

311.023

3 1 1 0 2 3



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

a favor de

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

por:

"Procedimiento para preparar compuestos de imidazol"

-----:oOo:-----

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

Este invento se refiere a la obtención de 5- nitroimidazoles 1- sustituidos con una función carbonilo en la posición 2 del anillo de imidazol, y más concretamente, de 5- nitroimidazoles 1- sustituidos y con un radical aldehido, levialcanoilo o aroilo en la posición 2. El invento se refiere asimismo a la síntesis química de derivados de tales 2-formil-, 2-levialcanoil- y 2-aroil-1-sustituto-5-nitroimidazoles, y en particular a derivados del tipo de oxima, hidrazona y semicarbazona. El invento atañe además el empleo

5

10



de estas sustancias originales como agentes antiprotozoarios y antibacterianos.

Los 2-sustituto-5-nitroimidazoles de este invento tienen la fórmula de estructura representada por Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, donde R designa levialquilo, con preferencia metilo, o el radical oxialquilo - (CH₂)_nOY, en el que n es un número entero de valor 2-4, e Y es hidrógeno o acilo. Cuando Y es acilo, se prefiere levialcanoilo, benzoilo o p-toluensulfonilo. En esta fórmula, R₁ representa hidrógeno, levialquilo o arilo, como metilo, etilo, propilo o fenilo; en los compuestos preferidos del invento, R₁ es hidrógeno o metilo.

De conformidad con el presente invento, los 2-formilcompuestos de la anterior fórmula I, donde R₁ es hidrógeno, se obtienen oxidando un 1-R-5-nitroimidazol con un sustituto oxidable en la posición 2. Cuando hay un grupo hidroxialquilo en la posición 1 del nitroimidazol de partida, es preferible esterificarlo antes de la oxidación, a fin de evitar reacciones secundarias inoportunas. Para ello, se convierte por métodos conocidos en un aciloxialquilsustituto, como 2-acetoxietilo, 3-acetoxipropilo, 2-p-toluensulfonilo y similares. La elección del oxidante es rigurosa sólo en cuanto debe producir un grupo aldehído en la posición 2 del anillo de imidazol. Sirven para el caso varios oxidantes, y su elección depende ante todo del sustituto que haya de oxidarse a grupo aldehído (formilo).

Según un procedimiento, los nuevos 1-R-2-formil-5-nitroimidazoles se obtienen tratando un 2-(B-fenilvinil)-5-nitroimidazol 1-sustituído adecuado con un sistema oxidante que comprenda un peryodato de metal alcalino y tetraóxido



de osmio. Cuando la reacción se efectúa sobre un 1-levial-
quil-2-(β -fenilvinil)-5-nitroimidazol, como los 1-metil-,
1-etil, y 1-propilcompuestos, el grupo alquilo en la posi-
ción 1 no es afectado en el curso de la misma, y se produce
5 directamente el 1-levialquil-2-formil-5-nitroimidazol res-
pectivo. En cambio, para obtener un 1-(CH_2)_nOY-sustituto-
2-formil-5-nitroimidazol en el que n tenga el valor preci-
tado e Y sea hidrógeno, es necesario, como ya se ha dicho,
convertir el 1-hidroxialquilsustituto en un aciloxialquil-
10 sustituto para evitar una oxidación no deseada. Así se ob-
tiene 1-(2-hidroxietil)-2-formil-5-nitroimidazol mediante
oxidación, con peryodato de metal alcalino y tetraóxido de
osmio, de 1-(2-acetoxietil)-2-(β -fenilvinil)-5-nitroimidazol,
e hidrólisis ácida subsiguiente del 1-(2-acetoxietil)-2-
15 formil-5-nitroimidazol obtenido.

Esta oxidación se efectúa convenientemente a tem-
peraturas de unos 20-35°C. El tiempo de reacción no es dema-
siado riguroso, y se ha comprobado que a las temperaturas
precitadas termina la reacción en unas diez a veinte horas.
20 Se estima preferible efectuarla en un disolvente acuoso ade-
cuado, mejor en agua y 1,2-dimetoxietano. Desde luego, es ne-
cesario que el disolvente orgánico particular resista a la
oxidación. Se prefiere emplear un exceso del peryodato de me-
tal alcalino, como peryodato sódico, y se obtienen buenos
25 resultados con 2,0 a 2,5 moles de peryodato por mol de nitro-
imidazol reaccionante. Sólo se necesitan cantidades catalí-
ticas de tetraóxido de osmio, y dan resultados satisfactorios
1-3 moles por 100. Al final de la reacción de oxidación, el
1-sustituto-2-formil-5-nitroimidazol buscado se puede sepa-
30 rar y aislar por métodos que conocen los expertos en la ma-



teria.

De conformidad con una segunda forma de procedimiento de oxidación descrito, se obtiene 1-R-2-formil-5-nitroimidazol (donde R es levialquilo o aciloxialquilo, como ya se dijo) mediante oxidación de 1-R-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con un oxidante como tetraacetato de plomo, dióxido de manganeso, tetraóxido de nitrógeno, sulfóxido de dimetilo-diciclohexilcarbodiimida, ácido nítrico o complejo de piridina-trióxido de cromo, o con otros reactivos capaces de convertir el 2-hidroximetilsustituto en un radical 2-formilo. Estos procedimientos se llevan a cabo con preferencia en disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción, empleando un ligero exceso de oxidante para obtener los mejores resultados. Un gran exceso de oxidante se evita normalmente, a fin de reducir al mínimo la sobreoxidación del aldehído buscado. Con tetraacetato de plomo o dióxido de manganeso, son muy satisfactorios disolventes tales como benceno, tolueno o xileno, que por eso se prefieren. Se obtienen buenos resultados calentando la mezcla reaccionante a unos 60-120°C, durante dos a doce horas, y mejor entre cuatro y diez horas. Las sales metálicas insolubles se separan por filtración, centrifugación o decantación, y el 1-R-2-formil-5-nitroimidazol buscado se recupera de la solución reaccionante, y se purifica por técnicas conocidas entre los especialistas, como extracción en un disolvente no miscible, cromatografía en alúmina o sílice gelatinosa, y cristalización. De este modo, a partir de los correspondientes 2-hidroximetilimidazoles, se obtienen los siguientes compuestos: 1-etil-2-formil-5-nitroimidazol, 1-propil-2-formil-5-nitroimidazol, 1-(2-propionoxietil)-2-formil-5-nitroimidazol,

311023 77



- 5 -

1-(3-acetoxipropil)-2-formil-5-nitroimidazol, y 1-(2-benzoil-oxetil)-2-formil-5-nitroimidazol. Los 1-(aciloxialquil)-2-formil-5-nitroimidazoles obtenidos de este modo se convierten en los correspondientes 1-(hidroxialquil)-compuestos
5 mediante hidrólisis ácida del éster, por ejemplo, con ácido clorhídrico o sulfúrico diluido.

Cuando se emplea tetraóxido de nitrógeno, N_2O_4 , como oxidante, se obtienen resultados satisfactorios efectuando la reacción a temperatura ambiente o poco más alta, o sea
10 hasta unos $45^{\circ}C$, en disolventes como cloroformo, dicloruro de metileno, tetracloroetano o dimetilsulfona, y el 1-R-2-formil-5-nitroimidazol resultante se recupera retirando el disolvente, y extrayendo luego en una base acuosa, y finalmente en un disolvente no miscible con agua, como éter. Con
15 todos esos 2-formilimidazoles, la recuperación puede incluir la conversión en un derivado relativamente insoluble, como una semicarbazona o dinitrofenilhidrazona, seguida de regeneración del aldehído.

En otro aspecto del invento, el 2-hidroximetilimidazol 1,5-disustituído se oxida al aldehído poniéndolo en contacto con sulfóxido de dimetilo y dicitclohexilcarbodiimida.
20 Esta reacción se conduce normalmente en presencia de un ácido, como el ortofosfórico; son adecuados tiempos de reacción de 15-30 horas a temperaturas ambiente, y pueden reducirse con temperaturas altas, de $40-80^{\circ}C$. Durante la oxidación se forma dicitclohexilurea, que se retira por filtración, después de diluir con agua la mezcla al término de la reacción.
25 El 2-formilimidazol se obtiene de modo análogo, tratando un sulfonato de 1-levialquil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, como el 2-metansulfonato o el p-toluen-sulfonato, con sulfóxido
30



de dimetilo.

Según otra forma de realización del invento, el 2-formil-5-nitroimidazol 1-sustituido se obtiene mediante oxidación del correspondiente 2-metilimidazol con dióxido de selenio. Esta reacción se puede efectuar poniendo en contacto el 1-R-2-metil-5-nitroimidazol reaccionante (donde R es levialquilo o aciloxialquilo) con dióxido de selenio, y calentando la mezcla hasta que se inicie la reacción, lo cual viene indicado por el desprendimiento de calor. Terminada la reacción exotérmica, la mezcla se enfría, y los imidazoles se separan por extracción en un disolvente orgánico. La purificación final del 1-R-2-formil-5-nitroimidazol se puede facilitar formando un aldehído derivado insoluble, como oxima, hidrazona o semicarbazona.

