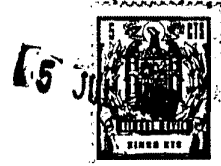


329085



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

a favor de

MERCK & CO., INC., de nacionalidad norteamericana,
domiciliada en 126, East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey,

por:

"Un procedimiento para preparar nitroimidazoles".

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

**POOR
QUALITY**

329085

- 2 -



5 La presente invención se relaciona con nuevos compuestos químicos. Más particularmente se relaciona con nuevos imidazol carbonatos. Se relaciona además con la síntesis químicas de sustancias de esta clase y con nuevos compuestos de imidazol que son útiles como intermediarios en esta síntesis. Además se relaciona con composiciones antiparasitarias que contienen los imidazol carbonatos de esta invención como ingredientes activos.

10 Una de las finalidades de esta invención es proveer nuevos y útiles 1-sustituído-imidazol-2-ilalquil carbonatos, carbonatos N-sustituídos y sus sales de adición de ácido. Otra finalidad es proveer 1-sustituído-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonatos N-sustituídos que tienen actividad antiparasitaria. Otra finalidad es proveer métodos para producir estos compuestos a partir de 1-sustituído-5-nitroimidazoles que tienen en la
15 posición 2 del anillo de imidazol, un radical hidroxialquilo, mercaptoalquilo, alquilsulfoniloxialquilo, alcarilsulfoniloxialquilo, haloalquilo, halocarboniloxialquilo, o halotiocarboniloxialquilo.

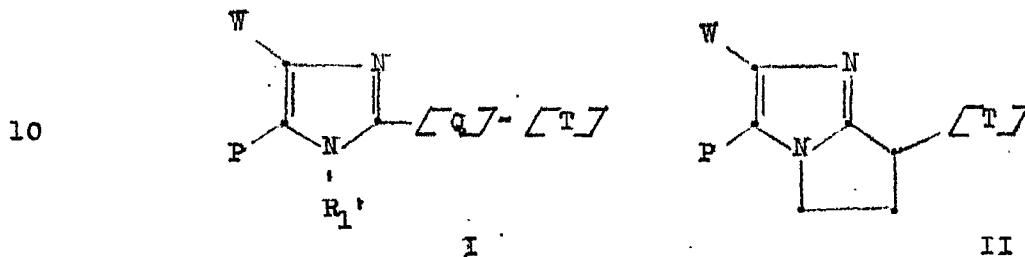
20 Otra finalidad es proveer composiciones que son útiles contra enfermedades parasitarias, por ejemplo tricomoniasis, enterohepatitis y como composiciones antihelmínticas contra ascáridos y esquistosomas. Ciertas de ellas son también eficaces contra amebiasis y tripanosomiasis como así también enfermedades respiratorias crónicas en aves de corral causadas por organismos PPLO. Ciertas de las composiciones de esta invención ma
25 nifiestan también actividad antibacteriana. En estas composiciones están presentes 1-sustituído-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonatos como ingredientes activos.

30 Otra finalidad de esta invención es proveer nuevos compuestos químicos que son intermediarios en la síntesis de



1-sustituído-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonatos y que en ciertos casos tienen actividad antitricomonal y otras actividades antiparasitarias. Otras finalidades resultarán evidentes a través de la siguiente descripción detallada de la invención.

5 Los nuevos imidazol carbonatos de esta invención pueden ser representados mediante las siguientes fórmulas estructurales:



donde R_1' es R_1 ó hidroxialquilo y R_1 es alquilo, convenientemente alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, o sus derivados sustituidos. Los grupos sustituyentes sobre el grupo alquilo pueden ser arilo o arilo sustituido, tales como fenilo, fluorofenilo o nitrofenilo; oxo; alcanoiloxilo, convenientemente alcanoiloxilo inferior; por ejemplo acetoxilo, propionoxilo, butiriloxilo, o valeriloxilo; aralcanoiloxilo, convenientemente fenilalcanoiloxilo, tal como fenilacetoxilo; benzoiloxilo; alcoxilo, convenientemente alcoxilo inferior, tal como metoxilo, propoxilo o butoxilo; aralcoxilo, tal como fenilalcóxilo inferior, convenientemente benciloxilo; carboxilo; carbalcoxilo tal como carbalcoxilo inferior, de preferencia carbometoxilo, carbetoxilo y carbopropoxilo; carbaralcoxilo, convenientemente carbarilalcoxilo, tal como carbobenciloxilo; carbamoilo y carbamoilo N-sustituído, en que los N-sustituyentes son alquilo, aralquilo y arilo, convenientemente alquilo inferior, tal como metilo, propilo, butilo y pentilo, fenilalquilo inferior, tal como bencilo y fenilo; ciano, tio sustituido,

15

20

25

30



5 sulfínico sustituido y sulfónico sustituido, en que los grupos
sustituyentes son alquilo, aralquilo y arilo, convenientemente
alquilo inferior, tal como etilo, propilo y butilo, fenilalqui-
lo inferior tal como bencilo o fenilo, o carbamoiloxilo; W re-
10 presenta nitro, ciano, fenilo o hidrógeno y P representa hidró-
geno o nitro, siempre que uno de los grupos W y P sea nitro;
se elige Q del grupo que consiste en alquilenos, tal como alqui-
leno inferior, convenientemente metileno, propileno, butileno
y etileno; alquilideno tal como alquilideno inferior, conve-
15 nientemente etilideno, propilideno y butilideno; alquenileno
tal como alquenileno inferior, convenientemente propenileno y
aralquilideno, convenientemente fenilalquilideno inferior, por
ejemplo fenilmetileno.

