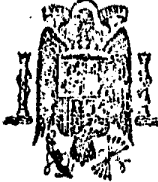


MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

**PATENTE DE INVENCION**

19 ES	11 21	464165	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 15. NOV. 1977		

20 JUL. 1978

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 452.926
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-METIL-2-(FENIL-OXIMETIL)- -5-NITRO-IMIDAZOLES"		
71 SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 75/F 120)		
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 D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.404)		

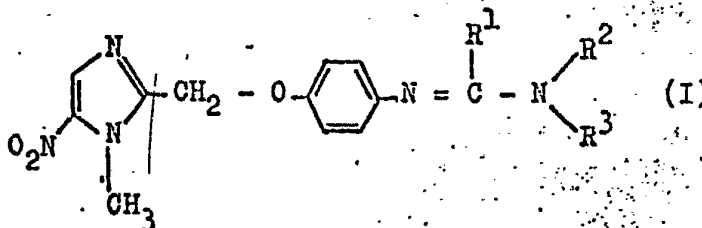
1

El 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitro-imidazol (Me-  
tronidazol) es utilizado para combatir enfermedades proto-  
zoarias, tales como tricomoniasis y amebiasis.

5

Objeto del invento es un procedimiento para la pre-  
paración de 1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles  
de la fórmula I

10



15

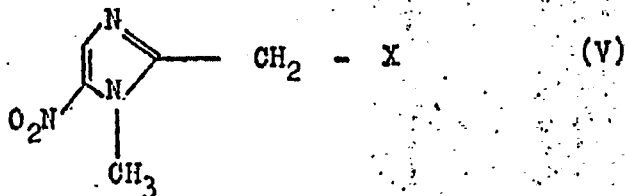
en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser iguales o diferentes y signi-  
ficar hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado con  
1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo,  
isopropilo, butilo o isobutilo, o en donde  $R^1$  y  $R^2$ , como  
cadena alcoholeno con tres a cinco átomos de carbono con-  
juntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono  
del grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidino,  
piperidino o hexametenimino, o en donde  $R^2$  y  $R^3$ , como ca-  
dena alcoholeno con cuatro o cinco átomos de carbono conjun-  
tamente con el átomo de nitrógeno del grupo amidino, pueden  
ser componentes de un anillo pirrolidino, piperidino, mor-  
folino o tiomorfolino, así como de las sales de estos com-  
puestos (I) con un ácido fisiológicamente compatible, el

25

08117

1 cual procedimiento está caracterizado porque un 1-metil-2-  
-halógenometil-5-nitro-imidazol de la fórmula V

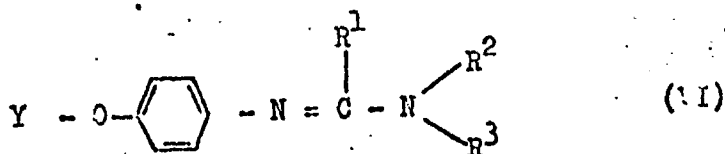
5



10

en donde X significa un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo aciloxi, tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi, nitrobenzoiloxi o toluoiloxi, o un grupo arilsulfoniloxi, tal como bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, nitrobenenosulfoniloxi, se hace reaccionar con un 4-amidinofenol o con una de sus sales de metal alcalino o de amonio de la fórmula VI

15



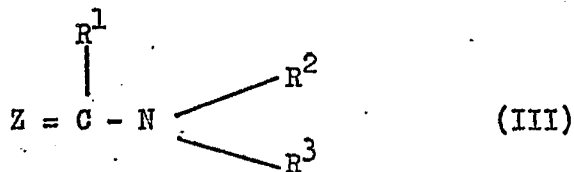
20

en donde Y significa hidrógeno, un metal alcalino, especialmente sodio o potasio, o bien amonio; y, eventualmente, se añade un ácido correspondiente.

Los compuestos de partida de la fórmula V pueden ser preparados por reacción de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitro-imidazol con los correspondientes cloruros de ácido.

25

Los compuestos de partida de la fórmula VI pueden ser preparados por reacción de 4-aminofenol con amidas de ácidos carboxílicos de la fórmula III



en donde Z significa oxígeno o azufre, y  $R^1$ ,  $R^2$  así como  $R^3$  tienen los significados indicados.

