

378361

- 8 43



INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

REGISTRACION I. P. C.

REC. 07 A-61

CLASE D K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street, NEW YORK 17,

NEW YORK, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE DERIVADOS IMIDAZOLIL".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 814.857 del 9-4-1969

ES

378361

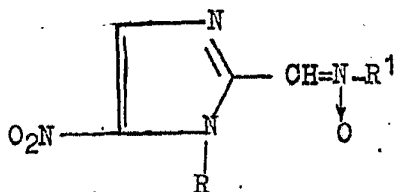
- 8



1

Este invento se refiere a nuevas nitroimidazolil-nitronas de fórmula

5



I

10

donde R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo y R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono en el anillo o bien dicho alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, alcoxi inferior o alcanoiloxi inferior.

15

El término "inferior" en el sentido utilizado aquí para modificar un grupo alquilo o sus derivados como alcoxi, alcanoiloxi o hidroxialquilo, se refiere a un agrupamiento alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ilustrativos de los grupos alquilo inferior que pueden ser mencionados los siguientes: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo y similares. Son ilustrativos de grupos hidroxialquilo inferior que pueden ser mencionados los siguientes: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxipropilo y similares. Como ilustrativos de grupos alcoxi inferior pueden ser mencionados los siguientes: metoxi, etoxi, 3-propoxi, 4-butoxi y similares. Como ilustrativos de grupos alcanoiloxi inferior podemos mencionar acetoxi, propioniloxi y similares. Los grupos alquilo o cicloalquilo de R¹ pueden estar monosustituídos o disustituídos con los sustituyentes mencionados.

20

25

30

Son ilustrativos de grupos cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono los siguientes: ciclopentilo, ciclohexilo,

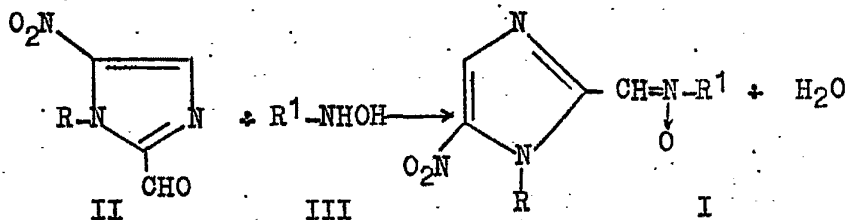


1 cicloheptilo y ciclooctilo. Son ilustrativos de los grupos
alquilo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono los si-
guintes: alquilo inferior así como pentilo, hexilo, hep-
tilo y octilo. Son ilustrativos de los nuevos compuestos
5 de este invento los siguientes: α -(1-metil-5-nitroimidazol-
2-il)-N-metil-nitrona; α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-
etil-nitrona; α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-hexil-
nitrona; α -(1-etil-5-nitroimidazol-2-il)-N-propil-nitrona;
 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-hidrixetil)nitrona;
10 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(3-hidroxipropil)nitrona
 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-acetoxietil)nitrona;
 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(4-acetobutil)nitrona;
 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-ciclohexil-nitrona;
 α -(1-etil-5-nitroimidazol-2-il)-N-ciclohexil-nitrona;
15 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-etoxietil)nitrona;
 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(4-etoxibutil)nitrona;
 α -[1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-il]-N-butil-nitrona;
 α -[1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-il]-N-hexil-nitrona;
 α -(1-etil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(1,3-dihidroxi-2-propil)-
20 nitrona; α -(1-etil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(3,4-dihidroxi-
1-butil)nitrona; α -[1-(3-hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-
il]-N-etil-nitrona; α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(4-
hidroxiciclohexil)nitrona; α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-
N-(2,4-dihidroxiciclohexil)nitrona y similares.

25 Los compuestos de este invento pueden ser preparados
haciendo reaccionar un 2-formil-5-nitroimidazol 1-sustitui-
do con una hidroxilamina de la forma siguiente:

378361

- 8



En la ecuación anterior, los sustituyentes R y R¹ tienen el significado descrito anteriormente. La hidroxilamina de la ecuación anterior, en una proporción de 0,5 a 3 equivalentes en moles, se mezcla y se hace reaccionar con 1 equivalente molar del formil-nitroimidazol. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico inerte como un alcohol, benceno, tolueno, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, éter y similares para producir las nitronas de este invento.

La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene aproximadamente entre -10°C y +150°C y preferiblemente alrededor de 15° a 100°C, durante 0,1 a 48 horas aproximadamente. El transcurso de la reacción puede ser seguido por técnicas analíticas normales tales como cromatografía de gas-líquido, cromatografía en capa delgada, absorción ultravioleta, resonancia magnética nuclear y similares, de forma que la reacción pueda ser interrumpida cuando la concentración de la nitrona deseada alcanza un valor máximo.