Se elige T del grupo que consiste en carbamoiloxilo,
15 carbamoiltio, tionocarbamoiloxilo, tiocarbamoiltio, seudo-
ureido, seuto-tioureido, y sus derivados N-sustituídos y N,-
N-disustituídos. Se puede representar el grupo T mediante la
subestructura:



donde M es oxígeno, azufre, imino o alquilimino, y A es oxíge-
no o azufre. Los N-sustituyentes del grupo T indicados como
R₃ y R₄ incluyen los siguientes: hidrógeno; alquilo, convenien-
25 temente alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo o bu-
tilo, o alquilo sustituido, en que los sustituyentes del grupo
alquilo pueden ser hidroxilo; (halo, hidroxilo) o (polihalo,
hidroxilo) tal como (triclora, hidroxilo), (trifluora, hidroxi-
lo) y (tribroma, hidroxilo); alcoxilo, convenientemente alcoxi-
30 lo inferior, tal como metoxilo, propoxilo o butoxilo; oxo;



(aril, oxo), tal como (fenilo, oxo); carboxilo; carbalcoxilo; convenientemente carbalcoxilo inferior tal como carbometoxilo, carbetoxilo y carbopropoxilo; carbarylcoxilo tal como carbifenilalcoxilo inferior, convenientemente carbifenilacetoxilo; 5 carbamoilo; alcanoiloxilo tal como alcanoiloxilo inferior, convenientemente acetoxilo, propionoxilo o butirioxilo; aralcanoiloxilo, por ejemplo fenilalcanoiloxilo inferior tal como benzoiloxilo; carbamoilo, o sulfamoilo y sus derivados N-sustituídos en que los N-sustituyentes pueden ser: N-alquilo, convenientemente N-alquilo inferior, tal como N-metilo, N-propilo, 10 N-pentilo, N-arilo, tal como N-fenilo o N-aralquilo tal como N-fenilalquilo inferior, tal como N-bencilo; mercapto y mercapto sustituido en que los sustituyentes pueden ser: alquilo tal como alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, y propilo y 15 aralquilo, convenientemente fenilalquilo inferior, tal como bencilo; tionocarbamoilo; tiocarbamoilitio sustituido, en que los sustituyentes pueden ser: N,N-dialquilo, tal como N,N-dimetilo, N,N-di- 20 etilo, N,N-dipropilo, N,N-diaralquilo tal como N,N-di(fenilalquilo inferior), convenientemente N,N-dibencilo; amino; o amino sustituido, en que los sustituyentes pueden ser: alquilo, convenientemente dialquilo inferior, tal como dimetilo, dibutilo, dipentilo o diaralquilo, tal como di(fenilalquilo inferior), convenientemente dibencilo; heterocicloalquilo, en que el anillo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, unido al grupo 25 alquilo, convenientemente un heterocicloalquilo saturado de 4 ó 5 miembros, por ejemplo morfolino, tigmorfolino, piperidino, piperazino, 4-metil-piperazino, imidazolidino y pirrolidino; fenilo, y fenilo sustituido tal como nitrofenilo, clorofenilo o fluorofenilo; alquilideno sustituido, en que los sustituyentes 30 apropiados pueden ser: alcoxilo de preferencia alcoxilo infe-

- 6 - 329085



rior, tal como metoxilo, butoxilo y pentoxilo; aralcoxilo, con
venientemente fenilalcoxilo inferior tal como benzoxilo y aro-
xilo, por ejemplo fenoxilo, amino sustituido en que los susti-
tuyentes pueden ser dialquilo, tal como dialquilo inferior,
5 por ejemplo dimetilo, dipropilo o dipentilo; diaralquilo por
ejemplo di(fenilalquilo inferior), convenientemente dibencilo;
alquenileno sustituido en que los sustituyentes apropiados pue-
den ser (carbalcoxilo, alquilo), tal como (carboalcoxilo infe-
rior, alquilo inferior), convenientemente (carbometoxilo, meti-
10 lo); haluro de N,N-dialquilformiminio en que los grupos alqui-
lo pueden ser alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propi-
lo; acilo, por ejemplo alcanoil, convenientemente alcanoil
inferior, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo o va-
lerilo; aralcanoil, convenientemente fenilalcanoil inferior,
15 tal como fenilacetilo; cianoalcanoil, convenientemente ciano-
alcanoil inferior, tal como cianoacetilo o cianopropionilo;
alquenoil, convenientemente alquenoil inferior, tal como acri-
loil o crotonil; y aroil, tal como benzoil; hidroxilo e hi-
droxilo sustituido en que los sustituyentes son acilo, tal co-
20 mo alcanoil, convenientemente alcanoil inferior, tal como
formilo, acetilo, propionilo, butirilo o valerilo, aralcanoi-
lo, convenientemente fenilalcanoil inferior, tal como fenil-
acetilo; cianoalcanoil, convenientemente cianoalcanoil infe-
rior, tal como cianoacetilo o cianopropionilo; alquenoil, con-
25 venientemente alquenoil inferior, tal como acrilil o crote-
nil; y aroil tal como benzoil; alquilo, convenientemente al-
quilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, butilo y pentilo;
aralquilo, tal como fenilalquilo inferior, convenientemente
bencilo y aril, por ejemplo fenil; carbamoil y carbamoil
30 N-sustituido en que los sustituyentes pueden ser alquilo, con-

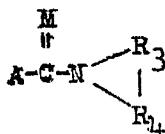


5
10
15
20
25
30

venientemente alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, butilo y pentilo; aralquilo, tal como fenilalquilo inferior, convenientemente bencilo y arilo, por ejemplo fenilo; tiocarbamoilo y tiocarbamoilo sustituido, en que los sustituyentes preferidos son alquilo, convenientemente alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, butilo y pentilo; aralquilo tal como fenilalquilo inferior, convenientemente bencilo y arilo, por ejemplo fenilo; heterocicloalquilcarbonilo, en que el anillo de heterocicloalquilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno unido al grupo carbonilo, convenientemente heterocicloalquilo saturado de 6 ó 5 miembros, por ejemplo morfolino, tiamorfolino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino y pirrolidino; nitro; amino y amino sustituido, en que los sustituyentes preferidos son carbamoilo y tiocarbamoilo; alquilideno tal como alquilideno inferior, isopropilideno, 2-butilideno, 3-pentilideno, y etilideno; aralquilideno por ejemplo fenilalquilideno inferior, tal como bencilideno; acilo por ejemplo alcanoil, convenientemente alcanoil inferior, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo o valerilo; aralcanoil, convenientemente fenilalcanoil inferior, tal como fenilbutirilo; cianoalcanoil, convenientemente cianoalcanoil inferior, tal como cianoacetilo o cianopropionilo; alquenoilo, convenientemente alquenoilo inferior, tal como acrililoilo y crotonilo; y aroil tal como benzoil; alcanoilalcanoiloxilo, convenientemente alcanoil inferior alcanoiloxilo inferior, tal como acetilacetoxilo, propionilpropionoxilo, valerilvaleroxilo, aralcanoilalcanoiloxilo; tal como fenilalcanoil inferior fenilalcanoiloxilo inferior, tal como fenilacetilfenilacetoxilo, fenilpropionilfenilpropionoxilo; sulfamoilo y diaminofosforilo y sus N-sustituyentes, en que los sustituyentes preferidos son alquilo, con



