

405341

PATENTE DE INVENCION

Lp 464.



Int. Cl.²: C07D // A61K

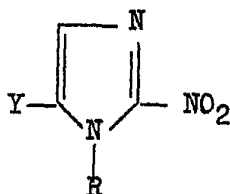
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
2-NITROIMIDAZOL.

Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Durando, 38, MILAN, Italia.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de 2-nitroimidazol, de fórmula general:



(I)



en la que R es alquilo inferior a Y representa un radical seleccionado del grupo consistente en CH_2OH , CHO , $\text{CH}_3\text{-CO}$, vinilo, estirilo, formilvinilo.

5. A lo largo de toda esta memoria y reivindicaciones, el término "alquilo inferior" representa cadenas alifáticas rectas o ramificadas con 1 a 4 átomos de carbono.

10. En general la actividad de los ya conocidos compuestos de nitroimidazol está esencialmente limitada a los protozoos, mientras que su efecto sobre bacterias y hongos es muy pobre. Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos obtenidos según esta invención poseen un amplio espectro de actividad, el cual incluye bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos y protozoos.

15. En particular, los compuestos son activos contra Clostridium perfringens, Salmonella typhi, Pseudomonas aeruginosa, Diplococcus pneumoniae, Streptococcus hemolyticus, E.coli y Mycobacterium tuberculosis, puesto que a concentraciones que varían desde 0,5 a 20 γ/ml , aproximadamente inhiben el crecimiento de estos microorganismos
20. in vitro. Los compuestos son activos también en presencia de suero bovino.

25. La actividad biológica viene acompañada por una baja toxicidad, puesto que el valor LD_{50} per os en los ratones es generalmente superior a 400 mg/kg. En adición, los compuestos obtenidos según esta invención son útiles como intermediarios para la preparación de los nuevos 2-nitroimidazoles farmacológicamente activos que se describen y reivindican en nuestra solicitud copendiente Ip. 464 A.
30. De acuerdo con el procedimiento de la invención, como material de partida se utilizan los derivados vinílicos susti-

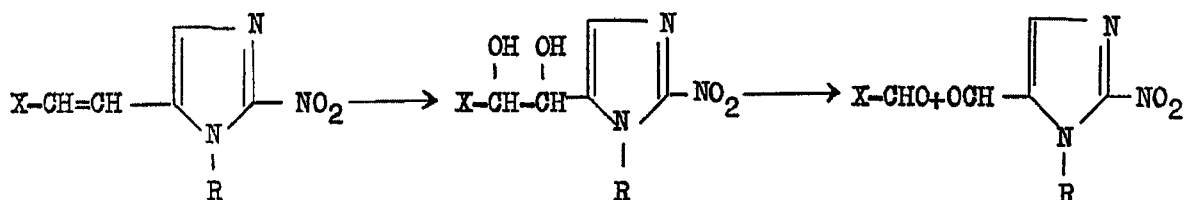
405341

- 3 -



5. tuidos. Así, por ejemplo, los derivados vinílicos que se preparan por condensación de 1-alquilo inferior-5-metil-2-nitroimidazoles con aldehidos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, en presencia de bases fuertes, pueden ser utilizados de forma conveniente.

10. Mediante la oxidación de estos compuestos vinílicos con permanganato potásico en una solución neutra o con tetróxido de osmio, se obtienen los correspondientes compuestos 5-(1,2-dihidroxiethyl)sustituídos, los cuales pueden convertirse a su vez en aldehidos mediante un ulterior tratamiento de oxidación. Los agentes oxidantes adecuados para esta última etapa son el peryodato sódico y el tetraacetato de plomo. El siguiente esquema, en donde X puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o un resto heterocíclico, ilustra el procedimiento:
- 15.



Alternativamente, los derivados 5-vinilo de un 2-nitroimidazol pueden oxidarse directamente a los correspondientes aldehidos mediante tratamiento con peryodato sódico en presencia de tetróxido de osmio.

20. Los derivados en donde Y representa un grupo CH₂OH pueden obtenerse mediante reducción del correspondiente aldehido con hidruros metálicos mixtos, tales como borohidruro sódico o borohidruro cálcico.