Como sustancias de partida de la fórmula V 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-toluenosulfoniloxi-metil-5-nitro-imidazoles.

Como sustancias de partida de la fórmula VI entran en consideración, por ejemplo, 4-amino-, -metilamino-, -etilamino-, -propilamino-, -isopropilamino-, -butilamino-, -isobutilamino-, -dimetilamino-, -dietilamino-, -di-n-propilamino-, -diisopropilamino-, -di-n-butilamino-, -diisobutilamino-, -pirrolidino-, -piperidino-, -morfolino-, -tiomorfolino-metilamino-, -1-etilenimino-, -1-propilenimino-fenoles, así como 4-(pirrolidon-2-imino)-, -(piperidon-2-imino)-, -(2-oxohexametilenimino-2-imino)- (1-metil-, 1-etil-, 1-propil-, 1-butil-pirrolidon-, -piperidon-, -2-oxohexametilenimino-2-imino)-fenoles.

Las reacciones de acuerdo con el procedimiento de

1 preparación se llevan a cabo convenientemente en cantidades  
equimolares de las correspondientes sustancias de partida.  
En el caso de presentarse participantes volátiles en la  
reacción se aconseja, no obstante, la utilización de un ex-  
5 ceso de las mismas. Las reacciones se llevan a cabo ventajoso-  
samente en un disolvente o agente de reparto, pero determi-  
nadas reacciones se pueden llevar a cabo también sin disol-  
vente ni agente de reparto, tal como se explica seguidamen-  
te.

10 En calidad de disolventes o agentes de reparto en-  
tran en consideración, por ejemplo: alcoholes tales como me-  
tanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, metoxietanol,  
etoxietanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona,  
metilbutilcetona; amidas tales como dimetilformamida, die-  
15 tilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetra-  
metilurea, hexametiltriánida de ácido fosfórico; y además  
dimetilsulfóxido.

En el procedimiento del invento, en el caso de uti-  
lizarse los fenoles libres de la fórmula VI, se aconseja el  
20 empleo de un agente fijador de ácidos. En calidad de agen-  
tes fijadores de ácidos entran en consideración bases tales  
como trietilamina o piridina, así como carbonatos y bicarbo-  
natos, hidróxidos y alcóxidos, tales como por ejemplo metó-  
xidos, -etóxidos o -butóxidos, de metales alcalinos y alcali-  
25 notérreos.

1 Las temperaturas de reacción se encuentran entre 0 y 100°C, preferiblemente entre 25 y 80°C.

Los tiempos de reacción, dependiendo del margen de temperaturas, son desde unos pocos minutos hasta de algunas horas.

Las bases obtenidas según el procedimiento pueden ser transformadas en sales correspondiente con ácidos fisiológicamente compatibles.

En calidad de ácidos fisiológicamente compatibles entran en consideración, por ejemplo, hidrácidos halogenados especialmente ácido clorhídrico, además ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico.

En caso necesario se puede efectuar una purificación de los productos del procedimiento mediante recristalización en un disolvente apropiado o en una mezcla de disolventes apropiados.

Los nuevos compuestos de la fórmula I son bien compatibles y son apropiados para combatir enfermedades protozoarias en hombres y animales, tales como se provocan por ejemplo por infecciones con *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*. Además de ello actúan contra helmintos y contra ectoparásitos tales como garrapatas.

Los nuevos compuestos pueden ser administrados por vía oral o por vía local. La administración por vía oral se

1 efectúa en preparados farmacéuticamente usuales, por ejemplo  
en forma de tabletas o cápsulas, que por cada dosis diaria  
contienen aproximadamente 10 a 750 mg de la sustancia acti-  
va en mezcla con una sustancia excipiente habitual y/o con  
5 un agente de constitución habitual. Para la administración  
por vía local pueden utilizarse por ejemplo jaleas, cremas,  
pomadas o supositorios.

Ejemplos de preparación  
=====

10 1.1) 1-metil-2-(4-dimetilamino-metilenimino-fenil-oximetil)-  
-5-nitro-imidazol.

