

20-11-72



1970

ASOCIACION	
C.07	A-61
S	K

380929

380929

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SOCIETE D'ETUDES, DE RECHERCHES
ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES
ET MEDICALES E.R.A.S.M.E.

Residencia: 67 Avenue de Wagram, 75 Paris 17e,
Francia.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
DE DERIVADOS DE 5-NITROIMIDAZOL".

Prioridad: de la solicitud de patente británica
No. 31 266 del 20 de junio de 1969.

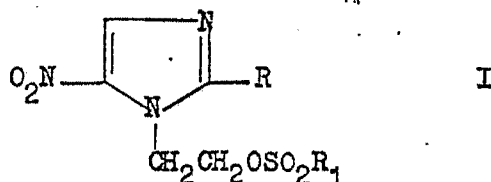
ES



1970

1 Este invento se refiere a nuevos 1-(β -sulfonil-
oxi-etil)imidazoles útiles en terapéutica y a un proce-
dimiento para su preparación.

Más especialmente, el invento se refiere a los 5-
5 nitro-1-[β -(R_1 -sulfoniloxi)etil]imidazoles representados
por la siguiente fórmula general:



15 donde R es hidrógeno o un radical alquilo inferior; R_1 es
un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbo-
no, un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos
de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
ciclohexilo y cicloheptilo; un radical bencilo eventual-
mente sustituido en el núcleo fenílico, por ejemplo con
un átomo de halógeno, como cloro, flúor o bromo o un ra-
dical alquilo inferior o un radical alcoxi inferior o un
20 grupo nitro; un radical fenilo eventualmente sustituido,
por ejemplo con un átomo de halógeno, como flúor, cloro o
bromo o un radical alquilo inferior o un radical alcoxi in-
ferior o un grupo nitro; o un radical tetrahidrofurfurilo,
así como sus sales de adición aceptables en terapéutica.

25 El término "alquilo inferior" en el sentido utili-

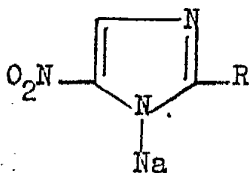


1970

1 zado aquí, se refiere a un radical hidrocarbonado alifáti-
co que contiene hasta 3 átomos de carbono, como metilo,
etilo, propilo e isopropilo. El término "alcoxi inferior"
se refiere a un grupo hidroxilo en el que el átomo de hidró-
5 geno está sustituido por un radical alquilo inferior como
el definido anteriormente.

El término "radical alquilo conteniendo de 1 a
12 átomos de carbono" se refiere a un radical hidrocarbona-
do saturado, lineal o ramificado, por ejemplo metilo, eti-
10 lo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-buti-
lo, tero-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo,
n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, n-
nonilo, n-decilo o n-dodecilo. Las sales de adición acepta-
bles en terapéutica comprenden las derivadas de los ácidos
15 orgánicos e inorgánicos, como ácido clorhídrico, bromhídri-
co, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico y
tartárico. Los hidroháluros, como hidrocloruros, hidrobrom-
uros e hidroyoduros son las sales preferidas.

Los compuestos de fórmula I se preparan por conden-
20 sación entre 20° y 160°C, durante 1 a 18 horas, en un di-
solvente inerte, de la sal sódica del 5-nitroimidazol de
fórmula:



II

25

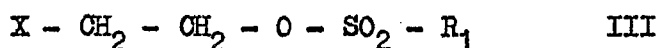
- 3 -

380929

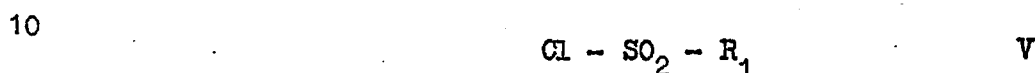


JUN 1970

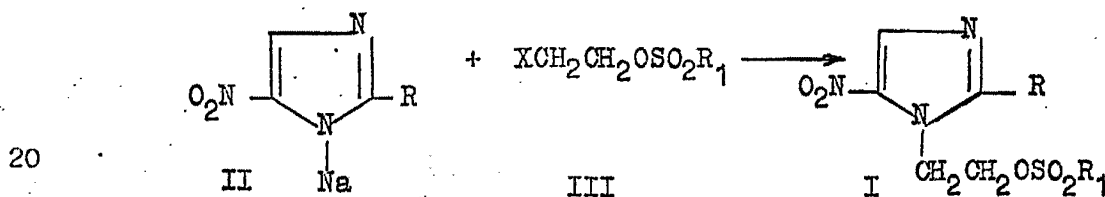
1 donde R es el definido anteriormente, con un haluro de β -sulfoniloetilo de fórmula:



5 donde R_1 es el definido anteriormente y X representa un átomo de halógeno, siendo dicha condensación susceptible de realizarse en dos etapas por reacción de un haluro de β -hidroxietano con la sal sódica II y después con un cloruro de fórmula



