

401672

RAN 4463/8

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>C07D, A61K</u>	SECCION TECNICA
	CLASIFICACION I. P. C.
	CLASE _____
	SUBCLASE _____

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5,6-DIHI-DRO-8,8-DIMETIL-3-NITRO-8H-IMIDAZO [2,1-c][1,4]-OXACINA Y SUS SALES DE ADICION DE ACIDO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A. residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere al nuevo compuesto anti-protozoario 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina, a sus sales farmacéuticamente aceptables y a su preparación. El compuesto activo de este invento tie-

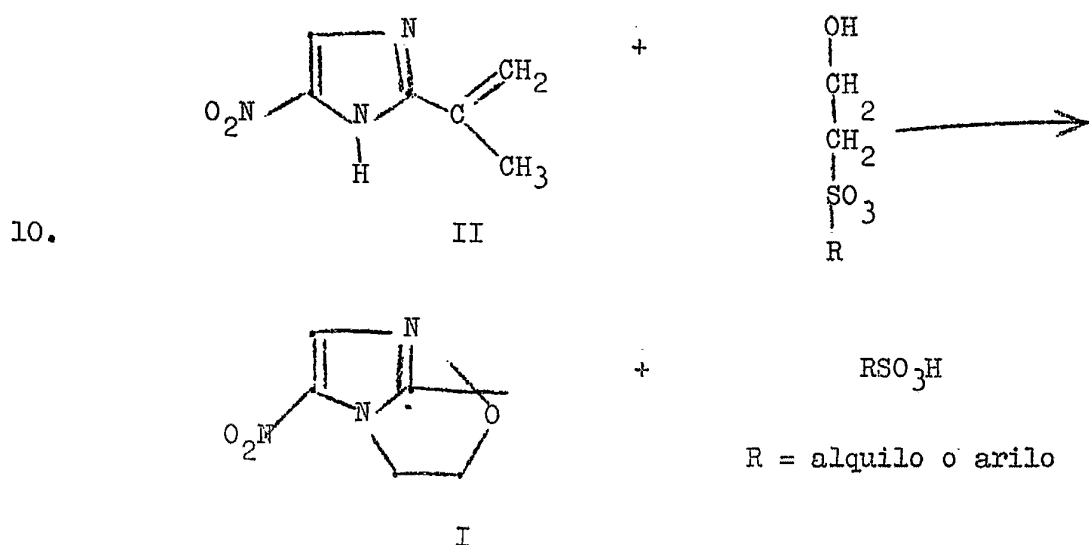
5. ne valiosa utilidad farmacéutica en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por protozoos patógenos.

El nuevo compuesto activo de este invento, 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxaci-

10. na, puede prepararse calentando 2-isopropenil-4-(ó 5)-nitroimidazol con un exceso de un glicolato de monoalquil (o monoaril)-sulfonilo.

Como ejemplos de radicales de alquilsulfonilo y arilsulfonilo cabe citar mesil-(metilsulfonilo), fenilsulfonilo y tosil-(p-toluensulfonilo).

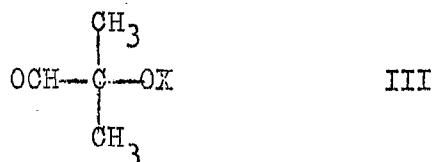
5. El 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol se convierte pues para obtener 5,6-dihidro-3,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxacina según la secuencia de reacción siguiente:



15. La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte, como, por ejemplo, alcoholes (metanol, etanol, etc.), hidrocarburos (benceno, xileno, etc.), tetrahydrofurano, dioxano, etc., y preferentemente a temperatura elevada, es decir, a temperatura entre unos 100° y 150° C, preferentemente entre unos 120° y 135° C.