Los nitroimidazoles de la fórmula I anterior, donde R tiene el significado ya dicho, y R₁ es levialquilo o arilo, se producen a partir de los correspondientes 2-formilimidazoles, haciendo reaccionar uno de éstos con un reactivo de Grignard, para formar un alcohol intermedio de la Fórmula 2, y oxidando luego este alcohol a la cetona buscada. Como comprenderán los entendidos en la materia, la naturaleza de R₁ (levialquilo o arilo) depende directamente del radical hidrocarburo del reactivo de Grignard empleado. Cuando el reactivo de Grignard es haluro de metilmagnesio, haluro de etilmagnesio, haluro de propilmagnesio o haluro de fenilmagnesio, esta síntesis da los 2-acetil-, 2-propionil-, 2-butiril-, y 2-benzoil-imidazoles, respectivamente. La oxidación del alcohol producido por la reacción de Grignard a cetona se realiza bien con oxidantes tales como trióxido de cromo. Cuando existe un hidroxilevialquilo en la posición 1 del anillo de



imidazol, se bloquea esterificando durante este procedimiento, a fin de evitar su oxidación. Este "bloqueo" se consigue formando un éster de levialcanoilo, benzoilo o sulfonilo, que se retira fácilmente por hidrólisis después de formar el

5 2-alcanoil- o 2-benzoil-sustituto. Ejemplos de compuestos producidos de este modo a partir del respectivo 2-formilimidazol y el reactivo de Grignard de fórmula $R'MgX$, donde R' es alquilo o arilo y X es halógeno, son: 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol, 1-(2-acetoxietil)-2-acetil-5-nitroimidazol,

10 1-(3-benzoiloxipropil)-2-acetil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-propionil-5-nitroimidazol, 1-etil-2-butiril-5-nitroimidazol, 1-metil-2-benzoil-5-nitroimidazol, y 1-(2-acetoxietil)-2-benzoil-5-nitroimidazol. Los 1-(aciloxialquil)-compuestos se convierten en los 1-(hidroxialquil)-imidazoles por hidrólisis con ácido inorgánico diluido.

15

Los 1-R-2-levialcanoil-5-nitroimidazoles del invento, donde R es como en la fórmula I anterior, se pueden producir también a partir de los correspondientes 2-formilimidazoles, tratando éstos con un diazolevialcano. La reacción

20 se efectúa poniendo el aldehído en contacto con un exceso de diazoalcano en un disolvente orgánico inerte, como éter, tetrahidrofurano, dimetoxietano, diglyme (éter glicoldimetílico) o benceno. Se desarrolla bien a temperatura ambiente, y termina aproximadamente en media a tres horas.

Además de los aldehídos y cetonas de la fórmula I anterior, este invento comprende derivados de tales sustancias, formados por reacción entre la función carbonilo del aldehído o la cetona y sustancias con un grupo $-NH_2$ reactivo. Tales derivados se pueden clasificar genéricamente como oximas, hidrazonas y semicarbazonas, incluyendo en estas desig-

30



naciones las oximas, hidrazonas y semicarbazonas sustituidas y complejas respectivas, además de las simples empleadas a veces para identificar y/o caracterizar aldehidos y cetonas.

5 Los compuestos de este invento obtenidos por reacción de los 2-formil-, 2-levialcanoil- o 2-arcoil-5-nitroimidazoles originales con hidroxilamina o alcoxilamina, pueden representarse por la fórmula de estructura indicada por
10 Fórmula 3, donde R es levialquilo o $-(CH_2)_nOY$; n es un número entero de valor 2-4-, e Y es hidrógeno o acilo, este último, con preferencia, levialcanoilo, benzoilo o p-toluen-sulfonilo; R₁ es hidrógeno, levialquilo (mejor metilo) o arilo (mejor fenilo); y R₂ designa hidrógeno o levialquilo. Cuando R₁ es hidrógeno, estas sustancias se pueden descri-
15 bir como aldoximas, aunque en la descripción se definen los productos de la fórmula II en general como oximas. Se obtienen haciendo reaccionar entre sí un 2-formil-, 2-levialcanoil- o 2-benzoilimidazol de la fórmula I con hidroxilamina (R₂ = H) o alcoxilamina (R₂ = levialquilo). Estos reactivos se em-
20 plean normalmente en forma de sales ácidas de adición, y se prefieren los halohidratos, en particular el clorhidrato. Para que los resultados sean mejores, se emplea un exceso de hidroxilamina o de alcoxilamina; en la mayoría de los casos basta un exceso de 5-20%. Se prefiere como disolvente
25 agua y/o un levialcanol, pues así se regula mejor la reacción. La oxima buscada se forma rápidamente, en 5-30 minutos, a temperaturas del orden de 40-85°C. Las imidazoloximas resultantes precipitan o cristalizan con facilidad a temperatura ordinaria, y se recuperan por técnicas conocidas.
30 Ejemplos de esta clase de compuestos (de la fórmula



II) proporcionados por este invento son: oxima de 1-etil-
 2-formil-5-nitroimidazol; metoxima de 1-(2-hidroxietil)-
 2-formil-5-nitroimidazol, obtenida de 1-(2-hidroxietil)
 -2-formil-5-nitroimidazol y clorhidrato de metoxilamina;
 5 etoxima de 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol, obtenida de
 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol y clorhidrato de etoxila-
 mina; oxima de 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol, obtenida
 de 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol y clorhidrato de hidro-
 xilamina; metoxima de 1-metil-2-benzoil-5-nitroimidazol,
 10 obtenida de 1-metil-2-benzoil-5-nitroimidazol y clorhidrato
 de metoxilamina; oxima de 1-(2-hidroxietil)-2-formil-5-
 nitroimidazol; y la oxima obtenida de 1-metil-2-formil-5-
 nitroimidazol y ácido aminooxiacético.

Otro grupo de derivados de imidazol-2-aldehído,
 15 2-alcanoil- y 2-benzoilcarbonilderivados proporcionados por
 el presente invento son los de tipo hidrazona, que tienen
 la fórmula indicada por Fórmula 4, donde R y R₁ tienen los
 mismos significados que en las fórmulas I y II. La fracción
 $-N \begin{matrix} R_3 \\ \langle \\ R_4 \end{matrix}$ puede ser un anillo heterocíclico saturado, pentá-
 20 mero o hexámero, en el que el nitrógeno está en el anillo,
 mientras que R₃ y R₄ juntos representan el resto del mismo.
 Ejemplos de compuestos de este tipo son aquellos en que
 $-NR_3R_4$ representa un anillo de morfolinilo, tiamorfolinilo,
 piperidilo, piperacinilo, oxazolidinilo o imidazolidinilo,
 25 y los anillos se pueden sustituir con radicales alquilo, hi-
 droxialquilo o cetilo. Los compuestos donde $-NR_3R_4$ represen-
 ta una fracción 2-oxooxazolidinilo o 2-oxoimidazolidinilo,
 constituyen formas preferidas de este aspecto del invento.

Alternativamente, en el grupo $-N \begin{matrix} R_3 \\ \langle \\ R_4 \end{matrix}$ de la fórmula
 30 III, R₃ puede ser hidrógeno o levialcanoilo, y R₄ es levial-



quilo, arilo, heteroarilo, acilcarboalcoxi o amidoalquilo. Ejemplos más específicos de R₄ son grupos levialquilo, como metilo, etilo, propilo y hexilo; radicales arilo, como fe-
 5 nilo simple o sustituido y naftilo; grupos heteroarilo, como piridilo, picolinilo, tiazolilo, furilo y tienilo; levialcanoilos, como acetilo, propionilo y butirilo; benzoilo simple o sustituido, y heteroarcoilos, como furcilo, tencilo, piracinoilo, tiazolcarbonilo, imidazolcarbonilo y similares.

Se apreciará que todos estos tienen la fracción
 10 $\begin{matrix} -C \\ | \\ R_1 \end{matrix} =N-N <$ característica de las hidrazonas. Pueden prepararse haciendo reaccionar entre sí un imidazol de la Fórmula 1 anterior, y una amina de la estructura $H_2N-N < \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, en la cual R, R₁ y -NR₃R₃ conjuntamente, y R₃, R₄ por separado, tienen la
 15 misma significación antedicha. La reacción es rápida, y termina esencialmente en cinco a sesenta minutos a temperaturas del orden de 50-90°C. Es preferible emplear un moderado exceso de la amina reaccionante, de 3-25%, y efectuar la reacción en un disolvente como un levialcanol o un alcanol acuoso, en presencia de una cantidad catalítica de ácido inorgánico.

20 Ejemplos representativos de compuestos de hidrazona incluidos en esta forma del invento son : 1-(2-hidroxietyl)-2-formil-5-nitroimidazol-1-amino-4-(2-hidroxietyl)-piperacinhidrazona, 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-1-aminopiperacinhidrazona, 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol-N-aminomorfolinhidrazona, 1-metil-2-benzoil-5-nitroimidazol-fenilhidra-
 25 zona, 1-(2-hidroxietyl)-2-(1-piperidiliminometil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol-2,4-dinitrofenilhidrazona, 2-/[1-(2-hidroxietyl)-5-nitro-2-imidazolilmetilen]/-hidracinacetamida, 3-/[1-(2-hidroxietyl)-5-nitro-2-imidazolilmetilen]-amino/]-2-oxazolidinona, 3-/[1-(2-hidroxietyl)-5-nitro-2-imidazolilmetilen]-amino/]-2,5-imidazolidindiona, y
 30

311023



- 11 -

3-/(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-amino)-2-imidazolidintiona, (1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-carbaza-to de etilo.

