

416504

FC 17-6-75

PATENTE DE INVENCION
Ref. Case 1741-Spain.

Int. Cl.²: C07D//A61K

0504

Memoria Descriptiva

sobre:

ΔΔ 416.504 760216 C07D 23/394

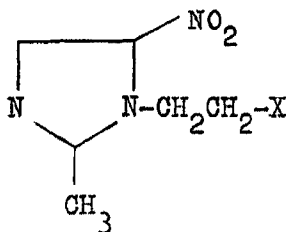
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DI-
TIOCARBAMATOS 2-(2-METIL-5-NITRO-1-IMIDAZOLIL)-ETI-
LICOS.

Solicitante: G. D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, -
residente en P. O. Box 5110, Chicago, Illinois, EE.
UU. de A.

La presente invención se refiere a un grupo
de ditiocarbamatos 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-
etílicos que tienen la siguiente fórmula general:

416504

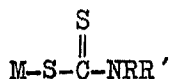
-3-



5

donde X es un grupo fácilmente desplazable tal como cloro, - bromo, metanosulfoniloxi ó toluenosulfoniloxi; con una sal de ditiocarbamato, de fórmula

10



15

donde M es un metal álcali tal como el sodio ó el potasio; y -NRR' es tal como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo en condiciones anhidricas en un disolvente polar como la dimetilformamida. Puede utilizarse yoduro de sodio ó potasio para fomentar la reacción cuando X es halógeno. La reacción se realiza preferentemente dejando que los reactivos reposen a temperatura ambiente unas 24 horas. Si se calienta la mezcla, el tiempo necesario para la reacción es menor.

20

Los materiales de partida requeridos de ditiocarbamato se preparan por la reacción de la amina apropiada con disulfuro de carbono y un hidróxido metal álcali en solución acuosa.

25

Los compuestos de la presente invención son útiles por su actividad antibiótica. Son especialmente eficaces para inhibir el crecimiento de los protozoos. Por consiguiente, pueden emplearse útilmente en el tratamiento de enfermedades tales como la tricomoniasis.

30

La prueba de la utilidad antiprotozoica de los presentes compuestos se obtiene de pruebas normalizadas concebidas

416504

-4-



para determinar la capacidad de compuestos de prueba en la inhibición del crecimiento de las Trichomonas vaginalis. Estas pruebas se realizan de la forma siguiente. Se prepara un medio de Diamond modificado mezclando 1.200 partes de triptica-
5 sa (Baltimore Biological Laboratories), 600 partes de extracto de levadura (Difco), 300 partes de maltosa, 60 partes de hidrocloreuro de L-cisteína, 12 partes de ácido L-ascórbico, 48 partes de fosfato de potasio dibásico, 48 partes de fosfato de potasio monobásico y 54.000 partes de agua destilada. -
10 Se ajusta el pH a 6,8 con solución de hidróxido de sodio al 40 % y se incorporan 30 partes de agar (Baltimore Biological Laboratories). La mezcla se hierve durante un minuto para disolver el agar y a continuación se esteriliza en un autoclave. A 80 volúmenes del medio resultante se añade asépticamente 20
15 volúmenes de suero de medio Dubos estéril. Al medio resultante se le inocula un 1 % en volumen de un cultivo de 72 horas de T. vaginalis, después de lo cual se mezcla 1 ml. de medio inoculado con 10 mg. de compuesto de prueba. La mezcla se incuba anaeróbicamente a 37°C durante 48 horas y a continuación
20 se examina microscópicamente por si existen tricomonas móviles. Si se observaban algunas, el compuesto se consideraba inactivo. Si no se observaban tricomonas móviles, se diluía serialmente 0,1 ml. de la mezcla incubada y se mezclaba con cantidades adicionales del medio inoculado suficientes para producir concentraciones de 1.000, 100, 10 y 1 microgramos de
25 compuesto de prueba por ml. y se incubaban anaeróbicamente las mezclas resultantes como anteriormente, a 37°C durante 48 horas, y a continuación se examinaban microscópicamente por si existían tricomonas móviles. Los controles se preparaban con
30 una incubación idéntica a la anterior a excepción de que care-

416504

-5-



cía el compuesto de prueba.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse en presentaciones adecuadas para uso medicinal por una serie de procedimientos conocidos. Las formas farmacéuticas que pueden emplearse incluyen ampollas, supositorios, tabletas, cápsulas, soluciones y suspensiones, así como las demás formas ordinariamente empleadas para administración oral, local ó parenteral.

Los medicamentos pueden prepararse utilizando uno de los compuestos de esta invención y excipientes empleados comúnmente para preparar las formas farmacéuticas. Entre los excipientes adecuados se incluyen el almidón de patata, la lactosa, la sacarosa, la celulosa, el fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, etc.), el sulfato de sodio, el sulfato de calcio, el almidón de maiz, los alcoholes de polivinilo, la polivinilpirrolidona, la acacia, la celulosa de metilo, los estearatos de tierra alcalina (por ejemplo el estearato de magnesio), el aceite de sésamo, el aceite de maiz y el aceite de ricino hidrogenado, así como otras cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y bases comúnmente empleados en la preparación de medicamentos preparados para su uso.

Los ejemplos que siguen se presentan para ilustrar la presente invención. No deben ser considerados como limitativos tanto en su espíritu como en su ámbito. En estos ejemplos las cantidades se indican en partes de peso a menos que se especifiquen en partes de volumen. Y las temperaturas se indican en grados centígrados (°C.). La relación entre las partes por peso y las partes por volumen es la misma entre los gramos y los mililitros.

416504

-6-



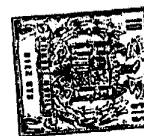
EJEMPLO 1.

