

Mr.

Caso 8771

303216



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue.

por:

"Método para preparar compuestos de imidazol".

=====:oOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general un método para la obtención de nuevos imidazoles, y más concretamente, de imidazol-2-carboxamidas. De un modo más particular aún, concierne a la obtención de 5-nitroimidazol-2-



303216

carboxamidas l-sustituidas, a la síntesis química de tales
compuestos heterocíclicos nuevos, y al empleo de esas sus-
tancias contra infecciones parasitarias. También atañe
a la obtención de nuevos y originales imidazoles útiles
5 como intermediarios en la síntesis química de las citadas
amidas.

Se han mencionado antes de ahora diversos ni-
troimidazoles útiles contra la histomoriasis, enfermedad
aviaria, y/o contra la tricomoniasis, infección por pro-
tozoos. Ejemplos de tales sustancias son l-(2-hidroxi-
10 til)-5-nitroimidazol, l,2-dimetil-5-nitroimidazol, l-metil-
5-nitroimidazol, y l-(2-hidroxi-til)-2-metil-5-nitroimidazol.

La histomoniasis es una enfermedad aviaria cau-
sada por el protozoo parásito Histomonas merleagridis. Es-
ta dolencia, que ataca a los pavos, se conoce también por
15 "cabeza negra" o enterohepatitis del pavo. Constituye un
serio problema económico de la industria paviícola, pues
se difunde con rapidez en las bandadas de pavos, y el
coeficiente de mortalidad puede subir hasta 80%. Los com-
20 puestos ahora disponibles para combatir la enterohepatitis
del pavo son beneficiosos, pero ninguno de ellos ha de-
mostrado ser enteramente satisfactorio porque permiten
el desarrollo de cepas resistentes del germen infeccioso,
o producen efectos secundarios adversos cuando se adminis-
25 tran a las aves a las dosis requeridas para tratar la en-
fermedad. Por eso ha proseguido sin tregua la búsqueda
de nuevos compuestos mejores para combatir la histomonia-
sis.

La tricomoniasis es otra enfermedad protozoa-
ria producida por el Trichomonas vaginales. Este pará-



303216

sito infecta primero la vagina humana, y es el agente etiológico de una afección muy molesta y dominante, conocida por vaginitis por T. vaginalis. Las drogas disponibles hasta ahora para tratar esta afección adolecen de ciertas limitaciones y desventajas, de suerte que también en este campo han continuado las investigaciones para descubrir sustancias antitricomoniasis más activas.

Un objeto del presente invento es proporcionar una nueva clase de compuestos químicos dotados de gran potencia contra la histomoniasis y la tricomoniasis. Otro objeto, obtener nuevas 5-nitroimidazol-2-carboxamidas 1-sustituidas y carboxamidas N-sustituidas dotadas de esa actividad antiprotozoaria. También se propone el invento la provisión de la síntesis química de estas nuevas carboxamidas a partir de 2-hidroxi-metil-imidazol; la de nuevos compuestos de imidazol que sean intermediarios claves en tales síntesis; y la de composiciones antitricomoniasis y antihistomoniasis que contengan como ingredientes activos las citadas 5-nitroimidazol-2-carboxamidas 1-sustituidas. Otras objetos se apreciarán en la siguiente descripción del invento.

Las nuevas 5-nitroimidazol-2-carboxamidas 1-sustituidas de este invento se pueden representar por la fórmula de estructura indicada como fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas.

En la fórmula anterior, el sustituto en la posición 1 del anillo imidazólico (R) puede ser un radical alquil, como metilo, etilo, propilo o butilo. También puede ser un grupo hidroxialquil o aciloxialquil representado por la fórmula parcial $-(CH_2)_n OX$, donde n es



303210

un entero de valor 2-4, y X es hidrógeno o un radical a-
cilo, con preferencia un grupo levialcanoilo del tipo re-
presentado por acetilo, propionilo o similares. En este
tipo de sustitutos se pueden incluir grupos tales como
5 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-acetoxietilo, 2-ben-
zoiloxietilo y otros análogos.

En la fórmula precedente, R₂ represente hidró-
geno o unlevialquilo como metilo, etilo o butilo; R₃ puede
ser también hidrogeno o levialquilo, y además, un hidro-
xialquilo, como polihidroxialquilo, un arilo, como fenilo,
10 tolilo o un fenilo funcionalmente sustituido, un aralquilo
comobencilo, fenetilo o similares, un heteroarilo como
tiazolilo, piridilo, pirimidilo o tienilo, amino, fenilamino,
carboxamidoalquilo de estructura -CH₂CONH₂, o un residuo
de glucosemina. Dentro del objeto del invento se cuentan
15 asimismo las imidazol-2-carboxamidas sustituidas, donde
-NR₂R₃ conjuntamente representan un radical ciclico ni-
trogenado, como morfolino, piperidinilo, piperacinilo o
pirrolidinilo.

De lo expuesto se deduce claramente que el mé-
todo de este invento incluye la propia 1-levialquil- (o
hidroxialquil, o aciloxialquil)- 5-nitroimidazol-2-carbo-
xamida, así como los compuestos en que la fracción amida e
está más sustituida. Cuando en esta descripción se men-
25 cionan en general imidazol-2-carboxamidas, se consideran
incluidas la amina primaria y las amidas sustituidas.

De conformidad con este invento, las nuevas
1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxamidas descritas aquí
se sintetizan por el procedimiento expuesto en el esquema
30 de reacciones representado por las Formulas 2.



303210

En la formula anterior, R_1 representa levialquilo; N designa un metal, con preferencia alcalino, como sodio o potasio, o alcalinotérreo, como calcio o bario; Y es un radical hidrocarburo con menos de 9 átomos de carbono, y mejor un grupo levialquilo, y X representa cloro o bromo. R_2 y R_3 tienen los mismos significados antedichos.

A continuación se describe con detalle el procedimiento de obtención de 1-alquil-5-nitroimidazol-2-carboxamidas según el invento. Por razones de conveniencia la siguiente exposición tratará en primer lugar de la preparación de compuestos en los que la posición 1 del anillo imidazol está sustituida con un grupo metilo. Pero ha de entenderse que las condiciones de reacción serán similares para obtener las otras 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxamidas según el invento, y que la descripción se adapta asimismo a la síntesis de esas sustancias.

Según la primera fase de este procedimiento, se nitra 2-hidroximetilimidazol para formar 2-hidrometil-5-nitroimidazol, compuesto II del esquema precedente. Esta nitración se lleva a cabo poniendo el hidroximetilcompuesto en contacto con un nitrante adecuado. Se prefiere como tal ácido nítrico, en presencia de trifluoruro de boro; pero también resultan satisfactorios nitrato de acetilo o trióxido de azufre con ácido nítrico. Para mejorar el efecto, conviene que el sustituto hidroximetilo quede protegido mediante esterificación o eterificación antes de la nitración misma. Es ventajoso formar un éster de ácido levialcanoico, como acetato, poniendo el hidroximetilcompuesto en contacto con anhídrido acético. Desde luego podrían emplearse otros ésteres, tratando el material de



303216

partida con esterificantes adecuados, como anhídrico propiónico o similares. Para nitrar, se trata al éster de 2-hidroxi metilimidazol con el nitrato en un medio anhidro. Los cuerpos reaccionantes se pueden mezclar en frío, y
5 luego se dejan subir poco a poco a temperatura ambiente. La mezcla en nitración se calienta luego a temperatura del orden de 60-100°C durante ratos breves. Si se emplea nitrato de acetilo como nitrante, la reacción se termina normalmente en menos de una hora; en cambio, se prefieren lapsos de reacción de dos a ocho horas con ácido nítrico y
10 trifluoruro de boro. Los tiempos de reacción y las temperaturas no son excesivamente rigurosos, y pueden variarse dentro de un margen razonable. Los entendidos en la materia comprenderán que la reacción terminará antes a
15 temperaturas más altas. Al final de la nitración, la mezcla reaccionante se neutraliza con una base, y el imidazol nitrado se extrae en un disolvente orgánico, como cloroformo, metiletilcetona, butanol o acetato de etilo. El grupo hidroximetilo esterificado, cuando existe, se hidroliza,
20 y el 2-hidroxietil-5-nitroimidazol se recupera y purifica.

