

IV.

Caso 8.905



310.607

310607

PATENTE DE INVENCION

a favor de

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

por :

"Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquin-
linas".

-----:oO:-----

Memoria descriptiva.

Este invento se refiere en general a la preparación de nue-
vos imidazoles, y más concretamente de nuevos 2-aril-nitroimidazoles.

Más específicamente aún, concierne a la obtención de 2-aril-
5-nitroimidazoles y 2-aril-4-imidazoles sustituidos en la posición 1,

310607 -9 MAR



así como de isocindoles y dihidroisoquinolinas de estructura afín, a la síntesis química de estos nuevos compuestos heterocíclicos, a composiciones que los contengan, y al empleo de tales compuestos y composiciones como parasiticidas. Más en particular, el invento atañe a 2-aril-5-nitroimidazoles y 2-aril-4-imidazoles 1-sustituídos, a isocindoles y dihidroisoquinolinas afines, y a su aplicación como antiprotozoarios. Asimismo se refiere el invento a nuevos nitroimidazoles útiles como productos intermedios en la preparación de parasiticidas activos, y a métodos para prepararlos.

10 La histomoniasis es una enfermedad aviaria causada por el protozoo parásito Histomonas meleagridis. Esta dolencia, conocida también por enterohepatitis del pavo, constituye un grave problema económico en la industria paviícola. La infestación suele propagarse rápidamente en las bandadas de pavos, y a menudo se alcanzan índices elevados de mortalidad por su causa. Los compuestos disponibles hoy en el comercio para tratar la enterohepatitis del pavo son algo beneficiosos pero ninguno ha dado entera satisfacción, porque permiten el desarrollo de cepas resistentes del germen infectante, ó bien producen efectos secundarios molestos si las aves los ingieren en cantidad suficiente para combatir la enfermedad.

20 La enfermedad protozoaria tricomiasis, ocasionada por el Trichomonas vaginalis, infesta ante todo la vagina humana, y es el agente causal de una forma muy fastidiosa y difundida de infestación vaginal, conocida como vaginitis por T.vaginalis. Los productos disponibles hasta ahora para tratar esta dolencia, como los empleados contra la enterohepatitis, adolecen de ciertas limitaciones y desventajas.

Un objeto del presente invento es proporcionar una nueva clase de compuestos químicos con un alto grado de actividad antiprotozoaria. Otro objeto es la provisión de nuevos 2-aril-5-nitroimidazoles

310607



9 MAR

y 2-aril-4-imidazoles-1-sustituidos, así como isoindoles y dihidroiso-
quinolinas de estructura afin. Otro objeto más es proporcionar un pro-
cedimiento para preparar los nuevos compuestos. Otro es la provisión
de nuevos nitroimidazoles que son productos intermedios en la síntesis
5 de tales compuestos. Otro, la provisión de un procedimiento para pre-
parar esos productos intermedios. Otro, la provisión de composiciones
antitricomoniáticas y antihistomoniáticas que contienen los nuevos com-
puestos del invento como ingredientes activos. Otros objetos del inven-
to se apreciarán por la siguiente descripción del mismo.

10 De conformidad con este invento, se ha comprobado ahora que
ciertos 2-aril-5-nitroimidazoles y 2-aril-4-nitroimidazoles 1-susti-
tuidos son parasiticidas muy eficaces. En general, los 2-aril-5-nitro-
imidazoles 1-sustituidos son parasiticidas más activos que los 2-aril-
4-nitroimidazoles 1-sustituidos correspondientes, pero ambos tipos son
15 particularmente eficaces contra los parásitos causantes de la histomo-
niasis y la tricomoniasis. Una cualidad importante de los compuestos
según este invento es que el sustituto fijado a la posición 2 de la
fracción imidazol de los compuestos activos es un grupo arilo. Este
grupo arilo puede no estar sustituido, ó estarlo en una ó más de las
20 posiciones del anillo. El presente invento incluye la sustitución en
orto, meta y para, y sus combinaciones. En adelante, cuando se emplea
el término arilo con referencia a un sustituto en la posición 2 de la
fracción imidazol, se entiende que abarca los radicales arilo susti-
tuidos, ó sea los que tienen ligado al núcleo arilo grupos distintos
25 del nitrógeno.

Los nuevos 2-aril-nitromidazoles según este invento se pue-
den representar por la fórmula de estructura representada por Fórmula
1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde Ar es arilo; r_1 , hidrógeno,
levialquilo ó $-(CH_2)_nX$, donde n tiene un valor de 2-4, y X es halo,
30 hidroxi ó levialcoxi; y r_2 es hidrógeno, nitro, halo, carboxamido, sul-

310007



fonamido, amino ó levialcoxilo.

El símbolo r_3 representa hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, halo, hidroxilo, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, nitro, sulfonamido, levialquilsulfonamido, levialcoxi, levialquiltio, ciano, carboxamido, levialquilcarboxamido, dilevialquilcarboxamido, formilo, levialcanoilo, acetilaminolevialquilo, levialquilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinlevialquilo, hidroxilevialquilo, levialcoximino-carbonilo, amidino, levialquilamidino, divevialquilamidino, carboxihidrazido, levialcoxicarbonilo ó levialquilsulfonilo; y r_4 y r_5 son hidrógeno ó nitro, siempre que sólo r_4 ó r_5 sea nitro.

En la fórmula I anterior, Ar designa con preferencia un sustituto fenilo ó naftilo; r_1 puede ser levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo ó similares, ó bien un radical representado por $-(CH_2)_nX$, donde X es hidroxilo, levialcoxi, como metoxi, etoxi, propoxi ó similares, ó halógeno, como cloro, fluoro, yodo ó bromo. Por consiguiente, además de ser r_1 un grupo levialquilo, puede ser hidroxietilo, hidroxipropilo ó similares, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoxietilo ó similares, ó 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 3-fluoropropilo, 3-yodopropilo, 3-cloropropilo ó similares. El halógeno en la posición r_2 puede ser cloro, fluoro, bromo ó yodo, y el levialcoxi puede ser metoxi, etoxi, propoxi ó sus análogos.

Los grupos representados por r_3 son arilo, como fenilo, naftilo ó similares; halógeno, como fluoro, cloro, bromo ó yodo; levialquilamino, como metilamino, etilamino, propilamino ó análogos; y dilevialquilamino, como dimetilamino, dietilamino, metiletilamino ó similares. Entre los sustitutos que pueden ser representados por r_3 se cuentan de igual modo levialquilsulfonamido, como metilsulfonamido, etilsulfonamido y similares; dilevialquilsulfonamido, como dimetilsul-

- 9 MAR



310607

fonamido, dietilsulfonamido y similares; levialquilo-carboxamido, como metilcarboxamido, etilcarboxamido, propilcarboxiamido, isopropilcarboxiamido y similares, y dilevialquilcarboxiamido, como dimetilcarboxiamido, dietilcarboxiamido, metiletilcarboxiamido y similares. También se puede encontrar en esta posición un levialcanoilo, como acetilo, propionilo ó similares; levialquilo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, propilo ó similares; levialquilaminolevialquilo como metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares; dilevialquilaminometilo, como dimetilaminometilo, metiletilaminometilo, dimetilaminoetilo ó similares; N-morfonillevialquilo, como N-morfonilmetilo, N-morfoniletilo y similares; N-piperidillevialquilo, como N-piperidinmetilo, N-piperidinetilo y similares; N-pirrolidillevialquilo, como N-pirrolidinmetilo, N-pirrolidinetilo ó similares; hidroxietilo, hidroxipropilo ó similares, y levialquilsulfonilo, como metilsulfonilo, etilsulfonilo ó similares. Asimismo, r_3 puede ser levialcoxi, como metoxi, etoxi, propoxi ó similares; levialquiltio, como metiltio, etiltio y similares; acilamino, como levialcanoilamino, con preferencia acetilamino, propionilamino ó similares; aroilamino, con preferencia benzoilamino ó similares; y aralcanoilamino, con preferencia fenilacetilamino ó similares; y r_3 representa también levialcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo ó similares. Otros sustitutos que pueden situarse en el sustituto arilo de los compuestos de fórmula I son levialcoxi-iminocarbonilo, como metoxiiminocarbonilo, etoxiiminocarbonilo ó similares; levialquilamidino, como metilamidino, etilamidino ó similares; dilevialquilamidino, como dimetilamidino, dietilamidino, metiletilamidino ó similares, y otros sustitutos análogos.

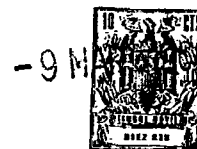
Debe entenderse que los nitroimidazoles no sustituidos en la aquí mencionados son compuestos en los que el sustituto nitro está en las posiciones 4 ó 5 del núcleo de imidazol. El átomo de hidrógeno en



un nitrógeno del anillo de imidazol se encuentra en equilibrio tautomérico, y el resultado es un imidazol en el que las posiciones 4 y 5 son equivalentes. Por razones de conveniencia, estos compuestos se designan aquí por 4-nitroimidazoles.

5 De conformidad con este invento, se presenta en el esquema de reacciones indicado por Fórmula 2, un método para preparar los nuevos 1-levialquil-2-aril-5-nitroimidazoles aquí descritos. En estas fórmulas, r_2 y r_3 son como ya se ha definido, y r_6 es levialquilo.

Una particularidad importante del presente invento concierne
10 al modo de nitrar los 2-arilimidazolcompuestos de partida. Generalmente conviene la introducción selectiva de un nitrosustituto en la fracción imidazol, con eliminación sustancial de la nitración del radical arilo. Se ha comprobado que ciertos cuerpos reaccionantes y ciertas condiciones de reacción son deseables para nitrar los compuestos ini-
15 ciales del modo preferido. Cuando la nitración de un 2-arilimidazol se efectúa en un compuesto que tiene un grupo electronegativo en su fracción arilo, se ha visto que empleando ácido nítrico concentrado disuelto en ácido sulfúrico se obtiene un compuesto sustituido sólo en el anillo de imidazol. Por ejemplo, la nitración con ácidos sul-
20 fúrico y nítrico produce un imidazol nitrosustituido, si está ligado un sustituto cloro, nitro ó carboxamido al radical arilo del arilimidazol inicial. Según los cuerpos reaccionantes empleados en particular, las temperaturas de reacción al nitrar pueden variar entre una temperatura aproximada a la ordinaria y otra temperatura tan alta
25 como la de reflujo de la mezola ácida (hacia 150-160°C). La reacción termina normalmente en menos de una hora, y a menudo se comprueba que basta un lapso de 20 a 30 minutos. La temperatura y el tiempo de reacción no son rigurosos, si estos compuestos se preparan conforme al método descrito, y sólo es conveniente en general calentar la mezola
30 reaccionante a fin de aumentar la rapidéz de la reacción. Terminada



la formación de nitroimidazol buscado, el producto se puede aislar y purificar por métodos conocidos, como filtración, extracción, separación del disolvente a presión reducida, y cristalización del compuesto heterocíclico remanente.

5 Los compuestos que se puede preparar de acuerdo con la nitración descrita pueden representarse por la Fórmula 3, donde Ar es arilo; R₆, hidrógeno, nitro, sulfonamido ó amino; y R₇, carboxi, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, nitro, sulfonamido, levialquilsulfonamido, dilevialquilsulfonamido, ciano, levialquilcarboxiamido, formilo, levialcanoilo, carboxihidrazido, levialcoxicarbonilo
10 ó levialquilsulfonilo.

15 Cuando, en casos particulares, se desea efectuar la nitración en las dos fracciones arilo ó imidazol, se emplean ácido sulfúrico y ácido nítrico concentrados. Las condiciones de reacción son similares a las usadas al nitrar sólo la fracción imidazol, excepto que se toman por lo menos 2 moles de ácido nítrico por mol de imidazol. Por ejemplo, cuando se trata 2-fenilimidazol con ácidos nítrico y sulfúrico en cantidad suficientes, se obtiene 2-(4'-nitrofenil)-4-nitroimidazol.

20 Empleando como medio de reacción en la reacción de nitración descrita un ácido levialcanoico ó un anhídrido suyo, como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico ó similares, en vez de ácido sulfúrico, esos compuestos, de los cuales se nitraría en otro caso la fracción arilo, se nitrán selectivamente por el anillo de imidazol.
25 En consecuencia, pueden emplearse los ácidos orgánicos y anhídridos mencionados cuando el ácido sulfúrico, como disolvente de nitración, permite sustituir con nitro la fracción arilo de los 2-arilimidazol-compuestos de partida. Este cambio de medios de reacción permite regular en grado sorprendente la introducción del nitrosustituto en el
30 anillo de imidazol. Se prefieren en lo esencial las mismas condicio-



nes de reacción deseadas para el ácido sulfúrico. La tendencia de un grupo nitro a fijarse al imidazol más bien que a la fracción arilo aumenta efectivamente en consecuencia empleando como disolventes durante la nitración ácidos levialquilo-carboxílicos ó sus anhídridos.

5 Se ha comprobado que los compuestos orgánicos más útiles como disolventes de nitración selectiva son ácido acético y anhídrido acético.

Los compuestos obtenibles por el procedimiento de nitración aquí descrito, en el que se emplea como medio de reacción un ácido ó un anhídrido levialcancicos, se pueden representar por la Fórmula 4, 10 donde Ar es arilo; R₁, hidrógeno, cloro, bromo, yodo, carboxamido, nitro ó levialcoxilo; y R₂, hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, dilevialquilamino, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxi, levialquiltio, ciano, levialquilarboxiamido, dilevialquilarboxiamido, formilo, levialcancilo, acilaminolevialquilo, 15 dilevialquilaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinlevialquilo, levialcoxicarbonilo ó levialquilsulfonilo.

Según otro aspecto del invento, han resultado útiles como nitrantes el perclorato de nitronio y ciertos fluoruros de nitronio y 20 metal, pues también ellos fijan nitro en la fracción imidazol y no en el anillo de arilo. Para este fin sirven sales de nitronio que contienen aniones muy oxidados, como tetrafluoroborato de nitronio, hexafluorofosfato de nitronio, hexafluoroarseniato de nitronio, hexafluorosilicato de nitronio, hexafluoroantimoniato de nitronio, perclorato de nitronio y similares, con preferencia tetrafluoroborato de nitronio. Es 25 mejor utilizar un disolvente inerte para disolver el imidazol; sirven con tal fin disolventes tales como acetonitrilo, cloroformo, nitrometano, dicloroetano, tetrametilsulfona y similares. La nitración se puede conducir a temperaturas comprendidas entre 0 °C y la ordinaria, 30 ó más altas, mejor hacia 10-20 °C.



Los compuestos preparables por el procedimiento de nitración expuesto en el párrafo anterior se pueden representar por la fórmula general indicada como Fórmula 5, donde Ar es arilo; H₁₀, hidrógeno, nitro ó halo; y R₁₁, hidrógeno, levialquilo, arilo, halo, nitro, dilevialquilsulfonamido, ciano, dilevialquilocarboxiamido, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinlevialquilo, levialcoxicarbonilo ó levialquilsulfonilo.

Como ejemplos de compuestos que pueden prepararse conforme a al menos uno de los procedimientos de nitración precitados, se mencionan : 2-(4'-clorofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 2-(3',5'-dinitrofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol), N',N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-fenil-4-nitroimidazol, 2-(2',4'-diclorofenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-nitro-4'-clorofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-fluorofenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(4'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-acetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-cianofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-aminofenil)-4-nitroimidazol, y 2-(2'-etoxicarbonilfenil)-4-nitroimidazol.

Algunos de los compuestos de este invento se sustituyen en la posición 1 de la fracción imidazol con un grupo levialquilo, alquilando los imidazoles 1-sustituidos con agentes que han resultado útiles con este objeto. Para ello sirven sulfatos de alquilo, con preferencia de levialquilo, como sulfatos de dimetilo, de dietilo, etc.; sulfonatos de alquilo, con preferencia de levialquilo, como sulfonatos de metilbenceno, de etiltolueno, de metiletano y similares; y diazoalcanos, con preferencia diazolevialcanos, como diazometano, diazoetano y similares. Cuando conviene preparar 2-aril-5-nitroimidazoles 1-sustituidos, y no 2-aril-4-nitroimidazoles 1-sustituidos, empleando estos cuerpos



reaccionantes, las condiciones de la reacción son rigurosas. Se ha comprobado ahora que no pueden prepararse 2-aril-5-nitroimidazoles l-sustituidos en proporciones importantes, con los reactivos mencionados, más que en un medio neutro ó ácido. Por consiguiente, cuando se utiliza sulfato de dimetilo para metilar 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, la reacción se conduce en condiciones de neutralidad, a fin de obtener el 5-nitroimidazol. Las reacciones de alquilación con sulfato ó sulfonato de alquilo se efectúan generalmente a temperaturas del orden de 100-200 °C, con disolvente ó sin él.

