



FC 16-7-75

Int. Cl.³: C07D/A61K

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 DERIVADOS DE 5-NITROIMIDAZOL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

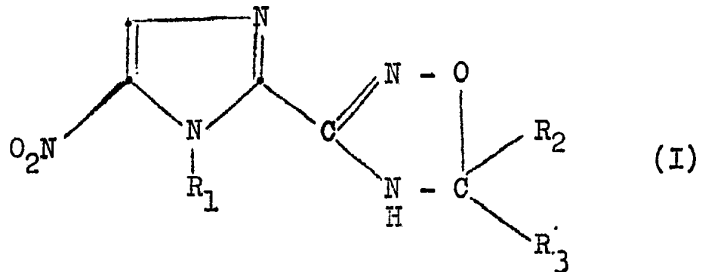
= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de 5-nitroimidazol. Más particularmente, el invento atañe a derivados de 5-nitroimidazol, a un procedimiento para prepararlos y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

5. Los derivados de 5-nitroimidazol proporcionados por este invento son compuestos de la fórmula general

10.



409217



en la que

- R_1 representa un grupo de alquilo inferior, hidrox-(alquilo inferior) o (alquilcarboniloxilo inferior)-(alquilo inferior);
5. R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y
- R_3 representa un grupo de alquilo inferior o bien
- R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un anillo alicíclico hexagonal, y las sales de adición de ácido de estos compuestos.
10. En la forma como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, la expresión "alquilo inferior", sola o en combinaciones tales como, por ejemplo, "hidroxi-(alquilo inferior)" o "(alquilcarboniloxilo inferior)-(alquilo inferior)", denota grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contienen a lo sumo 5 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, pentilo, etcétera.
15. El anillo alicíclico hexagonal es el anillo ciclohexílico. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido" significa las sales que son usuales en Farmacia en virtud de sus propiedades fisiológicas (ligera toxicidad, resorción, etc.).
20. Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los que R_1 y R_3 representan cada uno un grupo de alquilo inferior (en especial, el grupo de metilo) y R_2 representa un átomo de hidrógeno. Además, se prefieren también los compuestos de la fórmula I en los que R_2
- 25.

409217

= 3 =

409217

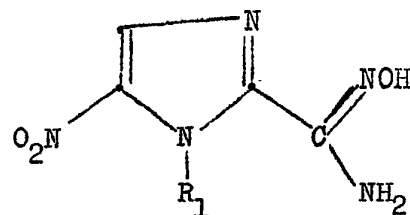


y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan el grupo ciclohexílico. Compuestos de la fórmula I especialmente preferidos son:

5. el 4,5-dihidro-5-metil-3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
- el 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1-oxa-2,4-diazaspiro(4,5)dec-2-eno,
- el 4,5-dihidro-5-metil-3-(5-nitro-1-propilimidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol,
10. el 3-(5-nitro-1-propilimidazol-2-il)-1-oxa-2,4-diazaspiro(4,5)dec-2-eno,
- el 2-(4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-nitroimidazol-1-etanol y
15. el acetato de 2-(2-(4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-nitroimidazol-1-il)-etilo.

Según el procedimiento proporcionado por este invento, dichos derivados de 5-nitroimidazol (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) se preparan:

20. a) haciendo reaccionar una amidoxima de la fórmula general



(II)

25.

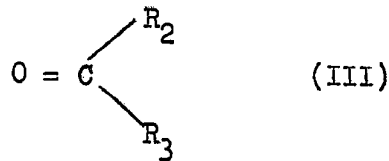
en la que

R_1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,

con un compuesto de carbonilo de la fórmula general

409217

= 4 =



en la que

5. R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se le ha atribuido antes,

con un acetal o cetal respectivo;

o bien

10. b) sometiendo a alcanoilación inferior un compuesto de la fórmula I en el que R_1 represente un grupo de hidroxialquilo inferior) y

c) resolviendo en los antípodas ópticos un racemato obtenido, si se desea, y

15. d) convirtiendo en una sal de adición de ácido un compuesto obtenido, si se desea.