En la siguiente fase del procedimiento, se alquila 2-hidroximetil-5-nitroimidazol en la posición 1, mediante reacción con un levialquilante. Son alquilantes adecuados los sulfatos de dilevialquilo, como los de dimetilo, dietilo y similares, o sulfonatos tales como los de
25 benceno, etil-p-tolueno y propilbenceno.

Una cualidad esencial de esta fase del invento es que la anionización del imidazol se reduce al mínimo, o mejor se suprime virtualmente por completo, para
30 evitar que se produzcan otros imidazoles alquilados no con-



303216

venientes. Por ello, es preferible efectuar la alquila-
ción sin disolventes. Si se considera éste necesario o de-
seable por cualquier razón, puede emplearse uno inerte, co-
mo óxido de difenilo, tetrametilensulfona, hexaclorobencen-
5 naftalato o éter difenilico. Se obtienen resultados sa-
tisfactorios con cantidades aproximadamente equimoleculares
del compuesto imidazólico y del alquilante; sin embargo,
es posible tomar alrededor de 50% en exceso de alquilante,
si se quiere sin afectar adversamente a la reacción. La
10 alquilación tarda de cinco minutos a una hora a tempera-
turas del orden de 75-225°C, y con preferencia de 100-175°C
Al termino de este tiempo, el alquilante residual se neu-
traliza con una base, como hidróxido sódico, y el 1-le-
vialquil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol se recupera por
15 extracción con un disolvente orgánico. De estemodo, y
utilizando los alquilantes adecuados, se obtienen 1-me-
til-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y los correspondientes
1-etil, 1-propil y 1-butilimidazoles.

En la siguiente fase del procedimiento, los
20 1-levialquil-2-hidroximetil-5-nitroimidazoles de la fórmu-
la III anterior se convierten, por una oxidación apropiada
en el correspondiente compuesto de ácido 2-carboxílico
(Formula IV). Esta oxidación se practica con preferencia
poniendo en contacto el 2-hidroximetilimidazol con el oxi-
25 dante en medio alcalino. Los oxidantes preferidos son
permanganatos de metal alcalino, como los de sodio o po-
tasio. La oxidación con permanganato se desarrolla a
temperatura ambiente o más baja, en un disolvente capaz
de resistir a la oxidación. Como ejemplos de disolventes
30 adecuados pueden citarse acetona, metiletilcetona, ciclo-
pentanona y dimetilsulfona. Además de un permanganato de



303216

metal alcalino, sirven para esta reacción oxidante tales como hipoclorito sódico o peróxido de níquel, y también un dicromato alcalimetálico, como el de potasio, pero éste no se prefiere, porque forma complejos metálicos difíciles de separar del producto deseado. El mismo ácido

5 1-levialquil-5-nitroimidazol -2-carboxílico es un compuesto inestable, que tiende a descarboxilarse casi espontáneamente. Por eso, el producto se aísla en forma de una sal, por ejemplo, de metal alcalino, como las de sodio o potasio.

10 Estas sales se pueden purificar, si se quiere, aunque ha resultado muy satisfactorio en este procedimiento emplearlas sin gran purificación en las siguientes fases de la síntesis. Así se obtienen las sales de sodio o potasio de los ácidos 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxílico,

15 1-etil-5-nitroimidazol-2-carboxílico y 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxílico.

En la siguiente reacción, la sal de ácido 1-levialquil-5-nitroimidazol -2-carboxílico se convierte en el respectivo éster o haluro de ácido. El haluro puede ser cloruro o bromuro de ácido. Los ésteres utilizados

20 en el procedimiento son con preferencia levialquílicos, como los de metilo, etilo, propilo o isopropilo, aunque sirven también los arílicos o aralquílicos, como los de bencilo o fenilo. Según se apreciará por el anterior esquema de reacciones, la sal de ácido se puede convertir en

25 el respectivo haluro de éster; además, los ésteres y los haluros de ácidos pueden convertirse unos en otros, lo cual conviene a veces para obtener un compuesto que se purifique sin demasiada dificultad. Por ejemplo, en muchos casos se

30 purifican los ésteres más fácilmente que los haluros de



303216

5 ácido. Un haluro de ácido o un éster puede convertirse directamente en las amidas finales. Cuando se trata de sintetizar amidas terciarias (o sea, los compuestos de la fórmula VII en que R_2 y R_3 no son hidrogeno), es preferible, y necesario en algunos casos, utilizar el cloruro de ácido como material de partida, pues las aminas terciarias no reaccionan fácilmente con ésteres de ácidos 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxílicos. Esto se discutirá de nuevo más adelante.

10 Los haluros de ácido de la formula VI se obtienen de las correspondientes sales de ácido de la formula IV, o de los ésteres de la fórmula V, poniendo esos compuestos en intimo contacto con un halogenante. Ejemplos de halogenantes adecuados son cloruro de oxalino, bromuro de oxalino, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo y pentabromuro de fósforo, y se prefieren los haluros de oxalino. La reacción es factible en 15 un disolvente orgánico, y sirven para el caso benceno, tolueno, xileno y sulfóxido de dimetilo. Asimismo puede emplearse como disolvente en la reacción un exceso de halogenante líquido. El haluro de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carbonilo se forma con rapidez, y la reacción suele estar terminada en sustancia en cinco a noventa minutos, a 20 temperaturas elevadas. Para tener seguridad de que la reacción llega a su término, suelo emplearse un exceso de haluro de oxalino. El haluro crudo de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carbonilo obtenido de este modo es satisfactorio, sin más purificación, para convertirlo en éster 25 levialquílico o para preparar directamente un imidazol-2-carboxamida. Sin embargo, si se quiere, el haluro de imi- 30



33210

dazol-2-carbonilo puede purificarse por recristalización en un disolvente orgánico, como benceno o tolueno.

Ejemplos de compuestos obtenidos de este modo son: cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, cloruro de 1-etil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, cloruro de 1-n-propil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, y bromuro de 1-butil-5-nitroimidazol-2-carbonilo. Estos haluros de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, tratados con una amina adecuada, dan las correspondientes 1-levialquil-5-nitroimidazol-carboxamidas. Así, la reacción de un cloruro de imidazol-2-carbonilo con amoníaco da la propia imidazol-2-carboxamida correspondiente. Empleando en la reacción aminas sustituidas, se obtienen las respectivas 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxamidas sustituidas.

Los ésteres levialquílicos del ácido 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxílico pueden obtenerse convenientemente del respectivo haluro de 2-carbonilo por reacción del mismo con un levialcanol en presencia de una base como piridina. Es preferible efectuar esta esterificación en un medio anhidro o casi anhidro, y, aunque no es indispensable, conviene la presencia de una base en concepto de fijador de ácido. Se obtienen resultados satisfactorios dejando reposar el haluro de ácido en un levialcanol, en presencia de una corta cantidad de base, durante quince minutos a unas dos horas, a temperatura ambiente. Las condiciones de reacción no son rigurosas, y pueden variar, como apreciarán los entendidos en la materia.