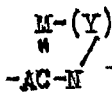
venientemente alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo; y aralquilo, convenientemente fenilalquilo inferior, tal como bencilo; dentro del alcance de esta invención estén comprendidos también los compuestos en los cuales T tiene la estructura:



10 donde A es oxígeno o azufre, M es oxígeno, azufre, imino o imino sustituido y R₃ y R₄ representan conjuntamente el grupo $-(\text{CH}_2)_2\text{R}_5-(\text{CH}_2)_2-$, donde R₅ es oxígeno azufre, $-\text{CH}_2-$ ó $\text{N}-\text{R}_6$, y R₆ es hidrógeno o alquilo inferior; por ejemplo consideradas conjuntamente con el átomo de N al cual están fijadas R₃ y R₄ representan morfolino, tiomorfolino, piperidino, 4-metilpiperazino o pirrolidono.

15

Además están comprendidos dentro del alcance de esta invención los compuestos en los cuales T tiene la subestructura:



20

donde A es oxígeno o azufre, M es $> \text{N}-$ e Y es alquileno, convenientemente etileno o propileno en que el grupo $\text{C}-\text{M}-\text{Y}-\text{N}$ constituye un grupo heterocicloalquilo nitrogenoso.

25

También están comprendidas dentro del alcance de esta invención las sales de adición de ácido de estos imidazol carbonatos. La sal puede ser de un ácido inorgánico tal como el clorhidrato, bromhidrato, fosfato, nitrato o sulfato, o de un ácido orgánico, siendo ejemplos el citrato, tartrato, adipato, metansulfonato, p-toluensulfonato y lo similar. Se emplea sales no tóxicas de adición de ácido, es decir las tolera

30

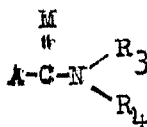


das por el huésped a los niveles de dosis utilizados, cuando se debe usar los carbamatos en su forma de sal como agentes antiparasitarios.

5

Los compuestos preferidos de esta invención son los 1-sustituído-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamatos y carbamatos sustituidos. Más específicamente, los compuestos preferidos son los imidazolilalquil carbamatos de esta invención, según se ilustra mediante la precedente fórmula I en que W es hidrógeno, P es nitro, Q es alquileo inferior convenientemente metileno o etileno, o alquilideno inferior, convenientemente 1-etilideno, R₁ es alquilo o hidroxialquilo tal como metilo, etilo ó 2-hidroxietilo y r está representada por el subgrupo

10



15

donde A es oxígeno o azufre, M es oxígeno o azufre y R₃ y R₄ son cada una hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo o alcanoli inferior, y R₃, R₄ y M consideradas conjuntamente son heterocicloalquilo. Se describirá estas formas preferidas de llevar a la práctica esta invención más en detalle que otras, al describir aquí esta invención. Las siguientes explicaciones de los tratamientos son aplicables a la mayoría de las sustancias abarcadas por las fórmulas I y II genéricas. Sin embargo se comprenderá que estos procedimientos no constituyen los procedimientos preferidos para ciertos carbamatos N-sustituídos. Los procedimientos preferidos para esta última clase de carbamatos N-sustituídos serán descriptos más adelante después de describir los procedimientos principales.

20

25

30

De acuerdo con esta invención se proveen síntesis químicas de estos nuevos imidazolilalquil carbamatos.



plo halosulfonilo, tal como cloro-sulfonilo o bromosulfonilo o alquilo inferior o arilsulfonilo, tal como metansulfonilo o p-toluensulfonilo; dihalofosforilo convenientemente dicloro-fosforilo; y acilo convenientemente alcanilo inferior tal como acetilo, propionilo o butirilo, o arilo tal como benzoilo.

5

Cuando se desea preparar los 1-hidroxi^{alquilimidazo} lialquil carbamatos de acuerdo con este procedimiento y los otros aquí descritos, es necesario "bloquear" este 1-sustituyente durante la reacción que involucra el radical 2-hidroxi^{alquilo} o 2-mercaptoalquilo del imidazol, o de lo contrario el grupo hidroxilo libre reaccionará con el isocianato o isotiocianato. Se puede llevar convenientemente a cabo este "bloqueo" mediante esterificación, es decir empleando como material de partida un 1-aciloxialquil imidazol, un éster de un ácido alcanico inferior o ácido benzoico, empleando por ejemplo convenientemente un éster de ácido acético, propiónico o ácido benzoico, y el material de partida puede ser por ejemplo 1-(2-acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, 1-(2-propionoxipropil)-2-mercaptometil-5-nitroimidazol ó 1-(2-benzoiloxietil)-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol.

10

15

20

Este radical esterificado sobrevive normalmente inalterado a la reacción del isocianato bajo las condiciones preferidas de tratamiento, y se puede entonces hidrolizar con una base el 1-aciloxialquilimidazol carbamato resultante al correspondiente 1-hidroxi^{alquil} carbamato.

25

Cuando R_3 es halosulfonilo o dihalofosforilo, se puede convertir fácilmente el carbamato producido de acuerdo con este procedimiento, al correspondiente N-sulfamoil carbamato o N-digüinofosforil carbamato por reacción con amoníaco convenientemente amoníaco líquido. Si fuera conveniente se puede

30

329085

- 12 -



obtener los correspondientes N-(N'-sulfamilo sustituido)carbamatos o N-(N'-diaminofosforilo sustituido)carbamatos, utilizando una amina apropiadamente sustituida en lugar del amoníaco.

Se lleva convenientemente a cabo la reacción del isocianato del precedente esquema de sucesión de etapas, poniendo en contacto los reactivos imidazol e isocianato (o isotiocianato) sustituido, de preferencia en cantidades equimolares o con un leve exceso molar de isocianato (o isotiocianato), en un medio solvente inerte a una temperatura entre 20-120° C. Ejemplos de solventes apropiados son hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, o hidrocarburos alifáticos halogenados, por ejemplo dicloro- o tetracloreto. Es conveniente que esté presente una pequeña cantidad de base por ejemplo una amina terciaria, tal como piridina o trietilamina, o incluso bases más fuertes tales como alcóxidos de metal alcalino, como ser metóxido de sodio o etóxido de potasio, puesto que la reacción está catalizada con base.

