

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES 11 21 23  
NUMER 478051  
FECHA DE PRESENTACION 24 FEB. 1979  
A1

Concedida el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

(RAN 4060/90-001)

**PATENTE DE INVENCION**

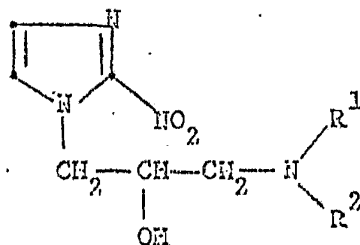
50 PRIORIDADES: 51 NÚMERO 34908/77 19534/78		52 FECHA 19 Agosto 1977 15 Mayo 1978	53 PAIS Inglaterra Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA española nº 472.661 del 18-8-78.	
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS NITROIMIDAZOLES"			
71 SOLICITANTE (S) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE BASILEA (Suiza)			
72 INVENTOR (ES) Carey Ernest Smithen			
73 TITULAR (ES) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.			
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial			

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos nitroimidazoles, a un procedimiento para su preparaci3n y a los preparados farmac3uticos que los contienen.

5 Los nitroimidazoles proporcionados por el presente invento son compuestos de la f3rmula general



10

(I)

en donde

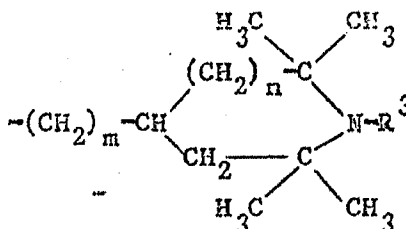
R<sup>1</sup> representa un grupo de alquilo inferior,  
hidroxi-(alquilo inferior), cicloalquilo  
inferior, arilo o aralquilo inferior

5

y

R<sup>2</sup> representa un grupo de alquilo inferior,  
hidroxi-(alquilo inferior, cicloalquilo in-  
ferior, arilo o aralquilo inferior o una agru-  
pación de la fórmula

10



en donde m tiene un valor de cero y

15

n tiene un valor de 1 o

m tiene un valor de 1 y

n tiene un valor de cero y

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o el

20

grupo de metilo o hidroxilo o un

radical de oxilo libre,

o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están enla

zados representan un anillo heteromonocíclico pentagonal, hexagonal o heptagonal que puede comportar un grupo hidroxílico en un átomo de carbono distinto de un átomo de carbono enlazado directamente al átomo de nitrógeno o que puede contener un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituido por un grupo de alquilo inferior, hidroxi-(alquilo inferior), arilo o aralquilo inferior, y sus sales de adición de ácido.

Tal como se utiliza en esta descripción el término "alquilo inferior" significa un grupo alquílico de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene, de preferencia, de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, pentilo y hexilo). Ejemplos de grupos de hidroxi-(alquilo inferior) son los grupos de hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo y similares. El término "cicloalquilo inferior" significa un grupo de cicloalquilo que contiene de preferencia, 6 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo). El término "arilo" significa el grupo de fenilo o un grupo de fenilo que comporta uno o mas, de preferencia uno o dos, substituyentes, eligiéndose los

substituyentes de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, amino y similares. Ejemplos de estos grupos fenílicos substituidos son los grupos de 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-aminofenilo y similares. El término "aralquilo inferior" significa un grupo de alquilo inferior en donde uno de los átomos de hidrógeno se ha substituido por un grupo de arilo tal como se ha definido anteriormente.

5

10. Ejemplos de grupos de aralquilo inferior son los grupos de bencilo, 4-clorobencilo, fenetilo, fenilpropilo y similares.

15

Ejemplos de anillos heteromonocíclicos saturados que están formados por  $R^1$  y  $R^2$  y el átomo de nitrógeno al que están enlazados y que pueden comportar un grupo hidroxílico o un átomo de carbono distinto de un átomo de carbono enlazado directamente al átomo de nitrógeno son los grupos de pirrolidino, piperidino, 3-hidroxi-pirrolidino, 4-hidroxi-piperidino, 3-hidroxi-hexahidro-1H-acepino y similares. Ejemplos

20

de anillos heteromonocíclicos saturados que están formados por  $R^1$  y  $R^2$  y el átomo de nitrógeno al que están enlazados y que contienen un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituido tal como se ha definido anteriormente son los grupos de piperacino, N-metilpiperacino, N-(2-hidroxi-etil)piperacino, morfolino,

25

tiamorfolino y similares. El término "alcoxilo inferior" significa un grupo de alcoxilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene, de preferencia, de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metoxilo, etoxilo).