En algunos casos, es útil el uso de un aparato de separación de agua del tipo de Dean-Stark para favorecer una reacción completa mediante la eliminación del agua a medida que se forma. También puede utilizarse para el mismo fin un agente secador inorgánico (sulfato magnésico, sulfato sódico, etc.) o tamices moleculares. Cuando la sal de adición con ácido de la hidroxilamina se utiliza como sus-



378361

- 8

1 tancia reaccionante, puede ser conveniente utilizar una base débil como bicarbonato sódico, acetato sódico, hidróxido bórico y similares para provocar la reacción.

5 Una vez completada la reacción, la nitrona producida se recupera de la mezcla de reacción por las técnicas habituales (filtración, evaporación del disolvente, destilación, trituración, etc.), y el producto normalmente puede ser purificado todavía más por recristalización.

10 Las hidroxilaminas reaccionantes utilizadas para preparar las nitronas de este invento se obtienen por métodos comunes, tales como reducción de los correspondientes compuestos nitro, hidrólisis de nitronas, reducción de oximas, oxidación de aminas, etc. Estos métodos han sido documentados en The Chemistry of Open Chain Organic Nitrogen
15 Compounds, Vol. II, Capítulo 8, por P.A.S. Smith, publicado por W.A. Benjamín, Inc., New York (1966). La preparación de los 2-formil-5-nitroimidazoles 1-sustituídos ha sido descrita en una patente holandesa nº 6.503.442.

20 Los compuestos de este invento pueden ser empleados como agente antibacteriano y antifúngico activo de composiciones desinfectantes para el control de microorganismos como Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Candida albicans y similares. Estos compuestos también presentan actividad antihistomonal y antitricomal. Para su empleo como desinfectante, v.g. desinfección de instrumentos quirúrgicos, bebederos
25 para animales, jaulas de animales, etc., las nitronas de este invento pueden ser dispersadas en un sólido inerte finamente dividido y empleadas en forma de polvo fino a
30 concentraciones del orden de 0,01 % a 5 % en peso de los

378361



1 sólidos inertes finamente divididos y preferiblemente de
alrededor de 0,1 % a 3 % en peso o bien pueden ser disper-
sadas en agua o en aceite con o sin un agente humectante,
dispersante o emulsionante a concentraciones que pueden
5 variar entre amplios límites tales como de 0,05 % a 5 % del
peso de la composición líquida y preferiblemente de 0,1 % a
3 %, para preparar suspensiones o emulsiones germicidas que
pueden ser utilizadas, por ejemplo, por rociada o inmersión
para inhibir el crecimiento de los microorganismos.

10 Para uso in vivo en la inhibición de las bacterias
o protozoos, los compuestos de este invento pueden ser admi-
nistrados a los animales, v.g. animales de sangre caliente
como pollos y pavos, en cantidades que varían entre 20 y
200 mg/kg de peso del animal por día, aproximadamente. La
15 administración puede realizarse por las vías convencionales,
por ejemplo parenteral u oralmente, en forma de tabletas,
cápsulas o en mezcla con el agua o el pienso del animal.
Cuando se mezcla con el agua o el pienso del animal, la con-
centración de los compuestos de este invento puede variar
20 aproximadamente entre 0,005 % y 1 % del peso del agua o pien-
so del animal. Las formas de dosificación unidad por vía
oral pueden ser tabletas, cápsulas, bolsitas de polvos,
suspensiones líquidas, etc. Estas dosis pueden contener des-
de unos 50 mg a 500 mg o más de la nueva nitrona junto con
25 los vehículos convencionales, v.g. lactosa, almidón de maíz,
gelatina, aceite de cacahuet y similares.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del invento.

- 7 -
378361 - 8



EJEMPLO 1

Preparación de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-2-hidroxi-
etil-nitrona

Se agita a la temperatura ambiente, durante 18 horas, una mezcla de 2,2 g de 2-formil-1-metil-5-nitroimidazol, 1,7 g de oxalato de 2-hidroxiethylhidroxilamina, 1,2 g de bicarbonato sódico y 100 ml de etanol. Se filtra la mezcla y la torta del filtro se lava con 90 ml de nitrometano ligeramente caliente. El filtrado y los líquidos de lavado se combinan y se evaporan dando 1,8 g de nitrona cruda, p.f. 147-154°. La materia cruda se recristaliza en nitrometano dando 1,6 g de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-2-hidroxiethyl-nitrona, p.f. 159-161°C.

Análisis para $C_7H_{10}N_4O_4$:

Calculado: C, 39,25; H, 4,71; N, 26,16

Encontrado: C, 39,38; H, 4,62; N, 26,13.