Ejemplos de imidazolilalquil carbamatos que se pueden obtener de esta manera a partir del nitroimidazol apropiado son 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil benzoilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil acetilcarbamato, 1-(2'-acetoxi etil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil etilcarbamato, 1-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil metilcarbamato, 1-propil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4-morfolinocarboxilato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metiltiolcarbamato y 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil feniltioncarbamato.

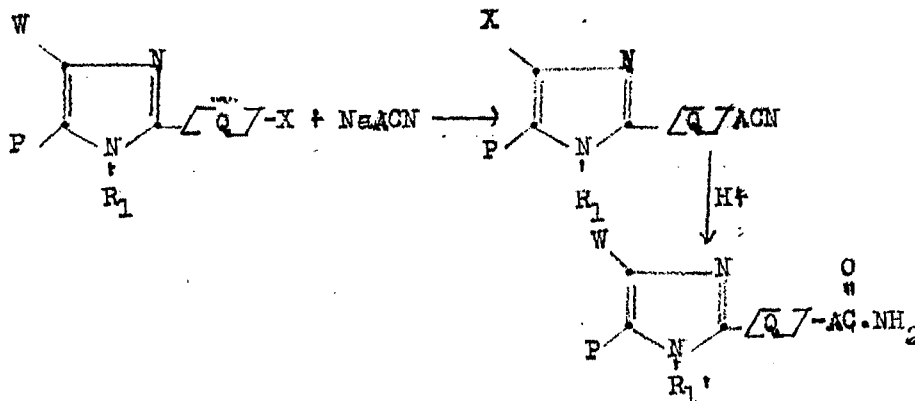
Se puede usar también este método para producir carbamatos en que R₃ es hidrógeno y M es oxígeno, en cuyo caso se genera de preferencia in situ el reactivo ácido ciánico a partir de un cianato de metal alcalino, por ejemplo mediante



adición de ácido acético o trifluoroacético a la mezcla de reacción. Sin embargo se puede mencionar que otros métodos aquí descritos son por lo general más satisfactorios para producir los carbamatos no sustituidos, y además que este procedimiento particular no es apropiado para preparar los tioncarbamatos no sustituidos en los cuales R_3 en la fórmula es hidrógeno y M es azufre.

ii) Procedimiento con cianato o tiocianato de metal alcalino/ácido.

Se puede obtener ciertos de los 1-sustituido-imidazol-2-ilalquil carbamatos y tiocarbamatos de esta invención, mediante otro procedimiento que comprende la reacción del correspondiente 1-sustituido-2-halometil (ó 2-alquil o arilsulfoniloximetil) imidazolilo con un cianato o tiocianato de metal alcalino para producir un 1-sustituido-2-cianatometil ó 2-tiocianatometilimidazol y el tratamiento de dicho compuesto con un ácido mineral, preferentemente ácido sulfúrico. No obstante se prefiere usar este método para la preparación de tiocarbamatos más bien que carbamatos debido a la posibilidad de la redistribución del intermediario cianato a un derivado isocianato. Este problema no tiene importancia práctica cuando está involucrado el intermediario tiocianato. Se puede representar esquemáticamente la reacción como sigue:



329085

- 14 -



donde W, P, R₁, R₁' y Q son como se definió anteriormente; y X es halo o sulfonilo sustituido.

En la modificación preferida de este procedimiento el significado de los sustituyentes es el siguiente:

5 W es hidrógeno; P es nitro; q es alquileo inferior convenientemente metileno o etileno; o alquilideno inferior convenientemente etilideno; R₁ es alquilo inferior convenientemente metilo, etilo o propilo o aciloxialquilo, convenientemente alcanoiloxialquilo inferior, tal como acetoxipropilo o, vale
10 roxi-etilo, o aroiloxialquilo tal como benzoiloxietilo o benzoiloxipropilo, R₁' es R₁ o hidroxialquilo tal como hidroxietilo o hidroxipropilo; A y M representan cada una oxígeno o azufre; y X es cloro, mesilo o torilo, o bromo.

15 Se prefiere efectuar la reacción con tiocianato en un medio solvente tal como alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, dimetilformamida, un alcanoilnitrilo inferior tal como acetonitrilo y lo similar a una temperatura entre
20 aproximadamente 15 y 100° C. El producto inmediato es un 1-sustituido-2-tiociano-5-nitroimidazol, por ejemplo un 1-alquilo o 1-aciloxialquilo inferior-2-tiociano-5-nitroimidazol, tal como 1-metil, 1-etil o 1-acetoxietil-2-tiociano-5-nitroimidazol. Se obtiene un producto similar cuando se emplea como material de partida un 2-alquilsulfoniloximetil ó 2-arilsulfoniloximetil imidazol, tal como 2-metilsulfoniloximetil ó 2-p-toluensulfoniloximetil-5-nitroimidazol en vez del 2-halometil
25 imidazol, tal como el correspondiente 2-cloro o 2-bromometil-5-nitroimidazol.

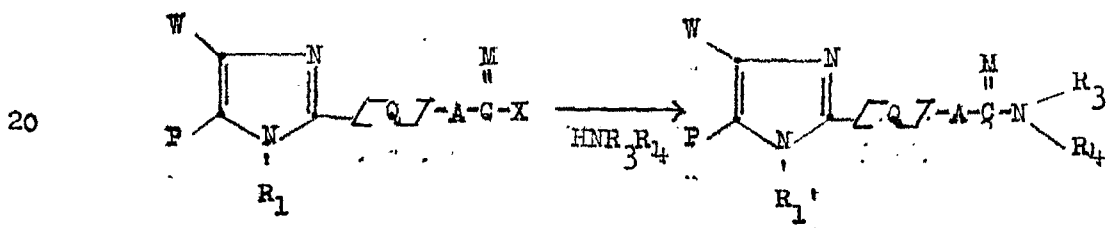
Se puede llevar convenientemente a cabo la conversión del 1-sustituido-2-tiocianoalquil o 2-cianoalquil-5-nitroimidazol al tiocarbamato o carbamato, poniendo en contacto



con un exceso de ácido fuerte de preferencia ácido sulfúrico concentrado en frío, por ejemplo entre 0 y 15° C. Se enfría entonces bruscamente la reacción en agua para precipitar el tiolcarbamato. En aquellos casos en los cuales el 1-sustituyente es aciloxialquilo, se hidroliza este éster al correspondiente radical 1-hidroxialquilo durante la reacción con ácido sulfúrico. Ejemplos de compuestos preparados de acuerdo con este procedimiento incluyen: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-iletíl tiolcarbamato.

iii) El procedimiento con imidazol halocarbonato

Otro procedimiento para producir los carbamatos de esta invención consiste en la reacción del éster de halocarbonato o halotioncarbonato de 1-sustituído-2-hidroxialquil (o 2-mercaptoalquil)-5-nitroimidazol con una amina primaria o secundaria. Se puede representar esquemáticamente la reacción como sigue:



donde W, P, Q, A, M, R₁, R₁', R₃ y R₄ son como se definió más arriba y X es halo.

