



20 JUN 1970

CLASIFICACION
C-07 A-61
SUBCLAS D K

Nº 383.561

SECRETARIA DE ECONOMIA
SECRETARIA DE ECONOMIA

383561

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROIMIDAZOLES"

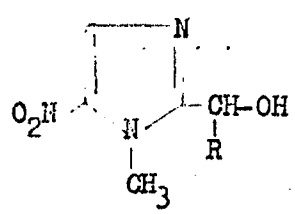
Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense nº 859.180 del 18.9.69.

MGS.-



1 enterohepatitis; esta última enfermedad aparece fundamental-
 mente en los pavos y es causada por el parásito protozoario
Histomonas meleagridis.

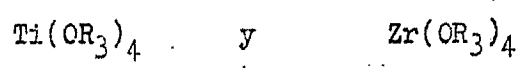
5 En el procedimiento de la presente invención, se ha-
 ce reaccionar un compuesto de fórmula:



10 donde R es hidrógeno o alquilo inferior, con un compuesto
 de fórmula R₂OC(=O)NH₂, donde R₂ es alquilo inferior o arilo,
 en presencia de un catalizador de transesterificación para
 producir el carbamato correspondiente. El compuesto reaccio
 nante también puede ser R₂SC(=O)NH₂, un tiocarbamato de alqui-
 lo inferior o un tiocarbamato de arilo, para producir el
 15 tiocarbamato correspondiente.

En la realización preferida de esta invención, R es hi-
 drógeno, metilo o etilo y R₂ es metilo, etilo, propilo, bu-
 tilo o fenilo.

20 Los catalizadores de transesterificación preferidos
 utilizados en el procedimiento de esta invención son los
 circonatos o titanatos orgánicos, de fórmulas:



25 donde R₃ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

383561

20 JUN 1972

1 bencilo, fenilo o cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
Los compuestos adecuados son, por ejemplo, circonato de
propilo, circonato de n-butilo, circonato de metilo, circo-
nato de fenilo, circonato de ciclohexilo, titanato de pro-
5 pilo, titanato de n-butilo, titanato de metilo, titanato
de ciclopentilo y similares. Estos catalizadores son com-
puestos conocidos en la técnica. Los procedimientos para su
preparación están descritos en la bibliografía.

10 La cantidad de catalizador utilizada en esta reac-
ción variará con el catalizador particular empleado. En ge-
neral, la cantidad de catalizador presente debe estar com-
prendida entre 0,1 % y 8 % en peso aproximadamente, calcula-
do sobre el peso del compuesto de imidazol que está reac-
cionando.

15 En la realización del procedimiento de la presente
invención, el imidazol se mezcla con 1-10 moles y preferi-
blemente 3-8 moles del carbamato o tiocarbamato, con o sin
un disolvente y la mezcla se calienta a una temperatura de
100-150° aproximadamente. El disolvente, si se desea, pue-
20 de ser un disolvente orgánico inerte como tolueno, benceno
o similares. El disolvente se utiliza como auxiliar para
aumentar el rendimiento de la reacción. Es preferible mez-
clar las sustancias reaccionantes en el disolvente. La mez-
cla resultante de imidazol, carbamato y el disolvente opcio-
25 nal se agita intensamente y después se añade de 1 a 10 %

383561



1 en peso de catalizador, calculado sobre la cantidad de sus-
tancias reaccionantes, y la mezcla se calienta entre 100 y
300°C. Para mejorar la cinética de la reacción, pueden adop-
tarse medidas encaminadas a separar los subproductos volá-
5 tiles de la reacción mediante diversos procedimientos. Uno
de estos procedimientos implica el uso de una lenta corrien-
te de un gas inerte borboteado a través de la mezcla de reac-
ción, que arrastra los subproductos volátiles. Otro de es-
tos procedimientos consiste en mantener el sistema disolven-
te a la temperatura de reflujo, con lo que se separan los
10 subproductos volátiles. Después de haber transcurrido la
reacción durante 1-3 horas aproximadamente, puede agregarse
más catalizador limpio y la reacción prosigue durante 1-5 ho-
ras adicionales. El producto deseado se aísla agregando la
mezcla de reacción a un disolvente en el que es insoluble
15 el producto. Un disolvente adecuado es el agua: cuando la
mezcla de reacción se agrega al agua, el producto precipi-
ta en forma cristalina y puede ser separado fácilmente del
líquido madre.

20 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de rea-
lización de los procedimientos de esta invención.

EJEMPLO 1

Carbamato de (1-metil-5-nitroimidazol-2-il)metilo

25 Se calientan en benceno a 100-110°C, 19,9 g de 1-me-
til-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 30 g de carbamato de



1 metilo, hasta formar una solución. A esta solución se agre-
 gan 0,5 g de $Ti(OC_4H_9)_4$ con intensa agitación y la tempera-
 tura externa de la mezcla de reacción aumenta hasta 130-
 140°C. La mezcla se calienta durante 90 minutos, durante
 5 cuyo tiempo se hace pasar a través de la misma una lenta
 corriente de nitrógeno. Se añaden 0,5 g adicionales de
 $Ti(OC_4H_9)_4$ y la mezcla se calienta durante 90 minutos más.

