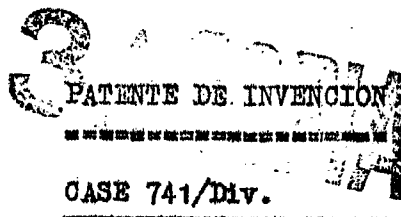


428270



CO7D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL SEC.BUTIL-2 METIL-1
NITRO-5 IMIDAZOL.

Solicitante: MAY & BAKER LIMITED, entidad británica, residente en
Essex, DAGENHAM, Inglaterra.

La presente invención se refiere a un procedimien-
to para preparar derivados del imidazol útiles en terapéu-
tica.

5 Se sabe que varios derivados nitro-sustituidos del
imidazol poseen interesantes propiedades terapéuticas para

5 el tratamiento o la prevención de las infecciones debidas a los protozoarios patógenos entre los cuales se pueden citar diferentes especies de amebas (por ejemplo Entamoeba Histolítica), de tricomonas (por ejemplo Trichomonas vaginalis y Trichomonas foetus), de histomonas (por ejemplo Histomonas meleagridis, que causa la histomoniosis de los pavos).

10 Algunos imidazoles nitr-sustituídos son también conocidos por su utilidad para el tratamiento o la prevención de la disenteria del cerdo, enfermedad cuya etiología no es del todo clara pero hay quien piensa que intervienen microorganismos patógenos de las especies Borrelia, Vibrio coli, y Treponema.

15 Se sabe que diversos investigadores han propuesto o probado un enorme número de derivados nitro-sustituídos del imidazol, pero que solo un número relativamente pequeño de ellos han aparecido utilizables en medicina humana o veterinaria. Se ha observado igualmente que algunas modificaciones aparentemente débiles de su estructura química pueden modificar radicalmente la naturaleza y el grado de sus efectos
20 útiles.

Entre este número relativamente pequeño de los derivados nitrados del imidazol que se ha comprobado que tienen una aplicación práctica en medicina humana o veterinaria, el (hidroxi-2 etil)-1-metil-2 nitro-5-imidazol (llamado a continuación metronidazol) ha sido ampliamente aceptado como un
25 producto de elección para el tratamiento de un cierto número de infecciones causadas por los protozoarios patógenos, especialmente en las tricomoniasis (por ejemplo, las infecciones provocadas por el Trichomonas vaginalis) y las amebiasis (por
30 ejemplo las infecciones causadas por la Entamoeba histolítica),

en las que el metronidazol es activo administrándolo por vía oral.

Si bien el metronidazol se utiliza muy ampliamente y con éxito, dos de sus propiedades podrían ser mejoradas:

5 a) Posee un gusto desagradable, que los pacientes describen como "amargo" y "metálico". Aunque se puede enmascarar este gusto utilizando comprimidos revestidos de azúcar o barniz, o cápsulas de gelatina o análogas, estas precauciones son poco eficaces porque, después de su administración
10 oral y su paso a la circulación sanguínea, el metronidazol pasa a la boca por las secreciones salivares y produce entonces su gusto desagradable, generalmente unos 15 minutos después de su ingestión. En algunos pacientes, este gusto aparece suficientemente desabradable como para provocar vómitos
15 o para hacer que el sujeto se muestre reticente a la continuación del tratamiento.

b) Las enfermedades provocadas por las infestaciones por Entamoeba histolítica se sitúa generalmente en dos puntos del cuerpo humano: (i) en el hígado (amebiasis hepática)
20 y (ii) en el intestino grueso (amebiasis intestinal).

La amebiasis hepática puede provocar abscesos en el hígado con importantes lesiones en los tejidos hepáticos, enfermedad grave que puede incluso llevar a la muerte.