25 En la modificación preferida de este procedimiento, el significado de los sustituyentes es el siguiente:

W es hidrógeno; P es nitro; Q es alquilenó inferior convenientemente metileno o etileno; o alquilideno inferior convenientemente etilideno; R₁ es alquilo inferior convenientemente metilo, etilo o propilo o aciloxialquilo, convenientemen

30



te alcenoiloxialquilo inferior, tal como acetoxipropilo o vale
roxietilo, o aroiloxialquilo tal como benzoiloxietilo o benzo-
iloxipropilo, R_1 es R_1 o hidroxialquilo tal como hidroxietilo
o hidroxipropilo; A y M representan cada una oxígeno o azufre;
5 X es cloro; R_3 y R_4 representan individualmente hidrógeno; al-
quilo, convenientemente alquilo inferior, metilo, etilo o pro-
pilo; arilo tal como fenilo; aralquilo, convenientemente aril-
alquilo inferior, tal como bencilo, hidroxialquilo conveniente-
mente hidroxialquilo inferior, tal como hidroxipropilo, e hi-
droxietilo; alcoxialquilo tal como etoxietilo o etoxipropilo;
10 hidroxilo; amino; o R_3 y R_4 representan conjuntamente el grupo
 $-(CH_2)_2R_5-(CH_2)_2-$, donde R_5 es oxígeno, azufre, $-CH_2-$ o $N-R_6$,
y R_6 es hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo juntamente
con el átomo de N al cual están fijadas R_3 y R_4 representan
15 morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, 4-metilpiper-
zino o pirrolidino.

Se pone en contacto ambos reactivos en un medio sol-
vente inerte apropiado tal como dioxano, tetrahidrofurano o un
hidrocarburo aromático, tal como benceno, a una temperatura en
20 la gama de aproximadamente 0 - 75° C. Por lo general se emplea
un exceso de reactivo amina y se obtiene buenos resultados con
aproximadamente 2,0-5,0 moles de amina por mol de éster halo-
carbonato, tal como éster de clorocarbonato, a temperaturas de
reacción de aproximadamente 10-40° C. para la mayoría de las
25 aminas. Se puede observar que los reactivos éster son denomi-
nados con frecuencia por los entendidos en esta materia, éster-
es de haloformiato (o halotionformiato) del 1-sustituído-2-
hidroxialquil (o mercaptoalquil)-5-nitróimidazol.

Es deseable el exceso molar de amina debido a que es
30 conveniente y acostumbrado el uso de 1 mol de la amina (además

329085 17 -



5 del mol necesario para la reacción misma) como agente fijador de ácido para neutralizar el ácido formado en la reacción. Se puede cargar el material de partida éster de haloformiato en la reacción, bajo la forma de una sal de adición de ácido, sien-
do entonces necesario disponer de otro mol de amina para neu-
tralizar esta sal. Según se explicó anteriormente la amina que
está presente en el medio de reacción puede hidrolizar un susti-
tuyente 1-aciloxialquil imidazol al correspondiente sustituyen-
te 1-hidroxialquilo.

10 Las aminas que son apropiadas para el uso en esta
reacción incluyen el amoníaco, metilamina, dimetilamina, anili-
na, bencilamina, etanolamina, propanolamina, etoxietilamina,
etoxipropilamina, hidroxilamina, hidrazina y morfolina, tiamor-
folina, piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina y pirrolidi-
na.

15 Cuando se usa amoníaco como reactivo amina para for-
mar carbonatos cuando R_3 y R_4 son ambas hidrógeno, se usa por
lo general un muy considerable exceso, y con frecuencia se usa
amoníaco líquido como solvente de reacción. Cuando se lleva a
20 cabo el procedimiento con amoníaco, la temperatura de reacción
puede estar comprendida entre aproximadamente -35° C. (reflujo
del amoníaco líquido) hasta aproximadamente la temperatura am-
biente. A las temperaturas más altas es naturalmente neces-
ario usar un recipiente para presión, o disolver el amoníaco en
25 un solvente orgánico tal como cloroformo o un alcohol inferior
tal como etanol o metanol.

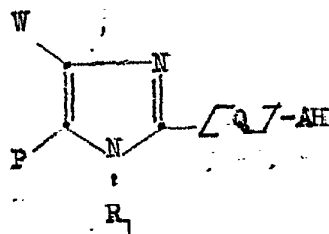
30 Ejemplos de carbonatos a los cuales se puede prepa-
rar de esta manera a partir del correspondiente éster de cloro-
formiato o clorotioformiato son 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilme-
til carbonato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, 1-me-



5 til-5-nitroimidazol-2-ilmetil-p-fluorofenilcarbamato, 1-metil-
 -5-nitroimidazol-2-ilmetil p-clorofenilcarbamato, 1-propil-5-
 nitroimidazol-2-ilmetil p-nitrofenilcarbamato, 1-metil-5-nitro-
 imidazol-2-ilmetil tiolcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-
 5 ilmetil metilcarbamato, 1-(2-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol-2-
 ilmetil etilcarbamato, 1-(2-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol-2-il-
 metil carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metiletil-
 carbamato, 1-(1-etil-5-nitroimidazol-2-il)-etil etilcarbamato,
 10 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metoxietilcarbamato y 1-(1-
 metil-5-nitroimidazol-2-il)etil metiltioncarbamato.

