



2

74

Int. Cl. C07D//A61K

PATENTE DE INVENCION

New Case 1755-Spain

418666

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-METIL-5-NITRO-1-  
[2-(HETEROARILOXI)ETIL]IMIDAZOLES.

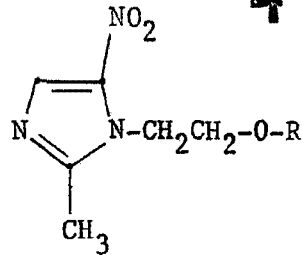
-----

*Solicitante:* G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente  
en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

-----

El presente invento se refiere a la prepara-  
ción de un grupo de nuevas 2-metil-5-nitro-1-[2-(hetero-  
ariloxi)etil]-imidazolas, de fórmula general:

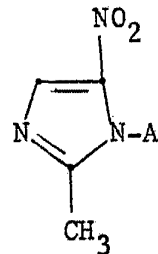
418666



(I)

5. en la que R es un radical piridilo o benzo (b) piridilo, sustituido a discreción con uno o más grupos nitro, halógeno o metilo con el máximo de tres sustituyentes. La posición del enlace de oxígeno al carbono del heteroaromático es discrecional y la mono- y poli- sustitución en el núcleo aromático entre sustituyentes halo, alquilo y nitro son igualmente discrecionales. Las modalidades de preferencia de los derivados piridilo son aquellas donde R es piridilo y 2-bromo-3-piridilo. Las modalidades de preferencia de benzo(b)piridilo son aquellas donde R es 8-cloro-4-benzo(b)piridilo y 5-nitro-8-benzo(b)piridilo, 5,7-dicloro-8-benzo(b)piridilo y 2-metil-5,7-dicloro-8-benzo(b)piridilo.

- 10.
15. Los compuestos del presente invento son derivados de éter de heteroariloxi de 1-(2-hidroxietyl)-5-nitroimidazol. Se preparan convenientemente haciendo reaccionar un imidazol de fórmula general:



(II)



en la que A es un átomo de hidrógeno o un radical de la fórmula  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ , donde X es halógeno, toluenosulfoniloxi o metanolsulfoniloxi; con un compuesto de fórmula general:

5

BR

(III)

en la que R se define como anteriormente y B es un grupo oxi de metal alcalino cuando A es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ , o B es un radical de la fórmula  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ , donde X se define como anteriormente, cuando A es un átomo de hidrógeno.

10

Los radicales halógenos comprendidos por X incluyen cloro, bromo y iodo. Cuando X es cloro o bromo, la reacción anterior se realiza convenientemente en presencia de un catalizador apropiado, como puede ser el ioduro sódico o ioduro potásico.

15

A pesar de que el tiempo, temperatura y presión no son factores críticos, el procedimiento según el presente invento se puede llevar convenientemente a cabo a presión atmosférica, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente y durante tiempos que oscilan entre 3 y 84 horas.

20

Los disolventes apropiados para llevar a cabo la reacción anterior resultarán evidentes a los expertos en el arte de la química orgánica. Dichos disolventes comprenden disolventes apróticos tales como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, hexametilfosforamida, acetoniitrilo y metilisobutilcetona o, preferiblemente, dimetilformamida. Cuando B en la materia prima de la fórmula (III) es un grupo oxi de metal alcalino, este material se prepara y se usa in situ mezclando la hidroxipiridina o hidroxibenzo(b)piri-

25

30



5 dina en solución con una base fuerte como es el t-butóxido de potasio, etóxido sódico, metóxido sódico o hidruro sódico. Los disolventes útiles son aquellos indicados anteriormente. A pesar de que se pueden emplear cualquier sal de metal alcalino, las sales de sodio y potasio son particularmente preferibles.

10 Cuando A en la materia prima de la fórmula (II) es un átomo de hidrógeno, el procedimiento se puede llevar a cabo adicionalmente calentando los compuestos de las fórmulas (II) y (III) a 145° C por espacio de 3 a 9 horas.

15 Las materias primas de la fórmula (II), donde A es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ , donde X es halógeno, se preparan por el procedimiento indicado en J. Med. Chem., 11, 370 (1968) y cuando X es toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi, se preparan poniendo en contacto el hidroxietilimidazol apropiado con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo, respectivamente.