EJEMPLO 2

Preparación de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-metil-
nitrona

A una solución de 0,5 g de 2-formil-1-metil-5-nitroimidazol en 25 ml de etanol se agregan 0,3 g de hidrocloreuro de N-methylhidroxilamina y 0,3 g de bicarbonato sódico. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas y se filtra. El filtrado se evapora hasta un volumen de 5 a 10 ml aproximadamente y después se enfría. Los cristales amarillos que se forman se recogen por filtración dando un rendimiento de 0,8 g de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-metil-nitrona, p.f. 184-185°.

Análisis para $C_6H_8N_4O_3$:

Calculado: C, 39,13; H, 4,38; N, 30,43

Encontrado: C, 39,25; H, 4,37; N, 30,52.

378361

- 8



EJEMPLO 3

Preparación de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-acetoxietil)nitrona

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1,6 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol, 1,8 g de oxalato de N-(2-acetoxietil)hidroxilamina, 1 g de bicarbonato sódico y 25 ml de etanol. Se agrega una pequeña cantidad de carbón activo y la mezcla se calienta a la temperatura de ebullición. Se filtra la mezcla de reacción caliente y la torta del filtro se lava con algunos mililitros de etanol ligeramente caliente. Se combinan el filtrado y los líquidos de lavado y se evapora la solución. El residuo se cristaliza tres veces en benceno dando una muestra analítica de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-acetoxietil)nitrona, p.f. 120-123°.

Análisis para $C_9H_{12}N_4O_5$:

Calculado: C, 42,19; H, 4,72; N, 21,87

Encontrado: C, 42,10; H, 4,68; N, 21,90.

Este compuesto también puede ser preparado fácilmente por tratamiento de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-hidroxietil)nitrona con anhídrido acético en un proceso típico de esterificación.

EJEMPLO 4

Preparación de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-ciclohexil-nitrona

Se calienta a la temperatura de reflujo, durante 3 horas, una solución que contiene 0,5 g de 2-formil-1-metil-5-nitroimidazol y 0,37 g de N-ciclohexilhidroxilamina. Después se evapora la solución y el residuo amarillo se recrystaliza en alcohol isopropílico dando 1,1 g de



1 α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-ciclohexil-nitrona,
p.f. 154-156°. Una segunda recristalización de la nitrona
en alcohol isopropílico da una muestra analítica, p.f.
155,5-157°.

5 Análisis para $C_{11}H_{16}N_4O_3$:
Calculado: C, 52,37; H, 6,39; N, 22,21
Encontrado: C, 52,33; H, 6,40; N, 22,23

EJEMPLO 5

Preparación de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-eto-
10 xietil)nitrona

Se calienta a reflujo, durante 2 horas, una mezcla
de 1,0 g de 2-formil-1-metil-5-nitroimidazol, 1,0 g de oxa-
lato de N-(2-etoxietil)hidroxilamina, 1,0 g de bicarbonato
sódico y 50 ml de etanol. La mezcla se filtra en caliente
15 y el volumen del filtrado se reduce a unos 20 ml. Enfriando
el filtrado, se obtienen 1,1 g de cristales amarillos, p.f.
102-105°. Por recristalización del producto en etanol se
obtiene una muestra analítica de α -(1-metil-5-nitroimida-
zol-2-il)-N-(2-etoxietil)nitrona, p.f. 103-104°.

20 Análisis para $C_9H_{14}N_4O_4$:
Calculado: C, 44,62; H, 5,83; N, 23,13
Encontrado: C, 44,56; H, 5,83; N, 23,14.

EJEMPLO 6

Preparación de α -[1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-il]-
25 N-butil-nitrona

Se prepara el compuesto en la forma descrita en el
Ejemplo 1, por tratamiento de 2-formil-1-(2-hidroxietil)-5-
nitroimidazol con hidrocioruro de N-butilhidroxilamina en
etanol, en presencia de acetato sódico.

30

378361-8



EJEMPLO 7

Preparación de α -(1-etil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(1,3-dihidroxi-2-propil)nitrona

Por tratamiento de 2-formil-1-etil-5-nitroimidazol con hidrocioruro de N-(1,3-dihidroxi-2-propil)hidroxilamina y bicarbonato sódico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtiene α -(1-etil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(1,3-dihidroxi-2-propil)nitrona.

EJEMPLO 8

Preparación de α -(1-butil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(4-propoxibutil)nitrona

Este compuesto se prepara haciendo reaccionar oxalato de N-(4-propoxibutil)hidroxilamina con 1-butil-2-formil-5-nitroimidazol en alcohol, en presencia de bicarbonato sódico según el procedimiento señalado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 9

Preparación de α -[1-(3-hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-il]-

N-ciclooctil-nitrona

Calentando a reflujo una solución bencénica de N-ciclooctilhidroxilamina y 2-formil-1-(3-hidroxipropil)-5-nitroimidazol en un matraz provisto de un separador de agua Dean-Stark hasta que se ha recogido la cantidad teórica de agua, se obtiene la nitrona cruda por evaporación del disolvente.

