



| | | | |
|-------|----|-----------------------|-------|
| 10 ES | 11 | NUMERO | 10 A1 |
| | 21 | 446674 | |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION | |

RAN 4463/11

PATENTE DE INVENCION

| | | | |
|---|---|---|---------------------------|
| 50 PRIORIDADES: 51 NUMERO 4291/75 826/76 | | 52 FECHA 4 Abril 1975 23 Enero 1976 | 53 PAIS Suiza Suiza |
| 47 FECHA DE SOLICITUD 22 JUN 1977 | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/AG1K | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(2-HIDROXI-2-PROPILO-5-METIL-5-NITROIMIDAZOL" | | | |
| 71 SOLICITANTE (S) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S. A. | | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE BASILEA (Suiza) | | | |
| 72 INVENTOR (ES) Werner Hofheinz | | | |
| 73 TITULAR (ES) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S. A. | | | |
| 74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial. | | | |

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol.

5. El 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol es un compuesto conocido que posee valiosa actividad quimioterapéutica y que puede utilizarse, entre otros, en la medicina humana, especialmente para el tratamiento de tricomoniasis y amibiasis. El procedimiento anteriormente conocido para la preparación de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol, que se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 3.652.579, es, no obstante, prolongado y, por tanto ineficaz para la producción de grandes cantidades.
- 10.
15. Ahora se ha descubierto, de conformidad con el presente invento, que el 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol puede prepararse con buen rendimiento y en una sola etapa sometiendo el 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol, un compuesto conocido y fácilmente accesible, a una autooxidación catalizada por base.
- 20.

El presente invento se basa en el descubrimiento precedente y, por tanto, se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol, cuyo procedimiento comprende someter 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol a una autooxidación catalizada por base.

25.

El presente procedimiento se lleva a cabo, convenientemente, en un medio que está constituido, predominantemente, por un disolvente aprótico dipolar (por

ejemplo, hexametapol, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetoxietano o dimetilsulfóxido, de preferencia en hexametapol o dimetilformamida) a una temperatura comprendida entre unos 50°C y unos -25°C, de preferencia entre 0°C y -25°C o, cuando se utiliza hexametapol en calidad de disolvente, entre -15°C y -25°C. Sin embargo, el procedimiento puede llevarse a cabo, en principio, a una temperatura superior o inferior a esta gama, dependiendo fundamentalmente la temperatura particular del medio que se elija. Por lo general el rendimiento de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol aumenta con el descenso de la temperatura.

En calidad de agente oxidante se utiliza, convenientemente, oxígeno puro o aire, que se conduce a través de la mezcla.

La autooxidación catalizada por base se lleva a cabo en presencia de una base fuerte tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico), un alcoholato de metal alcalino (por ejemplo metilato sódico, etilato sódico, amilato terciario sódico o butilato terciario potásico) o amida sódica. La base puede adicionarse tal cual (por ejemplo hidróxido potásico en forma de polvo) o en un disolvente apropiado. Los disolventes apropiados incluyen agua, alcoholes inferiores (por ejemplo butanol terciario), éteres (por ejemplo éter dietílico o dimetoxietano), hidrocarburos, de preferencia hidrocarburos aromáticos (por ejemplo tolueno) y amoníaco líquido. Se utiliza, convenientemente, de 0,1 a 2 moles de base por mol de

1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol. También es posible el empleo de cantidades mayores o menores de base, pero ello no ofrece mejoras con respecto al rendimiento del 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol deseado.

5. En un procedimiento preferido la base no se adiciona de una vez sino en porciones sucesivas.

- Si bien no es absolutamente necesario es deseable la presencia de un agente de reducción apropiado para reducir el hidroperóxido intermediariamente formado al alcohol deseado con el fin de obtener rendimientos óptimos. Los agentes de reducción apropiados incluyen, por ejemplo, fosfitos, fosfinas, sulfuros, etc. Un agente de reducción especialmente apropiado es la trietilfosfita. Se utiliza, convenientemente, alrededor de 0,5-1,5 equivalentes del agente de reducción, de preferencia de 1,0-1,3.
- 10.
- 15.

- El presente procedimiento proporciona, bajo condiciones óptimas, rendimientos brutos de hasta el 90% o más de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol.
20. La elaboración final de la mezcla obtenida después de la autooxidación puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante cromatografía, recristalización o sublimación.