20 Cuando se desean las materias primas de la fórmula (III), donde B es  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ , el compuesto hidroxietilo apropiado de la fórmula



25 donde R tiene la definición indicada anteriormente, se pueden hacer reaccionar con cloruro de tionilo, cloruro de toxilo o cloruro de metilo para obtener los compuestos correspondientes a la fórmula (III) donde X es halógeno, toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi, respectivamente.

30 Los compuestos del presente invento son útiles en virtud de su actividad antimicrobiana. Son especialmente eficaces para inhibir el desarrollo de protozoo y bacterias.

418666



- 5 -

- Se obtiene evidencia de la utilidad antiprotozoal de los compuestos del invento por pruebas normalizadas concebidas para determinar la capacidad de los compuestos experimentales para inhibir el desarrollo de Trichomonas vaginalis. Estas pruebas se llevan a cabo como sigue:
5. Se prepara un medio Diamond modificado mezclando 1200 partes de tripticasa, 600 partes de extracto de levadura, 300 partes de maltosa, 60 partes de hidrocloreuro de L-cisteina, 12 partes de ácido L-ascórbico, 48 partes de fosfato potásico dibásico, 48 partes de fosfato potásico monobásico y 54.000 partes de agua destilada. El pH se ajusta a 6,8 con solución de hidróxido sódico al 40 % y se incorporan 30 partes de agar-agar. La mezcla se hierve durante un minuto para disolver el agar-agar y después se esteriliza en un autoclave. A 80 volúmenes del medio resultante se añaden asépticamente 20 volúmenes de suero de medio Dubos estéril. El medio resultante se inocula con un 1 % en volumen de un cultivo de 72 horas de T. vaginalis, después de lo cual se mezcla 1 cc del medio inoculado con 100 mg del compuesto experimental. La mezcla se incuba anaeróticamente a 37° C por espacio de 48 horas y después se examina al microscopio para hallar la presencia de tricomonadidos móviles. Si se observan algunos se considera el compuesto inactivo. Si no se observan tricomonadidos móviles, se diluye en serie 0,1 cc. de la mezcla incubada y se mezcla con cantidades del medio inoculado suficientes para producir concentraciones de 1000, 100, 10 y 1 microgramos del compuesto experimental por centímetro cúbico y las mezclas resultantes se incuban de una forma anaeróbica, como anteriormente, a 37° C, por espacio de 48 horas, y después se examinan al micros-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



copio para hallar la presencia de tricomonadidos móviles. Se habilitan controles o testigos por incubaciones simultáneas idénticas a las anteriores a excepción de la ausencia del compuesto experimental.

5. Se tiene evidencia de la utilidad antibacteriana de los compuestos del invento por pruebas normalizadas de su capacidad para evitar el desarrollo de Bacillus subtilis. En estas pruebas, una mezcla de 5 mg del compuesto de 5 cc de caldo nutritivo estéril se calienta a 80° C por espacio de 20 minutos, después se enfría a unos 25° C y finalmente se diluye en serie y se mezcla con cantidades suficientes de una mezcla de caldo nutritivo estéril y un 1 % de un cultivo de B. subtilis para producir concentraciones de aproximadamente 400, 100, 25 y 6 microgramos del compuesto por centímetro cúbico. Las mezclas resultantes se incuban por espacio de 20 a 24 horas a 37° C. Se habilitan controles o testigos por incubaciones simultáneas idénticas a las anteriores, a excepción de que no tienen compuesto experimental. La actividad se determina por examen general y la potencia se expresa como la concentración mínima en microgramos de compuesto por centímetro cúbico a la que no se discierne desarrollo del organismo de la prueba. Los ejemplos expuestos a continuación se presentan para ilustrar adicionalmente el presente invento. No deben interpretarse como limitación ni del espíritu ni del alcance del invento. En estos ejemplos las temperaturas se indican en (°C) grados centígrados. El espectro de resonancia magnética nuclear se determinó en un instrumento de 60 megaherzios empleando tetrametilsilano como referencia interna, y se indica en partes por millón ( $\sigma$ ). Los máximos
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



de absorción de rayos infrarrojos se indican en micras ( $\mu$ ).

