

311,305

Caso 8882.



311305

PATENTE DE INVENCION
=====

a favor de

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

por:

"Procedimiento para preparar nitroimidazoles".

====:oOo:====

Memoria descriptiva.

La presente invención se relaciona con nuevos nitroimi-
dazoles. Más particularmente, se relaciona con la obtención de 2-
(-aminoalquil)-nitroimidazoles. Más específicamente, se relaciona
con la obtención de 2-aminoalquil-5-nitroimidazolesl-substituidos,
5 y de aminoalquil-5-nitroimidazoles l-substituidos-2-substituidos.
Se relaciona además con el uso de substancias de esta clase contra
infecciones parásitas y con composiciones antiparásitas que contie-
nen substancias de esta clase como ingredientes activos. Se relacio-
na además con nuevos 2-haloalquil imidazoles que sean útiles como
10 intermediarios en la síntesis de estos aminoalquil imidazoles, y
aminoalquil imidazoles substituidos.



Aunque se ha descrito diversos compuestos de nitroimidazol como productos útiles contra ciertas enfermedades parásitas, en particular contra la enfermedad histomoniasis de las aves de corral, y la infección protozoaria tricomoniasis, ha continuado la investigación para encontrar nuevos agentes más activos y menos tóxicos para el tratamiento de estas enfermedades.

La tricomoniasis es una enfermedad causada por el parásito protozoario Trichomonas vaginalis. T. vaginalis que infesta principalmente la vagina humana y es el agente etiológico de una forma muy molesta y prevalente de infestación vaginal que se conoce como vaginitis T. vaginalis. Las drogas hasta ahora comercialmente disponibles para tratar esta condición tienen ciertas limitaciones y desventajas. En particular, existe necesidad de una sustancia antitricomonal que sea eficaz cuando se la administra oralmente como así también bajo la forma de tópico.

La histomoniasis es una enfermedad de las aves de corral causada por el parásito protozoario Histomonas meleagridis. Esta enfermedad, que afecta a los pavos, se conoce también como espinilla o enterohepatitis del pavo. Representa un serio problema económico para la industria de la cría del pavo, puesto que se difunde rápidamente en las bandadas de pavos y la mortalidad puede llegar a ser tan alta como 80 %. Los compuestos ahora comercialmente disponibles para tratar la espinilla del pavo resultan útiles, pero ninguno de ellos ha demostrado ser enteramente satisfactorio. Entre las desventajas se encuentran el desarrollo de cepas resistentes del organismo infectante, y efectos secundarios indeseables cuando se les administra a las aves a los niveles necesarios para tratar la enfermedad.

Una de las finalidades de la presente invención es proveer una nueva clase de agentes antitricomonales y antihistomonales. Otra finalidad de la presente invención es proveer una nueva

311305

26 MAR



y mejor clase de nitroimidazoles que tienen un grado significativo de actividad antiprotozoaria. Otra finalidad es proveer 5-nitroimidazoles 1-substituidos que tienen un grupo α -aminoalquilo o α '-aminoalquilo substituido en la posición 2 del anillo de imidazol.

5 Otra y más específica finalidad es proveer 2-aminometil-5-nitroimidazoles y aminometil-5-nitroimidazoles 2-substituidos que tienen un radical alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o aciloxialquilo inferior en la posición 1 del anillo de imidazol. Otra finalidad de la presente invención es proveer métodos para producir estos 5-

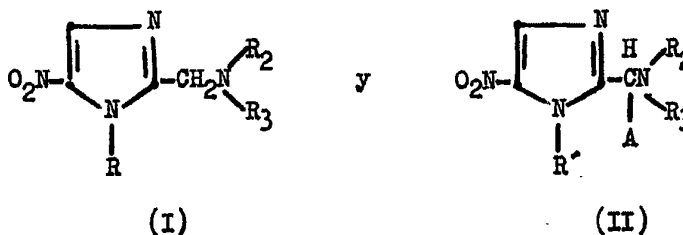
10 nitroimidazoles 1,2-disubstituidos. Otra finalidad es proveer nuevos 2-halometil-5-nitroimidazoles que tienen un radical alquilo inferior, hidroxialquilo inferior o aciloxialquilo inferior en la posición 1, siendo estos compuestos intermediarios clave para sintetizar dichos 2-aminometil imidazoles, y aminometil imidazoles 2-

15 substituidos. Otra finalidad es proveer composiciones antitricomonales y antihistomonales que contienen los compuestos imidazol de la presente invención como ingredientes activos. Otra finalidad es proveer métodos para tratar y / o impedir la tricomoniasis o histomoniasis por administración de los nuevos imidazoles de la

20 presente invención. Otras y más específicas finalidades resultarán evidentes a través de la siguiente descripción de la presente invención.

Se puede representar mediante la siguiente fórmula estructural los nuevos compuestos 2-aminoalquil-5-nitroimidazol 1-substituidos:

25



donde R representa un radical alquilo inferior, ejemplos del cual



son metilo, etilo, propilo, butilo y amilo, o un radical de la estructura $-(CH_2)_nOY$, donde n es un entero que tiene un valor de 2, 3 o 4, é Y es hidrógeno o un grupo acilo, tal como un radical alcoilo inferior, por ejemplo acetilo, propionilo, butircoilo o benzoilo. Y puede ser además un radical benzoilo substituido, tal como p-halo- ó p-nitro-benzoilo. En los compuestos preferidos de la presente invención, R es un radical metilo o 2-hidroxietilo. Cada una de R' y A en la Fórmula II precedente, representa alquilo inferior y de preferencia metilo. R' y A pueden ser iguales o diferentes.

En la posición 2 del anillo de imidazol de los compuestos de la presente invención está presente un grupo aminometilo o un grupo aminometilo substituido, según se indica en la Fórmula I. La posición 2 puede contener tambien un radical -aminoalquilo ó -aminoalquilo substituido de por lo menos 2 átomos de carbono, es decir los compuestos representados por la Fórmula II. En cada caso los compuestos finales de la presente invención tienen un grupo amino ó amino substituido ó un grupo alquilo en la posición 2.

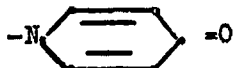
La mitad $-NR_2R_3$ en las precedentes fórmulas representa amino, alquilamino inferior ó dialquilamino inferior, tal como metilamino, dimetilamino, etilamino, isopropilamino, dibutilamino y dietilamino; arilamino tal como anilino, naftilamino, p-nitroanilino ó p-metilanilino; aralquilamino tal como benzoilamino; alquenilamino inferior, por ejemplo alilamino ó metalilamino, cicloalquilamino, ejemplos del cual son ciclopentilamino, ciclopropilamino y ciclohexilamino; acilamino, y particularmente alcooilamino inferior tal como acetilamino, propionilamino y butireilamino, ó benzoilamino. $-NR_2R_3$ representa tambien un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno en el cual el átomo de nitrógeno de $-NR_2R_3$ es parte del anillo heterocíclico, y R_2 y R_3 representan conjuntamente el resto del anillo. Por ejemplo, $-NR_2R_3$ representa radicales tales como l-morfolinilo, l-tiamorfolinilo, piperi-



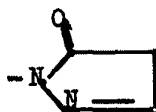
dilo, piperazinilo, imidazolilo, triazolilo, pirrilo, pirazolilo, pirrolidenilo, -piridenilo de la estructura



5 -piridonilo de la fórmula:



5-pirazolonilo de la fórmula:



10 y 2-imidazolono de la fórmula:



15 En todos los precedentes sistemas de anillo está unido un átomo de nitrógeno del anillo directamente al carbono en la posición 2 del 5-nitroimidazol. La precedente enumeración de anillos heterocíclicos apropiados en el significado de $-NR_2R_3$ debe interpretarse como ejemplo y no como una lista completa definitiva. Para preparar los compuestos de las Fórmulas I y II mediante el procedimiento aquí descrito, el reactivo que contiene nitrógeno deberá tener por lo menos un hidrógeno reactivo sobre el átomo de nitrógeno. Por ejemplo, un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno, tal como piridina, no reaccionará en el procedimiento de la presente invención, de manera que $-NR_2R_3$ no incluye 20 sustancias de esta clase.

25 Se encuentran tambien dentro del alcance de la presente invención las sales de adición de ácido de los 2-aminometil-5-nitroimidazoles 1-substituidos de las precedentes Fórmulas I y II.



Las sales preferidas son las sales de ácido mineral relativamente no tóxicas, tales como los clorhidratos, sulfatos y nitratos. Se puede preparar también sales de ácido orgánico, tales como el acetato, citrato, tartrato, oxalato y lo similar, de aquellos compuestos en los cuales el grupo $-NR_2R_3$ no es un sustituyente del tipo acilo. En algunos casos, puede resultar preferible emplear estos productos en la forma de sal más bien que en la forma de base libre al tratar las enfermedades parásitas mencionadas más arriba.

Se preparan los compuestos de la presente invención a partir de 2-hidroximetil-5-nitroimidazol 1-sustituido de acuerdo con un procedimiento que comprende en términos generales la reacción de dicho 2-hidroximetil imidazol con un agente halogenante para obtener un 2-halometil-5-nitroimidazol 1-sustituido, y la reacción de un halometil imidazol de esta clase con una amina para producir un aminometil-5-nitroimidazol 1-sustituido-2-sustituido. Se emplea este procedimiento para la preparación de la mayoría de los compuestos aminometilo (y -aminoalquilo) de la presente invención. Se prefiere algunas modificaciones, que serán descritas más adelante, en la segunda etapa de esta síntesis para la preparación del 2-aminometil-5-nitroimidazol 1-sustituido mismo (donde $-NR_2R_3$ en la fórmula precedente representa NH_2), y de los aralquilaminometil imidazoles tales como el 2-bencilaminometil-5-nitroimidazol 1-sustituido.