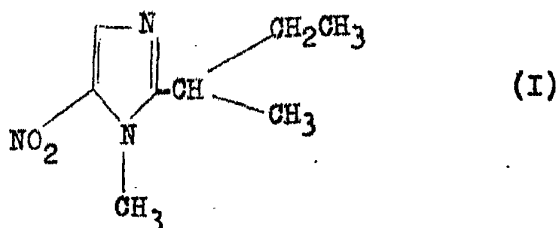
En la amebiasis intestinal, las amebas invaden el
25 revestimiento mucoso del intestino grueso provocando ulceraciones con hemorragia y diarrea (disentería amebiana). El metronidazol administrado oralmente pasa rápidamente a la corriente sanguínea y es muy activo en pequeñas dosis contra la amebiasis hepática. El metronidazol pasa igualmente a la corriente
30 sanguínea en las paredes del intestino grueso y de manera

análoga es muy activo contra las amebas que se encuentran en el revestimiento mucoso del intestino grueso, produciendo una curación rápida de la ulceración y la suspensión de la diarrea y de la hemorragia. No obstante, en la amebiasis intestinal que, si bien no participan inmediatamente en la producción de los síntomas de la infección, siguen siendo una fuente potencial de enfermedad y de infección para los demás mientras no se las haya eliminado totalmente.

Estas amebas del contenido intestinal no quedan prácticamente afectadas por el metronidazol que llega a la pared intestinal a partir de la corriente sanguínea y, para su eliminación, es preciso conseguir una concentración activa de metronidazol en el mismo contenido intestinal, por ejemplo por el paso por las porciones superiores del aparato digestivo. Para llegar a esta dosis activa en el contenido intestinal es pues necesario administrar dosis relativamente elevadas del fármaco. Se calcula que esta necesidad de dosis elevadas se deriva de un metabolismo bacteriano en el intestino grueso que elimina el grupo nitro del metronidazol y produce metabolitos inactivos.

Se han hallado ahora ciertos derivados nitrados del imidazol que son tan activos como el metronidazol contra las tricomoniasis y la amebiasis hepática y que, de manera sorprendente, son más activos que el metronidazol en la amebiasis intestinal, aunque no poseen el gusto desagradable del metronidazol.

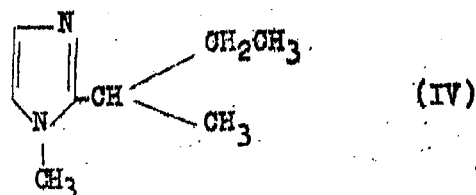
Los nuevos derivados obtenidos según la invención, son el sec.-butil-2 metil-1-nitro-5 imidazol de fórmula:



y sus sales de adición.

5 El sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol posee un centro quiral, por lo que todos los isómeros, sus mezclas y las sales de adición correspondientes caen naturalmente en el campo de la invención.

El procedimiento de la invención para preparar el sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol, comprende nitrar el sec-butil-2 metil-1 imidazol de fórmula:



10 Se pueden aplicar los métodos generales, por ejemplo nitración con ácido nítrico en presencia de anhídrido fosfórico, preferentemente a una temperatura inferior a 10°C. Cuando se realiza la nitración se forman los derivados nitro-4 y nitro-5 de los derivados del imidazol de fórmula (IV) y se separan estos isómeros con ayuda de los métodos químicos o físicos-químicos utilizados ordinariamente para la separación de los nitroimidazoles isómeros de posición. Por ejemplo, se puede utilizar la cristalización fraccionada o la cromatografía en columna.

15 20 El sec.-butil-2 metil-1 imidazol puede prepararse por N-metilación del sec.-butil-2 imidazol aplicando los métodos de N-metilación de los imidazoles en presencia de un agente básico de condensación, por ejemplo, por reacción del para-toluensulfonato de metilo en un disolvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida, en presencia de carbonato potásico.

El sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol obtenido según el procedimiento indicado puede ser purificado por métodos físicos tales como destilación o cromatografía o por métodos químicos que incluyen la formación de sales, cristalización de estas sales y su descomposición en medio alcalino. Para la puesta en práctica de estos métodos químicos, no tiene importancia la naturaleza del anión de la sal, siendo la única exigencia que las sales estén perfectamente definidas y sean cristalizables en buenas condiciones.

El sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol puede ser convertido, de manera conocida, en sales de adición con los ácidos. Estas sales pueden obtenerse por acción de los ácidos en el derivado imidazol en disolventes convenientes. Como disolventes orgánicos pueden utilizarse alcoholes, ésteres, cetonas o hidrocarburos clorados. La sal formada se precipita, si conviene después de concentración de la solución, y se la aísla por filtración o decantación.

Con el término "métodos habituales" o "métodos conocidos", se entienden en este texto los métodos conocidos tal como se describen en la literatura.

El sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol y sus sales de adición con los ácidos, poseen, como se ha dicho anteriormente, interesantes propiedades quimioterapéuticas. Son útiles en particular por su actividad contra los protozoarios patógenos, por ejemplo, contra ciertas especies de amebas tales como la Entamoeba histolítica, contra las tricomoniasis tales como la Trichomonas vaginalis y la Trichomonas foetus, y por ello pueden servir para tratar las infecciones debidas a estos organismos. Son particularmente útiles en la lucha contra las infecciones intestinales provocadas por la Entamoeba.

histolítica.

5 Las interesantes propiedades quimioterapéuticas del sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol aparecen, por ejemplo, por las pruebas siguientes, en las que se toma el metronidazol como producto de referencia.

Prueba 1 - Actividad antiamebiana in vitro.

10 Una de cada dos series de dilución del compuesto a probar en el IMS se disponen en tubos de ensayo. Se añade a cada uno de estos tubos 0,1 ml de un cultivo de Entamoeba histolítica conteniendo aproximadamente 250.000 amebas por ml. Después de incubación a 37°C durante 48 horas, se homogeneiza el contenido de los tubos y se verifica en una gota (0,05 ml.) la presencia de amebas por examen al microscopio (aumento 200).
15 Unos tubos de control, inoculados de la misma forma con Entamoeba histolítica, pero que no han recibido compuesto de prueba se observa que contienen en general unas 60 amebas en 50 campos microscópicos.

20 La concentración ambioestática mínima del producto a probar se determina como la que da a la lectura al microscopio al menos 10 amebas por 50 campos microscópicos.

Los resultados son los siguientes:

Compuesto probado	Concentración ambioestática mínima ($\mu\text{g/ml}$)
Clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol	3
Metronidazol	3

25 El medio IMS utilizado se preparó del siguiente modo:

Tampón salino (pH 7,2)..... 1.800 ml
Extracto de hígado..... 600 ml
Extracto de levadura (Difco)..... 3,2 ml.

5 Se mezcla, se filtra y esteriliza en autoclave durante 20 minutos a 120°C.

Inmediatamente antes de la introducción en los tubos de cultivo se añade un 25 % en volumen de suero de caballo inactivado y 6 g de almidón de arroz esterilizado.

10 El tampón salino de pH 7,2 tiene como composición:
PO₄H₂K anhidro..... 0,8 g
PO₄HNa₂..... 3,0 g
NaCl..... 14,0 g
Agua destilada..... c.s.p...2000 ml.

15 El extracto de hígado utilizado se preparó por mezcla de:

Infusión de hígado (Oxoid)..... 9,0 g
Peptona (Difco)..... 3,0 g
NaCl..... 3,0 g
Agua destilada.....c.s.p.600 ml.

20 ajustándose el pH a 7,4.

Prueba 2 - Actividad contra la amebiasis intestinal de la rata.

25 Unas ratas de uno y otro sexo pesando de 45 a 50 g se anestesian con éter dietílico, se efectúa una laparotomía y se inyecta directamente en el ciego 0,5 ml de un inóculo de Entamoeba histolítica, conteniendo aproximadamente 600.000 amebas por ml.

Seis días más tarde, las ratas no tratadas muestran una ulceración del ciego y se encuentran amebas en el contenido fecal el cual contiene más moco de lo normal.

30 Se administra el compuesto a probar por vía oral

por gavaje una vez al día, durante 4 días consecutivos, comenzando 24 horas después de la infección.

Se administra una serie de dosis de cada compuesto a probar utilizando 5 a 10 ratas por dosis.