5 Un tercer tipo de derivados aldehidos y cetonas dentro del marco de este invento es el de los que pueden agruparse en general como semicarbazonas, que tienen la fórmula de estructura indicada por Fórmula 5, donde R y R₁ tienen el mismo significado que en la fórmula I; X es oxígeno, azufre o =NH, y Z representa amino, alquilamino
10 o arilamino, y con preferencia amino o levialquilamino, como metilamino o etilamino. Estas semicarbazonas se obtienen mediante reacción de un imidazol de la Fórmula 6, donde R y R₁ son como ya se ha definido, con una semicarbazida de fórmula $H_2N-\overset{H}{N}-\overset{X}{C}-Z$, donde X y Z significan lo mismo que
15 en la fórmula IV. Las condiciones de la reacción son esencialmente las mismas que para obtener las hidrazonas de la fórmula III. Las semicarbazonas son generalmente insolubles en el medio de reacción, por lo que se recuperan fácilmente en forma casi pura. Ejemplos representativos de
20 esta clase de compuestos nuevos y originales que pueden mencionarse son: 1-(2-hidroxietil)-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazona, 1-metil-2-propionil-5-nitroimidazol-semicarbazona, 1-(2-hidroxietil)-2-formil-5-nitroimidazol-4'-metilsemicarbazona, 1-metil-2-benzoil-5-nitroimidazol-tio-
25 semicarbazona, 1-(2-hidroxietil-2-formil-5-nitroimidazol-tiosemicarbazona, 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-guanilhidrazona, 1-etil-2-formil-5-nitroimidazol-tiosemicarbazona, y 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-4'-feniltiosemicarbazona.

30 Además de los compuestos nuevos y originales ya descritos, de acuerdo con una forma adicional del invento se



obtiene una cetona cíclica de la Fórmula 7, y sus derivados oxima, hidrazina y semicarbazona. Se trata de un compuesto de la fórmula I anterior, donde R y R₁ son radicales metileno. Esta sustancia, 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-
5 /1,2:a/ -pirrol, se prepara de un sulfoniloxiéster de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, por un procedimiento que comprende la conversión de esta última sustancia en 1,2-trimetilen-5-nitroimidazol, y luego a 3-nitro-7-benzal-5,6-dihidroimidazo-
10 /1,2:a/ -pirrol, para terminar oxidando el benzol a la cetona cíclica, según se representa en las Fórmulas 8.

En la estructura 2 de estas fórmulas, W denota levialcansulfonilo o p-toluensulfonilo. El cierre inicial del anillo se efectúa haciendo reaccionar 1-(2-sulfoniloxietyl)-
15 -2-metil-5-nitroimidazol con un alcóxido de metal alcalino, como terciobutóxido de potasio, isopropóxido de sodio o etóxido de sodio en un medio alcohólico anhidro. Se obtienen buenos resultados empleando cantidades equimoleculares de los cuerpos reaccionantes, aunque puede emplearse un ligero
20 exceso de alcóxido, si se quiere. El trimetilen-5-nitroimidazol de la estructura 3 de dichas fórmulas, se hace reaccionar primero con benzaldehído, en presencia de un alcóxido de metal alcalino, como uno de los empleados en la reacción precedente, para producir el 3-nitro-7-benzal-5,6-dihidroimi-
25 dazo-/1,2:a/-pirrol de la estructura 4. Los resultados son buenos conduciendo esta reacción a temperatura elevada, hacia 65-100°C, en un alcohol anhidro, empleando un exceso molar de benzaldehído y alcóxido. Después se obtiene la cetona de la estructura 5, oxidando el benzalderivado con per-
30 yodato de metal alcalino y tetraóxido de osmio. Esta cetona



se puede aislar y purificar directamente, si se quiere. Sin embargo, es algo más satisfactorio efectuar la purificación final formando un derivado cetónico insoluble, como oxima, semicarbazona o hidrazona.

5 Los nuevos y originales 1-R-2-formil-5-nitroimidazoles y 1-R-2-levialcanoil- y 2-benzoil-5-nitroimidazoles de este invento, donde R es como se ha definido, y sus oximas, hidrazonas y semicarbazonas derivadas ya descritas, son útiles para combatir enfermedades en personas y anima-
10 les. Son activos contra afecciones producidas por protozoos, como tricomoniasis, enterohepatitis y amebiasis, y también contra los microorganismos PPL0 (similares a los de pleuro-
15 neumonía) y ciertas bacterias. Se apreciaba desde luego que estos compuestos tienen un grado distinto de actividad frente a estas diversas enfermedades.

 La enterohepatitis del pavo, conocida también por histomoniasis, es provocada por el protozoo parásito Histomonas meleagridis, y su presencia constituye un grave problema en la cría de los pavos. Los compuestos de este in-
20 vento son eficaces para prevenir y tratar la enterohepatitis, y cuando se emplean con este fin, se administran a los pavos expuestos a la enfermedad mezclados con un elemento de su subsistencia, como el pienso o el agua de beber. Las dosis óptimas variarán según el compuesto particular utili-
25 zado, la gravedad de la infección y la edad de las aves en tratamiento. Con los compuestos preferidos del invento, la infección se domina bien añadiendo el producto al pienso en proporciones de 0,0075% a 0,075% en peso. Las concentraciones pueden ser mayores si el remedio se incorpora al agua de
30 beber, es decir, hasta un 0,2% en peso del agua. Ejemplos



de compuestos particularmente útiles contra la enterohepatitis del pavo son las 1-metil- y 1-(2-hidroxietyl)-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazonas y tiosemicarbazonas, y la 3-/(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-amino/2-oxazolidinona.

Los imidazoles de este invento son útiles también contra la tricomoniasis, enfermedad causada por protozoos de especies del género Trichomonas. Una forma particularmente molesta de tricomoniasis que responde a los compuestos del invento es la causada por infestar la vagina el T.vaginalis, conocida como vaginitis por T.vaginalis. Los nuevos compuestos se pueden administrar por la boca o en aplicaciones locales contra los tricomonas. Para administración oral, se preparan normalmente en formas farmacéuticas de dosis singular, como tabletas o cápsulas. Tales formas que contienen unos 50 a 500 mg. de ingrediente activo contra tricomonas, son muy satisfactorias, y se preparan por técnicas conocidas entre los expertos en farmacia, es decir, con los diluentes, excipientes, lubricantes y difusores normales regularmente empleados en su confección. Cuando se emplean por vía oral, se prefiere generalmente administrar esos imidazoles a dosis diarias de unos 50-750 mg.

Alternativamente, los productos se pueden suspender o disolver en vehículos líquidos apropiados para administración oral. La preparación final puede presentarse como solución, emulsión, suspensión, jarabe o similar, y adaptarse para su uso definitivo por métodos conocidos, con excipientes, diluentes, humectantes y otros complementos usuales. Para aplicación local, se utilizan normalmente gelatinas, cremas, pomadas o supositorios.



Ejemplos de los 5-nitroimidazoles del invento particularmente eficaces contra tricomonas son: 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietil)-2-formil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol, 5-nitroimidazol, tiosemicarbazona, 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-N-(o-metil)-oxima, 3-[(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetileno)-amino]-2-oxazolidinona, y 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-N-acetilhidrazona.

Los 5-nitroimidazoles descritos aquí muestran asimismo actividad contra las bacterias, y especialmente contra las especies de salmonelas y estreptococos, así como contra los gérmenes PFL0 (similares a los causantes de pleuroneumonía).

Los siguientes ejemplos son de carácter ilustrativo, no limitativo.

EJEMPLO 1º

Se añaden 40 g de 1-metil-2-(E-fenilvinil)-5-nitroimidazol y 80 g de peryodato sódico a una mezcla de 800 ml de 1,2-dimetoxihexano y 200 ml de agua, a temperatura ambiente. Se agrega luego 1 g de tetraóxido de osmio, y se agita la mezcla 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante, de color amarillo pálido, que contiene un precipitado blanco denso, se vierte en 6 lit de agua, y la mezcla entera se extracta con tres porciones de 1300 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico, y se concentran luego hasta sequedad en vacío. El aceite pardo resultante cristaliza al enfriarse. El residuo cristalino se extracta con cuatro porciones de 200ml de éter etílico caliente. Se reúnen los extractos etéreos, y se diluyen con un volumen igual de



hexano. La solución resultante se cromatografía sobre una columna de 350 g de alúmina lavada con ácido, que se prepara en éter-hexano 1:1. La columna se eluye con éter-hexano 1:1, para retirar una fracción incolora que contiene
5 8,2 g de un aceite con olor a benzaldehído. La columna se eluye después con 1,5 lit de éter, aproximadamente, y el eluato se concentra hasta un volumen de 350 ml. Se deja en reposo unas doce horas a temperatura ambiente, y entretanto cristalizan unos 4,1 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol. El producto se recupera por filtración, y se deseca;
10 p.fus. 95-98°C.