De acuerdo con la primera reacción de la presente invención, se pone íntimamente en contacto 1-alquilo inferior-2-(-hidroxi)-alquilo inferior-5-nitroimidazol ó 1-(aciloxialquil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con un agente halogenante para convertir al sustituyente 2-hidroximetilo a un radical 2-halometilo. Se prefiere formar ya sea el clorometil, bromometil o yodometil imidazol, tratando el material de partida con el agente halogenante apropiado. Cuando el material de partida contiene un grupo hidro-



xialquilo en la posición 1, se "bloquea" este grupo mediante acilación antes de la etapa de halogenación para impedir una reacción secundaria indeseada. Se logra esta convirtiendo la mitad hidroxialquilo a un derivado benzoilexilo o a un derivado alcancilexilo inferior por vía del tratamiento con un agente acilante. Esta reacción de halogenación y el subsiguiente tratamiento del 2-haloalquil-5-nitroimidazol 1-substituido con una amina, se lleva a cabo en la misma manera con compuestos tanto de la precedente Fórmula I como de la Fórmula II. Por razones de simplicidad, la siguiente descripción de estos procedimientos estará dirigida principalmente a la preparación de sustancias de la Fórmula I, aunque se comprenderá que es aplicable tanto a los haloalquil como aminoalquil imidazoles de la Fórmula II.

Los agentes de cloración apropiados que se pueden usar satisfactoriamente en esta reacción son el cloruro de tienilo, el cloruro de hidrógeno concentrado acuoso, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo y triclорuro de fósforo. Los agentes de bromación preferidos son el bromuro de hidrógeno concentrado acuoso, el bromuro de tienilo o el tribromuro de fósforo. Se emplea convenientemente yoduro de hidrógeno como agente halogenante para producir los compuestos 2-yodometilo. Este aspecto de la presente invención no se limita a estos agentes halogenantes particulares, y si así fuera conveniente se podrá usar otros agentes halogenantes equivalentes. Se produce la halogenación poniendo íntimamente en contacto el 2-hidroximetil-5-nitroimidazol 1-substituido y el agente halogenante en un medio de reacción apropiado. Por lo general se usa un exceso de agente halogenante, y cuando estos reactivos son líquidos y fácilmente separables al término de la reacción el agente halogenante en exceso mismo podrá servir como medio solvente. Esto resulta conveniente, por ejemplo, cuando se usa como reactivo el cloruro de tienilo. Sin embargo, se prefiere en gene-

311305



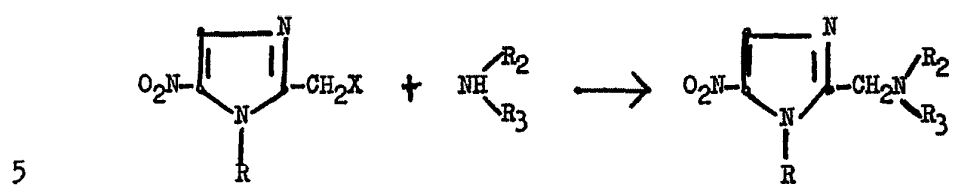
ral, llevar a cabo la reacción en un solvente orgánico que es inerte bajo las condiciones de reacción. Ejemplos de estos solventes son los hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y lo similar, cloroformo, dimetoxietano y cloruro de metileno. El tiempo y la temperatura de la reacción no son críticos y se puede llevar a cabo la halogenación a la temperatura ambiente o a temperatura elevada. Las temperaturas de reacción desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 75°C, proporcionan resultados satisfactorios y, bajo estas condiciones, la halogenación queda esencialmente completa en aproximadamente 15 min a 3 hr. Se forma el 2-halometil-5-nitroimidazol 1-substituido como una sal de adición de ácido, es decir como el clorhidrato ó bromhidrato. Las sales de adición de ácido de estos nitroimidazoles son considerablemente más altamente cristalinas que las bases libres, y por esta razón se prefiere aislar las sales. Se obtiene la base libre del imidazol tratando una solución acuosa de la sal con una base y extractando la base de imidazol resultante en un solvente orgánico tal como cloroformo. Si así fuera conveniente, se puede hidrolizar con ácido los 2-halometil-5-nitroimidazoles que tienen un radical 1-acilalquilo, a los correspondiente compuestos 1-hidroxialquilo aunque, según se mencionó más arriba, se prefiere llevar a cabo la reacción de la amina antes de la hidrólisis ácida.

Ejemplos representativos de 2-haloalquil-imidazoles previstos por la presente invención, son el 1-metil-2-bromometil-5-nitroimidazol, 1-etil-2-yodometil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(α -clorotil)-5-nitroimidazol, 1-(β -acetoxietil)-2-clorometil-5-nitroimidazol, 1-propil-2-clorometil-5-nitroimidazol, y 1-(γ -benzoyl-*exipil*)-2-bromometil-5-nitroimidazol.

Se convierte los compuestos de 2-halometil-5-nitroimidazol 1-substituido, obtenidos en la manera descrita más arriba, a



los correspondientes aminometil imidazoles 2-substituidos, por tratamiento con una amina primaria o secundaria:



10 En la precedente fórmula, X representa un halógeno que tiene un peso atómico mayor de 35, es decir cloro, yodo o bromo, R representa alquilo inferior ó (CH₂)_nOY donde n es 2 a 4, y Y es hidrógeno o acilo; y -NR₂R₃ está de acuerdo con lo definido más arriba, con la excepción de que por lo menos una de las R₂ y R₃ es distinta de hidrógeno. En una manera similar, se obtiene com-
puestos de la Fórmula II precedente, a partir del correspondiente 2-(-haloalquil)-imidazol.

15 Se lleva a cabo esta reacción poniendo intimamente en contacto el 2-(halometil-5-nitroimidazol con un exceso de una amina primaria o secundaria. Según resultará evidente para los entendidos en esta materia, el aminometil-5-nitroimidazol substituido particular, así producido, depende directamente de la amina empleada como reactivo. Se prefiere emplear un exceso molar de
20 amina primaria o secundaria para su reacción con el halometil imidazol. Para mejores resultados en este procedimiento se usa una relación molar de por lo menos 2:1 entre amina y alometil imidazol, y en muchos casos resultan deseables relaciones molares de hasta 15:1. Cuando se carga en la reacción el 2-halometil-5-ni-
25 troimidazol 1-substituido, como sal de adición de ácido en vez de la base libre, se requiere amina adicional para neutralizar la sal de ácido, y se aumenta apropiadamente la cantidad del reactivo amina.

30 Se lleva a cabo este procedimiento en un medio solvente apropiado. Se prefiere emplear un solvente orgánico que es no

311305



reactivo, ya sea con los reactivos halometil imidazol o amina.

Ejemplos de solventes apropiados son los hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno, dialquilo inferior amidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, un alcohol inferior, por ejemplo metanol, etanol ó isopropanol, un alcohol inferior acuoso, cloroformo, acetonitrilo o una cetona tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona. En aquellos casos en que el reactivo amina es líquido a la temperatura de reacción, un exceso de esta amina puede ser como medio solvente.

El tiempo de reacción y la temperatura no representan particularidades críticas del procedimiento, excepto en la medida en que sea conveniente, y preferible, que la temperatura sea una temperatura a la cual los reactivos son líquidos. En el caso de aminas de bajo punto de ebullición, tales como metilamina y dimetilamina, se lleva generalmente a cabo la reacción en frío. Sin embargo, con la mayoría de las aminas primarias y secundarias, se emplea temperaturas elevadas de hasta aproximadamente 150°C, puesto que aumenta así el régimen de reacción. La formación de los compuestos aminometil-5-nitroimidazol 1-substituido-2-substituido tiene lugar rápidamente, y en la mayoría de los casos la reacción queda substancialmente completa en 1/2 a 2 hr. aunque si así fuera conveniente se podrá utilizar tiempos más prolongados.

Se puede recuperar el imidazol resultante mediante técnicas que son conocidas para los entendidos en la materia. Cuando el producto es soluble en el medio de reacción, se puede separar por destilación el solvente y la amina en exceso no reaccionada, extractar el imidazol deseado en un solvente no acuoso apropiado tal como cloroformo o acetato de etilo, y luego recuperarlo en forma substancialmente pura mediante separación del solvente por destilación.