Alternativamente, los ésteres de ácidos 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxílico se pueden obtener



3216

por vía directa de las sales de ácidos carboxílicos por
reacción de estas sales con un esterificante en un disol-
vente adecuado. Por ejemplo, las sales de ácido imidazó-
lico se pueden tratar con esterificantes como sulfato de
5 dimetilo o de dietilo en disolventes como acetonitrilo, di-
metilformamida o sulfóxido de dimetilo, a temperaturas en-
tre la ordinaria y 75°C, durante lapsos breves. En estas
condiciones se obtiene el correspondiente éster levialquí-
lico en cantidad y bastante puro.

10 Ejemplos representativos de ésteres produci-
dos conforme a este invento son 1-metil-5-nitroimidazol-2-
carboxilato de etilo, 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato
de metilo, 1-etil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de propilo,
1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de bencilo, y 1-pro-
15 pil -5-nitroimidazol-2-carboxilato de etilo.

Como ya se ha dicho, las 1-levialquil-5-ni-
troimidazol-2-carboxamidas antihistomoniales y antitrico-
moniales según el invento se obtienen en cantidad tratando
un cloruro de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carbonilo o un
20 éter levialquílico de ácido 1-levialquil-5-nitroimidazol-
2-carbóxico con una amina. Cuando se emplea amoniaco co-
mo amina reaccionante, se obtiene la propia 1-levialquil-
5-nitroimidazol-2-carboxamida; y las aminas sustituidas
darán desde luego las respectivas amidas sustituidas. Las
25 condiciones de reacción necesarias para preparar estas imi-
dazol-carboxamidas no son demasiado rigurosas, y consisten
en sustancia en poner en íntimo contacto la amina con el
cloruro o el carboxilato de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-
carbonilo en un disolvente adecuado. El disolvente debe
30 ser uno que no reaccione en las condiciones empleadas, y han



303216

5 dado resultados muy satisfactorios disolventes orgánicos como benceno o tolueno, levialcanoles como metanol, etanol o isopropanol, y sustancias tales como dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción es rápida a temperatura ambiente, empleando un exceso de la amina. La amida obtenida se recupera y purifica mediante técnicas que los expertos ya conocen.

10 Son ejemplos representativos de las 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxamidas según este invento, sintetizables por los procedimientos descritos: 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, 1-etil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, 1-n-propil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, 1, N'-dimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, N'-fenil-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, N'-(2-hidroxi-etil)-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, 15 5-nitroimidazol-2-carboxamida, 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, N-(1-etil-5-nitroimidazol-2-carboxamida)-morfolina, N', N'-di-(2-hidroxi-etil)-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, N'-(2-hidroxi-etil)-, N'-dimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, N'-(2-hidroxi-etil)-1-etil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, y N', N'-di-etil-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida. 20

25 Las 1-(hidroxialquil)-5-nitroimidazol-2-carboxamidas a que se refiere también este invento se preparan a partir de 1-(hidroxialquil)-2-(β-fenilvinil)-5-nitroimidazol. Aplicado a la síntesis de 1-(2-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida, el procedimiento se representa como se indica en las Formulas 3, donde R₂ y R₃ tienen el mismo significado ya expuesto.

30 En la primera fase de este procedimiento el 1-hidroxialquilsustituto se "bloquea" mediante formación del



303216

metan-sulfonato, del p-toluensulfonato o sus similares. El sulfoniloxiocompu esto se oxida luego con un oxidante adecuado, y se prefiere con este objeto un permanganato de metal alcalino o alcalinotérreo. Así se oxida el grupo β -fenilvinilo, en la posición 2 del anillo de imidazol, a radical ácido carboxílico. Este producto oxidado no es estable. La γ -lactona de la fórmula 3 anterior se forma en la mezcla reaccionante, y se aísla como tal. La oxidación del 1-(sulfoniloxialquil)-2-(β -fenilvinil)-5-nitroimidazol, y la reacción de la lactona resultante con una amina, se llevan a cabo esencialmente en las mismas condiciones ya descritas para oxidar 1-levialquil-2-hidroxi-5-nitroimidazol con un permanganato alcalino, y para producir 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxamidas de la fórmula VII. Al reaccionar la lactona con amoníaco, o con una amina secundaria, se obtiene la 1-(2-hidroxialquil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida de la fórmula 4 precedente.

Entre las 1-(hidroxialquil)-5-nitroimidazol-2-carboxamidas que se obtienen de este modo se cuentan 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida, N'-metil-1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida, 1-(β -hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida, N', 1-di-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida y N, N' -dimetil-1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida. Las 1-(aciloxialquil)-5-nitroimidazol-2-carboxamidas correspondientes se obtienen esterificando por técnicas conocidas el 1-(hidroxialquil)-imidazol. Por ejemplo, la reacción del 1-hidroxialquilcompuesto con un cloruro de levialcanoilo o cloruro de benzoilo en presencia de una base como piridina, da los correspondientes 1-(levialcanoiloxialquil) - o 1-(benzoiloxialquil)-derivados.



303216

La 5-nitroimidazol-2-carboxamidas 1-sustituidas según el invento son eficaces para combatir la enterohepatitis del pavo. A tal fin se administran a las aves mezcladas con un elemento de su alimentación, por ejemplo, pienso o agua de beber. Se domina bien la enfermedad incorporando los imidazoles según invento a una ración de pienso para pavos en proporciones de 0,003 - 0,05% en peso, y mejor de 0,0125-0,04% en peso del alimento. La concentración óptima dependerá en gran parte de la edad de las aves, de la gravedad de la infección y de la sustancia particular empleada. Con estas proporciones, se combate eficazmente la enfermedad, esencialmente sin efectos secundarios adversos ni retardo del crecimiento. Cuando se utiliza el pienso o la ración de los pavos como vehículo de las 5-nitroimidazol-2-carboxamidas según el invento, conviene distribuir por igual en el alimento estos remedios. Para ello se prepara ante todo una mezcla o suplemento previo, con el ingrediente activo en concentraciones de 1 a 40% en peso, empleando como vehículo o diluyente una sustancia no tóxica ingerible por vía bucal. Se prefiere que el vehículo sea nutritivo, como granos desecados de la destilación de maíz salvado o granzas de trigo, harina de soja, residuos de fermentación, y harinas de maíz. Estos suplementos o mezclas previas se distribuyen luego por igual en la ración del pavo empleando técnicas corrientes, como trituración o molidura.

Una segunda vía de administración aprovecha el agua de beber de los pavos, y se prefiere cuando éstos se hallan gravemente infectados, porque normalmente seguirán bebiendo después de haber dejado de comer alimento sólido.



Con el agua de beber se emplean dosis algo mayores que con el pienso, y resultan muy ventajosas las de 0,025 a 0,1% de las nitroimidazol-2-carboxamidas en peso del agua. Algunas de las amidas según el invento no se disuelven mucho en agua, y en tales casos conviene utilizar vagentes suspensivos o emulsivos, o hacer hidrosoluble la droga.