10 Cuando se emplea disolvente al alquilar con sulfato ó sulfonato de alquilo, se prefiere inerte respecto a los cuerpos en reacción. Ejemplos típicos de disolventes útiles para tales reacciones de alquilación son ácidos levialcanoicos, como ácido fórmico, ácido acético, y similares, ó mezclas tales como la de ácido levialcanoico y dimetilformamida, ó análogas.

15 Cuando se emplea un sulfato de levialquilo ó un sulfonato de levialquilo para obtener l-levialquil-2-aril-4-nitroimidazol, la reacción se conduce en medio alcalino. Lo mismo rige cuando el sustituto en la posición 1 haya de ser distinto de l-levialquilo. Como quiera que los 2-aril-5-nitroimidazoles l-sustituidos de este invento son algo más parasiticidas que los correspondientes 2-aril-4-nitroimidazoles l-sustituidos, la elección de las condiciones de reacción constituye un aspecto importante del mismo.

20 Los l-levialquil-2-aril-nitroimidazoles que se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de alquilación antes descritos tienen las fórmulas generales indicadas por Fórmula 6; donde Ar es arilo; R₁₂, levialquilo; R₈, hidrógeno, nitro, cloro, bromo, yodo ó levialcoxi; R₁₃, hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxi, levialquilitio, ciano, levialquilcarboxiamido, dilevialquilcarboxiamido, formilo,

30



levialcanoilo, acilaminolevialquilo, hidroxilevialquilo, levialcoxi-
carbonilo, ó levialquilsulfonilo; y R , hidrógeno, levialquilo, car-
boxi, arilo, halo, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxi, levial-
quiltio, ciano, carboxiamido, levialquilcarboxiamido, dilevialquilcar-
boxiamido, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, hidroxilevial-
5 quilo, levialcoxicarbonilo ó levialquilsulfonilo.

Se ha descubierto tambien ahora que es posible preparar 2-
aril-5-nitroimidazoles 1-sustituidos en medio neutro empleando como
alquilante un diazoalcano, con preferencia levidiazoalcano, como dia-
zometano, diazoetano, similares. El reactivo se puede disolver en un
10 disolvente orgánico inerte, como éter, por ejemplo, en éter dietílico,
1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano ó similares; hidrocarburos, como
benceno, tolueno, xileno, etc.; hidrocarburos halogenados, como cloro-
formo ó análogos, y levialcanoles, como etanol, propanol ó similares.
15 El nitroimidazol se trata luego convenientemente con la solución obte-
nida, mejor a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ordinaria,
a fin de obtener 1-alquil-2-aril-5-nitroimidazol.

Los compuestos obtenibles según el procedimiento de alqui-
lación precitado pueden representarse por la Fórmula 7, donde Ar es
20 arilo; R₁₂, levialquilo; R₈, hidrógeno, halo, nitro, carboxiamido ó
levialcoxi; y R₁₅, hidrógeno, levialquilo, arilo, halo, levialquilami-
no, dilevialquilamino, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxilo,
levialquiltio, ciano, carboxiamido, levialquilcarboxiamido, dilevial-
quilcarboxiamido, acilaminolevialquilo, levialquilaminolevialquilo,
25 dilevialquilaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinle-
via₁quilo, N'-pirrolidinlevialquilo, hidroxilevialquilo, levialcoxi-
carbonilo ó levialquilsulfonilo.

Según el presente invento, se ha comprobado ahora que se
obtiene 2-sulfonamidoaril-4-nitroimidazol, a partir de 2-aril-4-ni-
30 troimidazol, tratando éste con ácido clorosulfónico a una temperatura



superior con preferencia a la ambiente, durante un lapso mayor de unas 24 horas. El producto crudo de la reacción se trata luego con un generador de amoníaco, entre -30° y unos 100°C , y mejor entre 0° y unos 10°C , para obtener el 2-sulfonamidoaril-4-nitroimidazol buscado. Para suministrar el amoníaco necesario sirven hidróxido amónico, amoníaco anhidro y similares, con preferencia hidróxido amónico. Empleando levialquilaminas, como dimetilamina, en lugar de un generador de amoníaco, se obtiene el correspondiente N'-levialquil- ó N',N'-dilevialquil-2-sulfamidoaril-4-nitroimidazol.

La preparación de 2-(aminoaril)-4-nitroimidazol puede hacerse partiendo de 2-(nitroaril)-4-nitroimidazol, por tratamiento con sulfuro de hidrógeno y amoníaco. La temperatura de reacción no es rigurosa, pero se prefiere una temperatura superior a unos 50°C , para reducir el tiempo de reacción. La mezcla reaccionante se acidifica de modo adecuado, mejor por adición de un ácido mineral enérgico, como el clorhídrico. El precipitado de azufre se separa luego por filtración, y el producto se extracta por un método usual, como el empleo de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, acetato de etilo. Cuando ha de sustituirse este producto en la posición 1, se protege como de costumbre un grupo amino por acilación. El 2-(aminoaril)-nitroimidazol 1-sustituido se obtiene entonces ventajosamente hidrolizando el aminoarilcompuesto acilado con un ácido inorgánico, como el clorhídrico.

Los siguientes ejemplos dan idea de los compuestos que pueden ser preparados por el procedimiento antes descrito : 1-metil-2-fenil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-tolil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-tolil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-(2-B-cloroetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3-B-fluoropropil-fenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-cianofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-formilfenil)-5-nitroimidazol, 1,N'-dimetil-2-(2'-aminometilfenil)-5-nitroimidazol, 1,N',N'-trimetil-2-(3'-sulfonamido-



fenil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-bromofenil)-5-nitroimidazol, 1-
metil-2-(3'-acetilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-n-propil-2-(4'-bife-
nilil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-metilsulfonilfenil)-5-nitroimi-
dazol, 1-metil-2-(2'-aminofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-amino-
5 fenil)-5-nitroimidazol, 1-etil-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol, 1-
metil-2-(3'-fluorofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-olorofenil)-5-
-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-olorofenil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-
(4'-morfolinmetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-metiltiofenil)
-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol,
10 1-metil-2-(2'-yodofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-nitrofenil)-4-
nitroimidazol, 1-etil-2-(2'-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1-isopropil-
2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-piperidinmetil)-5-
nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-acetilaminoetil)-4-nitroimidazol, 1-metil
-2-(3'-etoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-nitro-3'-olorofenil)
15 -5-nitroimidazol, 1-etil-2-(2'-cloro-4'-metilfenil)-5-nitroimidazol,
1-etil-2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1-etil-2-(4'-cloro-2'-amino-
fenil)-5-nitroimidazol, 1-propil-2-(3'-metoxifenil)-5-nitroimidazol,
1-propil-2-(2'-nitro-3'-sulfonamido)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-
cloro-4'-pirrolidinmetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-metil-
20 4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1,N'-dimetil-2-(4'-carboxiami-
dofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-N'-etil-2-(2'-sulfamidofenil)-5-ni-
troimidazol, 1-metil-2-(4'-etoxicarbonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-me-
til-2-(2',4'-diclorofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2',4')-difluoro-
fenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-aminopropilfenil)-4-nitroimida-
25 zol, 1,N'-dietil-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol, 1,N'-dimetil-2-
(4'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1,N',N'-trimetil-2-(4'-aminofe-
nil)-5-nitroimidazol, 1-metil-N'-etil-2-(3'-nitro-4'-sulfonamidofenil)
-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-acetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-
2-(3'-etilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-propilfenil)-5-nitro-
30 imidazol, 1-etil-2-(4'-B-fluoroetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-

310607

-9 MAR



(2'-cloronaftil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-fluoronaftil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-nitronaftil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-aminonaftil)-4-nitroimidazol, 1-etil-2-(2',3'-dicloronaftil)-5-nitroimidazol, 1-etil-2-(2'-metilnaftil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(3'-carboxiamidonaftil)-5-nitroimidazol, y 1-etil-2-naftil-5-nitroimidazol.

Cuando los 1-halolevialquil-2-aril-5-nitroimidazoles del presente invento se preparan por haloalquilación de un 2-aril-nitroimidazol, pueden emplearse satisfactoriamente condiciones de reacción idénticas a las empleadas para la alquilación. No es necesario distinguir entre el uso de un alquilante ó de un haloalquilante para conseguir el resultado que corresponda. Por tanto, cuando para tratar el 2-aril-4-nitroimidazol del invento se emplea un sulfato de halolevialquilo, como sulfato de 2-cloroetilo, sulfato de 3-cloropropilo y similares, ó un sulfonato de halolevialquilo, como sulfonato de 2-cloroetiltolueno y similares, ó un halodiazolevialcano, como 2-cloro-1-diazoetano y similares se obtiene un 1-halolevialquil-2-aril-5-nitroimidazol ó un 1-halolevialquil-2-aril-4-nitroimidazol.

Los 1-halolevialquil-2-aril-nitroimidazoles que pueden prepararse como queda expuesto tienen la fórmula indicada por Fórmula 8, donde Ar es arilo; R₂₃, haloalquilo; R₈, hidrógeno, halo, nitro, carboxiamido ó levialcoxi; R₂₄, hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, halo, hidroxil, nitro, carboxiamido, levialcoxi, levialquilitio, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilsulfonamido, hidroxilevialquilo, levialcoxicarbonilo ó levialquilsulfonilo; y R₄, R₅ son hidrógeno ó nitro, a condición de que sólo uno de los R₄ ó R₅ sea nitro.

Los 1-levialcoxilevialquil- ó 1-hidroxilevialquil-2-aril-5-nitroimidazoles de este invento se pueden preparar haciendo reaccionar un 2-aril-4-nitroimidazol y un sulfonato de arilo ó similar a temperatura moderada, con preferencia del orden de 150° a 200 °C. En este sentido son también reactivos útiles los sulfatos de levialcoxilevialquilo.



Pueden utilizarse entonces métodos usuales de reacción para obtener el 1-levialcoxilevialquil-2-aril-5-nitroimidazol. La hidrólisis de los 1-levialcoxilevialquil-2-aril-5-nitroimidazoles, tratándolos, por ejemplo, con un ácido inorgánico enérgico, como el sulfúrico, convier-
 5 te esos compuestos en los correspondientes 1-hidroxilevialquil-5-nitroimidazoles. Los 2-aril-4-nitroimidazoles 1-sustituidos se obtienen cuando el medio de reacción es alcalino. Como ejemplo de los sulfona-
 tos de arilo útiles en la anterior reacción pueden mencionarse: sulfo-
 nato de metoxietiltolueno, sulfonato de etoxietiltolueno, sulfonato
 10 de propoxietiltolueno, sulfonato de etoxipropilbenceno y similares; y entre los sulfatos de levialcoxilevialquilo aplicables al procedimien-
 to descrito pueden citarse sulfato de di(etoxietilo), sulfato de di-
 (etoxipropilo), sulfato de di(metoxietilo) y similares. También sir-
 ven levialcoxi-diazolevialcanos, como metoxidiazoetano, etoxidiazo-
 15 tano y similares para preparar 1-levialcoxilevialquil- y 1-hidroxile-
 vialquil-2-aril-5-nitroimidazol de acuerdo con el procedimiento pre-
 citado.

Los compuestos preparados por los procedimientos descritos de levialcoxialquilación e hidroxialquilación se pueden representar
 20 por las Fórmulas 9, donde Ar es arilo; R_{19} es $(CH_2)_nY$, donde n vale 2-4, e Y es hidroxilo ó levialcoxi; R_{20} es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, nitro ó levialcoxi; R_{21} es hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, nitro, levialcoxi, levialquiltio, formi-
 lo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilsulfonamido, hi-
 25 droxilevialquilo, levialcoxicarbonilo ó levialquilsulfonilo; R_{17} es hidrógeno, halo, nitro, amino ó levialcoxi; y R_{22} es hidrógeno, levial-
 quilo, carboxi, arilo, halo, nitro, amino, levialcoxi, levialquiltio, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilsulfonamido, hidroxilevialquilo, levialcoxicarboni-
 30 lo ó levialquilsulfonilo.



Como ejemplos de algunos compuestos específicos que se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos antes descritos, se cuentan entre otros, 1-(2'-cloroetil)-2-(4'-clorofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-cloroetil)-2-fenil-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxipropil)-2-(3'-metiltiofenil)-4-nitroimidazol, 1-(2'-bromoetil)-2-(bifenilil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroetil)-2-(3',4'-diclorofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fluoroetil)-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(3'-tolil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 1-(3'-fluorofenil)-2-(3'-etoxicarbonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-metilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-cloroetil)-2-(4'-acetilaminometilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-cloroetil)-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-hidroetil)-2-(3'-formilfenil)-4-nitroimidazol.

Los 2-arilimidazoles empleados como materiales de partida en el presente invento se pueden preparar según métodos de síntesis ya conocidos en la bibliografía. Un método de preparación de tales compuestos comprende la reacción de un nitrilo aromático apropiadamente sustituido, como benzonitrilo, con un levialcanol y un ácido inorgánico enérgico. Esta reacción se desarrolla con preferencia hacia 0-10°C durante unos catorce días a lo sumo, según los cuerpos reaccionantes empleados. El producto resultante, un clorhidrato de levialquilarilimida, se trata luego con un acetal de aminoacetaldehído en un disolvente adecuado, con preferencia un levialcanol, como metanol, a temperaturas del orden comprendido entre 0°C y la temperatura ordinaria que se determinan de acuerdo con los cuerpos reaccionantes utilizados. Esta reacción se puede representar en general por las Formulas 1_o.

El tratamiento de la amidina resultante con un ácido, que puede ser inorgánico concentrado, y luego con una base, como hidróxido de metal levialcalino ó levialcalinotérreo, produce el 2-arilimi-

310607

-9 MAR



dazol buscado.

En otro aspecto del invento, se ha comprobado ahora, que, a partir de materiales aromáticos de partida con dos grupos ciano en posición orto, es posible preparar compuestos de la fórmula general, indicada por Fórmula 11, donde n vale 1-2; r_4 , r_5 son hidrógeno ó nitro, siempre que sólo uno de estos r_4 ó r_5 sea nitro; r_7 es hidrógeno, nitro, halo, carboxiamido, sulfonamido, amino ó levialcoxi; y r_3 es hidrógeno, carboxi, arilo, halo, hidroxil, levialquilamino, dilevialquilamino, nitro, sulfonamido, levialquilsulfonamido, dilevialquilsulfonamido, ciano, carboxiamido, levialquilcarboxiamido, dilevialquilcarboxiamido, formilo, levialcanoilo, levialquilo, levialquilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinlevialquilo, hidroxilevialquilo ó levialquilsulfonilo.

La primera fase de preparación de los citados compuestos comprende la reacción con un levialcanol y cloruro de hidrógeno, conducida con preferencia hacia 0-10°C. El producto resultante es un clorhidrato de levialquil-o-cianoarilimida, que se trata luego con aminoacetil en un disolvente, con preferencia levialcanol, como metanol. La temperatura no es rigurosa, pero, se prefiere la ordinaria. La o-cianoarilamidina resultante se convierte luego en el 2-(o-carboxiaril)-imidazol respectivo por tratamiento con un ácido enérgico, mejor inorgánico concentrado, como el sulfúrico. Este producto se nitra seguidamente por el anillo de imidazol, empleando un nitrato como ácido nítrico fumante en un ácido inorgánico, con preferencia ácido sulfúrico. Las condiciones del procedimiento son como las ya descritas para la nitración con ácidos nítrico y sulfúrico.

El ácido carboxílico del sustituto se reduce luego a hidroximetilo, empleando un reductor selectivo, como diborano. Tratando el producto, 2-(2'-hidroximetilaril)-4-nitroimidazol, con un halogenante,

310607

79 MAR



como cloruro de tionilo, se obtiene un 2-(2'-halometilaril)-4-nitroimidazol, que se convierte en el isoindol buscado calentando de uno a treinta minutos alrededor de 100° a 160°C. La adición de un cianosustituto al 2-halometil-aryl-nitroimidazol intermedio, según técnicas usuales en el ramo, y la continuación del tratamiento por el método antes descrito, dan 2-(1'-haloetilaryl)-4-nitroimidazol, que por ciclación proporciona una dihidroisoquinolina correspondiente.