iv) Preparación de imidazol halocarbonado

Se obtiene el éster de imidazol clorocarbonato o clo-
 rotioncarbonato utilizado en el procedimiento anterior hacien-
 do reaccionar fosgeno o tiofosgeno a una temperatura de apróxi-
 15 madamente -10° C. y la temperatura ambiente con un imidazol de
 la estructura:



donde W, P, Q, A y R_1 son como se ha indicado anteriormente.
 En general se utiliza las temperaturas más bajas con fosgeno,
 y se emplea las temperaturas más altas con tiofosgeno. Se
 25 lleva a cabo el procedimiento en un medio solvente orgánico
 inerte. Solventes satisfactorios son dioxano, tetrahidrofur-
 ano y tolueno, o mezclas de los mismos como también cetonas
 y ésteres tales como acetato de etilo. Es deseable emplear
 un solvente en el cual el reactivo imidazol es esencialmente
 30 soluble por completo. Para resultados óptimos se lleva a ca



temente alcaniloxialquilo inferior, tal como acetoxipropilo o valeroxietilo, o ariloxialquilo tal como benzoiloxietilo o benzoiloxipropilo, R_1 es R_1 o hidroxialquilo tal como hidroxietilo o hidroxipropilo; B es cloro o metoxilo o etoxilo; R_3 y R_4 representan individualmente hidrógeno; alquilo convenientemente alquilo inferior, tal como metilo, etilo o propilo; arilo tal como fenilo; aralquilo convenientemente arilalquilo inferior tal como bencilo, hidroxialquilo, convenientemente hidroxialquilo inferior, tal como hidroximetilo e hidroxietilo; alcoxialquilo tal como etoxietilo o etoxipropilo; o R_3 y R_4 representan conjuntamente el grupo $-(CH_2)_2R_5-(CH_2)_2-$, donde R_5 es oxígeno, azufre, $-CH_2-$ ó $N-R_6$, y R_6 es hidrógeno o alquilo inferior; por ejemplo juntamente con el átomo de N al cual están fijadas R_3 y R_4 , representan morfolino, tiamorfolino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino o pirrolidino. Según lo comprenderán los entendidos en esta materia, cuando B es cloro, se hace reaccionar cloruro de carbamilo con el imidazol 2-sustituído, y cuando B es alcoxilo inferior, el reactivo es un alquil carbamato.

Para preparar los tioncarbamatos imidazolilalquilo, es decir cuando M en la precedente fórmula estructural es azufre, se emplea un cloruro de tiocarbamilo.

En el método con cloruro de carbamilo se reúne ambos reactivos en un medio solvente apropiadamente inerte, tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano o dioxano. Se prefiere usar un leve exceso molar (por ejemplo 1-15%) de haluro de carbamilo, y hacer que esté presente un agente fijador de ácido en dicho medio puesto que se produce ácido durante la reacción. Cuando se emplea este procedimiento para producir carbamatos o tioncarbamatos no sustituidos (donde R_3 y R_4 son am



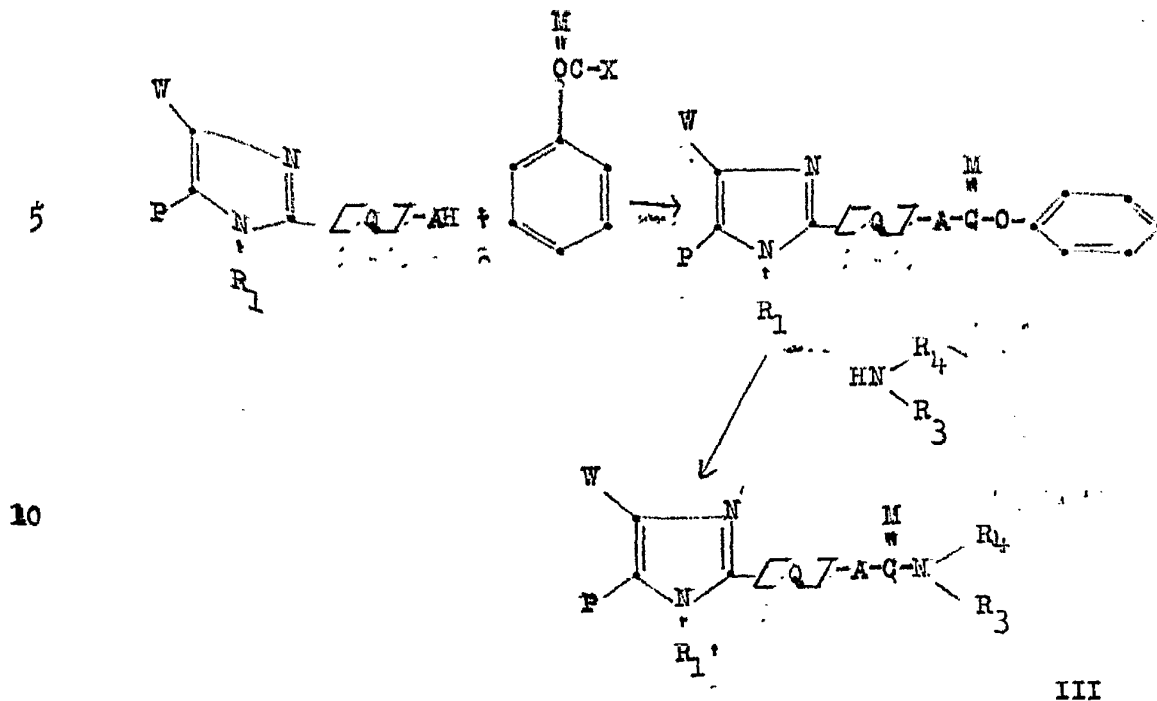
Los hidrógeno), se genera el reactivo cloruro de carbanilo en el medio de reacción, puesto que es un compuesto altamente inestable. Los cloruros de carbanilo insustituídos son estables y se los agrega directamente a la mezcla de reacción.

5 Cuando se trata el imidazol con un alquilo inferior carbonato, por ejemplo etil o metil carbonato, se reúne ambos reactivos en cantidades esencialmente equimolares en presencia de una base fuerte, de preferencia un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio, metóxido de sodio, isopropóxido de potasio y lo similar en un solvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano. Debido a la base que está presente, un radical aciloxialquilo inferior en la posición 1 del anillo de imidazol será saponificado al correspondiente sustituyente hidroxialquilo inferior. Se deberá tener cuidado de no prolongar indebidamente el tiempo de reacción puesto que el compuesto de imidazol es sensible a la base fuerte.

Entre los productos que se pueden preparar mediante este procedimiento están 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, y 1-(2'-etoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

vi) Método con fenil halocarbonato.

