

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	443.201	
(22)	FECHA DE PUBLICACION	
	4.12.75	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NUMERO 16233/74	(32) FECHA 6.12.1974	(33) PAIS Suiza
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(34) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A23K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 5-NITROIMIDAZOL.		
(71) SOLICITANTE (S) SANDOZ A.G., entidad suiza.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza.		
(72) INVENTOR (ES) Hans Nesvadba y Hellmuth Reinshagen.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) ABOGADO (ES) D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.		

PATENTE DE INVENCION

CASE 900-9113.

3700/RA/HP.

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE  
5-NITROIMIDAZOL

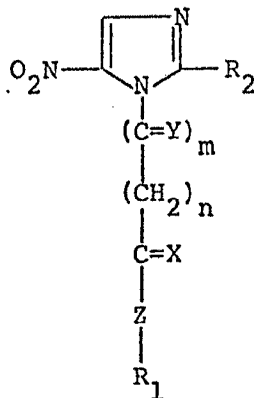
=====

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
BASILEA, Suiza.

=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de 5-nitroimidazol.

Esta invención proporciona en particular un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I,



5

10

15

20

25

30

en donde  $R_1$  significa alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada, no sustituido, monosustituido por fenilo o en donde un solo grupo metilo está reemplazado por un grupo mono-, di- o tri-halógenometilo; fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido por nitro, alquilo o alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo; o adamantilo,

$R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, cada una de

X, Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, significa oxígeno o azufre,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4, y

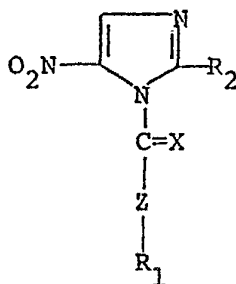
m significa 0 ó 1,

con la condición de que cuando m es 0, cada una de X y Z significa oxígeno, n es 1 a 4 y  $R_2$  es hidrógeno o metilo,

$R_1$  tiene un significado que no sea bencilo o fenilo o alquilo no sustituido.

La expresión "inferior" tal como se usa en la presente Memoria en relación con los radicales alquilo o alcoxi, significa que contienen, p.ej., de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente 1 ó 2, más particularmente 1 átomo de carbono. La expresión "halógeno" significa cloro, bromo, flúor o yodo, preferentemente cloro o bromo.

Compuestos representativos de fórmula I incluyen los compuestos de fórmula Ia,

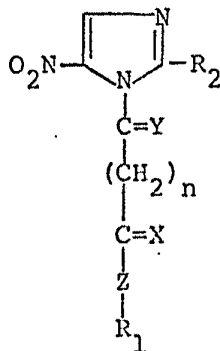


Ia

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ , X y Z tienen los significados previamente indicados.

Los compuestos preferidos de fórmula Ia son aquellos en donde cada una de X y Z significa oxígeno, X significa oxígeno y Z significa azufre, o X significa azufre y Z significa oxígeno.

Otros compuestos representativos de fórmula I incluyen los de fórmula Ib,



Ib

5

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y, Z y n tienen los significados  
previamente indicados,

10

particularmente aquellos en donde cada una de X, Y y Z  
significa oxígeno. En los compuestos de fórmula Ib,  
n preferentemente significa de 1 a 4, con mayor prefer-  
encia de 2 a 4, particularmente 2.

15

Cuando  $R_1$  representa un radical fenilo, tal  
radical puede, como ya se ha indicado, estar mono- o  
polisustituido por los sustituyentes indicados, aunque  
como podrán apreciar los expertos en la materia, pueden  
excluirse ciertas combinaciones de sustituyentes debido  
a consideraciones estéricas. Preferentemente tal radical  
fenilo es no sustituido o sustituido por uno o dos sub-  
stituyentes, preferentemente es no sustituido, o mono-  
sustituido, preferentemente por halógeno, particular-  
mente por cloro.

20

25

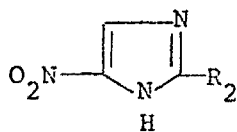
Sin embargo,  $R_1$  significa preferentemente  
un radical alquilo, particularmente un radical alquilo  
de cadena lineal, conteniendo convenientemente de 1 a 12,  
preferentemente de 1 a 6, particularmente 1 ó 2 átomos de

carbono, o un radical alqueno, preferentemente un radical alqueno de cadena lineal, conteniendo convenientemente de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4, particularmente 3 átomos de carbono. Tales radicales pueden ser no sustituidos o sustituidos como ya se ha indicado, pero preferentemente son no sustituidos o contienen un grupo mono-, di- o, preferentemente, tri-halógenometilo, en lugar de un grupo metilo único.

Con mayor preferencia,  $R_1$  significa alquilo de cadena lineal no sustituido de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente metilo o etilo, alqueno de cadena lineal no sustituido de 2 a 4 átomos de carbono, particularmente alilo, o  $\omega$ - $\omega$ - $\omega$ -trihalógeno (particularmente tricloro)alquilo de cadena lineal de 1 a 6, preferentemente de 1 ó 2 átomos de carbono, particularmente 2,2,2-tricloroetilo.