5 Una clase interesante de derivados de nitroimidazol proporcionados por el presente invento comprende los compuestos de la fórmula I en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, hidróxi-(alquilo inferior), arilo o aralquilo inferior y  $R^2$  representa  
10 alquilo inferior, hidróxi-(alquilo inferior), arilo o aralquilo inferior o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representa un anillo heteromonocíclico pentagonal, hexagonal o heptagonal que puede contener un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de nitrógeno adicional  
15 que puede estar substituido por un grupo de alquilo inferior, hidróxi-(alquilo inferior), arilo o aralquilo inferior, y sus sales de adición de ácido.

Una clase especialmente interesante de derivados de nitroimidazol proporcionada por el presente invento comprende  
20 compuestos de la fórmula I en donde  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, representan un anillo heteromonocíclico hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituido por un grupo de alquilo inferior, y  
25 sus sales de adición de ácido.

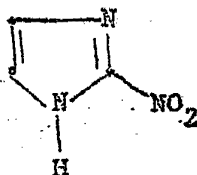
Ejemplos de compuestos de la fórmula I ante-

rior son:

- 2-nitro-alfa-(piperidino)metil-1-imidazol-etanol,  
alfa-(norfolino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
5 alfa-(4-metilpiperacino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
2-nitro-alfa-(pirrolidino)metil-1-imidazol-etanol,  
alfa-(dietilamino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
Alfa-[di(2-hidroxietil)amino]metil-2-nitro-1-imidazol-  
-etanol,  
10 alfa-(tercibutilamino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
alfa-(bencilamino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
alfa-[(4-metoxifenil)amino]metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
alfa-(dimetilamino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
alfa-(hexahidro-1H-acepiño)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
15 4-[2-hidroxi-3-(2-nitro-1-imidazolil)propilamino]-2,2,6,6-  
-tetrametilpiperidin-N-oxilo,  
alfa-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]metil-2-  
-nitro-1-imidazol-etanol,  
alfa-(ciclohexilamino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol,  
20 alfa-(díciclohexilamino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol y  
1-[2-hidroxi-3-(2-nitro-1-imidazolil)propil]-3-pirrolidinol.

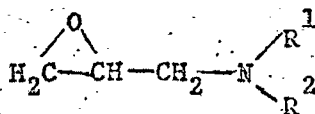
Segun el procedimiento proporcionado por el  
presente invento los derivados de nitroimidazol antes cita-  
dos (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adi-  
25 ción de ácido) se preparan condensando el compuesto

de la fórmula



5

con un epóxido de la fórmula general



En donde

10

$R^1$  y  $R^2$  tienen el significado antes indicado, en presencia de una base, y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal.

15

La condensación del compuesto de la fórmula IV (azomicin) con un epóxido de la fórmula V, de conformidad con el procedimiento, se lleva a cabo en presencia de una base. La base se utiliza, de preferencia, en cantidades catalíticas, aunque si se desea, pueden utilizarse cantidades mayores.

20

Las bases preferidas son carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico), si bien pueden utilizarse también otras bases tal como hidroxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico). La condensación se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico inerte que puede ser, apropiadamente, un alcohol inferior (por ejem-

25

5 plo metanol, etanol). Si bien la condensación puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente y presión atmosférica o a una temperatura y/o presión elevada, esta se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura elevada especialmente a la temperatura de reflujo de la mezcla de condensación y a presión atmosférica.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden convertirse en sales de adición de ácido mediante tratamiento con un ácido inorgánico tal como un ácido halohídrico (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido paratoluensulfónico. Se prefieren las sales de adición de ácido aceptables en farmacia, especialmente los clorhidratos. Las sales de adición de ácido no aceptables en farmacia pueden convertirse en sales de adición de ácido aceptables en farmacia mediante tratamiento con una base para formar un compuesto de la fórmula I y tratamiento de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los materiales de partida utilizados en el procedimiento precedente, o sea el compuesto de la fórmula IV y los epóxidos de la fórmula V son compuestos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son útiles en la síntesis

sibilización de células hipóxicas frente a los efectos de la radiación. Por consiguiente pueden utilizarse como radiosensibilizadores de células hipóxicas en conexión con el tratamiento de células tumorales hipóxicas con radiación.