5 Se someten las ratas a autopsia seis días después de la infección. Se examina el ciego y se observa cualquier ulceración. Se rasca la pared fecal con un bucle de hilo de platino y se examina al microscopio las rascaduras de tejido (aumento 200), para investigar la presencia de amebas.

10 La DC_{50} (dosis curativa al 50 %) se determina como la dosis del compuesto a probar que cura la infección de la mitad de las ratas tratadas diariamente durante 4 días, siendo el criterio de la curación la ausencia de la ulceración fecal y la ausencia de amebas en las rascaduras de tejidos de la pared fecal. Se obtuvieron los resultados siguientes:

15

Compuesto probado	DC_{50} (mg/por kilogramo de peso de animal por día p.o.)
Clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-6 imidazol	55
Metronidazol	200

20

El inóculo de Entamoeba histolitica utilizado en la prueba se preparó diluyendo un cultivo de 3 días en el medio LMS más almidón de arroz con medio LMS de forma que se obtuvieron unas 600.000 amebas por ml.

Prueba 3 - Actividad contra la amebiasis hepática del hamster.

El método utilizado se deriva del descrito por Jarumilinta (Ann. trop. Med. Parasit. 60, 139 (1966)).

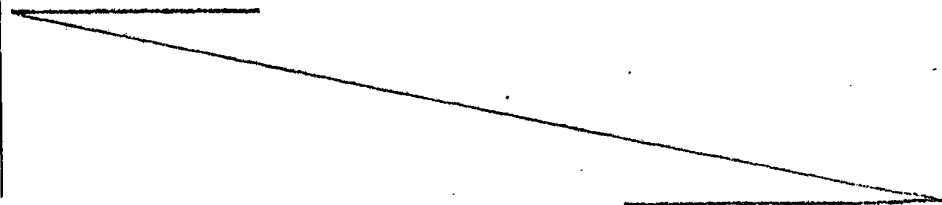
Se anestesiaron con éter dietílico hamster de uno y otro sexo con 40 a 60 g de peso y se efectúa una laparotomía. Entre los lóbulos izquierdo y central del hígado de cada hamster se introduce una pequeña esponja de gelatina absorbible (6 x 4,2 x 2,4 mm) en la que se han depositado unas 40.000 amebas (Entamoeba histolítica) en 0,07 - 0,08 ml de medio LMS. Se sutura la pared abdominal y la piel. En los hamster así infectados y no tratados aparece al cabo de 5 días una zona necrótica en el hígado con amebas en la periferia.

Se administran oralmente los compuestos a probar por gavage una vez al día durante 4 días consecutivos, administrándose la primera dosis de 2 a 4 horas después de la infección. Se administra una dosis de cada compuesto que se quiere probar, utilizando de 5 a 10 hamster por dosis.

Se someten los hamster a autopsia 5 días después de la infección y se examina el hígado. Si se encuentra una zona necrótica se rasca su periferia con ayuda de un hilo de platino, se examinan las rascaduras al microscopio (aumento 200), buscando la presencia de amebas.

Se determina la DC_{50} (dosis curativa al 50 %) como la dosis del compuesto probado que cura la infección en la mitad de los hamster cuando se administra oralmente durante 4 días, siendo el criterio de la curación la ausencia de necrosis hepática y la ausencia de amebas en las rascaduras de tejido cuando se encuentra una zona necrótica.

Se obtuvieron los resultados siguientes:



Compuesto probado	DC ₅₀ (μ g por kg de peso del animal p.o. por día).
Clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol	18
Metronidazol	16

5 La preparación de la Entamoeba histolitica en el medio IMS utilizado en la prueba anterior se preparó de la misma forma que en la prueba 2.

Prueba 4 - Actividad in vitro contra la Trichomonas vaginalis.

10 Se prepara un medio de cultivo compuesto por suero de caballo inactivado (20% en volumen) y medio de Bushby (80% en volumen) preparado según Bushby y Col. (J.Pharm. Pharmacol. 7, 112 (1955)). Se prepara una solución al 0,1 % de clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol en agua y se añade un ml de esta solución a 9 ml del medio de cultivo con el fin de obtener una concentración de 100 μ g del producto a probar por ml. Se prepara una serie de diluciones hasta 0,25 μ g/ml del compuesto a probar añadiendo las cantidades suplementarias de medio de cultivo como diluyente.

15 De la misma manera se preparan tubos conteniendo series de solución de metronidazol que van de 64 μ g/ml a 0,25 μ g/ml de metronidazol. Se prepara un tubo de control que contenga únicamente el medio de cultivo. A cada tubo se añaden algunas gotas de este medio de cultivo que contiene Trichomonas vaginalis.

20 Se incuban los tubos a 37°C durante 24 horas y se examina en ellos la presencia de trichomonas vivas. Se determina la CIM (concentración inhibidora mínima) que es la menor

25

concentración de clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol o de metronidazol para la que no se encuentran trichomonas vivas.

Los resultados son los siguientes:

5

Producto probado	CIM ($\mu\text{g/ml}$)
Clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol	2,0
Metronidazol	2,0

Prueba 5 - Actividad contra la Trichomonas en el ratón.

El método utilizado se deriva del de Lynch, Holley y Margison (Antibiotics and Chemotherapy 5 508 (1.955)).

10

Se preparan cultivos de 24 horas de Trichomonas vaginalis o Trichomonas foetus en un medio de Kupferberg modificado. A continuación se diluye el cultivo de Trichomonas vaginalis con el fin de obtener aproximadamente 10^6 Trichomonas por ml y se diluye el cultivo de Trichomonas foetus con el fin de obtener aproximadamente $2,10^6$ Trichomonas por ml.

15

Se inyecta 0,5 ml de uno u otro de los cultivos diluidos por vía subcutánea bajo la piel dorsal del ratón. A los siete días los ratones infectados pero no tratados presentan, en el lugar de la inyección, un absceso purulento que contiene muchas trichomonas.

20

Se administra oralmente el compuesto a probar por gavage una vez al día durante 5 días consecutivos, comenzando unas 3 horas después de la infección. Se administra una serie de dosis de cada compuesto a probar utilizando de 5 a 10 ra-

tones por dosis.

5 Se autopsian los conejos 7 días después de la infección. Se examina a simple vista el lugar de la inyección para ver si existe un absceso. Se rasca el lugar de la inyección con un bucle de hilo de platino y se examinan al microscopio (aumento 200) las rascaduras de tejido para investigar la presencia en ellas de trichomonas vivas.

10 Se determina así la DC₅₀ (dosis curativa al 50 %) del compuesto a probar como la dosis que impide el desarrollo de un absceso y de trichomonas vivas en la mitad de los ratones.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Compuesto probado	DC ₅₀ (mg por kg. de peso de animal p.o.)	
	Trichomonas vaginalis	Trichomonas foetus
Clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol	10	8,5
Metronidazol	9	30

15 El medio de Kupferberg modificado utilizado en la prueba anterior se preparó como sigue:

Caldo de soja tripticasa (BBL)	30 g
Clorhidrato de L-cisteina	1,5 g
Gelosa en polvo (Difco)	1,0 g
Soluto de azul de metileno al 0,5 %	0,6 ml
20 Agua destilada	c.s.p. 1000,-ml.

Se ajusta el pH a 6,2 y se esteriliza el medio en

autoclave durante 20 minutos a 120°C. Inmediatamente antes del uso se añade un 10 % de suero de caballo (esterilizado por la adición de 10 mg de sulfato de estreptomicina y 5 mg de penicilina G sódica por ml de suero).

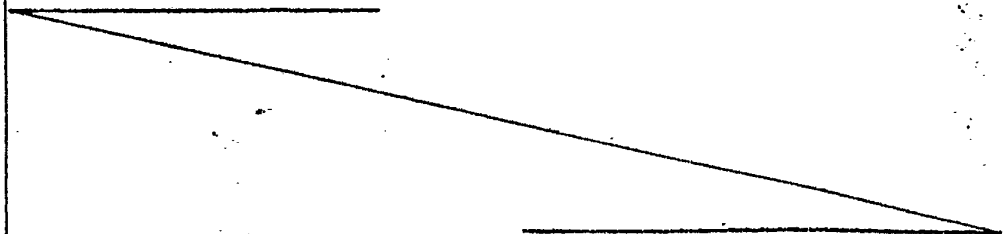
5 El sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol y sus sales se han mostrado además activos contra los Clostridia, en particular Clostridia welchii, Clostridia tetani, Clostridia oedematiens, Clostridia histolyticum, Clostridia putrificum, Clostridia sporogenes.

10 Las pruebas siguientes demuestran in vitro esta actividad:

Se preparan series de dilución del producto que se quiere probar y del compuesto de referencia en un medio de tiociclocolato de manora que se obtengan unas muestras de 10 ml
15 cada una con una concentración de producto de 8,0 a 0,0075 $\mu\text{g/ml}$. A cada una de estas muestras se añade 0,1 ml de una dilución 1/20 de un cultivo de Clostridium, habiéndose conservado este cultivo durante varios años a 5°C de forma que se atenuaran las formas vegetativas y se las hiciera esporular. En la siguiente tabla se mencionan las cepas utilizadas.

20 Después de incubación durante 72 horas a 37°C, se determina la concentración inhibidora mínima (CIM), que es la concentración mínima de producto para la que no se observa a simple vista ningún crecimiento de los organismos.

25 Los resultados obtenidos son los siguientes:



		Concentración inhibidora mínima ($\mu\text{g/ml}$)	
		Sec.butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol	Metronidazol
Cl. welchii	Nº NCTC 8237	2,0	0,5
Cl. tetani	5404	1,0	0,5
Cl. oedematiens	538	0,5	1,0 (\pm 0,5)
Cl. histolyticum	503	0,5	8,0
Cl. putrificum	4718	4,0	0,5
Cl. sporogenes	8594	>8,0	0,03

El medio de tioglicolato utilizado se preparó del siguiente modo:

Medio de tioglicolato (U.S.P.)..... 29,5
 5 Agua destilada.....1000 ml.

Se incorpora el medio de tioglicolato (U.S.P.) al agua destilada en 15 minutos y se lleva a ebullición para disolver. Se filtra y esteriliza en autoclave durante 5 minutos a una presión de 0,7 kg/cm². El medio tioglicolato (U.S.P.)
 10 utilizado, tiene la siguiente fórmula:

Extracto de levadura(oxoide L 20)..... 5,0 g
 Triptona(Oxoide L 42)..... 15,0 g
 Dextrosa..... 5,5 g
 Tioglicolato de sodio..... 0,5 g
 15 Cloruro sódico..... 2,5 g
 L. Cisteina..... 0,5 g
 Resazurina..... 0,001 g

siendo su pH de 7,1.

Estos resultados muestran claramente que si bien el

5 sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol tiene una actividad si-
milar a la del metronidazol, tanto in vitro como in vivo, con-
tra la Trichomonas vaginalis, es más activo in vivo que el
metronidazol contra la Trichomonas foetus, que posee una acti-
vidad similar a la del metronidazol en la prueba in vitro con-
tra la Entamoeba histolitica, así como contra las afecciones
hepáticas provocadas por Entamoeba histolitica y que, de mane-
ra sorprendente, es aproximadamente 4 veces más activo que el
metronidazol contra las infecciones intestinales debidas a
10 Entamoeba histolitica, lo que representa un importante progre-
so sobre este último producto, que se utiliza ampliamente y
con éxito para esta importante indicación clínica. Además, no
posee el mal gusto asociado al uso del metronidazol, y más
particularmente el mal gusto provocado por la secreción de la
15 saliva. A las dosis curativas probadas el producto no ha mos-
trado ningún efecto secundario nocivo.

 Para el uso terapéutico se puede emplear el sec.-bú-
til-2 metil-1 nitro-5 imidazol en su forma natural o bien en
forma de sales de adición con los ácidos farmacéuticamente
20 aceptables. Por sales de adición con los ácidos farmaceuti-
camente aceptables se entienden las sales cuyos aniones son
suficientemente inofensivos para el organismo animal cuando
se las utiliza a dosis terapéuticas para que los efectos bené-
ficos debidos al compuesto base no queden afectados por efec-
tos secundarios imputables a estos aniones. Como sales farma-
25 ceuticamente aceptables pueden citarse los clorhidratos (u
otros halohidratos), sulfatos, nitratos, fosfatos.

 El sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol es una ba-
se débil y por consiguiente sus sales farmacéuticamente acep-
30 tables se disocian facilmente en la boca cuando se las admi-

nistra por vía oral, lo que da origen al gusto "fuerte" o "ácido" del anión.

5 Este gusto inicial puede ser enmascarado con una formulación conveniente, por ejemplo, utilizando comprimidos recubiertos de azúcar o barniz o también utilizando cápsulas del tipo de las cápsulas de gelatina habituales. La secreción subsiguiente de la saliva no produce ningún gusto desagradable.

10 Los ejemplos siguientes se dan únicamente a título ilustrativo de la invención:

EJEMPLO 1

15 Se añaden entre -3 y $+3^{\circ}\text{C}$, $2,76$ g/ $0,02$ mol) de DL-sec.-butil-2 metil-1 imidazol durante 8 minutos bajo agitación, a $5,0$ ml de ácido nítrico fumante ($d = 1,52$) y se añade a la solución resultante, con precaución y bajo agitación, $4,0$ g de anhídrido fosfórico, en 15 minutos entre -5°C y $+5^{\circ}\text{C}$. Se deja reposar tres horas y media entre 0° y 10°C agitando de vez en cuando y se vierte la mezcla en una
20 mezcla agua-hielo

25 Se alcaliniza la solución con amoníaco ($d=0,88$), se satura con cloruro sódico y se extrae con éter dietílico (4 veces 25 ml). Se reúnen los extractos eterificados, se secan en sulfato de magnesio anhidro y se evaporan en seco y en vacío. Se obtiene una mezcla de $3,24$ g de DL-sec.-butil-2 metil-1 nitro-4 (y 5) imidazol en forma de un aceite amarillo. Se disuelve este aceite en 20 ml de tolueno y se cromatografía en alúmina (97 g en una columna de $4,0$ cm de diámetro.
30 Se eluye con 700 ml de tolueno y después con 200 ml de

una mezcla tolueno-cloroformo de 95-5 en volumen). La evaporación en seco y en vacío de los eluados reunidos proporciona 1,02 g de DL-sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol en forma de un líquido amarillo que se convierte en clorhidrato (con temperatura de fusión 171-173°C) tratando su solución en una mezcla de acetona y de éter dietílico con ácido clorhídrico concentrado.

El DL-sec.-butil-2 metil-1 imidazol utilizado como producto de partida se preparó del modo siguiente:

Se añade 21,77 g (0,16 mol) de carbonato potásico anhidro a una solución agitada y enfriada de 18,63 g (0,15 mol) del DL-sec.-butil-2 imidazol en 90 ml de dimetilformamida anhidra y se trata la suspensión durante 5 minutos con 29,34 g (0,16 mol) de para-toluenosulfonato de metilo. Se calienta suavemente la mezcla agitando hasta que se produce una vigorosa emisión de gas carbónico, al mismo tiempo que se separa un sólido gelatinoso. Cuando ha terminado la reacción se agita la mezcla y se calienta a 100°C durante 16 horas. Se enfría la solución, se diluye con 4 veces su volumen de éter dietílico y se filtra. Se evapora el filtrado en seco a presión reducida (15 mm de mercurio) a una temperatura que no supera los 90°C y se tritura el residuo con éter dietílico (100 ml).

Se evapora el extracto eterificado en seco a presión reducida (15 mm de mercurio) y a una temperatura que no supere los 90°C y se destila el residuo en vacío. Se obtienen 4,82 g de DL-sec.-butil-2 metil-1 imidazol en forma de un líquido incoloro que hierve a 100-104°C y a 12 mm de mercurio.

El sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol y sus sales

de adición con los ácidos no tóxicos se utilizan generalmente en forma de composiciones farmacéuticas donde se encuentran a título de productos activos.

5 Estas composiciones comprenden el sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol y sus sales de adición con los ácidos no tóxicos en asociación con un diluyente o revestimiento farmacéutico.

10 Estas composiciones pueden prepararse para administración por vía parentera o rectal o, más particularmente, por vía oral.

Como composiciones sólidas que convienen para la administración por vía oral se pueden citar los comprimidos, los comprimidos recubiertos con azúcar o barniz, las píldoras, los polvos y los granulados.

15 En estas composiciones, el producto activo se mezcla con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa, almidón. Las composiciones pueden comprender también, según el uso, otros productos aparte de los diluyentes, por ejemplo agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio.

20 Las composiciones líquidas para administración por vía oral incluyen las emulsiones, sus soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que incluyen diluyentes inertes habituales tales como el agua o el aceite de parafina. Junto a estos diluyentes inertes estas
25 composiciones pueden comprender también adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes o suspensivos, edulcorantes, productos aromatizantes o que mejoran el sabor.

30 Las composiciones para administración por vía oral pueden encontrarse también en forma de cápsulas de material

absorbible, como la gelatina, que contienen el producto activo con o sin adición de diluyentes o excipientes.

Los preparados para administración por vía parenteral comprenden la solución, suspensiones o emulsiones, estériles, acuosas o no acuosas. Como ejemplo de disolvente o de vehículo no acuoso, se puede citar el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales, tales como el aceite de oliva, los ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes de preservación, agentes humectantes, emulsionantes o dispersantes.

Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración en filtro que retenga las bacterias, por incorporación a las soluciones de agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. También se pueden presentar en forma de composiciones estériles sólidas que se disuelven extemporáneamente en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Como composiciones para uso por vía rectal se pueden citar los supositorios que contienen además de la sustancia activa excipientes tales como mantquilla de cacao o una base cerosa conveniente.

El porcentaje de producto activo en la composición puede variar, y es solo necesario que la proporción sea tal que pueda obtenerse una dosis suficiente. Esta dosis varía naturalmente según el efecto terapéutico buscado, el modo de administración o la duración del tratamiento.

En terapéutica humana las dosis que pueden administrarse oralmente a un adulto están generalmente comprendidas

entre 0,5 y 2,5 g de producto activo por día. En la práctica, el médico escogerá la posología apropiada, teniendo en cuenta la edad, el peso y los diversos factores intrínsecos dentro del paciente que debe tratar.

5

El ejemplo siguiente ilustra las composiciones farmacéuticas:

EJEMPLO 2 - Comprimidos -

	Clorhidrato de sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol	500 mg
10	Lactosa	215 mg
	Almidón	140 mg
	Dextrina	140 mg
	Estearato de magnesio	5 mg

15

Se mezclan íntimamente las cantidades requeridas el derivado del imidazol, la lactosa, el almidón y la dextrina y se pasa por el tamiz de 60 (norma británica). Después de añadir la cantidad que se precise de estearato de magnesio se granula al grosor requerido y se comprime para formar comprimidos correspondientes a la fórmula anterior.

20

N O T A
=====

25

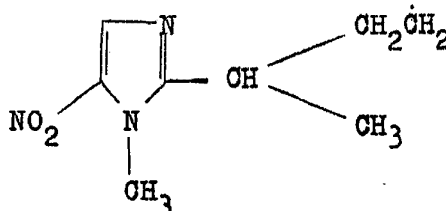
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el nº 11.627/73 de 9 de marzo de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención

30

por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL SEC.-BUTIL-2 METIL-1 NITRO-5 IMIDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

5

1.- Procedimiento de preparación del sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol de fórmula:



en forma racémica u ópticamente activa y de sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se nitra el sec.-butil-2 metil-1 imidazol.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se nitra el sec.-butil-2 metil-1 imidazol con una mezcla de ácido nítrico y de ácido sulfúrico o de ácido sulfúrico fumante.

15

3.- Procedimiento de preparación del sec.-butil-2 metil-1 nitro-5 imidazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 15 JUL 1974

MAY & BAKER LIMITED

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. p. Firmado: L. Gaste Fernández