

386532

76



PATENTE DE INVENCION

PLC.153 (PC.5255)

SECCION TECNICA
CLASIFICACION P.C.
CLASIFICACION 607
SUBCLASIFICACION D

386532

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS N-(2-ALQUILTIO) ETILICOS DE NITROIMIDAZOLES.

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña,
residente en Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, Colón, Panamá.

Esta invención se relaciona con la conversión de nitroimidazoles a derivados N-(2-alquiltio)etilicos de los mismos. Uno de los productos de la reacción, [2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil]sulfuro de etilo es el precursor inmediato al compuesto anti-trico-

5.



monal, 1-(2-etilsulfoniletil)-2-metil-5-nitroimidazol (ti-
nidazol) reivindicado en nuestra patente británica nº
1.133.423 y en la patente USA nº 3.376.311.

5. La conversión de una amina secundaria
orgánica R^1R^2NH a una amina terciaria $R^1R^2NR^3$, siendo el
grupo entrante un grupo alifático o similar, se lleva a ca-
bo normalmente empleando un haluro R^3X como reactivo. Sin
embargo, el empleo del haluro no es siempre conveniente,
como por ejemplo cuando el haluro es desagradable o peli-
groso de manejar.
10.

La Entidad solicitante ha considerado
la utilización de los correspondientes alcoholes en lugar
de los haluros, constituyendo su empleo una importante in-
vestigación a la vista de que las propiedades de los alquil-
tio-alcanoles son tales que los hacen más fácilmente mani-
pulables. Se ha descubierto ahora que puede utilizarse un
2-alquiltio-etanol para convertir un nitroimidazol en un
derivado N-(2-alquiltio) etílico del mismo, por reacción,
en fase líquida, en presencia de un ácido mineral fuerte no
oxidante (con preferencia cloruro de hidrógeno o bromuro
de hidrógeno) y de un ácido de Lewis, tal como cloruro de
aluminio, cloruro férrico, cloruro estánnico, tetracloruro
de titanio, pentacloruro de antimonio o trifluoruro de bo-
ro. Se prefiere el empleo de cloruro de zinc como el ácido
de Lewis.
15.
20.
25.

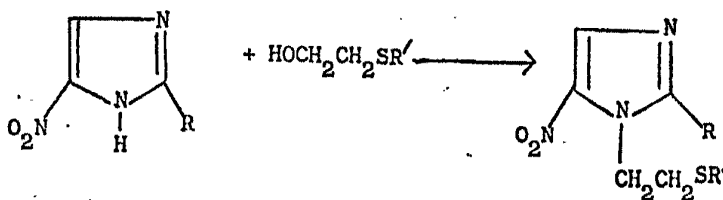
El método puede ser aplicado a la con-
versión de cualquier nitroimidazol en el cual un grupo $> NH$
no sustituido forma parte de su sistema de anillo, por ejem-
plo, 2- ó 4-alquil-5-nitroimidazoles a un derivado N-(2-
alquiltio) etílico de los mismos. El 2-alquiltio-etanol em
30.



pleado puede ser, por ejemplo, 2-metiltio-etanol, 2-etiltio-etanol o 2-propiltio-etanol. Los haluros, tales como sulfuro de 2-bromoetiletilo, correspondientes a estos 2-alkiltio-etanoles, son líquidos vesicantes, y es aquí donde la invención ha tenido una especial utilidad por evitar el uso de tales materiales.

Como ya se ha indicado anteriormente, la reacción entre el 2-alkiltio-etanol y el nitroimidazol se lleva a cabo en fase líquida, estando formada principalmente esta fase, con preferencia, por un disolvente inerte a los reactantes, tal como metilisobutilcetona, acetónitrilo, nitrobenceno, nitrometano o dimetilformamida.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, los cuales se relacionan con la conversión de 2-alkil-5-nitroimidazoles a sus derivados N-(2-alkiltio) etílicos por medio del sulfuro de 2-hidroxiethylalquilo apropiado:



en donde R y R' son grupos alquilo.



EJEMPLO 1
=====

Se pasó lentamente cloruro de hidrógeno en metilisobutilcetona (150 ml) contenida en un matraz de tres cuellos, de 500 ml de capacidad, hasta que se introdujeron 8,03 g. A continuación, se introdujeron, con agitación, 2-metil-5-nitroimidazol (38,1 g, 0,3 moles), cloruro de zinc anhidro (40,8 g, 0,3 moles) y sulfuro de 2-hidroxi-etiletilo (21,1 g, 0,2 moles). La suspensión agitada (ahora a 60°C debido al calor producido durante la adición) se calentó a 90°C, manteniéndose a esta temperatura durante 3 horas.