20. Los materiales de partida amidozimicos de la fórmula II que se prefieren son aquellos en los que R_1 representa un grupo de alquilo inferior, y los compuestos de carbonilo de la fórmula III que se prefieren son aquellos en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo de alquilo inferior.

25. Materiales de partida especialmente preferidos para el procedimiento proporcionado por este invento son: la 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima, la 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima y la 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima.

Según la modalidad a) del procedimiento, los

409217

= 5 =



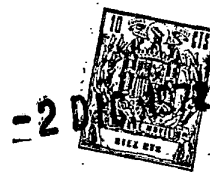
compuestos de la fórmula I se preparan haciendo reaccionar una amidoxima de la fórmula II con un compuesto de carbonilo de la fórmula III o un acetal o cetal de éste.

5. Los parámetros de la reacción (tales como disolvente, temperatura, tiempo de reacción y presión) para convertir una amidoxima de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I pueden variarse de manera que es de fácil evidencia para un experto en la materia. Así, la reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte o en ausencia de disolventes. Se advertirá que cuando la reacción se efectúa en presencia de un disolvente cuyo punto de ebullición se halla por debajo de la temperatura de reacción, la reacción se realiza en sistema cerrado (por ejemplo, en autoclave o en tubo cerrado). Si el punto de ebullición del disolvente se halla alrededor de la temperatura de reacción, la reacción puede efectuarse en condiciones de reflujo; y si se halla por encima de la temperatura de reacción, basta un calentamiento a esta temperatura.
10. Ejemplos de disolventes orgánicos inertes que pueden usarse son los éteres (como el éter diisopropílico o el tetrahidrofurano), los alcoholes (como el metanol o el etanol), los hidrocarburos (como el benceno o el tolueno), los hidrocarburos halogenados (como el cloroformo o el dicloroetileno) y los disolventes muy polares (como la dimetilformamida).
15. 20. 25.

La presión no es factor crítico para la reacción, la cual, como se ha indicado antes, puede efectuarse en sistema abierto o cerrado, es decir, con presión normal o con presión alta.

409217

= 6 =



-20

- Una gama favorable de temperatura para la reacción de una amidoxima de la fórmula II con un compuesto de carbonilo de la fórmula III o un acetal o cetal respectivo es la que se halla entre 20°C y 150°C. Se prefieren en especial las temperaturas entre 20°C y 110°C. Sin embargo, las temperaturas inferiores a 0°C no entran en consideración para la fabricación en gran escala, dado que la rapidez de reacción a tales temperaturas es demasiado pequeña. Por lo general, la temperatura se elige en un límite superior, a saber, aquel en que se inicia la descomposición de los materiales de partida y/o de los productos de la reacción.
- 5.
- 10.

- Ejemplos de acetales y cetales de compuestos de carbonilo de la fórmula III que pueden usarse en este procedimiento son los acetales de alquilo inferior (de preferencia, los acetales dietílicos) y los cetales de alquilo inferior (de preferencia, los cetales dietílicos).
- 15.

- Según la modalidad b) del procedimiento, se produce la alcanoilación inferior de un compuesto de la fórmula I en el que R_1 representa un grupo de hidroxil-(alquilo inferior) por tratamiento con un agente de alcanoilación inferior. Esta alcanoilación se realiza de la manera ordinaria, utilizando un derivado funcional apropiado de un ácido alcanocarboxílico correspondiente (como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido isovalérico, etcétera). Ejemplos de derivados funcionales reactivos apropiados de ácidos alcanocarboxílicos son los anhídridos (por ejemplo, el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, etcétera) y los haluros
- 20.
- 25.



de ácido (por ejemplo, el cloruro de acetilo, el cloruro de propionilo, etcétera). Sin embargo, pueden usarse también otros derivados aptos para servir de agentes alcanoilantes.

5.