Como ejemplos de algunos isoindoles y dihidroisoquinolinas preparables por el procedimiento desorito, pueden mencionarse: 3-nitro-7(u 8)-fluoroimidazo[2,1-a]-isoindol, 3-nitro-7(u 8)-cloroimidazo[2,1-a]-isoindol, 3,7 (u 8)-dinitroimidazo[2,1-a]-isoindol, 3-nitroimidazo[2,1-a]-isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-carboxiamidocimidazo[2,1-a]-isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-formilimidazo[2,1-a]-isoindol, 3-nitro-7(u 8)-metilimidazo[2,1-a]-isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-sulfonamidoimidazo[2,1-a]-isoindol, 3-nitro, 5,6-dihidroimidazo[2,1-a]-isoquinolina, 3-nitro-5,6-dihidro-8 (o 9)-fluoroimidazo[2,1-a]-isoquinolina, 3-nitro-5,6-dihidro-8 (ó 9)-nitroimidazo[2,1-a]-isoquinolina, y 3-nitro-5,6-dihidro-8 (ó 9)-fenilimidazo[2,1-a]-isoquinolina.

Los 2-aryl-5-nitroimidazoles y 2-aryl-4-nitroimidazoles 1-sustituidos y los isoindoles y dihidroisoquinolinas con estructura afín de este invento son eficaces para reprimir la enterohepatitis del pavo. Para ello, pueden ser administrados a esas aves mezclados a un elemento de subsistencia, como pienso ó agua. Se domina bien la enfermedad incorporando los compuestos de imidazol del invento al pienso de los pavos aproximadamente a razón de un 0,003-0,1 % en peso, y mejor de un 0,006-0,05 % en peso de la ración. La concentración óptima dependerá en gran parte de la edad de los animales, la gravedad de la infección y el compuesto particular empleado. Con estos índices, se combate bien la enfermedad, sin efectos secundarios (nulos ó mínimos) ni retardo del crecimiento de las aves.

310607



Cuando la ración ó el pienso de los pavos se emplea como vehículo de los componentes activos del presente invento, conviene mezclar uniformemente el producto con el alimento. Esto puede hacerse preparando una mezola previa ó composición suplementaria, que contenga el ingrediente activo en proporción de un 1-9 % en peso, con un excipiente ó diluyente oralmente ingerible y no tóxico. Se prefiere que el vehículo sea nutritivo, por ejemplo, granos secos de destilerías de maíz, pienso de gluten de maíz, harina de tuacas ó carozos de maíz, sustancias vegetales comestibles, materias solubles condensadas de pescado, levadura de cerveza, suero de leche, alfalfa, harina de cítricos, porciones solubles de melazas, pienso molido de soja, micelios antibióticos, harinas de semillas mondadas y tostadas de soja, ferropeso de soja, salvado de trigo, granzas de trigo, harina de vainas de soja, residuos de fermentación ó harina de maíz. Los suplementos ó mezclas previas se mezclan íntimamente y por igual con el resto de la ración de las aves, siguiendo técnicas corrientes, como trituración ó molturación.

Cuando los compuestos activos se administran en el agua de beber de las aves, método preferido cuando éstas se encuentran gravemente infectadas (normalmente siguen bebiendo despues de haber dejado de ingerir sólidos nutritivos), se emplean dosis algo más altas que las corrientes con alimentos sólidos. Las cantidades útiles de ingrediente activo oscilan entre un 0,01 % y un 0,1 % en peso del agua. Algunos de los nitroimidazoles del invento no son muy solubles en agua, y cuando se añaden al agua de beber, conviene utilizar tambien suspensivos ó emulsivos para hacerlos más eficaces en esa forma. Una variante hidrosoluble del producto se puede emplear de un modo análogo.

He aquí algunas concentraciones a las cuales son eficaces algunos compuestos del invento en el pienso contra la histomoniasis del pavo:

- 20 -
310607



Compuesto	Adición al pienso (g en peso)
1-Metil-2-fenil-5-nitroimidazol	0,025
1-Metil-2-(2'-nitrofenil)-5-nitroimidazol	0,0125
1-Metil-2-(3'-nitrofenil)-5-nitroimidazol	0,0125
5 1-Metil-2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol	0,006
1-Metil-2-(4'-clorofenil)-5-nitroimidazol	0,025
1-Metil-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol	0.025
1-Metil-2-(3'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol	0.025
1-Metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol	0.006
10 1-Metil-2-(3',5'-dinitrofenil)-5-nitroimidazol	0,025

Como ya se ha dicho, los 2-aril-5-nitroimidazoles y 2-aril-4-nitroimidazoles 1-sustituidos y los isoindoles y dihidroisoquinolinas con estructura afín aquí descritos poseen un grado notable de actividad antitricomoniática. Empleados para tratar la tricomoniasis, pueden administrarse por vía oral en dosis singulares, por ejemplo, como tabletas ó cápsulas. Las de unos 100 a 500 mg de agente antitricomoniático son muy satisfactorias, y se preparan por técnicas que conocen los expertos en farmacia. Estas unidades posológicas contienen además los diluentes, excipientes, lubricantes y difusores ó extensores normales regularmente empleados para su confección.

Alternativamente, los medicamentos se pueden suspender ó disolver en vehículos líquidos destinados a la aplicación oral. La preparación final puede formar una solución, emulsión ó suspensión, un jarabe, etc., y elaborarse para uso inmediato, por métodos conocidos, con excipientes, diluentes, humectantes u otros aditamentos usuales.

Los 2-aril-5 (ó 4)-nitroimidazoles 1-sustituidos del presente invento son igualmente útiles como tricomicidas tópicos. Al emplear los compuestos de este modo, uno ó varios de los ingredientes activos se distribuyen por igual en un vehículo quimioterápico adecuado, químicamente compatible con el producto elegido, que no estorbe la



acción del mismo contra el Trichomonas vaginalis, ni lesione esencialmente los tejidos del cuerpo en las condiciones de empleo. Se prefiere un vehículo semilíquido ó semisólido, y la preparación final puede tener la forma de supositorio, si se quiere.

5 Son vehículos apropiados emulsiones en aceite ó agua, cremas y gelatinas acuosas, como las preparadas con ayuda de cualquiera de los gelatinizantes del comercio, como goma arábiga, goma tragacanto, bentonita, ácido alginico y similares. Asimismo sirve un coagulante acuoso viscoso que contenga uno ó varios derivados de celulosa, como
10 metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. Son también vehículos útiles en este aspecto gelatinizantes tales como pectina, goma tragacanto, alginato sódico y otros del reino vegetal.

Más adelante se mencionan los compuestos preferidos para uso
15 contra la vaginitis por T.vaginalis. La actividad indicada es la que despliegan in vivo en ratones infectados con protozoos, y se expresa en mg/kg, determinada por el método descrito en Cuckler, Kupferberg y Millman, "Chemoterapeutic and Tolerance Studies on Amino-nitro Thiazoles" (Antibiotics & Chemotherapy, 1955/10:540-550).

20	C o m p u e s t o s =====	Actividad (mg/kg)
	1-Metil-2-fenil-5-nitroimidazol	40
	1-Metil-2-(2'-nitrofenil)-5-nitroimidazol	10
	1-Metil-2-(3'-nitrofenil)-5-nitroimidazol	10
	1-Metil-2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol	20
25	1-Metil-2-(4'-clorofenil)-5-nitroimidazol	20
	1-Metil-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol	60
	1-Metil-2-(3'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol	40
	1,N',N'-trimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol	40
	1-Metil-2-(2',4'-dinitrofenil)-5-nitroimidazol	100
30	1-Metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol	5



	1-Metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol	40
	1-Metil-2-(3',4'-diclorofenil)-5-nitroimidazol	33
	1-Metil-2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol	20
	3-nitroimidazo- $\sqrt{2,1:a}$ -isoindol	20
5	3,7 (u 8)-Dinitroimidazo- $\sqrt{2,1:a}$ -isoindol	20

Los siguientes ejemplos se exponen con fines de ilustración y no en sentido de limitación.

EJEMPLO 1
=====

10 2-fenil-4-nitroimidazol.

Se tratan durante una hora, en pequeñas porciones, 311,5 g (2,16 mol) de 2-fenilimidazol en 800 ml de cloroformo refrigerado en hielo y agitado, con 156,1 g (1,17)mol) de fluoborato de nitronio, regulando la adición para mantener a 20 °C la temperatura de la mezcla reaccionante. La mezcla se sigue agitando durante dos horas a temperatura ambiente, y se vierte en 2,5 lit de hidróxido sódico acuoso 0,5n. Se extracta la fase clorofórmica dos veces con 400 ml de hidróxido sódico 0,5n, y los extractos alcalinos reunidos se acidifican con ácido clorhídrico concentrado. El material precipitado en la solución ácida se extracta tres veces con cloroformo, y deja una fase acuosa diáfana y un aceite viscoso oscuro insoluble. Se aíslan 25,5 g de éste por decantación del líquido que sobrenada. Se reúne en 600 ml de acetona con los 31,2 g de material parcialmente cristalino obtenido por evaporación de los extractos clorofórmicos reunidos. La solución acetónica se diluye con suficiente éter para provocar una densa opacidad, y se cromatografía sobre una mezcla íntima de 120 g de carbón decolorante y 120 g de Supercel, empleando como eluentes primero acetona-éter al 1:1 (v/v), y luego acetona. Después de evaporar el eluato, el residuo se reocrystaliza en metanol-agua, y da 2-fenil-4-nitroimidazol; p. fus. 235-242 °C. Una muestra analítica obtenida por



recristalización y sublimación funde a 243,5-244,5 °C.

Tambien se obtiene 2-fenil-4-nitroimidazol empleando hexafluorofosfato de nitronio, hexafluoroarseniato de nitronio, hexafluorosilicato de nitronio, hexafluoroantimoniato de nitronio ó perclorato de nitronio en vez del fluoborato en la reacción precedente.

Este procedimiento empleando 2-(4'-tolil-imidazol en vez de 2-fenilimidazol, da 2-(4'-tolil-4-nitroimidazol, p.fus. 235-237 °C.

Empleando en vez de 2-fenilimidazol, en el anterior procedimiento, 2-(4'-bifenilil)-imidazol, 2-(4'-fluorofenilimidazol, 2-(3'-nitrofenil)-imidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-imidazol, 2-(4'-cianofenil)imidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-imidazol, 2-(4'-formilfenil)-imidazol, 2-(2'-acetilfenil)-imidazol, 2-(4'-acetilaminometilfenil)-imidazol, N',N'-dietil-2-(4'-aminometilfenil)-imidazol, 2-(4',N'-morfolinmetilfenil)-imidazol, 2-(4',N'-piperidinmetilfenil)-imidazol, 2-(4',N'-pirrolidinmetilfenil)-imidazol, 2-(2'-metoxicarbonilfenil-imidazol ó 2-(4'-metilsulfonilmetil)-imidazol, se obtiene respectivamente 2-(4'-bifenilil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-cianofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-formilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-acetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-acetilaminometilfenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dietil-2-(4'-aminometilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4',N'-morfilinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4',N'-piperdinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4',N'-pirrolidinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-metoxicarbonilfenil)-4-nitroimidazol, ó 2-(4'-metilsulfonilfenil)-4-nitroimidazol.

EJEMPLO 2

1-metil-2-fenil-5-nitroimidazol

Se calientan juntos a 120 °C, durante 30 minutos, 143 mg



(0,76mmol) de 2-fenil-4-nitroimidazol y 99 mg (0,79mmol) de sulfato de metilo. La mezcla reaccionante se enfría, y se disuelve agitando con una mezcla de 3 ml de hidróxido sódico acuoso diluido y 3 ml de cloroformo. Se deseca la fase clorofórmica sobre sulfato sódico, se evapora hasta sequedad, y da 1-metil-2-fenil-5-nitroimidazol cristalino. Después de recrystalizar en acetato de etilo, este material funde a 157-160 °C. Una nueva recrystalización y sublimación eleva el punto de fusión a 160-161 °C.

Efectuando este procedimiento con 2-(4'-tolil)-4-nitroimidazol en lugar de 2-fenil-4-nitroimidazol, se obtiene 1-metil-2-(4'-tolil)-5-nitroimidazol; p. fus. 138-140 °C.

Si en este procedimiento se emplea sulfato de B-cloroetilo en vez de sulfato de metilo, se obtiene 1-B-cloroetil-2-fenil-5-nitroimidazol.

La sustitución de sulfato de metilo por sulfato de etilo en la anterior reacción da como producto 1-etil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol.

Sustituyendo en este procedimiento 2-fenil-4-nitroimidazol por 2-(4'-tolil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-carboxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-bifenilil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-hidroxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-etoxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-metiltiofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-cianofenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-formilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-acetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-acetilaminometilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-hidroximetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-etoxicarbonilfenil)-4-nitroimidazol, ó 2-(2'-metilsulfonilfenil)-4-nitroimidazol, se obtienen respectivamente 1-metil-2-(4'-tolil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-bifenilil)-



-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-hidroxifenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1,N',N'-trimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-etoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-metiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-cianofenil)-5-nitroimidazol, 1,N'-dimetil-2-(4'-carboxamidofenil)-5-nitroimidazol, 1,N',N'-trimetil-2-(4'-carboxamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-formilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-acetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-acetilaminometilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-hidroximetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-etoxiocarbonilfenil)-5-nitroimidazol, ó 1-metil-2-(2'-metilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol.

Si se emplea en los anteriores procedimientos sulfonato de metiltolueno en vez de sulfato de metilo, se obtiene tambien el 1-metil-2-aril-5-nitroimidazol correspondiente.

Con sulfato de di(B-cloroetilo) ó sulfonato de B-cloroetil-tolueno en vez de sulfato de metilo en los procedimientos anteriores, se obtienen los correspondientes 1-(2'-cloroetil)-2-aril-5-nitroimidazoles.

EJEMPLO 3

2-fenil-4-nitroimidazol

A 1 lit de etanol saturado de cloruro de hidrógeno se añaden 75 g de benzonitrilo. La solución resultante se deja reposar durante la noche en un baño de hielo. Luego se evapora el etanol en vacío, y queda clorhidrato de etilbencimida.

A 10 g del iminoéter en 10 ml de metanol se añaden 6,65 g de dietilacetal de aminoacetaldehído en 10 ml de etanol. La solución resultante se tiene 24 horas en reposo a temperatura ambiente, y se evapora luego en vacío. Se agrega a gotas ácido sulfúrico concentrado (14,5 g), agitando, al residuo oleoso, en un baño de hielo. La mezcla



se temple poco a poco a temperatura ambiente, y se enfría bruscamente sobre hielo ó hidróxido sódico concentrado. La mezcla se extracta después con cloroformo, y se evapora. El residuo se disuelve en benceno caliente, se trata con carbón vegetal, y se evapora hasta sequedad. El residuo oleoso se disuelve en acetona, se trata con carbón vegetal, se filtra aún templado, y se evapora hasta reducido volumen. A continuación se añade benceno, se evapora, y el residuo, enfriado sobre hielo, da cristales de 2-fenil-imidazol.

Se añaden 6 g de 2-fenil-imidazol a 1,7 ml de ácido nítrico concentrado en 75 ml de anhídrido acético, en un baño de hielo. La mezcla reaccionante se temple al vapor durante 30 minutos, se vierte sobre hielo machacado, y se filtra el sólido resultante. La recristalización en acetona-éter da 2-fenil-4-nitroimidazol.

Reemplazando 2-fenil-imidazol en el anterior procedimiento por 2-(4'-tolil)-imidazol, 2-(4'-carboxifenil)-imidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-aminofenil)-imidazol, 2-(2'-nitrofenil)-imidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-imidazol, 2-(2'-metoxifenil)-imidazol, 2-(4'-metiltiofenil)-imidazol, 2-(4'-cianofenil)-imidazol, N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-imidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-imidazol, 2-(2'-formilfenil)-imidazol, 2-(4'-acetilfenil)-imidazol, 2-(4'-acetilaminometilfenil)-imidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-aminometilfenil)-imidazol, 2-(4', N'-morfolinmetilfenil)-imidazol, 2-(4', N'-piperidinmetilfenil)-imidazol, 2-(4', N'-pirrolidinmetilfenil)-imidazol, 2-(2'-metoxicarbonilfenil)-imidazol ó 2-(4'-metilsulfonilfenil)-imidazol, se obtienen respectivamente 2-fenil-4-nitroimidazol, 2-(4'-tolil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-carboxifenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-aminofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-metoxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-metiltiofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-cianofenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-ni-



troimidazol, N',N'-dimetil-2-(carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-acetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-acetilaminometilfenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-aminometilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4',N'-morfolinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4',N'-piperidinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4',N'-pirrolidinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-metoxycarbonilfenil)-4-nitroimidazol, ó 2-(4'-metilsulfonilfenil)-4-nitroimidazol.