La mezcla de reacción se enfrió a 20°C (a cuya temperatura se convirtió en una solución homogénea) y se añadió a una solución bien agitada de cloruro amónico (27,2 g) en agua desmineralizada (150 ml), ajustándose el pH de la mezcla resultante en 8,0 por adición de una solución diluida de amoníaco (una parte de 0,880 NH₃ + una parte de agua; 120 ml). Después de agitar durante media hora, se filtró el 2-metil-5-nitroimidazol en suspensión sin alterar y el filtrado se separó en una fase orgánica disolvente y en una fase acuosa. La fase disolvente se lavó brevemente con una solución acuosa tampón de cloruro amónico (pH 8,0) y a continuación se destiló la metilisobutilcetona de la misma, a presión reducida. El residuo oleoso de color naranja-marrón se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se dejó reposar durante la noche. Después de eliminar por filtración una pequeña cantidad (<1 g) de 2-metil-5-nitroimidazol sólido sin alterar, la solución se evaporó a presión reducida para obtener 2-(2-



metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/sulfuro de etilo (34,0 g, rendimiento basado en el sulfuro de 2-hidroxiétilmetilo, 70 % aproximadamente).

5. El producto bruto de este ejemplo puede utilizarse directamente, sin purificación, para la oxidación, por medio de peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador de molibdato, al compuesto anti-tricomonal 1-(2-etilsulfonietil)-2-metil-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 2

=====

10. Se pasó cloruro de hidrógeno lentamente en metilisobutilcetona (150 ml) contenida en un matraz de tres cuellos de 500 ml de capacidad, hasta que se introdujeron 8,0 g. A continuación, se introdujeron con agitación, 2-metil-5-nitroimidazol (38,1 g, 0,3 moles), cloruro de zinc anhidro (34,0 g, 0,25 moles) y sulfuro de 2-hidroxiétilmetilo (18,4 g, 0,20 moles). La suspensión agitada (ahora a 35°C debido al calor producido durante la adición) se calentó a 90°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y el producto bifásico se añadió a una solución bien agitada de cloruro amónico (34 g) en agua desmineralizada (150 ml), ajustándose el pH de la mezcla resultante en 8,0 por adición de una solución amoniacal diluida (una parte de 0,880 NH₃ + una parte de agua, 140 ml).
- 20.
25. Después de agitar durante media hora, se filtró el 2-metil-5-nitroimidazol precipitado, sin alterar, y la fase orgánica se separó del filtrado. La fase disolvente se lavó brevemente con una solución acuosa tam-



pón de cloruro amónico (pH 8,0), destilándose entonces, a presión reducida, la metilisobutilcetona, para dar 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/sulfuro de metilo bruto (23,3 g, 58 %, rendimiento basado en el sulfuro de 2-hidroxi-etilmetilo) como un sólido céreo, p.f. 42 - 46°C.

5.

El sulfuro bruto (10 g) se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y a la solución clara se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (10 g) en 30 ml de alcohol metilado industrial. Se separó lentamente un material insoluble y se completó la precipitación colocando la suspensión en el refrigerador durante 24 horas. La filtración y secado in vacuo a 40°C rindió 10,1 g de p-toluenosulfonato incoloro, p.f. 132 - 135°C.

10.

Análisis

15.

Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O_2S$. $C_{11}H_{11}N_3O_2S$: C, 45,04; H, 5,13; N, 11,26; S, 17,14 %

Hallado: C, 45,28; H, 5,24; N, 10,87; S, 17,29 %

EJEMPLO 3

=====

20.

Se pasó lentamente cloruro de hidrógeno en metilisobutilcetona (750 ml) contenida en un matraz de tres cuellos de 2 litros de capacidad, hasta que se introdujeron 40 g. A continuación, se introdujeron, con agitación, 2-metil-5-nitroimidazol (190 g, 1,5 moles), cloruro de zinc anhidro (170 g, 1,25 moles) y sulfuro de 2-hidroxi-etil-n-propilo (120 g, 1,0 moles). La suspensión agitada se calentó a 90°C, manteniéndose a esta temperatura

25.