15 17,55 g (0,1 moles) de 1-metil-2-clorometil-5-ni-  
tro-imidazol son disueltos en 150 ml de dimetilformamida, se  
añaden 16,4 g (0,1 moles) de 4-dimetilamino-metilenimino-fe-  
nol (punto de fusión 199°C), la mezcla de reacción es mezcla  
da con 10,8 g (0,2 moles) de metilato de sodio y calentada  
durante 1 hora a 40°C. Después de ello la solución es verti-  
da sobre hielo/agua, el precipitado es separado por filtra-  
ción y recristalizado en alcohol con adición de carbón. De  
este modo se obtienen 22,7 g (67% de la teoría) de 1-metil-  
20 -2-(4-dimetil-amino-metilenimino-fenil-oximetil)-5-nitroimi-  
dazol de punto de fusión 145°C.

25 La preparación del 4-dimetil-amino-metilenimino-fe-  
nol, utilizado como sustancia de partida, está descrita en  
la patente de los Estados Unidos 3.184.482, Ejemplo 48.

1 De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtienen:

5 1.2) A partir de 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitroimidazol (APNI) y formamida, el 1-metil-2-(4-amino-metilenimino-fenil-oximetil)-5-nitroimidazol.

1.3) A partir de APNI y N-metilenformamida, el 1-metil-2-(4-metilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol.

1.4) A partir de APNI y N-etilformamida, el 1-metil-2-(4-etilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol.

10 1.5) A partir de APNI y N-n-propilformamida, el 1-metil-2-(4-n-propilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol.

15 1.6) A partir de APNI y N-isopropilformamida, el 1-metil-2-(4-isopropilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol.

1.7) A partir de APNI y N-n-butilformamida, el 1-metil-2-(4-n-butilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol.

20 1.8) A partir de APNI y N-isobutilformamida, el 1-metil-2-(4-isobutilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol.

1.9) A partir de APNI y N-dietilformamida, el 1-metil-2-(4-dietilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol, de punto de fusión 120°C (clorhidrato, punto de fusión 164°C).

25 1.10) A partir de APNI y N-di-n-propilformamida, el 1-metil-2-(4-di-n-propilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitroimidazol.

08117

- 1 1.11) A partir de APNI y N-diisopropilformamida, el 1-metil-  
-2-(4-diisopropilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-  
-imidazol.
- 5 1.12) A partir de APNI y N-di-n-butylformamida, el 1-metil-  
-2-(4-di-n-butylamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-  
-imidazol.
- 10 1.13) A partir de APNI y N-diisobutilformamida, el 1-metil-2-  
-(4-diisobutilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi-  
dazol.
- 15 1.14) A partir de APNI y N-formilpirrolidina, el 1-metil-2-  
-(4-pirrolidino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-  
zol de punto de fusión 135°C.
- 1.15) A partir de APNI y N-formilpiperidina, el 1-metil-2-  
-(4-piperidino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol  
de punto de fusión 104°C.
- 1.16) A partir de APNI y N-formilmorfolina, el 1-metil-2-(4-  
-morfolino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol de  
punto de fusión 145°C.
- 20 1.17) A partir de APNI y N-formiltiomorfolina, el 1-metil-  
-2-(4-tiomorfolino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi-  
dazol.
- 1.18) A partir de 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitro-  
-imidazol (APNI) y acetamida, el 1-metil-2-(4-amino-1-etile  
nimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 25 1.19) A partir de APNI y N-metilacetamida, el 1-metil-2-(4-

- 1 -metilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.20) A partir de APNI y N-etilacetamida, el 1-metil-2-(4-  
-etilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.21) A partir de APNI y N-n-propilacetamida, el 1-metil-  
5 -2-(4-n-propil-amino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-  
-imidazol.
- 1.22) A partir de APNI y N-isopropilacetamida, el 1-metil-  
-2-(4-isopropilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 10 1.23) A partir de APNI y N-n-butilacetamida, el 1-metil-2-  
-(4-n-butil-amino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.24) A partir de APNI y N-isobutilacetamida, el 1-metil-2-  
-2-(4-isobutilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 15 1.25) A partir de APNI y N-dimetilacetamida, el 1-metil-2-(4-  
-dimetilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol  
de punto de fusión 137°C.
- 1.26) A partir de APNI y N-dietilacetamida, el 1-metil-2-  
20 -(4-dietilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol  
de punto de fusión 92°C.
- 1.27) A partir de APNI y N-di-n-propilacetamida, el 1-metil-  
-2-(4-di-n-propilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-  
-imidazol.
- 25 1.28) A partir de APNI y N-diisopropilacetamida, el 1-metil-

1 -2-(4-diisopropilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-  
imidazol.