Otro procedimiento que es muy útil para preparar los nuevos imidazolilalquil carbonatos aquí descritos, comprende la conversión de un 1-sustituído-2-hidroxialquil (o mercaptoalquil) imidazol a un derivado de fenil carbonato o fenil tioncarbonato, y el subsiguiente tratamiento de dicho carbonato o tioncarbonato con una amina, como se ilustra seguidamente;



15 donde W, P, Q, R₁, R₁', R₃, R₄, A y M son como se definió arriba, y X es halo.

Este procedimiento para producir imidazolilalquil carbamatos, y aunque el procedimiento mismo no forma parte de esta invención, resulta altamente satisfactorio para obtener carbamatos de la precedente estructura III.

20 En la modificación preferida de este procedimiento, el significado de los sustituyentes es como sigue:

25 W es hidrógeno; P es nitro; Q es alquileno inferior convenientemente metileno o etileno; o alquilideno inferior convenientemente 1-etilideno; R₁ es alquilo inferior, convenientemente metilo, etilo o propilo o aciloxialquilo, convenientemente alcenoiloxialquilo inferior, tal como acetoxipropilo o valeroxietilo, o aroiloxialquilo tal como benzoiloxietilo o benzoiloxipropilo, R₁' es R₁ o hidroxialquilo tal como hidroxietilo o hidroxipropilo; A y M representan cada una oxígeno o azufre; R₃ y R₄ representan individualmente hidrógeno;

30



alquilo, convenientemente alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo; arilo, tal como fenilo; aralquilo convenientemente arilalquilo inferior, tal como bencilo; hidroxialquilo convenientemente hidroxialquilo inferior tal como hidroxietilo; alcoxialquilo tal como etoxietilo o etoxipropilo; hidroxilo, amino; o R_3 y R_4 representan conjuntamente el grupo $-(CH_2)_2R_5-(CH_2)_2-$, donde R_5 es oxígeno, azufre, $\neq(CH_2-$ o $N-R_6$, y R_6 es hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo cuando se las considera juntamente con el átomo de N al cual están fijadas, representan morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino o pirrolidino.

Al poner en práctica este procedimiento mencionado en último término, se hace reaccionar primeramente un 1-alquilo inferior-2-hidroxialquilo (o mercaptoalquilo)-5-nitroimidazol, tal como 1-aciloxialquil-2-hidroxialquil (o mercaptoalquil)-5-nitroimidazol por ejemplo con cloruro de fenoxi carbonilo (cloroformiato de fenilo) o cloruro de fenoxitiocarbonilo (tioncloroformiato de fenilo). Se puede llevar convenientemente a cabo esta reacción en un solvente orgánico tal como piridina, una de las picolinas, o lutidina. Estas bases además de servir como medio solvente líquido, sirven también para fijar el ácido que se forma durante la reacción. Se puede emplear también un solvente no básico para los reactivos tal como dioxano o cloroformo, y agregar suficiente cantidad de amina terciaria o hidróxido de metal alcalino para fijar el cloruro de hidrógeno liberado. Se prefiere emplear un leve exceso molar del reactivo cloroformiato de fenilo y llevar a cabo el procedimiento a temperatura de aproximadamente $-5^\circ C.$ a $45^\circ C.$ Preferentemente se mezclan los reactivos aproximadamente a $0^\circ C.$ y se continúa entonces la reacción aproximadamente a la tempe

329085

- 24 -



ratura ambiente por el tiempo deseado. Cuando se prepara un fe
nil carbonato de un 2-hidroximetilo o 2-mercaptometilo, resulta
satisfactorios los tiempos de reacción de aproximadamente 1-5
hr. para buenos resultados. Sin embargo, pueden ser necesarios
5 tiempos más prolongados de hasta aproximadamente 30 hrs. para
completar la reacción en el caso de 2-(α -hidroxietil) y 2-(α -
mercaptoetil)imidazoles. Se recupera convenientemente el imida
zol fenil carbonato resultante como por ejemplo 1-metil-5-nitro-
imidazol-2-ilmetil fenil carbonato o 1-metil-5-nitroimidazol-2-
10 ilmetil fenil tioncarbonato, enfriando bruscamente la mezcla de
reacción en agua enfriada con hielo, precipitando así al produc
to deseado. Se puede usar estas sustancias sin otra purifica
ción en la siguiente etapa del procedimiento, lo cual resulta
preferible en el caso de los fenil tioncarbonatos que son me
15 nos estables que los fenil carbonatos.

Se obtiene entonces el imidazolilalquil carbonato po
niendo íntimamente en contacto el imidazol fenil carbonato o
fenil tioncarbonato con una amina en un medio solvente orgáni
co inerte. Para esta finalidad son satisfactorios el clorofo
20 mo o éteres tal como dioxano, tetrahidrofurano o éter dimetili
co de glicol etilénico. Se comprenderá naturalmente que el
carbonato particular así producido dependerá del reactivo ami
na que se utiliza. Esta reacción es rápida y por lo general
queda sustancialmente completa en aproximadamente 1 a 5 hrs.
25 Se puede hacer reaccionar el imidazol fenil carbonato y la ami
na en cantidades esencialmente equimolares aunque se prefiere
emplear un exceso de la amina. Se obtiene buenos resultados
usando 1-4 moles de amina por cada mol de fenil carbonato.
Cuando se prepara el carbonato no sustituido mismo, es conve
30 niente y preferible usar un muy considerable exceso de amoní



co líquido puesto que el exceso sirve como solvente de reacción y la fracción molecular carbamato resultante es estable y no se destruye bajo estas condiciones. Sin embargo, al preparar el tioncarbamato no sustituido, resulta preferible emplear aproximadamente 2 moles de amoníaco por cada mol de tioncarbonato y llevar a cabo la reacción aproximadamente a la temperatura ambiente en un solvente tal como cloroformo o un éter. Cuando R_1 en la estructura III es hidroxialquilo, se prefiere llevar a cabo la reacción con un 1-aciloxialquilimidazol, por ejemplo un 1-acetoxialquilimidazol o un 1-benzoiloxialquilimidazol, tal como 1-(2'-acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, y seguido por separación del grupo acilo mediante hidrólisis de la base después de completar la reacción. Sin embargo, corresponde observar que en la segunda etapa del procedimiento, o sea la reacción con la amina, la basicidad de la amina es a menudo suficiente para producir esta hidrólisis.

