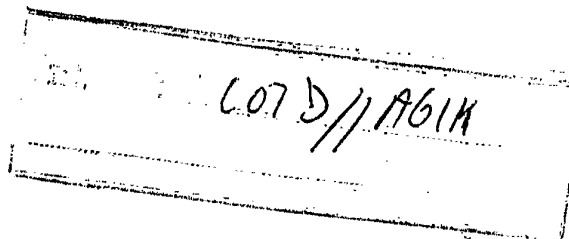


PATENTE DE INVENCION

Case 1767-Spain.



419142



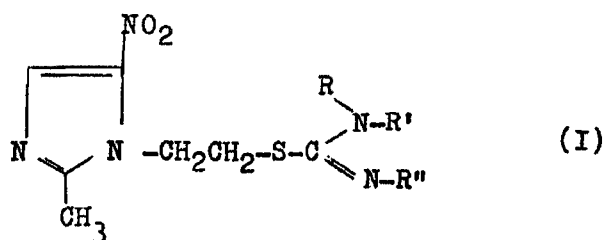
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIOSEUDUREA

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar 2-[2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil]-2-tioseudureas y compuestos relacionados, de fórmula general:





en la que R es hidrógeno o un radical alquilo, con 1 a 7 átomos de carbono, R' y R'' son cada uno hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, o R' y R'' están combinados para formar una agrupación vinileno, nitrovinileno o trimetileno.

5. Los radicales alquilo representados por R, R' y R'' son con preferencia metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo y los isómeros de cadena ramificada de los mismos.

10. Equivalentes a los compuestos de fórmula (I), para los fines de esta invención, son las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de los mismos. Dichas sales de adición de ácido pueden derivarse de una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como los ácidos sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzóico, glucónico, ascórbico y otros ácidos relacionados.

15. Los compuestos obtenidos por la presente invención son de utilidad a la vista de su actividad antimicrobial. Los compuestos son especialmente eficaces para inhibir el crecimiento de protozoos y, de este modo, pueden emplearse eficazmente en el tratamiento de enfermedades tales como tricomoniasis. Los compuestos son también activos contra bacterias anaeróbicas tales como Clostridium perfringens ATCC 13124 y Propionibacterium acnes ATCC 6919.

20. La actividad anti-protozoal de los presentes compuestos es evidente a partir de los resultados de ensayos normalizados diseñados para determinar la capacidad de estos compuestos para inhibir el crecimiento de Trichomonas vaginalis.

25. Estos ensayos se llevan a cabo del siguiente modo. Se prepara

30.

419142

- 3 -



5. un medio Diamond modificado mezclando 1.200 partes de tripti-
casa, 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 50.000 partes de
agua destilada. El pH se ajusta a 6,8 con una solución al 40 %
de hidróxido sódico y se incorporan 30 partes de agar. La mez-
cla se hierve durante 1 minuto para disolver el agar y se este-
riliza entonces en un autoclave. A 80 volúmenes del medio re-
sultante se añaden, asepticamente, 20 volúmenes de suero de
medio Dubos estéril. El medio resultante se inocula con 1 %
en volumen de un cultivo de 72 horas de Trichomonas vaginalis,
tras lo cual se mezcla 1 ml del medio inoculado con 10 mg del
compuesto a ensayar. La mezcla se incuba anaerobicamente a
37°C, durante 48 horas, y se examina entonces microscopicamen-
te con respecto a la presencia de tricomonadas móviles. En el
caso de observarse alguna, el compuesto es considerado como
inactivo. Si no se observa ninguna de ellas, se diluyen en
serie 0,1 ml de la mezcla incubada y se mezcla con cantidades
del medio inoculado suficientes para producir concentraciones
de 1.000, 100, 10 y 1 microgramo de compuesto a ensayar por ml,
y las mezclas resultantes se incuban anaerobicamente a 37°C,
durante 48 horas, tras lo cual se examina microscopicamente con
respecto a la presencia de tricomonadas móviles. Se proporcio-
nan controles mediante una incubación concurrente idéntica a
la anterior, excepto que en este caso se omite el compuesto a
ensayar. A la vista de sus propiedades farmacológicas, los com-
puestos de esta invención pueden combinarse con vehículos far-
macéuticos y administrarse en las distintas formas farmacéuti-
cas bien conocidas adecuadas para administración oral, local o

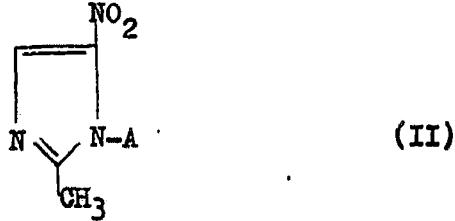
419142



parenteral.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general (I), comprende hacer reaccionar un imidazol de fórmula general:

5.