20. El material de partida, o sea el 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol, puede prepararse de acuerdo con la síntesis siguiente: En primer término, se hace reaccionar

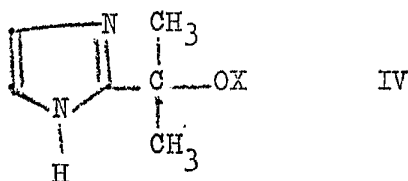
un aldehído representado por la fórmula general



5. en la que

X puede ser hidrógeno o metilo, con glioxal y amoníaco, a temperatura de 0° C aproximadamente a 80° C aproximadamente, y se deja reposar la mezcla reaccional por unas 48 horas. El producto, representado

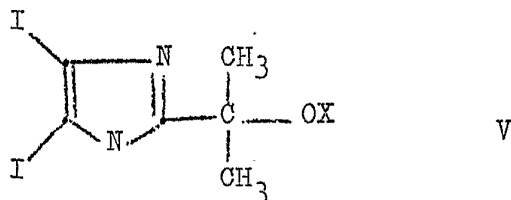
10. por la fórmula general



15. en la que

X tiene el mismo significado que antes, se yoda luego por métodos tradicionales en la práctica, para formar compuestos yodado representados por la fórmula general

20.



en la quo

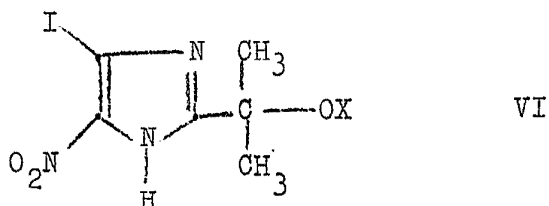
25.

X tiene el mismo significado que antes.

A continuación se nitran los compuestos yodado por

métodos tradicionales, de preferoncia mediante una mezcla en partes iguales de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico, a la temperatura ordinaria o por debajo de ella, para formar nitro-yodoimidazoles representados por la fórmula general

5.

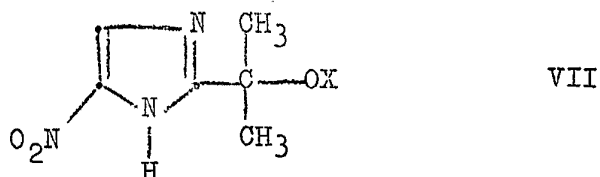


10. en la que

X tiene el mismo significado que antes.

Los nitro-yodoimidazoles se tratan luego con borohidruro sódico en medio alcalino acuoso o alcohólico, a temperatura de unos  $-25^\circ\text{C}$  a unos  $60^\circ\text{C}$ , para formar compuestos representados por la fórmula general

15.



20. en la que

X tiene el mismo significado que antes.

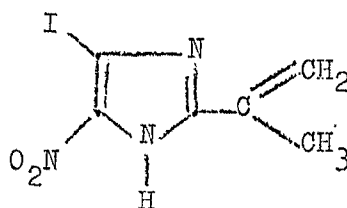
Los nitroimidazoles resultantes se tratan luego para eliminar una molécula de agua o de metanol, según que X sea hidrógeno o metilo, respectivamente, para formar 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol. Esta etapa se realiza, por ejemplo, calentando el nitroimidazol a temperatura de unos  $70^\circ\text{C}$  a unos  $100^\circ\text{C}$ , en presencia de un ácido mineral fuer-

25.

te, como, por ejemplo, ácido sulfúrico.

Alternativamente, se tratan los nitro-yodo-imidazoles tal como se ha descrito antes para eliminar una molécula de agua o de metanol, según que X sea hidrógeno o metilo, respectivamente, para formar un intermediario repre-

5. sentado por la fórmula general



VIII

10. que luego se trata con borohidruro sódico tal como se ha descrito antes, para obtener 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol.

El compuesto activo de este invento, o sea la 5,6-

15. -dihidro-8,8-dimetil-2-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxacina, puede, si se desea, ser convertido en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, mediante reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable. Ácidos apropiados son, por ejemplo, ácidos inorgánicos como los ácidos halohídricos, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, etc., y ácidos orgánicos como el ácido acético, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido succínico, etc. Una
20. sal preferida es el clorhidrato, que se forma, por ejemplo, disolviendo 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxacina en un disolvente orgánico apropiado y añadiendo
25. ácido clorhídrico alcohólico.

