

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	449589	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	6-7-76		

P.- 63.437

PATENTE DE INVENCION

20	PRIORIDADES:	22	FECHA	23	PAIS
	21	NUMERO			
	P 25 31 303.5		12-7-75		Rep. Fed. Alemana
	P 26 05 222.2		11-2-76		" " "

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/AG1K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-METIL-2-(FENIL-OXIMETIL)-5-NITRO-IMIDAZOLES".

71	SOLICITANTE (ES)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Erhardt Winkelmann y Dr. Wolfgang Raether.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

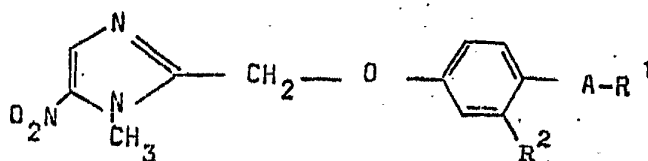
5

El 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitro-imidazol
(Metronidazol) es utilizado para combatir enfermedades
protozoarias, tales como tricomoniasis y amebiasis.

10

Objeto del invento son 1-metil-2-(fenil-oxime-
til)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I

15



20

en donde A significa un átomo de azufre o un grupo sulfó-
xido (-SO-), R¹ significa un grupo metilo o etilo y R²
significa hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halóge-
no.

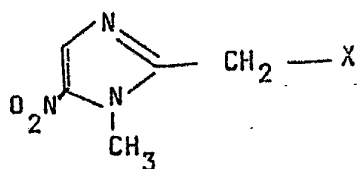
25

Objeto del invento son además modos de procedi-
miento para la preparación de 1-metil-2-(fenil-oximetil)

-5-nitro-imidazoles de la fórmula I, los cuales están ca
racterizados porque

a) nitroimidazoles de la fórmula II

5

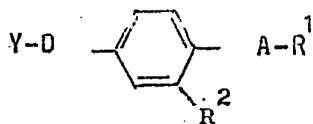


(II)

10

en donde X significa un átomo de halógeno, tal como flúor,
cloro, bromo o yodo, o un grupo aciloxi, tal como acetoxi,
propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi, toluoiloxi, nitroben
zoiloxi, o un grupo arilsulfoniloxi, tal como bencenosul-
foniloxi, toluenosulfoniloxi, nitrobencenosulfoniloxi, se
hacen reaccionar con fenoles o con sus sales de metales
alcalinos o de amonio de la fórmula III

20



(III)

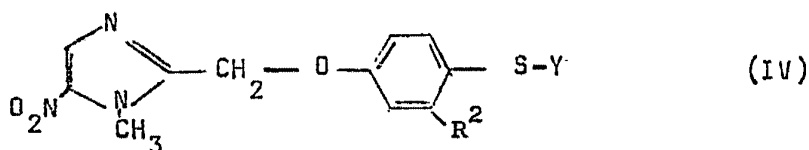
25

en donde Y significa hidrógeno, un metal alcalino, especialmente sodio o potasio, o amonio, y A, R¹ y R² tienen los significados indicados; o

b) se someten a alcoholación nitroimidazoles de la fórmula IV

5

10



donde Y y R² tienen los significados indicados, y eventualmente se oxida el compuesto sulfídico de la fórmula I, obtenido de este modo, para formar un sulfóxido.

15

Como sustancias de partida de la fórmula II entran en consideración, por ejemplo, 1-metil-2-cloro-, -2-bromo-, -2-yodo-metil-5-nitro-imidazoles, 1-metil-2-acetiloxi-, -2-benzoiloxi-, -2-(4-nitrobenzoiloxi)-, -2-(4-toluenosulfoniloxi)-metil-5-nitro-imidazoles.

20

Las sustancias de partida de la fórmula II pueden ser preparadas de acuerdo con la DUS 1.595.929 por reacción de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitro-imidazol (véase DUS 1.470.102) con halogenuros de tionilo o por reac-

25

ción con halogenuros o anhídridos de acetilo, benzoilo, 4-nitrobenzoilo ó 4-toluenosulfonilo.

5 Como sustancias de partida de la fórmula III entran en consideración, por ejemplo, 4-metil- y 4-etil-mercaptofenoles, 4-metil- y 4-etil-sulfinil-fenoles, 3-metil-, 3-fluoro-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-yodo-4-metil-, 4-etil-mercaptofenoles, 3-metil-, 3-fluoro-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-yodo-4-metil-^ó 4-etil-sulfinil-fenoles.

10 En lugar de los fenoles libres pueden utilizarse también sus sales de metales alcalinos o sus sales de amonio.

Las sustancias de partida de la fórmula III pueden ser preparadas por reacción de 4-mercaptofenol con sustituyentes correspondientes en posición 3 con un equivalente molar de sulfato de dialcoholo en presencia de un equivalente molar de álcali. En calidad de sulfatos de dialcoholo entran en consideración los sulfatos de dimetilo y dietilo.

