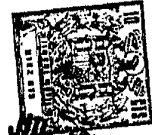


405343

PATENTE DE INVENCION

Lp 464 B.

405343



29 JUL 1972

Memoria Descriptiva

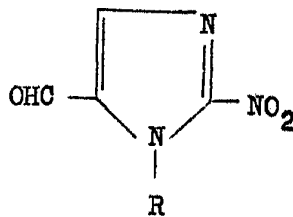
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
2-NITROIMIDAZOL.

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

Int. Cl.²: C07D/A61K

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.

405343



- 2 -

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.

5. 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.
- 10.

- 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 μ /ml, aproximadamente, inhiben el crecimiento de estos microorganismos in vitro. Los compuestos son activos también en presencia de suero bovino.
- 15.

- La actividad biológica viene acompañada por una baja toxicidad, puesto que el valor LD₅₀ 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.
- 20.
- 25.

405343



- 3 -

El procedimiento de la invención para preparar los nitroimidazolaldehidos, comprende la reducción, con hidru-
ros metálicos mezclados, del grupo carbalcoxi de 1-susti-
tuido-5-carbalcoxi-2-nitroimidazoles al alcohol correspon-
diente. A continuación, la función alcohólica puede trans-
formarse facilmente al aldehido. De acuerdo con este proce-
dimiento, los compuestos de fórmula I en la cual Y es un
grupo CH_2OH , obtenidos a partir de 5-carbalcoxi-2-nitro-
imidazoles y borohidruro de litio, se tratan con un agente
oxidante, tal como ácido crómico, anhídrido crómico y piri-
dina, dióxido de manganeso, tetraacetato de plomo o sales
céricas, para dar los aldehidos correspondientes.

Los 1-sustituido-5-carbalcoxi-2-nitroimidazoles
de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos conoci-
dos, usando como compuestos de partida cianamida y α -alquil-
aminoacetales que contienen, en una posición adecuada, un
grupo carbalcoxi. Así, por ejemplo, empleando dietilacetal
de α -metilamino- α -carbetoxiacetaldehido y cianamida, se
obtiene 2-amino-5-carbetoxi-1-metilimidazol, el cual se
transforma ulteriormente al correspondiente derivado 2-ni-
tro mediante tratamiento con NaNO_2 de acuerdo con la paten-
te USA No. 3.420.842.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran
la preparación de algunos de los compuestos que caen den-
tro de la presente invención.

405343



- 4 -

Ejemplo 1

Hidrocloreto de 2-amino-5-carbetoxi-1-metilimidazol

5. Siguiendo el método descrito en la patente USA 3.450.709 y partiendo de 10 g de dietilacetal de α -metilamino- α -carbetoxiacetaldehído y 5,2 g de cianamida, se obtienen 5,8 g (62 %) de hidrocloreto de 2-amino-5-carbetoxi-1-metilimidazol, el cual funde a 209-211°C después de la cristalización en alcohol isopropílico.

Ejemplo 2

10. 5-carbetoxi-1-metil-2-nitroimidazol

15. De acuerdo con el método descrito en la patente USA 3.420.842 y partiendo de 6,8 g del producto del ejemplo 1, se obtienen 1,8 g (27 %) de 5-carbetoxi-1-metil-2-nitroimidazol, el cual funde a 65-66°C después de la cristalización en hexano.

Ejemplo 3

1-metil-2-nitro-5-hidroximetilimidazol

20. A 0,2 g de 5-carbetoxi-1-metil-2-nitroimidazol en 30 ml de tetrahidrofurano, se añaden gradualmente 0,044 g de LiBH_4 bajo agitación, a temperatura ambiente.

Después de agitar durante 48 horas, se descompone el exceso de LiBH_4 con ácido clorhídrico al 10 %, se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado hasta sequedad bajo vacío.

25. El residuo se recibe en acetona. Se filtran las

405343



- 5 -

- sales inorgánicas y se evapora la solución. El residuo oleoso se cromatografía a través de 7 g de gel de sílice, eluyendo con cloroformo conteniendo de 1 a 3 % (v/v) de metanol. Después de la concentración de las porciones que contienen el producto, se obtienen 0,052 g (33 %) de 1-metil-2-nitro-5-hidroximetilimidazol.

Ejemplo 4

1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehído

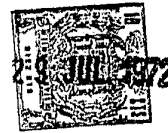
10. A una solución de 0,15 g de 1-metil-2-nitro-5-hidroximetilimidazol en 20 ml de benceno, se añaden 0,33 g de MnO_2 , mediante calentamiento en un baño de vapor de agua durante 2 horas. Después de la filtración y evaporación hasta sequedad bajo vacío, el producto bruto se cristaliza en acetato de etilo, obteniéndose 0,060 g (40,5 %) de 1-metil-2-nitro-5-imidazolaldehído.

N O T A

20. Describa 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 42978 A/71 de 30 de julio de 1971, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
- 25.

Ry

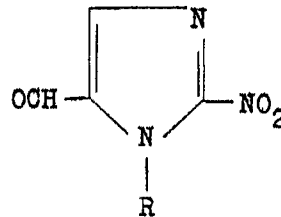
405343



- 6 -

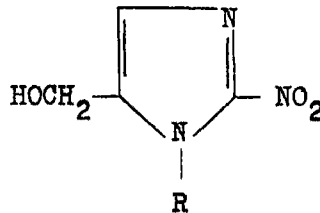
constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 2-NITROIMIDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

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



en la que R es alquilo inferior, caracterizado porque comprende oxidar, con un agente oxidante suave, un compuesto de fórmula:

10.



en la que R se define como anteriormente, para formar 1-alquilo inferior-2-nitro-5-imidazolaldehido.

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

Esta Memoria consta de 6 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 JUL. 1972

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

20.

Be

J. GOMEZ ACEGO Y MODET

p p Firmado: J. Suarez Diaz

J. Suarez Diaz