Cuando en estos procedimientos se emplea ácido acético en lugar de anhídrido acético, se obtienen los 4-nitroimidazoles respectivos.

10

EJEMPLO 4
=====

1-Metil-2-(4'-fluorometil)-5-nitroimidazol

Una muestra de 4 g de 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol se disuelve en 200 ml de 1,2-dimetoxietano templado, se trata con carbón vegetal, se filtra, y se enfría en un baño de hielo. Se añade diazometano etéreo en exceso (130 ml), en pequeñas porciones, y se enfría durante dos horas la mezcla reaccionante. Se elimina el diazometano sobrante en una vitrina, y se evapora luego la solución casi hasta sequedad en vacío. El residuo se recristaliza en acetona-éter, y da 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-5-nitroimidazol; p.fus. 166-167 °C.

Reemplazando 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol en este procedimiento por 2-fenil-4-nitroimidazol, 2-(4'-tolil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-bifenilil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-clorofenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(2'-aminofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(2'-aminofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-metoxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-metiltiofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-cianofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-carboxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-acetilaminometilfenil)-4-nitroimidazol,

30



N'-metil-2-(2'-aminometilfenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dietil-2-(4'-aminometilfenil)-nitroimidazol, 2-(4'-N'-piperidinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4',N'-pirrolidinmetilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-hidroxietilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-metoxycarbonilfenil)-4-nitroimidazol ó 2-(4'-metilsulfonilfenil)-4-nitroimidazol, se obtiene respectivamente 1-metil-2-fenil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-tolil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-bifenilil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-clorofenil)-5-nitroimidazol, 1,N'-dimetil-2-(2'-aminofenil)-5-nitroimidazol, 1,N',N'-trimetil-2-(2'aminofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1,N',N'-trimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-metiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-cianofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1,N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1,N',N'-trimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-acetilaminometilfenil)-5-nitroimidazol, 1,N'-dimetil-2-(2'-aminometilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-N',N'-dietil-2-(4'-aminometilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4',N'-morfolinmetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4',N'-piperidinmetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4',N'-pirrolidinmetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-hidroxietilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-metoxycarbonilfenil)-5-nitroimidazol, ó 1-metil-2-(4'-metilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 5

=====

25 2-(4'-clorofenil)-4-nitroimidazol.

Una solución de 15 ml de p-clorobenzaldehído y 40 ml de glicoxal acuoso al 30 % en 50 ml de metanol se agita durante la adición de 150 ml de hidróxido amónico concentrado. La mezcla reaccionante se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Después se evapora el etanol en vacío, y la mezcla se hace debilmente alcalina añadiendo

30

310607

-9 MAR



hidróxido sódico. Luego se extracta con acetato de etilo, y los extractos etilacéticos se evaporan en vacío. El residuo se disuelve en metanol, y la solución se evapora, para obtener 2-(4'-clorofenil)-imidazol, que funde a 248-249 °C.

5 Una muestra de 1,78 g de 2-(4'-clorofenil)-imidazol se añade en pequeñas porciones a una solución bien agitada de 0,41 ml de ácido nítrico fumante al 30 % en 5 ml de ácido sulfúrico fumante al 30 %. La mezcla en reacción se temple 30 minutos al vapor, se enfría, y se vierte sobre hielo machacado. El producto se aísla, se lava con
10 agua, se recristaliza en acetato de etilo, y da 2-(4'-clorofenil)-4-nitroimidazol; p. fus. 264-265 °C.

EJEMPLO 6

=====

1-Metil-2-(4'-clorofenil)-5-nitroimidazol

15 Una mezcla de 4,46 g de 2-(4'-clorofenil)-4-nitroimidazol y 2 ml de sulfato de dimetilo se calienta 35 minutos a 155-160 °C. Luego se enfría, y se agita en una mezcla de 500 ml de hidróxido sódico 0,5n y 500 ml de cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra hasta un residuo. Es-
20 te se cristaliza en acetato de etilo, y da 1-metil-2-(4'-clorofenil)-5-nitroimidazol; p.fus. 137-138 °C.

EJEMPLO 7

=====

2-(2'-Nitrofenil)-4-nitroimidazol

25 A 250 ml de etanol y 33 ml de glioxal al 30 % se añaden 15,1 g de o-nitrobenzaldehído. La mezcla se agita rápidamente, y se agregan 600 ml de hidróxido amónico, agitando. Se mantiene la agitación durante 72 horas a temperatura ambiente, y el etanol se evapora luego en vacío. Se extracta la mezcla con dos porciones de 1 litro de clo-
30 roformo. Los extractos clorofórmicos se reúnen, y se extractan con 3



porciones de 250 ml de ácido clorhídrico 2,5n. Los extractos ácidos se alcalinizan con hidróxido sódico 11,6n, y se extractan luego con cloroformo. El extracto cloroformico se deseca, se filtra, se evapora hasta sequedad, y da 2-(2'-nitrofenil)-imidazol, p.fus. 191-192 °C.

5 Se añaden en pequeñas porciones 375 mg de 2-(2'-nitrofenil)-imidazol a 0,1 ml de ácido nítrico (p.esp. 1,5) en 5 ml de ácido sulfúrico fumante al 30 %. La mezcla reaccionante se agita durante 25 minutos en un baño de hielo, y se temple veinte minutos al vapor. Después de enfriarla, se vierte sobre hielo machacado, y el material cristalino formado se filtra y se lava con agua. La recristalización en acetato de etilo da 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol; p.fus. 242-243°C.

10 Reemplazando 2-(2'-nitrofenil)-imidazol en este procedimiento por 2-(4'-carboxifenil)-imidazol, 2-(4'-aminofenil)-imidazol, N'-metil-2-(4'-aminofenil)-imidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-aminofenil)-imidazol, 2-(3'-sulfonamidofenil)-imidazol, N'-metil-2-(3'-sulfonamidofenil)-imidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-sulfamidofenil)-imidazol, 2-(4'-cianofenil)-imidazol, 2-(4'-carboxihidrazidofenil)-imidazol ó 2-(4'-etoxicarbonilfenil)-imidazol, se obtienen respectivamente 2-(4'-carboxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-aminofenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(4'-aminofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-aminofenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-cianofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-carboxihidrazidofenil)-4-nitroimidazol ó 2-(4'-etoxicarbonilfenil)-4-nitroimidazol.

25 Si el 2-(2'-nitrofenil)-imidazol se cambia en el procedimiento anterior por 2-(4'-formilfenil)-imidazol, 2-(4'-acetilfenil)-imidazol ó 2-(2'-metilsulfonilfenil)-imidazol, se obtienen respectivamente 2-(4'-formilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-acetilfenil)-4-nitroimidazol ó 2-(2'-metilsulfonilfenil)-4-nitroimidazol.

30



310607

EJEMPLO 8

=====

1-Metil-2-(2'-nitrofenil)-5-nitroimidazol

A 2,13 ml de sulfato de dimetilo se añaden 5,0 g de 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol. La mezcla se calienta dos horas a 150 °C. luego se enfría y se añade a otra de hidróxido sódico 1,25n y cloroformo. La solución resultante se extrae con cinco porciones de 300 ml de cloroformo, y éste se elimina por evaporación en vacío. El residuo se recrystaliza en acetona-éter, y da 1-metil-2-(2'-nitrofenil)-5-nitroimidazol; p.fus. 143-145 °C.

10

EJEMPLO 9

=====

2-(3',5'-dinitrofenil-4-nitroimidazol

a 250 ml de etanol absoluto caliente se añaden 10 g de 3,5-dinitrobenzocitrilo. La solución resultante se enfría en un baño de hielo y se satura de cloruro de hidrógeno. La mezcla en reacción se mantiene 24 horas a 5 °C, y se diluye luego con éter hasta un litro. Luego se filtra; el precipitado se lava con éter, se seca al aire, y da clorhidrato de etil-3,5-dinitrofenilcarboximida; p.fus. 283-285 °C.

Se disuelven 12 g de clorhidrato de etil-3,5-dinitrofenilcarboximida en 25 ml de metanol. A la solución se agregan 5,8 g de dietilacetal de aminoacetaldehído en 10 ml de metanol. La mezcla se deja reposar dos horas a temperatura ambiente, se evapora luego en vacío, y deja un residuo oleoso. Este se trata con 20 ml de ácido sulfúrico concentrado frío, agitando, y la mezcla reaccionante se vierte sobre hielo ó hidróxido sódico 11,7n. La solución alcalina resultante se extrae con cloroformo, y los extractos se reúnen y se evaporan. El residuo, disuelto en acetato de etilo, se evapora hasta un residuo. Luego se añade hexano, y por reposo se forman cristales que, recrystalizando en 1,2-dimetoxietano, dan 2-(3',5'-dinitrofenil)-imidazol; p.fus. 240-242 °C.

30



Una muestra de 1 g de 2-(3',5'-dinitrofenil)-imidazol se disuelve en 10 ml de anhídrido acético que contiene 0,27ml de ácido nítrico concentrado. La mezcla reaccionante se calienta al vapor, hasta que cese la reacción. El anhídrido acético se elimina por evaporación en vacío. El material cristalino remanente se disuelve en acetato de etilo, y se lava con bicarbonato sódico diluido y agua. Después, la solución se deseca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora el acetato de etilo en vacío. El producto, 2-(3',5'-dinitrofenil)-4-nitroimidazol, se recrystaliza en 1,2-dimetoxietano; p.fus. 285-290°C.

10

EJEMPLO 10

=====

1-Metil-2-(3',5'-dinitrofenil)-5-nitroimidazol

Se disuelven 5 g de 2-(3',5'-dinitrofenil)-4-nitroimidazol en 100 ml de 1,2-dimetoxietano, y se enfrían en un baño de hielo. Se agrega un exceso de diazometano en éter, y la mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Luego se evapora en vacío, y el residuo se disuelve en acetona. La solución resultante se trata con carbón vegetal, se evapora, y el residuo se tritura con hexano. El producto cristalino, recrystalizado en hexano, da 1-metil-2-(3',5'-dinitrofenil)-5-nitroimidazol; p. fus. 195-198 °C.

15

20

Empleando en este procedimiento 2-cloro-1-diazoetano en vez de diazometano, se obtiene 1-(2'-cloroetil)-2-(3',5'-dinitrofenil)-5-nitroimidazol.

25

EJEMPLO 11

=====

2-(3',4'-diclorofenil)-4-nitroimidazol

Se someten 48 horas a reflujo 365 g de 3,4-diclorobenzamida con 2 lit de cloruro de tionilo al 50 % en benceno. La mezcla de benceno y cloruro de tionilo se retira por destilación; se añade más benceno, y se evapora la solución. El 3,4-dicloro-benzonitrilo resultante

30



se disuelve en 1,5 lit de etanol absoluto, y la solución se añade a 4,5 lit de etanol absoluto saturado de cloruro de hidrógeno. La solución resultante se mantiene nueve días a unos 5 °C, y se evapora luego en vacío hasta pequeño volumen. El residuo se vierte en éter, se enfría, se filtra, se lava con éter, y da clorhidrato de etil-3,4-diclorobencimida; p. fus. 117-118 °C.

El bencimidato anterior se disuelve en 125 ml de metanol. Se añaden en un baño de hielo, agitando, 66 g de dietilacetal de aminoacetaldehído en 125 ml de metanol. La mezcla reaccionante se deja reposar 24 horas a temperatura ambiente, y después de retirar el disolvente, se trata con ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccionante se vierte en hidróxido sódico 11,7n y hielo. Los cristales formados se disuelven en acetona, y la solución se evapora, para obtener 2-(3',4'-diclorofenil)-imidazol; p.fus. 198-199 °C.

Se disuelve 1 g de 2-(3',4'-diclorofenil)-imidazol en 10 ml de anhídrido acético que contiene 0,30 ml de ácido nítrico concentrado. La mezcla reaccionante se temple en un cono de vapor, y una vez terminada la vigorosa reacción, se evapora anhídrido acético en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con bicarbonato sódico diluido y agua, y se deseca la solución sobre sulfato de magnesio. Después se filtra, y el acetato de etilo se evapora en vacío. El material resultante se recrystaliza en 1,2-dimetoxietano, y da 2-(3',4'-diclorofenil)-4-nitroimidazol; p.fus. 221-223 °C.

Reemplazando 2-(3',4'-diclorofenil)-imidazol en el procedimiento anterior por 2-(4'-morfolinfenil)-imidazol, 2-(4'-pirrolidinfenil)-imidazol, 2-(4'-piperidinfenil)-imidazol ó 2-(3'-aminometilfenil)-imidazol, se obtienen respectivamente 2-(4'-morfolin)-4-nitroimidazol, 2-(4'-pirrolidinfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-piperidinfenil)-4-nitroimidazol ó 2-(3'-acetilaminometilfenil)-4-nitroimidazol.

Si se emplea ácido acético en vez de anhídrido acético en el

310607



procedimiento de nitración anterior, se obtiene tambien 2-(3',4'-diclorofenil)-4-nitroimidazol.

EJEMPLO 12

=====

5

1-metil-2-(3',4'-diclorofenil)-5-nitroimidazol

Se disuelven 2 g de 2-(3',4'-diclorofenil)-4-nitroimidazol en 20 ml de 1,2-dimetoxietano, y se tratan con un exceso de diazometano en éter. La mezcla reaccionante se calienta luego al vapor, y se evapora hasta volumen reducido. El residuo se disuelve en éter, se pasa por una columna filtrante de alúmina, y se evapora hasta sequedad en vacío. La recristalización en benceno da el producto, 1-metil-2-(3',4'-diclorofenil)-5-nitroimidazol; p. fus. 147-148 °C.

Empleando en vez de 2-(3',4'-diclorofenil)-4-nitroimidazol, en el procedimiento anterior, 2-(4'-morfolinfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-pirrolidinfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-piperidinfenil)-4-nitroimidazol ó 2-(3'-acetilaminometilfenil)-4-nitroimidazol, se obtienen respectivamente 1-metil-2-(4'-morfolinfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-pirrolidinfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-piperidinfenil)-5-nitroimidazol ó 1-metil-2-(3'-acetilaminometilfenil)-5-nitroimidazol.

20

EJEMPLO 13

=====

2-(2'-fluorofenil)-4-nitroimidazol

Se enfrían 53,1 g de 2-fluorobenzonitrilo a 5 °C y se añaden a una solución fría como hielo de 76,8 g de cloruro de hidrógeno seco en etanol absoluto. La mezcla se guarda en un refrigerador durante tres días, y se concentra luego a pequeño volumen en vacío, a 40-50 °C. La trituration del residuo con éter de clorhidrato de etil-2-fluorobencimida; p.fus. 110-111 °C.

Se disuelven 32,3 g del iminoéter en 150 cc de metanol seco que contiene 21,1 g (0,158 mol) de dietilacetal de aminoacetaldehído.

30



Despues de 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacci3n se concentra hasta un residuo oleoso, que se enfría y se añade a gotas, agitando, a 35 cc de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se vierte sobre hielo, se alcaliniza con soluci3n acuosa de hidróxido sódico al 47 %, y se extraeta con acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se lavan con agua, y se concentran hasta un residuo oleoso que da cristales al triturarlo con una mezcla de acetato de etilo y éter. La recrystalizaci3n en acetona de 2-(2'-fluorofenil)-imidazol; p. fus. 196-198 °C.

10 Se añade 2-(2'-fluorofenil)-imidazol (7,17 g) a una soluci3n de 3,5 cc de ácido nítrico concentrado en 35 cc de anhídrido acético. La mezcla se temple al baño de vapor durante cinco minutos, se enfría, y se trata con 200 ml de agua. Despues de descomponer el anhídrido acético por completo, el producto cristalino se recoge por filtraci3n, se lava con agua, y da 2-(2'-fluorofenil)-4-nitroimidazol; p.fus. 222-225 °C.