15 donde R_1 es el definido anteriormente, siendo susceptibles los compuestos I así obtenidos de transformación en sales de adición con ácidos. Según una característica del invento, los compuestos I se obtienen de acuerdo con el esquema de reacción directo siguiente:



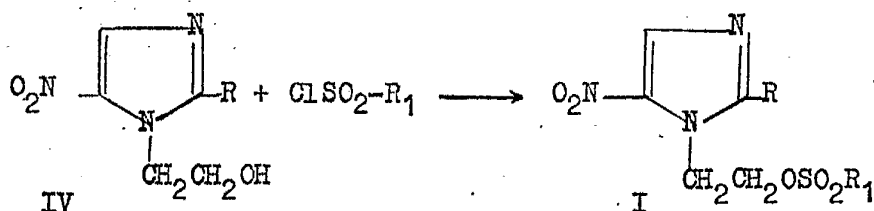
25 Según este esquema, se hace reaccionar la sal sódica II con el derivado sulfónico III en un disolvente inerte, como benceno, tolueno, xileno, heptano, ciclohexano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura com



1970

1 prendida entre 50° y 160°C, preferiblemente entre 130° y
140°C, durante un tiempo comprendido entre 2 y 18 horas,
preferiblemente entre 6 y 9 horas. El producto de reac-
ción se aísla por los métodos habituales, por ejemplo por
5 concentración de la fase orgánica y cristalización del re-
siduo en un disolvente apropiado.

Según otra característica, se transforma la sal
sódica II en 5-nitro-1-(β-hidroxietil)imidazol IV utilizan-
do los métodos conocidos y después se trabaja según el si-
10 guiente esquema de reacción:



donde R y R₁ tienen el significado indicado anteriormente.

En este caso, la reacción se efectúa en un disol-
vente inerte, como benceno, tolueno, xileno, hexano, hepta-
no, ciclohexano, dimetoxietano o tetrahydrofurano, en pre-
sencia de una base, preferiblemente una amina terciaria,
20 como trietilamina, piridina o dimetilanimina, a una tempe-
ratura comprendida entre 20° y 70°C, preferiblemente entre
20° y 40°C, durante un tiempo comprendido entre 1 y 10 ho-
ras y preferiblemente entre 2 y 4 horas. También se puede
25 efectuar la reacción en la misma base utilizada como agen-



1970

1 te de condensación; en este caso, en primer lugar se di-
suelve en caliente el compuesto IV en la base elegida y
a continuación se hace reaccionar con el cloruro sulfóni-
co apropiado en las condiciones antes indicadas. El pro-
5 ducto final se aísla por métodos conocidos, por ejemplo
se filtra la mezcla de reacción para separar el cloruro
de la base utilizada, se concentra la fase orgánica y el
residuo obtenido se cristaliza en un disolvente apropiado.

10 A continuación los compuestos del invento se trans-
forman en sus sales haciéndolos reaccionar con un ácido or-
gánico o mineral, como ácido clorhídrico, ácido bromhídri-
co, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido láctico, ácido
tartárico o ácido cítrico, siguiendo métodos conocidos.

15 Los nitro-imidazoles sustituidos del invento son
activos frente a una gran variedad de bacterias, micetos,
mohos patógenos y protozoarios. Son especialmente activos
sobre el *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas foetus* y
Entamoeba histolytica. Los compuestos del invento pueden
ser utilizados como agentes antimicrobianos y, en este as-
20 pecto, son preferibles para uso clínico al 2-metil-5-nitro-
1-(β -hidroxietil)imidazol, un antiprotozoario comúnmente
utilizado. Más especialmente, son por lo menos tan activos
como el 2-metil-5-nitro-1-(β -hidroxietil)imidazol, pero pre-
sentan una toxicidad más baja, especialmente una toxicidad
25 crónica menor. Por ejemplo, se ha encontrado que un produc



1970

1 to representativo del invento, el 1-[β -(metil-sulfoniloxi)
etil]-2-metil-5-nitroimidazol, puede ser administrado a
ratones a una dosis de 1500 mg/kg diarios durante 3 me-
ses sin que se observe ningún efecto secundario en los ani-
males tratados. Por el contrario, todos los ratones trata-
5 dos con dos tercios de la dosis anterior de 2-metil-5-ni-
tro-1-(β -hidroxietil)imidazol, es decir con 1000 mg/kg/
día, murieron dentro de los 30 a 40 días siguientes a la
administración, con una grave sintomatología nerviosa.