1.29) A partir de APNI y N-di-n-butilacetamida, el 1-metil-  
5 -2-(4-di-n-butilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-  
imidazol.

1.30) A partir de APNI y N-diisobutilacetamida, el 1-metil-  
-2-(4-diisobutilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-  
imidazol.

10 1.31) A partir de APNI y N-acetilpirrolidina, el 1-metil-2-  
-(4-pirrolidino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-  
zol.

1.32) A partir de APNI y N-acetilpiperidina, el 1-metil-2-  
-(4-piperidino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-  
zol.

15 1.33) A partir de APNI y N-acetilmorfolina, el 1-metil-2-  
-(4-morfolino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.34) A partir de APNI y N-acetiltiomorfolina, el 1-metil-2-  
-(4-tiomorfolino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-ini-  
dazol.

20 1.35) A partir de 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitro-  
imidazol (APNI) y propionamida, el 1-metil-2-(4-amino-1-  
propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.36) A partir de APNI y N-metilpropionamida, el 1-metil-2-  
-(4-metilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-  
zol.

25 1.37) A partir de APNI y N-etilpropionamida, el 1-metil-2-

1      -(4-etilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

5      1.38) A partir de APNI y N-n-propilpropionamida, el 1-metil-2-(4-n-propilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.39) A partir de APNI y N-isopropilpropionamida, el 1-metil-2-(4-isopropilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

10      1.40) A partir de APNI y N-n-butilpropionamida, el 1-metil-2-(4-n-butilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.41) A partir de APNI y N-isobutilpropionamida, el 1-metil-2-(4-isobutilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

15      1.42) A partir de APNI y N-dimetilpropionamida, el 1-metil-2-(4-dimetilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 115°C.

20      1.43) A partir de APNI y N-dietilpropionamida, el 1-metil-2-(4-dietilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.44) A partir de APNI y N-di-n-propilpropionamida, el 1-metil-2-(4-di-n-propilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

25      1.45) A partir de APNI y N-diisopropilpropionamida, el 1-metil-2-(4-di-isopropilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-

1 -5-nitro-imidazol.

1.46) A partir de APNI y N-di-n-butylpropionamida, el 1-metil-2-(4-di-n-butylamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

5 1.47) A partir de APNI y N-diisobutylpropionamida, el 1-metil-2-(4-di-isobutylamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

10 1.48) A partir de APNI y N-propionilpirrolidina, el 1-metil-2-(4-pirrolidino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.49) A partir de APNI y N-propionilpiperidina, el 1-metil-2-(4-piperidino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

15 1.50) A partir de APNI y N-propionilmorfolina, el 1-metil-2-(4-morfolino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.51) A partir de APNI y N-propioniltiomorfolina, el 1-metil-2-(4-tiomorfolino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

20 1.52) A partir de APNI y pirrolidona-2 (butirolactama), el 1-metil-2- $\overline{4}$ -(pirrolidon-2-imino)-feniloximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imidazol.

25 1.53) A partir de APNI y 1-metilpirrolidona-2, el 1-metil-2- $\overline{4}$ -(1-metilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imidazol de punto de fusión 130°C.

