenci3n se relaci3na con un procedimiento para la obtenci3n de una nueva clase de derivados de imidazol, de f3rmula:



POOR QUALITY



en la que uno de los radicales R_1 y R_2 representa un alquilo inferior y el otro un hidroxialquilo inferior.

- Los compuestos de la invención se preparan por diazotación de los correspondientes 2-aminoimidazoles
5. con un nitrito de metal alcalino en ácido fluobórico con centrado. El derivado diazoico resultante se pone de nue vo en contacto con un nitrito de metal alcalino, en un medio acuoso, en presencia de polvo de cobre como catali zador.
10. Si bien la cantidad de nitrito de metal alcalino no es crítica de forma estricta, es conveniente, en la primera etapa de la reacción, utilizar una cantidad apro ximadamente equimolecular del mismo con respecto al 2-ami noimidazol de partida, mientras que en la segunda etapa
15. se empleará una cantidad equimolecular adicional o pre feriblemente un gran exceso.
- El peso del catalizador no constituye tampoco un factor crítico, pero se ha descubierto que de 1 a 3 partes en peso, con respecto al 2-aminoimidazol, proporcio nan los mejores resultados. Los productos finales se se paran entonces mediante los procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante acidificación del medio a un pH de 2-aproximádamente y extracción del compuesto con un disol vente adecuado.
- 20.
25. Los nitroimidazoles de la invención han probado ser unos excelentes agentes antibacterianos y, más parti cularmente, contra Trichomonas vaginalis. Con respecto a otros tricomonacidas conocidos, tales como azomicin y ami nitrozol, los compuestos de la invención exhiben una acti vidad muy elevada junto con una baja toxicidad.
- 30.

373569

- 3 -



Las cifras de actividad así como la toxicidad de algunos compuestos representativos de la clase y de los dos compuestos conocidos, citados anteriormente, se reflejan comparativamente en la siguiente tabla 1.

5. El símbolo ED₅₀ representa la dosis oral en mg/Kg, efectiva en el 50 % de los animales tratados en la infección experimental a partir de Trichomonas vaginalis en ratones. También la toxicidad (LD₅₀) es relevante en los ratones por administración oral y se encuentra expresada en mg/Kg.
- 10.

TABLA 1

<u>Compuesto del ejemplo</u>	<u>ED₅₀</u>	<u>LD₅₀</u>
1	10	705
2	16	608
3	12	700
4	11	> 500
5	35	1500
6	17	670
azomicin (2-nitroimidazol)	>100	80
aminotrozol (2-acetamido-5-nitrotiazol)	50	200

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo y no deben ser considerados como limitativos de esta invención, siendo posibles diversas variaciones de la misma, sin desviarse de su alcance y espíritu.

15. EJEMPLO 1

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

a) Dietil acetal de 2-(2-hidroxietilamino)-propionaldehído.

Una mezcla de 32 g de dietil acetal de 2-bromo-pro

373569

15



- pionaldehído, 128 ml de etanolamina y 400 ml de ciclohexanol, se reflujo durante 5 horas. El ciclohexanol y el exceso de etanolamina se evaporaron in vacuo y el residuo, disuelto en 450 ml de cloroformo, se lavó una vez
5. con 50 ml de agua. Se separó la capa de cloroformo, se secó y el disolvente se eliminó con ayuda de vacío. El residuo se destiló in vacuo, recogiendo las fracciones que hervían a 94°C/1 mm Hg. Rendimiento, 16,5 g de dietil acetal de 2-(2-hidroxietilamino)-propionaldehído.
10. b) Hidrocloruro de 2-amino-1-(2-hidroxietil)-5-metilimidazol.
- Una solución de 34,9 g de dietil acetal de 2-(2-hidroxietilamino)-propionaldehído en 570 ml de ácido clorhídrico al 15 %, se agitó tres horas a 55-60°C. La solución enfriada se llevó cuidadosamente a pH 4,5 con hidróxido sódico al 50 %, añadiéndose entonces 23 g de cianamida. La mezcla se calentó 2 horas a 55-60°C, manteniéndose el pH en el valor anterior mediante ácido clorhídrico al 10 %, y se extractó con cloroformo con el fin de eliminar los sub-productos. Se separó la capa acuosa y se concentró hasta sequedad y el residuo se extractó varias veces con etanol. Los extractos alcohólicos combinados se concentraron hasta sequedad. El residuo oleoso, que contenía el hidrocloruro del producto deseado, se disolvió en
15. 100 ml de agua y se vertió en una solución hirviente de 38,6 g de ácido pícrico en 800 ml de agua. Se formaron cristales de picrato de 2-amino-1-(2-hidroxietil)-5-metilimidazol. El correspondiente hidrocloruro se obtuvo de nuevo por disolución del picrato en una mezcla hirviente
20. de 500 ml de ácido clorhídrico al 12 % y 1.000 ml de ben
- 25.
- 30.



