

- 5 OCT. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	463709	10
21	FECHA DE PRESENTACION	29-10-77	

A2



ESPAÑA

1er. CERTIFICADO DE ADICION

30	PRIORIDADES:	37	FECHA	39	PAIS
31	NUMERO				
	P 26 50 659.2		5-11-76		Rep. Federal Alemana

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	61	PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
			C07D A61K		Nº 449.589

54	TITULO DE LA INVENCIÓN
	MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 449.589, solicitada el día 6 de Julio de 1.976, por: "Procedimiento para la preparación de 1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles".

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

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

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

73	TITULAR (ES)

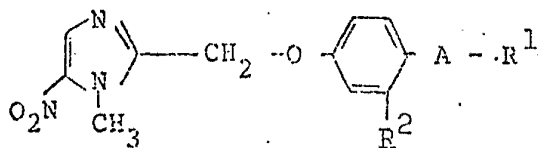
74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.192)

1fg

BAD ORIGINAL

1 El 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol (Me-
tronidazol) se emplea para combatir enfermedades protozoa-
rias, tales como tricomoniasis y la amebiasis.

5 Son objeto de la patente principal española núm.
449.589 1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles de la
fórmula



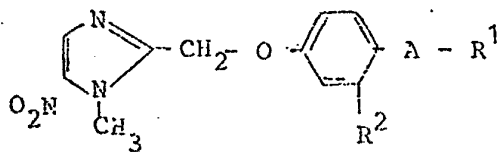
10

en la que A significa un átomo de azufre o un grupo sulfóni-
do (-SO-) y R¹ significa metilo o etilo, y R² significa hidró-
geno, metilo o halógeno, procedimientos para la preparación
de estos compuestos, agentes farmacéuticos que los contie-
nen, y su utilización. Este objeto se desarrolló adicional-
mente.

15

Son objeto de la solicitud de patente alemana
P 26 05 222.2 (HOE 76/F 019) 1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-
-nitro-imidazoles de la fórmula

20



25

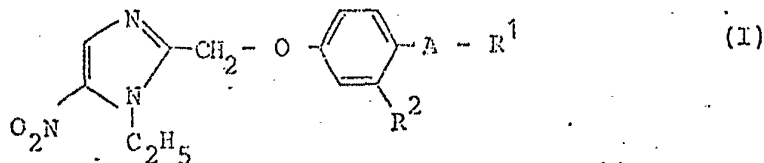
1

en la que A significa un átomo de azufre o un grupo sulfóni-
do (-SO-) y R¹ significa metilo o etilo, y R² significa meti-
lo o halógeno, procedimientos para la preparación de estos
compuestos, los agentes farmacéuticos que los contienen, y
5 su utilización. Este objeto se desarrolló también adicional-
mente.

5

Son objeto del desarrollo ulterior de la invención,
1-etil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I

10



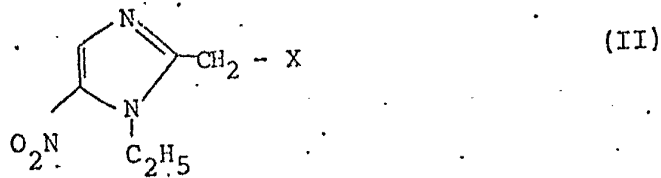
15

en la que A significa un átomo de azufre o un grupo sulfóni-
do (-SO-) y R¹ significa metilo o etilo, y R² significa hidró-
geno, metilo o halógeno.

20

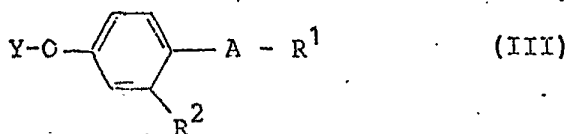
Además, es objeto del desarrollo ulterior de la in-
vención, un procedimiento para la preparación de 1-etil-2-(fe-
nil-oximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I, que se ca-
racteriza porque (a) se hacen reaccionar nitroimidazoles de
la fórmula II

