

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
28 de mayo de 2015 (28.05.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2015/076760 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 233/91 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/SV2014/000001

(22) Fecha de presentación internacional:
19 de noviembre de 2014 (19.11.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
2013004584
19 de noviembre de 2013 (19.11.2013) SV

(71) Solicitante: MINISTERIO DE EDUCACIÓN [SV/SV];
Centro de Gobierno Alameda Juan Pablo II Calle,
Guadalupe, San Salvador, CP 1101 (SV).

(72) Inventores: HÁNDAL VEGA, Erlinda; Residencial
Monaco "C", Escalón Norte número 9, San Salvador,
CP1101 (SV). ARIAS RIVAS, Carmen Elena; Cantón La
Lucha, Km. 68.5 Carretera Litoral, Zacatecoluca, CP 1101
(SV). CUCHILLA DE MERLOS, Ana Karina; Colonia
Montelimar, Block "B", Polígono 6, Pasaje 7, Casa número
10, Olocuilta, CP 1101 (SV).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE,
KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS,
RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))
- sobre la calidad de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- con reivindicaciones modificadas (Art. 19(1))

(54) Title: PRODUCTION METHOD FOR PRODUCING N-BENZYL-2-(2-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-YL)ACETAMIDE

(54) Título : PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA PARA OBTENCIÓN DE N-BENCIL-2-(2-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ACETAMIDA

(57) Abstract: The invention relates to the synthesis of a therapeutic agent which is effective against American trypanosomiasis (Chagas disease) caused by the protozoa *Trypanosoma cruzi* and transmitted by blood-sucking insects of the genera *Triatoma* or *Rhodnius*. This synthesis method is carried out in one step, in a solid state. It is a clean, simple, economical, rapid, easily implemented method, does not involve acid or base catalysts in the synthesis process, and is also environmentally friendly. It is a synthesis method for producing N-benzyl-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetamide from the N-benzyl-2-hydroxyacetamide and 2-nitro-1H-imidazole reaction mixture, using microwave irradiation as an activation source in order to produce the N-benzyl-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetamide.

(57) Resumen: Esta invención está relacionada con la síntesis de un agente terapéutico eficaz contra la tripanosomiasis americana (Enfermedad de Chagas) causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*, transmitida por insectos hematófagos de los géneros *Triatoma* o *Rhodnius*. Este método de síntesis se lleva a cabo en un paso, en estado sólido, es un procedimiento limpio, sencillo, económico, rápido, de fácil ejecución, sin catalizadores ácidos o básicos en el proceso de síntesis, y además es amigable con el medio ambiente. Es un procedimiento de síntesis para la producción de N-bencil-2-(2-nitro-1 H-imidazol-1-il)acetamida, a partir de la mezcla de reacción entre la N-bencil-2-hidroxiacetamida y el 2-nitro-1 H-imidazol, utilizando como fuente de activación la irradiación por microondas para obtener el N-bencil-2-(2-nitro-1 H-imidazol-1-il)acetamida.



WO 2015/076760 A1

5 **Procedimiento de manufactura para obtención de *N*-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida.**

Estado del arte.

La molécula *N*-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida es un Antiparasitario, Anti
protozoo derivado de 2-nitro-1H-imidazole con actividad frente a *Trypanosoma cruzi*,
10 preparado y presentado en 1966 por Hoffmann-La Roche & CO, patente concedida en
1969 (Lon. Pat. L138,529).

El método de síntesis presentado en Lon. Pat. L138,529, utiliza inicialmente metóxido de
sodio y metanol, adicionando 2-nitroimidazol, a continuación N,N-dimetilformamida, se
15 calienta la mezcla a 153 °C para remover el metanol. Posteriormente se agrega el éster 2-
cloro-acetato de metilo, se calienta a 122 °C y posteriormente ocurre la formación de un
precipitado, la mezcla formada se calienta entre 105°C y 115°C. El disolvente se descarta
en un baño a 50°C y presión reducida 0.2 mm de Hg y el sólido formado es recristalizado
en etanol, se obtiene el éster 2-[2-nitroimidazol-(1)-il]acetato de metilo.