20 Los alcohol-sulfinil-fenoles son preparados a partir de los alcohol-mercaptofenoles por acción de un equivalente molar de un agente oxidante. En calidad de agente oxidante entran en consideración, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o perácidos tales como por ejemplo ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido meta-cloroperbenzónico, así como ácido nítrico o ácido crómico.

25 Como sustancias de partida de la fórmula IV entran en consideración 1-metil-2-(4-mercaptofenil-oximetil)-5-ni-

tro-imidazol, 1-metil-2-(3-metil-4-mercaptofenil-oximetil)-
5-nitro-imidazol, 1-metil-2-(3-fluoro-4-mercaptofenil-oxi-
metil)-5-nitro-imidazol, 1-metil-2-(3-cloro-4-mercaptofenil-
oximetil)-5-nitro-imidazol, 1-metil-2-(3-bromo-4-mercapto-
5 fenil-oximetil)-5-nitro-imidazol, 1-metil-2-(3-yodo-4-
mercaptofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol o una de sus
sales de metal alcalino. Dado que los compuestos de mercapto
se oxidan facilmente en el aire para formar los disulfidos,
se evita aislarlos pero se alcoholila el compuesto de mer-
10 capto en statu nascendi para formar el producto final de la
fórmula I. Se obtiene éste producto por hidrólisis del 1-
metil-2-(4-tiocianatofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol corr-
espondiente por medio de ácido sulfúrico concentrado a
la temperatura ambiente bajo un atmósfero de nitrógeno
15 en presencia de un agente de alcoholización, por ejemplo el
sulfato de dimetilo. Se obtiene el 1-metil-2-(4-tiocianato-
fenil-oximetil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 140°C)
y sus productos de sustitución en R² por reacción de un
compuesto de la fórmula II con 4-tiocianatofenol.

20 Las variantes a) y b) del procedimiento de pre-
paración se llevan a cabo convenientemente con cantida-
des equimolares de las correspondientes sustancias de
partida, ventajosamente en un disolvente o agente de re-
parto en el caso a).

25

La variante b) del procedimiento de preparación se puede llevar a cabo también sin disolvente ni agente de reparto. En tal caso el agente de alcoholación que se utiliza como participante en la reacción, empleado en un exceso sirve como medio de reacción.

Para las reacciones de acuerdo con la variante de procedimiento a) entran en consideración preferiblemente disolventes polares, tales como por ejemplo alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, cetonas, tales acetona, dietilcetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, hexametiltriamida de ácido fosfórico o dimetilsulfóxido, y bases heterocíclicas, tales como piridina, picolina o quinoleína.

En el caso de utilizarse los fenoles libres de la fórmula III se aconseja emplear un agente fijador de ácidos. En calidad de agentes fijadores de ácidos entran en consideración, por ejemplo, bases tales como trietilamina o piridina, así como carbonatos y bicarbonatos, hidróxidos y alcóxidos, tales como por ejemplo metóxidos, etóxidos o butóxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos.

Las temperaturas de reacción para la variante de procedimiento a) se encuentran entre 0 y 80°C; de mo

do ventajoso, la reacción se realiza a la temperatura ambiente. Los tiempos de reacción son desde unos pocos minutos hasta de algunas horas.

5 Para las reacciones según la variante de procedimiento b), las temperaturas de alcoholación son de 20 a 80°C, preferiblemente de 20 a 60°C. Los tiempos de reacción son de cuatro hasta dieciocho horas.

10 En calidad de agentes de alcoholación entran en consideración, por ejemplo, halogenuros de metilo o de etilo, especialmente yoduros de metilo o de etilo, sulfatos de dimetilo o de dietilo, así como ésteres de ácidos arilsulfónicos especialmente los ésteres metílico o etílico de ácido 4-toluenosulfónico.

15 Los sulfuros de la fórmula I (A = -S-), obtenidos de acuerdo con las variantes de procedimiento a) y b) que se han descrito, pueden ser transformados por oxidación en correspondientes sulfóxidos (A = -SO-). La oxidación se lleva a cabo convenientemente por acción de un equivalente molar de un agente oxidante. En calidad de
20 agente oxidante entran en consideración, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o per-ácidos, tales como por ejemplo ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido meta-cloroperbenzoico, así como ácido nítrico o ácido crómico. La reacción de oxidación se lleva a cabo en general a temperaturas
25

entre 0 y 30°C.

El aislamiento de los productos del procedimiento se efectúa de acuerdo con métodos usuales, por separación por destilación del disolvente utilizado o por dilución con agua de la solución de reacción. Eventualmente puede efectuarse una purificación por recristalización en un disolvente apropiado o en una mezcla de disolventes apropiados.