El nuevo compuesto terapéutico de este invento, 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son útiles como agentes quimioterapéuticos. En

5. particular, resultan útiles en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por protozoos patógenos, tales como ciertas especies de amebas (por ejemplo, E. histolytica), y como tricomonacidas (por ejemplo, contra Trichomonas vaginalis y Trichomonas foetus).

10. La 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo [2,1-c][1,4]-oxacina se ha ensayado contra Trichomonas vaginalis y Trichomonas foetus de la manera siguiente: Para la actividad local contra T. vaginalis, se infectaron con unas 500.000 células del organismo, por vía subcutánea en la superficie abdominal, grupos de ocho ratones.

15. Los animales se trataron por vía subcutánea, en el lugar de la infección, con una dosis de 1000 mcg del medicamento en examen en 1 cc de solución, el día de la infección y el día siguiente. Al tercer día de la infección

20. se examinaron los ratones en busca de lesiones en el sitio de la infección. Como control se utilizó un grupo infectado, pero no tratado, de ocho ratones. El índice de  $DC_{50}$  se calculó por el método de Reed y Muench, Amer. Jour. Hygiene 27:493, 1938 y se expresó en mcg/cc. Por este procedimiento

25. se halló que la 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo [2,1-c][1,4]oxacina es muy activa, con un índice de  $DC_{50}$  de 0,9 mcg/cc.

Unos ratones infectados de la misma manera se

5. trataron per os el día de la infección y los tres días siguientes con varias dosis del medicamento en examen. Al séptimo día después de la infección, se sacrificaron los animales y se investigó la presencia o ausencia de lesiones en el sitio de la infección. Por este procedimiento, la 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina demostró ser muy eficaz por vía oral, con un índice de  $DC_{50}$  de 5,3 mg/kg.

10. La actividad contra el T. foetus se determinó infectando individualmente grupos de ocho ratones, por vía intraperitoneal, con 1,0 cc de cultivo sin diluir que contenía alrededor de 7.000.000 de células. Se trataron diariamente los animales, por tres días a partir de la infección, con la dosis tolerada máxima de materia activa, per os, y se los sacrificó al cabo de 14 días. Los ratones de control, infectados y no tratados, sucumbieron de ordinario dentro de los siete días siguientes a la infección. El promedio de mortalidad sirve de criterio para la actividad de la materia activa. El índice de  $DC_{50}$  se calcula por el método expuesto antes. Por este método, la 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina demostró ser muy activa contra T. foetus, con un índice de  $DC_{50}$  de 7,4 mg/kg per os.

15.

20.

25. Complementariamente, la 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina es bien tolerada por vía oral, y tiene una  $DL_{50}$  superior a 500 mg/kg per os.

La 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina y sus sales de adición de ácido far-

- macéuticamente aceptables, de acuerdo con este invento, pueden administrarse sistémicamente (por ejemplo, por vía oral), localmente (por ejemplo, por vía tópica) o subcutáneamente, con dosis ajustadas para atender a los requerimientos individuales. En general, las formas de dosificación unitaria contienen de unos 50 mg a unos 500 mg de 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina o la cantidad equivalente de una sal cuya farmacéuticamente aceptable y se administran una o dos veces por día. En la
5. preparación de tales formas de dosificación unitaria, la 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden mezclarse con materiales de vehículo farmacéuticos tradicionales, orgánicos o inorgánicos, como, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, gelatina, estearato de magnesio, talco, aceites
10. vegetales, gomas, etc. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener también complementariamente, otras sustancias de valor terapéutico o coadyuvantes farmacéuticos tradicionales, como preservadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulgentes, etc. Los preparados
15. farmacéuticos pueden hallarse en formas sólidas tradicionales (como pastillas, cápsulas, etc.), formas líquidas tradicionales (como suspensiones, emulsiones, etc.) y otras formas tradicionales de dosificación (como supositorios, pastillas vaginales, etc.). Estos preparados pueden someterse a los expedientes farmacéuticos tradicionales, como,
20. por ejemplo, esterilización etc.
- 25.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