$R_2$  preferentemente significa hidrógeno o metilo.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



II

25

en donde  $R_2$  tiene el significado previamente indicado,



en donde X, Y, n y m tienen los significados  
previamente indicados, y  
ambos símbolos

Hal significan el mismo átomo de halógeno.

5 Los compuestos de fórmula I poseen una activi-  
dad nutritiva y mejoran el aprovechamiento de los alimen-  
tos, particularmente en rumiantes, a concentraciones rela-  
tivamente bajas, y, por lo tanto, su uso está indicado  
como aditivos para alimentos de animales, como puede com-  
10 probarse in vivo mediante la adición de los compuestos a  
alimentos para animales, e in vitro con la ayuda de un  
rumen artificial. En este método, los compuestos pueden  
examinarse en cuanto a su inhibición de la metanogénesis<sup>1</sup>  
y/o su substitución de la formación de ácidos grasos por  
15 la formación de propionato. Se toma jugo de rumen del  
rumen de un rumiante y se filtra a través de gasa a 39°C  
mientras se pasa constantemente CO<sub>2</sub> a través del mismo.  
El jugo se incuba luego junto con el alimento usado por  
el animal, que contiene el compuesto de ensayo. Después de  
20 la incubación, se toman dos muestras del volumen de gas y  
se examinan mediante cromatografía de gas para determinar  
su contenido de metano y dióxido de carbono. Finalmente,  
se examina la fase líquida para determinar su contenido  
de ácidos grasos. La comparación con una muestra que no  
25 contiene el compuesto de ensayo proporciona un parámetro

de actividad. P.ej., una pequeña cantidad, particularmente 200 p.p.m. de los compuestos de fórmula I ya puede causar una reducción de hasta 95 % en la producción de metano. A grados de fermentación comparables, aumenta la producción de ácido propiónico, particularmente a concentraciones más altas de los compuestos de fórmula I.

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como aditivos para alimentos de animales. La concentración indicada de aditivo en el alimento para animales es de 0,1 a 100 mg por kg de alimento.

Para este uso, es decir como adyuvantes de la nutrición, los compuestos de fórmula I también pueden aplicarse en otras formas, p.ej. como tabletas, bolos o cápsulas, o en el agua de beber. Tales formas de dosificación pueden producirse en la forma convencional. La dosificación que se aplique de tal modo dependerá del consumo de alimentos y puede calcularse del alcance de concentración arriba mencionado.

Los compuestos de fórmula I también poseen una actividad amebicida y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes amebicidas, como puede comprobarse in vitro en el ensayo de dilución en series, que implica la determinación de la concentración letal mínima del compuesto de ensayo, p.ej. después de 48 horas de cultivo a 37°C.

La actividad amebicida se determina, p.ej., en un medio de TTY-SB contra amoeba *E. histolytica* cultivada monoxénicamente (L.S.Diamond, *J.Parasit.* 54, 715-719 [1968]) y a concentraciones de, p.ej., 3,1 a 50 µg/cc.

5 La actividad también se confirma in vivo en ratas y hamsters, el criterio para la actividad siendo la evidencia negativa de parásitos en los animales que se tratan peroralmente tres veces después de la infección con una dosificación diaria de, p.ej., 100 mg/kg de compuesto de fórmula I.

10

Para el uso en el tratamiento de la amebiasis, la dosificación diaria adecuada indicada es de 2 a 5 g. aplicada convenientemente en dosis divididas de 500 mg a 2,5 g, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

15

Para este uso, los compuestos pueden mezclarse con los soportes o diluyentes aceptables, usuales, y, facultativamente, con otros excipientes, y pueden aplicarse, p.ej., en forma de tabletas o cápsulas.

20 Los compuestos más preferidos de fórmula I incluyen el éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carboxílico y el éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido 5-nitroimidazol-1-carboxílico.

25

Los Ejemplos siguientes, en los que todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius, ilustran la invención.

5 EJEMPLO 1: Ester bencílico del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carboxílico

Una mezcla de 10 g de 2-metil-5-nitroimidazol con 100 cc de una solución al 50 % de cloroformato de bencilo en tolueno se calienta al reflujo durante 3 horas. Después de enfriar lentamente, la mezcla se filtra con el fin de separar el material inicial no reaccionado, y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se sacude con éter de petróleo (P.E. 40-60°) y los cristales resultantes se separan mediante filtración y se recristalizan de etanol para obtener el compuesto del título, P.F. 110-111°.

