

444325
PATENTE DE INVENCION

Lp 530.

Int.	CO7D//A61K
-----------	------------

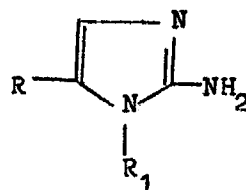
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2-AMINOIMIDAZOL

Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en Via Durando 38, 20158 MILAN, Italia.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar 2-aminoimidazoles de fórmula:



y sus sales, en donde R se elige entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo; alcoxi C_{1-2} - alquilo C_{1-4} , por ejemplo metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 3-etoxibutilo o 3-metoxi-2-butilo; fenilo; fenilo sustituido por uno o dos radicales elegidos entre alquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , cloro, fluor, bromo o nitro, por ejemplo p-tolilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo, p-fluorfenilo, 3,4-diclorofenilo, p-nitrofenilo ó p-bromofenilo; bifenililo; fenilalquilo C_{1-4} , por ejemplo fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo ó 3-fenilbutilo; R_1 puede ser hidrógeno, alquilo C_{1-4} como anteriormente se ha definido o alcoxi C_{1-2} -alquilo C_{1-4} como anteriormente se ha definido.

Ejemplos representativos de las sales son el hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, perclorato, picrato, estifnato, trinitrobenzoato y análogos.

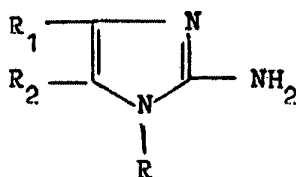
A partir de estas sales, se pueden a su vez, por medio de procedimientos convencionales, los correspondientes compuestos libres de fórmula I.

Los 2-aminoimidazoles son unos intermediarios útiles para la preparación de 2-nitroimidazoles que representan una clase de compuestos que ha sido y todavía es ampliamente investigada tanto desde el punto de vista químico, a causa del nuevo avance sintético (G.C. Lancini y Lazzari, *Experientia*, 21, 83, 1965) como desde el punto de vista farmacológico, debido a sus propiedades antimicrobiales muy interesantes, especialmente con respecto a su notable actividad contra infección experimental por Trichomonas vaginales (G.C. Lancini et al., *J.Med.Chem.*, 12, 775, 1969).

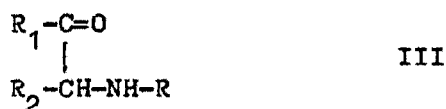
En consecuencia, la presente invención proporció-

na un nuevo y valioso procedimiento químico para la preparación de intermediarios útiles a su vez para la producción de 2-nitroimidazoles, por ejemplo, por el proceso reivindicado en la patente USA No. 3.420.842.

5 En la Patente USA No. 3.450.709 se reivindica un procedimiento para la preparación de 2-aminoimidazoles de fórmula:



10 en la que R, R₁ y R₂ representan hidrógeno o un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo, mientras que R y R₁ no pueden representar simultáneamente hidrógeno. El procedimiento parte de cianamida y un compuesto alfa-aminocarbonilo

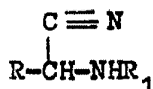


15 que, cuando R₁ es hidrógeno, es justo un alfa-aminoaldehído útil para el proceso de la presente invención.

20 Para la preparación del alfa-aminoaldehído, la Patente USA utiliza la reducción de un alfa-aminoéster con amalgama de sodio, tal y como describe Akabori, Berichte 66, 151, (1933), pero en general los rendimientos son bajos. Más particularmente, y según la Patente USA, tras la reducción del alfa-aminoéster, el alfa-aminoaldehído obtenido, de pobre estabilidad debido a la presencia del grupo amino y aldehído en el mismo compuesto, no es aislado y se hace reaccionar con cianamida en el mismo disolvente en el cual ha tenido lugar
25 la reducción. Sin embargo, incluso aunque la condensación en-

5 tre el alfa-aminoaldehido y la cianamida ocurre satisfac-
toriamente, el hecho de que la reducci3n del alfa-amino3ster
a alfa-aminoaldehido con amalgama de sodio ocurra en rendi-
mientos muy bajos, hace que el procedimiento entero descrito
en la Patente anterior, para la preparaci3n de 2-aminoimida-
zoles, se lleve a cabo igualmente con unos rendimientos glo-
bales muy bajos.

10 Se ha descubierto ahora sorprendentemente que
se obtienen rendimientos mejorados de 2-aminoimidazoles, si
los alfa-aminoaldehidos se preparan por hidrogenaci3n catali-
tica de un alfa-aminonitrilo de f3rmula:



o de una sal de adici3n de 3cido del mismo, en cuya f3rmula
R y R₁ se definen como anteriormente en la f3rmula I.