373569

- cenc. Se separó la fase acuosa, se lavó con benceno y se concentró hasta sequedad. El residuo, consistente en hidrocioruro de 2-amino-1-(2-hidroxietil)-5-metilimidazol, se recristalizó en metiletilcetona. Rendimiento, 16,5 g; p.f. 149-150°C.
5. c) 1-(2-hidroxietil)-5-metil-2-nitroimidazol.
A 6,0 g de hidrocioruro de 2-amino-1-(2-hidroxietil)-5-metilimidazol, disueltos en 14 ml de agua, se añadieron 28,8 ml de ácido fluobórico acuoso al 52 %.
10. La mezcla se enfrió a -20°C, añadiéndose entonces lentamente, mientras se agitaba, una solución de 2,47 g de nitrito sódico en 7 ml de agua. Después de reposar 10 minutos a -20°C, el líquido se vertió en una mezcla de 7,1 g de polvo de cobre, 23,5 g de nitrito sódico y 700 ml
15. de agua, bajo fuerte agitación, la cual se prolongó durante 1,5 horas. Después de filtrar, se ajustó el pH a 2,0 con ácido clorhídrico al 10 % y la solución se extractó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico acuoso al 5 %, se secaron
20. sobre sulfato sódico y se destiló el disolvente. El residuo, consistente en 1-(2-hidroxietil)-5-metil-2-nitroimidazol, se recristalizó en metanol-éter isopropílico. Rendimiento, 2,46 g; p.f. 144-145°C.
- Análisis:
25. Calculado para $C_6H_9N_3O_3$ C, 42,11; H, 5,30; N, 24,52
Encontrado C, 42,01; H, 5,37; N, 24,50

EJEMPLO 2

5-etil-1-(2-hidroxietil)-2-nitroimidazol

- a) Dietil acetal de 2-(2-hidroxietilamino)-butiraldehído.
- 30.



373569

Se preparó como se describe en el ejemplo 1, apartado a) a partir de 30,70 g de dietil acetal de 2-bromo-butiraldehído y 115 ml de etanolamina. Rendimiento, 12,7 g; p.e. 99°C/1,5 mm Hg.

5. b) Hidrocloruro de 2-amino-5-etil-1-(2-hidroxietil)-imidazol.

Se preparó a partir de 30,0 g de dietil acetal de 2-(2-hidroxietilamino)-butiraldehído y 18,4 g de cianamida, de acuerdo con el método descrito en el apartado b) del ejemplo 1. Rendimiento, 14,98 g; p.f. 134-135°C.

- c) 5-etil-1-(2-hidroxietil)-2-nitroimidazol.

Una solución de 10 g de hidrocloruro de 2-amino-5-etil-1-(2-hidroxietil)-imidazol en 22 ml de agua y 44,5 ml de ácido fluobórico acuoso al 52 %, se enfrió a -20°C y se adicionó, gota a gota, mientras se agitaba, con 3,82 g de nitrito sódico en 10 ml de agua. La temperatura se mantuvo a -20°C durante 10 minutos más. A continuación, la solución se vertió en una mezcla de 10,95 g de polvo de cobre, 36,3 g de nitrito sódico y 1.100 ml de agua, bajo fuerte agitación. La agitación se continuó durante 1,5 horas, luego se filtró el líquido, se acidificó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10 %, entonces se extractó repetidamente con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso al 5 %, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se destiló. El residuo se recristalizó en metanol-éter isopropílico, dando 4,03 g de 5-etil-1-(2-hidroxietil)-2-nitroimidazol; p.f. 138-139°C.