Las concentraciones de los compuestos según el invento que muestran actividad contra la enterohepatitis del pavo al incorporar los al pienso son las siguientes:

10

<u>Compuesto</u>	<u>% en peso del alimento</u>
1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	0,006-0,008
1,N'-Dimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	0,0125
1-Metil-5-nitroimidazaol-2-carbonilhidracina	0,025
N'-Fenil-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	0,0125
1,N',N'-Trimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	0,006
N-(1-Metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-morfolina	0,025

15

Además de las amidas, se ha comprobado también que algunos de los productos intermedios empleados para prepararlas poseen actividad antihistomonal propia. El éster etílico del ácido 1-metil-5-nitroimidazaol-2-carboxílico es activo contra la enterohepatitis del pavo a concentraciones de 0,0125% en peso del pienso, y el 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol/lo es a razón de 0,025% en peso del mismo.

25

Como ya se ha dicho, las 5-nitroimidazol-2-carboxamidas 1- sustituidas aquí descritas poseen un grado notable de actividad antitricomonal. Empleadas contra la tricomoniasis, enfermedad protozoaria, se adminis-

30



5 tran por la boca a dosis enteras, generalmente en forma de tabletas o cápsulas. Las que contienen de 100 a 500 mg de ingredientes activo contra tricomonas son muy eficaces, y se preparan por técnicas conocidas entre los expertos en farmacia. Estas formas de administración contienen los dilu- luentes, excipientes, lubricantes y difusores normales de empleo regular al elaborarlas. Las brogas se pueden sus- pender o disolver igualmente en vehículos líquidos, para medicación oral.

10 Los compuestos preferidos para uso contra la vaginitis por T.vaginalis se exponen a continuación, con su actividad en vivo cuando se aplican a ratones. La ac- tividad se expresa en mg/Kg, determinada por el método des- crito en Cuckler, Kupferberg y Millman, "Chemotherapeutic and Tolerance Studies on Amino-nitro Thiazoles", Antibiotics 15 &Chemotherapy , 1955, 10:540-550.

	<u>Compuesto</u>	<u>Actividad</u>
20	1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	10
	1, N'-Dimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	10
	1,N',N'-Trimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	10
	N'-(2-Hidroxi-etil)1-metil-5-nitroimidazol-2-carbo- xamida	20
25	N-(1-Metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-morfolina	40
	1-(2-Hidroxi-etil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida	20
	N-(2,3-Dihidroxipropil)-1-metil-5-nitroimidazol- 2-carboxamida	100

30 Se ha descubierto además que algunos de los 5- nitroimidazoles 1-sustituídos según este invento muestran



5 un grado sorprendente de actividad antibacteriana, en particular contra estafilococos y estreptococos grampositivos y contra la Salmonella Schottmullieri, gramnegativa. Se relacionan a continuación, y las cifras indican la concentración eficaz en γ /ml de los compuestos en experimentos in vitro.

	<u>Compuestos</u>	<u>S.Schottm.</u>	<u>Estaf</u>	<u>ES-trept</u>
10	1,N'-Dimetil-N'-fenil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	200		
	1-Metil-5-nitroimidazol-2-carbonilhidracina		50	25
	1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	50		200
15	N'-(2,3-Dihidroxipropil)-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	250		25
	1-(2-Hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida	200		50
	1,N'-Di-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida	50		25

20

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustrativos, sin idea ninguna de limitación.

EJEMPLO 1^o . 2-Hidroxietil-4(5)-nitroimidazol.

25

A) Se disuelven 83,0 g (0,864 mol) de 2-hidroxietil-imidazol en 200 ml de anhídrido acético, La solución se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, y cristaliza el acetato de 2-acetoximetil-imidazol. El sólido cristalino se deslía bien con éter, se filtra y los cristales se lavan con éter hasta que no se perciba ya olor a ácido acético. El acetato de 2-aceto-

30



2132
ximetil-imidazol fñnde a 80°C. Se disuelve esta sal en bicarbonato sódico al 10%, y el 2-acetoximetil-imidazol se extracta con acetato de etilo. La evaporación de los extractos etilacéticos en vacío, y la recristalización del residuo en acetato de etilo, dan 2-acetoximetil-imidazol, p.fus. 82-85°C.

5
B) Se añaden en pequeñas porciones 176,6 g (0,882 mol) de acetato de 2-acetoximetil-imidazol a 165 ml de ácido nítrico fumante al 90%, frío. Esta solución se agrega despacio, agitando y enfriando, a 150 ml de ácido nítrico fumante al 90 % frío, que contiene 90,1 g de BF₃ gaseoso. La mezcla reaccionante se calienta cinco horas en cono de vapor;

10
Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se vierte sobre hielo y se neutraliza con hidróxido sódico. La solución resultante se extracta luego con acetato de etilo, y los extractos etilacéticos se evaporan hasta sequedad en vacío. El residuo se calienta una hora a reflujo en una solución de 100 ml de hidróxido sódico 2,5n y 100 ml de metanol. Luego se neutraliza la solución con ácido clorhídrico, y se extracta con acetato de etilo. Los extractos se evaporan hasta sequedad, se disuelven en metanol, y se cromatografía sobre carbón vegetal.

15
20
25 Eluyendo el carbón vegetal con éter-acetona a 50%, se retira primero una pequeña cantidad de imidazol-2-carboxialdehído. La nueva sustancia eluida es 2-hidroximetil-4(5)-nitroimidazol, que funde a 156-158°C. tras recristalización en acetona.

30 EJEMPLO 22. 1-Metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.



303210

Se añaden 12,6 g de sulfato de dimetilo a 11,1 g de 2-hidroximetil-4(5)-nitroimidazol, y se revuelve bien la masa. Esta se calienta luego en cono de vapor durante dos horas, y se enfría a temperatura ambiente.

5 Se agrega una pequeña cantidad de hielo, y se neutralizan el sulfato de dimetilo y el sulfato ácido de metilo añadiendo lentamente hidróxido amónico concentrado. La solución resultante se extrae con cloroformo. Los extractos cloroformicos se separan, se evaporan hasta sequedad, y dan un residuo de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol. La recristalización en acetona da 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol sustancialmente puro, p. fus. 117-119°C.

10

Si la anterior reacción se efectúa empleando sulfato de dietilo o de dipropilo en vez de sulfato de dimetilo, se obtienen respectivamente 1-etil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 1-propil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

15

EJEMPLO 3º. 1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato potásico.

20 Se suspenden 5,0 g (0,0318 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 65 ml de acetona fría. Manteniendo la temperatura entre 0 y -5°C, se agregan en pequeñas porciones 6,65 g (0,048 mol) de permanganato potásico, agitando vigorosamente. Después de la última adición de permanganato, se deja calentar poco a poco la mezcla hasta temperatura ambiente. Se filtra, y el material sólido se extrae con agua. Los extractos acuosos se evaporan hasta sequedad en vacío, y dejan un residuo de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato potásico cristalino

25

30 mezclado con hidróxido potásico. Este imidazol se puede



303216

emplear sin más purificación en las fases siguientes del procedimiento.

5 Cuando se emplea 1-etil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol o 1-propil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol como material de partida, se obtienen 1-etil-5-nitroimidazol-2-carboxilato potásico y 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxilato potásico, respectivamente.

EJEMPLO 4º. Cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo.

10 Una muestra de 1,0 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato potásico crudo se añade a 40 ml de cloruro de oxalilo, agitando rápidamente, y la mezcla reaccionante se tiene una hora a reflujo. Luego se evapora hasta
15 sequedad en vacío. Se añade al residuo una pequeña cantidad de benceno, y se retira éste de la solución resultante por evaporación en vacío. El cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo así obtenido se deseca y conserva en vacío. No está exento de sales inorgánicas, pero se
20 puede utilizar directamente en fases posteriores del procedimiento sin más purificación.