Las condiciones utilizadas para la alcanoilación no son críticas y pueden elegirse cómodamente según el derivado de ácido alcanocarboxílico que se use como agente de alcanoilación inferior. La alcanoilación puede realizarse, por ejemplo, a la temperatura del ambiente o a temperatura por encima o por debajo de la del ambiente, según los reactivos que se elijen. Además, la alcanoilación se realiza convenientemente en un disolvente orgánico inerte tradicional, como un hidrocarburo (por ejemplo, benceno, tolueno, etcétera), un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloruro de metileno, etcétera), un éter (por ejemplo, tetra hidrofurano, etcétera), dimetilformamida, piridina, etcétera.

10.

15.

20.

25.

Según la modalidad c) del procedimiento, pueden prepararse compuestos de la fórmula I ópticamente uniformes resolviendo un racemato respectivo. Esta modalidad se lleva a cabo por métodos ya conocidos; por ejemplo, mediante reacción del racemato con un ácido ópticamente activo apropiado, separación de las dos sales diastereoisoméricas obtenidas (por ejemplo, mediante cristalización fraccionada) y liberación consecutiva de las bases ópticamente uniformes.

Los compuestos de la fórmula I que tienen más de un centro asimétrico pueden ser separados en diversas formas diastereoisoméricas. Según otro aspecto más de éste

409217

= 8 =



-2 DIC. 1912

invento, las mezclas de tales diastereoisómeros pueden ser separadas, por los métodos de separación de conocimiento general, en racematos individuales, los cuales, a su vez, pueden ser disociados en sus componentes ópticamente uniformes tal como se ha indicado antes.

5.

Los compuestos de la fórmula I son básicos y la preparación de sus sales de adición de ácido (en especial las que son farmacéuticamente aceptables) forma también parte de este invento. Estas sales de adición de ácido

10.

pueden prepararse a partir de las bases respectivas por los métodos de conocimiento general, mediante reacción con ácidos apropiados, inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos que pueden usarse para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables son el ácido

15.

clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido metansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido

20.

p-toluensulfónico, etcétera. Las sales de adición de ácido no aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I son aptas como intermediarios para preparar sales de adición de ácido respectivas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido no farmacéuticamente aceptables pueden ser convertidas en las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante, por ejemplo,

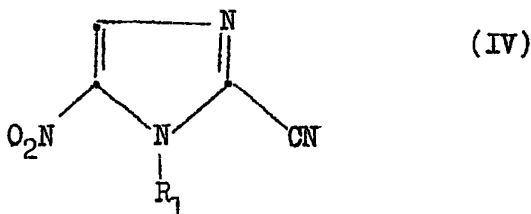
25.

doble descomposición o liberación de la base y formación consecutiva de la sal con un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado.

Los materiales de partida amidoxímicos de la fórmula II son en parte nuevos. Se los prepara, por ejem-



plo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



5.

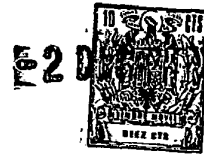
en la que

R_1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,

10. con hidroxilamina, de la manera ordinaria. Esta reacción se realiza en un disolvente inerte, como, por ejemplo, un alcohol inferior (de preferencia, metanol o etanol), dimetilformamida, un hidrocarburo clorado (de preferencia, cloruro de metileno o cloroformo), un éter (como, por ejemplo, dioxano o éter dietílico), un hidrocarburo (como el benceno) o sulfóxido de dimetilo. La temperatura para la reacción se halla ventajosamente entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. Una gama de temperaturas especialmente preferida es la que se halla entre 40°C y 60°C. La presión no es crítica, pero la reacción se realiza de preferencia en recipiente abierto. Se prefiere efectuar la reacción con exclusión del agua, dado que en presencia de ésta se obtienen, a causa de reacciones secundarias, cantidades perturbadoras de las amigas correspondientes. La elaboración final de la mezcla reaccional se lleva a cabo de la manera ordinaria, por eliminación del disolvente y recristalización del residuo.
- 15.
- 20.
- 25.