Los nuevos 1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-
-imidazoles de la fórmula I de acuerdo con el invento son apropiados para combatir enfermedades protozoarias en hombres y en animales, tal como son provocadas, por ejemplo, por infecciones con *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*. Además, son activos contra bacterias y hongos.

Los nuevos productos del procedimiento pueden ser administrados por vía oral o por vía local. La administración por vía oral se efectúa usualmente en forma de tabletas o cápsulas, que por cada dosis diaria contienen aproximadamente 10 a 750 mg de la sustancia activa con una adición habitual de agente diluyente y/o de agente extendedor. En función del caso individual, se utilizará como dosis individual desde 2 a 100 mg de sustancia activa por kg de peso corporal del paciente. Para la administración por vía local pueden utilizarse jaleas, cremas, pomadas o supositorios.

25

Ejemplos de preparación.

Ejemplo 1 (modo de procedimiento a)

1.1. 1-metil-2-(4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol

5 A una solución de 14,0 g (0,1 moles) de 4-metilmercaptofenol en 30 ml de dimetilformamida se añaden 13,8 g (0,1 moles) de carbonato de potasio pulverizado y luego se añade gota a gota a 25°C, con agitación, una solución de 17,6 g (0,1 moles) de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol en 40 ml de dimetilformamida. La reacción débilmente exotérmica es ajustada a como máximo 35°C mediante enfriamiento con hielo/agua, Después de ello la mezcla es agitada durante 1 hora más a 25°C, la mezcla de reacción es vertida sobre hielo/agua, el precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y recristalizado en metanol con adición de carbón.

15 De este modo se obtienen 19,5 g (70% de la teoría) de 1-metil-2-(4-metil-tiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol en forma de cristales de color amarillo claro, de punto de fusión 116°C.

20 De acuerdo con el modo de procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se preparan:

1.2 A partir de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol (MCNI) y 4-etilmercaptofenol, el 1-metil-2-(4-etiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 90°C.

25 1.3. 1-metil-2-(3-metil-4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol

A una solución de 15,4 g (0,1 moles) de 3-metil-4-metil-
mercaptofenol en 30 ml de dimetilformamida se añaden 13,8 g
(0,1 moles) de carbonato de potasio pulverizado y luego se
añade gota a gota a 25°C, con agitación, una solución de
5 17,6 g (0,1 moles) de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol
en 40 ml de dimetilformamida. La reacción débilmente exo-
térmica es ajustada a como máximo 35°C mediante enfriamiento
con hielo/agua. Después de ello la mezcla es agitada durante
1 hora más a 25°C, es vertida sobre hielo/agua, el precipitado
10 es filtrado con succión, lavado con agua y recristalizado en
metanol con adición de carbón.

De este modo se obtienen 21,7 g (74 % de la teoría)
de 1-metil-2-(3-metil-4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazo
en forma de cristales de color amarillo, de punto de fusión
15 108°C.

De acuerdo con el modo de procedimiento descrito
arriba se preparan:

1.4 A partir de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol (MCNI)
y 3-metil-4-etilmercaptofenol, el 1-metil-2-(3-metil-4-etil-
tiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 80°C.
20

1.5 A partir de MCNI y 3-cloro-4-metilmercaptofenol, el 1-
metil-2-(3-cloro-4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol
de punto de fusión 114°C.

1.6 A partir de MCNI y 3-cloro-4-etilmercaptofenol, el 1-metil-
25 2-(3-cloro-4-etiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol de punto

de fusión 86°C.

Ejemplo 2 (oxidación)

2.1 1-metil-2-(4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imidazo-

5 27,9 g (0,1 moles) de 1-metil-2-(4-metiltiofenil-
-oximetil)-5-nitro-imidazol son disueltos en 200 ml de clo
roformo y son añadidos gota a gota a 25°C con agitación a
17,25 g (0,1 moles) de ácido meta-cloroperbenzoico disuel
tos en 70 ml de cloroformo. La mezcla de reacción es agi
tada a 25°C durante 1 hora, la solución de reacción es ex
traída por agitación con solución diluída de carbonato de
10 sodio, la fase en cloroformo es separada, secada sobre sul
fato de sodio y concentrada por evaporación. El residuo es
recristalizado en alcohol con adición de carbón.

15 De este modo se obtienen 21,5 g (73% de la teo-
ría) de 1-metil-2-(4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-
-imidazol en forma de cristales amarillentos de punto de
fusión 130°C.