EJEMPLO 1

25. Se adicionaron 11,2 cc de trietilfosfito y 5 cc de una solución al 47,5 % de hidróxido potásico a una solución de 8,5 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol en 50 cc de hexametapol, mientras se refrigeraba en un baño de hielo. A continuación se agitó vigorosamente.

- te la solución durante 12 horas a la temperatura del ambiente y durante 6 horas a 40°C al tiempo que pasaba oxígeno seco a través de la solución. Luego se vertió la mezcla en una mezcla de 250 cc de agua helada y 60 cc de ácido clorhídrico 1-N y se extrajo la solución acuosa por tres veces con 150 cc de éter cada vez. Se lavaron los extractos etéreos combinados con una pequeña cantidad de agua y se evaporaron sobre un evaporador giratorio. Con la adición de 50 cc de agua cristalizaron 2,8 g de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol de punto de fusión 106°C-108°C. Con la concentración de las aguas madres se obtuvo 0,5 g más (punto de fusión 105°C-108°C). El rendimiento total fué de 3,3 g (35,7%).

EJEMPLO 2

15. Se adicionaron 11,2 cc de trietilfosfito y 6 g de hidróxido potásico en polvo a una solución de 8,5 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol en 40 cc de hexametapol al tiempo que se enfriaba en un baño de hielo. Mientras que la solución se enfriaba adicionalmente con hielo se hizo pasar oxígeno a través de la solución con vigorosa agitación. Al cabo de 2,5 horas se adicionaron 6,1 cc de ácido acético glacial y luego se vertió la mezcla en 600 cc de agua y se extrajo cuatro veces con 150 cc de éter cada vez. Se lavaron los extractos etéreos con una pequeña cantidad de agua, se evaporaron en un evaporador giratorio y, por último, se secaron a 85°C /0,5 Torr. El residuo se cristalizó en 15 cc de éter isopropílico. Se obtuvieron 2,0 g de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol de punto de fusión 102°C-

107°C. El rendimiento fué del 21,6%.

EJEMPLO 3

5. Se adicionaron 45 cc de una solución 2,25-N de amilato terciario sódico en tolueno y 11,2 cc de trietilfosfito a una solución, enfriada a -15°C, de 8,5 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol en 85 cc de dimetilformamida. Al tiempo que se agitaba vigorosamente se hizo pasar a través de esta mezcla, durante 6 horas y a una temperatura de -10°C a -15°C, una fuerte corriente de oxígeno. Luego se neutralizó la mezcla mediante la adición de 45 cc de ácido clorhídrico 2-N y se concentró en un evaporador giratorio a 50°C/12 Torr. Se recogió el residuo en 250 cc de agua y se extrajo la solución acuosa por tres veces con 250 cc de diclorometano cada vez.
10. Se lavaron los extractos diclorometánicos combinados con una pequeña cantidad de agua y se concentraron hasta sequedad. Se recogió luego el residuo en acetato de etilo y se cromatografió sobre 600 g de gel de sílice con acetato de etilo. Después de la evaporación del disolvente en un evaporador giratorio y cristalización en éter isopropílico, se obtuvieron 2,2 g de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol de punto de fusión 106°-108°C. El rendimiento fué del 23,8%.

EJEMPLO 4

25. Se disolvieron 22,3 g de potasio en 450 cc de butanol terciario con vigorosa agitación y calentado hasta reflujo. Después de la adición de 300 cc de dimetilformamida se enfrió la mezcla hasta -15°C y se trató con una solución de 42,5 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitro-

- imidazol en 60 cc de trietilfosfito y 150 cc de dimetilformamida. Se hizo pasar a través de la mezcla oxígeno seco durante 5 horas a -15°C y con agitación vigorosa. Luego se vertió la mezcla en una mezcla de 1 litro y medio de agua helada y 50 cc de ácido clorhídrico al 36% y se extrajo por seis veces con 400 cc de éter cada vez. Se lavaron los extractos etéreos combinados por dos veces con 250 cc de agua cada vez y se evaporaron. Del residuo se obtuvieron, después de cristalización de 150 cc de agua, 15,6 g de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol de punto de fusión 105°C - 108°C . La elaboración final de las aguas madres dió otros 8,6 g de punto de fusión 103°C - 106°C (a partir de éter isopropílico). El rendimiento total fué del 52%.

15.