- 7-386532



durante 2 horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C, la solución homogénea se añadió a una solución bien agitada de cloruro amónico (170 g) en agua desmineralizada (750 ml) y se ajustó el pH de la mezcla resultante en 8,0 por adición de una solución amoniacal diluida (una parte de 0,880 NH₃ + una parte de agua, 700 ml). Después de agitar durante media hora, se filtró el 2-metil-5-nitroimidazol precipitado, y la fase orgánica se separó del filtrado. La fase disolvente se lavó brevemente con una solución acuosa tampón de cloruro amónico (pH 8,0) y la metilisobutilcetona se destiló a presión reducida. El aceite marrón residual se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno (200 ml) y se dejó reposar durante la noche.

El 2-metil-5-nitroimidazol sin alterar (6 g aproximadamente) se filtró y la solución se evaporó a presión reducida para obtener el [2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil]sulfuro de n-propilo (240 g) como un aceite marrón.

La preparación del p-toluenosulfonato se llevó a cabo de forma idéntica a la descrita en el ejemplo 2, para dar 8,7 g de producto, p.f. 114 - 115°C

Análisis:

Calculado para C₉H₁₅N₃SO₂ · C₇H₈SO₃ : C, 47,88; H, 5,78;
N, 10,47; S, 15,95 %

Hallado: C, 48,40; H, 5,97; N, 10,14; S, 15,94 %

3865326



EJEMPLO 4

=====

- Se pasó lentamente cloruro de hidrógeno en metilisobutilcetona (68 l) contenida en un natraz de tres cuellos de 250 ml de capacidad, hasta que se introdujeron 3,6 g. A continuación, se introdujeron, con agitación, 2-isopropil-5-nitroimidazol (10,2 g, 0,066 moles), cloruro de zinc anhidro (15,3 g, 0,11 moles) y 2-hidroxi-etil-sulfuro de etilo (9,5 g, 0,09 moles). La suspensión agitada (ahora a 40°C debido al calor producido durante la adición) se calentó a 90°C, manteniéndose a esta temperatura durante 2 horas y media. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se añadió a una solución bien agitada de cloruro amónico (15,3 g) en agua desmineralizada, (70 ml) y se ajustó el pH de la mezcla resultante en 8,0 por adición de una solución amoniacal diluida (una parte de 0,880 NH₃ + una parte de agua, 70 ml).

- Después de agitar durante media hora, se separaron las dos fases. La fase disolvente se lavó brevemente con una solución acuosa de cloruro amónico (pH 8,0) y la metilisobutilcetona se destiló a presión reducida. El aceite marrón residual que contenía materia suspendida se diluyó con un volumen aproximadamente igual de acetato de etilo y se filtró para recuperar el 2-isopropil-5-nitroimidazol sin alterar (4 g). La eliminación del acetato de etilo produjo un aceite (8,3 g) que contenía todavía sólidos suspendidos.

No pudo aislarse un derivado de p-toluenosulfonato y el aceite se sometió a un análisis g.l.c. en combinación con una espectrometría de masas que demos-

386532¹⁶ D



traron que el producto bruto consistía en 2-isopropil-5-nitroimidazol (36 %), [2-(2-isopropil-5-nitroimidazolil)-etil]sulfuro de etilo (58 %) (rendimiento del 30 %, basado en el 2-isopropil-5-nitroimidazol) y [2-(2-isopropil-4-nitroimidazolil)etil]sulfuro de etilo (6 %).

Los productos de los ejemplos 2 a 4 pueden ser oxidados sin que se requiera una purificación ulterior (por medio de peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador de molibdato) para obtener las correspondientes sulfonas en un buen rendimiento.

N O T A
=====

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 Inglaterra, nº 61415 de 17 de diciembre de 1969, completándose el 26 de noviembre de 1970, acciéndose 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 una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS N-(2-ALQUILTIO) ETILICOS DE NITROIMIDAZOLES, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados N-(2-alkiltio) etílicos de nitroimidazoles, partiendo de nitroimidazoles que tienen un grupo >NH no sus-

25.



tituido en su sistema de anillo, caracterizado porque comprende reaccionar el nitroimidazol con un 2-alquiltioetanol en fase líquida, en presencia de un ácido mineral fuerte no oxidante y de un ácido de Lewis.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el nitroimidazol es un 2- ó 4-alquil-5-nitroimidazol.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el nitroimidazol es 2-metil-5-nitroimidazol.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el 2-alquiltio-etanol es $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$.

15. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el ácido de Lewis es cloruro de zinc.

20. 6.- Procedimiento para la obtención de derivados N-(2-alquiltio) etílicos de nitroimidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 16 DIC. 1970

PFIZER CORPORATION

I. GOMEZ ACEBO Y MOEBY
Firmador F. Hernández Rula