De acuerdo con el modo de procedimiento descri-
to en el Ejemplo 2 se preparan:

20 2.2 A partir de 1-metil-2-(4-etiltiofenil-oximetil)-5-ni-
tro-imidazol, el 1-metil-2-(4-etilsulfinilfenil-oxime-
til)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 103°C.

2.3 1-metil-2-(3-metil-4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-
nitro-imidazol

25 29.3 g (0,1 moles) de 1-metil-2-(3-metil-4-metiltio-

fenil-oximetil)-5-nitro-imidazol son disueltos en 200 ml de cloroformo y son añadidos gota a gota a 25°C con agitación a 17,25 g (0,1 moles) de ácido 3-cloroperbenzónico disueltos en 70 ml de cloroformo. La mezcla de reacción es
5 agitada a 25°C durante 1 hora, es extraída por agitación con solución diluida de carbonato de sodio, la fase en cloroformo es separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación. El residuo es recristalizado en etanol con adición de carbón.

10 De este modo se obtienen 21,0 g (68 % de la teoría) de 1-metil-2-(3-metil-4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imidazol en forma de cristales de color amarillo, de punto de fusión 121°C.

15 De acuerdo con el modo de procedimiento descrito arriba se preparan:

2.4 A partir de 1-metil-2-(3-metil-4-etiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol, el 1-metil-2-(3-metil-4-etil-sulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imidazol.

20 2.5 A partir de 1-metil-2-(3-cloro-4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol, el 1-metil-2-(3-cloro-4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imidazol.

2.6 A partir de 1-metil-2-(3-cloro-4-etiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol, el 1-metil-2-(3-cloro-4-etilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imidazol.

25 Ejemplo 3 . (modo de procedimiento b)

3.1 1-metil-2-(4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol

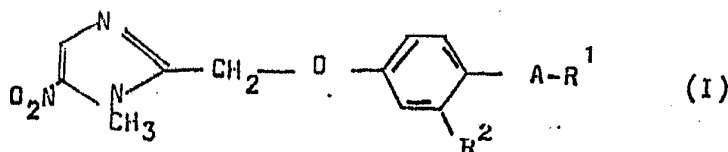
5,8 g (0,02 moles) de 1-metil-(4-tiocianatofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol son introducidos por porciones, con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente, en una mezcla de 26,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y 5,0 g (0,04 moles) de dimetilsulfato y la mezcla es dejada durante la noche a temperatura ambiente. Luego la solución es calentada a 60°C durante 30 minutos, es resfriada y vertida sobre hielo/agua. El precipitado es filtrado por succión y lavado con agua. Se obtiene, además de bis-4,4'-(1-metil-5-nitro-imidazolil-2-metoxi)-difenil-disulfuro (punto de fusión 160°C), después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, el 1-metil-2-(4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 116°C.

REIVINDICACIONES

5

18.- Procedimiento para la preparación de
1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles de la
fórmula I

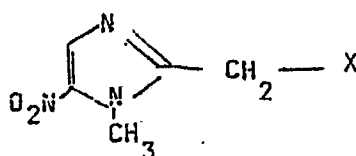
10



15

en donde A significa un átomo de azufre o un grupo sul
fóxido (-SO-), R¹ significa un radical metilo o etilo
y R² significa hidrógeno, un radical metilo o un átomo
de halógeno, caracterizado porque a) nitroimidazoles
de la fórmula II

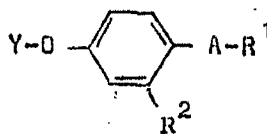
25



(II)

5

en donde X significa un átomo de halógeno, un grupo aciloxi o un grupo arilsulfoniloxi, se hacen reaccionar con fenoles o sus sales de metales alcalinos o de amonio de la fórmula III



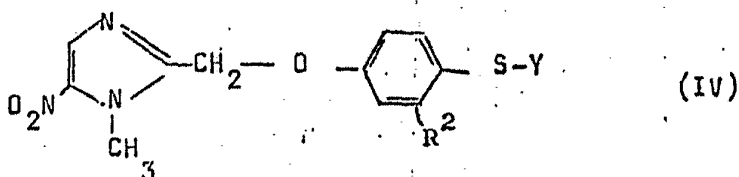
(III)

15

en donde Y significa hidrógeno, un metal alcalino o amonio, y A, R¹ y R² tienen los significados indicados para la reivindicación 1ª en la fórmula I; o b) se someten a alcoholación nitroimidazoles de la fórmula IV

25

5



10

en donde Y tiene los significados indicados, y eventual-
mente el compuesto sulfídico obtenido de este modo de
la fórmula I es oxidado para formar un sulfóxido.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-ME-
TIL-2-(FENIL-OXIMETIL)-5-NITRO-IMIDAZOLES"

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

15

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20. OCT. 1976

P.A.

20

Oscar de Elzaburt
Por/Para

25