Los compuestos de la fórmula I muestran un espectro de acción contra los protozoos más amplio que,

409217 = 10 =



por ejemplo, el conocido 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. Por ejemplo, manifiestan actividad contra *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rhodesiense*.

5. La tabla que sigue muestra los resultados experimentales de la actividad de los compuestos de la fórmula I contra *Entamoeba histolytica* (A), *Trypanosoma cruzi* (B₁) y *Trypanosoma rhodesiense* (B₂) en comparación con la del 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. Los índices de DE₅₀ que figuran en la tabla se determinaron según los métodos siguientes:
- (A) *Entamoeba histolytica*
- Unos hámsters amarillos recién destetados (peso: 40-50 g), puestos bajo narcosis de éter, se infectan directamente en el hígado con 0,02 a 0,03 cc de un cultivo bien lavado de *Entamoeba histolytica*. El compuesto en examen se administra a un grupo de 6 hámsters amarillos infectados, en cinco días sucesivos, y la infección se establece entre la primera y la segunda aplicación del compuesto en examen. A los seis días de la infección, se sacrifican los hámsters y se investigan la necrosis del hígado y los abscesos hepáticos. Cuando se advierten amebas vivas, se registra el hamster como no curado, y cuando no se adviertan amebas vivas, el hámster se considera curado. El resultado del ensayo se expresa por medio de una dosis efectiva. La dosis efectiva 50% (DE₅₀) significa la dosis del compuesto en examen, en mg/kg, con la cual se curan 50% de los hámsters, en comparación con los hámsters de control (12-20 hámsters).

409217

= 11 =



972

(B₁ y B₂) Trypanosoma cruzi y Trypanosoma rhodesiense.

- El compuesto en examen se administra a ratones (peso: 20 g aproximadamente) que se han infectado de antemano con una dosis letal de Trypanosoma cruzi (B₁) o Trypanosoma rhodesiense (B₂). La dosis con la cual sobreviven el 50% de los ratones es la DE₅₀.

Tabla

| Compuesto en examen | A DE ₅₀ mg/kg | B ₁ DE ₅₀ mg/kg | B ₂ DE ₅₀ mg/kg |
|--|--------------------------------|---|---|
| 4,5-dihidro-5-metil-3-(1-metil-5-nitro-imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol | 3,0 | 25 | 300 |
| 2-(4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-nitro-imidazol-1-etanol | 8 | 60 | 200 |
| 3-(5-nitro-1-propilimidazol-2-il)-1-oxa-2,4-diazaspiro[4,5]dec-2-eno y | 30 | 50 | 150 |
| 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitro-imidazol | 12.3 | 750 | >1000 |

A = Entamoeba histolytica (hámster)

B₁ = Trypanosoma cruzi

B₂ = Trypanosoma rhodesiense

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos. Son aptos en particular para el tratamiento de las enfermedades ocasionadas por los protozoos. Por ejemplo, se los puede utilizar para el tratamiento de los casos agudos o crónicos de amebiasis o enfermedad de Chagas. El tratamiento abarca de 5 a 20 días y la dosis se ajusta según la gravedad de la afección y las exigencias especiales. En un método preferido, los compuestos

409217

= 12 =

409217



5. de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se administran en forma de pastillas, las cuales pueden contener 50 mg, 100 mg o 200 mg de ingrediente activo, en aplicación repetida a dosis de 125 a 1000 mg, lo que corresponde a 2,5-1000 mg, o sea a 2,5-20 mg/kg/día.

10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía enteral en forma de preparados farmacéuticos. En general, se los elabora en formas de dosificación aptas para la administración enteral (por ejemplo, cápsulas o pastillas) que contienen los materiales farmacéuticos de vehículo que son compatibles y usuales. Materiales de vehículo apropiados son los materiales inorgánicos u orgánicos como la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, etcétera.