EJEMPLO 2º

Se mezclan 2 g de 1-(2-hidroxietil)-2-(B-fenilvinil)-5-nitroimidazol con 1,2 g de anhídrido acético en 10
15 ml de piridina, durante cuatro horas, a temperatura ambiente. La mezcla se diluye luego con 100 ml de agua, y se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra, y los cristales recuperados de 1-(2-acetoxietil)-2-(B-fenilvinil)-5-nitroimidazol se lavan bien con agua. Después se
20 secan al aire.

El producto cristalino obtenido como queda descrito se añade a una mezcla de 40 ml de dimetoxietano, 10 ml de agua y 3,6 g de peryodato sódico. Se agregan 50 mg de tetróxido de osmio, y la mezcla se deja en reposo unas quin-
25 ce horas a temperatura ambiente. Luego se diluye con 100 ml de agua, y se extracta con dos porciones de 100 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se reúnen, se desecan sobre sulfato sódico, se evaporan hasta sequedad en vacío, y dan un residuo oleoso de 1-(2-acetoxietil)-2-formil-5-
30 nitroimidazol crudo.

311023

- 17. -



Este material crudo se añade a una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de ácido clorhídrico 4n. La mezcla se calienta una hora a reflujo, y se enfría después. El metanol se retira por destilación en vacío. La mezcla acuosa remanente se ajusta a un pH 1,5 con hidróxido amónico acuoso 2n; luego se extracta con tres porciones de 20 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se reúnen, se evaporan hasta sequedad en vacío, y dejan un residuo de 1-(2-hidroxi-
5 etil)-2-formil-5-nitroimidazol. Este se purifica por trituración con hexano y cromatografía del material sólido sobre alúmina lavada con ácido, empleando como disolvente acetato de etilo.

Los materiales de partida de los ejemplos 1º y 2º se preparan del siguiente modo:

15 A) Se añaden 5 g de 1,2-dimetil-5-nitroimidazol (0,035 mol) y 18 ml de benzaldehído (0,18 mol) a una mezcla de 90 ml de etanol absoluto y 6 g de tercibutóxido potásico (0,054 mol). La mezcla resultante se calienta a 70-75°C durante veinte minutos en un baño de agua. Luego se enfría
20 en un baño de hielo, y el precipitado sólido de 1-metil-2-(B-fenilvinil)-5-nitroimidazol se retira por filtración; se lava primero con etanol y luego con agua. El producto cristalino remanente es 1-metil-2-(B-fenilvinil)-5-nitroimidazol; p.fus. 198-199°C, después de secar al aire.

25 B) Se disuelven 1,0 g de 1-(2-hidroxi-2-metil-5-nitroimidazol, 1 ml de benzaldehído y 500 mg de metóxido sódico en 20 ml de etanol, y se calienta la mezcla 25 minutos a 70°C. Se enfría después a temperatura ambiente, y se añade un volumen igual de agua. El precipitado de 1-(2-hidroxi-
30 xietil)-2-(B-fenilvinil)-5-nitroimidazol resultante se reco-



ge por filtración y se seca al aire. Recristalizado en éter, y luego en acetato de etilo, da un material sustancialmente puro; p.fus. 156-158°C.

EJEMPLO 3º . 1-(2-Hidroxietil)-2-formil-5-nitroimidazol.

5 Se agitan a 78°C, durante ocho horas, 2,3 g (10 mmol) de 1-(2-acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con 7,2 g de tetraacetato de plomo en 60 ml de benceno. La solución se enfría, y se filtra para retirar diacetato de plomo precipitado. El filtrato en benceno se extracta dos
10 veces con porciones de 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato potásico. La solución bencénica se evapora después hasta sequedad en vacío.

 El residuo de 1-(2-acetoxietil)-2-formil-5-nitroimidazol crudo se disuelve en 15 ml de ácido sulfúrico al
15 10% y la solución se calienta una hora a 100°C. Después se enfría, se neutraliza con bicarbonato sódico sólido, y se extracta con tres porciones de 20 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se reúnen, se desecan sobre sulfato sódico, y se evaporan hasta sequedad en vacío, para
20 obtener 1-(2-hidroxietil)-2-formil-5-nitroimidazol sustancialmente puro.

EJEMPLO 4º . 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol.

 Se disuelven 100 g (0,64 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 3500 ml de benceno, a 70°C. Se
25 añaden en veinte minutos 460 g de tetraacetato de plomo (previamente lavado con ácido acético glacial, y secado al aire en la oscuridad. La mezcla reaccionante se agita ocho horas a 78°C, y entretanto precipita de la solución diacetato de plomo cristalino. Se deja reposar la mezcla durante
30 la noche a temperatura ambiente, y luego se retira el

311023



- 19. -

diacetato de plomo por filtración, y se lava con dos porciones de 100 ml de benceno. El filtrado en benceno y las lavaduras se extractan juntamente con dos porciones de 1 lit de bicarbonato potásico acuoso saturado, y luego con
5 1500 ml de agua. Los extractos acuosos se reúnen y se extractan con tres porciones de 2500 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se vuelven a lavar por separado con 500 ml de agua, se reúnen después con la solución de benceno, y se evaporan en vacío hasta sequedad. El residuo
10 se disuelve en 500 ml de ácido sulfúrico al 10%, y se calienta al vapor 35 minutos a 75-90°C.

La solución ácida se enfría a continuación a temperatura ambiente, y se neutraliza con bicarbonato sódico. Esta solución acuosa se extracta luego con cuatro porciones
15 de 2500 ml de cloroformo, y cada extracto se lava de nuevo por turno con 500 ml de agua. Se reúnen los extractos orgánicos, y se evaporan hasta sequedad en vacío. El residuo, cristalino así obtenido se disuelve en un volumen mínimo de cloroformo, y se filtra por unos 250 g de sílice gelatinosa;
20 éste se eluye con 7500 ml de dicloruro de metileno. El filtrado se evapora en vacío, y da un residuo de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol sustancialmente puro. La recristalización del producto en 500 ml de hexano hirviente da 79 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol; p.fus. 90-94°C.

25 EJEMPLO 5º. 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol

Se calientan a reflujo en 5 ml de benceno, durante dos horas, 157 mg (1mmol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 348 mg de dióxido de manganeso activado. Este se retira por centrifugación, y se lava tres veces con 5 ml de
30 benceno hirviente. El benceno de encima, con las lavaduras,



se disuelve en éter y se filtra por 1,0 g de alúmina lavada con ácido. El eluato etéreo se evapora en vacío, y da 41 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol cristalino.

EJEMPLO 6º

5 Se disuelven 312 mg de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 10 ml de cloroformo. Se añade 1,0 g de tetraóxido de dinitrógeno, y la suspensión resultante se agita durante cinco días a temperatura ambiente. La mezcla se evapora después hasta sequedad en vacío, y el resi-
10 duo se disuelve en 10 ml de bicarbonato potásico acuoso saturado. La solución acuosa se extrae con cinco porciones de 25 ml de éter. Los extractos etéreos se reúnen, se vuelven a lavar con 10 ml de agua, se desecan sobre sulfato sódico, se evaporan por último en vacío, y dejan un
15 residuo de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol.

 El producto se purifica disolviéndolo en 2 ml de etanol y añadiendo 300 mg de clorhidrato de semicarbazida en 3 ml de agua caliente. La solución se enfría a temperatura ambiente, y el precipitado de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazona se recoge por filtración y se
20 seca; p.fus. 251-253°C.

EJEMPLO 7º. 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol.

 Se disuelve 0,156 g (1mmol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 1,3 ml de sulfóxido de dimetilo.
25 A esta solución se añade, agitando, 0,412 g (2mmol) de dicitclohexilcarbodiimida en 3,3, ml de sulfóxido de dimetilo. Finalmente, se añade con agitación 0,05 g (0,5 mmol) de ácido ortofosfórico en 0,4 ml de sulfoxido de dimetilo, y la mezcla reaccionante se agita durante 29 horas a temperatura
30 ordinaria. Después se diluye la mezcla con 20 ml de



agua, y se filtra para retirar dicitclohexilurea. El sólido se lava con cinco porciones de 1 ml de agua. El filtrado y las aguas se extractan juntos con cuatro porciones de 50 ml de éter. Los extractos etéreos se reúnen y se vuelven a lavar con 10 ml de agua. La solución etérea se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad en vacío.

El material así obtenido es una mezcla de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol sin reaccionar y 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol. Se disuelve en 1 ml de etanol caliente, y se trata con 100 mg de clorhidrato de semicarbazida en 1 ml de agua. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se precipitan 8 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazona, que se recupera por filtración y se deseca; p.fus. 250-254°C.

EjemPlo 8º. 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol.