EJEMPLO 1

5. Se añadió una solución de 3,72 partes de 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol y 3,0 partes de ioduro sódico en 38 partes de dimetilformamida a una solución agitada de una sal sódica de 4-hidroxi-8-cloroquinolina, que se había obtenido mezclando 1,1 partes de metóxido sódico y 3,6 partes de 4-hidroxi-8-cloroquinolina en 24 partes de dimetilformamida. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en condiciones anhidras durante 3 horas y después se enfrió y se diluyó con 100 partes de agua. Entonces se extrajo la mezcla con cloroformo y se lavaron los extractos de cloroformo con solución de hidróxido sódico diluido. Se secó la solución de cloroformo entonces en sulfato sódico anhidro y se concentró a 1/2 del volumen original por evaporación del disolvente a presión reducida. Al añadirse hexano se precipitó un producto sólido crudo que se separó y recristalizó entonces en una mezcla de cloroformo y hexano para obtener 2-metil-5-nitro-1-[2-(8-cloro-4-benzo
10. (b)piridiloxi)etil]imidazol que fundía a una temperatura de aproximadamente 198-201° C.
- 15.
- 20.

25. Cuando se repitió el procedimiento anterior empleando 1,9 partes de 3-hidroxipiridina en lugar de la 4-hidroxi-8-cloroquinolina, y se sometió a reflujo la mezcla durante 84 horas, el producto obtenido fué 2-metil-5-nitro-1-[2-(3-piridiloxi)etil]imidazol que fundía a unos 122-123° C, después de la recristalización en una mezcla de acetato etílico y hexano.

EJEMPLO 2

30. Se reflujo una mezcla de 15 partes de 2-metil-



5. 5-nitroimidazol y 19 partes de 3-(2-clorohetoxi)piridina en 95 partes de dimetilformamida durante 48 horas. Después se eliminó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo tres veces con agua caliente. Entonces se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, y se secó y se diluyó con hexano. Se recristalizó el sólido precipitado que se formó en una mezcla de acetato etílico y hexano para obtener 2-metil-5-nitro-1-[2-(3-piridiloxi)etil]imidazol que era idéntico al producto obtenido en el segundo párrafo del ejemplo 1.

### EJEMPLO 3

15. Se preparó una solución a partir de 3,72 partes de 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol, 3,0 partes de ioduro sódico y 38 partes de dimetilformamida, y se añadió esta solución a una solución agitada de la sal sódica de 5,7-dicloro-8-hidroxiquinolina, que se había obtenido mezclando 1,3 partes de metóxido sódico y 4,3 partes de 5,7-dicloro-8-hidroxiquinolina en 24 partes de dimetilformamida. Se reflujo la mezcla en condiciones anhidras por espacio de 24 horas y después se enfrió y diluyó con 100 partes de agua. Entonces se extrajo la mezcla con cloroformo y se lavaron los extractos de cloroformo con solución de hidróxido sódico acuoso diluido. El cloroformo se evaporó a presión reducida y el sólido residual se cromatografió sobre gel de sílice neutro. El desarrollo de la columna se inició con cloroformo y se evaporó el disolvente de los eluidos de cloroformo. Se recristalizó el sólido residual resultante desde una mezcla de metanol y éter dietílico para obtener 2-metil-5-nitro-1-[2-(5,7-dicloro-8-benzo(b)piridiloxi)etil]imidazol, que fundía a unos 151,5-153° C.