20 Posteriormente una disolución de éster 2-[2-nitroimidazol-(1)-il]acetato de metilo con
bencilamina en metanol absoluto, dejándose reposar durante toda la noche, después la
mezcla se refrigera por varias horas, se colectan los cristales de punto de fusión 187.5-
189.5°C. Se concentra el filtrado a presión reducida y el sólido obtenido se recristaliza con
acetato de etilo para dar un material adicional con punto de fusión 187.5-189°C. La
25 recristalización en etanol da cristales de *N*-bencil-2-(2-nitroimidazol-(1)-il)acetamida con
fusión 188.5°C-190°C. Presenta $\lambda_{\text{máx}}$ en etanol 313 m μ .

La patente **US 6,870,057 B1** presenta la síntesis del antimicótico Bifenilimidazolil-(1)-
fenilmetano, uno de los pasos de síntesis consiste en la reacción en fase sólida del
bifenilfenilcarbinol con exceso de imidazol, en condiciones de irradiación microondas
30 (850-700W), 30 minutos, nivel 4 del horno.

5

Descripción de la invención.

La presente invención está relacionada con la síntesis de un derivado imidazólico con actividad tripanocida. El procedimiento de síntesis se lleva a cabo en medio seco, es un procedimiento sencillo, económico, y amigable con el medio ambiente. La síntesis consiste en la manufactura de *N*-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida. El método
10 permite obtener *N*-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida utilizando como materiales de partida *N*-bencil-2-hidroxiacetamida y 2-nitroimidazol, adicionando cada uno de los materiales de inicio en relación equimolar. El procedimiento es limpio, se realiza mezclando ambos materiales de inicio y posterior activación por irradiación microonda para formar el *N*-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida. La síntesis es rápida y de
15 fácil ejecución. La mezcla de reacción se purifica pasándola por columna de cromatografía, usando como fase estacionaria alúmina y como fase móvil acetato de etilo. El método no requiere catalizadores ácidos o básicos en el proceso de síntesis.

El procedimiento presentado en esta invención puede ser utilizado para la obtención de otros derivados imidazólicos como el *N*-bencil-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida utilizando
20 como materiales de partida 1H-imidazol y *N*-bencil-2-hidroxiacetamida o 1H-imidazol y *N*-bencil-2-cloroacetamida

Ejemplo de ejecución

En la práctica esta reacción se realiza de la siguiente manera:

25 i) Se mezcla el *N*-bencil-2-hidroxiacetamida con el 2-nitroimidazol en relación equimolar. Los materiales de inicio se mezclan en estado sólido, en ausencia de disolvente orgánico o inorgánico, se colocan en un recipiente transparente a la microonda, en un baño de sílica y se irradia con microonda (700W), nivel 4 a 7 del horno, durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se purifica pasándola por columna de cromatografía,
30 usando como fase estacionaria alúmina y como fase móvil acetato de etilo. Al producto obtenido se le realizó análisis por TLC, espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas.

IR= 1156 y 1145 cm^{-1} (N-C, amina terciaria), 1539.3 y 1367 cm^{-1} (C-N, grupo nitro), 1660.3 cm^{-1} (CO-NH amida), 3275.3 cm^{-1} (NH- amida).

35 MS= 260 M^+

5

Reivindicación:

10

1. Un proceso de manufactura para la obtención del *N*-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida por reacción entre *N*-bencil-2-hidroxiacetamida o *N*-bencil-2-cloroacetamida y 2-nitro-1H-imidazol por mezcla directa de los reactivos en fase sólida, la reacción se lleva a cabo sin catalizador y asistida por irradiación de microondas.