Se mezclan y calientan a unos 140°C, sin disolvente, 1,41 g (10 mmol) de 1,2-dimetil-5-nitroimidazol y 1,11 g (10 mmol) de dióxido de selenio, hasta que se inicie la reacción, exotérmica y vigorosa, y se temple en baño de hielo. Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y se extracta con 150 ml de dicloruro de metileno. Los extractos se evaporan en vacío hasta un residuo cristalino. Este material crudo se disuelve en ácido clorhídrico 2,5n, y la solución ácida se lava con éter. A continuación se neutraliza la fase acuosa a pH 5, y se extracta con éter. El extracto etéreo se concentra hasta un residuo cristalino (A); luego, se alcaliniza la fase acuosa, y se extracta de nuevo con éter. Este extracto etéreo se evapora hasta sequedad, y deja un residuo (B). Se reúnen las dos fracciones sólidas.



das A y B, y se disuelven en 4-5 ml de etanol. La solución etanólica se mezcla con clorhidrato de hidroxilamina en exceso en un pequeño volumen de agua. La mezcla resultante se calienta a 100°C, se enfría en seguida a unos 15-20°C, y precipita 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-oxima, que se recoge por filtración.

EJEMPLO 9º. 1-Metil-2-acetil-5-nitroimidazol.

Se disuelve 1 g (6,45 mmol) de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 50 ml de éter, y se enfría la solución a 0°C. A esta solución fría se añaden a gotas, agitando, 410 mg (9,6 mmol) de diazometano en 30 ml de éter; esta adición tarda unos quince minutos. Pasado este tiempo, la mezcla se agita durante 90 minutos, se filtra, y el filtrado se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de éter, y la solución se filtra por 8 g de alúmina lavada con ácido. Se recoge el filtrado, y el disolvente se elimina por concentración en vacío. El residuo de 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol así obtenido se recristaliza en hexano, y da un material sustancialmente puro; p.fus. 105-107°C.

EJEMPLO 10º. 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol-oxima.

Se calientan juntos en un baño de vapor, durante tres minutos, 100 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol (0,645mmol) y 50 mg de clorhidrato de hidroxilamina (0,72 mmol) en 1,5 ml de etanol que contiene una gota de piridina. Al exceso de clorhidrato de hidroxilamina en solución se añade de 0,3 ml de agua. Se forman cristales, y la suspensión se enfría y se filtra. El producto sólido se lava con etanol y se deseca, para obtener 94 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-oxima; recristaliza dos veces en



etanol, da producto puro; p.fus. 255-260°C (desc.).

EJEMPLO 11. 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol-metoxima.

Se disuelve 0,645 mmol de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 0,7 ml de etanol caliente, y a esta solución se añade, agitando, 0,71 mmol de clorhidrato de metoxiamina en 0,2 ml de agua. La mezcla se agita bien, y se deja luego reposar diez minutos. Se enfría después a temperatura ambiente, y la 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-metoxima insoluble se retira por filtración. Recristalizada en acetona-agua, da cristales amarillos pálidos de material sustancialmente puro; p.fus. 98-100°C.

EJEMPLO 12.

A) Se disuelven 1,54 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 8 ml de etanol caliente. Esta solución se agita, mientras se añade otra de 1,6 g de 1-amino-4-(2-hidroxietil)-piperacina en un volumen mínimo de etanol acuoso al 50%. Luego se añade 0,5 ml de ácido clorhídrico 2,5n, y se deja enfriar la solución a temperatura ambiente. Por último, la mezcla reaccionante se enfría en un baño de hielo. Cristaliza 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-1-amino-4-(B-hidroxietil)-piperacinhidrazona, que se retira por filtración, se lava con 10 ml de agua fría, y se recristaliza en etanol. Así se obtienen 2,26 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-1-amino-4-(B-hidroxietil)-piperacinhidrazona; p.fus. 153-155°C.

B) Repitiendo el procedimiento de A con 0,81 g de N-acetil-hidracina en vez de piperacina, se obtiene 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-N-acetilhidrazona; p.fus. 220-221°C.

C) Si el procedimiento de A se hace con 1,12 g



de N-amino-morfolina en vez de la piperacina sustituida, y en dicloruro de metileno en lugar de etanol, se produce la hidrazona de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol y N-amino-morfolina; p.fus. 163-165°C.

5 EJEMPLO 13. 1-Metil-2-(3-hidroxi-1-piperidiliminometil)-5-nitroimidazol.(Fórmula 9).

A una mezcla caliente de 310 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol (2mmol) y 250 mg de 1-amino-3-hidroxi-piperidina (2,16 mmol) en 4 ml de etanol, se añade una cantidad catalítica (alrededor de una gota) de ácido clorhídrico 2,5n, y se deja la solución dos días en reposo a temperatura ambiente; entretanto, se forma un precipitado anaranjado cristalino. Este se separa por filtración, y se lava con unos 2 ml de etanol; se seca, y da 301 mg de 1-metil-2-(3-hidroxi-1-piperidiliminometil)-5-nitroimidazol; p.fus. 130-135°C. En el punto de fusión aparece una segunda forma cristalina, que funde hacia 150°C (desc).

15 EJEMPLO 14. 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol-fenilhidrazona.

Se añaden 775 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol a 10 ml de etanol, y la mezcla se calienta para disolver. A la solución alcohólica se añaden 750 mg (0,7 ml) de fenilhidracina y cuatro gotas de ácido acético glacial. La mezcla se deja reposar dos a tres minutos, y entretanto cristaliza la fenilhidrazona. Se enfría la mezcla reaccionante, y el producto sólido se separa por filtración y se lava con etanol frío. Recristalizado en unos 150 ml de etanol, da 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-fenilhidrazona; p.fus. 225°C.

25 EJEMPLO 15.

30 A) 2-(1-Metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-hidra-

311023



cinacetamida.

Se añaden 770 mg de clorhidrato de hidracinacetato de etilo a 8 ml de hidróxido amónico concentrado, y la solución resultante se deja reposar 30 minutos a temperatura ambiente, burbujeando entretanto nitrógeno poco a poco a través de ella. La mezcla se filtra luego, para retirar el material insoluble, y al filtrado, que contiene hidracinacetamida, se añade una solución caliente de 700 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 10 ml de etanol. La solución resultante se ajusta a pH 5 añadiendo unos 2 ml de ácido acético glacial. La solución se enfría, y se frota para obtener un producto sólido cristalino. Este se retira por filtración, se lava con etanol-agua 1/1, se seca, y da 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-hidracinacetamida, que tiene la Fórmula 10; p.fus. 193-198°C. Otra recristalización en unos 45 ml de nitrometano, aumenta el p.fus. a 215°C.

B- 2- $\sqrt{1}$ -acetil-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-hidracin/ $\sqrt{}$ -acetamida.

Se añaden 200 mg de 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-hidracinacetamida a 2 ml de anhídrido acético. La mezcla resultante se calienta quince minutos a reflujo, y se deja enfriar a temperatura ambiente. Frotando la solución, cristaliza 2- $\sqrt{1}$ -acetil-2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-hidracin/ $\sqrt{}$ -acetamida, de la Fórmula 11.

La mezcla se deja reposar unos 90 minutos a temperatura ambiente, y el producto sólido se retira por filtración, se lava con éter y se seca; p.fus. 222-224°C. Al recristalizar en 4 ml de nitrometano, el producto funde a 227°C.

EJEMPLO 16. 3- $\sqrt{1}$ -Metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-amino/ $\sqrt{}$ -2-oxazolidinona.(Fórmula 12).



Se disuelven 159 mg (1,025 mmol) de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 4 ml de etanol caliente. Esta solución se añade a 113 mg (1,11 mmol) de 3-amino-2-oxazolidinona en 1 ml de etanol caliente. Se añaden tres gotas de ácido clorhídrico 2,5n, y se forma inmediatamente un precipitado cristalino. Se separa el sólido por filtración, se lava con etanol, se deseca, y da 190 mg de 3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-amino/-2-oxazolidinona. Recristalizada en acetato de etilo, deja un producto sustancialmente puro; p.fus. 247-252°C (desc.).

EJEMPLO 17

A una solución de 0,168 g de 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol en un volumen mínimo de metanol caliente, se añade agitando otra de 0,11 g de 3-amino-2-oxazolidinona en un volumen mínimo de metanol caliente y 1 ml de ácido clorhídrico 2,5n. La mezcla reaccionante se deja enfriar despacio a temperatura ordinaria, y se enfría luego de pronto en un baño de hielo. Cristaliza 3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-amino/-2-oxazolidinona, de la Fórmula 13, y se separa por filtración. Se recristaliza en dimetilformamida-etanol, y da un producto que funde a 183-185°C.

EJEMPLO 18. 3-(1-Metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-amino/-2-imidazolidinona. (Fórmula 14).

A una mezcla fría de 86 mg de 2-imidazolidona en 3 ml de ácido sulfúrico 2n se añaden lentamente, agitando, 69 mg de nitrito sódico en un volumen mínimo de agua. La mezcla se agita unos treinta minutos en un baño de hielo, y luego se añaden 140 mg de polvo de cinc, en porciones, durante unos diez minutos. Al terminar la adición de cinc, se agita la masa reaccionante diez minutos en un baño de hielo,



y quince minutos a temperatura ambiente. El cinc sin reaccionar se retira por filtración y al filtrado, que contiene 3-amino-2-imidazolidinona, se añaden 140 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol y 3 ml de etanol caliente.