15 Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

2. éster etílico del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carboxílico, P.E. 10<sup>-3</sup> 110°;
- 20 3. éster O-fenílico del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carboxílico, P.F. 106-109°;
4. éster alílico del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carboxílico, P.F. 61-64°;


5. éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carboxílico, P.F. 86-88°;
6. éster S-etílico del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carbotioico, P.E.  $10^{-3}$  125°;
- 5 7. éster O-(4-clorofenílico) del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carbotioico, P.F. 102-104°;
8. éster etílico del ácido 5-nitroimidazol-1-carboxílico, P.F. 58-59°;
9. éster alílico del ácido 5-nitroimidazol-1-carboxílico, P.F. 51-53°;
- 10 10. éster metílico del ácido 4-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-4-oxobutírico, P.F. 101-104°;
11. éster metílico del ácido 4-(5-nitro-1-imidazolil)-4-oxobutírico, P.F. 64-66°;
- 15 12. éster 2,2,2-tricloroetílico del ácido 5-nitroimidazolil-1-carboxílico, P.F. 102-104°; y
13. éster S-(1-adamantílico) del ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-carbotioico, P.F. 163-167°.

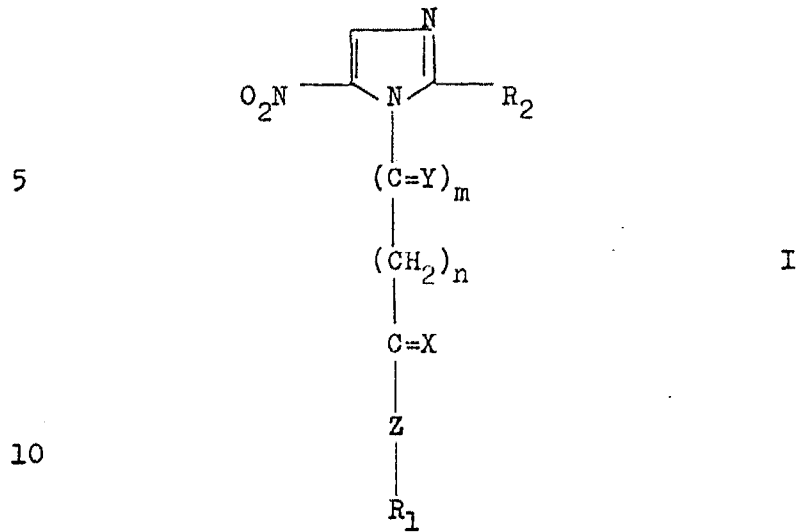
20

25

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza  
5 del invento, así como la manera de realizarlo en  
la práctica, debe hacerse constar que las dis-  
posiciones anteriormente indicadas son suscepti-  
bles de modificaciones de detalle en cuanto no al  
teren su principio fundamental. También se hace  
10 constar que el invento corresponde a una Solici-  
tud de Patente, presentada en Suiza, con fecha  
de 6 de Diciembre de 1.974, bajo el número  
16233/74, acogiéndose por lo tanto a los benefi-  
cios que conceden los Convenios Internacionales  
15 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 5-NITRO  
IMIDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:  
20 1.- Procedimiento para preparar deriva-  
dos de 5-nitroimidazol, de fórmula I:





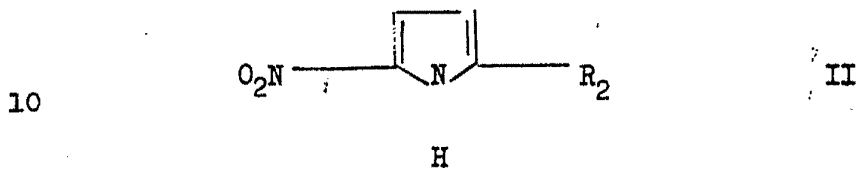
15

20

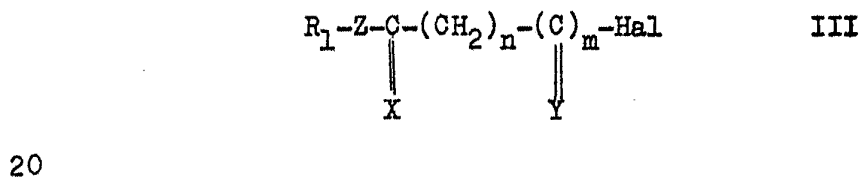
25

en donde  $R_1$  significa alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada, no sustituido, monosustituido por fenilo o en donde un solo grupo metilo está reemplazado por un grupo mono-, di- o tri-halógenometilo; fenilo, no sustituido o mono- o poli- sustituido por nitro, alquilo o alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo; o adamantilo,  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, cada una de X, Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, significa oxígeno o azufre, n significa 0, 1, 2, 3 ó 4, y m significa 0 ó 1, con la condición de

que cuando m es 0, cada una de X y Z significa o  
xígeno, n es 1 a 4 y R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo, R<sub>1</sub>  
tiene un significado que no sea bencilo o fenilo  
o alquilo no sustituido, caracterizado porque  
5 se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



15 en donde R<sub>2</sub> tiene el significado previamente in-  
dicado, con un compuesto de fórmula III,



en donde R<sub>1</sub>, X, Y, Z, m y n, tienen los signifi-  
cados previamente indicados, y Hal significa ha-  
lógeno.

107

2.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERI  
VADOS DE 5-NITROIMIDAZOL, tal y como queda sus  
tancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 15 hojas, es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 MAR. 1977

SANDOZ, A.G.

S. GARCIA ARCE Y COLLEA  
Director L. G. de Farmacia