15. Se apreciará por lo tanto que el invento abarca dentro de su alcance un preparado farmacéutico que contiene uno o más de los compuestos de la fórmula I o una o más de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables en asociación con un vehículo farmacéutico compatible.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por este invento.

25. Ejemplo 1

Se disuelven en 2400 cc de alcohol absoluto 35 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima. Se añaden a la solución 113 g de aldehído acético y se agita la mezcla a 65°C por 55 horas. Al cabo de 24 horas se agregan

409217

= 13 =



- a la mezcla 54,6 g más de aldehído acético, se evapora la mezcla hasta sequedad y se cristaliza el residuo en la cantidad más pequeña posible de alcohol absoluto, a -25°C . Se obtiene 4,5-dihidro-5-metil-3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión $128-129^{\circ}\text{C}$.
- 5.

El material de partida puede prepararse así:

- Se disuelven en 600 cc de metanol 19,8 g de sodio. Se añaden a la solución obtenida 66 g de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en 700 cc de metanol.
10. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por media hora y luego se separa por filtración la sal precipitada. Se añade al filtrado una solución de 120 g de 1-metil-2-ciano-5-nitroimidazol disueltos en 900 cc de metanol y se agita la mezcla a 45°C por 72 horas. Luego se la deja enfriar, se separa por filtración el producto precipitado y se le lava con agua. Se obtiene 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima, de punto de fusión $240-242^{\circ}\text{C}$.
- 15.

Ejemplo 2

20. Se tratan con 12 cc de dimetilformamida 5,5 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima y 18,4 g de cetal dietílico de ciclohexanona y se calienta la mezcla a 100°C por 7 horas. El curso de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina. Luego se evapora la mezcla en vacío de chorro de agua y se cromatografía el residuo en gel de sílice (disolvente: cloruro de metileno/metanol al 1%).
25. Se obtiene 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1-oxa-2,4-diazaspiro[4,5]dec-2-eno, en forma de un aceite amarillo, cuya estructura se confirmó por medio de espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

409217

= 14 =



EJEMPLO 3

Se disuelven en 120 cc de alcohol 12 g de 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima. Se añaden a la solución 21,5 g de aldehído acético y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 48 horas. Luego se destila el disolvente bajo presión reducida y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluente: cloruro de metileno). Se obtiene 4,5-dihidro-5-metil-3-(5-nitro-1-propilimidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 71-72°C.

5.

10.

El material de partida puede prepararse así:

Se disuelven en 530 cc de metanol 17 g de sodio y luego se trata la solución con una mezcla de 61,7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 700 cc de metanol absoluto. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por media hora y luego se separa por filtración la sal precipitada. Se trata el filtrado con una solución de 132 g de 1-propil-2-ciano-5-nitroimidazol en 200 cc de metanol y se calienta la mezcla a 45°C por 24 horas. El residuo se convierte con agua en una pasta y se vuelve a filtrar el producto. Se recoge el residuo en 2,5 litros de cloruro de metileno, se seca la solución sobre sulfato sódico y se la evapora hasta sequedad. Se obtiene 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima, de punto de fusión: 118-119°C.

15.

20.

25.

EJEMPLO 4

Se agitan a 110°C por 24 horas 40 g de 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima y 50 g de ciclohexanona. Luego se añaden 2 g más de ciclohexanona y se agita todavía más la mezcla a 110°C por 24 horas. A continuación se



409217

destila el exceso de ciclohexanona en alto vacío y se cromatografía el residuo en gel de sílice (disolvente: cloruro de metileno). Se obtiene 3-(5-nitro-1-propilimidazol-2-il)-1-oxa-2,4-diazaspiro[4,5]dec-2-eno, de punto de fusión 104-105°C.