5 Se forma un precipitado amarillo. La mezcla se enfría, y el sólido se retira por filtración, se lava con etanol frío, se seca, y da 3-/(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetileno)-amino/-2-imidazolidinona; p.fus. 303°C (desc.).

EJEMPLO 19. 3-/(1-Metil-5-nitro-2-imidazolilmetileno)-amino/-2,5-imidazolidindiona. (Fórmula 15).

10

Se añaden 150 mg de clorhidrato de hidracinacetato de etilo y 100 mg de cianato potásico a 1 ml de agua, y la solución se deja reposar unos diez minutos a temperatura ambiente. Al término de este lapso, se agregan 2 ml de ácido clorhídrico 6n, y la solución se calienta treinta minutos en un baño de vapor; luego se enfría aproximadamente a temperatura ordinaria.

15

A esta solución, que contiene 3-amino-2,5-imidazolidindiona, se añaden 140 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 2 ml de etanol. La solución resultante se calienta unos dos minutos en un baño de vapor, y se enfría luego. Se añaden 10 ml de agua, y se calienta la mezcla para disolver material sólido. La solución caliente se enfría poco a poco, frotando, para que cristalice 3-/(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetileno)-amino/-2,5-imidazolidindiona. El producto se separa por filtración, se lava con agua, se se seca, y funde a 250-254°C (desc.).

20

25

EJEMPLO 20. 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazona.

30

Se disuelven 78 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol (0,50 mol) en 1,5 ml aproximadamente de etanol calien-



te, y la solución se trata con 0,7 ml de etanol agua 1:1
caliente que contiene 58 mg (0,53 mol) de clorhidrato de
semicarbazida. Casi inmediatamente se forma un precipita-
do amarillo cristalino. A los veinte minutos, el sólido se
5 recupera por filtración, se lava con alcohol, se seca, y
da 107 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazona;
p.fus. 250-255°C (desc.).

EJEMPLO 21

A) 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol-4'-metiltiosemi-
10 carbazona.

A una solución de 1 g de 1-metil-2-formil-5-nitro-
imidazol en unos 45 ml de etanol se añade 0,7 g de 4-metil-
tiosemicarbazida disuelto en un volumen mínimo de etanol.
La mezcla resultante se calienta casi a reflujo, y se aña-
den unas cinco gotas de ácido clorhídrico 2,5n. La mezcla
15 resultante se agita unos cinco minutos, y se deja enfriar;
entretanto cristaliza 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-4'-
metiltiosemicarbazona. La mezcla se enfría de repente en
un baño de hielo, y el producto sólido se recupera por fil-
20 tración. Recristalizado en dimetilformamida-agua 1:1, da
producto sustancialmente puro; p.fus. 214-217°C (desc.).

B) 1-Metil-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazona.

Repetiendo el procedimiento de A, con 0,6 g de tio-
semicarbazida en vez de la metiltiosemicarbazida, se obtie-
25 ne 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-semicarbazona; p.fus.
230-233°C (desc.).

EJEMPLO 22. 1-Metil-2-acetil-5-nitroimidazol-semicarbazona.

Se disuelve 0,168 g (0,001 mol) de 1-metil-2-ace-
til-5-nitroimidazol en una cantidad mínima de metanol calien-
30 te. Esta solución se agita, mientras se le añade, 0,12 g



(0,0012 mol) de clorhidrato de semicarbazida en un volumen mínimo de metanol caliente. Se deja enfriar la mezcla en reacción a temperatura ambiente, y se enfría de repente en un baño de hielo. Cristaliza 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol-semicarbazona. El producto se separa por filtración, se lava con 10 ml de agua, se recristaliza en dimetilformamida-
5 etanol, y da 0,187 g de 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol-semicarbazona; p.fus. 253-254°C.

EJEMPLO 23. 1,2-Trimetilen-5-nitroimidazol.

10 Se disuelven juntos 1,00 g de 1-(B-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (5,85 mmol) y 1,50 g de cloruro de p-toluensulfonilo (7,9 mmol) en 10 ml de piridina, y se deja reposar la solución siete horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye luego con 50 ml de agua, y se enfría
15 en hielo; el 1- $\sqrt{2}$ -(p-toluensulfoniloxi)-etil $\sqrt{2}$ -2-metil-5-nitroimidazol cristalino resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca al aire; el producto pesa 1,43 gramos.

Se calientan a 70-75°C durante veinte minutos 1,00
20 g de 1- $\sqrt{2}$ -(p-toluensulfoniloxi)-etil $\sqrt{2}$ -2-metil-5-nitroimidazol (3,08 mmol) en 20 ml de etanol absoluto con 344 mg (3,08 mmol) de tercibutóxido potásico. Luego se retira el etanol por evaporación en vacío, y el residuo se trata con 10 ml de agua y se filtra. El filtrado se extracta tres veces con porciones de 4 ml de cloroformo. Los extractos cloro-
25 rofórmicos se reúnen, se desecan sobre sulfato sódico, y finalmente se evaporan hasta sequedad, para obtener 418 mg de un aceite pardo pálido, que cristaliza al frotar. Este producto crudo se disuelve en éter-hexano 1:1, y se filtra
30 por 5,0 g de alúmina alcalina. La alúmina se eluye con éter



-Hexano 1:1, y este eluato se evapora hasta sequedad en vacío y da 336 mg de 1,2-trimetilen-5-nitroimidazol cristalino. El producto, recristalizado en éter-hexano, da 261 mg de agujas blancas finas; p.fus. 49,5-50,5°C.

5 Se calientan juntos a 70-75°C, durante veinte minutos, 200 mg (1,31 mmol) de 1,2-trimetilen-5-nitroimidazol, 0,7 ml de benzaldehído y 225 mg de tercibutóxido potásico (2,0 mmol), en 3,3 ml de etanol absoluto. La mezcla se enfría luego en un baño de hielo, y el sólido se recupera por
10 filtración. El producto sólido cristalino así obtenido se lava con agua y etanol, y se recristaliza después en etanol, para obtener 50 mg de 3-nitro-7-benzal-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol; p.fus. 159-161°C. Otra recristalización en etanol eleva el p.fus. a 165-167°C.

15 A) 3-Nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol (Fórmula 16).

Se agita durante $3\frac{1}{2}$ horas a temperatura ambiente una mezcla de 500 mg de 3-nitro-7-benzal-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol(2,0 mmol), 932 mg de peryodato sódico, 15
20 ml de 1,2-dimetoxietano, 5 ml de agua y 19 mg de tetraóxido de osmio. Se añade un volumen igual de cloruro de metileno, y se filtra la mezcla. El filtrado se lava con agua, y se evapora hasta un residuo que contiene 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol. El residuo se disuelve en
25 etanol, y se trata con un exceso de clorhidrato de hidroxilamina sólido. El producto cristalino que precipita (99 mg) se recupera por filtración; recristalizado en etanol, da 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol; p.fus. 238-250°C (desc.).

30 B) 3-Nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol



-semicarbazona.

Se disuelven 3,59 mmol del residuo, que contiene 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol (obtenido en la fase A precedente) en un volumen mínimo de etanol caliente, y a esta solución se añaden 3,59 mmol de clorhidrato de semicarbazida en un volumen mínimo de etanol acuoso. La mezcla se agita cinco minutos a unos 60°C, y se enfría luego. La 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol-semicarbazona sólida se retira por filtración, se recristaliza tres veces en etanol, y da material sustancialmente puro, p.fus. 219-222°C.

EJEMPLO 24

A) 1-Metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol.

Se prepara una solución de yoduro de metilmagnesio, con 4,5 g de magnesio, 26,3 de yoduro de metilo y 90 ml de éter etílico. De esta solución se diluyen 2,8 mg con 15 ml de éter, y se añaden a otra de 0,5 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 20 ml de éter etílico. La mezcla se calienta veinte minutos a reflujo. Luego se añaden 15 ml más de éter etílico, seguidos de 6,7 ml de ácido clorhídrico 0,5n. Se separa la fase orgánica, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad en vacío, para obtener 0,27 g de 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol. Este material se disuelve en éter; se añade un volumen igual de éter de petróleo, y se evapora la solución resultante, que deja 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol cristalino.

La capa acuosa ácida se extrae con un volumen igual de cloruro de metileno. La solución en éste se evapora hasta un residuo, que se disuelve en un volumen mínimo de cloruro de metileno. Se añade medio volumen de éter de



petróleo, se evapora la solución, y da un residuo de 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol.

Los productos sólidos obtenidos se reúnen y se disuelven en acetato de etilo, Se filtra la solución por
5 alúmina lavada con ácido, y el filtrado se evapora hasta poco volumen. Cristaliza 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol; p.fus. 144-145°C. Recristalizado en acetato de etilo, da 1-metil-2-(hidroxietil)-5-nitroimidazol puro; p.fus. 145-147°C.