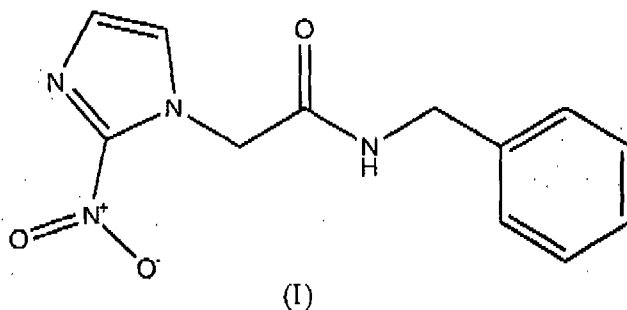
15

20

25

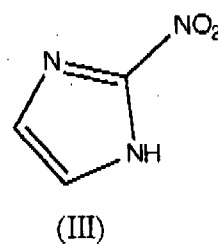
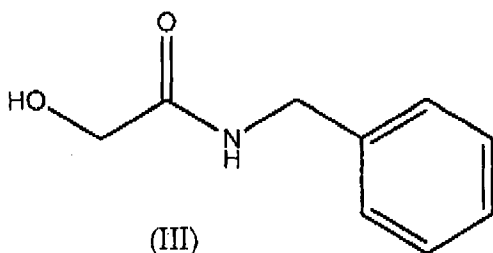
REIVINDICACIONES MODIFICADAS
 recibidas por la oficina Internacional el 09 Mayo 2015 (09.05.2015)

1. Un procedimiento para la obtención del *N*-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)acetamida, de formula (I),



5

caracterizado por que comprende hacer reaccionar la *N*-bencil-2-hidroxiacetamida(II) y el 2-nitro-1H-imidazol (III).



102. Procedimiento según la reivindicación 1, que se realiza sin exceso de alguno de los reactantes.
3. Un proceso de síntesis según la reivindicación 1, donde la reacción se realiza en fase sólida, en ausencia de cualquier disolvente.
4. Un proceso de síntesis según la reivindicación 1, donde la reacción se realiza en ausencia de catalizador
5. Un proceso de síntesis según la reivindicación 1, el cual es asistido por irradiación de microondas a 100 watts.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SV2014/000001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(CIP) C07D233/91 (2015.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

(CIP) C07D233/91; (CPC) C07D233/91

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN, EPOQUE, THOMSON , GOOGLE SCHOLAR Y PATENT, BEIC, ESPACENET

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
O,Y	GANDOLFI DONADÍO, L et al. Desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de Benznidazol. En: Tecnointi edición 2013 11° Jornadas Abiertas de Desarrollo, Innovación y Transferencia Tecnológica. 2-4 July 2013, Buenos Aires. Editado por Instituto Nacional de Tecnología Industrial. Buenos Aires, october 2013, 1a edition, page 218, ISBN 978-950-532-202-2. the whole document	1
Y	HERNÁNDEZ-NÚÑEZ, EMANUEL et al. Synthesis and in vitro trichomonocidal, giardicidal and amebicidal activity of N-acetamide (sulfonamide)-2-methyl-4-nitro-1H-imidazoles. European Journal of Medicinal Chemistry. 19 January 2009, Vol. 44, pages 2975-2984, DOI:10.1016/j.ejmech.2009.01.005. the whole document , pages 2976 (scheme 1), 2977 y 2981.	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23/01/2015

23/January/2015

Date of mailing of the international search report

09/March/2015

09/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

INAPI, Av. Libertador Bernardo O'Higgins 197, Piso 17, ;
Santiago, Chile

Facsimile No.

Authorized officer

BELLO WANDERSLEBEN, María

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SV2014/000001

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6870057 B1 (MANUFACTURAS HUMBERTO BUKELE E HIJOS, S.A. DE C.V.) 22 marzo 2005, see the whole document. cited in the application	1
A	BOGDAL, DARIUSZ et al. Remarkable Fast N-Alkylation of Azaheterocycles Under Microwave Irradiation in Dry Media. Heterocycles. 1997, Vol. 45, pages 715-722. see the whole document.	
A	GB 1138529 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO., AKTIENGESELLSCHAFT) 01 January 1969, see the whole document, specially exemple 1 and claims . cited in the application	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/SV2014/000001

US 6870057	B1	22/03/2005	AU 7441301	A	26/11/2001
			BR 0110893	A	11/03/2003
			CA 2404680	A1	22/11/2001
			CA 2404680	C	16/11/2010
			CN 1429214	A	09/07/2003
			CN 1207286	C	22/06/2005
			US RE41254	E1	20/04/2010
			US 2004267027	A1	30/12/2004
			US 7112681	B2	26/09/2006
			WO 0187848	A2	22/11/2001
			WO 0187848	A3	02/05/2002
GB 1138529	A	01/01/1969	BE 696952	A	13/10/1967
			CH 553787	A	13/09/1974
			CH 561698	A5	15/05/1975
			CH 565771	A5	29/08/1975
			DE 1695186	A1	08/04/1971
			DE 1695186	B2	02/12/1976
			DK 137854	B	22/05/1978
			DK 137854	C	23/10/1978
			ES 339419	A1	16/05/1968
			FI 49037	B	02/12/1974
			FI 49037	C	10/03/1975
			FR 6767	M	10/03/1969
			FR 1520920	A	12/04/1968
			IL 27805	A	27/04/1972
			NL 6705439	A	19/10/1967
			NL 150787	B	15/09/1976
			NO 124072	B	28/02/1972
			PH 9423	A	14/11/1975
			SE 346001	B	19/06/1972
			US 3505349	A	07/04/1970
			US 3679698	A	25/07/1972