25

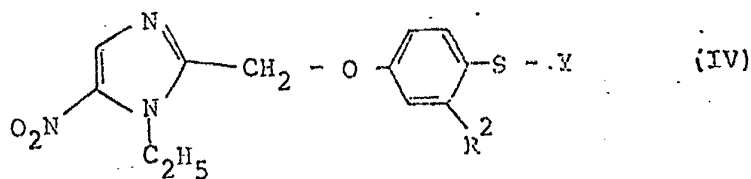


30

1 en la que X significa un átomo de halógeno, tal como flúor,
cloro, bromo, yodo, o un grupo aciloxi, tal como acetoxi,
propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi, toluiloxi, nitroben-
5 zoiloxi, o un grupo arilsulfoniloxi, tal como bencenosulfo-
niloxi, toluenosulfoniloxi o nitrobenenosulfoniloxi, con
fenoles o con sus sales de metales alcalinos o de amonio de
la fórmula III



15 en la que Y significa hidrógeno, un metal alcalino, especial-
mente sodio o potasio, o amonio, y A, R¹ y R² tienen los sig-
nificados indicados para la fórmula I, o b) se someten a al-
coholación nitroimidazoles de la fórmula IV



25 en la que Y y R² tienen los significados indicados, y even-
tualmente el compuesto de sulfuro así obtenido, de la fór-
mula I, se oxida para formar un sulfóxido.

Como sustancias de partida de la fórmula II se con-

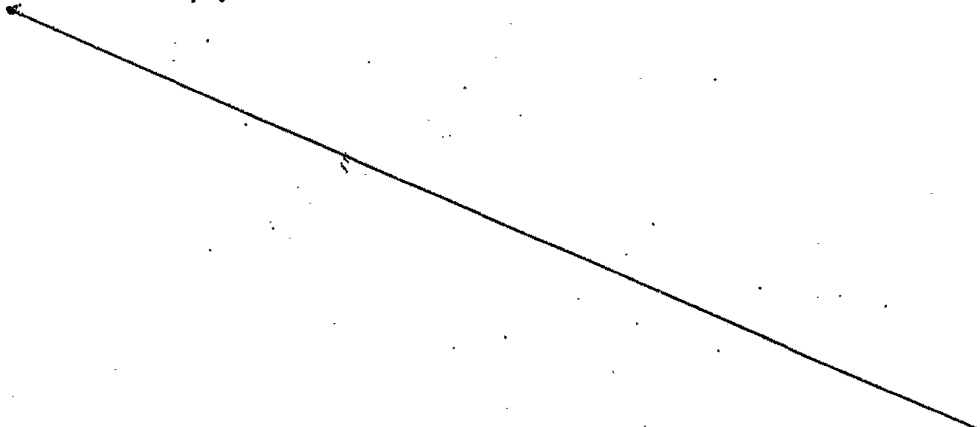
1 sideran, por ejemplo, 1-etil-2-cloro-imidazol, 1-etil-2-bromo-imidazol, 1-etil-2-yodo-metil-5-nitro-imidazol, 1-etil-2-acetiloxi-, -2-benzoiloxi-, -2-(4-nitrobenzoiloxi)-, -2-(4-toluenosulfoniloxi)-metil-5-nitro-imidazol.

5 Las sustancias de partida de la fórmula II pueden prepararse, según la DCS 1.595.929, por reacción de 1-etil-2-hidroximetil-5-nitro-imidazol (véase DCS 1 470 102) con halogenuros de tionilo o por reacción con halogenuros o anhídridos de acetilo, benzoílo, 4-nitrobenzoílo o 4-toluenosulfonilo.

10 Como sustancias de partida de la fórmula III, se consideran, por ejemplo, 3-metil-, 3-fluoro-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-yodo-4-metil-, -4-etil-mercapto-fenol y 4-metil-, 4-etil-mercapto-fenol, 3-metil-, 3-fluoro-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-yodo-4-metil-, -4-etil-sulfinil-fenol y 4-metil-, 4-etil-sulfinil-fenol. En lugar de los fenoles libres, se pueden utilizar también sus sales de metales alcalinos o sus sales de amonio.

15 20 Las sustancias de partida de la fórmula III pueden prepararse por reacción de 4-mercaptofenoles sustituidos eventualmente en la posición 3, con un equivalente molar de sulfato de dialcoholo, en presencia de un equivalente molar de un álcali.