10 Además, los compuestos del invento poseen buena ac-
tividad citostática in vitro; por ejemplo, el 1-[β -(metil-
sulfoniloxi)etil]-2-metil-5-nitro-imidazol es capaz de in-
hibir el crecimiento de las células HB a una concentración
de 1 γ /ml. A concentraciones cien veces superiores, es de-
15 cir a 100 γ /ml, el 2-metil-5-nitro-1-(β -hidroxietil)imida-
zol no posee ninguna acción inhibidora.

Los nuevos compuestos pueden ser administrados por
vía oral, parenteral o tópica o bien en forma de suposito-
rios. Cuando se administran por vía sistémica, por ejemplo
20 por vía oral, las dosis pueden variar entre 1 y 40 mg/kg
de peso corporal, según las necesidades individuales. Pue-
den ser administrados en asociación con los excipientes
y vehículos orgánicos e inorgánicos inertes adecuados para
la administración por vía entérica, parenteral o tópica,
25 tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón,



1 estearato magnésico, aceites vegetales, goma arábica, gli
coles polialquilénicos, vaselina u otros excipientes apro
piados. También pueden ser mezclados con otros agentes es
tabilizantes, emulsionantes, humectantes o bien pueden ser
5 formulados con cualquier sustancia útil para la terapéutica.

Las preparaciones farmacéuticas pueden presentarse
en forma de comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones,
suspensiones, emulsiones y similares.

10 Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin
limitar su alcance.

EJEMPLO 1

Se disuelven en caliente 15,7 g (0,1 moles) de 5-
nitro-1-(β -hidroxietil)imidazol en 150 ml de piridina anhi
dra. Se enfría la solución a 0°C y sobre la misma se añaden,
15 gota a gota a lo largo de 5 minutos y manteniendo la tempe
ratura entre 0° y 5°C, 11,45 g (0,1 moles) de cloruro me
tanosulfónico. Se retira el baño de maría y se abandona la
solución a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se en
fría la solución, se filtra y se lava el residuo primero
20 con piridina y después con éter etílico. El residuo se cris
taliza en etanol obteniéndose 17,2 g de 1-[β -(metil-sulfo
niloxi)etil]-5-nitro-imidazol; p.f. 92-95°C.

El producto obtenido se hace reaccionar con una so
lución alcohólica de ácido clorhídrico y se obtiene el hi
drocloruro correspondiente.
25



JUN. 1970

1

EJEMPLO 2

5

10

15

20

25

Se trata una solución de 12,7 g (0,1 moles) de 2-metil-4(5)-nitro-imidazol en 50 ml de metanol con 5,4 g (0,1 moles) de metilato sódico. Se calienta a reflujo durante 30 minutos y se concentra a vacío hasta sequedad. Se recoge el sólido con 200 ml de tolueno anhidro y a la suspensión obtenida se agregan 16 g (0,1 moles) de cloruro de β -(metil-sulfonilo)etilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas, se filtra y el filtrado se lava con agua, se seca y se concentra a vacío. El aceite residual se trata con éter y se obtienen 5,2 g de un producto blanquecino (p.f. 140-151°C), que cristalizado en etanol de 95° da 4,9 g de 1-[β -(metil-sulfonilo)etil]-2-metil-5-nitro-imidazol; p.f. 154-156°C.

El producto obtenido se trata con ácido clorhídrico en solución etanólica y se obtiene el hidrocloruro correspondiente.

De la misma forma se obtiene el hidrobromuro, el hidroyoduro y el sulfato correspondientes.

EJEMPLO 3

Se disuelven en caliente 17,1 g (0,1 moles) de 1-(β -hidroxietil)-2-metil-5-nitro-imidazol. La solución se enfría a 0°C y a la misma se agregan gota a gota, a lo largo de 5 minutos y manteniendo la temperatura entre 0° y 5°C, 11,45 g (0,1 moles) de cloruro metanosulfónico. Se re



JUN. 1970

1 tira el baño de maría y se deja la solución a la tempe-
ratura ambiente durante 1 hora. Se enfría la solución, se
filtra y el residuo se lava primero con piridina y des-
pués con éter etílico. El residuo se cristaliza en etanol
5 al 50 % obteniéndose 21,2 g de 1-[β -(metilsulfonilo)etil]-
2-metil-5-nitro-imidazol; p.f. 154-156°C.

El producto obtenido se hace reaccionar con una
solución de ácido láctico en etanol y se obtiene el lacta-
to correspondiente. De la misma forma se obtienen el tar-
trato, el citrato y el acetato correspondientes.
10

EJEMPLO 4

Se trata una solución de 12,7 g (0,1 moles) de 2-
metil-4(5)-nitro-imidazol en 50 ml de metanol con 5,4 g
de metilato sódico. Se calienta a reflujo durante 30 minu-
tos, se concentra a vacío hasta sequedad y el sólido se
15 recoge en 200 ml de xileno anhidro. A la solución obtenida
se agregan 23 g (0,1 moles) de cloruro de β -(bencilsulfo-
niloxi)etilo y se calienta a reflujo durante 5 horas. Se
filtra y el filtrado se lava con agua, se seca y se concen-
tra a vacío.
20

Se cristaliza dos veces el aceite residual en eta-
nol y se obtienen 7,8 g de 1-[β -(bencilsulfonilo)etil]-
2-metil-5-nitro-imidazol; p.f. 113-115°C.