EJEMPLO 5

Se disuelven en 400 cc de etanol 18,9 g de 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima y se trata la solución con 50 cc de aldehído acético. Se sacude la mezcla a 100°C en una autoclave, durante 15 horas, y luego se destila el alcohol y se cromatografía el residuo en 300 g de gel de sílice (eluente: cloruro de metileno/metanol al 2%). Se evapora el eluato, se recoge en éter el residuo oleoso y se le calienta en reflujo, con lo cual cristaliza el 2-(4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-nitroimidazol-1-etanol, que se separa por filtración después del enfriamiento. Punto de fusión: 106-108°C.

El material de partida puede prepararse así:

Se disuelven en 60 cc de metanol absoluto 1,3 g de sodio y se trata la mezcla con 4,4 g de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en 40 cc de metanol absoluto. Se deja reposar la mezcla por 30 minutos y luego se separa por filtración la sal precipitada. Se añaden al filtrado 8,2 g de 1-(2-hidroxietil)-2-ciano-5-nitroimidazol y se calienta la mezcla a 50°C por 5 horas, con agitación. Se deja la solución en un refrigerador por una noche y luego se separa por filtración la 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima precipitada. Se lava el residuo con metanol helado y luego se le seca en vacío a



50°C. Punto de fusión: 182-183°C,

EJEMPLO 6

5. Se disuelven en 40 cc de piridina 2,5 g de 2-(4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-nitroimidazol-1-etanol. Se trata la mezcla a gotas, agitando y a temperatura de 0°C a 5°C, con una solución de 5 cc de cloruro de acetilo en 10 cc de éter absoluto. Se agita la mezcla a 20°C por 2 horas y luego se la vierte en hielo y se la extrae con éter. Se separa la fase orgánica, se lava con ácido sulfúrico 1 N y con agua, se la seca y se la evapora. El residuo se recristaliza en éter/éter de petróleo. El acetato de 2-[2-(4,5-dihidro-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-nitroimidazol-1-il]-etilo resultante funde a 91-92°C.

10. Los ejemplos que siguen ilustran preparaciones farmacéuticas típicas que contienen uno de los compuestos de la fórmula I expuesta antes.

EJEMPLO A

15. Preparación de cápsulas de la composición siguiente:

| | | |
|-----|--|-------------|
| 20. | 4,5-dihidro-5-metil-3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol | 50 mg |
| | lactosa | 125 mg |
| | almidón de maíz | 30 mg |
| 25. | talco | <u>5 mg</u> |
| | Total | 210 mg |

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Luego se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora y



se la devuelve a la mezcladora, donde se le añade el talco. Después de mezclar bien, se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de tamaño nº 4.

EJEMPLO B

5. Preparación de pastillas de la composición siguiente:

| | | |
|-----|---|---------------|
| | 4,5-dihidro-5-metil-3-(1-metil-5-nitro- | |
| | imidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol | 50,0 mg |
| | lactosa | 144,0 mg |
| 10. | almidón de maíz | 4,0 mg |
| | estearato cálcico | <u>2,0 mg</u> |
| | Total | 200,0 mg |

15. Se mezclan bien el ingrediente activo y los otros ingredientes. Se prensa la mezcla en una máquina elaboradora de pastillas, formando trociscos de 2,5 cm de diámetro aproximadamente y 0,8 cm de espesor, que luego se reducen a un granulado (de 1,2 mm aproximadamente). El granulado resultante se prensa luego formando pastillas de 200 mg.

20. EJEMPLO C

Preparación de grageas de la composición siguiente:

Núcleo:

| | | |
|-----|--|--------------|
| 25. | 4,5-dihidro-5-metil-3-(1-metil-5-nitro-imidazol- | |
| | -2-il)-1,2,4-oxadiazol | 50 mg |
| | manitol | 80 mg |
| | talco | 5 mg |
| | almidón de maíz | <u>15 mg</u> |
| | Peso del núcleo | 150 mg |