10 B) 1-Metil-2-acetil-5-nitroimidazol.

Se disuelve 0,05 g de 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 0,1 ml de acetona, y se enfría a 5°C. Se agrega despacio, enfriando, una solución fría de 0,072 g de trióxido de cromo en 0,17 ml de agua y 0,045 ml de
15 ácido sulfúrico concentrado. Al cabo de treinta minutos, la mezcla se diluye con 2 ml de agua, y se extracta con 5 ml de éter. El extracto etéreo se evapora hasta sequedad, y el producto resultante, purificado por sublimación, da 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol; p.fus. 104-107°C.

20 EJEMPLO 25

Una solución de 1 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxil-hidracina en 75 ml de etanol caliente se añade a otra de 860 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 20 ml de etanol. La mezcla se agita diez minutos, se acidifica con
25 ácido clorhídrico 2,5n, y se enfría en un baño de hielo. Cristaliza la hidracina sustituida de la Fórmula 17.

Se retira por filtración, se recristaliza en dime-tilformamida acuosa, y da un producto que funde a 274-276°C.

En la bibliografía se describen métodos para obtener 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, 1,2-dimetil-5-
30



nitroimidazol y 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. Se producen compuestos con grupos levialquilo en la posición 1 mediante estos procedimientos, empleando alquilantes adecuados. Los 1-(2-hidroxietil)- y 1-(2-aciloxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazoles, que se emplean también como materiales de partida para ciertos procedimientos del invento, se preparan por el método, empleando, si se quiere, un aciloxietil derivado diferente en vez del acetoxietil compuesto.

10 En un tubo de vidrio se ponen 4,4 g de 1-(B-acetoxietil)-5-nitroimidazol, 1,05 g de paraformaldehído y 5 ml de sulfóxido de dimetilo. El tubo se obtura y se calienta 24 horas a 110°C. Se retira la mezcla, y se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo se extracta con 5 ml de hexano caliente; el material no soluble en hexano se disuelve en unos 10 ml de benceno. La solución bencénica se concentra hasta unos 5 ml, y se añade lentamente hexano para provocar la cristalización de 1-(B-acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol. El producto así obtenido (81%) se recupera por filtración y se seca al aire; p.fus. 88-90°C.

Se obtiene 1-(B-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol repitiendo el experimento anterior y empleando como material de partida 1-(B-hidroxietil)-5-nitroimidazol.

25

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de esta patente.

1.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar 1-R-2-formil-5-nitroimidazol, donde R se elige entre levialquilo y $-(CH_2)_nOY_1$, n tiene un valor de 2-4, e Y_1 es un radical acilo; el

30



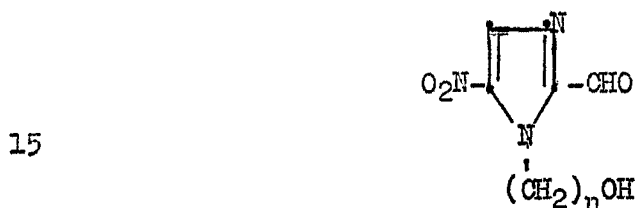
qual comprende tratar 1-R-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol, en el que R es como queda definido, con un oxidante.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el oxidante se elige del grupo formado por tetraacetato de plomo, dióxido de manganeso, tetraóxido de nitrógeno y dicitclohexilcarbodiimida-sulfóxido de dimetilo.

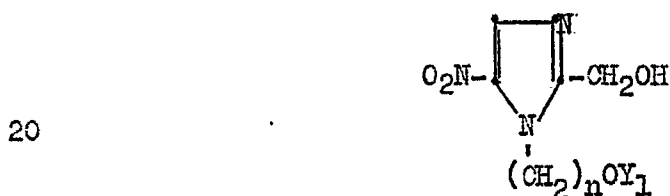
3.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que R es metilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que R es metilo y el oxidante es tetraacetato de plomo.

Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar un compuesto de fórmula



el cual comprende tratar un compuesto de fórmula



donde n tiene un valor de 2-4, e Y₁ es un radical acilo, con un oxidante de la clase constituida por tetraacetato de plomo, dióxido de manganeso, tetraóxido de nitrógeno y dicitclohexilcarbodiimida-sulfóxido de dimetilo; e hidrolizar el 1-aciloxialquil-2-formil-5-nitroimidazol resultante.

6.-Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar 1-R-2-formil-5-nitroimidazol, el cual comprende tratar 1-R-2-(B-fenilvinil)-5-nitroimidazol con peryodato de metal alcalino-tetraóxido de osmio;

30



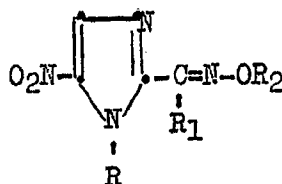
en este producto reaccionante, R se elige entre levialquilo y $-(CH_2)_nOY_1$, donde n vale 2-4, e Y_1 es un radical acilo.

7.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar 1-R-2-formil-5-nitroimidazol, el cual comprende tratar con dióxido de selenio 1-R-2-metil-5-nitroimidazol, donde R se elige entre levialquilo y $-(CH_2)_nOY_1$, en el que n vale 2-4 e Y_1 es un radical acilo.

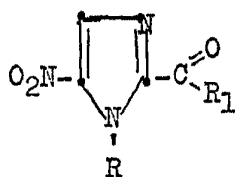
8.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar 1-R-2-levialcanoil-5-nitroimidazol, el cual comprende tratar con diazolevialcano 1-R-2-formil-5-nitroimidazol, en el que R se elige entre levialquilo y $-(CH_2)_nOY$, donde n vale 2-4, e Y se elige entre hidrógeno y acilo.

9.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar 1-R-2-acetil-5-nitroimidazol, el cual comprende tratar con diazometano 1-R-2-formil-5-imidazol, en el que R se elige entre levialquilo y $-(CH_2)_nOY$, n vale 2-4, e Y se elige entre hidrógeno y acilo.

10.- Procedimiento para preparar un imidazol de fórmula



el cual comprende la reacción de un compuesto de fórmula

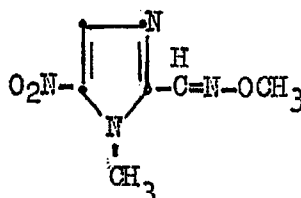


con una oxima de fórmula H_2N-OR_2 , en la que R se elige entre levialquilo y $-(CH_2)_nOY$, donde n vale 2-4, e Y se elige entre



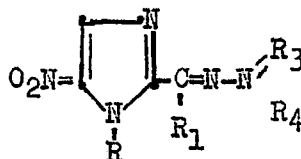
hidrógeno y acilo, R_1 se elige entre hidrógeno, levialquilo y fenilo, y R_2 puede ser hidrógeno o levialquilo.

11.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar metoxima de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol, de fórmula

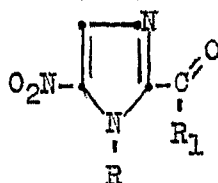


el cual comprende la reacción de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol con metoxiamina.

12.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol y más concretamente preparar un compuesto de fórmula



el cual comprende la reacción de un imidazol de fórmula



con una amina de fórmula $H_2N-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, en la que R se elige entre levialquilo y $-(CH_2)_nOY$, donde n vale 2-4; Y se elige entre hidrógeno y acilo; R_1 puede ser hidrógeno, fenilo y levialquilo; $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ es una fracción donde R_3 se elige entre hidrógeno y levialcanoilo, y R_4 se toma del grupo formado por levialquilo, fenilo simple o sustituido, heteroarilo, levialcanoilo, benzoilo, heteroarilo, carboalcoilo y amidolevialquilo; o $-NR_3R_4$ representa en conjunto un anillo heterocíclico saturado de la clase constituida por oxazolidina, imidazolidina, piperidina, piperacina, morfolina y tiamorfolina.

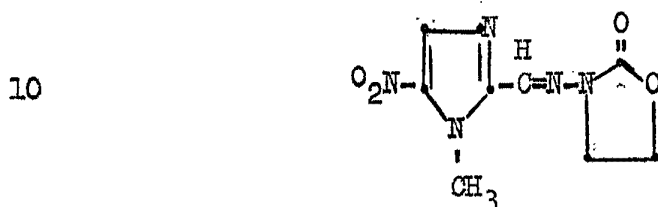
13.- Procedimiento según la reivindicación 12, donde



R es metilo y R₁ es hidrógeno.

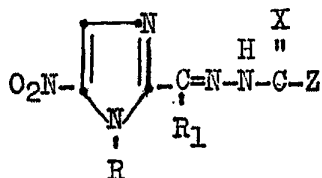
14.- Procedimiento según la reivindicación 13, donde -NR₃R₄ representa un anillo de oxazolidinona o de imidazolidinona.

5 15.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol, y más concretamente para preparar 3-/(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetilen)-amino/-2-oxazolidinona, de fórmula

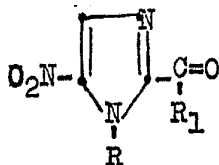


el cual comprende la reacción de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol con 3-amino-2-oxazolidinona.

