



Nº 418.544

418544

Como divisional de la solicitud de patente No. 391.434 del 21.5.71.

Int. Cl. C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO. INC.

RESIDENCIA: 126. East Lincoln Avenue, RAHWAY,
NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROIMIDAZOLES "

Prioridad: Patente estadounidense n.º 40.448 del 25-5-70

RJ.

418544



RESUMEN DE LA INVENCION

1

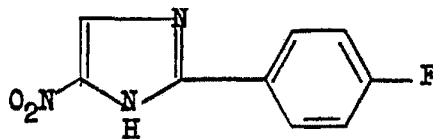
Los 2-(p-fluorfenil)-1-(2'-hidroxialquil)-5-nitroimidazoles se preparan haciendo reaccionar una sal de 1,3-dioxolenio con 2-(p-fluorfenil)-4(5)-nitroimidazol. Los compuestos preparados son útiles en el control de la enterohepatitis del ganado aviar, especialmente pavos.

5

MEMORIA

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 2-(p-fluorfenil)-1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol. Este procedimiento implica la reacción con un material de partida, 2-(p-fluorfenil)-4(5)-nitroimidazol:

10



15

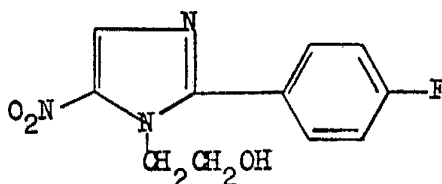
I

En este procedimiento se emplea un reactivo seleccionado específicamente de forma que se introduzca con buen rendimiento en el nitroimidazol el grupo 2-hidroxietilo deseado.

20

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de 2-(p-fluorfenil)-1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol, dando lugar al producto final deseado de fórmula:

25



30

II

3
-418544

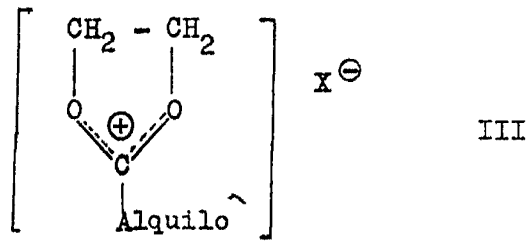
10 SEP 1978
7 SEP 1978

1

Este producto es el 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol.

El reactivo utilizado para preparar el nitroimidazol II anterior es una sal de 1,3-dioxolenio de fórmula:

5



10

donde X^{\ominus} es BF_4^{\ominus} , $SbCl_6^{\ominus}$ o SbF_6^{\ominus} y el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15

La preparación y descripción del reactivo utilizado en el procedimiento de esta invención se encuentra en Liebig's. Ann., Vol. 632, págs. 38-55 (1960). Las sales pueden ser preparadas siguiendo las instrucciones generales, aisladas y después agregadas al material de partida I. Las sales también pueden ser preparadas in situ.

20

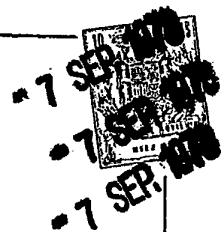
Las sales de 1,3-dioxolenio pueden ser preparadas mezclando trifluoruro de boro, pentacloruro de antimonio o pentafluoruro de antimonio con 2-alcoxi-2-alquil-1,3-dioxolano o 1-acetoxi-2-alcoxietano, conteniendo en ambos casos el grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y siendo preferiblemente etoxi. La relación molar de sal inorgánica a compuesto orgánico es aproximadamente de 4-6:3. Las sales de 1,3-dioxolenio se preparan mezclando los reactivos y envejeciendo y aislando o utilizandolos in situ en la reacción posterior.

25

30

En el proceso de hidroxietilación se emplea un disolvente en la reacción. El disolvente elegido es preferiblemente un disolvente de todas las sustancias reaccionantes

418544



1 y productos y tampoco participa en reacciones secundarias
indeseables. Los disolventes adecuados son 1,2-dimetoxi-
etano, 1,2-dicloroetano, dioxano, cloruro de metileno, ace-
tato de etilo, formiato de metilo, 1,2-diacetoxietano; di-
5 clorometano o diacetato de etilenglicol. En general, las
sustancias reaccionantes se mezclan con el disolvente ele-
gido a temperaturas bajas (0-10°C) y después la mezcla de
reacción se lleva a una temperatura de 40-60°C como mínimo.
De preferencia el disolvente también es volátil en este in-
10 tervalo de temperatura. Si el disolvente tiene un punto -
de ebullición más alto, la temperatura de reacción se ele-
va suficientemente para evaporar el disolvente. El residuo
contiene el producto, que es aislado y purificado.