Los compuestos en los cuales Y es CH₃CO se obtie-



nen mediante tratamiento de los correspondientes derivados en los cuales Y es un grupo CHO con diazometano en una solución de éter dietílico.

5. El compuesto de fórmula I en donde Y es un grupo formilvinilo, se prepara a partir de los aldehidos de nitroimidazol, por condensación con acetaldehido en presencia de catalizadores básicos, tales como hidróxidos o alcóxidos de metales alcalinos.

10. Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la preparación de algunos de los compuestos que caen dentro de la presente invención.

EJEMPLO 1

1-metil-2-nitro-5-(1,2-dihidroxietyl)-imidazol

15. A una solución de 6,2 g de 1-metil-2-nitro-5-vinilimidazol en 750 ml de etanol enfriado a -10°C aproximadamente, se añade, con agitación, una solución de 5,46 g de KMnO_4 y 8,85 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 750 ml de agua. La mezcla de reacción se filtra a través de celita, se lava con etanol. El filtrado se concentra hasta sequedad bajo vacío, a 50°C ,
 20. y el residuo se recibe en acetona. La solución se filtra y se concentra hasta sequedad bajo vacío. El sólido obtenido se cristaliza en metiletilcetona. Rendimiento, 3,15 g (41,6 %). P.f. $119-121^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 2

25. 1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehido

30. A una solución de 3,15 g de 1-metil-2-nitro-5-(1,2-dihidroxietyl)-imidazol en 200 ml de metanol, se añade, con agitación, una solución de 3,6 g de NaIO_4 en 85 ml de agua. El precipitado formado se filtra y se lava con metanol, añadiéndose entonces al filtrado. Por evaporación



5. hasta sequedad bajo vacío se obtiene un residuo, el cual se extracta varias veces con acetato de etilo. Después de concentrar los extractos recogidos se obtiene un producto cristalino, el cual, después de la recristalización en acetato de etilo, funde a 114-115°C. Rendimiento, 2,5 g (96 %).

EJEMPLO 3

1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehido

10. A una solución de 0,67 g de 1-metil-2-nitro-5-vinilimidazol en 20 ml de 1,2-dimetoxietano, se añade con agitación, a temperatura ambiente, una solución de 2 g de NaIO₄ en 5 ml de agua, seguido por 0,025 g de OsO₄. Después de filtrar durante 4 horas, la mezcla se deja reposar durante una noche. El residuo que se obtiene por evaporación hasta sequedad bajo vacío, se extracta con acetato de etilo.
15. La solución, después de filtrar, se concentra, rindiendo 0,43 g de un producto que, tras la cristalización en acetato de etilo, funde a 114-115°C. Rendimiento, 63 %.

EJEMPLO 4

1-metil-2-nitro-5-estirilimidazol

20. Una mezcla de 7,2 g de 1,5-dimetil-2-nitroimidazol, 41,2 ml de benzaldehido y 7,9 g de tero-butóxido de potasio en 300 ml de etanol, se refluje durante 35 minutos bajo nitrógeno. El residuo, el cual se obtiene por evaporación bajo vacío, se extracta con éter dietílico y se filtra. La solución de éter dietílico, proporciona, después de la concentración, un residuo oleoso, el cual se cromatografía a través de 300 g de gel de sílice eluyendo con cloroformo.
25. Después de la evaporación del disolvente bajo vacío a 40°C, se obtiene un residuo oleoso, el cual se cristaliza tras el
30. reposo. Después de lavar con una pequeña cantidad de metil-



etilcetona, se obtienen 1,9 g (16 %) de un producto que funde a 170-180°C.

EJEMPLO 5

1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehido

5. A una solución de 0,8 g de 1-metil-2-nitro-5-estirilimidazol en 300 ml de metanol, se añade una solución de 1,6 g de NaIO_4 en 40 ml de agua, seguido por 0,02 g de OsO_4 . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 horas, se añaden entonces 0,01 g más de OsO_4 y se continúa la agitación durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío, a temperatura ambiente. El residuo se extrae con acetato de etilo; después de la concentración de la solución, se obtienen 0,325 g del producto. Rendimiento, 60 %.

10.