- Se añadieron a 125 cc de amoníaco acuoso concentrado 45 gramos de aldehído alfa-hidroxiisobutírico, seguidos por la adición gradual, con enfriamiento, de 70 cc de una solución acuosa al 40 % de glioxal comercial. Se dejó reposar la mezcla por 48 horas a la temperatura del ambiente. Se separó por filtración el precipitado formado y se extrajo el filtrado en una extracción de líquido-líquido por 48 horas, utilizando acetato de etilo. Se evaporó el extracto en vacío y se deslió el residuo con éter para recobrar el producto, el cual se disolvió luego, con el precipitado recuperado antes, en 200 cc de metanol. Se trató la solución con carbón, se evaporó el filtrado y se deslió el residuo con éter. El producto, 2-(1-metil-1-hidroxietyl)-imidazol, presentó un punto de fusión de 202-203°.

- 2,5 gramos del producto anterior se disolvieron en 250 cc de agua destilada caliente. Se templó la solución hasta 10-20°, agitando, y se le añadió gradualmente, con 6 gramos de carbonato sódico, una solución de 10 gramos de yodo disueltos en 60 cc de una solución al 30 % en peso de yoduro sódico acuoso. Se recobró el producto cristalino, 2-(1-metil-1-hidroximetil)-4,5-diiodoimidazol, se le purificó por disolución en etanol y se le precipitó con agua destilada. Punto de fusión: 188°.

6 gramos del 2-(1-metil-1-hidroxietyl)-4,5-diiodoimidazol se añadieron en porciones, agitando, a una mez-

- cla de 10 cc de ácido nítrico ( $d = 1,5$ ) y 10 cc de ácido sulfúrico concentrado, a  $0^{\circ}$ . Se mantuvo la mezcla a esta temperatura por dos horas, se la dejó luego calentar hasta la temperatura del ambiente, se la virtió en hielo, se la filtró, se la evaporó parcialmente, se la neutralizó hasta pH 2-4 con amoníaco y se la extrajo con acetato de etilo. El producto, 2-(1-metil-1-hidroxi-etil)-4 (ó 5)-yodo-5 (ó 4)-nitroimidazol, se aisló por evaporación en vacío y se recrystalizó en agua destilada. Punto de fusión:  $183^{\circ}$ .
- 5.
10. 119 gramos del 2-(1-metil-1-hidroxi-etil)-4 (ó 5)-yodo-5 (ó 4)-nitroimidazol se disolvieron en 500 cc de solución 3 N de carbonato sódico y se enfrió la solución entre  $0$  y  $5^{\circ}$ . Mientras se mantenía esta temperatura y se agitaba, se añadieron 7,6 gramos de borohidruro sódico. La reacción requirió de 6 a 8 horas para terminarse, y en este tiempo se añadieron en porciones alrededor de 2,4 gramos de borohidruro sódico adicionales. Cuando ya no pudo percibirse nada del material de partida, se agregaron 130 cc de ácido acético en una sola porción y a  $0^{\circ}$ . La solución neutralizada, se extrajo con acetato de etilo en un extractor de líquido-líquido. El extracto se trató con carbón y se evaporó hasta sequedad. Recrystalizando el residuo en 150 cc de agua destilada, se obtuvo 2-(1-metil-1-hidroxi-etil)-4 (ó 5)-nitroimidazol, de punto de fusión  $192-193^{\circ}$ .
- 15.
- 20.
25. 34,2 gramos del producto, 2-(1-metil-1-hidroxi-etil)-4 (ó 5)-nitromidazol, se añadieron a 50 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calentó la mezcla en baño de vapor por una hora. Luego se virtió la mezcla en 200 gramos

de hielo y se la neutralizó hasta pH 2,5 con amoníaco concentrado y refrigerando. El producto, 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol, cristalizó rápidamente de la solución, se filtró y se secó. Se halló un punto de fusión de 197-198°.