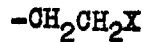


con un compuesto de fórmula general:



En las fórmulas anteriores, A es hidrógeno o un radical de fórmula:

10.



en donde X es halógeno, toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi; Z es hidrógeno cuando A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$; Z es un radical de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ cuando A es hidrógeno; y R, R' y R'' se definen como anteriormente, excepto que R' y R'' pueden combinarse para representar una agrupación nitrovinileno solamente cuando

15.

Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$. Cuando Z en la fórmula (III) es hidrógeno, los compuestos de fórmula (I), en la que R' y R'' están combinados para formar una agrupación nitrovinileno, pueden prepararse sometiendo los compuestos correspondientes de fórmula (III), en

20.

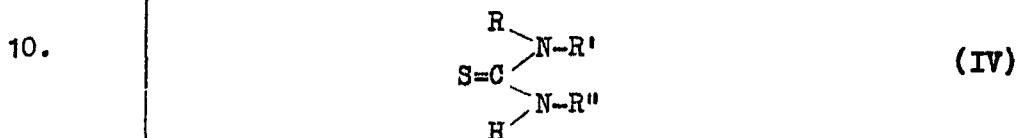
la que R' y R'' representan conjuntamente vinileno, a la reacción de copulación descrita anteriormente, seguida por nitración de los compuestos resultantes de fórmula (I).

Los átomos de halógeno representados por X, incluyen



cloro, bromo y yodo. Cuando X es cloro o bromo, la reacción de copulación puede realizarse en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro sódico o yoduro potásico.

5. Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de fórmula (III), en la que Z es hidrógeno, son 2-tioseudoureas o tioles cíclicos, en función de la naturaleza de los sustituyentes R' y R". Dichos compuestos están dispuestos, bajo condiciones favorables, a participar en un equilibrio con las correspondientes tioureas de fórmula:



15. en la que R, R' y R" se definen como anteriormente. Las cantidades relativas de las dos formas tautoméricas en existencia en cualquier momento dado, son dependientes del estado físico de las sustancias implicadas y de su medio ambiente, es decir, si son sólidas o líquidas y, si se disuelven, en que disolvente, a que temperatura y a que pH. Debido a las distintas formas en las cuales existen los tautómeros, no pueden representarse fácilmente mediante una fórmula simple, habiendo sido formulados los compuestos de fórmula (III) en la que Z es hidrógeno, exclusivamente como 2-tioseudoureas o tioles cíclicos, solo por conveniencia; el empleo de la forma tautomérica de aquellos compuestos representados por la fórmula (IV) cae sin embargo también dentro del alcance del presente procedimiento.

20. El tiempo, temperatura y presión no son factores críticos en la realización del proceso aquí descrito. Disolventes adecuados para efectuar la copulación de los compuestos de fórmulas (II) y (III) serán evidentes para las personas expertas en la técnica de la química orgánica. Evidentemente, la elec-
- 25.



- ción del disolvente es una función de la naturaleza de los materiales de partida particulares empleados. Por ejemplo, cuando A en la fórmula (II) es hidrógeno, la reacción se efectúa normalmente en un disolvente ácido, tal como ácido acético o ácido fórmico. Por otra parte, cuando A en la fórmula (II) es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, la reacción puede efectuarse entonces convenientemente en un alcohol, por ejemplo 2-propanol, en dimetilsulfóxido o en dimetilformamida. Otros disolventes posibles son hexametilfosforamida, acetona, metiletilcetona y carbonato potásico.
5. Cuando el proceso se efectúa en un disolvente tal como 2-propanol, el producto se obtiene en forma de una sal (por ejemplo, el hidrocioruro en el caso en el cual A en la fórmula (II) es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$). La base libre de fórmula (I) puede obtenerse por neutralización de la sal de adición de ácido por tratamiento con una base. Alternativamente, es posible obtener directamente la base libre efectuando la copulación en presencia de una base tal como trietilamina, bicarbonato sódico o carbonato sódico o potásico.
- 10.
- 15.

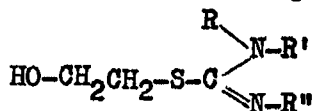
- Los materiales de partida de fórmula (II), en la que A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, pueden prepararse preferentemente a partir de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. De este modo, el material de partida de cloroetilimidazol puede prepararse por reacción del citado compuesto hidroxietilo con cloruro de tienilo, mientras que el tosilato y el mesilato pueden prepararse por contacto del compuesto hidroxietilo con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo, respectivamente.
- 20.
- 25.