5 La efectividad de los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia como radiosensibilizadores de células hipóxicas puede demostrarse in vitro utilizando células V79 de hamster chino (véase Adams y col, Radiation Research, 1976, 67, 9-20). Por ejemplo,

10 el clorhidrato de 2-nitro-alfa-(piperidino)metil-1-imidazol-etanol y el clorhidrato de alfa-(bencilamino)metil-2-nitro-1-imidazol-etanol, dos nuevos derivados de nitroimidazol proporcionado por este invento, proporciona una relación de acrecentamiento de 1,6 ( $RA_{1,6}$ ) a una concentración de 30

15 micromoles y 40 micromoles respectivamente. Para obtener la misma relación de acrecentamiento con nisonidazol y metronidazol, ambos nitroimidazoles conocidos, se requiere una concentración de éstos de 300 micromoles y 4000 micromoles, respectivamente.

20 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son también útiles para combatir infecciones protozoarias, especialmente infecciones causadas por *Trichomonas vaginalis*. Por consiguiente pueden utilizarse como agentes antiprotozoarios.

25

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo orgánico o inorgánico inerte que sea apropiado para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral; por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábiga, polialquilenglicoles, vaselina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiores o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Quando se utilizan para la sensitivación de células tumorales hipóxicas en conexión con regímenes de radioterapia simple o múltiple, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden administrarse oralmente según una dosificación dia-

ria comprendida entre alrededor de 20 mg/kg de peso corporal y alrededor de 60 mg/kg de peso corporal. En general la dosificación total no debe exceder de unos 200 mg/kg de peso corporal para cualquier curso de tratamiento de dosificación múltiple. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia cuando se utilizan como agentes antiprotozoarios pueden administrarse por vía oral en una dosis diaria comprendida entre alrededor de 20 mg/kg de peso corporal y alrededor de 60 mg/kg de peso corporal. Se apreciará que las gamas de dosificación antes citadas se ofrecen solo a título de ejemplo y que pueden aumentarse o disminuirse de acuerdo con las exigencias individuales según indicación del facultativo que lleve el caso.

Los preparados farmacéuticos se preparan de conformidad con procedimientos conocidos en donde el ingrediente activo, o sea un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia, se mezcla con vehículos sólidos o líquidos, atóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles, comúnmente utilizados en estos preparados y se les da forma de dosificación farmacéutica apropiada.

El ejemplo que sigue ilustra el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO

(a) Se calentó bajo reflujo, durante 15 minutos, una mezcla de 5,65 g (50 mmol) de 2-nitroimidazol y 250 mg de carbonato potásico anhidro en 150 cc de etanol. Se

5 adició a la mezcla 7,05 g (50 mmol) de óxido de 3-piperidino-propileno recién destilado en una cantidad mínima de etanol y se prosiguió el calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado hasta sequedad en vacío, lo que dió alrededor de 13 g de un aceite amarillo que se repartió entre 100 cc de acetato de etilo y 100 cc de agua. Se separó la fase acuosa y se lavó una vez con 50 cc de acetato de etilo. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con cuatro porciones de 50 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se basificaron las

10 soluciones acuoso-acídicas combinadas mediante la adición de carbonato sódico sólido en exceso y se extrajeron con tres porciones de 100 cc de diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre carbonato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó hasta sequedad en vacío, lo que dió 6,5 g de un sólido de color amarillo

15 claro que se redesolvió en 25 cc de etanol caliente, se trató con carbón decolorante, se filtró y se dejó cristalizar, con lo que se obtuvo 1,4 g (rendimiento del 11%) de 2-nitro-alfa-(piperidino)metil-1-imidazol-etanol en forma de un sólido cristalino de color amarillo claro de punto de

20 fusión 108a-109aC.

25

(b) Se disolvió 1,27 g de 2-nitro-alfa-(piperidino)metil-1-imidazol-etanol en 25 cc de etanol caliente y se trató con un pequeño exceso de cloruro de hidrógeno etéreo anhidro. Luego se dejó enfriar y cristalizar la mezcla durante varias horas. Se obtuvo 1,4 g de clorhidrato de 2-nitro-alfa-(piperidino)metil-1-imidazol-etanol en forma de un sólido microcristalino de color crema claro idéntico con el producto preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 3(b).