15 Los compuestos preparados en los procedimientos de -
esta invención son útiles para el control de la enterhepa-
titis en pavos. Para este fin, pueden ser administrados a
los pavos mezclados con un elemento del sustento del ave,
v.g. en el pienso o en el agua de bebida. Se obtiene un -
buen control de la enterohepatitis cuando se incorpora 1-
20 (2'-hidroxietil)-2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol a la ra-
ción alimenticia de los pavos en una proporción del orden
de 0,003 % a 0,1 % en peso y preferiblemente del orden de
0,006 % a 0,05 % del peso del pienso. La concentración -
óptima dependerá en gran parte de la edad del ave, de la -
25 gravedad de la infección y del compuesto particular emplea-
do. Con las proporciones citadas en el pienso, se obtiene
un buen control de la enfermedad con efectos secundarios o
de retraso del desarrollo mínimos o nulos sobre los pavos.

Los siguientes ejemplos ilustrarán la invención.

30

EJEMPLO 1

418544



1-(2'-Hidroxietil)-2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol

1 Se prepara primero el reactivo, hexacloroantimoniato
de 2-metil-1,3-dioxolenio. A una solución de 26,4 g de 1-
5 acetoxi-2-etoxietano en 30 ml de 1,2-dicloroetano se agre
ga una solución de 65,8 g de $SbCl_5$ en 30 ml de 1,2-dicloro-
etano. La mezcla se mantiene a la temperatura del baño de
hielo seco y acetona durante la adición, que dura alrede-
dor de 20 minutos. Después de la adición, la mezcla se de-
10 ja a la temperatura ambiente durante la noche. Se inicia
la cristalización del producto deseado y el líquido que
sobrenada se separa por filtración. Después de lavar, se
secan los cristales para dar el hexacloroantimoniato de 2-
metil-1,3-dioxdenio deseado.

15 Se disuelven 13 g de la sal reactivo en 15 ml de 1,2-
diacetoxietano. Esta solución se agrega a una segunda solu
ción de 4,14 g de 2-(p-fluorfenil)-4(5)-nitroimidazol en 5
ml de 1,2-diacetoxietano. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente en atmósfera de gas inerte (nitrógeno) duran
te 2 horas. Después la temperatura de la mezcla se eleva a
20 50-60°C durante 2,5 horas con agitación. A continuación se
añade HCl acuoso 3 N y la mezcla se hierve a reflujo duran
te 1 hora, se enfría a la temperatura ambiente y se agrega
25 NH_4OH acuoso. El Sb_2O_5 separado se elimina por filtración
y se separan las capas líquidas. La fase acuosa se extrae
con acetato de butilo. Los extractos en acetato de butilo
se extraen después con NH_4OH acuoso y HCl 3 N. El pH de
los extractos en HCl se ajusta a 6 y los cristales separa-
dos se filtran y se secan a vacío. El producto, 1-(2'-hidro
30 xietil)-2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol, tiene un punto de
fusión de 163-165°C.



418544

27 SEP 1952

1

Empleando tetrafluoborato de 2-metil-1,3-dioxolenio en lugar de la sal de hexafluoroantimoniato, se obtiene el mismo producto, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol, p.f. 163-165°C.

5

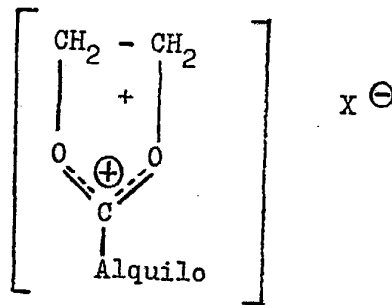
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento para la preparación de nitroimidazoles y más particularmente de 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol, que consiste en hacer reaccionar un 2-(p-fluorfenil)-4(5)-nitroimidazol con una sal de 1,3-dioxolenio de fórmula:

15



20

donde X^\ominus es BF_4^\ominus o SbCl_6^\ominus y el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se emplea un disolvente seleccionado entre formiato de metilo, diclorometano, diacetato de etilenglicol o 1,2-dicloroetano.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROIMIDAZOLES".

Handwritten signature and scribbles at the bottom left of the page.

418544

27



1

Todo conforme, queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 6 de Septiembre de 1.973

BERNARDO UNGRIA

5

P.P.

10

15

20

25

20
[Handwritten signature]