De manera análoga se obtienen cloruro de 1-etil-5-nitroimidazol-2-carbonilo y cloruro de 1-propil-5-nitroimidazol-2-carbonilo a partir del 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxilato potásico adecuado.

25 EJEMPLO 5º. 1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de etilo.

Se calientan media hora a reflujo 470 mg de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato potásico crudo con 5 ml de cloruro de oxalilo. Luego se elimina la mayor
30 parte del exceso de cloruro de oxalilo, por concentración



303216

5 en vacío, y se retiran los últimos indicios añadiendo 3-4
ml de benceno al residuo y evaporando análogamente el ben-
ceno. El residuo sólido de sales y cloruros de ácido se
disuelve a continuación en una mezcla de 5 ml de etanol muy
seco y 1 ml de piridina desecada. Al cabo de media hora
de reposo a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con
40-50ml de dicloruro de metileno, y se extrae una sola vez
con HCl diluido en exceso, para retirar la piridina. Des-
pués de una extracción con NaHCO_3 diluido, la fase orgánica
10 se deseca sobre Na_2SO_4 , se evapora en vacío, y da un aceite
que cristaliza parcialmente en reposo.

Este aceite se disuelve en unos 5 ml de éter
y se añaden unos 5 ml de éter de petróleo. La mayor parte
del éter se evapora luego, y queda una solución turbia,
15 que se aplica sobre una columna de 3 g de Al_2O_3 (Merck
básico) preparada en éter de petróleo. La altura de la
columna es casi igual a su diámetro, para facilitar una cir-
culación rápida. La columna se eluye con unos 40 ml de
éter de petróleo, para eliminar la mayor parte del benzoato
de etilo, y después con unos 40 ml de éter y dicloruro de
20 metileno (4:1), para eliminar el 1-metil-5-nitroimidazol
-2-carboxilato de etilo. La evaporación de esta última
fracción da 136 mg de producto buscado, que se recristaliza
disolviéndolo en 2 ml de éter, añadiendo 2 ml de éter de
25 petróleo, y concentrando hasta que la solución se enturbie
ligeramente. Por enfriamiento, se obtiene 1-metil-5-ni-
troimidazol-2-carboxilato de etilo cristalino, p. fus.
80-81°C.

El tratamiento de 1-etil-5-nitroimidazol-2-
30 carboxilato potásico y 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxi-



303

lato potásico con cloruro de oxalíno, y la reacción de los
cloruros de carbonilo resultantes con metanol en piridina,
según se ha descrito anteriormente, dan 1-etil-5-nitro-
imidazol-2-carboxilato de metilo y 1-propil-5-nitroimidazol
5 -2-carboxilato de metilo.

EJEMPLO 6º. 1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida y 1, N'
N'-trimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida.

A) Se suspenden en 5 ml de benceno 0,86 g de clo-
10 ruro del-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo crudo, obtenido
como en el ejemplo 4º la suspensión resultante se filtra
para eliminar sales inorgánicas. Se introduce en burbujas
un exceso de amoniaco anhidro en la solución bencénica,
agitando con rapidez. Se elimina el benceno en vacío, y
15 el residuo de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida se di-
suelve en una cantidad mínima de acetato de etilo. Se fil-
tra la solución etilacética, y el filtrado se concentra
hasta sequedad. La 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida
remanente se recrystaliza en acetona, y da un material sus-
20 tancialmente puro, p. fus. 222-224°C (subl.) $\lambda_{\text{máx.}}$ 302
m μ ; E%, 613 (CH₃OH).

Se obtienen 1-etil-5-nitroimidazol-2-carboxa-
mida y 1-propil-5-nitroimidazol-2-carboxamida haciendo
reaccionar cloruro de 1-etil-5-nitroimidazol-2-carbonilo y
25 cloruro de 1-propil-5-nitroimidazol-2-carbonilo con amo-
niaco, de acuerdo con la técnica ya explicada.

B) Sustituyendo el amoniaco por dimetilamina
gaseosa en el procedimiento anterior, se obtiene 1, N',
N'-trimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, p. fus. 125-
30 127°C; $\lambda_{\text{máx.}}$ 302,5; E% 500 (CH₃OH), tras recrystalización
en éter.



EJEMPLO 7º.

Se disuelven 5,0 g (0,02 mol) de cloruro de
1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo en 100 ml de benceno
templado. Esta solución se añade luego, agitando rápidamente,
a 15 ml de N-metilaniлина en 100 ml de éter. La solución
5 se temple por el calor de la reacción, y se filtra
así para retirar el clorhidrato de N-metilaniлина sólido
formado.

El filtrado bencénico se evapora casi hasta sequedad
en vacío, y el residuo se tritura con éter. Comienza a
10 cristalizar 1,N'-dimetil-N'-fenil-5-nitroimidazol-2-carboxamida,
y se deja que continúe hasta el final en frío.
Luego se recupera por filtración el producto cristalino,
y se lava con éter frío. El sólido se recristaliza en acetona-éter,
y da 1,N'-dimetil-N'-fenil-5-nitroimidazol-2-
15 carboxamida sustancialmente pura, p. fus. 106-108°C; λ máx.
306,0 m μ , E% 367 (CH₃OH).

Este procedimiento se emplea para preparar las
amidas enumeradas en la siguiente tabla I, con cloruro de
1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo y soluciones etéreas
20 de la amina adecuada.



303266

Producto final	P. fus.	λ $\frac{CH_3CH}{max.}$	E%	Amina en reacci3n
1. N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil morfolina	148-150°C.	301.0	432	Morfolina
2 N'-fenil-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	192-194°C	317.0 246.0	532 355	anilina
3 N'-(tiazolil)-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	275-285°C	321 270 220	339 145 226	2-amino-tiazol
4 1-metil-4-(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-piperacina	114-115°C.	301.0	415	N-metil piperacina
5 1-metil-2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-hidracina	206-207°C.	295.0 223.0	175 468	Fenil-hidracina
6 N'-(2-hidroxi-etil)-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	87-88°C.	305.0 222.0	529 485	Etanol-amina
7 1,N',N',-trimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida	125.5-127°C	302.5	425	dimetilamina (gaseosa)



303216

Los disolventes indicados a continuación se emplean para recrystalizar: Compuesto 1, acetona-éter; compuesto 2, cloruro de metileno; compuesto 3, dimetilformamida; compuesto 4 y 7, éter; compuesto 5, dimetilformamida-éter; compuesto 6, acetona.

EJEMPLO 82.

Se disuelven 2,00 g (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de etilo en 20 ml de etanol de 95% templado. Esta solución se añade entera a 4 ml de hidroxido amónico concentrado, agitando bien y enfriando. La mezcla resultante se deja reposar en frío hasta cristalización completa.

La 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida cristalina se recupera por filtración y se lava con agua. Luego se recrystaliza en etanol de 95% templado, y da 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, p. fus. 218-221°C (desc.); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 301 m μ , E% 493.

Repitiendo este procedimiento con hidracina acuosa -1-, metamina acuosa -2- y bencilamina etanólica-3- en vez de hidroxido amónico, se obtienen los productos siguientes:

-1- 1-Metil-5-nitroimidazol-2-carbonil-hidracina, p. fus. 155-156°C; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 306 m μ , E% 581, después de recrystalizar en etanol-éter.

-2- 1,N'-Dimetil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, p. fus. 109-110°C; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 303,0. E% 571, después de recrystalizar en acetona-éter.