EJEMPLO 10

La actividad biológica in vitro de varios de los compuestos de este invento es ilustrada en este ejemplo. La actividad se determina cultivando el microorganismo en caldo de soja tripticasa en presencia de la nitrona a una concentración de 0,0001 g por mililitro. Los números a la iz-

378361

- 8



1

quiera de la tabla corresponden al número del ejemplo que describe la preparación del compuesto ensayado.

5

<u>Nitrona</u>	<u>ST</u>	<u>SA</u>	<u>BS</u>	<u>EC</u>	<u>CA</u>
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	+
3	-	-	-	-	+
4	-	-	+	-	+
5	+	+	-	+	-

10

Los signos menos (-) indican la completa inhibición del crecimiento del organismo y los signos más (+) indican que la presencia del compuesto no inhibe el crecimiento del organismo. Los significados de las otras abreviaturas son:

15

ST = Salmonella typhimurium; SA = Staphylococcus aureus; BS = Bacillus subtilis; EC = Escherichia coli; CA = Candida albicans.

EJEMPLO 11

20

Este ejemplo muestra la actividad in vivo de α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-N-(2-hidroxiethyl)nitrona, denominada en adelante Droga de Ensayo.

25

En el ensayo se utilizaron unos ratones con un peso de 19-21 g. Se permitió el libre acceso de unos grupos de 10 ratones cada uno a un alimento que contenía diversas cantidades de la Droga de Ensayo desde 0,025 % del peso del alimento a 0,0063 %. Los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con 0,2 ml de una dilución a 1.100.000 de un cultivo en caldo de infusión de corazón y cerebro de Salmonella choleraesuis variedad Kunzendorf (ATCC nº 12011). Se mantuvieron los registros de la mortalidad durante 14 días después de la infección, con los ratones recibiendo

30

378361

- 8



1 Droga de Ensayo durante todo este periodo. Una vez comple-
 5 tado el ensayo, se calculó el porcentaje de supervivencia
 y la dosis en miligramos por kilogramo correspondiente a
 cada nivel o cantidad de droga en el alimento. El alimento,
 aparte de la Droga de Ensayo, tenía la siguiente composi-
 10 ción: 24 % como mínimo de proteína cruda, 4 % como mínimo
 de grasa cruda y 4.5 % como máximo de fibra cruda. El ali-
 mento contenía: harina de hígano animal, harina de pescado,
 suero desecado, copos de maíz y trigo, maíz amarillo moli-
 do, sémola de avena molida, harina de soja descascarillada,
 15 harina de germen de trigo, triguillo, melazas de caña de
 azúcar, harina de alfalfa deshidratada, aceite de soja,
 levadura desecada de destilería, palmitato de vitamina A,
 levadura desecada irradiada (fuente de vitamina D₂), ribo-
 flavina, niacina, pantotenato cálcico, cloruro de colina,
 20 esterol animal D-activado, a-tocoferol, hidrocioruro de
 tiamina, bisulfito sódico de menadiona (fuente de activi-
 dad de vitamina K), fosfato dicálcico, sal y trazas de óxi-
 do manganoso, sulfato de cobre, carbonato de hierro, yodato
 potásico, sulfato de cobalto y óxido de cinc. Los resulta-
 dos de este ensayo se encuentran en la siguiente tabla, en
 la que se utilizaron 10 ratones a cada nivel (concentra-
 ción).

<u>% de Droga de Ensayo en el alimento</u>	<u>Dosis media mg/kg</u>	<u>% de super vivencia</u>
0,025	58,3	50 %
0,0125	31,0	20 %
0,00	0	0

25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
 deberá recaer sobre las siguientes:

30

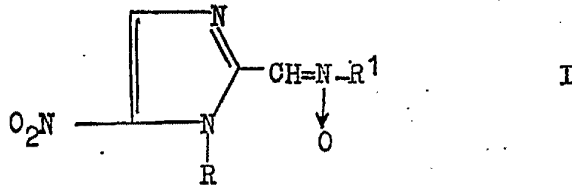
378361

- 8



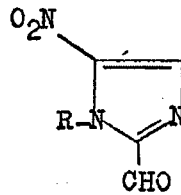
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados imidazolil de fórmula



10

donde R es alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono en el anillo, estando sustituidos opcionalmente dichos grupos alquilo o cicloalquilo con uno o dos grupos hidroxilo, alcoxi inferior o alcanoiloxi inferior, cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un 2-formil-5-nitroimidazol de fórmula



con una hidroxilamina de fórmula



o con una sal de adición con ácido de la misma.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS IMIDAZOLIL".

25

30

378361 - 8



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de catorce páginas
mecanografiadas.

Madrid, 8 de abril de 1970

5 BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30