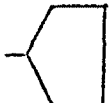
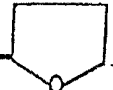
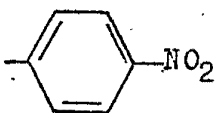
25 Siguiendo los métodos operatorios descritos en los
Ejemplos 1-4 anteriores, se prepara un cierto número de com

380929



1970

1 puestos cuyas características se resumen a continuación.

	<u>Ej.</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>Punto de fusión</u>	<u>Disolvente de cristalización</u>
	5	CH ₃	-CH ₂ CH ₃	112-114°	etanol 50 %
5	6	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	81-82°	etanol 50 %
	7	CH ₃	-CH-CH ₂ CH ₃ CH ₃	aceite	
	8	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -CH-CH ₃ CH ₃	aceite	
10	9	CH ₃	-CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ -CH ₃	64-67°	isopropanol/éter isopropílico
	10	CH ₃		75-77°	etanol 50 %
15	11	CH ₃	-CH ₂ - 	125-127°	isopropanol/éter etílico
	12	CH ₃		158-160°	etanol 50 %

20

25



JUN 1970

1

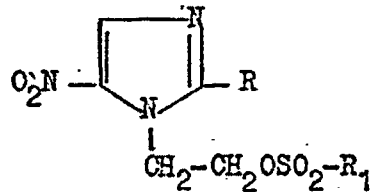
En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento de preparación de derivados de 5-nitroimidazol de fórmula general

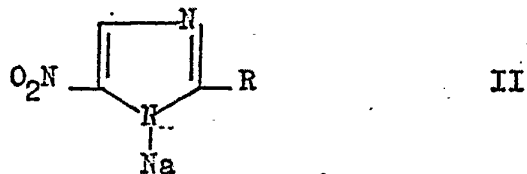
10



15

donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ y R₁ es un grupo alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, bencilo, fenilo o tetrahidrofurfurilo, siendo susceptible el núcleo aromático de los grupos bencilo y fenilo de estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o un grupo nitro; cuyo procedimiento se caracteriza por condensar entre 20° y 160°C, durante 1 a 18 horas en un disolvente inerte, una sal sódica del 5-nitroimidazol de fórmula

20



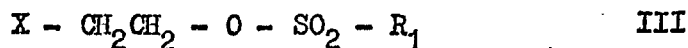
25

donde R es el definido anteriormente, con un haluro de



1970

1 β-sulfoniloxietilo de fórmula



5 donde R_1 es el definido anteriormente y X es un átomo de halógeno, siendo susceptible dicha condensación de ser realizada en dos etapas haciendo reaccionar por una parte, de forma conocida, un haluro de β-hidroxietano con una sal II y después, por otra parte, un cloruro de sulfonilo de fórmula

10



15 donde R_1 es el definido anteriormente y caracterizado también porque los compuestos I obtenidos son susceptibles de ser transformados en sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de la sal sódica II con el haluro de β-sulfoniloxietilo III se realiza a una temperatura comprendida entre 50° y 160°C durante 2 a 18 horas.

20

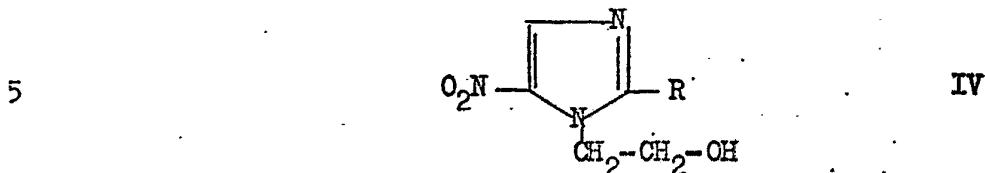
3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque la reacción de la sal sódica II con el compuesto III se realiza entre 130° y 140°C, durante 6 a 9 horas.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el cloruro de sulfonilo



1 V con un 1-β-hidroxiethyl-imidazol obtenido a partir de
la sal sódica II y que responde a la fórmula



efectuándose la reacción en presencia de una amina, a una temperatura comprendida entre 20° y 70°C, durante 1 a 10 horas.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque la reacción citada se efectúa entre 20° y 40°C durante 2 a 4 horas, en presencia de una amina terciaria.

15 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 5-NITROIMIDAZOL".

20

25



JUN 1970

1

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

Madrid, 19 de junio de 1970

5

BERNARDO UNGRIA

P.p.

10

15

20

25

380929