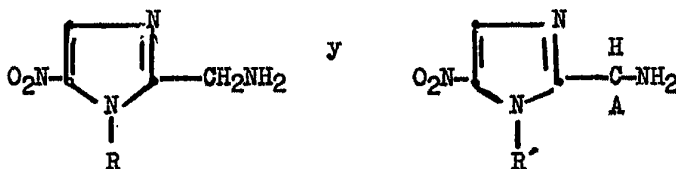
Ejemplos representativos de 2-(α -amino substituido)-



alquil-5-nitroimidazoles 1-substituidos, obtenidos en esta manera por reacción de un 2-(-haloalquil)-5-nitroimidazol 1-substituido con una amina primaria o secundaria, sea 1-metil-2-anilinoetil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-morfolinometil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-dietilaminometil-5-nitroimidazol, 1-etil-2-etil-aminometil-5-nitroimidazol, 1-propil-2-ciclohexilaminometil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-alilaminometil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(1-imidazolilmetil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(-etoxiatil)-aminometil-5-nitroimidazol, 1-(2-acetoxietil)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-
 5 etil)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(-morfolinometil)-5-nitroimidazol, N-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetil)-pirrolidona, N-(1-etil-5-nitro-2-imidazolilmetil)-piridona, N-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetil)-pirazolona, ácido N-(1-propil-5-nitro-2-imidazolilmetil)-kojica, N-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetil)-
 10 tiazolona, 1-(3-acetoxipropil)-2-metilaminometil-5-nitroimidazol, 1-(2-benzoiloxietil)-2-alilaminometil-5-nitroimidazol, 1-(2-acetoxietil)-2-(-anilinoetil)-5-nitroimidazol, y 1-metil-2-tiamorfolinometil-5-nitroimidazol.

Se hidroliza los 1-aciloxialquil-2-aminometil substituido-5-nitroimidazoles a los correspondientes 1-(hidroxialquil)-imidazoles por tratamiento con un ácido mineral diluido tal como ácido clorhídrico o sulfúrico.

La reacción de 2-halometil-5-nitroimidazol 1-substituido, con amoníaco no resulta satisfactoria. Por esta razón, se prepara
 25 los 2-aminoalquil-5-nitroimidazoles 1-substituidos de las fórmulas:



donde R, R' y A están de acuerdo con lo definido más arriba, a partir de los correspondientes 2-haloalquilimidazoles, haciendo reac-



cionar el 2-haloalquil-5-nitroimidazol 1-substituido con una ftalida de metal alcalino para producir 2-ftalimidoalquil-5-nitroimidazol 1-substituido, y tratando esta última substancia con hidrazina para formar el 2-aminoalquil-5-nitroimidazol 1-substituido.

5 La reacción del 2-haloimidazol con ftalimida de metal alcalino se lleva convenientemente a cabo en un medio solvente que es inerte bajo las condiciones de reacción. El sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y dimetilacetamida son ejemplos de solventes apropiados. Se obtiene buenos resultados poniendo intimamente en contacto los

10 reactivos en el solvente a temperaturas de aproximadamente 20 a 75°C durante hasta 2 hr. En la mayoría de los casos, se precipita directamente de la mezcla de reacción el producto deseado, tal como 1-metil-2-ftalimidometil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(-ftalimidoetil)-5-nitroimidazol, ó 1-(2-acetoxietil)-2-ftalimidometil)-5-

15 nitroimidazol. Se lleva convenientemente a cabo la subsiguiente reacción de hidrazina, poniendo intimamente un contacto el 2-ftalimidoalquil imidazol o hidrazina a temperaturas elevadas de 40 a 100°C. en un solvente no reactivo que disuelve a ambos reactivos. Ejemplos de buenos solventes son los alcoholes inferiores y la dimetilformamida acuosa. En la mayoría de los casos, se puede cristalizar directamente el producto deseado a partir del solvente de

20 reacción. Cuando esto no resulta satisfactorio, se separa el solvente y se purifica el imidazol mediante técnicas conocidas. En esta manera, se produce con buen rendimiento 1-metil-2-aminometil-5-

25 nitroimidazol, 1-etil-2-aminometil-5-nitroimidazol, 1-(2-acetoxietil)-2-aminometil-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietil)-2-aminometil-5-nitroimidazol y 1-metil-2-(-aminoetil)-5-nitroimidazol.

De preferencia se produce los compuestos de 2-araalquilaminometil-5-nitroimidazol 1-substituidos de la presente invención,

30 de acuerdo con un procedimiento diferente del descrito más arriba para los otros aminometilimidazoles 2-substituidos, puesto que las



aminas primarias, tales como bencilamina y bencilaminas nuclearmente substituidas, por reacci3n con los 2-halometil-5-nitroimidazoles, no proporcionan altos rendimientos de los 2-aralquilaminometil-5-nitroimidazoles. Se ha comprobado que se puede obtener 5 substancias de esta clase a partir de l-alquilo inferior-2-(-hidroxil -aralquilamino)-metil-5-nitroimidazol mediante un procedimiento que comprende la deshidrataci3n de este 3ltimo compuesto mediante gel de s3lice a l-alquilo inferior-2-aralquilaminometil-5-nitroimidazol, seguido por reducci3n de dicha 3ltima substancia 10 con un borohidruro de metal alcalino 3 otro agente reductor selectivo. Se obtiene as3 compuestos de l-alquilo inferior-2-aralquilaminometil-5-nitroimidazol, y se les puede aislar mediante procedimientos conocidos. Ejemplos de los 5-nitroimidazoles contemplados por la presente invenci3n y sintetizados en esta manera, son l-metil-2-bencilaminometil-5-nitroimidazol y l-etil-2-bencilaminometil-5-nitroimidazol, como as3 tambien compuestos de heteroalquilo tales como l-metil-2-piridilmetilaminometil-5-nitroimidazol y l-metil-2-tienilmetilaminometil-5-nitroimidazol. El anillo arom3tico del radical bencilo puede estar substituido con radicales tales como alquilo inferior, halo, nitro, alcoxilo y carboalcoxilo. 20

Los compuestos de 2-aminoalquil-5-nitroimidazol l-substituido y aminoalquil-5-nitroimidazol l-substituido-2-substituido, de las F3rmulas I y II precedentes, tienen un grado significativo de actividad antitricomonal y son por lo tanto 3tiles en el tratamiento de tricomoniasis, es decir vaginitis T.vaginalis. Cuando 25 se les emplea para tratar la enfermedad protozoaria tricomoniasis se les administra oralmente, uniformemente dispersados en un veh3culo portador farmac3uticamente aceptable, por lo general en tabletas, c3psulas, jarabes, soluciones y lo similar. Las tabletas o c3psulas que contienen aproximadamente 100 a 500 mg. de ingrediente antitricomonal activo, son bastante satisfactorias y se 30



las prepara mediante técnicas conocidas para los entendidos en la técnica farmacéutica. En consecuencia, estas formas de dosis contendrán los diluyentes, excipientes, agentes lubricantes, aglomerantes y extendedores normales que se utilizan comunmente para formular formas de dosis oral sólidas. Si así fuera conveniente, se puede suspender o disolver las drogas en vehículos líquidos proyectados para administración oral. Se las puede administrar tambien como tópico y, para esta finalidad, se las distribuye en formulaciones tópicas como cremas y jaleas. Más adelante se describe la actividad antitricomonal de compuestos representativos de la presente invención. Se expresa la actividad en función de la dosis eficaz en miligramos por kilogramo, según se determina mediante el método descrito en Cuokler, Kupferberg y Millman, "Chomotherapeutic and Tolerance Studios en Amino-nitro Thiazoles" Antibiotics and Chomotherapy, 10: 540-550, 1955, y representa la actividad in vivo en los ratones.

	<u>Compuestos</u>	<u>Actividad (mg/kg)</u>
	1-metil-2-morfolinometil-5-nitroimidazol	10
	1-metil-2-piperidinometil-5-nitroimidazol	33
20	1-metil-2-oclopentilaminometil-5-nitroimidazol	40
	1-metil-2-pirrolidinilmetil-5-nitroimidazol	10
	1-metil-2-metilaminometil-5-nitroimidazol	40

Los compuestos de la presente invención son tambien eficaces para controlar la entero-hepatitis en los pavos. Para esta finalidad se les administra a los pavos, mezclados con un elemento del alimento de los pavos, por ejemplo alimentos sólidos o el agua de bebida. Se obtiene un buen control de la enfermedad cuando se incorpora los compuestos de imidazol de la presente invención en una ración de alimentación para pavos a niveles de aproximadamente 0,003 a 0,1 % por peso, y de preferencia aproximadamente 0,0125 a 0,05 % por peso, del alimento. La concentración óptima dependerá



en gran medida de la edad de las aves, la severidad de la infección y el nitroimidazol particular empleado. Con estos niveles de alimentación se obtiene un buen control de la enfermedad sin esencialmente efectos secundarios indeseables o retardo del crecimiento de los pavos. Cuando se emplea el alimento para pavos o ración para pavos como vehículo portador para los compuestos de nitroimidazol, resulta deseable que la droga quede uniformemente mezclada a través de todo el alimento. Se logra esto preparando primeramente una premezcla o composición de suplemento del alimento, en que el ingrediente activo está presente en concentraciones de aproximadamente 1 a 40 % por peso y en que el portador o diluyente es un vehículo oralmente ingerible y no tóxico. Se prefiere que el portador sea de carácter nutritivo, ejemplos de los cuales son los granos secados de la destilación del maíz, salvado de trigo, acemite de trigo, harina de soya, residuos de fermentación y harina de maíz. Se mezcla entonces uniformemente estos suplementos o premezclas a través de toda la ración para pavos, mediante técnicas convencionales tales como trituración o molienda.

Una segunda vía de administración es el agua de bebida de los pavos. Se prefiere esta manera cuando los pavos están severamente infectados, puesto que las aves continuarán normalmente bebiendo después de haber dejado de comer alimento sólido. Para la vía del agua de bebida se utiliza niveles de dosis un poco más altas que en el caso del método de administración con el alimento sólido, resultando bastante satisfactorios los niveles de los compuestos de Nitroimidazol en el agua de bebida de aproximadamente 0,025 a 0,1 % por peso. Algunas de las amidas de la presente invención no son altamente solubles en el agua y, cuando se los usa, resulta deseable emplear agentes de suspensión emulsionantes, o producir una forma de la droga soluble en agua.