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/SV2014/000001

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

(CIP) C07D233/91 (2015.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

(CIP) C07D233/91; (CPC) C07D233/91

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) STN, EPOQUE, THOMSON , GOOGLE SCHOLAR Y PATENT, BEIC, ESPACENET

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
O,Y	GANDOLFI DONADÍO, L et al. Desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de Benznidazol. En: Tecnointi edición 2013 11° Jornadas Abiertas de Desarrollo, Innovación y Transferencia Tecnológica. 2-4 julio 2013, Buenos Aires. Editado por Instituto Nacional de Tecnología Industrial. Buenos Aires, octubre 2013, 1a edición, página 218, ISBN 978-950-532-202-2. Ver todo el documento.	1
Y	HERNÁNDEZ-NÚÑEZ, EMANUEL et al. Synthesis and in vitro trichomonocidal, giardicidal and amebicidal activity of N-acetamide (sulfonamide)-2-methyl-4-nitro-1H-imidazoles. European Journal of Medicinal Chemistry. 19 enero 2009, Vol. 44, páginas 2975-2984, DOI:10.1016/j.ejmech.2009.01.005. Ver todo el documento, especialmente páginas 2976 (esquema 1), 2977 y 2981.	1

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.		
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
23/01/2015 23/enero/2015

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
09/marzo/2015 09/03/2015

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
INAPI, Av. Libertador Bernardo O'Higgins 197, Piso 17, Santiago, Chile
N° de fax

Funcionario autorizado
BELLO WANDERSLEBEN, María

N° de teléfono 56-2-28870551 56-2-28870550

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/SV2014/000001

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	US 6870057 B1 (MANUFACTURAS HUMBERTO BUKELE E HIJOS, S.A. DE C.V.) 22 marzo 2005, ver todo el documento. "Citado en la solicitud"	1
A	BOGDAL, DARIUSZ et al. Remarkable Fast N-Alkylation of Azaheterocycles Under Microwave Irradiation in Dry Media. Heterocycles. 1997, Vol. 45, páginas 715-722. Ver todo el documento.	
A	GB 1138529 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO., AKTIENGESELLSCHAFT) 01 enero 1969, ver todo el documento, especialmente ejemplo 1 y reivindicaciones. "Citado en la solicitud"	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/SV2014/000001

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US 6870057 B1	22/03/2005	AU 7441301 A	26/11/2001
		BR 0110893 A	11/03/2003
		CA 2404680 A1	22/11/2001
		CA 2404680 C	16/11/2010
		CN 1429214 A	09/07/2003
		CN 1207286 C	22/06/2005
		US RE41254 E1	20/04/2010
		US 2004267027 A1	30/12/2004
		US 7112681 B2	26/09/2006
		WO 0187848 A2	22/11/2001
		WO 0187848 A3	02/05/2002
GB 1138529 A	01/01/1969	BE 696952 A	13/10/1967
		CH 553787 A	13/09/1974
		CH 561698 A5	15/05/1975
		CH 565771 A5	29/08/1975
		DE 1695186 A1	08/04/1971
		DE 1695186 B2	02/12/1976
		DK 137854 B	22/05/1978
		DK 137854 C	23/10/1978
		ES 339419 A1	16/05/1968
		FI 49037 B	02/12/1974
		FI 49037 C	10/03/1975
		FR 6767 M	10/03/1969
		FR 1520920 A	12/04/1968
		IL 27805 A	27/04/1972
		NL 6705439 A	19/10/1967
		NL 150787 B	15/09/1976
		NO 124072 B	28/02/1972
		PH 9423 A	14/11/1975
		SE 346001 B	19/06/1972
		US 3505349 A	07/04/1970
		US 3679698 A	25/07/1972