La masa fundida se vierte sobre 200 ml. de agua, de
 donde precipita el producto en forma cristalina. La suspen-
 10 sión se agita en un baño de hielo durante 1 hora aproxima-
 damente, se filtra y se lava con agua para dar carbamato de
 1-metil-2-nitroimidazol-2-ilmetilo sustancialmente puro,
 que puede ser purificado de nuevo por recristalización en
 isopropanol para obtener un producto que funde a 165-166°C.
 15 El rendimiento del producto aislado es del 75 %.

EJEMPLO 2

Carbamato de 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etilo

Una mezcla de 21,3 g de 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-
 nitroimidazol y 45 g de carbamato de fenilo se calienta en
 20 un baño de aceite hasta una temperatura de 110°C para pro-
 ducir una masa fundida. Se añaden 0,7 g de $Zr(OC_3H_7)_4$ a la
 masa fundida y la mezcla se calienta con intensa agitación
 a 140-150°C (baño de aceite), mientras se hace pasar a
 través de la mezcla de reacción una lenta corriente de ni-
 25 trógeno. Transcurrida 1 hora, se agregan 0,7 g más de

383561



20

1

$Zr(OC_3H_7)_4$ y se continúa calentando durante 1 hora más.

5

La masa fundida se enfría a unos $90^{\circ}C$ y se añaden a la misma 250 ml de agua fría produciendo la precipitación del producto en forma cristalina. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua a vacío para dar carbamato de 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etilo. Por recristalización en isopropanol se obtiene un producto que funde a $157-159^{\circ}C$. El rendimiento del producto aislado es del 42 %.

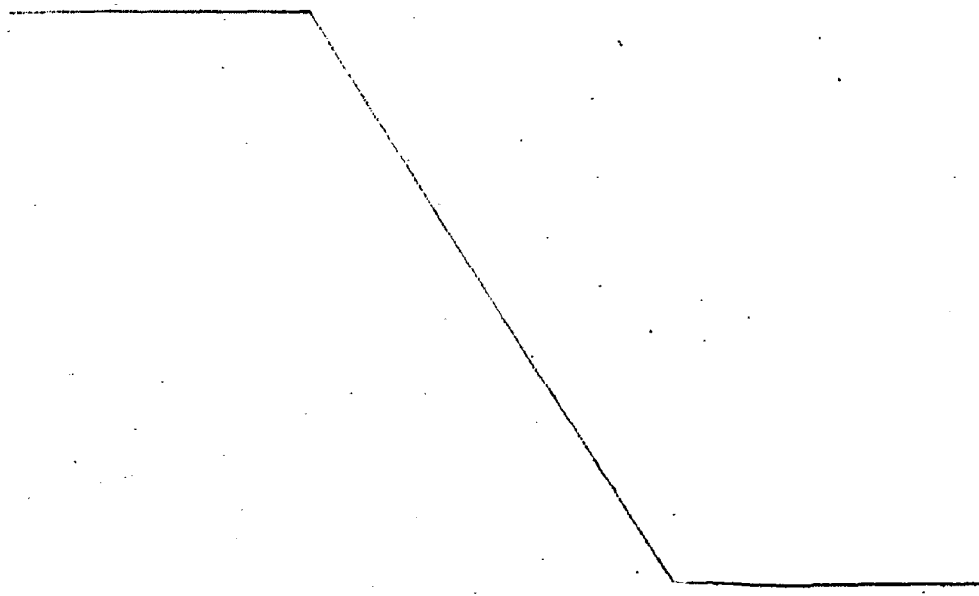
10

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

15

20

25

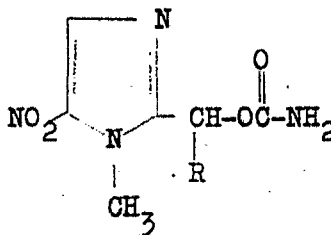




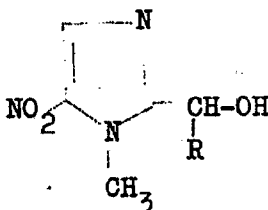
20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un carbamato de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilalquilo(inferior) de fórmula,



donde R es hidrógeno o alquilo inferior, que consiste en hacer reaccionar un 1-metil-2-hidroxi alquil(inferior)-5-nitroimidazol de fórmula:



donde R es el definido anteriormente, con un carbamato de fórmula $\text{R}_2\text{-O-C(=O)-NH}_2$, donde R_2 es alquilo inferior o fenilo, en presencia de un catalizador de transesterificación de titanato o circonato orgánicos, de fórmulas



respectivamente, donde R_3 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, bencilo, fenilo o cicloalquilo de 1 a

383561

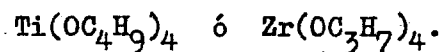
20



1

6 átomos de carbono.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el catalizador de transesterificación es



5

3. 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 NITROIMIDAZOLES".

10

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

Madrid, 11 de Septiembre de 1.970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25

383561