Se dará los siguientes ejemplos con fines ilustrativos



y no limitativos.

EJEMPLO I

1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol

En 100 ml de benceno sometido a reflujo se disuelve 1,0
5 g (0,0064 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol. A esta
solución caliente se le agrega 20 ml de cloruro de etienilo. Se
calienta la solución sobre un cono de vapor durante 20 min y luego
se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se inunda va-
rias veces con benceno el residuo de clorhidrato de 1-metil-2-clo-
10 rometil-5-nitroimidazol así obtenido, para eliminar los vestigios
de cloruro de tienilo (el clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-ni-
troimidazol preparado en esta manera es apropiado para fines sinté-
ticos, sin otra purificación). Se le purifica más todavía en la
siguiente manera. Se le disuelve en 25 ml de agua y se hace leve-
15 mente alcalina la solución (pH = 8-9) mediante hidróxido de sodio
diluido y se extracta con 3 x 100 ml de cloroformo. Se combina los
extractos clorofórmico, se los retrolava con agua y se los evapora
bajo presión reducida hasta sequedad de manera de obtener 1-metil-
2-clorometil-5-nitroimidazol substancialmente puro.

20 El 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol se caracteriza
como la sal de ácido p-toluen sulfónico. A una solución al 20 %
(p/p) del imidazol en cloroformo se agrega una solución de ácido
p-toluen sulfónico en exceso en éter. Se precipita la sal de áci-
do 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol p-toluen sulfónico y se la
25 recupera por filtración y se la seca hasta un material substancial-
mente puro, p.f. = 153-155 °C. Cuando se trata 1-etil-2-hidroxime-
til-5-nitroimidazol, 1-propil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 1-
butil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con cloruro de tienilo de
acuerdo con el precedente procedimiento, se obtiene 1-etil-2-clo-
30 metil-5-nitroimidazol, 1-propil-2-clorometil-5-nitroimidazol y 1-
butil-2-clorometil-5-nitroimidazol, respectivamente.



La reacción de los precedentes compuestos de 1-alquilo inferior-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con bromuro de tienilo en vez de cloruro de tienilo, o con bromuro de hidrógeno concentrado acuoso, proporciona los correspondientes 1-alquilo inferior-2-bromometil-5-nitroimidazoles.

EJEMPLO II

1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol

En un frasco de fondo redondo de 250 ml se dispone 3,10 g de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol cristalino puro, y a través de un periodo de 2 min se agrega 20 ml de cloruro de tienilo. Se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Se separa entonces por evaporación, bajo presión reducida, el cloruro de tienilo en exceso y se separa cualquier cloruro de tienilo residual inundando el residuo con 50 ml de benceno. Bajo presión reducida se seca el 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol cristalino sólido así obtenido (4,2 g) para eliminar los vestigios de cloruro de tienilo.

EJEMPLO III

1-metil-2-piperidinometil-5-nitroimidazol.

Se convierte 500 mg de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol al correspondiente compuesto 2-clorometilado mediante el método del Ejemplo I. Se disuelve el clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol resultante en 100 ml de benceno y se trata la solución resultante con 1,5 ml de piperidina. Se calienta la mezcla a 50 °C durante 15 min y se la evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. Se diluye el aceite resultante con 10 ml de agua y se le hace alcalino a pH = 10 mediante hidróxido de sodio. Se extracta la solución acuosa resultante mediante 3 x 50 ml de cloroformo. Se combina los extractos clorofórmicos y se los evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 5 ml de cloroformo y se le cromatografía sobre 15 g de



alúmina. Se eluye la alúmina con cloroformo y se concentra hasta sequedad los eluatos clorofórmicos de manera de obtener 1-metil-2-piperidinometil-5-nitroimidazol. Se recristaliza el producto a partir de acetona-éter para obtener un material que tiene p.f. = 83-85 °C.

La reacción de piperidina con 1-etil-2-bromometil-5-nitroimidazol, de acuerdo con el precedente procedimiento, proporciona 1-etil-2-piperidinometil-5-nitroimidazol.

Cuando se emplea morfolina, pirrolidina y N-metilpiperazina, en lugar de piperidina en la precedente reacción, se forma los correspondientes compuestos aminometilados:

A partir de morfolina, 1-metil-2-morfolinometil-5-nitroimidazol, p.f. = 116-117 °C.

A partir de pirrolidina, 1-metil-2-pirrolidinometil-5-nitroimidazol, p.f. 64-65 °C; y

A partir de N-metilpiperazina, 1-metil-2-N'-metilpiperazinometil-5-nitroimidazol, p.f. = 94-96 °C.

EJEMPLO IV

1-metil-2-dimetilaminometil-5-nitroimidazol.

A) Se convierte 500 mg de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol a 627 mg de clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol mediante el método del Ejemplo I.

Se disuelve este clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol en 200 ml de 1,2 dimetoxietano y se enfría aproximadamente a -40 °C en un baño de hielo seco. Con agitación se agrega 10 ml de dimetilamina líquida y se deja entonces calentar la solución resultante hasta la temperatura ambiente.

Se separa entonces el solvente por evaporación bajo presión reducida y se disuelve el residuo en 20 ml de agua. Se hace alcalina la solución (pH = 10) mediante hidróxido de sodio 2,5 N. Se extracta la solución alcalina acuosa mediante 3 X 50 ml de clo-



roformo, y se seca los extractos clorofórmicos combinados sobre sulfato de sodio, se los filtra y se los concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

5 En un volumen mínimo de éter se disuelve el 1-metil-2-dimetilaminometil-5-nitroimidazol así obtenido, y se le filtra. Con agitación se agrega 600 mg de ácido p-toluen sulfónico en un volumen mínimo de éter. Se precipita la sal de ácido p-toluen sulfónico de 1-metil-2-dimetilaminometil-5-nitroimidazol y se la recupera por filtración (671 mg). Se la recrystaliza a partir de metanol-éter de manera de obtener un material substancialmente puro, p. f. = 188-189 °C.

15 B) Cuando se emplea monometilamina líquida en el método precedente en lugar de dimetilamina líquida, se obtiene 1-metil-2-metilaminometil-5-nitroimidazol. Su sal de ácido p-toluen sulfónico tiene p.f. = 198-200 °C.

La reacción de 630 mg de 1-propil-2-clorometil-5-nitroimidazol con 10 ml de dietilamina de acuerdo con el procedimiento precedente, proporciona 1-propil-2-dietilaminometil-5-nitroimidazol.

EJEMPLO V

20 1-metil-2-ftalimidometil-5-nitroimidazol.

A) Se convierte 2,2 g de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol a 1,76 g de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol, en la manera descrita más arriba.

25 Se disuelve entonces el compuesto clorometilado en 10 ml de sulfóxido de dimetilo y se agita la solución a la temperatura ambiente mientras se agrega 3,5 g de ftalimida potásica. Se agita la mezcla durante otras 1 1/2 hr a la temperatura ambiente y luego durante 30 min a 60 °C.

30 Se diluye la mezcla de reacción hasta 150 ml mediante agua y se la enfría en un baño de hielo. Se cristaliza 1-metil-2-ftalimidometil-5-nitroimidazol y se le recupera por filtración.



Se le lava bien con agua y se le recrystaliza a partir de acetona-hexano, p.f. = 180-184 °C.

B) 1-metil-2-aminometil-5-nitroimidazol

En 100 ml de metanol caliente se disuelve 200 mg de 1-
5 metil-2-ftalimidometil-5-nitroimidazol. Se enfría la solución hasta la temperatura ambiente y se agrega 10 ml de hidrato de hidrazina. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 hr y se la evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. Se suspende el sólido cristalino resultante en 50 ml de
10 ácido clorhídrico 2,5 N y se le agita a 50 °C durante 30 min. Se neutraliza la solución con hidróxido de sodio 12 N y se la extrae con cinco porciones de 100 ml de cloroformo. Se combina los extractos clorofórmicos, se los seca sobre sulfato de magnesio y se los evapora hasta sequedad bajo presión reducida de manera de ob-
15 tener 1-metil-2-aminometil-5-nitroimidazol bajo la forma de un aceite. Se disuelve este aceite en 5 ml de cloroformo y se agrega a la solución clorofórmica 350 mg de ácido p-toluen sulfónico en éter. Se precipita la sal de ácido p-toluen sulfónico de 1-metil-2-amino-
20 metil-5-nitroimidazol y se la recupera mediante filtración. Se la recrystaliza a partir de metanol de manera de obtener un material substancialmente puro, p.f. = 231-234 °C.

EJEMPLO VI

1-metil-2-aminometil-5-nitroimidazol

En 50 ml de metanol sometido a reflujo se disuelve 286
25 mg de 1-metil-2-ftalimidometil-5-nitroimidazol. Se agrega 0,25 ml de hidrato de hidrazina y se somete la solución a reflujo durante 3 hr. Se la concentra entonces hasta 15 ml y se la deja enfriar. Se separa por filtración el material cristalino así separado y se le lava mediante dos porciones de 15 ml cada una de metanol frío.
30 Se combina el filtrado con los lavados metanólicos y se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Se disuelve el residuo, así



obtenido, en 10 ml de hidróxido de sodio 1,25 N. Se extracta la so-
lución alcalina acuosa mediante 10 porciones de 20 ml cada una de
cloroformo. Se combina los extractos clorofórmicos y se las eva-
pora hasta sequedad, bajo presión reducida, de manera de obtener
5 1-metil-2-aminometil-5-nitroimidazol.