25 Como sulfatos de dialcoholo se consideran sulfato de di-metilo, y sulfato de di-etilo.



1 Los alcohilsulfinilfenoles se preparan a partir de
los alcohilmercaptofenoles, por acción de un equivalente mo-
lar de un agente oxidante. Como agentes oxidantes se conside-
ran, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o perácidos, tales
5 como, por ejemplo, ácido peracético, ácido perbenzoico, áci-
do meta-cloroperbenzoico, así como ácido nítrico, o ácido cró-
mico.

 Como sustancias de partida de la fórmula IV, se con-
sideran, por ejemplo,

10 1-etil-2-(3-metil-4-mercaptofenil-oximetil)-5-nitro-imida-
zol,

1-etil-2-(4-mercaptofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol,

1-etil-2-(3-fluoro-4-mercaptofenil-oximetil)-5-nitro-imida-
zol,

15 1-etil-2-(3-cloro-4-mercaptofenil-oximetil)-5-nitro-imida-
zol,

1-etil-2-(3-bromo-4-mercaptofenil-oximetil)-5-nitro-imida-
zol,

1-etil-2-(3-yodo-4-mercaptofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol

20 o sus sales de metales alcalinos. Los compuestos mencionados
pueden prepararse por diazotación de correspondientes 1-etil-

-2-[(3-metil- o 3-halógeno)-4-aminofenil-oximetil]-5-nitro-

imidazoles, por reacción con xantogenato de metal alcalino
y subsiguiente separación por hidrólisis. Los 1-etil-2-[(3-

25 -metil- o 3-halógeno)-4-aminofenil-oximetil]-5-nitro-imida-

1 zoles se obtienen por reacción de compuestos de la fórmula
II, con correspondientes (3-metil- o 3-halógeno)-4-acetami-
no-fenoles, y separación del radical acetilo por saponifica-
ción.

5 Las variantes a) y b) del procedimiento de prepa-
ración, se realizan convenientemente con cantidades equimo-
lares de las respectivas sustancias de partida, ventajosa-
mente en un agente disolvente o de reparto.

10 La variante b) del procedimiento de preparación,
puede realizarse también sin agente disolvente o de reparto.
En este caso, sirve como medio de reacción el agente de al-
coholación utilizado como participante en la reacción, en
exceso.

15 Para las reacciones según la variante de procedi-
miento a), se consideran preferentemente, agentes disolventes
polares, tales como, por ejemplo, alcoholes, tales como me-
tanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, 2-metoxi-,
2-etoxi-etanol, cetonas, tales como acetona, dietilcetona,
metiletilcetona, metilisobutilcetona, amidas, tales como di-
20 metilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetra-
metilurea, hexametil-triamida de ácido fosfórico, dimetil-
-sulfóxido, bases heterocíclicas, como piridina, picolina,
quinoleína.

25 En el caso de utilizarse los fenoles libres de la
fórmula III, se recomienda emplear un agente de fijación de

1 ácidos.

5 Como agente de fijación de ácidos se consideran, por ejemplo, bases, tales como trietilenina o piridina, así como carbonatos y bicarbonatos, hidróxidos y alcóxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, metóxidos, etóxidos, butóxidos.

10 Las temperaturas de reacción para la variante de procedimiento a) se encuentran entre 0 y 80°C, realizándose ventajosamente la reacción a la temperatura ambiente. Los tiempos de reacción ascienden a valores entre unos pocos minutos y algunas horas.

15 Para las reacciones según la variante de procedimiento b), se consideran, preferentemente, disolventes apróticos tales como, por ejemplo, éteres, tales como tetrahydrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno. Sin embargo, la reacción de alcoholación puede realizarse, también, sin disolvente. En este caso sirve como agente de dilución, el agente de alcoholación en exceso.

20 Las temperaturas de alcoholación son de 20 a 100°C, preferentemente de 20 a 60°C. Los tiempos de reacción están comprendidos entre unos pocos minutos y algunas horas.

25 Como agentes de alcoholación se consideran, por ejemplo, halogenuros de metilo o de etilo, especialmente los

1

yoduros, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, ésteres de ácidos arilsulfónicos, especialmente éster metílico o etílico de ácido 4-toluenosulfónico.