15 M3s detalladamente, el procedimiento de esta
invenci3n consiste en hidrogenar, a una temperatura adecuada
y a baja presi3n, el alfa-aminonitrilo de f3rmula IV, en
una soluci3n en agua de un 3cido mineral fuerte, utilizando
como catalizador un metal del grupo 8^o de la Tabla Peri3dica
de elementos adsorbido sobre un soporte convencional.

20 Cuando se adsorbe la cantidad te3rica de hidr3-
geno, el catalizador se filtra y a la soluci3n resultante
se a3ade cianamida en al menos una proporci3n molar, pero
con preferencia en exceso con respecto al alfa-aminonitrilo
de partida.

25

El 2-aminoimidazol resultante se puede aislar

entonces como se ha descrito en la citada Patente USA No. 3.450.709, o según procedimientos más adelante descritos.

Los rendimientos son en general muy satisfactorios, oscilando entre 80 y 85 % y aún más con respecto al alfa-aminonitrilo de partida.

El hecho de que los alfa-aminonitrilos puedan ser hidrogenados para producir alfa-aminoaldehidos, en elevados rendimientos, constituye una enseñanza totalmente nueva. P.N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Acad. Press, Londres, 1967, páginas 213 y 214, citando varios autores, indica que la hidrogenación catalítica de alfa-aminonitrilos causa generalmente una hidrogenolisis extensiva, a menos que el grupo amino lleve un sustituyente acilo, y que la hidrogenación en anhídrido acético sobre óxido de platino proporciona el compuesto alfa,beta-diacetamido. Rylander establece adicionalmente que las reducciones a baja presión de alfa-aminonitrilos insustituídos, en cloruro de hidrógeno alcohólico sobre óxido de platino, proporciona diaminas, mientras que la misma reducción no parece ser aplicable a alfa-aminonitrilos en los cuales el grupo amino está sustituido. Adicionalmente, Rylander establece que la reducción de alfa-aminonitrilos sobre esponja de paladio en cloruro de hidrógeno alcohólico, utilizando grandes catalizadores de catalizador, manteniendo la solución siempre ácido y trabajando tan rápidamente como sea posible, conduce todavía a las diaminas. Por lo tanto, no se ha descrito ningún método sintético útil para preparar alfa-aminoaldehidos a partir de alfa-aminonitrilos.

En consecuencia, otro objeto de esta invención consiste en proporcionar un nuevo y valioso procedimiento para

la preparación de alfa-aminoaldehidos a partir de alfa-amino-nitrilos. En particular, la invención proporciona un nuevo y valioso procedimiento para preparar alfa-aminoaldehidos de fórmula:

5



a partir de alfa-aminonitrilos de fórmula



en donde R y R₁ se definen como anteriormente.

10

Como más arriba se ha indicado, la hidrogenación se efectúa a baja presión utilizando un metal del grupo 8^o como catalizador. Si bien practicamente la totalidad de los elementos del grupo 8^o pueden proporcionar resultados útiles, se ha encontrado más conveniente utilizar el paladio y, en un grado menor, platino, rutenio, rodio, osmio e iridio, adsorbidos sobre cualquiera de los soportes comunes, tal como carbón vegetal. La temperatura de hidrogenación no es crítica y normalmente es interdependiente del tiempo de reacción. Una gama de temperatura entre 0 y 100°C aproximadamente ha resultado ser adecuada, siendo el tiempo total requerido para la hidrogenación completa del orden de 2 a 24 horas, preferiblemente de 8 a 15 horas.

15

20

La acidez fuerte necesaria para la hidrogenación, se imparte al medio por ácidos minerales acuosos, preferiblemente ácido clorhídrico, en una concentración de 10 % o más.

25

Cuando el medio ha adsorbido la cantidad teórica

de hidrógeno y una vez filtrado el catalizador, la solución se encuentra lista para la adición de cianamida al objeto de llevar a cabo la segunda etapa de reacción.

La cianamida se añade normalmente en exceso con respecto a la cantidad calculada para un rendimiento del 100 % del alfa-aminonitrilo de partida, sin embargo, es posible también determinar la concentración del alfa-aminoaldehído realmente formado o de la sal de adición de ácido correspondiente en la solución acídica, con el fin de lograr los rendimientos de la etapa reductiva anteriormente descrita: estos rendimientos son generalmente superiores al 90 %. Para esta finalidad, a una muestra de la solución (10 ml) se añaden 25 ml de una solución acuosa al 7 % de hidrocloreuro de hidroxilamina y 50 ml de agua y la mezcla resultante se agita vigorosamente y se deja reposar durante 1 hora. Tras lo cual, la acidez se valora utilizando una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y azul de bromofenol como indicador o, preferiblemente, determinando potenciométricamente el punto final a un intervalo de pH de 2-3. Por separado se valora otra muestra de 10 ml de la mezcla del mismo modo, pero sin la adición de hidrocloreuro de hidroxilamina. A continuación, se calcula la concentración de alfa-aminoaldehído en la mezcla utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{g/100 ml} = (A-B) \cdot 10 \cdot \frac{\text{P.M.}}{1000}$$