Análisis:

30. Calculado para $C_7H_{11}N_3O_3$ C, 45,41; H, 5,99; N, 22,68



373569

Encontrado C, 45,69; H, 6,21; N, 22,80.

EJEMPLO 3

1-(2-hidroxietil)-2-nitro-5-n-propilimidazol.

5. Este compuesto se preparó de acuerdo prácticamen-
te con el método descrito en los ejemplos anteriores.

a) Dietil acetal de 2-(2-hidroxietilamino)-vale-
raldehído.

10. Preparado a partir de 267 g de dietil acetal de
2-bromo-valeraldehído y 1.000 ml de etanolamina. Rendi-
miento 115,0 g; p.e. 103-105°C/2 mm Hg.

b) Hidrocloruro de 2-amino-1-(2-hidroxietil)-5-n-
propilimidazol.

15. Preparado a partir de 62 g de dietil acetal de
2-(2-hidroxietilamino)-valeraldehído y 37 g de cianamida.
Rendimiento, 30,82 g; p.f. 124-125°C.

c) 1-(2-hidroxietil)-2-nitro-5-n-propilimidazol.

Preparado a partir de 9,65 g de hidrocloruro de
2-amino-1-(2-hidroxietil)-5-n-propilimidazol y 3,41 g de
nitrito sódico. Rendimiento, 4,43 g; p.f. 121-122°C.

20. Análisis:

Calculado para C₈H₁₃N₃O₃ C, 48,25; H, 6,54; N, 21,09

Encontrado C, 48,07; H, 6,78; N, 20,80

EJEMPLO 4

1-(2-hidroxietil)-5-isopropil-2-nitroimidazol.

25. Este compuesto se preparó de acuerdo prácticamen-
te con el método descrito en el ejemplo 1.

a) Dietil acetal de 2-(2-hidroxietilamino)-isova-
leraldehído.

30. Preparado a partir de 100 g de dietil acetal de
2-bromo-isovaleraldehído y 500 ml de etanolamina, Rendi-



miento, 47,6 g; p.e. 100-102°C/0,8 mm Hg.

b) Hidrocloruro de 2-amino-1-(2-hidroxietyl)-5-isopropilimidazol.

5. Preparado a partir de 37 g de dietil acetal de 2-(2-hidroxietylamina)-isovaleraldehido y 21,3 g de cianamida. Rendimiento, 15,6 g; p.f. 138-139°C.

c) 1-(2-hidroxietyl)-5-isopropil-2-nitroimidazol.

10. Preparado a partir de 3,5 g de hidrocloruro de 2-amino-1-(2-hidroxietyl)-5-isopropilimidazol y 1,14 g de nitrito sódico. Rendimiento 1,75 g; p.f. 155-157°C.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{13}N_3O_3$ C, 48,25; H, 6,54; N, 21,09

Encontrado C, 48,39; H, 6,69; N, 21,12

EJEMPLO 5

15. 5-(2-hidroxietyl)-1-metil-2-nitroimidazol.

Hidrocloruro de 2-amino-5-(2-hidroxietyl)-1-metilimidazol.

20. a) A una solución de 50 g de hidrocloruro de 2-metilamino- γ -butirolactona (obtenido en un rendimiento del 85 % por reflujo durante 1 hora de una mezcla de ácido 2-metilamino-4-hidroxi-butírico en etanol saturado con cloruro de hidrógeno) en 450 ml de agua y 200 ml de etanol, se añadieron 3,160 g de amalgama de sodio al 2,5 % en 2 horas aproximadamente, manteniéndose la temperatura entre 25. -3°C y +3°C y el pH en el valor de 2,5-3,5 por adición, gota a gota, de ácido clorhídrico al 15 %. La mezcla se agitó 2 horas más para completar la reacción, entonces se separó el mercurio y el pH se llevó a 4,6 por adición cuidadosa de NaOH al 20 % a una temperatura de 0-5°C. Se 30. añadieron otros 2 gramos de cianamida y la solución re-