5

Los sulfuros de la fórmula I (A = -S-) obtenidos de acuerdo con las variantes de procedimiento a) y b) descritas, pueden transformarse, por oxidación, en los correspondientes sulfóxidos (A = -SO-). La oxidación se realiza convenientemente por acción de un equivalente molar de un agente oxidante. Como agentes oxidantes se consideran, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o perácidos, tales como, por ejemplo, ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido meta-cloroperbenzoico, así como ácido nítrico o ácido crómico. La reacción de oxidación se realiza, en general, a temperaturas comprendidas entre 0 y 30°C.

10

15

El aislamiento de los productos del procedimiento tiene lugar según métodos usuales, por separación mediante destilación del disolvente utilizado, o por dilución con agua de la solución de reacción. Eventualmente, puede tener lugar una purificación por recristalización en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuada.

20

25

Los nuevos 1-etil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I según el desarrollo ulterior de la invención, son apropiados para combatir enfermedades protozoarias en hombres y en animales, tales como, por ejemplo, las producidas por infecciones con *Trichomonas vaginalis* y

1 Entamoeba histolytica.

También, son activos frente a bacterias y hongos. Los nuevos productos del procedimiento pueden ser administrados por vía oral o por vía local. La administración por vía oral tiene lugar, usualmente, en forma de tabletas o cápsulas, que contienen, por cada dosis diaria, aproximadamente 10 a 750 mg de la sustancia activa, con un excipiente y/o constituyente farmacéutico usual. Para la administración por vía local se pueden emplear geles, cremas, ungüentos, pomadas o supositorios.

EJEMPLOS DE PREPARACION

Ejemplo 1 (modo de procedimiento a))

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

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 potásico pulverizado y, después, se añade, gota a gota, una solución de 19,0 g (0,1 moles) de 1-etil-2-cloroetil-5-nitro-imidazol en 40 ml de dimetilformamida, con agitación y a 25°C. La reacción débilmente exotérmica se ajusta a una temperatura máxima de 35°C, por enfriamiento con hielo/agua. Una vez añadido todo, se continúa agitando todavía durante 1 hora a 25°C, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/agua, se filtra con succión el precipitado, se lava con agua y se recristaliza en metanol, con adición de carbón.

1 Se obtienen así 17,0 g (58% de la teoría) de 1-
-etil-2-(4-metil-tiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol en for-
ma de cristales de color amarillo claro, de punto de fusión
76°C.

5 Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
se preparan:

1.2 1-etil-2-(4-etiltiofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol, a
partir de 1-etil-2-clorometil-5-nitro-imidazol (ECNI) y 4-
-etilmercaptofenol.

10 1.3 1-etil-2-(3-metil-4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-
imidazol de punto de fusión 68°C, a partir de ECNI y 3-metil-
-4-metilmercaptofenol.

1.4 1-metil-2-(3-cloro-4-metiltiofenil-oximetil)-5-nitro-
imidazol, a partir de ECNI y 3-cloro-4-metilmercaptofenol.

15 Ejemplo 2 (oxidación)

2.1 1-etil-2-(4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imi-
dazol

20 29,3 g (0,1 moles) de 1-etil-2-(4-metilsulfinilfe-
nil-oximetil)-5-nitro-imidazol se disuelven en 200 ml de clo-
roformo y, con agitación, se añaden gota a gota 17,25 g (0,1
moles) de ácido metacloroperbenzoico, disueltos en 70 ml de
cloroformo, a 25°C. Se continúa agitando durante 1 hora a 25°C,
se extrae la solución de reacción por agitación con solución
25 diluida de carbonato sódico, se separa la fase cloroformica,
se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación.

1 El residuo se recristaliza en alcohol, con adición de carbón.

Se obtienen así 23,5 g (76% de la teoría) de 1-
-etil-2-(4-metil-sulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imidazol,
5 en forma de cristales amarillentos, de punto de fusión 90°C.

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2,
se preparan:

2.2 1-etil-2-(4-etilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitro-imidazol, a partir de 1-etil-2-(4-etiltiofenil-oximetil)-5-nitro-
10 -imidazol.