El ejemplo que sigue ilustra un preparado farmacéutico típico que contiene un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia (que en lo sucesivo se denominará como el "ingrediente activo"):

15

EJEMPLO A

Formulación para cápsulas:

	<u>Por capsula</u>
Ingrediente activo	500,00 mg
Celulosa	10,00 mg
20 Metilhidroxipropilcelulosa	5,00 mg
Sulfosuccinato dioctil-sódico	1,00 mg
Almidón de maiz	12,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
	<hr/>
Peso total	530,00 mg

25

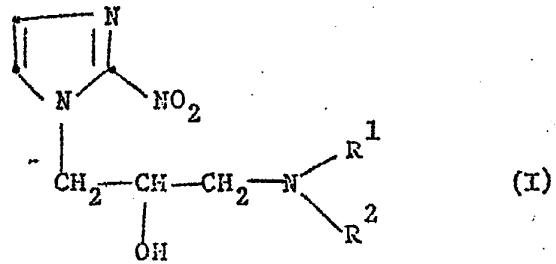
El preparado farmacéutico anterior debe prepararse y alma-

conarse en la oscuridad.

REIVINDICACIONES

5 Descrito el objeto del presente invento, se de-  
caran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-  
dicaciones.

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos ni-  
troimidazoles de la fórmula general

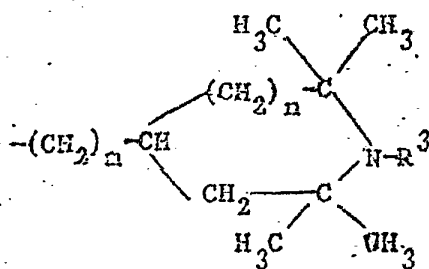


15 en donde

R<sup>1</sup> representa un grupo de alquilo inferior, hi-  
droxi-(alquilo inferior), cicloalquilo infe-  
rior, arilo o aralquilo inferior

y

20 R<sup>2</sup> representa un grupo de alquilo inferior, hi-  
droxi-(alquilo inferior), cicloalquilo infe-  
rior, arilo o aralquilo inferior o una agru-  
pación de la fórmula



5

en donde  $n$  tiene un valor de cero y

$n$  tiene un valor de 1 o

$n$  tiene un valor de 1 y

$n$  tiene un valor de cero y

10

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo o hidroxilo un radical de oxilo libre, o

$R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están

15

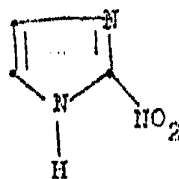
enlazados representan un anillo heteromonocíclico pentagonal, hexagonal o heptagonal que puede comportar un grupo hidroxílico en un átomo de carbono distinto de un átomo de carbono enlazado directamente al átomo de nitrógeno o que puede con-

20

tener un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituido por un grupo de alquilo inferior, hidroxil-(alquilo inferior, arilo o aralquilo inferior,

y sus sales de adición de ácido caracterizado porque comprende condensar el compuesto de la fórmula

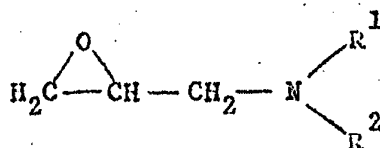
25



(IV)

con un epóxido de la fórmula general

5



(V)

en donde

10  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado antes indicado, en presencia de una base, y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

15 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I, en donde  $R^1$  representa un grupo de alquilo inferior, hidroxi-(alquilo inferior), arilo o aralquilo inferior y  $R^2$  representa un grupo de alquilo inferior, hidroxi-(alquilo inferior), arilo o aralquilo inferior o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heteromonocíclico pentagonal, 20 hexagonal o heptagonal que puede contener un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituido por un grupo de alquilo inferior, hidroxi-(alquilo inferior), arilo o aralquilo inferior, o una sal de adición de ácido respectiva, haciendo reaccionar 25 el epóxido de la fórmula II con una amina de la fórmula

III en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado expuesto en esta reivindicación y, si se desea, se convierte el compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heteromonocíclico hexagonal que puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituido por un grupo de alquilo inferior o una sal de adición de ácido respectiva.

4.- Un procedimiento para la preparación de nuevos nitroimidazoles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 FEB. 1979

P.a. JAIME ISERN  
p. p.

  
Firmado: JESUS PICAZO