15 16.- Procedimiento para preparar un imidazol de fórmula



20 el cual comprende la reacción de un imidazol de fórmula



25 con un compuesto de fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{N}-\text{C}-\text{Z}$, en el que R se elige entre levialquilo y $-(\text{CH}_2)_n\text{OY}$, donde n vale 2-4, e Y se elige entre hidrógeno y acilo; R₁ puede ser hidrógeno, fenilo o levialquilo; X se elige entre oxígeno y azufre, y Z puede ser amino, levialquilamino o arilamino.

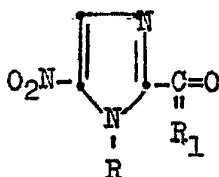
30 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, en el que R es metilo, y R₁ es hidrógeno.



18.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol y más concretamente para preparar 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol-4'-metiltiosemicarbazona, el cual comprende la reacción de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol con 4-metiltiosemicarbazida.

19.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol y más concretamente para preparar 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol, el cual comprende la reacción de 1-(2-sulfoniloetil)-2-metil-5-nitroimidazol con un alcóxido de metal alcalino para producir 1,2-trimetilen-5-nitroimidazol; el tratamiento de esta última sustancia con benzaldehído, en presencia de un alcóxido de metal alcalino, para formar 3-nitro-7-benzal-5,6-dihidroimidazo-(1,2:a)-pirrol, y la oxidación de este compuesto con peryodato de metal alcalino-tetraóxido de osmio.

20.- Procedimiento para preparar un imidazol de fórmula



en el que R puede ser levialquilo o $-(CH_2)_nOY_1$, donde n vale 2-4; Y_1 es un radical acilo, y R_1 se elige entre radicales levialquilo y fenilo; el cual comprende la reacción de 1-R-2-formil-5-nitroimidazol con un compuesto de Grignard de fórmula R_1MgX , y la oxidación del alcohol así obtenido, donde R y R_1 son como queda definido, y X es halógeno.

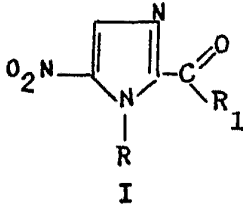
21.- Procedimiento para preparar compuestos de imidazol.

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

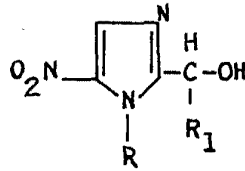
Barcelona, 17 MAR. 1965
P.A.

311023

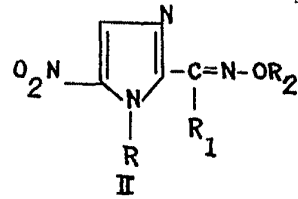
9510



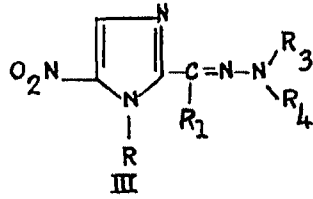
FORMULA 1



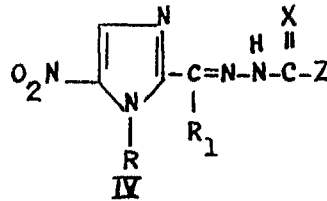
FORMULA 2



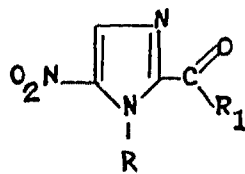
FORMULA 3



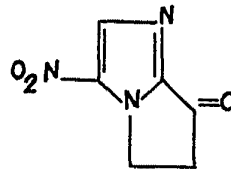
FORMULA 4



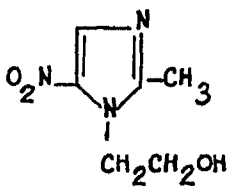
FORMULA 5



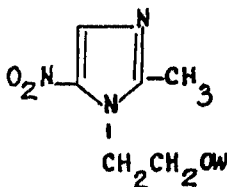
FORMULA 6



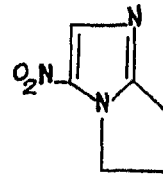
FORMULA 7



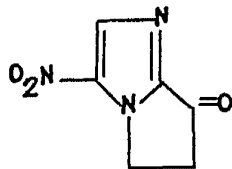
1



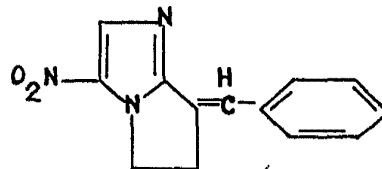
2



3



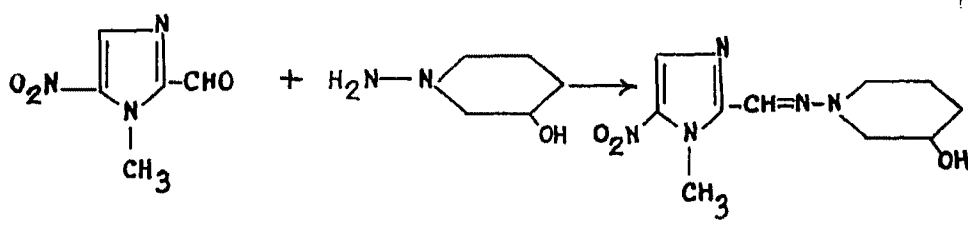
5



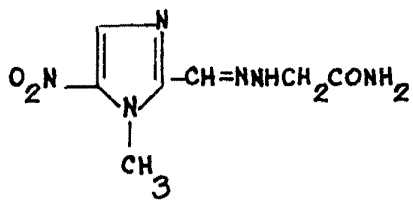
4

FORMULAS B

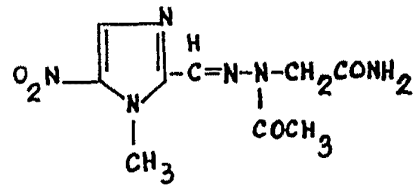
Handwritten scribbles and signatures at the bottom right of the page.



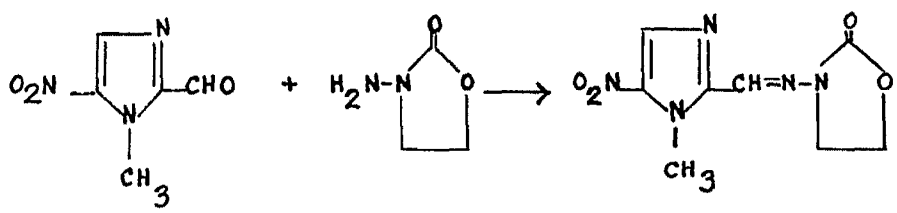
FORMULAS 9



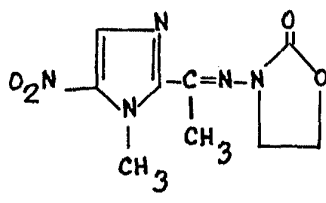
FORMULA 10



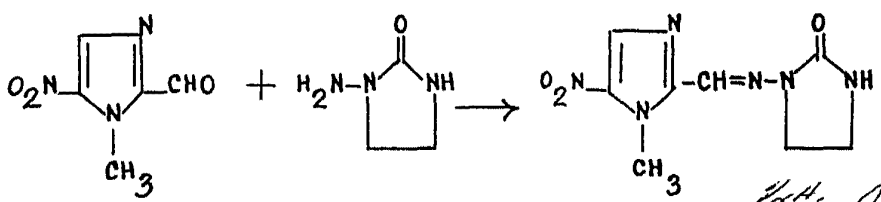
FORMULA 11



FORMULAS 12



FORMULA 13

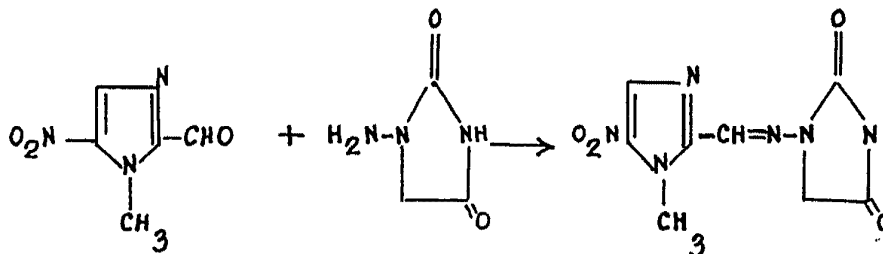


FORMULAS 14

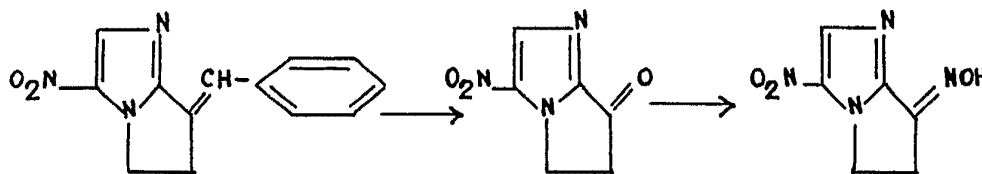
[Handwritten scribbles]

9310

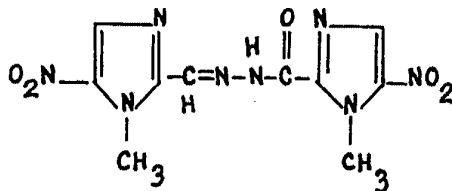
311023



FORMULAS 15



FORMULAS 16



FORMULA 17