Se disuelve este producto en 5 ml de cloroformo y se
agrega 350 mg de ácido p-toluen sulfónico en una cantidad mínima
de éter. Se precipita la sal de ácido p-toluen sulfónico de 1-metil-
2-aminometil-5-nitroimidazol y se la recoge por filtración. Des-
10 púes de recristalización a partir de metanol-éter tiene p.f. =
231-234 °C.

EJEMPLO VII

1-metil-2-anilinometil-5-nitroimidazol

En 50 ml de benceno se disuelve 1,51 g (8,6 milimoles)
15 de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol. Se agrega entonces con
agitación 5,0 ml de anilina y se deja reposar la solución a la tem-
peratura ambiente durante 1/2 hr. Se calienta la solución a refliu-
jo sobre cono de vapor, y se evapora hasta sequedad bajo presión
reducida. Se disuelve el residuo resultante en 20 ml de hidróxido
20 de sodio 1,25 N y se extracta con 3 X 15 ml de cloroformo. Se com-
bina los extractos clorofórmicos, se les filtra, se les seca y se
les evapora bajo presión reducida hasta sequedad.

En 50 ml de cloroformo-éter 1:1 se disuelve el 1-metil-
2-anilinometil-5-nitroimidazol sólido así obtenido, y se trata la
25 solución con una pequeña cantidad de carbón vegetal activado. Se
filtra la solución, se la evapora hasta un volumen de aproxima-
damente 10 ml y se la tritura con hexano. Se enfría el frasco en ba-
ño de hielo para completar la cristalización de 1-metil-2-anilino-
metil-5-nitroimidazol.

30 La recristalización a partir de isopropanol-éter propor-
ciona 1-metil-2-anilinometil-5-nitroimidazol puro (1,95 g), p.f.

3 1 1 3 0 5

2 6



- 161-162 °C.

EJEMPLO VIII

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo VII, usando cantidades molares equivalentes, de N-metilpiperazina y ciclo-
5 pentilamina en lugar de anilina, se obtiene respectivamente:

1-metil-2-N'-piperazinometil-5-nitroimidazol, p.f. = 94
-96 °C, y 1-metil-2-ciclopentilaminometil-5-nitroimidazol. Es un
sólido de bajo punto de fusión y se caracteriza como su sal de
ácido p-toluen sulfónico, p.f. = 222-225 °C.

10

EJEMPLO IX

1-metil-2-[4-(2-cetopiperazinil)-metil]-5-nitroimidazol

A una solución de 4,0 g (0,019 mol) de clorhidrato de
1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol en 20 ml de agua se agrega,
con agitación, 4,0 (0,029 mol) de clorhidrato de 2-cetopiperazina
15 disuelto en 50 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso. Se agi-
ta la solución resultante durante 2 hr a la temperatura ambiente
y luego durante 15 min a 50 °C.

Se enfría la solución y se la extracta con 4 porciones
de 300 ml cada una de n-butanol, Se combina los extractos n-buta-
20 nólicos y se los evapora hasta sequedad bajo presión reducida. En
500 ml de acetona a reflujo se disuelve el residuo cristalino de
1-metil-2-[4-(2-cetopiperazinil)-metil]-5-nitrimidazol, y se fil-
tra. Se separa entonces por destilación la acetona bajo presión
reducida de manera que queda 3,55 g de 1-metil-2-[4-(2-cetopipera-
25 zinil)-metil]-5-nitroimidazol cristalino.

La recristalización a partir de isopropanol proporcio-
na 2,97 g de 1-metil-2-[4-(2-cetopiperazinil)-metil]-5-nitroimi-
dazol puro, p.f. = 187-188 °C.

EJEMPLO X

30

1-(β-hidroxietil)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol.

En 50 ml de benceno se disuelve 0,8 g (3,5 milimoles)



de 1-(β -acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol. Se calienta la solución a reflujo y se agrega 20 ml de cloruro de tienilo. Se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 5 min y luego se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Se inunda con benceno el residuo así obtenido y luego se le seca bajo presión reducida de manera de eliminar cualquier cloruro de tienilo residual. El clorhidrato de 1-(β -acetoxietil)-2-clorometil-5-nitroimidazol resultante es una substancia higroscópica cristalina blanca.

En un volumen mínimo de benceno se disuelve el clorhidrato de 1-(β -acetoxietil)-2-clorometil-5-nitroimidazol. Se agrega 5,0 ml de morfolina y se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 45 min. Se concentra entonces la mezcla de reacción hasta sequedad bajo presión reducida y se disuelve el residuo en 20 ml de agua. Se hace fuertemente alcalina la solución acuosa (hasta pH = 10) mediante NaOH acuoso y se extrae con 3 porciones de 100 ml cada una de cloroformo. Se combina los extractos cloroformicos, se les filtra, y se los seca y finalmente se les evapora hasta sequedad bajo presión reducida.

El 1-(β -acetoxietil)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol (687 mg), así obtenido, es un aceite que contiene pequeñas cantidades de acetil morfolina y 1-(β -hidroxietil)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol. Se le disuelve en 10 ml de etanol y 10 ml de ácido clorhídrico 4 N y se somete la solución a reflujo durante 1/2 hr. Se la evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 10 ml de agua y se le neutraliza mediante hidróxido de sodio. Se extrae la solución acuosa con tres porciones de 50 ml cada una de acetato de etilo. Se combina los extractos de acetato de etilo, se les retrolava con agua y se los evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Se cristaliza el aceite residual a partir de benceno-hexano de manera de obtener 1-(β -hidroxietil)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol. La recrista-



lización a partir de benceno-hexano proporciona un material substancialmente puro, p.f. = 121-122 °C.

5 Se obtiene convenientemente el 1-(β -acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, utilizado como material de partida para este experimento, mediante un procedimiento que no forma parte de la presente invención, y que consiste en lo siguiente.

10 En un tubo de vidrio se dispone 1,4 g de 1-(β -acetoxietil)-5-nitroimidazol, 1,05 g de paraformaldehído y 5 ml de sulfóxido de dimetilo. Se cierra herméticamente el tubo y se le calienta a 110 °C durante 24 hr. Se separa entonces la mezcla y se la concentra hasta sequedad, bajo presión reducida. Se extrae el residuo con 5 ml de hexano caliente. Se disuelve el material, insoluble en hexano, en aproximadamente 10 ml de benceno. Se concentra la solución bencénica hasta un volumen de aproximadamente 5 ml
15 y se agrega lentamente hexano para inducir la cristalización de 1-(β -acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol. Se recupera por filtración el producto así obtenido y se le seca al aire, p.f. = 88-90 °C, rendimiento 81 % del teórico.

20 Se obtiene 1-(β -hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol repitiendo el precedente experimento y usando, como material de partida, 1-(β -hidroxietil)-5-nitroimidazol.

25 En una manera similar se obtiene otros 1-(CH₂)_nOAc-2-hidroximetil-5-nitroimidazoles, donde n es 2, 3 ó 4, y Ac es alcóilo inferior, por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, o benzoilo, a partir de los correspondientes 1-(CH₂)_nOAc-5-nitroimidazoles.

EJEMPLO XI

1-metil-2-bencilaminometil-5-nitroimidazol

30 En 2,5 ml de cloroformo se disuelve 0,7 g (2,7 milimoles) de 1-metil-2-(β -hidroxi- β -bencilamino)-metil-5-nitroimidazol. Se cromatografía rápidamente esta solución sobre 20 g de gel de



sílice en una columna gruesa corta. Se eluye la comuna con éter. Se evapora bajo presión reducida eluatos etéreos y se almacena a 0-5 °C el residuo de 1-metil-2-benciliminometil-5-nitroimidazol hasta justamente antes del uso.

5 Se disuelve entonces el 1-metil-2-benciliminometil-5-nitroimidazol en 50 ml de isopropanol metanol al 50 % y se enfría la solución a 0-5 °C. Con agitación se agrega 0,150 g de borohidruro de sodio, se agita la mezcla y se la deja calentar hasta la temperatura ambiente a través de un periodo de 30 min. Se acidifica entonces la solución hasta pH = 5 mediante ácido clorhídrico y se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 50 ml de hidróxido de sodio 1,25 N, y se extrae con 3 porciones de 100 ml cada una de cloroformo.

15 Se combina los extractos clorofórmicos, se les filtra, se les seca y se les evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Se disuelve el residuo en hexano caliente y se le trata, mientras está caliente, con una pequeña cantidad de carbón vegetal decolorante. Se separa por filtración el carbón vegetal y se evapora la solución hexánica, sobre cono de vapor, hasta que se vuelve nebulosa. Se enfría entonces la solución. Cristaliza el 1-metil-2-bencilaminometil-5-nitroimidazol, al cual se recupera por filtración.