- Cuando se desean los materiales de partida de fórmula (III) en la que Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$, pueden hacerse reaccionar los correspondientes compuestos de fórmula (III), en la que Z es hidrógeno, con 2-bromoetanol. El compuesto resultante de
- 30.



fórmula:

419142



5. puede convertirse entonces en el correspondiente haluro, tosilato o mesilato de fórmula (III), por tratamiento con un haluro de tionilo o con cloruro de tosilo o mesilo. Una excepción a este procedimiento general, consiste en la preparación de los materiales de partida de fórmula (III) en la que Z es -CH₂CH₂X y R' y R'' representan conjuntamente nitrovinileno.
10. Los materiales de partida particulares son preparados más convenientemente por nitración de los compuestos correspondientes de fórmula (III), en la que R' y R'' representan conjuntamente vinileno.

15. Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En estos ejemplos, las cantidades se indican en partes en peso y las temperaturas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

20. Se disuelven en 39,5 partes de 2-propanol, 4,5 partes de 1-metiltiourea y 9,5 partes de 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol. La solución resultante se calienta durante 72 horas y se enfría entonces. La adición de 20 partes de acetona y 18 partes de éter etílico, se traduce en la cristalización del hidrocloreuro de 1-metil-2-(2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil)-2-tioseudourea, que funde a 205 - 206,5°C, aproximadamente.

25. La sustitución de la 1-metiltiourea empleada anteriormente, por una cantidad equivalente de los materiales de partida indicados a continuación, y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, proporciona los siguientes productos:



El empleo de 1,3-dimetiltiourea, proporciona el hidrocioruro de 1,3-dimetil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/ $\sqrt{2}$ -2-tioseudourea, que funde a 202 - 205°C aproximadamente.

5. El empleo de 1,3-dietiltiourea, proporciona el hidrocioruro de 1,3-dietil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/ $\sqrt{2}$ -2-tioseudourea.

10. El empleo de 1-butil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinatiol, proporciona el hidrocioruro de 1-butil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/ $\sqrt{2}$ -1,4,5,6-tetrahidropirimidina, que funde a 130 - 131°C aproximadamente.

15. El empleo de tiourea, proporciona el hidrocioruro de 2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/ $\sqrt{2}$ -2-tioseudourea, que funde a 234 - 236°C aproximadamente. En este caso, la mezcla de reacción se calienta durante 84 horas, enfriándose entonces para obtener el producto deseado.

20. El empleo de 1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinatiol, proporciona el hidrocioruro de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/imidazol, que funde a 208 - 211°C aproximadamente. En este caso, los reactantes se disuelven en una mezcla de 2-propanol y metanol, se calienta la solución durante 24 horas y el sólido formado tras enfriamiento, se cristaliza en acetona.

25. El empleo de 1-metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinatiol, proporciona el hidrocioruro de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/ $\sqrt{2}$ -1,4,5,6-tetrahidropirimidina, que funde a 186 - 188°C. En este caso, la mezcla de reacción se calienta durante 24 horas.

30. El empleo de 1-metilimidazol-2-tiol, proporciona el hidrocioruro de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/imidazol, que funde a 201 - 202,5°C aproximadamente. En este



caso, la mezcla de reacción se calienta durante 24 horas.

5. El empleo de 1-hexilimidazol-2-tiol, proporciona el 1-hexil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/imidazol como un aceite. En este caso, la mezcla de reacción se calienta a 90 - 95°C, durante 24 horas. El disolvente se evapora entonces y el residuo se disuelve en benceno, se lava con una solución acuosa de carbonato sódico y se cromatografía sobre gel de sílice empleando acetato de etilo como eluente.

EJEMPLO 2

10. Se disuelven 8,6 partes de hidrocioruro de 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/imidazol en 100 partes de agua y se añaden 1,3 partes de hidróxido sódico. El 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/imidazol resultante, que se separa como un sólido que funde a 112,5 -
15. 114°C aproximadamente, se mezcla con 35,5 partes de ácido nítrico concentrado y 10 partes de agua, y se calienta a 90°C durante 1 hora. La solución se diluye entonces con 460 partes de agua y se neutraliza parcialmente con carbonato sódico. El sólido formado se separa por filtración y se tritura con metanol,
20. para dar el 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/5-nitroimidazol que funde a 209 - 214°C aproximadamente.

EJEMPLO 3

25. Se combinan 11,4 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 12,5 partes de 2-bromoetanol y 39,5 partes de 2-propanol y se calienta entonces durante 16 horas aproximadamente en un baño de vapor de agua. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en agua y se neutraliza con carbonato sódico. El aceite separado se extracta con cloroformo y el extracto clorofórmico se seca y evapora para dar 2-(2-hidroxietiltio)-1-metilimidazol.
- 30.