en donde A es el número de ml de hidróxido sódico 1N utilizados para valorar la muestra en ensayo, B es el número de ml de hidróxido sódico 1N utilizados para la valoración testigo y P.M. es el peso molecular del alfa-aminoaldehído realmente

formado o de la correspondiente sal de adición de ácido.

Sin embargo, si se desea, el alfa-aminoaldehído se puede aislar y caracterizar como un derivado funcional, por ejemplo, como un acetal, tioacetal, como un producto de adición con bisulfito sódico, o mediante su transformación en la correspondiente hidrazona o hidrazona sustituida en el átomo de nitrógeno de la mitad hidrazina.

La etapa de reacción final se efectúa, como anteriormente se ha indicado, añadiendo por lo menos una proporción molar, pero con preferencia un exceso de cianamida, a la solución de alfa-aminoaldehído. Para esta finalidad, se añaden de 1 a 3 equivalentes molares de cianamida, calculado sobre el alfa-aminonitrilo de partida, a la solución, a 0°C aproximadamente, la cual se ajusta entonces a un pH entre 4 y 7 por adición de un hidróxido o carbonato de metal alcalino, y la mezcla se calienta a una temperatura de 50-100°C durante 0,5 a 1,5 horas aproximadamente. Después de enfriar, la solución acuosa se lleva a un pH de 1 aproximadamente por medio de ácidos minerales concentrados, con preferencia ácido clorhídrico y se extracta con un disolvente orgánico que muestra una solubilidad limitada con agua, tal como, por ejemplo, un alcohol C₃₋₆. A partir de esta solución orgánica, se precipita el 2-aminoimidazol de fórmula I, como una sal, por tratamiento con un ácido predeterminado, según procedimientos convencionales, o por adición de disolventes tales como, por ejemplo, acetona, acetato de etilo o mezclas de ambos, en los cuales la sal de 2-aminoimidazol, contenida en la solución anterior, no muestra prácticamente solubilidad alguna. Alternativamente, la solución acuosa se puede llevar a sequedad

in vacuo y el residuo obtenido absorberse con un alcohol C₁₋₄ anhidro. Después de filtrar cualquier insoluble, el 2-aminoimidazol de fórmula I se precipita como una sal por tratamiento con un ácido predeterminado, según los métodos convencionales.

5 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar mejor el procedimiento de la presente invención.

EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 2-amino-5-(2-metoxietil)-1-metilimidazol

10 Se hidrogenan 397 g (3,1 moles) de 4-metoxi-2-metilamino-butironitrilo en 2.500 ml de una solución acuosa al 20 % p/v de cloruro de hidrógeno, a una temperatura de unos 30°C, sobre paladio-carbón vegetal al 10 % como catalizador de hidrogenación, durante 8 horas aproximadamente. Después de este tiempo, se consumen 67,1 l de hidrógeno (calculado a 15 temperatura ambiente y presión atmosférica) correspondiente a un 95,5 % de la teoría, y 6,08 moles de ácido clorhídrico, correspondiente a un 98 % de la teoría. La mezcla de reacción se filtra del catalizador y el filtrado se ajusta a un pH de 4,5 por adición de carbonato sódico, añadiendo entonces 367 g 20 (8,73 moles) de cianamida. La mezcla resultante se calienta a unos 60°C durante 1 hora aproximadamente para completar la reacción y, después de enfriar, se lleva a pH 1 por medio de ácido clorhídrico concentrado y se extracta a continuación con 2.200 ml de butanol. Después de añadir una mezcla de 25 5.000 ml de acetato de etilo y 1.500 ml de acetona a la solución butanólica, precipita el compuesto del título que se recupera por filtración. Rendimiento 478 g (80,5 %). P.f. 120-122°C (en butanol/acetato de etilo/acetona).

30 Se puede obtener una modificación halotrópica que funde a 58-60°C por evaporación hasta sequedad de la mezcla

de reacción, absorbiendo el residuo con metanol, filtrando cualquier insoluble y añadiendo ácido clorhídrico concentrado a la solución metanólica.