EJEMPLO 5

- Se disolvieron 21,5 g de potasio en 450 cc de butanol terciario con vigorosa agitación y calentado hasta reflujo. Se adicionaron a la solución enfriada 300 cc de hexametapol. Luego se enfrió la mezcla hasta -25°C , se adicionó una solución de 42,5 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol en 60 cc de trietilfosfito y 150 cc de hexametapol y se hizo pasar oxígeno seco a través de la mezcla durante 5 horas a una temperatura comprendida entre -20°C y -25°C con vigorosa agitación. Se vertió la mezcla en una mezcla de 1 litro y medio de agua helada y 47 cc de ácido clorhídrico al 36% y se extrajo por seis veces con 400 cc de éter cada vez. Se lavaron los extractos etéreos combinados por dos veces con 250 cc de agua cada vez y se evaporaron. Después de la adición

- de 300 cc de agua cristalizó del residuo 30,2 g de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol de punto de fusión 106^o-108^oC. De las aguas madres se obtuvieron, por último, otros 4,2 g de punto de fusión 102^o-105^oC (a partir de agua). El rendimiento total fué del 74%.
- 5.

EJEMPLO 6

- Se adicionaron 100 cc de trietilfosfito y 6,8 kg de etilato sódico a una solución pre-enfriada a -10^oC, de 85 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol en 500 cc de dimetilformamida. Al tiempo que se enfriaba adicionalmente la solución con un baño de hielo/cloruro sódico, se hizo pasar oxígeno seco a través de la solución con vigorosa agitación. Con ello la solución se calentó a una temperatura comprendida entre +5^oC y +8^oC. Se mantuvo esta temperatura durante toda la duración de la reacción por medio del enfriamiento correspondiente. Con intervalos de media hora se adicionaron a la mezcla partes alicuotas de 6,8 g de etilato sódico. Al cabo de 4 horas y media y después de la adición de un total de 61,2 g de etilato sódico se vertió la solución, que ya no tenía color oscuro, en 3 litros de agua y se extrajo cuatro veces con 1 litro de acetato de etilo cada vez. Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se lavaron dos veces con 0,15 litros de agua cada vez y se evaporaron. Del residuo se obtuvieron, después de cristalización en 400 cc de éter isopropílico, 64,4 g de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol de punto de fusión 107^o-108^oC. El rendimiento fué del 69,6 %.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 7

- Se disolvieron 2,3 g de sodio en 200 cc de amoníaco líquido a los que se había adicionado previamente una punta de espátula de cloruro férrico. A la suspensión de amida sódica resultante se adicionó una solución de
5. 8,5 g de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol y 11 cc de tricetilfosfito en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto y se hizo pasar una fuerte corriente de oxígeno a través de la mezcla bien agitada durante 1 hora. Luego se adicionaron 10 cc de etanol y se dejó que se separara por evaporación el amoníaco. Se vertió el residuo en 400 cc de
10. agua, se acidificó con ácido clorhídrico 3-N y se extrajo cuatro veces con 150 cc de acetato de etilo cada vez. Se lavaron los extractos de acetato de etilo combinados con una pequeña cantidad de agua y se evaporaron. Se obtuvo un residuo sólido con un peso de 7,3 g y constituido por una mezcla 1:1 de 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol y 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol.
- 15.

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suizas núms. 4291/75 del 4 de mayo de 1975 y 826/76 del 23 de enero de 1976.

25. 1.- Un procedimiento para la preparación de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol, caracterizado porque se somete 1-metil-2-isopropil-5-nitroimidazol a una autooxidación catalizada por base.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la autooxidación

se lleva a cabo en un medio que está constituido, predominantemente, por disolvente aprótico dipolar.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se utiliza de 5. 0,1 a 2 equivalentes de una base relativamente fuerte.

4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 inclusives, caracterizado porque la autooxidación se lleva a cabo utilizando aire u oxígeno puro.

10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusives, caracterizado porque la autooxidación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y -25°C.

15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 inclusives, caracterizado porque la autooxidación se lleva a cabo en presencia de un agente reductor que reduce el hidróperóxido intermediariamente formado al alcohol.

20. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque en calidad de agente reductor se utiliza trietilfosfito.

8.- Un procedimiento para la preparación de 2-(2-hidroxi-2-propil)-1-metil-5-nitroimidazol.

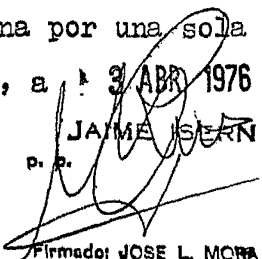
25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 ABR 1976

p.a.

JAIMES

p. p.



Firmado: JOSE L. MORA