373569



- sultante se calentó durante 2 horas a 55-60°C, manteniéndose el pH en 4,5 aproximadamente con ácido clorhídrico. La solución se evaporó entonces hasta sequedad, el residuo se lavó con éter dietílico y se extractó con cloruro de hidrógeno etanólico. La solución alcohólica se evaporó hasta sequedad y el residuo se recristalizó en alcohol isopropílico, dando 36,5 g de hidrocloreto de 2-amino-5-(2-hidroxietil)-1-metilimidazol; p.f. 170-171°C.
5. b) 5-(2-hidroxietil)-1-metil-2-nitroimidazol.
10. Preparado de acuerdo prácticamente con el método descrito en el apartado c) del ejemplo 1, a partir de 1,6 g de hidrocloreto de 2-amino-5-(2-hidroxietil)-1-metilimidazol y 0,65 g de nitrito sódico. Rendimiento, 0,84 g; p.f. 104-105°C.
15. Análisis:
- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Calculado para $C_6H_9N_3O_3$ | C, 42,12; H, 5,30; N, 24,55 |
| Encontrado | C, 42,31; H, 5,45; N, 24,50 |
- EJEMPLO 6
- 5-(2-hidroxipropil)-1-metil-2-nitroimidazol.
20. a) Hidrocloreto de 2-amino-5-(2-hidroximetil)-1-metilimidazol.
- Preparado de acuerdo con el método descrito en el apartado a) del ejemplo 5, a partir de 45 g de hidrocloreto de 2-metilamino- γ -valerolactona (obtenido en un rendimiento del 80 % por reflujo durante 1 hora de una solución de ácido 4-hidroxi-2-metilaminovalérico en etanol saturado con cloruro de hidrógeno) y 34,6 g de cianamida. El hidrocloreto de 2-amino-5-(2-hidroximetil)-1-metilimidazol se obtuvo como un líquido oleoso, el cual
25. pudo purificarse por disolución del mismo en 150 ml de
- 30.

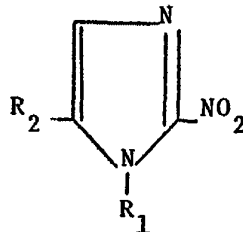


373569

- agua y vertiéndolo en una solución hirviente de 62,6 g de ácido pícrico en 1.300 ml de agua. El precipitado resultante se recristalizó en agua, dando 58,5 g de picrato de 2-amino-5-(2-hidroximetil)-1-metilimidazol; p.f. 195-196°C.
5. b) 5-(2-hidroxipropil)-1-metil-2-nitroimidazol.
Preparado de acuerdo con el método descrito en el apartado c) del ejemplo 1, a partir de 4,65 g de hidrocloreto de 2-amino-5-(2-hidroximetil)-1-metilimidazol y 1,76 g de nitrito sódico. Rendimiento, 2,51 g; p.f. 123-124°C.
Análisis:
Calculado para $C_7H_{11}N_3O_3$ C, 45,40; H, 5,99; N, 22,69
Encontrado C, 45,55; H, 6,13; N, 22,90
- 10.
15. - NOTA -
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Italia, con fecha 15 de noviembre de 1.968, bajo el número 23766 A/68, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.
30. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados

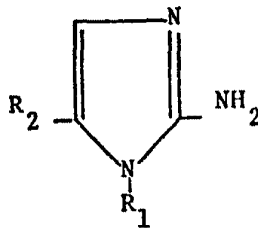


de imidazol, de fórmula **373569**



en la que uno de los radicales R_1 y R_2 representa un alquilo inferior y el otro es un hidroxialquilo inferior, caracterizado porque comprende diazotar un imidazol de fórmula:

5.



en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, con una cantidad aproximadamente equimolecular de un nitrito de metal alcalino, en ácido fluobórico concentrado, y poner en contacto el derivado diazoico resultante con al menos una cantidad equimolecular de un nitrito de metal alcalino en agua en presencia de polvo de cobre como catalizador.

10.



- 12 -
373569

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de imidazol, tal y como queda sustanciálmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máqui-

5. na por una sola cara.

5 NOV 1969

Madrid

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

GOMEZ ACEBO Y MODELL
Firmado: F. Hernández Rata