20 La recrystalización a partir de isopropanol-hexano proporciona un material puro, p.f. = 73-75 °C.

25 En 5 ml de benceno y durante 2 hr se somete conjuntamente a reflujo 157 mg de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 348 mg de bióxido de manganeso activado. Al término de dicho tiempo se separa el bióxido de manganeso por centrifugación y se lava con benceno caliente. Se agrega la solución de reacción y los lavados bencénicos a un volumen igual de éter y se hace pasar la solución a través de 1 g de alúmina lavada con ácido. Se concentra 30 el eluato bajo presión reducida hasta sequedad de manera de quedar



un residuo que consiste en 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol cristalino, p.f. = 95-98 °C.

En 50 ml de benceno se disuelve 0,5 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol, se enfría la solución y se la agita a 15°C
5 Se agrega 0,5 ml de bencilamina y se continúa la agitación durante aproximadamente 15 min entre 15 y 20 °C. Se separa por filtración el producto cristalino resultante, se le lava con hexano y se le reconstituye a la temperatura ambiente a partir de cloroformo mediante el agregado de éter de petróleo. Los cristales de 1-metil-
10 2-(α -hidroxi- α -bencilamino)-metil-5-nitroimidazol, así obtenidos, funden con descomposición entre 66 y 80 °C.

EJEMPLO XII

Durante aproximadamente 15 min se calienta 10 g de 1-bencil-2-hidroximetilimidazol con 10 ml de cloruro de tienilo. Se
15 enfría entonces la mezcla de reacción y se diluye la suspensión cristalina resultante con aproximadamente 10 ml de éter. Se recupera por filtración el clorhidrato de 1-bencil-2-clorometilimidazol cristalino y se le lava con éter. Se le seca al aire y se trata 5 g del producto con 100 ml de amoníaco líquido durante 24 hr
20 en un recipiente a presión a la temperatura ambiente. Se deja entonces evaporar el amoníaco en exceso y se extrae el producto residual con 3 X 30 ml de acetato de etilo. Se combina los extractos de solvente y se los concentra bajo presión reducida hasta un aceite al cual se disuelve en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado.
25 Se evapora la solución ácida hasta sequedad bajo presión reducida y se reconstituye a partir de etanol-éter al residuo cristalino de diclorhidrato de 1-bencil-2-aminometilimidazol de manera de obtener un material substancialmente puro, p.f. = 174-177 °C.

Se disuelve 6,4 g de diclorhidrato de 1-bencil-2-aminometilimidazol en un volumen mínimo de agua y se mezcla entonces
30 con 19 ml de hidróxido de sodio 2,5 N. Se extrae la mezcla re-



s ultante con 3 x 10 ml de cloroformo y se seca los extractos cloro-
fórmicos combinados sobre sulfato de magnesio y se los evapora
luego hasta sequedad de manera de obtener 1-bencil-2-aminometilimi-
dazol. Se disuelve este producto en aproximadamente 40 ml de amo-
5 níaco líquido y se trata la solución resultante con 1,6 g de sodio
metálico. Se agita la mezcla durante 10 min y luego se agrega por
porciones un total de 5,8 g de cloruro de amonio sólido. Se deja
evaporar el amoníaco y se disuelve el producto residual en 40 ml
de hidróxido de sodio 2,5 N. Se agrega 80 ml de tetrahidrofurano
10 y se enfría la mezcla en un baño de hielo. Se agita la mezcla fría
resultante y se la trata por gotas con 20 ml de anhídrido ácido.
Se agrega entonces por gotas hidróxido de sodio 2,5 N hasta que
la mezcla es básica. Se extracta entonces la masa de reacción con
3 x 50 ml de n-butanol y se evapora hasta sequedad los extractos
15 butanólicos combinados. Se extracta el residuo así obtenido con
acetona caliente y se evapora entonces los extractos acetónicos
hasta sequedad de manera de obtener 2-acetamidometilimidazol cris-
talino. La recristalización a partir de acetona-éter proporciona
un material substancialmente puro, p.f. = 183-188 °C.

20 Se disuelve 4 g del precedente producto en 20 ml de
ácido nítrico concentrado frío y se trata la solución por gotas
con enfriamiento mediante 20 ml de ácido sulfúrico concentrado
frío. Se calienta la mezcla resultante a 120 °C durante 1 hr y
luego se la enfría y se la vierte sobre 50 g de hielo. Se hace
25 entonces básica la mezcla mediante carbonato de potasio, se la
extracta con 30 ml de m-butanol, se la neutraliza con ácido clor-
hídrico diluido y luego se extracta con un volumen igual de buta-
nol. Se combina los extractos butanólicos y se los concentra has-
ta sequedad bajo presión reducida. Se extracta el residuo, así ob-
30 tenido, mediante 2 x 250 ml de acetona. Se concentra hasta un
aceite los extractos acetónicos. Se tritura este aceite con 12 ml



de acetona y se purifica el 2-acetamido metil-4-(ó 5)-nitroimidazol cristalino resultante, mediante recrystalización a partir de metanol de manera de obtener un material substancialmente puro.

5 A 100 °C se calienta 100 mg de este último producto con 0,06 ml de sulfato de dimetilo durante 70 min. Se enfría entonces la mezcla de reacción y se le agrega aproximadamente 1 cm³ de agua. Se la hace entonces básica mediante hidróxido de sodio diluido y se la extracta con 3 x 3 ml de cloroformo. Se seca los extractos clorofórmicos sobre sulfato de sodio y se los evapora hasta sequedad bajo presión reducida de manera de obtener un residuo
10 cristalino de 1-metil-2-acetamidometil-5-nitroimidazol. La recrystalización a partir de acetona-éter proporciona un material substancialmente puro, p.f. = 131-132 °C.

EJEMPLO XIII

15 1-metil-2-(4-hidroxipiperidil)-metil-5-nitroimidazol

A una solución de 5,13 g de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol en 100 ml de metanol se agrega, con agitación, 10 g de bicarbonato de sodio seguido por una solución de 3,5 g de 4-hidroxipiperidina en 100 ml de metanol. Se agita la mezcla de reacción
20 a la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 hr y se la evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. Se agrega al residuo 100 ml de agua y se extracta la mezcla resultante con 5 porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se retrolava cada extracto de acetato de etilo con 50 ml de agua. Se combina entonces
25 las soluciones de acetato de etilo y se las evapora hasta sequedad bajo presión reducida de manera de quedar 5,7 g de un residuo de 1-metil-2-(4-hidroxipiperidil)-metil-5-nitroimidazol. Se disuelve este producto en aproximadamente 20 ml de isopropanol caliente, se filtra la mezcla y se concentra el filtrado hasta un volumen
30 de 10 ml. Se enfría esta solución, con lo cual cristaliza 1-metil-2-(4-hidroxipiperidil)-metil-5-nitroimidazol. Se recupera el pro-



ducto por filtración y se le seca de manera de obtener 4,1 g,
p.f. = 139-146 °C.

Se obtiene el mismo producto haciendo reaccionar una
cantidad equimolar de 1-metil-2-bromometil-5-nitroimidazol (en vez
5 del clorometilimidazol) con 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el
precedente procedimiento.

EJEMPLO XIV

1-metil-2-alilamino-5-nitroimidazol

En 10 ml de benceno se disuelve 475 mg de 1-metil-2-
10 clorometil-5-nitroimidazol. Se agrega 1 ml de alilamina a la so-
lución bencénica y se calienta la mezcla a la temperatura de re-
flujo durante 5 min. Se la evapora entonces bajo presión reducida
hasta un aceite y se disuelve el aceite en 10 ml de bicarbonato de
potasio acuoso saturado. Se extracta la solución con tres por-
15 ciones de 25 ml de cloroformo. Se combina los extractos clorofór-
micos, se los retrolava con 10 ml de agua, se los seca sobre sul-
fato de magnesio y luego se los evapora bajo presión reducida has-
ta un aceite. Se disuelve el residuo de 1-metil-2-alilamino-5-ni-
troimidazol en 5 ml de cloroformo y se agrega a esta solución 500
20 mg de ácido p-toluen sulfónico en 12,5 ml de cloroformo. Se sepa-
ra por filtración el producto cristalino blanco que se forma, y se
recristaliza a partir de metanol para obtener sal de ácido p-toluen
sulfónico de 1-metil-2-alilamino-5-nitroimidazol substancialmente
puro, p.f. = 193-196°C. Cuando se emplea 1-etil-2-clorometil-5-ni-
25 troimidazol en el precedente experimento, en vez de 1-metil-2-clo-
rometil-5-nitroimidazol, se obtiene la sal de ácido p-toluen sul-
fónico de 1-etil-2-alilamino-5-nitroimidazol.

EJEMPLO XV

1-metil-2-(1'-imidazolil)-metil-5-nitroimidazol

30 A 1,01 g de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol se
agrega 5 g de imidazol, se calienta la mezcla y se la agita hasta

- 30 3 1 1 3 0 5



que se funde el imidazol. Se calienta entonces a 140 °C, con agita-
ción y durante 20 min, y al término de éste tiempo se cierte en 100
ml de agua. A la solución resultante se le agrega 3,5 g de bicar-
bonato de sodio y se extracta entonces la mezcla completa con cinco
5 porciones de 200 ml de acetato de etilo. Se retrolava separadamen-
te los extractos de acetato de etilo mediante 50 ml de agua y luego
se los combina y se los seca sobre sulfato de sodio. Se separa por
filtración el sulfato de sodio y se trata la solución de acetato de
etilo a la temperatura ambiente con 1 g de carbón vegetal decolo-
10 rante. Se separa entonces por filtración el carbón vegetal y se
evapora el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida de manera
de obtener 850 mg de 1-metil-2-(1'-imidazolil)-metil-5-nitroimida-
zol. Se disuelve este producto en 15 ml de isopropanol y se concen-
tra la solución hasta un volumen de aproximadamente 3 ml. Se le
15 filtra entonces y se enfría el filtrado, con lo cual cristaliza 1-
metil-2-(1'-imidazolil)-metil-5-nitroimidazol. Se recrystaliza el
producto a partir de isopropanol para obtener un material substan-
cialmente puro, p.f. = 99-101 °C.