-3- N' -Bencil-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxa-



303216

mida, p. fus. 173-175°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 305,0, E% 443, tras re-
cristalización en metanol-éter.

EJEMPLO 9º.

5

A) 1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato sódico.

Se disuelven 5,0 g (0,025) mol) de 1-metil-5-ni-
troimidazol-2-carboxilato de etilo en 80 ml de etanol tem-
plado. Se añaden de una vez 15,0 ml (0,037 mol) de NaOH
acuoso 2,5n, agitando vigorosamente y enfriando. La mez-
cla en reacción se deja enfriar en baño de hielo durante
unos 45 minutos, y entretanto cristaliza 1-metil-5-ni-
troimidazol-2- carboxilato sódico.

10

15

El 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato sódico
sólido se recupera por filtración y se lava con 20 ml de
etanol frío. Después de secarlo al aire, el producto
funde a 275°C (desc).

20

El 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato sódico
se emplea generalmente sin purificar. Si conviene, puede
purificarse por recristalización en metanol, y da un ma-
terial que funde a 275-280°C (desc); $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 312 m μ ,
E% 458.

25

30

B) Cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2- carbonilo

Se suspenden en benceno 9,70 g (0,051 mol) de 1-
metil-5- nitroimidazol -2- carboxilato sódico. Se agre-
gan 30 ml (0,24) mol) de cloruro de oxalino, y se deja
reposar la mezcla reaccionante hasta que deje de despren-
der gas. Entonces se calienta a reflujo en baño de vapor,
y el benceno se evapora en vacío. Los sólidos crudos re-
sultantes se bañan con benceno, para eliminar todo indicio



303216

de cloruro de oxalilo.

El cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo
sólido remanente se extracta con benceno templado. El ex-
tracto bencenico se filtra, para retirar cualquier sólido
5 y se concentra hasta sequedad en vacio. Asi cristaliza
el cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, p. fus.
150-153°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{Hexano}}$ 293, 294 m μ .

EJEMPLO 10. 1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxilatode metilo.

10 Se agitan a 50°C, durante unos diez minutos,
10,28 g de una mezcla de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbo-
xilato de potasio crudo en 40 ml de sulfóxido de dimetilo
A esta mezcla se añaden luego 6,7 ml de sulfato de dimetilo
, agitando. La mezcla reaccionante se mantiene 1-1/4 horas
15 a 60-65°C, y el recipiente se evacua a unminsuflador de ace-
ite con silicona.

Al final del periodo de calentamiento, la mez-
cla se enfria a temperatura ambiente, y se filtra. Las
sales retenidas en el embudo se lavan con pequeñas porciones
20 de acetonitrilo, y las lavaduras se añaden al filtrado.

El filtrado se concentra en vacio(120°C y 1,5 mm)
hasta un residuo sólido oleoso. Este residuo se disuelve
parcialmente en 40 ml de agua, y toda la mezcla se ex-
tracta con 6 x 40 ml de éter. Los extractos etereos se
25 reunen, se desecan con MgSO₄, y se filtran para retirar
todo material sólido.

La solución eterea se trata quince minutos con
trimetilamina, para que reaccione el sulfato de dimetilo
residual. Luego se retira el éter en vacio, a temperatura
30 ambiente, y se obtienen 3,76 g de 1-metil-5-nitroimidazol



5 -2-carboxilato de metilo crudo sólido. El producto se purifica desliéndolo en 20 ml de éter durante veinte minutos, a temperatura ordinaria. La dispersión se filtra, y el 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de metilo sólido, desecado en vacío a 50°C, funde a 107-110°C.

10 Se obtiene 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida disolviendo 2 g del éster precitado en 60 ml de etanol, calentando la solución a 45°C, y tratando la solución templada, durante unos veinte minutos, con amoníaco gaseoso. La masa cristaliza, y se recupera por filtración; p. fus., 218-219°C.

EJEMPLO 11. 1-(2-p-Toluensulfoniloxi)-2-etil-2-estiril-5-nitroimidazol.

15 Se reúnen 520 mg de 1-(2-hidroxietil)-2-estiril-5-nitroimidazol y 381 mg de cloruro de p-toluensulfonilo en 4 ml de piridina seca, y la mezcla resultante se deja reposar tres horas a temperatura ambiente. Luego se vierte en una mezcla de hielo y agua, y el 1-(2-p-toluensulfoniloxi)-etil-2-estiril-5-nitroimidazol precipitado se recoge por filtración y se seca al aire. Purificado por recristalización en acetato de etilo, y luego en acetona, da 1-(2-p-toluensulfoniloxi)-etil-2-estiril-5-nitroimidazol puro, p. fus. 179-181°C. El material no recristalizado puede utilizarse aún en el procedimiento.

20

25

El 1-(2-hidroxietil)-2-estiril-5-nitroimidazol utilizado como material de partida en este ejemplo se prepara como sigue:

30 Se disuelven 1,0 g de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, 1 ml de benzaldehído y 500 mg de



5 metóxido sódico en 20 ml de etanol, y se calienta la mezcla 25 minutos a 70°C. Luego se enfría a temperatura ambiente, y se le añade un volumen igual de agua. El 1-(2-hidroxietil)-2-estiril-5-nitroimidazol precipitado resultante se recoge por filtración y se seca al aire. Recristalizado en éter, y después en acetato de etilo, da un material sustancialmente puro, que funde a 156-158°C;

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 300 m μ , E% 509; 365 m μ , E% 907.

10 EJEMPLO 12. γ -Lactona del ácido 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxílico.

15 A 3,54 g. de 1-(2-p-toluensulfoniloxi)-etil-2-estiril-5-nitroimidazol en 150 ml de acetona, se añaden en pequeñas porciones 3,56 g de permanganato potásico enfriando en baño de hielo, durante 45 minutos a 0°C. Luego se agita la mezcla 45 minutos a 0°C, y se filtra para retirar el dióxido de manganeso. El filtrado acetónico se concentra hasta un residuo semisólido, que se purifica por sublimación y da γ -lactona del ácido 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxílico, p.fus. 185-199°C. La recristalización en acetato de etilo da un material sustancialmente puro, p. fus. 200-201, 5°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 222,5 m μ , E% 255; 297 m μ , E% 153; 365 m μ , E% 290.

25 EJEMPLO 18. 1-(2-Hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida.

30 Se disuelven 144 mg de γ -lactona del ácido 1-(2-hidroxietil-5-nitroimidazol-2-carboxílico en 20 ml de metanol, y la solución resultante se mantiene a 50°C durante quince minutos, burbujeando a la vez amoníaco seco en la solución. Esta se concentra luego hasta sequedad en



vacio, y el residuo se recristaliza en acetato de etilo, para obtener 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida, p. fus., 160-162°C. Recristalizando en acetona, el producto funde a 163,5-164,5°C.

5

EJEMPLO 14.

A) 1-(2-Acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida.

Se disuelven 2,00 g (10 mmoles) de 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida en una mezcla de 10 ml de piridina y 1,12 g (11 mmoles) de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar cuatro horas a temperatura ambiente, y se vierte luego en 110 ml de HCl 1,25 n. La solución acuosa resultante se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen los extractos, y se desecan sobre sulfato sódico. Seguidamente se evaporan en vacío hasta sequedad, y dan 1-(2-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida sustancialmente pura.

Sustituyendo en este procedimiento el anhídrido acético por una cantidad equimolecular de cloruro de benzoilo o de anhídrido propionico, se obtienen los respectivos ésteres benzoílico y propiónico de 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida.