EJEMPLO 6

1-metil-2-nitro-5-hidroximetilimidazol

15. A una solución de 1,55 g de 1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehido en 200 ml de etanol, se añade, a -4°C aproximadamente, una solución de 1,9 g de NaBH_4 en 150 ml de etanol. Después de agitar durante 15 minutos a 0°C, se descompone el exceso de NaBH_4 con ácido clorhídrico al 10 % y se filtra la mezcla de reacción. El residuo, que se obtiene por evaporación del filtrado, se cristaliza en acetona, proporcionando 1 g del producto del título el cual funde a 142-144°C.

20.

EJEMPLO 7

5-acetil-1-metil-2-nitroimidazol

25. A una solución de 0,70 g de 1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehido en 180 ml de éter dietílico, se añade, bajo enfriamiento a 0°C aproximadamente, una solución de 0,43 g

30.

405341 - 7 -



de diazometano en 86 ml de éter dietílico. Después de reposar a temperatura ambiente, durante 7 días, la mezcla de reacción se filtra y se evapora entonces hasta sequedad.

5. El residuo (0,60 g) disuelto en 6 ml de cloroformo se cromatografía sobre 6 placas de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 (v/v) de cloroformo:metanol, observándose manchas de TCI bajo la luz ultravioleta. El gel de sílice, que corresponde a un valor Rf de 0,64 hasta 0,76, se recoge y se extracta con metanol. A partir de esta solución, y después de la filtración y concentración, se obtienen 0,065 g de 5-acetil-1-metil-2-nitroimidazol. P.f. 81-83°C.
- 10.

EJEMPLO 8

1-etil-2-nitro-5-imidazolaldehído

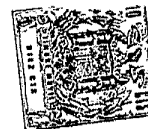
15. Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 3 y empleando como material de partida 1,35 g de 1-etil-2-nitro-5-vinilimidazol, se obtienen 1,1 g de 1-etil-2-nitro-5-imidazolaldehído bruto, p.f. 38-40°C.

EJEMPLO 9

1-metil-2-nitro-5-imidazolacroleína

20. A una suspensión de 1,5 g de 1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehído en 4,5 g de acetaldehído, se añaden, a temperatura ambiente, 0,2 ml de una solución metanólica de hidróxido potásico al 25 %. A continuación, se añaden 3 ml de anhídrido acético, y la mezcla se refluxe durante 20 minutos. Después de enfriar, se añaden a la mezcla 9 ml de agua y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, tras lo cual se refluxe de nuevo durante 30 minutos. La evaporación hasta sequedad proporciona un residuo que se recibe en acetato de etilo caliente.
- 25.

30. La solución caliente se filtra y el filtrado se



concentra in vacuo. El compuesto del título se cristaliza tras el enfriamiento. Rendimiento, 0,2 g. P.f. 165-168°C.

EJEMPLO 10

1-etil-2-nitro-5-estirilimidazol

5. Mediante reacción de 0,33 g de 1-etil-5-metil-2-nitroimidazol con benzaldehído, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 4, se obtienen 0,030 g de 1-etil-2-nitro-5-estirilimidazol. P.f. 154-156°C.

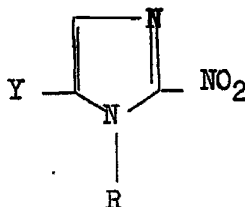
N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 Italia con el nº 42.978 A/71 de 30 de julio de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
15. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 2-NITROIMIDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 2-nitroimidazol, de fórmula:

25.

Rey



405341

- 9 -



- en la que R tiene el significado dado anteriormente y X puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o un radical heterocíclico, con un agente de oxidación suave, para formar el 1-alquilo inferior-2-nitro-5-imidazolaldehído, tras lo cual y cuando se desea que Y represente CH_2OH , se reduce el aldehído con borohidruro sódico, y cuando Y se desea que represente CH_3CO se hace reaccionar el 5-imidazolaldehído con diazometano y cuando se desea que Y represente el grupo formilvinilo, se hace reaccionar el 5-imidazolaldehído con acetaldehído, en presencia de una base fuerte.
- 5.
- 10.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de 2-nitroimidazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

- Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

22 SET. 1973

Madrid,

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

L. GOMEZ ACEBS Y ROJAS
p.p. Firmado: L. Gomez Fernandez