5. Se disuelven 15,8 partes de 2-(2-hidroxi-etiltio)-1-metilimidazol en 49 partes de piridina conteniendo 19 partes de cloruro de p-toluenosulfonilo. La mezcla de reacción se deja reposar durante unas 48 horas, se diluye entonces con 250 partes de agua. La mezcla se extrae dos veces con cloroformo y los extractos combinados se lavan primero con ácido clorhídrico 1N y luego con agua. La solución cloroformica se seca y evapora, obteniéndose de este modo el tosilato de 2-(2-hidroxi-etiltio)-1-metilimidazol.
10. Se combinan 31 partes de tosilato de 2-(2-hidroxi-etiltio)-1-metilimidazol con 12,6 partes de 2-metil-5-nitroimidazol y 52,5 partes de ácido acético. La mezcla se refluje durante unas 16 horas. El disolvente se destila entonces in vacuo, se extrae el residuo varias veces con agua hirviendo y los extractos acuosos se enfrían y filtran. El filtrado se basifica, haciendo que el 1-metil-2-(2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-etiltio)imidazol se separe de la solución. Este producto funde a 112,5 - 114°C.
- EJEMPLO 4
20. Se disuelven 15,8 partes de 2-(2-hidroxi-etiltio)-1-metilimidazol en 88 partes de benceno. La solución se enfría a 10°C y se añade, gota a gota, con enfriamiento y agitación, 20,8 partes de bromuro de tionilo. Los cristales formados se separan y se secan. De este modo, se obtiene el hidrobromuro de 2-(2-bromoetiltio)-1-metilimidazol.
25. Una solución acuosa que contiene 30,2 partes de hidrobromuro de 2-(2-bromoetiltio)-1-metilimidazol, se neutraliza con carbonato sódico. El aceite formado se disuelve en cloroformo y se lava totalmente con agua, evaporándose entonces el disolvente. El residuo se disuelve en una solución de 142 par-
- 30.



- tes de ácido nítrico concentrado y 40 partes de agua, y se calienta durante unos 30 minutos en un baño de vapor de agua. La mezcla de reacción se diluye entonces con agua y se neutraliza con carbonato sódico. El material separado se recrystaliza en éter etílico, para dar el 2-(2-bromoetiltio)-1-metil-5-nitroimidazol.

5. Se refluje durante unas 16 horas, una mezcla de 26,4 partes de 2-(2-bromoetiltio)-1-metil-5-nitroimidazol, 12,6 partes de 2-metil-5-nitroimidazol y 79 partes de ácido acético.
10. La separación del disolvente por destilación a presión reducida proporciona un residuo que se tritura con metanol caliente para dar el 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/ $\sqrt{5}$ -nitroimidazol, funde a 209 - 214°C aproximadamente.

EJEMPLO 5

15. Se repite el procedimiento descrito en el primer párrafo del ejemplo 1, excepto que se añade a la mezcla de reacción 2,7 partes de carbonato sódico. De este modo, se obtiene la 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/ $\sqrt{2}$ -tioseudourea. De forma análoga, se preparan: 2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/ $\sqrt{2}$ -tioseudourea y 1-metil-2- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etiltio/imidazol.

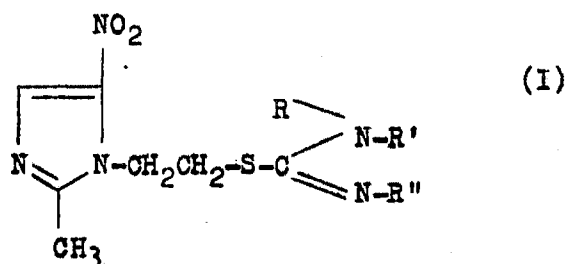
N O T A

25. Descrita 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 Norteamérica con el No. de Ser. 293.069 de 28 de septiembre de 1.972,
30. acogiéndose 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 PREPARAR DERIVADOS DE TIOSEUDOUREA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de tioseudoúrea, de fórmula general:



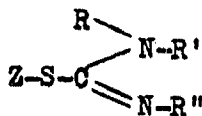
o una sal de adición de ácido no tóxica, farmacéuticamente aceptable, de los mismos, en cuya fórmula R es hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R' y R'' son cada uno hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o R' y R'' están combinados para formar una agrupación vinileno, nitrovinileno o trimetileno; caracterizado porque comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



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

30

419142-13-



5 en la que Z es hidrógeno cuando A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$; Z es un radical de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ cuando A es hidrógeno; y R, R' y R'' se definen como anteriormente, con la condición de que R' y R'' pueden combinarse para formar una agrupación nitrovinileno sólo cuando Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-(2-cloroetil)-2-metil-5-nitroimidazol con un compuesto elegido entre tioréa y 1-metilimidazol-2-tiol.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 2-metil-5-nitroimidazol con un compuesto elegido entre tosilato de 2-(2-hidroxi-etiltio)-1-metilimidazol y 2-(2-bromoetiltio)-1-metil-5-nitroimidazol.

20 4.- Procedimiento para preparar derivados de tioseudouréa, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

2 JUN 1975

Madrid

G.D. SEARLE & CO.

L. GARCÍA AGUILO Y MONTI
Firmador: L. García Fernández