B) Se someten juntamente treinta minutos a reflujo en 10 ml de piridina 2,00 g (10 mmoles) de 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida y 1,00 g (10 mmoles) de anhídrido succinico. La mezcla reaccionante se enfría luego, y se vierte en 100 ml de HCl 1,25n. La solución se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos combinados se desecan sobre Na₂SO₄,

30



303216

y se evaporan hasta sequedad en vacio, para obtener el monoéster succinico de 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol)-2-carboxamida como residuo semipuro. La recristalización en metanol da el material puro.

5

EJEMPLO 15. N- [1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carbonil]-pirrolidina.

Se añade a 0,5 ml de pirrolidina 200 mg (1,09 mmoles) de γ -lactona de ácido 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxilico. La mezcla se calienta algo, y se disuelve la lactona. Se temple la mezcla en baño de vapor durante unos diez segundos, se enfria, y se diluye con 5 ml de agua. La solución acuosa se acidifica ligeramente con HCl 2,5n, y se extracta con 3 x 5 ml de acetato de etilo. Estos extractos se reunen, se desecan sobre sulfato sódico, y se concentran después en vacio hasta dejar un jarabe casi incoloro. Este jarabe se cristaliza enfriando y raspando en presencia de una gota de acetato de etilo. La N- [1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carbonil]-pirrolidina se recristaliza en acetato de etilo, y luego en éter, y da material puro, p. fus. 83-85°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 304 m μ , E% 409; 217 m μ , E% 474.

10

15

20

25

EJEMPLO 16. N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-glicinamida y N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-glucosamina.

30

A) En 20 ml de benceno templado se disuelve una muestra de 500 mg (0,002 mol) de cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, mezclada con un equivalente de cloruro sódico. Esta solución se añade, agitando rápidamente, a otra fría de 10 g de clorhidrato de glicinamida en



4 AGO 1964
303216

100 ml de carbonato sódico acuoso saturado al 50%.

La solución se evapora luego hasta volumen reducido en vacío. Se enfría y se tritura con acetona para provocar la cristalización de N α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-glicinamida. El producto cristalino se separa por filtración y se lava con acetona acuosa al 50%. El material, recristalizado seguidamente en dimetilformamida-éter, da N α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-glicinamida pura, p. fus. 242-243°C.

B) Se obtiene N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-glucosamida haciendo reaccionar glucosamina con cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo como se describe en A). Terminada la reacción, el producto desecado se extrae en cloroformo, y los extractos cloroformicos se concentran hasta sequedad en vacío. El residuo así obtenido se recristaliza en isopropanol, y da N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonil)-glucosamina como solvato en isopropanol; p. fus. 201-204°C.

EJEMPLO 17.

A) N'-(2,3-dihidroxi-propil)-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida.

Se mezclan 0,3 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de metilo y 0,5 g de aminoglicerol, y se calientan veinte minutos en baño de vapor. La mezcla reaccionante se enfría luego, y se le añaden 6 ml de agua. La solución se extrae seis veces con porciones de 6 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se reúnen, se desecan sobre sulfato sódico, y se concentran hasta sequedad en vacío. El producto, N'-(2,3-dihidroxi-propil)-1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, es un sólido de color



303216

leonado; recristalizando en acetato de etilo, da amida purificada, p. fus. 119-126°C.

B) 1-N'-Di-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida.

5 Se añade 0,5 g de γ -Lactona del ácido 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxilico a 0,75 ml de aminoetanol. La mezcla resultante se agita bien, y se deja luego en reposo unos veinte minutos a temperatura ambiente. Después se añaden 12 ml de agua, y la mezcla así
10 obtenida se agita hasta disolución completa. La solución resultante se extracta con cuatro porciones de 10 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos de reunen se desecan sobre sulfato sódico, y se evaporan hasta sequedad en vacío, para obtener un producto cristalino.
15 Recristalizando éste en acetato de etilo, da cristales de 1-N'-di-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-carboxamida, p. fus. 100-108°C.

EJEMPLO 18. 1-Metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de etilo.

20 Se disuelve 1,0 g de cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo no purificado, preparado según el ejemplo 4^o, en una mezcla de 1 ml de piridina y 4 ml de etanol anhidro, y la mezcla resultante se deja reposar media hora a temperatura ambiente. Luego se diluye con
25 25 ml de HCl 0,5n, y se extracta con 3 x 25 ml de éter. Los extractos etéreos reunidos se desecan sobre sulfato sódico, y se evaporan luego hasta sequedad. El residuo, recristalizado en éter-hexano, da 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de etilo puro.

30 Los ésteres metílico, propílico, butílico, ben-



303216

cilico y alilico del ácido 1-metil-5-nitroimidazol-2- carboxilico se obtienen análogamente del cloruro de carbonilo, empleando el alcohol adecuado en vez de etanol.

5 EJEMPLO 19. 2-Hidroximetil-4-(o 5-)nitroimidazol.

Se disuelven 1,36 g de 2-hidroximetilimidazol (0,0139 mol) en una solución de 1 ml de ácido nítrico concentrado en 10 ml de anhídrido acético. La mezcla se temple en baño de vapor durante cinco minutos, y se vierte sobre hielo. Terminada la descomposición del anhídrido acético, la mezcla se neutraliza con solución de bicarbonato sódico al 5%, y se extracta luego con un volumen igual de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se lavan con agua, y se concentran hasta un residuo que se hidroliza disolviendolo en una mezcla de 20 ml de metanol y 10 ml de hidroxido sódico acuoso 3n, y calentando la solución resultante a reflujo por espacio de 30 minutos. La mezcla hidrolizada se enfría, se neutraliza con ácido clorhídrico diluido, y se extracta con un volumen igual de acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua, y se concentran hasta sequedad en vacio. El residuo así obtenido se disuelve en 10 ml de acetona, y la solución se incorpora a una columna compuesta de 18 g de carbón vegetal activado y 21 g de celita. La columna se eluye con acetona-éter 1:1, y los eluados se concentran hasta sequedad y dan 2-hidroxietil-4 (o 5)-nitroimidazol, p.fus. 154-157°C.

20 EJEMPLO 20. 1-Etil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

Se calientan juntamente a 130°C, durante unos cinco minutos, 1,43 g (10 mmoles) de 2-hidroximetil-4(5)-

- 4 AGO 1964

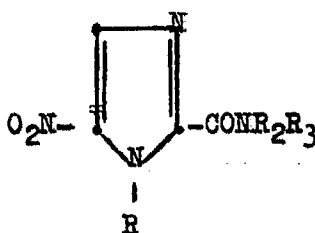
303218

nitroimidazol y 1,54 g de sulfato de etilo (10 mmoles). La
mezcla se enfria luego, y se disuelve en otra de cloroformo
y un exceso de hidróxido sódico acuoso diluido. Se se-
para la fase cloroformica, y se deseca sobre Na₂SO₄; luego
5 se evapora hasta sequedad en vacio, y deja un aceite vis-
coso. Este se disuelve en éter-CH₂Cl₂ (3:1), y se pasa
a través de 15 g de alúmina alcalina Merck. El eluato,
evaporado en vacio, da un producto oleoso casi incoloro.
Enfriando este aceite en un baño de hielo, se obtienen cris-
10 tales de 1-etil-2-hidroxi-etil-5-nitroimidazol.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

15 1.- Método para preparar compuestos de imidazol,
y especialmente un compuesto de fórmula



(I)

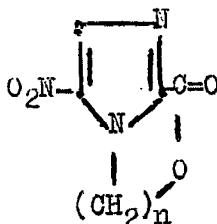
25 donde R es levialquilo o -(CH₂)_n OH, y n vale 2-4; R₂ es
hidrogeno o levialquilo; R₃ es hidrogeno, levialquilo, hi-
droxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, amino, fenil-
amino o carboxiamidoalquilo; y NR₂R₃ juntos pueden repre-
sentar un anillo de morfolino, piperidinilo, piperacinilo
o pirrolidinilo; el cual comprende poner en contacto haluro
30 de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carbonilo con una amina



303216

de formula $H-NR_2R_3$ para producir un compuesto de formula I, donde R es levialquilo; poner en contacto una lactona de estructura

5



10

con una amina de formula $H-NR_2R_3$ para producir un compuesto de formula I, donde R es $-(CH_2)_nOH$, o poner en contacto un éster hidrocarburo de ácido 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxilico con amoniaco para producir un compuesto de fórmula I donde R es levialquilo, y R_2 y R_3 son hidrogeno y teniendo los simbolos $-NR_2R_3$ y n los significados ya dichos.