EJEMPLO 14.

=====

1-Metil-2-(2'-fluorofenil)-5-nitroimidazol

20 Una mezcla de 2-(2'-fluorofenil)-4-nitroimidazol (1,00 g) y sulfato de dimetilo (0,4 cc) se calienta treinta minutos a 113 °C. Luego se enfría, y se agita con hidróxido sódico 0,5n y cloroformo. Los extractos cloroformicos se lavan con agua, se desecan sobre sulfato sódico y se concentran hasta un residuo; éste se recrystaliza en acetato de etilo y da 1-metil-2-(2'-fluorofenil)-4-nitroimidazol; p. fus. 163-165 °C.

EJEMPLO 15

=====

2-(2'-naftil)-4-nitroimidazol

30 Una soluci3n de 46,4 g de B-naftonitrilo (0,303 mol) en 80 ml

de alcohol absoluto se satura con cloruro de hidrógeno seco, y la solución se deja 22 horas a 5 °C. Después de diluir despacio con 500 ml de éter, se separa por filtración el precipitado cristalino, clorhidrato de etil-2-naftimida, se lava con éter, y se seca al aire.

5 Se tratan durante la noche 53,7 g (0,228 mol) de clorhidrato de etil-2-naftimida con 30,3 g (0,228 mol) de aminoacetal en 200 ml de metanol. Este se evapora en vacío, y el residuo siruposo se trata con 80 ml de ácido sulfúrico concentrado, mientras se enfría sobre hielo. La solución ácida oscura se vierte, agitando, en un ligero exceso de hidróxido sódico diluido, enfriado en hielo. El aceite oscuro
10 separado se aísla por decantación, y se extracta tres veces con acetato de etilo hirviendo, y luego con acetona en ebullición. Evaporando en vacío los extractos reunidos, dejan 24 g de un jarabe viscoso. Este se disuelve en 300 ml de acetona; la solución se diluye con 600 ml
15 de éter, y la dilución resultante se filtra por 300 g de óxido de aluminio alcalino, preparado en un disolvente de acetona-éter. El óxido de aluminio se lava con 1,5 lit más de disolvente, y el eluato se evapora en vacío, para obtener una mezcla de aceite y cristales. Lavando con éter y filtrando, quedan cristales de color amarillo pálido de 2-
20 (2'-naftil)-imidazol, que funden a 205-208 °C. Otra porción se obtiene reextractando el aceite crudo oscuro primitivo con acetato de etilo y tratando los extractos como antes.

Se añade 1,00 g de 2-(2'-naftil)-imidazol (5,15 mmol) a una solución de 0,38 ml de ácido nítrico concentrado en 3,5 ml de anhídrido acético (preparado refrigerando en hielo). La mezcla se calienta al vapor durante unos cinco minutos, y luego se enfría y se trata con 40
25 ml de hidróxido sódico 2,5n, sin dejar de enfriar. La solución se extracta con acetato de etilo, y el producto se extracta a su vez con siete porciones de solución diluida de hidróxido sódico. Los extractos
30 alcalinos reunidos se acidifican débilmente con ácido clorhídrico di-



luido, se enfrían en hielo, y dan 2-(2'-naftil)-4-nitroimidazol cristalino.

Reemplazando el 2-(2'-naftil)-imidazol por N'-metil-2-(4'-aminofenil)-imidazol ó N',N'-dimetil-2-(4'-aminofenil)-imidazol en este procedimiento, se obtienen respectivamente N'-metil-2-(4'-aminofenil)-4-nitroimidazol ó N',N'-dimetil-2-(4'-aminofenil)-imidazol. Estos compuestos se convierten en sus respectivos 1-metil-5-nitroimidazol derivados por el procedimiento del siguiente ejemplo, reemplazando por los aminofenilnitroimidazoles el 2-(2'-naftil)-4-nitroimidazol.

10

EJEMPLO 16

=====

1-Metil-2-(2'-naftil)-5-nitroimidazol

Una solución de 349 g (1,36 mol) de 2-(2'-naftil)-4-nitroimidazol hidratado en 10 ml de éter etilenglicol-dimetílico se trata con un exceso de 250 % de diazometano en 10 ml de éter, enfriando en hielo. Los disolventes se evaporan en vacío, a presión atmosférica. El residuo cristalino pardo se extracta tres veces con éter hirviente, y los extractos reunidos enfriados se filtran a través de 5,0 g de óxido de aluminio alcalino. Después de lavar éste con más éter, el eluato se evapora en vacío, y deja un residuo cristalino amarillo pálido de 1-metil-2-(2'-naftil)-5-nitroimidazol; recristalizando en etanol, se obtiene un producto que funde a 158-160 °C.

Empleando en este procedimiento 2-(3'-fluoro-2'-naftil)-4-nitroimidazol en vez de 2-(2'-naftil)-4-nitroimidazol, se obtiene 1-metil-2-(2'-fluoro-2'-naftil)-4-nitroimidazol.

De manera análoga, reemplazando 2-(2'-naftil)-4-nitroimidazol por 2-(3'-nitro-2'-naftil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-fluoro-2'-naftil)-4-nitroimidazol ó 2-(2'-carboxamido-3'-naftil)-4-nitroimidazol, se obtiene respectivamente 1-metil-2-(3'-nitro-2'-naftil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-fluoro-2'-naftil)-5-nitroimidazol ó 1-metil-2-(2'-carbo-

30

310607



xiamido-3'-naftil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 17

=====

2-(4'-Acetilaminofenil)-4-nitroimidazol

5 En una solución de 62 g de 2-(4'-nitrofenil)-4-nitroimidazol en una mezcla de 420 ml de etanol y 210 ml de amoníaco concentrado, se burbujea una corriente de sulfuro de hidrógeno durante media hora. La solución se calienta media hora a reflujo, se trata con 27 ml de amoníaco concentrado, y se vuelve a burbujear otra media hora sulfuro de

10 hidrógeno. Después de media hora más de reflujo, se repite la adición de amoníaco y sulfuro de hidrógeno, y también el reflujo. Se retira etanol en vacío, se agrega agua, y se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico. El azufre insoluble se elimina por filtración, y el filtrado se extracta con acetato de etilo. Después de neutralizar con hidróxido

15 sódico, se filtra la fase acuosa, y deja 2-(4'-aminofenil)-4-nitroimidazol crudo, de color oscuro.

Se calientan una hora y 3/4 en baño de vapor 32,3 g del producto crudo de la reducción con un gran exceso de anhídrido acético. La mezcla se enfría, y el precipitado oscuro de 2-(4'-acetilaminofenil)

20 -4-nitroimidazol se separa por filtración y se lava con acetona.

EJEMPLO 18

=====

1-Metil-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol

25 Se calientan quince minutos 37,3 g de 2-(4'-acetilaminofenil)-4-nitroimidazol con 18,1 ml de sulfato de metilo. Después de enfriar, la mezcla reaccionante se trata con solución concentrada de amoníaco, y se separa por filtración el material insoluble. Después se extracta el precipitado con metanol. La solución metanólica se evapora hasta sequedad, y el residuo se extracta con acetona. La solución acetónica se

30 filtra a través de una columna de 600 g de alúmina, y se lava la colum-



na con más acetona. La evaporación del eluato hasta sequedad deja un residuo de 1-metil-2-(4'-metilaminofenil)-5-nitroimidazol; p. fus. 246-247 °C.

5 Se hidrolizan 8,3 g de 1-metil-2-(4'-acetilaminofenil)-5-nitroimidazol, a 100 °C, con ácido clorhídrico 6n. El hidrolizado enfriado se neutraliza con hidróxido sódico, y el precipitado resultante se recrystaliza en acetona y da 1-metil-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol, que funde a 205-215 °C. Finalmente se purifica por cromatografía sobre 10 y éter-cloroformo (1:1) para eluir el producto. La muestra analítica funde a 222-223 °C.

EJEMPLO 19

=====

2-(2'-aminofenil)-4-nitroimidazol

15 Una mezcla de 50 mg de 2-(2'-acetilaminofenil)-4-nitroimidazol se calienta al vapor en 2 ml de ácido clorhídrico 5n, durante dos horas. Al cabo de un rato, comienza a formarse un precipitado. Después de enfriar, continúa la precipitación; se centrifuga y decanta, y el producto es 2-(2'-aminofenil)-4-nitroimidazol; p.fus. 230-233 °C.

20

EJEMPLO 20

=====

N',N'-Dimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol

25 Se tratan durante la noche sobre un cono de vapor 15 g de 2-fenilimidazol con 50 ml de ácido clorosulfónico. El exceso de éste se evapora en vacío. Luego se enfría el residuo, y se añade a gotas una solución acuosa enfriada de dimetilamina, agitando. El producto sólido N',N'-dimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-imidazol, se separa por filtración, se lava con agua, y se recrystaliza en cloroformo y éter de petróleo; p. fus. 180-185 °C. La recrystalización en cloroformo y éter 30 de petróleo da un producto que funde a 187-188 °C.



Se disuelven 7,2 g del imidazol así obtenido en 50 ml de anhídrido acético que contiene 1,5 ml de ácido nítrico concentrado. Se temple la mezcla reaccionante al vapor, y se evapora en vacío para eliminar el anhídrido acético. La mezcla resultante se alcaliniza, se trata con carbón vegetal, se recrystaliza y se filtra. La recrystalización en 1,2-dimetoxietano da N',N'-dimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol; p.fus. 236-238 °C.

Empleando ácido acético en vez de anhídrido acético en este procedimiento de nitración, se obtiene asimismo N',N'-dimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol.

EJEMPLO 21

=====

1,N',N'-Trimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol

Se tratan 3 g de N',N'-dimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, en 1,2-dimetoxietano, con pequeñas porciones de diazometano en éter, y la mezcla reaccionante se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en 1,2-dimetoxietano, y se vuelve a evaporar la solución hasta sequedad. La recrystalización en 1,2-dimetoxietano da 1,N',N'-trimetil-2-(4'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol; p.fus. 203-205 °C.

EJEMPLO 22

=====

2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol

A 25 ml de ácido sulfúrico fumante al 30 %, frío como hielo, se añaden agitando 2,6 g de N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-imidazol. Se agrega ácido nítrico fumante, y la mezcla en reacción se calienta diez minutos sobre un cono de vapor, se vierte sobre hielo, se filtra, se lava sucesivamente con agua y con acetona, y da N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol; p. fus. 323-326 °C.

Quando se emplea en este procedimiento N',N'-dimetil-2-(4'-



carboxiamidofenil)-imidazol en vez de N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-imidazol, se obtiene N',N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol.

EJEMPLO 23

=====

5

1-Metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol

Se disuelven 500 mg de 2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol en 200 ml de 1,2-dimetoxietano caliente. La mezcla resultante se filtra, se enfría en un baño de hielo, y se trata con 36 ml de diazometano etéreo en exceso. Luego se deja reposar dos horas en el baño de hielo, y se evapora hasta pequeño volumen. Seguidamente se filtra, y el producto sólido, 1-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, se lava con éter y se recristaliza en acetona-éter; p.fus. 233-235 °C.

10

En este procedimiento, empleando N'-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol ó N',N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-imidazol, se obtienen respectivamente 1,N'-dimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol ó 1,N',N'-trimetil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol.

15

EJEMPLO 24

=====

20

1-metil-2-(4'-cianofenil)-5-nitroimidazol

Se deshidratan unas seis horas a 251-258 °C, en vacío, 232 mg de 2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol. El sublimado resultante al recristalizar en acetona-éter es 2-(4'-cianofenil)-4-nitroimidazol, que, recristalizado en acetona-éter, funde a 324-329 °C. Otra recristalización en etanol da un producto que funde a 333-334 °C.

25

Este nitroimidazol se convierte en 1-metil-2-(4'-cianofenil)-5-nitroimidazol por la técnica del ejemplo 23, empleando 2-(4'-cianofenil)-4-nitroimidazol en vez de 2-(4'-carboxiamidofenil)-4-nitroimidazol.

30

Cuando se sigue el procedimiento del primer párrafo del ejem-



plo 9ª, empleando 1-metil-2-(4'-cianofenil)-5-nitroimidazol en vez de 3,5-dinitrobenzocnitrilo, se obtiene el clorhidrato de 1-metil-2-(4'-etoxiiminocatboxifenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 25
=====

5

1-Metil-2-(2',4'-dinitrofenil)-5-nitroimidazol

10

15

Se disuelve 2,4-dinitrobenzaldehído (30,8 g) en 300 cc de etanol absoluto. Al añadir 75 cc de solución de glioxal al 30 % y 75 cc de solución concentrada de hidróxido amónico, la temperatura asciende de despacio a 64 °C. Al cabo de cuatro horas, la mezcla reaccionante se diluye con cloroformo. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se deseca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo oleoso oscuro. Éste se extrae con benceno hirviente, y los extractos bencénicos se pasan por una columna de 120 g de alúmina. La elución prosigue hasta que pase subproducto por la columna. El 2-(2',4'-dinitrofenil)-imidazol buscado se obtiene eluyendo más la columna de alúmina con acetona. Después de cristalizar en acetona y éter de petróleo, el producto funde a 237-239 °C.

20

25

Se disuelven 2,16 g de 2-(2',4'-dinitrofenil)-imidazol en una mezcla de 3 cc de ácido nítrico concentrado y 3 cc de ácido sulfúrico fumante, enfriando. La mezcla se calienta al baño de vapor durante 30 minutos, se enfría, y se diluye con agua. La solución acuosa resultante se extrae con acetato de etilo, y los extractos se lavan con agua y se concentran hasta un residuo. Éste se cristaliza en acetato de etilo, y da 2-(2',4'-dinitrofenil)-4-nitroimidazol; p. fus. 215-223 °C.

30

Empleando en el procedimiento del ejemplo 10, 2-(2',4'-dinitrofenil)-4-nitroimidazol en lugar de 2-(3',5'-dinitrofenil)-4-nitroimidazol, el primero se convierte en 1-metil-2-(2',4'-dinitrofenil)-5-nitroimidazol.



EJEMPLO 26

=====

2-(3'-nitro-4'-clorofenil)-4-nitroimidazol

Se disuelven 17,8 g de 2-(4'-clorofenil)-imidazol en 12,6 g
(2 equiv.) de ácido nítrico fumante, en un baño de hielo. Cristaliza
5 una sal, y la solución se deja en el baño de hielo hasta que se vuelva
incolora. Entonces se añade a gotas ácido sulfúrico fumante, agitando,
a la mezcla en reacción, y éste se calienta al baño de vapor durante
dos horas. Los productos en reacción se vierten luego sobre hielo, agi-
tando, y se separa por filtración un material cristalino amarillo, 2-
10 (3'-nitro-4'-clorofenil)-4-nitroimidazol; p.fus. 213-214 °C.

EJEMPLO 27

=====

1-Metil-2-(3'-nitro-4'-clorofenil)-5-nitroimidazol

Se calientan a 140-144°C, durante dos horas, 5,4 g de 2-(3'-
15 nitro-4'-clorofenil)-4-nitroimidazol en presencia de 2 ml de sulfato
de dimetilo. La mezcla reaccionante se alcaliniza con hidróxido sódico
diluido, y luego se extracta con tres porciones de 600 ml de cloroformo.
Los extractos clorofórmicos reunidos se vuelven a lavar con dos
porciones de 100 ml de hidróxido sódico decinormal y otras dos de 150
20 ml de agua. La solución clorofórmica se deseca sobre sulfato sódico,
se filtra, y el filtrado se evapora hasta sequedad, para obtener 1-me-
til-2-(3'-nitro-4'-clorofenil)-5-nitroimidazol; p.fus. 104-107 °C.

Empleando en este procedimiento 2-(4'-trifluorometilfenil)-4-
-nitroimidazol en vez de 2-(3'-nitro-4'-clorofenil)-4-nitroimidazol, se
25 obtiene 1-metil-2-(4'-trifluorometilfenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 28

=====

2-(4'-bifenilil)-4-nitroimidazol

A una solución de 0,07 ml (1,1 mmol) de ácido nítrico concen-
30 trado en 2,0 ml de anhídrido acético se añaden 220 mg (1,00 mmol) de



2-(4'-bifenilil)-imidazol, Despues de breve agitaci3n, para disolver bien, la mezcla se calienta al vapor durante diez minutos. La soluci3n roja resultante se enfría, se vierte en soluci3n acuosa de bicarbonato s3dico en exceso, y se deja un día en reposo. Se separa por
 5 filtraci3n el producto crudo, se seca, y se purifica por filtraci3n a trav3s de 2,0 g de 3xido de aluminio lavado con 3cido en acetona-3ter (1:1). El residuo parcialmente cristalino obtenido al evaporar el eluato se recrystaliza en metanol, y da cristales de color amarillo p3lido que funde a 242-245 3C. Dos nueva recrystalizaciones en meta-
 10 nol dan 2-(4'-bifenilil)-4-nitroimidazol; p. fus. 246,5-247,5 3C.