409217

= 18 =



1872

Masa de envoltura:

azúcar 90%

almidón de arroz 5%

talco 5%

150 mg

5. Peso del núcleo: 150 mg
 Peso de la gragea: 150 mg
 300 mg

10. Se mezcla el ingrediente activo con el manitol y se pasa la mezcla por un tamiz nº 5 (de 0,23 mm aproximadamente de luz de mallas). Se hierve con agua el almidón de maíz para formar una pasta al 10 % y se muele homogéneamente con esta pasta la mezcla de polvo. La masa ligeramente húmeda se granula por medio de un tamiz nº 3 (de 1,0 mm aproximadamente de luz de mallas). Se seca el granulado y se le mezcla con el talco. Luego se prensa la masa para formar núcleos biconvexos de 150 mg de peso. Los núcleos tienen un diámetro de 8,0 mm aproximadamente.

15. Estos núcleos se recubren con jarabe de azúcar según el procedimiento usual de grageado, hasta el peso final de 300 mg.

= .. =

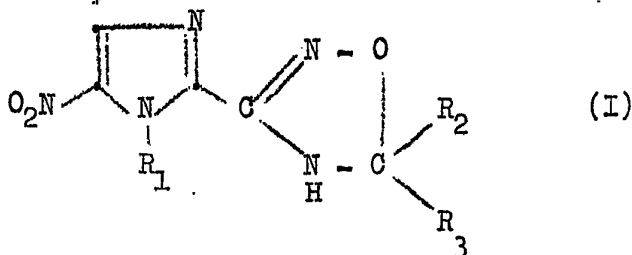
N O T A

25. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 17612/71 del 3.12.71.



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 5-nitroimidazol, de la fórmula general



en la que

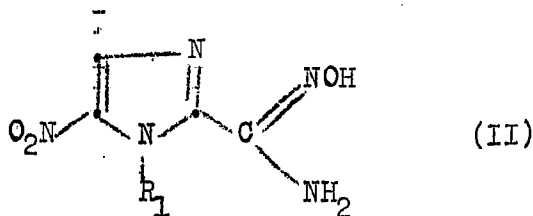
10. R_1 representa un grupo de alquilo inferior, hidroxil-(alquilo inferior) o (alquilcarboniloxilo inferior)-(alquilo inferior);

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y

15. R_3 un grupo de alquilo inferior o bien

R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, representan un anillo alicíclico hexagonal,

20. y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse reaccionar una amidoxima de la fórmula general



en la que



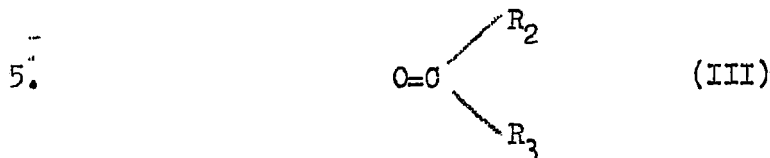
409217

= 20 =

409217



R_1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido en la fórmula I, con un compuesto de carbonilo de la fórmula general



en la que

10. R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la fórmula I, o con un acetal o cetal respectivo,

15. 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante de su realización se somete a alcanoilación inferior un compuesto de la fórmula I en el que R_1 representa un grupo de hidróxi-(alquilo inferior).

20. 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una etapa ulterior de su realización, se disocia en los antipodas ópticos un racemato obtenido, si se desea, y, opcionalmente, se convierte en una sal de adición de ácido un compuesto obtenido.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida de la fórmula II una amidoxima en la que R_1 representa un grupo de alquilo inferior.

25. 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por usarse así mismo como material



409217

= 21 =

409217

409217



de partida de la fórmula III, un compuesto de carbonilo en el que R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo de alquilo inferior.

5. 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3 a 5, caracterizado porque en una forma de realización particular se prepara 4,5-dihidro-5-metil-3--(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,2,4-oxadiazol, haciendo reaccionar 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamidoxima con aldehído acético.

10. 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por usarse en forma acetalizada el aldehído acético participante en la reacción.

8. Un procedimiento para la preparación de derivados de 5-nitroimidazol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Diciembre de 1972

P.a.

JAIMESERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA