

437749

Cl.: C07D//A61K

PATENTE DE INVENCION

Ref. CASE 4-7492/1-3/B.

Memoria Descriptiva

sobre:

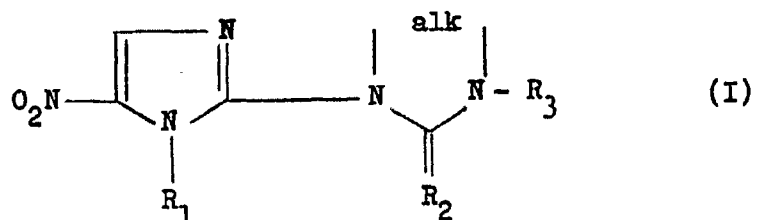
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE IMIDAZOLES.

=====

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos imidazoles de fórmula I:



5 donde R_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior, R_2 significa oxo ó tioxo, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior ó alcancilo inferior y "alk" significa alquileo inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena alquileo, y sus sales.

En lo anterior y a continuación son los restos inferiores aquellos con hasta 7 átomos de carbono, especialmente aquellos con hasta 4 átomos de carbono.

10 Alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono es, por ejemplo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo recto ó ramificado, sustituido en posición arbitraria, especialmente, sin embargo, metilo.

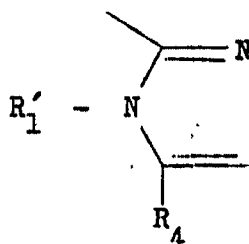
Alcancilo inferior es, por ejemplo, propionilo, butirilo ó especialmente acetilo y formilo.

15 Alquileo inferior es alquileo inferior ramificado ó especialmente de cadena recta con 2 - 4 átomos de carbono.

no en la cadena alquileo, tal como 1,2-propileno, 1,2-butileno, 1,2-pentileno, 1,2-hexileno, 2-metil-1,2-propileno, 2,3-butileno, 1,3-butileno, 1,3-butileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno ó, especialmente, 1,2-etileno.

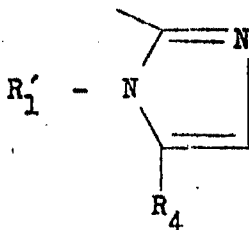
5 Los nuevos imidazoles poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así, muestran, especialmente, efectos contra bacterias, especialmente gérmenes gram-negativos, protozoos, y vermículos, tales como tricomónidos, chistosomas, cóccidos, filarias y, ante todo amibas, tal y como se puede demostrar
10 en el ensayo con animales, por ejemplo, en el hígado de hamster sanos, que han sido infestados artificialmente con Entamoeba histolytica en administración en dosis de unos 30 a unos 100 mg/kg/p.o. Los nuevos imidazoles se pueden emplear, por lo tanto especialmente como medios contra las amibas,
15 chistosomas, filarias, tricomónidos y bacterias. Además los nuevos imidazoles pueden servir como productos de partida ó productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente de eficacia terapéutica.

20 Ante todo se refiere la invención de los imidazoles nuevos de fórmula I mencionados a aquellos en los cuales R_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, R_2 significa oxo, R_4 significa hidrógeno, alquilo inferior ó alcanilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono y alk representa 1,2-etileno, 1,2-propileno, 2,3-butileno ó
25 2-metil-1,2-propileno, pero también a aquellos compuestos de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, R_2 significa oxo, R_3 representa el grupo:



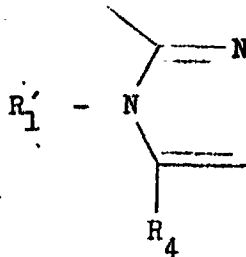
10 en la que R₁' significa hidrógeno ó alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, R₄ significa el grupo nitro y alk representa 1,2-etileno, 1,2-propileno, 2,3-butileno ó 2-metil-1,2-propileno.

15 Un objeto muy especial de la invención son aquellos de los imidazoles de fórmula I mencionados, donde R₁ significa alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, R₂ significa oxo, R₃ significa hidrógeno ó alcancilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono y alk representa 1,2-etileno, y también los imidazoles de fórmula I, donde R₁ significa alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, R₂ significa oxo, R₃ representa el grupo



25 donde R₁' significa alquilo inferior con 1 - 4 átomos de carbono, R₄ es el grupo nitro y alk representa 1,2-etileno.

Son de mencionar especialmente, sin embargo, los imidazoles de fórmula I, donde R₁ significa metilo, etilo ó propilo, R₂ es el grupo oxo y R₃ representa el grupo formilo, acetilo ó propionilo ó el grupo:



5

donde R_1 significa metilo, etilo ò propionilo y R_4 significa el grupo nitro y alk es 1,2-etileno.

10

De estos imidazoles de fórmula I nuevos son de men
cionar especialmente el 1-acetil-2-oxo-3-[1-metil-5-nitro-
-imidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol, el 1-formil-2-oxo-3-
-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol, el
2-oxo-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol,
el 1-acetil-2-tioxo-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-te
trahidroimidazol y el 1,3-di-[1-metil-5-nitro-imidazolil-
- (2)]-2-oxo-tetrahidroimidazol y muy especialmente el 2-oxo-
-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol y
el 1,3-di[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-2-oxo-tetrahidro
imidazol que en el hígado de los hamster sanos que han diso
infectados artificialmente con Entamoeba histolytica, en una
administración de dosis de 30 a 100 mg/kg/p.o. producen una
clara libertad de abcesos.

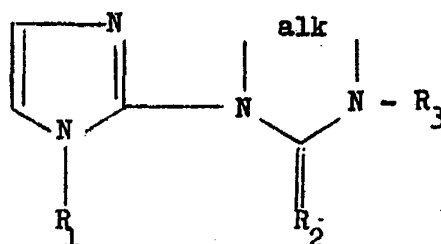
15

20

Los nuevos imidazoles se obtienen según métodos en sí conocidos.

25

Así, los nuevos imidazoles se pueden obtener si se nitra un imidazol de fórmula II:



(II)

30

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y alk tienen el significado de arriba.

La nitración se puede realizar en la forma conocida para la química de los imidazoles, por ejemplo, con ácido nítrico, con ácido nítrico y un ácido carboxílico, tal como ácido acético, con ácido nítrico y el anhídrido de un ácido carboxílico, tal como ácido acético, con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico, tal como ácido acético, mediante tratamiento térmico y/o ácido de un sal de adición de ácido nítrico de un compuesto de fórmula II, con tetróxido de dinitrógeno, por ejemplo, tetróxido de dinitrógeno - trifluoruro de boro, especialmente en un disolvente adecuado, por ejemplo, nitro-hidrocarburos, tales como nitroalcanos, por ejemplo, nitrometano ó con ditetróxido de dinitrógeno, por ejemplo, en acetonitrilo ó en compuestos N-nitro adecuados.

Compuestos N-nitro adecuados son, por ejemplo, nitroamidas, tales como nitrouretanos, nitro-guanidinas, nitro-biuret y nitro-úrea, por ejemplo, etilidendinitro-úrea (véase J. Org. Chem. 1.952, 1886 - 1894). Si se parte de compuestos de fórmula II, donde R_4 significa hidrógeno, se pueden transponer intramolecularmente los productos formados intermedariamente con un grupo nitro en lugar de un resto R_4 en los imidazoles deseados de fórmula I, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico ó ácido clorosulfónico (véase publicación de la solicitud de patente alemana No. 1.963.749).

En las nitraciones pueden estar presentes medios ácidos, tales como ácido acético, en primer lugar ácidos minerales, ante todo ácido sulfúrico, preferentemente en forma

concentrada.

El tratamiento ácido de una sal de adición de ácido nítrico de un compuesto de fórmula II se efectúa preferentemente a temperatura mas elevada, convenientemente entre 40 y 100°, por ejemplo, a 60 - 80°. El producto deseado se puede aislar según métodos en sí conocidos, por ejemplo, vertiendo la mezcla de reacción sobre hielo ó en agua de hielo.

La nitración de los compuestos de fórmula II ó bien de los compuestos no nitrados de fórmula I se puede efectuar en forma selectiva. Según las condiciones de reacción y según la fuerza del agente de nitración se pueden nitrar las posiciones 5 de los anillos imidazol ambas (cuando R_3 es 2-imidazolilo) ó cada vez solamente una de las dos posiciones 5 (cuando R_3 es 2-imidazolilo), especialmente mediante los medios arriba mencionados.

En los compuestos obtenidos se puede, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar ó disociar sustituyentes.

Así se puede, en los compuestos obtenidos, en los cuales R_1 y/ó R_1' significan hidrógeno introducir en forma en sí conocida un resto R_1 ó bien R_1' diferente a hidrógeno. La introducción se puede efectuar, especialmente, por reacción del compuesto de fórmula I obtenido con un compuesto R_1X , donde R_1 tiene el significado de arriba, pero es diferente a hidrógeno y X significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, tal como uno de los mencionados, especialmente un átomo de halógeno, por ejemplo, átomo de cloro ó un grupo benceno-sulfónico. Para la alquilación es especialmente adecuado también el dialquilo inferior-sulfato, tal como el sulfato dimetílico.

En los compuestos obtenidos, en los cuales R_2 es tioxo, se puede transformar R_2 en la forma usual; en el grupo oxo, especialmente según métodos de hidrólisis en sí conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos tioxo obtenidos con un medio alcalino, tal como un hidróxido alcalino, en presencia de un agente de oxidación, tal como peróxido de hidrógeno.

En los compuestos obtenidos, en los cuales R_2 es oxo, se puede transformar R_2 en la forma usual en el grupo tioxo, especialmente mediante tratamiento de los compuestos oxo obtenidos con sulfuros adecuados, tales como pentasulfuro de fósforo, sulfuro de aluminio, disulfuro de silicio ó sulfuro de boro,

Las ulteriores transformaciones se pueden efectuar individualmente ó en combinación y en secuencia arbitraria. En las distintas operaciones se debe prestar atención de que no sean atacados otros grupos funcionales.

Los productos de partida son conocidos, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Los nuevos productos de partida forman asimismo un objeto de la invención.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre ó en la forma, asimismo comprendida por el alcance de la presente invención de sus sales de adición del ácido. Así se pueden obtener como por ejemplo, sales básicas, neutras ó mixtas, en caso dado también hemi-, mono-, sesqui- ó polidra^{tos} de las mismas. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma conocida en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como

álcalis ó intercambiadores de iones. Por otra parte pueden formar las bases libres obtenidas sales con ácidos orgánicos ó inorgánicos. Para la obtención de sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales sean mencionados: hidrácidos halogenados, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carboxílicos, sulfónicos, alifáticos, alicíclicos, aromáticos ó heterocíclicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónicos, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico ó pirúvico, ácido fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico ó p-aminosalicílico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico ó sulfanílico; metionina, triptofano, lisina ó arginina,

Estas u otras sales de los compuestos tales, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales de nuevo las bases. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación, bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

Según el número de los átomos de carbono asimétricos y la selección de los productos de partida y modos de trabajo se pueden presentar los nuevos compuestos como mezclas de racematos, como racematos ó como antípodos ópticos.

Las mezclas de racematos se pueden separar a base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida en los racematos puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5

Los racematos puros se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por cristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos ó mediante reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de ésta manera, por ejemplo, a bases de sus diferentes solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados.

10

Acidos ópticamente activos especialmente usuales, por ejemplo, las formas D y L del ácido tártrico, ácido di-o-toluiltártrico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico ó ácido quínico.

15

Ventajosamente se aísla el mas eficaz de los dos antípodas.

20

Según la presente invención se pueden obtener sin embargo también los productos finales en forma de los racematos puros ó bien antípodas ópticos, si los productos de partida que contienen uno ó varios átomos de carbono asimétricos se emplean en forma de los racematos puros, ó bien de los antípodas ópticos.

25

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los productos finales especialmente destacados al principio.

30

Los nuevos compuestos pueden emplearse, por ejem-

5 plo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan
en forma libre ó, en caso dado, en forma de sus sales, espe-
cialmente de las sales de aplicación terapéutica, en mezcla
con un excipiente farmacéutico, orgánico ó inorgánico, sólido
ó líquido, por ejemplo adecuado para aplicación enteral
ó parenteral. Para la formación de los mismos entran aque-
llos productos en consideración que no reaccionan con los
nuevos compuestos tales como, por ejemplo, agua, gelatina,
10 lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio,
talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propi-
lenglicoles, vaselina y otros excipientes medicinales conoci-
dos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por
ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios ó en
forma líquida como soluciones (como elixir ó jarabe), suspen-
15 siones ó emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/ó
contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación,
estabilización, humectación ó emulsión, facilitadores de la
solución ó sales para variar la presión osmótica ó tampones.
Asímismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente
20 valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según pro-
cedimientos usuales. La dosificación de los nuevos compues-
tos variará según el compuesto y las necesidades individua-
les del paciente.

25 Los nuevos compuestos se pueden emplear también en
la medicina animal, por ejemplo, en una de las formas arriba
mencionada ó en forma de piensos ó de aditivos para los pien-
sos. Aquí se emplearán, por ejemplo, los diluyentes ó agen-
tes de carga ó bien piensos usuales.

30 La invención se describe con mas detalle en los
ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados

centígrados.

Ejemplo 1

2,9 g. de 1-[1-metil-imidazolil-(2)]-2-oxo-3-[1-
5 -metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol se agre-
gan en porciones a 0° a una mezcla de 5 cc. de ácido sulfúri-
co concentrado y 5 cc. de ácido nítrico concentrado. A con-
tinuación se agita aún durante 1 hora a 0°, la mezcla de reac-
ción se vierte sobre hielo, se neutraliza con amoníaco y se
extrae tres veces, cada una con 40 cc. de cloruro metilénico.
10 Los extractos cloruro metilénicos reunidos se agitan una vez
con 50 cc. de agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro
y se evapora. El residuo de evaporación se cromatografía so-
bre gel de sílice. La fracción con el valor $R_f = 0,1$ (siste-
ma: cloroformo/acetona 4 : 1) se reúne y se recristaliza en
15 acetonitrilo. El 1,3-di-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-2-
-oxo-tetrahydroimidazol así obtenido funde a 210 - 211°.

Ejemplo 2

20 Análogo al ejemplo 1 se obtienen también los si-
guientes compuestos:

- a) 1-formil-2-oxo-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetra-
hidroimidazol, que después de recristalizar en etoxieta-
nol, funde a 181 - 182°;
- b) 1-propionil-2-oxo-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-te-
25 trahidroimidazol, que después de recristalizar en isopro-
panol funde a 144 - 145°;
- c) 1,3-di-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-2-oxo-tetrahidro-
imidazol del p.f. 211 - 212°;
- d) 1-acetil-2-tioxo-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-te-
30 trahidroimidazol del p.f. 183 - 184° bajo descomposición.

Ejemplo 3

Tabletas conteniendo 250 mg. de sustancia activa se preparan en la forma usual, por ejemplo, con la siguiente composición por tableta:

Composición

| | |
|---|---------|
| 2-oxo-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol | 250 mg. |
| Lactosa | 36 " |
| Fécula de trigo | 100 " |
| Acido silícico coloidal | 16 " |
| Talco | 16 " |
| Estearato de magnesio | 2 " |
| | <hr/> |
| | 420 mg. |

Obtención

2-oxo-2-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz obteniéndose una mezcla pulverulenta. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta obtenerse una masa débilmente plástica. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm. de ancho de malla, se seca y el granulado secado se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se agregan y mezclan la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas con 420 mg. de peso (con muesca de rotura).

Ejemplo 4

Tabletas conteniendo 250 mg. de sustancia activa

se preparan en la forma usual, por ejemplo, con la composición siguiente:

Composición

| | | |
|----|--|---------------|
| 5 | 1,3-di-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-2-oxo-tetrahydroimidazol | 250 mg. |
| | Lactosa | 36 " |
| | Fécula de trigo | 100 " |
| | Acido silícico coloidal | 16 " |
| | Talco | 16 " |
| 10 | Estearato de magnesio | 2 " |
| | | <hr/> 420 mg. |

Obtención

1,3-di-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-2-oxo-tetrahydroimidazol se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz obteniéndose una mezcla pulverulenta. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta obtenerse una masa débilmente plástica.

20 La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm. de ancho de malla, se seca y el granulado secado se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se agregan y mezclan la restante fécula de trigo, el talco y estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas con 25 420 mg. de peso (con muesca de rotura).

N O T A

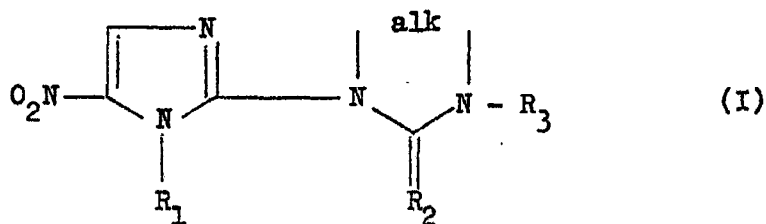
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son

susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También debe hacerse constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con fechas y números que a continuación se relacionan:

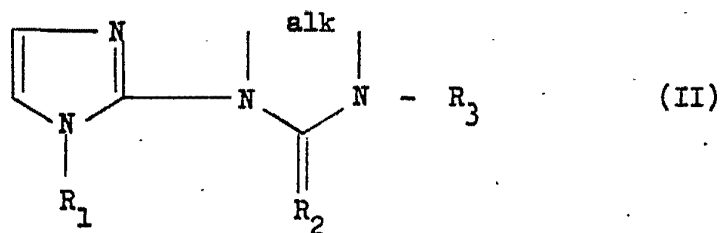
- 3 de Mayo de 1.971, número 6467/71,
- 3 de Noviembre de 1.971, número 15983/71,
- 8 de Febrero de 1.972, número 1808/72 y
- 11 de Abril de 1.972, número 5405/72,

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 LA OBTENCION DE IMIDAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de imidazoles de fórmula I



donde R_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior, R_2 significa oxo ó tioxido, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior ó alcancilo inferior y "alk" significa alquileno inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena alquileno, y sus sales, caracterizado porque se nitra un imidazol de fórmula II

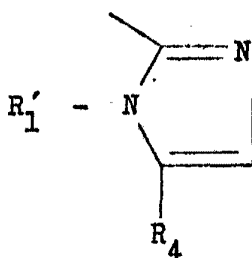


5 donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados de arriba y, si se desea, las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres ó en otras sales ó los compuestos libres obtenidos en sus sales.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración de un compuesto de fórmula II se efectúa con ácido nítrico, con ácido nítrico y un ácido carboxílico, con ácido nítrico y el anhídrido de un ácido carboxílico, con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico, mediante tratamiento térmico y/ó ácido de una sal de adición de ácido nítrico a un compuesto de fórmula II con tetróxido de dinitrógeno ó con compuestos N-nitro adecuados.

15 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde R_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior, R_2 significa oxo ó tioxo, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior, alcancilo inferior ó un grupo 2-imidazolilo de fórmula:

20



donde R₁' es igual a R₁ y R₄ significa hidrógeno, alquilo inferior ó el grupo nitro y "alk" significa alquileo inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena alquileo.

10 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II donde R₁ significa alquilo inferior, R₂ significa oxo, R₃ significa hidrógeno, alcancilo inferior ó un grupo 2-imidazolilo según la reivindicación 1 ó 3, donde R₁' es igual a R₁, R₄ significa el grupo nitro y "alk" significa 1,2-etileno.

15 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplean productos de partida de fórmula II, donde R₁ significa metilo, etilo ó propilo y R₂ significa oxo, R₃ significa formilo, acetilo ó propionilo ó un grupo 2-imidazolilo según la reivindicación 1 ó 2, donde R₁' es igual a R₁, R₄ significa el grupo nitro y alk significa 1,2-etileno.

20