EJEMPLO 4

- Cuando se repitió el procedimiento del ejemplo 3 empleando la hidroxiquinolina apropiadamente sustituida o hidroxipiridina en lugar de la 5,7-dicloro-8-hidroxiquinolina, se obtuvieron los productos siguientes:
5. 2-metil-5-nitro-1- $\int$ 2-(5-nitro-8-benzo(b)piridiloxi)etilimidazol, que fundía a unos 207,5-208° C después de la recristalización en una mezcla de cloroformo y hexano.
10. 2-metil-5-nitro-1- $\int$ 2-(2-metil-5,7-dicloro-8-benzo(b)piridiloxi)etilimidazol que fundía a unos 124-125° C después de la recristalización en una mezcla de cloroformo y hexano.
15. 2-metil-5-nitro-1- $\int$ 2-(2-bromo-3-piridiloxi)etilimidazol, que fundía a unos 165-167° C después de la recristalización en una mezcla de cloroformo y hexano.
20. 2-metil-5-nitro-1- $\int$ 2-(3-cloro-4-piridiloxi)etilimidazol, caracterizado por crestas de resonancia magnética nuclear, en dimetilsulfóxido deuterado, a aproximadamente 8,5 (doblete-2 protones)  $\delta$ .
25. 2-metil-5-nitro-1- $\int$ 2-(5-metil-8-benzo(b)piridiloxi)etilimidazol, caracterizado por crestas de resonancia magnética nuclear, dimetilsulfóxido deuterado, a aproximadamente 2,7 (simplete - 6 protones)  $\delta$ .
25. 2-metil-5-nitro-1- $\int$ 2-(5-cloro-8-benzo(b)piridiloxi)etilimidazol, caracterizado por máximos de absorción de rayos infrarrojos, en bromuro potásico, a aproximadamente 8,4 y 13,2 micras.
30. 2-metil-5-nitro-1- $\int$ 2-(5,7-dibromo-8-benzo(b)piridiloxi)etilimidazol, caracterizado por crestas de re-



sonancia magnética nuclear, en dimetilsulfóxido deuterado, a aproximadamente 8,5, 8,65 y 8,9  $\delta$ .

EJEMPLO 5

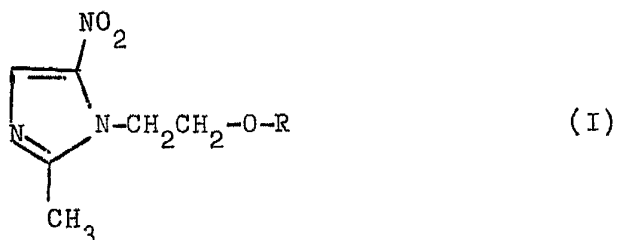
5. La sustitución de 6,5 partes de 1-[2-(4-toluenosulfoniloxi)etil]-2-metil-5-nitroimidazol para el 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol y la omisión de ioduro sódico, pero siguiendo de otro modo el procedimiento detallado en el ejemplo 3, dió 2-metil-5-nitro-1-[2-(5,7-dicloro-8-benzo(b)piridiloxi)etil]imidazol, cuyo producto
10. era idéntico al obtenido en el ejemplo 3.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo 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 Norteamérica, con fecha 11 de septiembre de 1972, bajo el número 288.111; acogiéndose
20. por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-METIL-5-NITRO-1-[2-(HETEROARILOXI) ETIL]IMIDAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

1.- Procedimiento para la preparación de 2-metil-5-nitro-1-[2-(heteroariloxi)etil]imidazoles, de fórmula general:

MG



5 en la que R es un radical piridilo o benzo(b)piridilo, sustituido discrecionalmente con uno o mas grupos nitro, halógeno o metilo, con un máximo de tres sustituyentes, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:



10 en la que A es un átomo de hidrógeno o un radical de la fórmula  $-CH_2CH_2X$  en donde X es halógeno, toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi; con un compuesto de fórmula general:



15 en la que R se define como anteriormente y B es un grupo oxi de metal alcalino, cuando A es  $-CH_2CH_2X$ , o B es un radical de la fórmula  $-OCH_2CH_2X$ , en donde X se define como anteriormente, cuando A es un átomo de hidrógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el metal alcalino de B es sodio.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el metal alcalino se elige de

ME



entre las sales sódicas de: 4-hidroxi-8-cloroquinolina, 5-nitro-8-hidroxiquinolina, 5,7-dicloro-8-hidroxiquinolina, 2-metil-8-hidroxi-5,7-dicloroquinolina, 2-bromo-3-hidroxi-piridina, 3-hidroxipiridina, 2-metil-8-hidroxi-5,7-dicloro-quinolina y 3-(2-cloroetoxi)piridina.

5.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa opcionalmente en presencia de ioduro sódico.

10.

5.- Procedimiento para la preparación de 2-metil-5-nitro-1-[2-(heteroariloxi)etil]imidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid 28 FEB. 1974  
G.D. SEARLE & CO.

Firmado: L. Gerón Fernández  
*[Handwritten signature]*

*ME*