EJEMPLO XVI

20 1-metil-2-morfolinometil-5-nitroimidazol

A 15,6 g de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en
un frasco de 500 ml se agrega, 50 ml de cloruro de tienilo a tra-
vés de un periodo de 3 min. Se calienta la mezcla hasta 50 °C du-
rante 30 min y, al término de este tiempo, se evapora bajo presión
25 reducida el cloruro de tienilo en exceso. Se inunda el residuo con
50 ml de benceno. Se le enfría entonces aproximadamente hasta la
temperatura ambiente y se agrega 100 ml de agua. Se hace alcalina
la mezcla mediante hidróxido de sodio 2,5 N y se extracta la solu-
ción alcalina acuosa con cinco porciones de 150 ml de cloroformo.
30 Se retrolava cada extracto cloroformico con 50 ml de agua. Se com-
bina entonces los extractos cloroformicos y se los evapora hasta



sequedad bajo presión reducida de manera de obtener 17,3 g de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol. Se disuelve este producto en 500 ml de benceno y se agrega una solución de 40 ml de morfolina en 100 ml de benceno. Se agita la mezola a la temperatura ambiente durante 1 hr y se la calienta entonces hasta 75 °C durante aproximadamente 5 min. Se la evapora entonces bajo presión reducida hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 150 ml de agua y se agrega 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de potasio. Se extrae la solución resultante con 5 porciones de cloroformo de 200 ml, se lava cada extracto clorofórmico con 100 ml de agua y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtiene así 1-metil-2-morfolinometil-5-nitroimidazol, que, por recristalización a partir de cloroformo, proporciona 20 g de material substancialmente puro, p.f. = 118-119 °C.

15

EJEMPLO XVII

N'-carbamil-1-metil-2-aminometil-5-nitroimidazol

A 463 g de 1-metil-2-aminometil-5-nitroimidazol en 5 ml de etanol se agrega 325 ml de nitrourea en 5 ml de etanol acuoso al 50 %. Se calienta suavemente la mezcla sobre baño de vapor durante 1 hr y se la evapora entonces hasta sequedad sobre baño de vapor en atmósfera de nitrógeno. Se disuelve el producto residual en 2 ml de metanol. Se le cromatografía sobre 25 g de gel de sílico preparado en hexano. Se lava sucesivamente la columna con 200 ml de cloroformo, 50 ml de cloroformo que contiene 5 % por volumen de metanol, 50 ml de cloroformo que contiene 10 % por volumen de metanol, y 85 ml de cloroformo que contiene 20 % por volumen de metanol. Se recoge el eluato de cloroformo-20 % de metanol y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida de manera de obtener un residuo de N'-carbamil-1-metil-2-aminometil-5-nitroimidazol. Por recristalización a partir de isopropanol el producto (340 mg) tiene p. f. = 165-170 °C.



EJEMPLO XVIII

N-(1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetil)- γ -piridona.

En 10 ml de dimetilformamida se disuelve 2,0 g de l-
metil-2-clorometil-5-nitroimidazol, y se agrega esta solución, a
5 través de un periodo de 10 min, a una solución de 1,10 g de γ -pi-
ridona en 10 ml de dimetilformamida previamente tratada con 535
mg de hidruro de sodio al 52 % en aceite. Se agita la mezcla a la
temperatura ambiente durante 2 hr y se la diluye entonces con 80
ml de agua. Se extracta la mezcla con 3 porciones de 50 ml de clo-
10 ruro de metileno. Se combina los extractos de cloruro de metileno
se los seca sobre Na_2SO_4 y se los evapora hasta sequedad bajo
presión reducida de manera de quedar un residuo de N-(1-metil-5-
nitro-2-imidazolilmetil)- γ -piridona cruda. Se purifica el produ-
to por recristalización a partir de isopropanol.

15 EJEMPLO XIX

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo XVI,
usando tiamorfolina en lugar de morfolina, se obtiene l-metil-2-
tiamorfolinometil-5-nitroimidazol.

En una manera similar, cuando se hace reaccionar l-me-
20 til-2-(α -hidroxietil)-5-nitroimidazol con cloruro de tienilo me-
diante el procedimiento del Ejemplo I, se produce l-metil-2-(α -
cloretil)-5-nitroimidazol. Por tratamiento de estas substancia con
un exceso molar de morfolina bajo las condiciones de reacción del
Ejemplo XVI, se produce l-metil-2-(α -morfolinoetil)-5-nitroimida-
25 zol.

Además de lo descrito en el Ejemplo X, se prepara en
la siguiente manera los materiales de partida usados para poner
en práctica estos procedimientos y producir los compuestos de la
presente invención.

30 a) l-alquilo inferior-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

En 200 ml de anhídrido acético se disuelve 83,0 g



(0,864 mol) de 2-hidroximetil imidazol. Se deja reposar la solución durante la noche a la temperatura ambiente. Cristaliza la sal de acetato de 2-acetoximetil imidazol. Se enloda bien con éter el sólido cristalino, se le filtra y se lava los cristales con éter hasta que ya no es detectable el olor de ácido acético. La sal de ácido acético de 2-acetoximetil imidazol tiene p.f. = 80 °C. Se disuelve la sal de ácido acético de 2-acetoximetil imidazol en bicarbonato de sodio al 10 % y se extrae con acetato de etilo el 2-acetoximetil imidazol. La evaporación de los extractos de acetato de etilo, bajo presión reducida, y la recristalización del residuo a partir de acetato de etilo, proporciona 2-acetoximetil imidazol, p.f. = 82-85 °C.

En pequeñas cantidades se agrega 176,6 g (0,882 mol) de sal de ácido acético de 2-acetoximetil imidazol a 165 ml de ácido nítrico fumante frío al 90 %. Se agrega lentamente esta solución, bajo agitación y enfriamiento, a 150 ml de ácido nítrico fumante frío al 90 % que contiene 90,1 g de BF₃ gaseoso. Sobre el cono de vapor se calienta la mezcla de reacción durante 5 hr.

Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción sobre hielo y se la neutraliza con hidróxido de sodio. Se extrae entonces la solución resultante con acetato de etilo, y se evapora hasta sequedad, bajo presión reducida, los extractos de acetato de etilo. Se somete el residuo a reflujo durante 1 hr en una solución de 100 ml de hidróxido de sodio 2,5 N y 100 ml de metanol. Se neutraliza entonces la solución con ácido clorhídrico y se la extrae con acetato de etilo. Se evapora los extractos a sequedad, se los disuelve en metanol y se los cromatografía sobre carbón vegetal.

La elución del carbón vegetal mediante éter-acetona al 50 % separa primeramente una pequeña cantidad de imidazol-2-carboxaldehído. La siguiente substancia eluida es 2-hidroximetil-



4(5)-nitroimidazol. Despues de recristalización a partir de acetona, tiene p.f. = 156-158 °C.

5 Se agrega 12,6 g de sulfato de dimetilo a 11,1 g de 2-hidroximetil-4(5)-nitroimidazol y se mezcla completamente la masa. Se calienta entonces la masa sobre el cono de vapor durante 2 hr y se la enfría hasta la temperatura ambiente.

10 Se agrega una pequeña cantidad de hielo, y se neutraliza el sulfato de dimetilo y el sulfato ácido de metilo restantes, mediante la lenta adición de hidróxido de amonio concentrado. Se extracta la solución resultante con cloroformo. Se separa los extractos clorofórmicos y se los evapora hasta sequedad de manera de obtener un residuo que consiste en 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol. La recristalización a partir de acetona proporciona 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol substancialmente puro, p. f. 15 = 117-119 °C.

Quando se lleva a cabo la precedente reacción usando sulfato de dietilo ó sulfato de dipropilo en lugar de sulfato de dimetilo, se obtiene respectivamente 1-etil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 1-propil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

20 b) 1-alquilo inferior-2-(~~α~~-hidroxialquil)-5-nitroimidazoles.

A una mezcla de 90 ml de etanol absoluto y 6 g de t-butóxido de potasio (0,054 mol) se agrega 5 g de 1,2-dimetil-5-nitroimidazol (0,035 mol) y 18 ml de benzaldehido (0,18 mol). Se 25 calienta la mezcla resultante a 70-75 °C en un baño de agua durante 20 min. Se la enfría entonces en un baño de hielo y se separa por filtración el precipitado sólido de 1-metil-2-(β-fenil-vinil)-5-nitroimidazol. Se lava primeramente el sólido con etanol y luego con agua. El producto cristalino restante es 1-metil-2-(β-fenil- 30 vinil)-5-nitroimidazol, p.f. = 198-199 °C, despues de secar al aire.