5.

Ejemplo 2

En un recipiente adecuado se depositaron 17 g de 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol y 32 g de monoglicolato de tosilo. Se añadieron 100 cc de xileno y se sometió la mezcla a reflujo a 130-135° por un período de 5 horas.

10.

Se dejó enfriar la mezcla y se decantó la capa superior de las dos que se habían formado. La capa restante, siruposa,

se recogió en 200 cc de cloruro de metileno, se lavó repetidamente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, se lavó con agua y por último se secó sobre sulfato magnésico anhidro.

15.

Luego se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo por desleimiento con éter de petróleo, lo que dió 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxacina. Se recrystalizó este producto en 400 cc de agua. Punto de fusión. 78-79°.

20.

Ejemplo 3

Se prepararon supositorios vaginales según la formulación y el procedimiento siguiente:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por supositorio de 1,3 g</u>
5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-	
-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina	0,100 g
Wecobee M (una calidad refinada de aceite de coco sintético derivado de la manteca de cacao, que suministra la E.F. Drew Co)	

522 Fifth Avenue, Nueva York) 1,155 g  
Cera de Carnauba 0,045 g

5. El Wecobee M y la cera de Carnauba se fundieron en un recipiente apropiado, forrado de vidrio, se mezclaron bien y se enfriaron hasta 45°. Se añadió la 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina, que había sido reducida a un polvo fino y sin terrones, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme. Luego se moldeó la mezcla en moldes apropiados para supositorios, formando supositorios de 1,3 g cada uno. Se retiraron los supositorios de los moldes, se enfriaron y se envolvieron en papel de cera para embalaje.
- 10.

Ejemplo 4

15. Se prepararon pastillas según la formulación y el procedimiento siguientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por pastilla</u>
	5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-	
	-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina	100 mg
	Fosfato dicálcico	60 mg
20.	Almidón de maíz	157 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Peso total	320 mg

25. Se mezcló perfectamente la 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxacina con los demás ingredientes en una mezcladora apropiada. Se homogeneizó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick provista de tamiz nº 1 A, con cuchillas adelante, y de los polvos mezclados se hicieron trociscos en una

- máquina tradicional para comprimir pastillas. Los trociscos se desmenuzaron luego hasta un tamaño de mallas apropiado (tamiz nº 16) y se mezclaron bien. Con la mezcla resultante se comprimieron pastillas de 320 mg de peso, utilizando
5. troqueles planos de cara achaflanada que tenían  $3/8$  pulgadas ( $3/8 = 2,54$  cm) de diámetro.

Se prepararon cápsulas según la formulación y el procedimiento siguientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
10.	5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxacina	250 mg
	Lactosa	50 mg
	Almidón de maíz	45 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
15.	Peso total	350 mg

- Se mezclaron perfectamente todos los ingredientes en un recipiente de tamaño apropiado. Se envasó la mezcla de polvos en cápsulas de gelatina de cáscara dura, de dos piezas y tamaño nº 2, hasta un contenido de 350 mg
20. por cápsula, utilizando una máquina oncapsuladora Parke Davis.

#### REIVINDICACIONES

- Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza
25. nº 133.737 del 13 de Abril de 1.971.

1. Un procedimiento para la preparación de 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxaci-

na y sus sales de adición de ácido, que constituye la sustancia activa para, en unión de vehículos y/o excipientes atóxicos, composiciones antiprotozoarias, caracterizado por calentarse 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol con un exceso de un glicolato de monoalquil (o monoaril)-sulfonilo

5.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por calentarse 2-isopropenil-4 (ó 5)-nitroimidazol con glicolato de monotosilo.

10.

3. Un procedimiento para la preparación de 5,6-dihidro-8,8-dimetil-3-nitro-8H-imidazo [2,1-c][1,4]-oxacina y sus sales de adición de ácido.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15.

Madrid, a 12 de Abril de 1.972

p.a.

~~JAMETSEEM~~