5 Se añadieron a una solución de 4 partes de hidróxido de sodio en 10 partes en volumen de H₂O 13 partes de 4-hidroxi-
xietil-piperazina. Se agitó la solución en un baño de hielo -
mientras se añadían lentamente 10 partes en volumen de disul-
furo de carbono. Se agitó la mezcla de reacción en un baño -
frío hasta que se formó un precipitado pesado. Después de em-
friar una hora mas, se precipitó el filtrado, se lavó con é-
ter y se secó en vacío. Se utilizó el 4-(2-hidroxi-
10 razinecarboditioato de sodio resultante sin ulterior purifica-
ción.

15 Se preparó una solución de 2,2 partes de 1-(2-cloro-
etil)-2-metil-5-nitroimidazol y 1,2 partes de yoduro de sodio
en 25 partes en volumen de dimetilformamida, y se añadió a u-
na solución de 3,0 partes de 4-(2-hidroxi-
15 etil)-1-piperazinecar-
boditioato de sodio, como se preparó anteriormente, en 25 par-
tes en volumen de dimetilformamida. Se agitó la mezcla de reac-
ción a temperatura ambiente en condiciones anhidras durante -
24 horas, se diluyó con 100 partes en volumen de agua y se ex-
20 trajo con cloroformo. Se lavó la solución de cloroformo con a-
gua y se secó sobre sulfato anhidrido de sodio. Se filtró el
sulfato de sodio y se concentró la solución hasta un volumen
aproximadamente de 25 partes en volumen. La adición de 5 par-
tes en volumen de hexano, seguida por enfriamiento, proporcio-
25 nó un precipitado. Se preparó el precipitado y se disolvió en
50 % de acetato de etilo-50 % de hexano conteniendo carbón de-
colorante. Se volvió a calentar la solución, retirándose el -
carbón por filtración. El enfriamiento proporcionó cristales
de 4-(2-hidroxi-
30 etil)-1-piperazinecarboditioato 2-(2-metil-5-
nitro-1-imidazolil)-etílico que fundió a aproximadamente 127-

416504

-7-



128,5°C.

EJEMPLO 2.

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1, comenzando con diversas aminas adecuadas a las que se hizo reaccionar -
5 con disulfuro de carbono e hidróxido de sodio para dar el ditiocarbamato correspondiente, y a continuación se hizo reaccionar esta sal con 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol. Para obtener las sales de hidrocioruro, se disolvió el producto sólido crudo en metanol. Se acidificó la solución resultante con cloruro de hidrógeno en 2-propanol y a continuación se diluyó con éter etílico hasta el punto de precipitación incipiente. A continuación se enfrió la mezcla y se separó la sal precipitada de hidrocioruro que se formó por filtración, se lavó con éter y se secó. De esta forma se obtuvieron los siguientes compuestos:

15 4-metil-1-piperazinecarboditioato 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etílico con punto de fusión de aproximadamente -120-122°C.

20 1-piperidina-carboditioato 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etílico que fundía a aproximadamente 102-102,5°C.

4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidinecarboditioato 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etílico, que funde a aproximadamente -142-144,5°C.

25 4-morfolinecarboditioato 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etílico, que funde a aproximadamente 133-135,5°C.

Di-n-butilditiocarbamato 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etílico, como sal de hidróxido, fundiendo a aproximadamente 104-105,5°C.

30 Dietil-ditiocarbamato 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etílico, con fusión de 87-89°C.

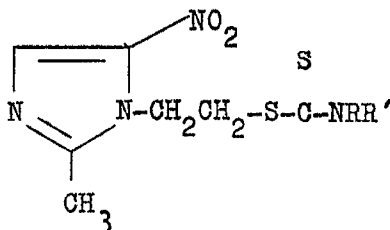
416504

-9-



de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DITIOCARBAMATOS 2-(2-METIL-5-NITRO-1-IMIDAZOLIL)-ETILICOS; caracterizándose por lo siguiente:

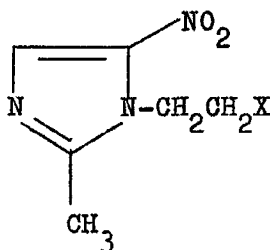
1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos ditiocarbamatos 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-etilicos, de fórmula



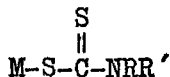
en la que -NRR' es di-(alquilo inferior)amino, cicloalquilamino opcionalmente N-sustituido con un grupo alquilo inferior, 2-(alquiloxi inferior)etilamino, di(alquilo inferior)amino-(alquilo inferior)amino, morfolino, 4-(alquilo inferior)-1-piperazinilo, 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinilo, piperidino y (2-hidroxietil)-piperidino, conteniendo todos los grupos alquílicos inferiores, arriba citados, de 1 a 6 átomos de carbono y conteniendo grupo cicloalquil de 3 a 8 átomos de carbono, caracterizado porque comprende el poner en contacto un compuesto de fórmula

15

20



en la que X es un grupo fácilmente desplazable, con una sal de ditiocarbamato de fórmula



416504

-10-

19



en la que M es un metal álcali y -NRR' se define como se ha -
dicho anteriormente.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque comprende reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-
nitroimidazol, con dimetilditioicarbamato sódico.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque comprende reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-
nitroimidazol con dietilditioicarbamato sódico.

100

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque comprende reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-
nitroimidazol con 4-metil-1-piperazinecarboditioato sódico.

15

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque comprende reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-
nitroimidazol con 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinecarboditioato
sódico.

20

6ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos
ditioicarbamatos 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-etilicos, -
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memo-
ria.

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

19 SET. 1973

Madrid

G. D. SEARLE & CO.

I. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmado: L. García Fernández