08117

- 1 1.54) A partir de APNI y 1-etilpirrolidona-2, el 1-metil-2-  
-4-(1-etilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-imida-  
zol.
- 5 1.55) A partir de APNI y 1-propilpirrolidona-2, el 1-metil-  
-2-4-(1-propilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-  
-imidazol.
- 1.56) A partir de APNI y 1-butilpirrolidona-2, el 1-metil-2-  
-4-(1-butilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-imi-  
dazol.
- 10 1.57) A partir de APNI y piperidona-2 (valerolactama), el 1-  
-metil-2-4-(piperidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-imida-  
zol de punto de fusión 141°C.
- 1.58) A partir de APNI y 1-metilpiperidona-2, el 1-metil-2-  
-4-(1-metilpiperidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-imida-  
15 zol.
- 1.59) A partir de APNI y 1-etilpiperidona-2, el 1-metil-2-  
-4-(1-etilpiperidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-imida-  
zol.
- 1.60) A partir de APNI y 1-propilpiperidona-2, el 1-metil-  
20 -2-4-(1-propilpiperidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-  
-imidazol.
- 1.61) A partir de APNI y 1-butilpiperidona-2, el 1-metil-2-  
-4-(1-butilpiperidon-2-imino)-feniloximetil7-5-nitro-imida-  
zol.
- 25 1.62) A partir de APNI y 2-oxohexametilenimina (caprolacta-

- 1 ma), el 1-metil-2- $\sqrt{4}$ -(2-oxohexametilenimino-2-imino)-fenil-oximetil-5-nitro-imidazol.
- 1.63) A partir de APNI y 1-metil-2-oxohexametilenimina, el  
5 1-metil-2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-feniloximetil-5-nitro-imidazol.
- 1.64) A partir de APNI y 1-etil-2-oxohexametilenimina, el 1-  
-metil-2- $\sqrt{4}$ -(1-etil-oxohexametilenimino-2-imino)-feniloxime-  
til-5-nitro-imidazol.
- 1.65) A partir de APNI y 1-propil-2-oxohexametilenimina, el  
10 1-metil-2- $\sqrt{4}$ -(1-propil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-fenilo-  
ximetil-5-nitro-imidazol.
- 1.66) A partir de APNI y 1-butil-2-oxohexametilenimina, el  
1-metil-2- $\sqrt{4}$ -(1-butil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-fenilo-  
ximetil-5-nitro-imidazol.

15

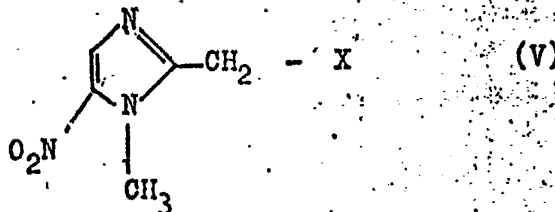
20

25

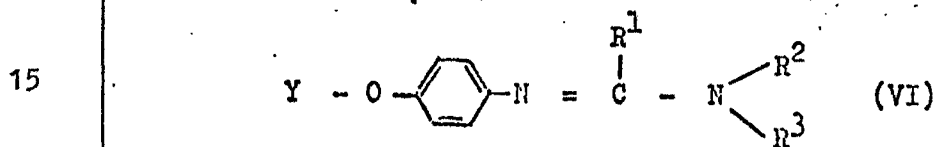
08117



1 tiomorfolino, así como de las sales de estos compuestos (I)  
 con un ácido fisiológicamente compatible, un 1-metil-2-ha-  
 5 logenometil-5-nitro-imidazol de la fórmula V



10 en donde X significa un átomo de halógeno o un grupo aciloxi  
 o un grupo arilsulfoniloxi, se hace reaccionar con un 4-ami-  
 dinofenol o con una de sus sales de metales alcalinos o de  
 amonio de la fórmula VI



20 en donde Y significa hidrógeno, un metal alcalino, especial-  
 mente sodio o potasio, o amonio; y la base de la fórmula I  
 así obtenida se transforma eventualmente con un ácido fisio-  
 lógicamente compatible en la correspondiente sal.

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

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-  
 25 de y con los fines que se han especificado.

08117

1

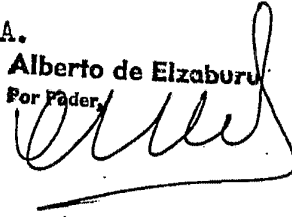
Esta Memoria consta de DIECISIETE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15. NOV. 1977

5

P.A.

Alberto de Elzaburu  
For Pader



10

15

20

25

08117

VAL