5 El rendimiento de la etapa reductiva ha sido calculado por el procedimiento operativo descrito en la página 7 utilizando 35,6 ml de hidróxido sódico 1N para la valoración de la muestra tratada con hidrocloreuro de hidroxilamina y 24,4 ml para la valoración testigo. El cálculo simple proporciona un rendimiento de aproximadamente 90 % con respecto al 4-metoxi-2-metilamino-butironitrilo de partida.

10

EJEMPLO 2

Picrato de 2-amino-5-isopropil-1-metilimidazol

Operando como se ha descrito en el ejemplo anterior, se hidrogenan 400 g (4,04 moles) de 3-metil-2-metilamino-butironitrilo y el producto de hidrogenación se hace reaccionar con 418 g (9,96 moles) de cianamida. La mezcla de reacción se lleva a pH 1 y se extracta con butanol como en el ejemplo anterior. El compuesto del título se precipita de la solución butanólica por adición de una solución de 800 g de ácido pícrico en 8.000 ml de agua a unos 100°C. Rendimiento 1.130 g (82,5 %); p.f. 211-214°C (en agua).

15

20

El 3-metil-2-metilaminobutiraldehído intermedio ha sido aislado como el correspondiente hidrocloreuro de 2,4-dinitrofenilhidrazona que funde a 228-230°C (con descomposición).

25

EJEMPLO 3

Hidrocloreuro de 2-amino-1,5-dimetil-imidazol

Operando como se ha descrito en el ejemplo 1, se hidrogenan 185 g (2,2 moles) de 2-metilamino-propionitrilo y el producto de hidrogenación se hace reaccionar con 285,5 g

30

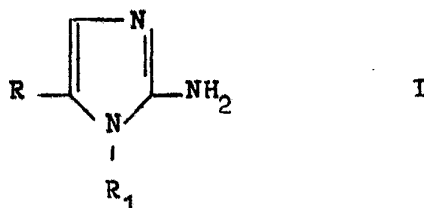
(6,1 moles) de cianamida. La mezcla de reacción se lleva a se-
quedad y el residuo se extracta con 3.000 ml de etanol. Tras
enfriar y burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso en la solu-
ción metanólica, precipita el compuesto del título. Rendimien-
to 257 g (82 %); p.f. 267°C (en metanol).

N O T A

=====

Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, 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 al-
teren su principio fundamental. También se hace constar que
el invento corresponde a una solicitud de patente presentada
en Italia con el nº 01683/75 de 15 de enero de 1.975; aco-
giéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Conve-
nios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
esencia del referido invento por lo que se solicita Patente
de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO
PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2-AMINOIMIDAZOL; caracterizándose
por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de
2-aminoimidazol, de fórmula



y sus sales, en donde R se elige entre hidrógeno, alquilo
C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₄, fenilo, fenilo sustituido,
bifenililo y fenilalquilo C₁₋₄; R₁ puede ser hidrógeno, alqui-

lo C₁₋₄ ó alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₄; caracterizado porque comprende hidrogenar catalíticamente una proporción molar de un alfa-aminonitrilo de fórmula



5 o una sal de adición de ácido del mismo, en donde R y R₁ se definen como anteriormente, en presencia de un metal del octavo grupo de la tabla periódica de elementos, adsorbido sobre un soporte convencional, como catalizador de hidrogenación, a una temperatura que oscila entre 0°C y 100°C aproximadamente, a baja presión, en una solución en agua de un ácido mineral fuerte, durante 2 a 24 horas aproximadamente; añadir a continuación un exceso molar de cianamida sobre el compuesto de
10 fórmula IV; y calentar la mezcla resultante a una temperatura que oscila entre 5 y 100°C aproximadamente, durante 0,5 a 1,5
15 horas aproximadamente.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación es 10% de paladio sobre carbón vegetal.

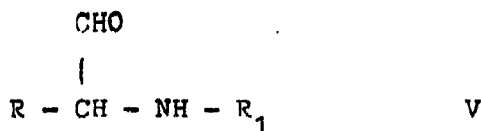
20 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de hidrogenación se efectúa durante un tiempo que oscila entre 8 y 15 horas aproximadamente.

25 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la presión es la atmosférica aproximadamente.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean de 1 a 3 moles aproximadamente de cianamida por cada equivalente molar de alfa-aminonitrilo de fórmula IV.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la síntesis se interrumpe tras la hidrogenación catalítica, aislándose un alfa-aminoaldehido de fórmula

5



en la que R y R₁ se definen como anteriormente, como un derivado funcional del grupo carbonilo.

10

7.- Procedimiento para preparar derivados de 2-aminoimidazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 ENE 1964

Madrid,

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

J. GONZÁLEZ AGUIRRE Y RUBEN
P. e. Firmados L. Gorta Forastada