2.3 1-etil-2-(3-metil-4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitroimidazol, de punto de fusión 80°C, a partir de 1-etil-2-
--(3-metil-4-metiltiofeniloximetil)-5-nitro-imidazol.

2.4 1-etil-2-(3-cloro-4-metilsulfinilfenil-oximetil)-5-nitroimidazol, a partir de 1-etil-2-(3-cloro-4-metiltiofenil-
15 -oximetil)-5-nitro-imidazol.

20

25

27127

REIVINDICACIONES

1

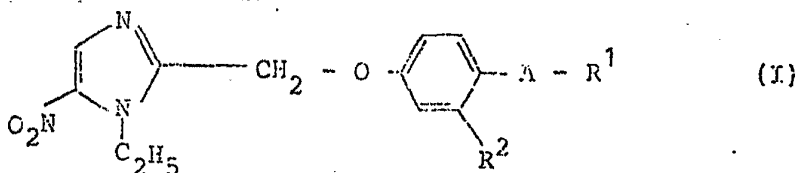
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certi
ficado de Adición en España, son los que se recogen en las
5 reivindicaciones siguientes:

5

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa
tente principal Nº 449.589, solicitada el día 6 de Julio
de 1976, por: "Procedimiento para la preparación de 1-me
til-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles", refiriéndose
dichas mejoras a un procedimiento para la preparación de
1-etil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmu
10 la I

10

15

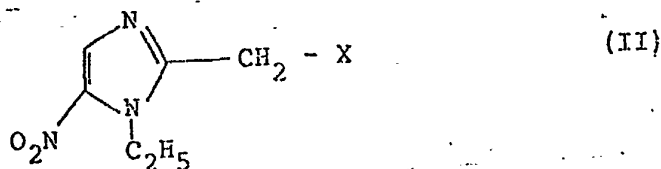


en la que A significa un átomo de azufre o un grupo sulfóni
do (-SO-) y R¹ significa metilo o etilo, y R² significa hi
drógeno, metilo o halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o
20 yodo, caracterizadas porque a) se hacen reaccionar nitroi
midazoles de la fórmula II

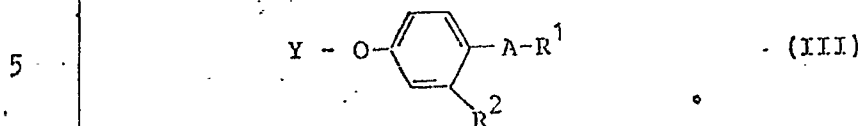
20

25

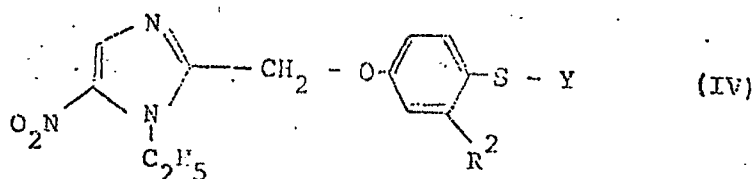
27127



1 en la que X significa un átomo de halógeno, un grupo acilo-
xi o un grupo arilsulfonilo, con fenoles o con sus sales
de metales alcalinos o de amonio, de la fórmula III



en la que Y significa hidrógeno, un metal alcalino o amo-
nio, y A, R¹ y R² tienen los significados indicados para la
fórmula I en la reivindicación 1ª, b) se someten a alcoholi-
10 ción nitroimidazoles de la fórmula IV



15 en la que Y y R² tienen los significados indicados, y even-
tualmente el compuesto de sulfuro así obtenido, de la fórmu-
la I, se oxida para formar un sulfóxido.

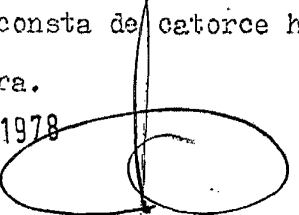
2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal Nº 449.589, solicitada el 6 de julio de
20 1976, por: "Procedimiento para la preparación de 1-metil-2-
-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles".

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

25 Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 05 JUL 1978

P.A.


Fernando de Elzaburu
Por Poder.