A una mezcla de 800 ml de 1,2-dimetoxietano y 200 ml de agua se agrega, a la temperatura ambiente, 40 g de 1-metil-2-(-fenil-vinil)-5-nitroimidazol y 80 g de periodato de sodio. Se agrega entonces 1 g de tetróxido de osmio y se agita la mezcla durante 17 hr. a la temperatura ambiente. Se vierte en 6 lt de agua la mezcla de reacción de color amarillo claro que contiene un precipitado blanco grueso, y se extrae la mezcla completa con 3 porciones de cloroformo de 1300 ml. Se combina los extractos clorofórmicos, se los seca sobre sulfato de sodio y se los concentra hasta sequedad bajo presión reducida hasta un aceite de color castaño. Este aceite cristaliza por enfriamiento. Se extrae el residuo cristalino resultante con 4 porciones de éter etílico caliente de 200 ml. Se combina los extractos etéreos y se los diluye con un volumen igual de hexano. Se cromatografía la solución resultante sobre una columna de 350 g de alúmina lavada con ácido preparada en éter-hexano 1:1. Se eluye la columna con éter-hexano 1:1 para separar una fracción incolora que contiene 8,2 g de un aceite que tiene el olor de benzaldehído. Se eluye entonces la columna con aproximadamente 1,5 lt de éter y se concentra este eluate hasta un volumen de aproximadamente 350 ml. Se le deja reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 12 hr, tiempo durante el cual cristaliza aproximadamente 4,1 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol. Se recupera el producto mediante filtración y se le seca, p.f. = 95-98 °C.

Se trata 500 mg de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 20 ml de éter seco, con 1 equivalente de yoduro de metil magnesio en 17,8 ml de éter. Después de someter a reflujo durante 15 a 20 min, se agrega 15 ml de éter de adición y 6,7 ml de ácido clorhídrico 0,5 N. Se calienta brevemente esta mezcla, se la enfría y se separa las fases. Se seca la fase etérea sobre Na_2SO_4 y se la lleva a sequedad bajo presión reducida de manera que que-



dan 271 mg de 1-metil-2-(-hidroxiethyl)-5-nitroimidazol crudo. Se le recristaliza una vez a partir de éter-éter de petróleo para obtener un material purificado. Se le purifica más todavía mediante el paso (en acetato de etilo) a través de alúmina lavada con ácido.

5

EJEMPLO XX

Cuando se usa los compuestos de la presente invención para el tratamiento, se los formula por lo general en formulaciones farmacéuticas apropiadas que incluyen tabletas comprimidos, tabletas recubiertas, cápsulas, suspensiones ó soluciones para administración oral, y cremas o supositorios vaginales para aplicación como tópico. Ejemplos típicos de una tableta comprimida es :

	<u>mg por tableta</u>
1-metil-2-morfolinometil-5-nitroimidazol	250
Fosfato dicálcico	100
15 Lactosa	75
Almidón	50
Goma guar	12
Estearato de magnesio	2

Se mezcla uniformemente el imidazol con los otros componentes y se comprime entonces la mezcla en tabletas. Se puede variar los ingredientes de las tabletas usando un diluyente (en vez de fosfato dicálcico o lactosa) tal como caolín, sulfato de calcio, sucrosa ó sorbitol; un agente granulante (en lugar del almidón) tal como goma acacia o goma tragacanto; un desintegrante tal como almidón secado ó celulosa (en lugar de goma guar), y un lubricante tal como talco ó ácido esteárico (en lugar de estearato de magnesio). Además, se puede substituir el 1-metil-2-morfolinometil-5-nitroimidazol, utilizado en el precedente ejemplo, por otros 5-nitroimidazoles aquí descritos.

30

Se puede recubrir las tabletas con azúcar aplicando un jarabe de azúcar espeso, ó se las puede recubrir entericamente ne-



diante rociado con un material tal como ftalato de acetato de celu-
losa.

5 Se prepara cápsulas mezclando el agente antitricomonal
con un material de relleno tal como almidón, lactosa ó caolín, y
lubricándolas con estearato de calcio ó de magnesio antes del en-
capsulamiento. Una cápsula típica tiene la composición:

1-metil-2-tiamorfolinometil-5-nitroimidazol. . .	250 mg
Estearato calcio	2 mg
Lactosa, para llenar cápsula N° 0, aprox.	75 mg

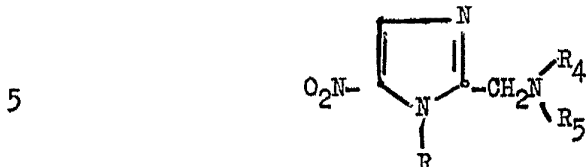
10 Para cremas vaginales, se mezcla el compuesto de ni-
troimidazol con cantidades suficientes de unguento hidrófilo y
agua para obtener una crema que tiene la consistencia deseada y
que contiene 10 % por peso del imidazol. Para supositorios vagi-
nales, se mezcla 100 a 500 mg del compuesto de nitroimidazol de
15 la presente invención con aproximadamente 5 g de aceite de teo-
broma U.S.P. ó una mezcla de glicoles polietilénicos.



N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente de invención:

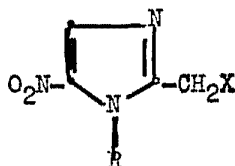
1. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles y más concretamente un compuesto de 5-nitroimidazol de la fórmula



10 donde se elige R de la clase que consiste en alquilo inferior y -(CH₂)_nOY, a tiene un valor de 2 a 4, Y se elige de la clase que consiste en hidrógeno, alcancilo inferior y benzilo, y -NR₄R₅ representa un miembro de la clase que consiste en alquilamino, alque-

15 nilamino, arilamino, cicloalquilamino, y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno en el cual el átomo de nitrógeno de -NAA es parte de dicho anillo, y R₄ y R₅ son conjuntamente el resto de dicho anillo, que comprende hacer reaccionar con-

20 juntamente un nitroimidazol de la fórmula



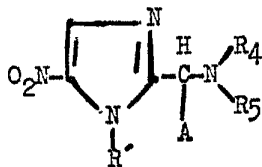
con un compuesto de la fórmula:



donde X representa halógeno que tiene un peso atómico mayor de 35 y R y -NR₄R₅ están de acuerdo con lo definido más arriba.

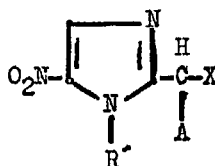
2. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles y más concretamente un compuesto de 5-nitroimidazol de la fórmula:

25





donde R' y A representan cada una alquilo inferior, y -NR₄R₅ re-
 presenta un miembro de la clase que consiste en alquilamino, dial-
 quilamino, alquenilamino, arilamino, cicloalquilamino, y un anillo
 heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, en que el
 5 átomo de nitrógeno de -NAA es parte de dicho anillo, y R₄ y R₅ son
 conjuntamente el resto de dicho anillo, que comprende hacer reac-
 cionar conjuntamente un nitroimidazol de la fórmula:



10

con un compuesto de la fórmula:



donde X representa halógeno que tiene un peso atómico mayor de 35,
 y R', A y -NR₄R₅ están de acuerdo con lo definido más arriba.

15

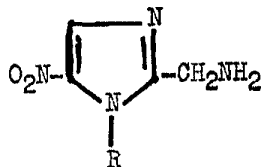
3. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles y más
 concretamente 1-metil-2-morfalinometil-5-nitroimidazol, que com-
 prende tratar 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol con morfolina.

20

4. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles y más
 concretamente 1-(-hidroxietil)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol,
 que comprende hacer reaccionar conjuntamente 1-(-acetoxietil)-2-
 clorometil-5-nitroimidazol y morfolina, y tratar el 1-(-acetoxie-
 til)-2-morfolinometil-5-nitroimidazol, así producido, con ácido
 mineral acuoso.

25

5. - Procedimiento para producir nitroimidazoles y más
 concretamente un compuesto de la fórmula:

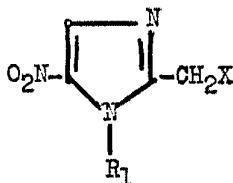


donde se elige R de la clase que consiste en alquilo inferior y



5 $-(CH_2)_nOY$, n tiene un valor de 2 a 4, Y se elige de la clase que consiste en hidrógeno, alcanilo inferior y benzoilo, que comprende hacer reaccionar 1-R-2-halometil-5-nitroimidazol, donde R está de acuerdo con lo definido y el halógeno tiene un peso atómico mayor de 35, con una ftalimida de metal alcalino para producir 1-R-2-ftalimidometil-5-nitroimidazol, y tratar esta última substancia con hidrazina.

10 6. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles y más concretamente una sal de adición de ácido de halohidrato de un 5-nitroimidazol de la fórmula:



15 donde X representa halógeno que tiene un peso atómico mayor de 35, y R_1 se elige de la clase que consiste en alquilo inferior y $-(CH_2)_nOY_1$, n tiene un valor de 2 a 4, y Y_1 se elige de la clase que consiste en alcanilo inferior y benzoilo, que comprende hacer reaccionar un 1- R_1 -2-hidroximetil-5-nitroimidazol, donde R_1 está de acuerdo con lo definido más arriba, con un miembro de la clase que consiste en agentes clorantes, bromantes y yodantes.

20 7. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles y más concretamente halohidrato de 1-metil-2-halometil-5-nitroimidazol, en que el halógeno es de la clase que tiene un peso atómico mayor de 35, que comprende tratar 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con un miembro de la clase que consiste en agentes clorantes, bromantes y yodantes.

25 8. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles.

Esta memoria consta de cuarenta páginas escritas

- 41 -

311305



por una sola cara.

BARCELONA, 26 de Marzo de 1965.

P. A.