EJEMPLO 29

=====

1-Metil-2-(4'-bifenilil)-5-nitroimidazol

Se calienta a 150-160 3C, durante cinco minutos, una mezcla
 15 de 0,41 g (1,55 mmol) de 2-(4'-bifenilil)-4-nitroimidazol y 0,15 ml (196 g, 1,55 mmol) de sulfato de metilo. El aceite viscoso resultante se enfría, y se extracta con una mezcla de cloroformo y de soluci3n diluida de hidr3xido s3dico en exceso. El producto de la reacci3n se disuelve, y deja una suspensi3n anaranjada de sal s3dica de material
 20 de partida sin reaccionar, en la fase acuosa. 3sta se extracta de nuevo con cloroformo, y las fases org3nicas combinadas se desecan y se evaporan en vacío. El s3lido cristalino resultante se filtra a trav3s de 3,0 g de 3xido de aluminio alcalino en 1:2 diclorometano-3ter, y da un producto purificado de color amarillo p3lido. La recrystaliza-
 25 ci3n en alcohol da un producto que funde a 206-211 3C. La sublimaci3n a 190-200 3C y 1 mm de presi3n da 1-metil-2-(4'-bifenilil)-5-nitroimidazol, que funde a 208-210 3C.

Empleando sulfonato de metiltolueno 3 sulfonato de B-cloro-
 etiltolueno en vez de sulfato de metilo en este procedimiento, se ob-
 30 tienen 1-metil-2-(4'-bifenilil)-5-nitroimidazol 3 1-B-cloroetil-2-(4'-



bifenilil)-5-nitroimidazol, respectivamente.

EJEMPLO 30

=====

2-(3'-Nitro-4'-metilfenil)-4-nitroimidazol

5 A una mezcla de 1,00 g (6,3 mmol) de 2-(p-tolil)-imidazol y
0,64 ml de ácido nítrico fumante (13,8 mmol) se añaden, agitando y en-
friando en hielo, 3,2 ml de ácido sulfúrico fumante al 30 %. La mezcla
se calienta una hora al baño de vapor, se enfría, y se vierte en agua
de hielo. El producto sólido se separa por filtración, se lava con agua,
10 y se disuelve en 20 ml de agua que contiene un exceso de hidróxido só-
dico. La solución se enfría, y los cristales rojoanaranjados, de la sal
sódica de 2-(3'-nitro-4'-metilfenil)-4-nitroimidazol se separan por fil-
tración. Acidificando una solución acuosa templada de esta sal, se ob-
tiene un precipitado amarillo, que se recristaliza en metanol. El 2-
15 (3'-nitro-4'-metilfenil)-4-nitroimidazol cristalino resultante funde
a 207-209 °C.

EJEMPLO 31

=====

1-Metil-2-(3'-nitro-4'-metilfenil)-5-nitroimidazol

20 Se calientan a 140°C, durante 35 minutos, 1,15 g de 2-(4'-
nitro-4'-metilfenil)-4-nitroimidazol con 498 mg de sulfato de metilo.
Después de enfriar la mezcla, se disuelve agitando con otra de cloro-
formo é hidróxido sódico diluidgen exceso; luego se evapora la fase
clorofórmica hasta sequedad. El residuo cristalino crudo se filtra a
25 través de una columna de 5,0 g de alúmina alcalina, empleando como
eluyente cloruro de metileno y éter (3:7 v/v). El residuo de evaporar
el aluato se recristaliza en benceno-hexano, y da 1-metil-2-(3'-nitro-
4'-metilfenil)-5-nitroimidazol; p.fus. 95-97 °C.

Empleando en vez de 2-(3'-nitro-4'-metilfenil)-4-nitroimida-
30 zol, en el procedimiento anterior, 2-(4'-formilfenil)-4-nitroimidazol,



2-(4'-acetilfenil)-4-nitroimidazol ó 2-(2'-metilsulfonilfenil)-4-nitroimidazol, se obtienen respectivamente 1-metil-2-(4'-formilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-acetilfenil)-5-nitroimidazol ó 1-metil-2-(2'-metilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol.

5

EJEMPLO 32

=====

1-Metil-2-(4'-hidroxifenil)-5-nitroimidazol

Se tratan 5,00 g de 1-metil-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol en 50 ml de ácido sulfúrico al 10 % con 1,725 g de nitrito sódico en un volumen mínimo de agua, enfriando en un baño de hielo. La solución se calienta luego al baño de vapor durante una hora, se enfría, y se neutraliza exactamente con hidróxido sódico 2,5n. El precipitado resultante, 1-metil-2-(4'-hidroxifenil)-5-nitroimidazol, se separa por filtración, se lava con agua, y se seca al aire; p. fus. 221-224°C.

15

EJEMPLO 33

=====

1-Metil-2-(4'-metoxifenil)-5-nitroimidazol

Se tratan 507 mg de 1-metil-2-(4'-hidroxifenil)-5-nitroimidazol en 50 ml de metanol con un gran exceso de diazometano en éter, manteniendo la temperatura alrededor de 0 °C. Después de reposo en frío durante la noche, se añaden unas gotas de ácido acético para destruir el exceso de diazometano. Los disolventes se eliminan en vacío. Se añade agua al residuo, y después se agrega hidróxido sódico decinormal para alcalinizar la mezcla. Se separa por filtración el precipitado de 1-metil-2-(4'-metoxifenil)-5-nitroimidazol, se lava con agua, y se seca al aire. Una vez filtrado por alúmina lavada con ácido, empleando como eluente éter-éter de petróleo (1:1), y recristalizado en éter, funde a 109-110 °C.

Empleando en este procedimiento 1-metil-2-(4'-mercaptofenil)-5-nitroimidazol en vez de 1-metil-2-(4'-hidroxifenil)-5-nitroimidazol,

30



se obtiene 1-metil-2-(4'-metiltiofenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 34
=====

2-(2'-Acetilaminofenil)-4-nitroimidazol

5 Se disuelven 200 mg de 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol en
 1 ml de hidróxido amónico y 2 ml de etanol. Se introducen burbujas de
 sulfuro de hidrógeno en la solución, agitando, durante unas tres horas,
 y se añade cada hora 1 ml de hidróxido amónico. Al cabo de tres horas,
 la solución se calienta a 85 °C al baño de vapor, y se evapora segui-
 10 damente en vacío hasta sequedad. El contenido del matraz se lava con
 una corriente de nitrógeno. Después se añaden 20 ml de una mezcla de
 anhídrido acético y ácido acético, y la mezcla se calienta 45 minutos
 al vapor. A continuación, se enfría, y los sólidos resultantes se se-
 paran por filtración; el filtrado se evapora hasta sequedad en vacío
 15 al baño de vapor. Las sales remanentes se disuelven en hidróxido só-
 dico, y se filtra la mezcla resultante. La solución alcalina se extrac-
 ta con tres porciones de 100 ml de cloroformo. Luego se acidifica la
 solución acuosa alcalina con ácido acético glacial, y se extrae con
 cinco porciones de 100 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacé-
 20 ticos se lavan de nuevo tres veces con agua, y se evaporan hasta se-
 quedad en vacío. El producto es 2-(2'-acetilaminofenil)-4-nitroimida-
 zol crudo. La recristalización en acetona-éter da producto puro; p.
 fus. 284-285 °C.

EJEMPLO 35
=====

1-Metil-2-(2'-acetilaminofenil)-5-nitroimidazol

25 Se tratan 2 g de 2-(2'-acetilaminofenil)-4-nitroimidazol con
 0,81 ml de sulfato de dimetilo a 150 °C. Después de enfriar, se aña-
 den a la mezcla reaccionante hidróxido sódico acuoso diluido y cloro-
 30 formo. La fase clorofórmica, por evaporación hasta sequedad, da 1-me-



til-2-(2'-acetilaminofenil)-5-nitroimidazol, que, despues de recrystalizar en acetona-éter, funde a 233-235 °C.

EJEMPLO 36

=====

5 1-Metil-2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol

Se disuelve 1,2 g de 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol en 50 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Se lava con éter, 0,180 g de hidru-
ro sódico al 52 %, para retirar el aceite mineral, y se agrega en pe-
queñas porciones a la solución. Se introduce 0,630 ml (30 % en exceso)
10 de sulfato de dimetilo, y la solución se calienta tres horas a reflujo;
luego se enfría, y se evapora en vacío hasta unos 10 ml. El residuo se
diluye con 50 ml de agua fría, y la suspensión resultante se extrae
con tres porciones de 150 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmi-
cos se lavan con poca agua; y se desecan sobre sulfato sódico. Despues
15 de separar por filtración el desecante, se evapora el cloroformo en
vacío, y el residuo cristalino se recrystaliza en cloroformo. Una se-
gunda recrystalización en cloroformo da 1-metil-2-(4'-fluorofenil)-4-
nitroimidazol; p. fus. 187-188 °C.

Reemplazando 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol, en el pro-
cedimiento anterior, por 2-fenil-4-nitroimidazol, 2-(4'-nitrofenil)-4-
20 -nitroimidazol, 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-clorofenil)-
4-nitroimidazol, 2-(3'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-carboxiami-
dofenil)-4-nitroimidazol ó N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-
nitroimidazol, se obtiene respectivamente 1-metil-2-fenil-4-nitroimi-
25 dazol, 1-metil-2-(4'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-ni-
trofenil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-(2'-clorofenil)-4-nitroimidazol,
1-metil-2-(3'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-carboxiamido-
fenil)-4-nitroimidazol ó 1,N',N'-trimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-
nitroimidazol.

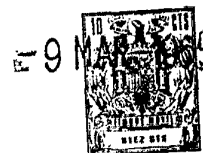
30

EJEMPLO 37

=====

1-Metil-2-(3'-nitrofenil)-5-nitroimidazol

310607



Una muestra de 3,0 g (14, 08 mmol) de 1-metil-2-fenil-5-nitroimidazol se añade de una vez a una solución fría compuesta de 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y 0,66 ml de ácido nítrico concentrado. La mezcla reaccionante se calienta al baño de vapor durante unos treinta minutos. Terminada la reacción, la mezcla se enfría en un baño de hielo, y se vierte sobre 250 ml de hielo machacado. La solución ácida resultante se alcaliniza seguidamente con NaOH 11,6n. El producto, 1-metil-2-(3'-nitrofenil)-5-nitroimidazol, se separa por filtración y se lava con agua. La recristalización en éter-acetona da 1-metil-2-(3'-nitrofenil)-5-nitroimidazol; p.fus. 125-126 °C.

EJEMPLO 38

=====

1-Metil-2-(3'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol

Una muestra de 3,0 g (10,6 mmol) de 1-metil-2-fenil-5-nitroimidazol se añade en pequeñas porciones a 25 ml de ácido clorosulfónico. La mezcla reaccionante se calienta luego al baño de vapor durante 70 horas.

Se elimina el ácido clorosulfónico en exceso destilando a presión reducida. El aceite remanente, contaminado de ácido clorosulfónico, se añade a gotas, agitando, a una dispersión de hidróxido amónico y hielo. La solución resultante se extracta con acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se desecan y se evaporan hasta sequedad. El material cristalino se recristaliza en acetona-éter, y da 1-metil-2-(3'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, p.fus. 205-206°C.

EJEMPLO 39

=====

1-Metil-2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol

A una solución de 115 cc de ácido nítrico fumante y 720 cc de ácido sulfúrico fumante se añaden 150 g de 2-fenilimidazol. La mezcla reaccionante se enfría, se agita, y luego se calienta media hora



al baño de vapor, y se vierte sobre hielo. El producto sólido, 2-(4'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, se separa por filtración, se lava con acetato de etilo, y se recrystaliza en dimetilformamida; p.fus. 290-291°C.

5 Se calientan a 120-130 °C. durante una hora, 56 g de 2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol con 33,6 cc de sulfato de dimetilo. El material vítreo oscuro resultante se agita, caliente aún, con una mezcla de agua e hidróxido amónico; luego se enfría, se extracta con cloroformo, y da un producto semisólido oscuro. Despues de recrystalizar en acetona-agua, se obtiene 1-metil-2-(4'-nitrofenil)-5-nitroimidazol,
10 que funde a 135-136 °C.

EJEMPLO 40

=====

3-Nitroimidazo-[2,1:2]-isoidol

Una mezcla de 70 g de ftalonitrilo, 100 ml de etanol absoluto
15 y 200 ml de cloroformo, se satura de cloruro de hidrógeno seco, agitando, en un baño de hielo. La mezcla se tiene catorce días a 0 °C. Luego se filtra, y el producto, clorhidrato de etil-o-cianobencimida, se lava con cloroformo. Se diluyen las aguas madres con éter, hasta que haya precipitado, y éste se separa por filtración y se añade al
20 primer producto.

Se disuelven 136 g de clorhidrato de etil-o-cianobencimida crudo y 95 ml de dietilacetal de aminoacetaldehído en 1 lit de metano, y la solución se deja una hora en reposo a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente en vacío, y el residuo siruposo se calienta hora
25 y media al baño de vapor con 400 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se enfría, se diluye con 2,5 lit de agua, y se extracta con cloroformo. La solución ácida se hace fuertemente alcalina por adición de un exceso de 5 % de hidróxido sódico al 34 %; seguidamente se extracta con cloroformo. Se desechan los extractos clorofórmicos, y la
30 solución alcalina se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado



y se evapora hasta sequedad en vacío. Las sales pardas remanentes se calientan a 210-220 °C y 1 mm de presión, durante tres a cuatro horas, en un aparato de sublimar. El sublimado resultante se disuelve en 200 ml de ácido clorhídrico 1,25n caliente; se enfría la solución, y el precipitado insoluble se separa por filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad, y las sales resultantes se disuelven en 400 ml de etanol absoluto caliente. Después de enfriar, se separa por filtración un precipitado de cloruro amónico, y el filtrado se evapora hasta un volumen de 150-200 ml. Al enfriar, se retira por filtración otro lote de cloruro amónico. Se evapora la mayor parte del etanol, y el residuo siruposo se diluye con 200 ml de acetona, para que se precipite clorhidrato de 2-(2'-carboxifenil)-imidazol.

Se disuelve 1,00 g de este producto en 3,0 ml de ácido sulfúrico fumante al 30 %, y se añade aproximadamente en un minuto 0,50 ml de ácido nítrico fumante (10,8 mmol) por debajo de la superficie de la solución. La mezcla se calienta unos quince minutos al baño de vapor; luego se enfría, se diluye con 30 ml de agua, y se trata con 10 ml de solución 11,7n de hidróxido sódico, mientras se sigue enfriando a 0°C. El producto se separa por filtración, se recristaliza en acetona-agua, y da 2-(2'-carboxifenil)-4-nitroimidazol.

En una suspensión de 0,500 g (2,13 mmol) de 2-(2'-carboxifenil)-4-nitroimidazol en 5,0 ml de éter di(B-metoxietílico), se introduce una corriente lenta de diborano, hasta que se disuelva todo el material de partida. La mezcla se deja reposar una hora a temperatura ambiente, y la mezcla casi sólida resultante se diluye cuidadosamente con 20 ml de agua. Luego se enfría sobre hielo, y el precipitado, 2-(2'-hidroximetilfenil)-4-nitroimidazol, se separa por filtración y se lava con agua.

Se tratan 303 mg (1,38 mmol) de 2-(2'-hidroximetilfenil)-4-nitroimidazol con 1 ml de cloruro de tionilo. El exceso de éste se



elimina en vacío, y el residuo se disuelve en 1 ml de metanol. Luego se diluye la solución con 5 ml de agua, y el aceite precipitado se extrae con dos porciones de cloroformo. Después de desecar sobre sulfato sódico, y de evaporar en vacío, se obtiene un residuo de 2-(2'-
 5 clorometilfenil)-4-nitroimidazol, que cristaliza con facilidad, y se purifica filtrando por 4,0 g de alúmina lavada con ácido, en acetato de etilo como disolvente.