15

2.- Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente 1-metil-5-nitroimidazol 2-carboxamida, el cual comprende la reacción de cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol -2-carboxamida con amoniaco.

20

3.- Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente 1, N', N'-trimetil-5-nitroimidazol -2-carboxamida, el cual comprende la reacción de cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo con dimetilamina.

25

4.- Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente 1-(2-hidroxiethyl)-5-nitroimidazol-2-carboxamida, el cual comprende la reacción de γ - lactona del ácido 1-(2-hidroxiethyl)-5-nitroimidazol-2-carboxilico con amoniaco.

30



303216

5.-Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxamida, el cual comprende tratar 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de levialquilo con amoniaco.

5 6.-Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente haluro de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, en el que el haluro se escoge entre cloro y bromo y que comprende tratar un ácido 1-levialquil-5-nitroimidazol o sus sales con un miembro del grupo integrado por cloruro de oxalilo y bromuro de oxalilo.

10 7.- Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo el cual comprende tratar una sal alcalinometalica de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato con cloruro de oxalilo.

15 8.-Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente un éster levialquílico de ácido 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxílico; el cual comprende la reacción de un haluro de 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carbonilo, elegido entre cloruro de bromuro, con un levialcanol, en presencia de un fijador de ácidos.

20 9.- Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxilato de etilo, el cual comprende la reacción de cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carbonilo con etanol en presencia de piridina.

25 10.-Método para preparar compuestos de imidazol, y especialmente una sal alcalinometalica de ácido 1-levialquil-5-nitroimidazol-2-carboxílico, el cual comprende la reacción de 1-levialquil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol

30



303216

con un oxidante alcalino.

5 11.- Método para preparar compuestos de imidazol y especialmente 1-levialquil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol el cual comprende tratar 2-hidroximetil-5-nitroimidazol con un levialquilante en un medio de reacción donde se ha suprimido casi totalmente la anionización del imidazol participante en la reacción.

10 12.- Método para preparar compuestos de imidazol y especialmente 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, el cual comprende la reacción de 2-hidroximetil-5-nitroimidazol con sulfato de dimetilo en un medio de reacción donde se ha suprimido casi totalmente la anionización del imidazol reaccionante.

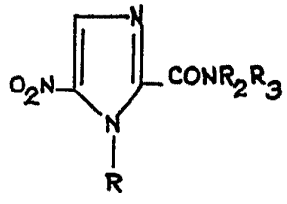
15 13.- Método para preparar compuestos de imidazol. Esta memoria consta de treinta y ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, - 4 AGO. 1964

P. M.



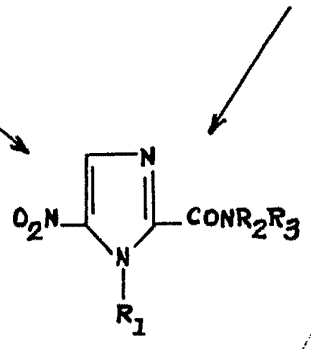
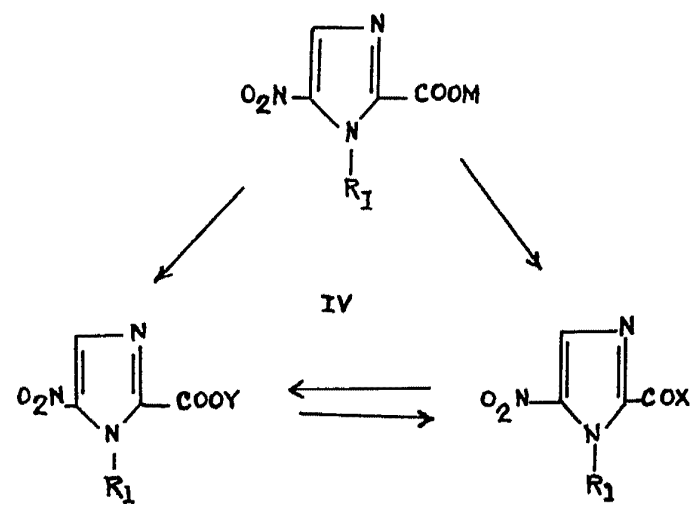
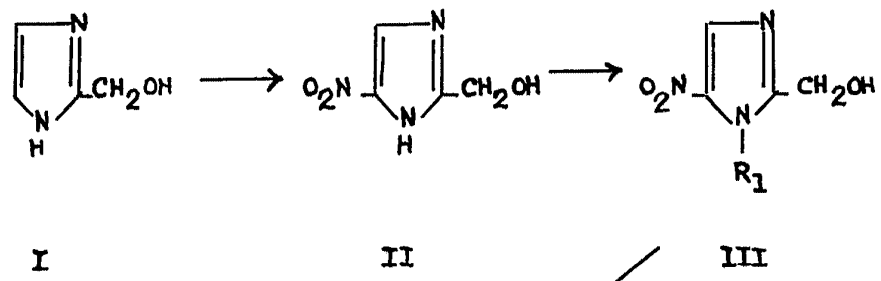
8771



FORMULA 1

3216

FORMULAS 2



Handwritten signature or scribble in the bottom right corner.

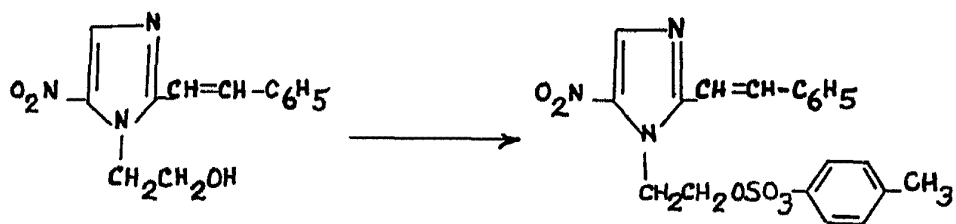
30



877

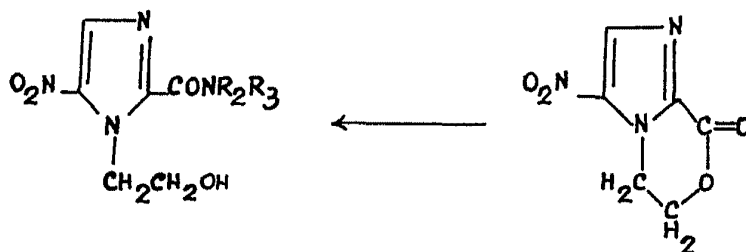
FORMULAS 3

303216



(1)

(2)



(4)

(3)

Handwritten signature