Se calientan a 152 °C, durante dos a tres minutos, 1,21 g (5,10 mmol) de nitroimidazol así obtenido. El residuo oscuro se disuelve luego en una mezcla de cloroformo y solución diluida de hidróxido sódico en exceso. La fase clorofórmica se reúne con otros dos extractos en cloroformo, y se evapora hasta sequedad. El residuo pardo se cromatografía sobre 6,0 g de alúmina lavada con ácido, empleando como eluyente cloruro de metileno y éter (1:1). La banda amarilla pálida eluida
 15 en poco tiempo se recoge en una sola fracción, y el disolvente se evapora hasta sequedad. La recristalización en cloruro de metileno da 3-nitroimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol; p.fus. 212-214 °C.

Empleando en vez de ftalonitrilo, en este procedimiento, 1,2-diciano-4-fluorobenceno, 1,2-diciano-4-formilbenceno, 1,2-diciano-4-carboxamidobenceno, 1,2-diciano-4-sulfonamidobenceno, 1,2-diciano-4-clorobenceno, 3,4-dicianobifenilo, 1,2-diciano-4-acetilbenceno, 1,2-diciano-4-acetilaminometilbenceno, 1,2-diciano-N-metil-4-carboxamidobenceno, 1,2-diciano-N,N-dimetil-4-carboxamidobenceno, 1,2-diciano-N-metil-4-sulfonamidobenceno, 1,2-diciano-N,N-dimetil-4-sulfonamidobenceno, 1,2-diciano-N-metil-4-aminometilbenceno, 1,2-diciano-N,N-dimetil-4-aminometilbenceno, 1,2-diciano-4-morfolinmetilbenceno, 1,2-diciano-4-pirrolidinmetilbenceno, 1,2-diciano-4-piperidinmetilbenceno, 1,2-diciano-4-hidroximetilbenceno, 1,2-diciano-4-metilsulfonilbenceno, ó 1,2-diciano-4-trifluorometilbenceno, se obtiene respectivamente 3-nitro-7
 25 (u 8)-fluoroimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-formilimidazo-
 30



$\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7(u 8)-carboxiamidoimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol,
 3-nitro7 (u 8)-sulfonamidoimidazo $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-
 cloroimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro7 (u 8)-fenilimidazo $\overline{[2,1:a]}$ -iso-
 indol, 3-nitro7 (u 8)-acetilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7(u 8)-
 5 acetilaminometilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-N-metilcar-
 boxiamidoimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-N,N-dimetilcarboxi-
 amidoimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-N-metilsulfonamidoimi-
 dazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)- N,N-dimetilsulfonamidoimidazo-
 $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-N-metilaminometilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -iso-
 10 indol, 3-nitro-7 (u 8)-N,N-dimetilaminometilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ isoindol,
 3-nitro-7 (u 8)-morfolinmetilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-
 pirrolidinmetilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-piperidinme-
 tilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-hidroximetilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -
 isoindol, 3-nitro-7 (u 8)-metilsulfonilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol ó
 15 3-nitro-7 (u 8)-trifluorometilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol.

Cuando se emplea 3,4-dicianotolueno en vez de ftalonitrilo,
 en el procedimiento descrito en los dos primeros párrafos precedentes,
 se obtiene clorhidrato de 2-(2'-carboxi-4'-metilfenil)-imidazol.

Si en el procedimiento del ejemplo 28 se emplea 2-(2'-carboxi-
 20 xi-4-metilfenil)-imidazol en vez de 2-(4'-bifenilil)-imidazol, el pro-
 ducto es 2-(2'-carboxi-4-metilfenil)-4-nitroimidazol.

Empleando este nitroimidazol en vez de 2-(2'-carboxifenil)-4-
 -nitroimidazol en el procedimiento de este ejemplo, se obtiene 3-nitro-
 7 (u 8)-metilimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol.

25

EJEMPLO 41

=====

3,7 (u 8)-Dinitroimidazo- $\overline{[2,1:a]}$ -isoindol

A una solución de 15,3 g (0,0657 mol) de 2-(2'-carboxifenil)-
 4-nitroimidazol en 74 ml de ácido sulfúrico fumante al 30 %, se añaden
 30 7,5 ml de ácido nítrico fumante, agitando. Después de calentar 2-1/4



horas a 100 °C, la mezcla se enfría, se vierte despacio, agitando, en 600 ml de agua, y se enfría de nuevo en hielo; el precipitado cristalino formado se separa por filtración, se lava con agua, y da 2-(2'-carboxi-4 (ó 5)-nitrofenil)-4-nitroimidazol.

5 El compuesto, 2-(2'-carboxi-4-(ó 5)nitrofenil)-4-nitroimidazol, se trata en sustancia por el método del ejemplo 40 para preparar 3-nitroimidazol- $\sqrt{2,1:a}$ -isoindol a partir de 2-(2'-carboxifenil)-4-nitroimidazol. El producto obtenido, 3,7 (u 8)-dinitroimidazo- $\sqrt{2,1:a}$ -isoindol, funde a 200-240 °C, con descomposición.

10

EJEMPLO 42

=====

1-Metil-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol

15 Se disuelven 2,0 g de 1-metil-2-p-tolil-5-nitroimidazol en una solución de ácido sulfúrico al 25 %, y se añaden 3,5 g de dicromato sódico dihidratado disueltos en 20 ml de agua. La suspensión resultante se agita con rapidez durante la adición gradual de 50 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución reaccionante se calienta luego cuatro horas a 75-85 °C. La mezcla se filtra en caliente, y el filtrado se enfría en un baño de hielo. Se ajusta el pH del filtrado a 5 con hidróxido sódico 11,7n, y se retira por filtración el 1-metil-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol crudo resultante. El producto se lava
20 despues bien con agua, y se extracta a fondo con un volumen casi igual de bicarbonato sódico acuoso. La filtración de este extracto da 300 mg de material de partida recuperado. Acidificando a pH 6 y filtrando, el
25 filtrado da 1-metil-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol sustancialmente puro; p. fus. 255-260 °C.

30 Tratando 1-metil-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol con di-borano, de acuerdo con el método de reducción del carboxifenil-nitroimidazol descrito en el ejemplo 40, se obtiene 1-metil-2-(4'-hidroximetilfenil)-5-nitroimidazol.



Cuando se trata 1-metil-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol con diazometano como se describe en el ejemplo 12, se obtiene 1-metil-2-(4'-carbometoxifenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 43

=====

5

1-Metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol

Se añaden poco a poco 2,2 g de 1-metil-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol a 25 ml de cloruro de tionilo, y se calienta la mezcla media hora a reflujo. Se evapora el cloruro de tionilo en vacío, y se purga el matraz con benceno. Luego se enfría en un baño de hielo seco, y se añaden 100 ml de metanol saturado de amoníaco. Se agita la mezcla reaccionante, se calienta a 40 °C, y se mantiene a esta temperatura treinta minutos. Se evapora el disolvente en vacío; el residuo se disuelve en 1,2-dimetoxietano a reflujo, y se filtra la mezcla para eliminar cloruro amónico. Se evapora el disolvente, y se deja cristalizar la solución. Recristalizando en isopropanol, se obtiene 1-metil-2-(4'-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol sustancialmente puro; p.fus. 232-235 °C.

10

15

20

Empleando hidrazina en vez de amoníaco en este procedimiento se obtiene 1-metil-2-(4'-carboxihidrazidofenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 44

=====

1-(2'-Hidroxietyl)-2-fenil-5-nitroimidazol

Se calientan juntos 4,00 g de 2-fenil-4-nitroimidazol y 4,7 ml de tosilato de B-etoxietilo en un baño de aceite, a 170/175 °C, durante una hora, agitando a ratos, hasta que la mezcla se vuelva homogénea. Luego se calienta a temperatura casi ordinaria, y se disuelve agitando con otra mezcla de unos 50 ml de cloroformo y 50 ml de hidróxido amónico 4n. La fase clorofórmica se extracta dos veces con hidróxido amónico 2n, y se deseca sobre sulfato sódico. Evaporando hasta

25

30



sequedad en vacío, se obtiene un jarabe negro, que se filtra a través de 30 g de alúmina alcalina en 1,2-diclorometano y éter. La banda amarilla muy pálida que pasa por la columna con bastante rapidez se recoge, se evapora en vacío y da un aceite que cristaliza por cebamiento. El
5 producto crudo se recrystaliza en éter-hexano, y da cristales de 1-(2'-etoxietil)-2-fenil-5-nitroimidazol.

Se calientan 57 mg (0,20 mmol) del producto anterior, a 100 °C en 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado, durante media hora. La mezcla se diluye con 1,5 ml de agua, y se calienta una hora más. La solución se trata con carbón vegetal, se diluye con 1 ml de agua, y se le
10 añade gota a gota 0,7 ml de solución 11,7n de hidróxido sódico, mientras se enfría en hielo. El precipitado cristalino formado se separa por filtración, se lava con agua, y se seca al aire. Este material se recrystaliza en benceno, y luego, tratándolo con carbón vegetal, en
15 metanol y agua, y da 1-(2'-hidroxietil)-2-fenil-5-nitroimidazol.

El éster tosílico se prepara añadiendo 36,0 g (0,40 mol) de B-etoxietanol a una solución de 76,2 g de cloruro de tosilo (0,40 mol) en 150 ml de piridina. La mezcla se enfría a intervalos en un baño de hielo, para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. Al cabo de
20 unas dos horas a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en un exceso de ácido clorhídrico normal diluido, y el producto se extrae con éter. Después de desecar sobre sulfato sódico, el éter se retira en vacío, y queda el producto, que se utiliza sin más purificación.

Empleando sulfato de di(etoxietilo) ó metoxidiazotano en
25 vez de tosilato de etoxietilo en este procedimiento, se obtiene también 1-(2'-hidroxietil)-2-fenil-5-nitroimidazol.

Si en el procedimiento anterior se añaden 5 ml de hidróxido sódico 4n a la mezcla reaccionante de tosilato de nitroimidazol, antes de calentar, se obtiene 1-(2'-hidroxietil)-2-fenil-4-nitroimidazol.

30 Reemplazando 2-fenil-4-nitroimidazol, en el procedimiento



precedente, con 2-(4'-tolil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-carboxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-hidroxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-clorofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-trifluorometilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-bifenilil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-acetamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-nitrofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(3'-sulfonamidofenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-metoxifenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-metiltiofenil)-4-nitroimidazol, 2-(4'-formilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(2'-acetilfenil)-4-nitroimidazol, N'-metil-2-(2'-acetamidofenil)-4-nitroimidazol, N',N'-dimetil-2-(4'-aminometilfenil)-4-nitroimidazol, 2-(3'-metilsulfonilfenil)-4-nitroimidazol ó 2-(3'-hidroximetilfenil)-4-nitroimidazol, se obtienen respectivamente 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-tolil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-carboxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(2'-hidroxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-clorofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-trifluorometilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-bifenilil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-aminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(2'-nitrofenil)-5-nitroimidazol, N',N'-dimetil-1-(2'-hidroxietil)-2-(3'-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(2'-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(3'-metiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-formilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(2'-acetilfenil)-5-nitroimidazol, N'-metil-1-(2'-hidroxietil)-2-(2'-aminofenil)-5-nitroimidazol, N',N'-dimetil-1-(2'-hidroxietil)-2-(4'-aminometilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(3'-metilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol ó 1-(2'-hidroxietil)-2-(3'-hidroximetilfenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 45

1-Metil-2-(4'-amidinofenil)-5-nitroimidazol, clorhidrato

Una mezcla de 2,74 g (10 mmol) de 1-metil-2-(4'-etoxiiminocarbonilfenil)-5-nitroimidazol y 0,54 g (10 mmol) de cloruro amónico



en 25 ml de metanol se calienta seis horas a reflujo, se enfría, y se elimina el disolvente en vacío. El residuo, cristalizado en alcohol, da clorhidrato de 1-metil-2-(4'-amidinofenil)-5-nitroimidazol sustancialmente puro.

5 Empleado en el procedimiento anterior cloruro de metilamnio, cloruro de dimetilamnio, clorhidrato de piperidina, clorhidrato de morfolina ó clorhidrato de pirrolidina en vez de cloruro amónico, se obtienen respectivamente clorhidrato de 1,N-dimetil-2-(4'-amidinofenil)-5-nitroimidazol, N',N'-trimetil-2-(4'-amidinofenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4'-piperidiniminocarbonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(4',N-morfoliniminocarbonilfenil)-5-nitroimidazol, ó 1-metil-2-(4',N-pirrolidiniminocarbonil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 46

=====

15 2-(4'-Hidroximetilfenil)-4-nitroimidazol

Se añaden 1,5 g de 2-(4'-hidroximetilfenil)-imidazol a una solución de 0,6 ml de ácido nítrico concentrado en 5,5 ml de anhídrido acético. La mezcla se calienta al baño de vapor durante unos diez minutos, y se deja luego enfriar a temperatura ambiente. Después se añade a 25 ml de ácido sulfúrico 4n, y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora. A continuación se enfría; se añade bicarbonato sódico hasta pH 3, y el producto es 2-(4'-hidroximetilfenil)-4-nitroimidazol.

EJEMPLO 47

=====

25 3-Nitro-5,6-dihidroimidazo- $\sqrt{2}$,1:3 $\sqrt{7}$ -isoquinolina

Se tienen dos horas a reflujo, en 5 ml de metanol, 500 mg (2,1 mmol) de 2-(2'-clorometilfenil)-4-nitroimidazol con 103 mg (2,1 mmol) de cianuro sódico. El metanol se retira en vacío, y el residuo de 2-(2'-cianometilfenil)-4-nitroimidazol se tiene cuatro horas a re-

30



flujo con 5 ml de ácido sulfúrico al 25 %. La solución ácida se enfría, y se trata lentamente con hidróxido sódico acuoso, 2,5n, agitando y enfriando en hielo, hasta un pH 2 aproximadamente. El producto crudo precipitado, 2-(2'-carboximetilfenil)-4-nitroimidazol, se recristaliza en etanol, y da material sustancialmente puro.

Se disuelven 220 mg de 2-(2'-carboximetilfenil)-4-nitroimidazol en 5 ml de 1,2-dimetoxietano, y se trata la solución con diborano gaseoso en exceso durante veinte minutos. El diborano se produce añadiendo a gotas 7 ml de borohidruro sódico molar en 1,2-dimetoxietano a 2,3 ml de eterolado de trifluoro de boro en 5 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla reaccionante se deja reposar una hora a temperatura ambiente, y se diluye cuidadosamente con 20 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico 2,5n. La mezcla se extrae tres veces con porciones de 25 ml de acetato de etilo, y los extractos reunidos se desecan luego sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad en vacío. El 2-2'-(B-hidroxietil)-fenil-4-nitroimidazol crudo remanente se recristaliza en etanol-éter.

Se tienen cuatro horas a reflujo 150 mg de 2-2'-(B-hidroxietil)-fenil-4-nitroimidazol (0,64 mol) con 2 ml de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se elimina en vacío, y el residuo se trata con 5 ml de agua. La mezcla resultante se extrae con 3 ml de cloroformo tres veces, y los extractos reunidos se desecan y se evaporan en vacío; el residuo es 2-2'-(B-cloroetil)-fenil-4-nitroimidazol, y se purifica pasándolo por 1,5 g de alúmina lavada con ácido, con acetato de etilo y éter (1:1) como disolventes. Este se elimina en vacío, y el residuo calentado veinte minutos a 200 °C, da 3-nitro-5,6-dihidroimidazo-2,1:2'-isoquinolina.

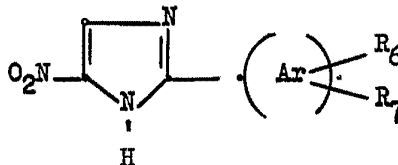


N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente :

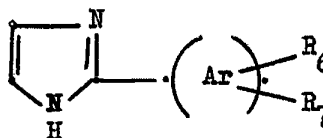
1. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula

5



10 donde Ar es arilo; R₆ se elige del grupo formado por hidrógeno, nitro, sulfonamido y amino; y R₇ se toma del grupo compuesto por carboxi, amino, levialquilamino, dilevialquilamino, nitro, sulfonamido, levialquil-

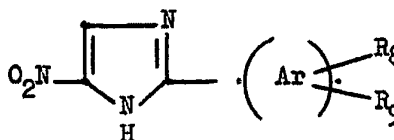
15 sulfonamido, dilevialquilsulfonamido, ciano, levialquilcarboxamido, dilevialquilcarboxamido, formilo, levialcanoilo, carboxihidrazido, levialqoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende tratar un



20 donde Ar, R₆ y R₇ son como queda definido, con ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado.

2. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula

25



30 donde Ar es arilo; R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo, yodo, nitro y levialcoxi; y R₉ se elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, cloro, bromo, yodo, hidrox,



levialquilamino, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcooxilo, levial-
 quiltio, ciano, levialquilcarboxiamido, dilevialquilcarboxiamido, for-
 mило, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialqui-
 lo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinle-
 5 vialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual compren-
 de tratar un compuesto de fórmula

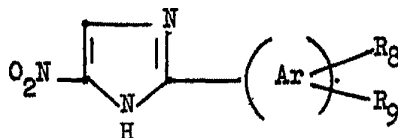


10

donde Ar, R₈ y R₉ son como queda definido, con ácido nítrico concentra-
 do y un compuesto elegido entre RCOOH y (RCO)₂O, donde R es levialquilo.

3. - Procedimiento para preparar imidazoles, isocindoles y di-
 hidroisquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula

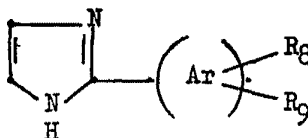
15



20

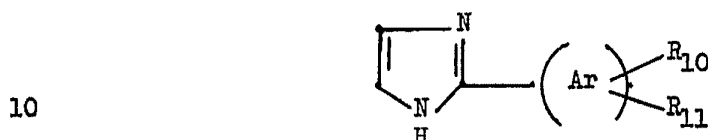
donde Ar es arilo; R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, cloro,
 bromo, yodo, nitro y levialcoxi; y R₉ se elige del grupo integrado por
 hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, cloro, bromo, yodo, hidroxí,
 dilevialquilamino, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxi, levial-
 quiltio, ciano, levialquilcarboxiamido, dilevialquilcarboxiamido, for-
 mило, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialqui-
 25 lo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinle-
 vialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo, el cual compren-
 de tratar un compuesto de fórmula

30



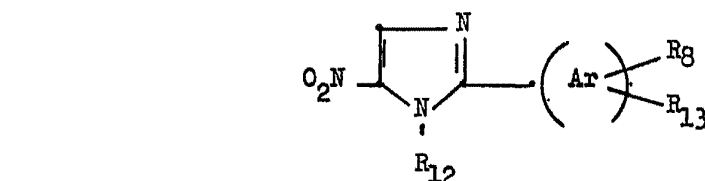


donde Ar es arilo; R₁₀ se elige del grupo formado por hidrógeno, nitro y halo; y R₁₁ se elige del grupo integrado por hidrógeno, levialquilo, arilo, halo, nitro, dilevialquilsulfonamido, ciano, dilevialquilarboxiamido, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilarboxiaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinlevialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende tratar un compuesto con fórmula

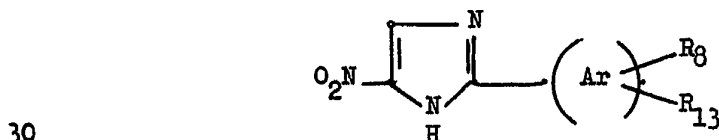


con tetrafluoroborato de nitronio, donde Ar, R₁₀ y R₁₁ son como ya se ha definido.

6. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y di-
15 hidriisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula



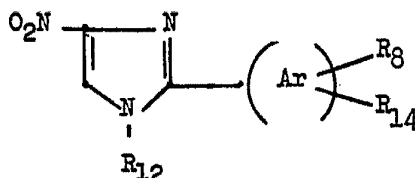
donde Ar es arilo; R₁₂ es levialquilo; R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, nitro, cloro, bromo, yodo, y levialcoxi; y R₁₃ se elige del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, carboxilo, arilo, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxicarbonilo, levialquiltio, ciano, levialquilarboxiamido, dilevialquilarboxiamido, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, hidroxilevialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende
25 tratar un compuesto de fórmula



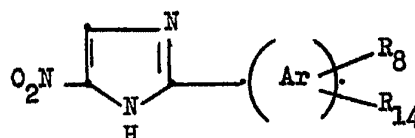


donde Ar, R₈ y R₁₃ son como queda definido, con un miembro del grupo integrado por sulfato de levialquilo y sulfonato de levialquilo, en un medio de reacción con pH menor de 8.

7. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula

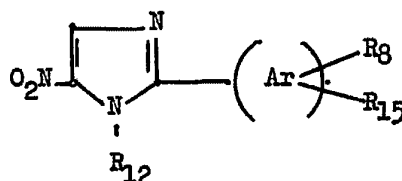


donde Ar es arilo; R₁₂ es levialquilo; R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, nitro, halo, carboxiamido y levialcoxi; y R₁₄ se elige del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, halo, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxi, levialquiltio, ciano, carboxámido, levialquilocarboxiamido, dilevialquilocarboxiamido, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, hidroxilevialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula



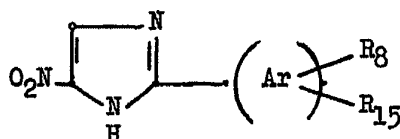
donde Ar, R₈ y R₁₄ son como queda definido, con un miembro del grupo integrado por sulfato de levialquilo y sulfonato de levialquilo a pH superior a 8 aproximadamente.

8. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula



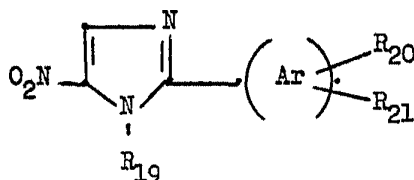


donde Ar es arilo; R₁₂ es levialquilo; R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, halo, nitro, carboxiamido y levialcoxi; y R₁₅ se elige del grupo integrado por hidrógeno, levialquilo, arilo, halo, levialquilamino, dilevialquilamino, nitro, dilevialquilsulfonamido, levialcoxilo, levialquiltio, ciano, carboxiamido, levialquilocarboxiamido, dilevialquilocarboxiamido, acilaminolevialquilo, levialquilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinlevialquilo, hidroxilevialquilo, levialquilocarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula

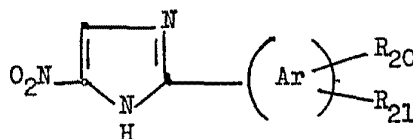


con diazolevialcano en medio sustancialmente neutro.

9. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula



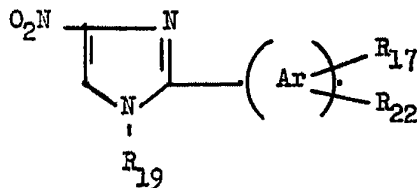
donde Ar es arilo; R₁₉ es (CH₂)_nY, donde n es 2-4 e Y se elige entre hidroxilo y levialcoxi; R₂₀ se elige del grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo, yodo, nitro y levialcoxi; y R₂₁ se elige del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, nitro, levialcoxi, levialquiltio, formilo, levialcancilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilsulfonamido, hidroxilevialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



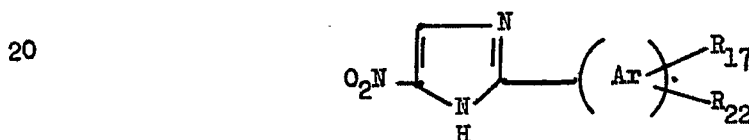


donde Ar, R₂₀ y R₂₁ son como queda definido, con un miembro elegido entre sulfato de levialcoxilevialquilo y sulfonato de levialcoxilevialquilarilo, a pH inferior a 8 aproximadamente; y si Y es hidroxilo, hidrolizar el producto intermedio así formado.

5 10. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula

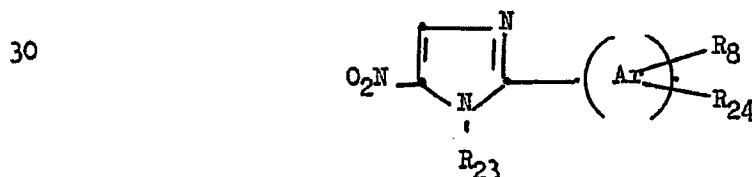


15 donde Ar es arilo; R₁₉ es (CH₂)_nY, donde n es 2-4, e Y se elige entre hidroxilo y levialcoxi; R₁₇ se elige del grupo formado por hidrógeno, halo, nitro, amino y levialcoxi; y R₂₂ se elige del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo, carboxilo, arilo, halo, nitro, amino, levialcoxi, levialquilitio, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialquilo, dilevialquilsulfonamido, hidroxilevialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



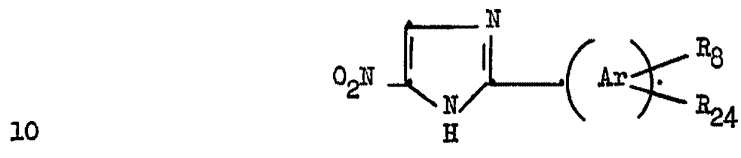
25 donde Ar, R₁₇ y R₂₂ son como queda definido, con un miembro elegido entre sulfato de levialcoxilevialquilo y sulfonato de levialcoxilevialquilarilo, a pH superior a 8 aproximadamente; y si Y es hidroxilo, hidrolizar el producto intermedio así formado.

11. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula



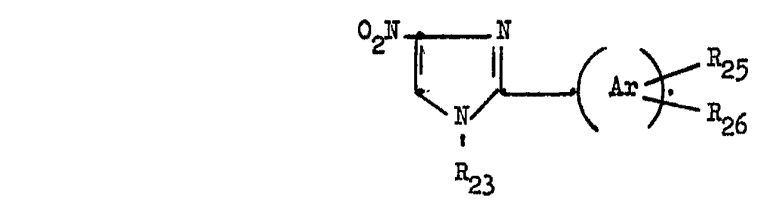


donde Ar es arilo; R₂₃ es haloalquilo; R₈ se elige entre hidrógeno, halo, nitro, carboxiamido y levialcoxi; y R₂₄ se elige del grupo formado por hidrógeno, levialquilo, carboxi, arilo, halo, hidroxi, nitro, carboxiamido, levialcoxi, levialquiltio, formilo, levialcanoilo, acilaminolevialquilo, dilevialquilsulfonamido, hidroxilevialquilo, levialcoxicarbonilo y levialquilsulfonilo; el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



donde Ar, R₈ y R₂₄ son como queda definido, con un miembro del grupo integrado por sulfato de halolevialquilo y sulfonato de halolevialquilo, en un medio de reacción con pH menor de 8 aproximadamente.

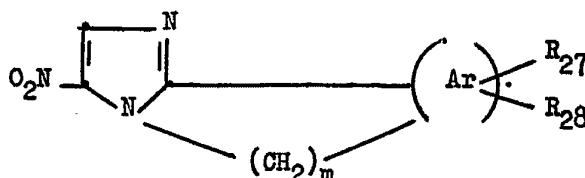
12. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente un compuesto de fórmula





donde Ar, R₂₅ y R₂₆ son como queda definido, con un miembro del grupo integrado por sulfato de halolevialquilo y sulfonato de halolevialquilo, en un medio de reacción con pH superior a 8 aproximadamente.

5 13. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindóles y dihidroisoquinolinas, y más concretamente compuestos de fórmula



10 donde Ar es arilo; m tiene un valor de 1-2; R₂₇ se elige del grupo formado por hidrógeno, halo, nitro, sulfonamido y carboxiamido; y R₂₈ se elige del grupo constituido por hidrógeno, carboxi, arilo, halo, hidroxilo, levialquilamino, dilevialquilamino, nitro, sulfonamido, levialquilsulfonamido, dilevialquilsulfonamido, ciano, carboxiamido, 15 levialquilcarboxiamido, dilevialquilcarboxiamido, formilo, levialcenoilo, levialquilo, levialquilaminolevialquilo, dilevialquilaminolevialquilo, N'-morfolinlevialquilo, N'-piperidinlevialquilo, N'-pirrolidinlevialquilo, hidroxilevialquilo y levialquilsulfonilo, que comprende las fases de tratar 2-(carboxiaril)-4-nitroimidazol, donde el 20 grupo carboxi está ligado a un átomo de carbono adyacente a otro del anillo arílico que une éste a la fracción imidazol, con un reductor, a fin de obtener el correspondiente 2-(hidroximetilaril)-4-nitroimidazol; y tratar este último con un halogenante, para obtener el 2-(halometilaril)-4-nitroimidazol respectivo

25 14. - Procedimiento para preparar imidazoles, isoindoles y dihidroisoquinolinas.

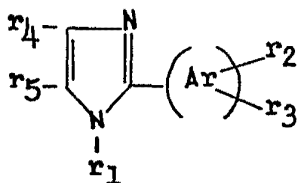
Esta memoria consta de sesenta y ocho páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 9 de Marzo de 1965.

P. A.

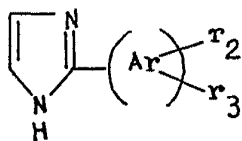


8905

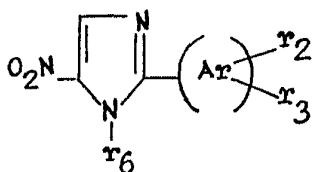
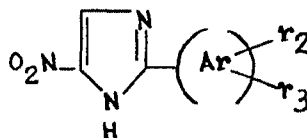


FORMULA 1

(I)

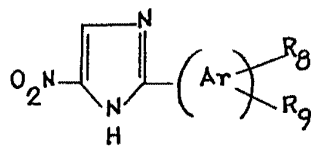
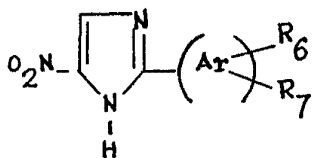


FORMULAS 2

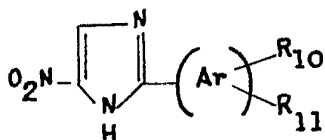


FORMULA 3

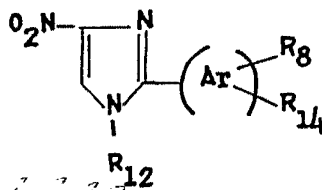
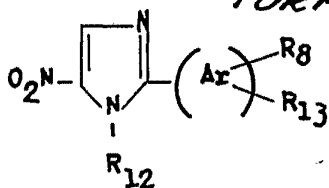
FORMULA 4

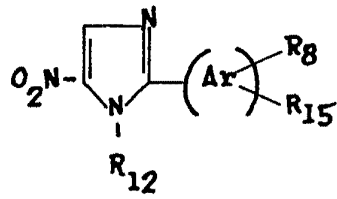


FORMULA 5

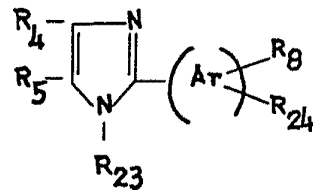


FORMULAS 6

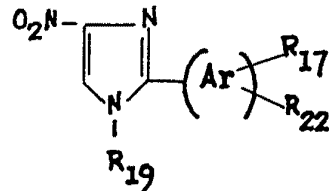
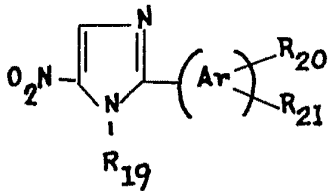




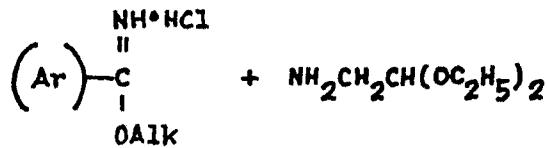
FORMULA 7



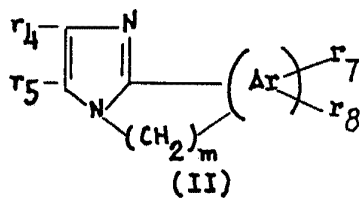
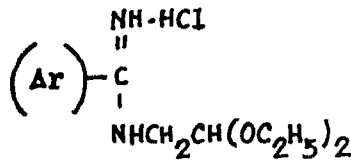
FORMULA 8



FORMULAS 9



FORMULAS 10



FORMULA 11

[Handwritten scribbles and marks]