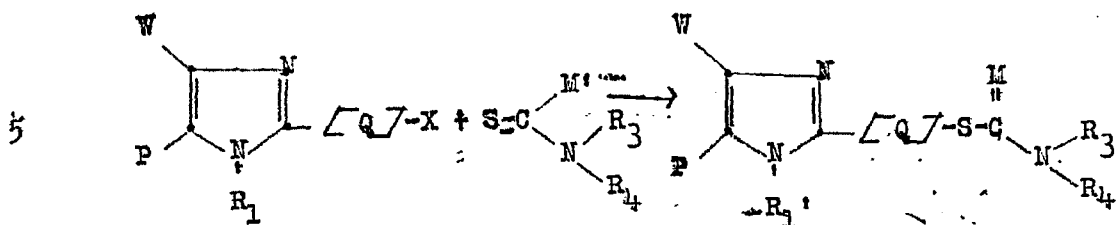
Ejemplos representativos de imidazolilalquil carbamatos a los cuales se puede preparar mediante este método, son: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato; 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil p-fluorofenil carbamato; 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2-metoxietil) carbamato; 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etil carbamato; 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tioncarbamato; 1-propil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tioncarbamato; 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-hidroxicarbamato y 1-(2-hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil metil carbamato.

Vii) Preparación de pseudo-tioureido imidazoles.

Se obtiene los compuestos de la precedente fórmula I en que N es imino o imino sustituido haciendo reaccionar un 1-sustituido-2-halometil o sulfoniloximetil imidazol con una



tiourea o tiourea sustituida, según se ilustra mediante el siguiente esquema de reacción;



10 donde W, P, R₁, R₁', Q, S, R₃ y R₄ son como se definió arriba y M es imino o imino sustituido, y X es halo o sulfonilo sustituido.

En la modificación preferida de este procedimiento, el significado de los sustituyentes es el siguiente:

15 W es hidrógeno; P es nitro; Q es alquileo inferior convenientemente metileno o etileno; o alquilideno inferior convenientemente 1-etilideno; R₁ es alquilo inferior convenientemente metilo, etilo o propilo o aciloxialquilo, convenientemente alcanoiloxialquilo inferior, tal como acetoxipropilo o valeroxietilo, o aroiloxialquilo tal como benzoiloxietilo o benzoiloxipropilo; R₁' es R₁ o hidroxialquilo tal como hidroxietilo o hidroxipropilo; A es azufre; M es imino; o alquilimino tal como metil, propil o pentilimino; M' es amino o alquilamino tal como metil, propil o pentilamino; R₃ y R₄ representan individualmente hidrógeno; alquilo, convenientemente alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo; arilo tal como fenilo; aralquilo convenientemente arilalquilo inferior tal como bencilo; hidroxialquilo convenientemente hidroxialquilo inferior tal como hidroximetilo, e hidroxietilo; alcozialquilo tal como etoxietilo o etoxipropilo; o R₃ y R₄ representan conjuntamente el grupo -(CH₂)₂R₅-(CH₂)₂-, donde R₅ es oxígeno, azufre, -CH₂- ó N-R₆, y R₆ es hidrógeno o alquilo inferior,

20

25

30



por ejemplo considerada juntamente con el átomo de N al cual están fijadas R_3 y R_4 representan morfolino, tiamorfolino, piperidino, 4-metilpiperazino o pirrolidino. y X es cloro, metil sulfonilo o p-toluensulfonilo.

5 Se lleva a cabo la reacción en un medio solvente orgánico, de preferencia un alcohol inferior, convenientemente etanol o metanol. Se prefiere usar cantidades esencialmente equimolares de ambos reactivos, o un leve exceso molar de los reactivos 2-haloalquilo 2-sulfoniloalquilimidazol. Se forma ácido en la reacción y se recupera normalmente los productos como el clorhidrato o sales de adición de ácidos de sulfonato. Entre los compuestos preparados de acuerdo con este procedimiento están incluidos: S-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)-seudoptiurea; S-1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil-seudo-tiurea; S-(1-acetoxietil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)-seudo-tiurea; y S-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil)-seudodimetiltiurea.

II. Los procedimientos específicos

Los siguientes procedimientos están dirigidos a la preparación de carbamatos que tienen sustituyentes particulares fijados al nitrógeno del grupo carbamato. Aunque estos procedimientos están dirigidos a la formación de los compuestos que tienen estos sustituyentes particulares, se comprenderá que no se limitan específicamente a los mismos.

25 i) 5-nitroimidazol-2-ilalquil alofanatos.

Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil alofanatos por reacción de 5-nitroimidazol-2-il alcohol o tioalcohol con un exceso de ácido cianico. En el procedimiento preferido se disuelve el 5-nitroimidazol, convenientemente un 1- R_1 -5-nitroimidazol-2-il metanol, en que R_1 tiene el mismo

- 25 329085



valor indicado para la precedente fórmula I pero que tiene un significado distinto que hidroxialquilo, convenientemente 1-metil-5-nitroimidazol-2-il metanol, en un solvente orgánico oxigenado convenientemente un éter, por ejemplo 1,2-dimetoxi etano, se enfría hasta la temperatura del hielo seco, o sea entre -75 y -50° C. y se le agrega 2 moles de ácido cianúrico. Una particularidad crítica de este procedimiento es que haya por lo menos 2 moles de ácido cianúrico por cada mol de nitroimidazol. Se cierra herméticamente el recipiente de reacción, se le deja calentar hasta aproximadamente -5 a 0° C. y se le deja reposar durante aproximadamente 36 a 60 hrs. Se aísla entonces el producto. En el procedimiento preferido se filtra la mezcla de reacción y se extracta con agua el residuo sólido, convenientemente agua caliente, que tiene una temperatura de aproximadamente 85-100° C. Se filtra de inmediato el extracto caliente y se obtiene el producto desecado a partir del filtrado acuoso bajo la forma de un precipitado cristalino.

Incluidos entre los compuestos a los cuales se puede producir de acuerdo con este procedimiento están el 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil alofanato, 1-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2-il)etil alofanato, 1-(1'-(acetoxietil)-5'-nitroimidazol-2-il)etil alofanato y 1-(acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil ticalofanato.

Cuando se desea producir los 1-(hidroxialquil)-5-nitroimidazol-2-ilalquil alofanatos, se produce el correspondiente 1-aciloxi alofanato de acuerdo con el precedente procedimiento y se le somete subsiguientemente a hidrólisis con base en la manera usual.

ii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(2',2',2'-trihalo-1'-hidroxietoxi)carbamatos.



Se puede obtener 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(2', 2', 2'-trihalo-1'-hidroxietoxi)carbamatos, haciendo reaccionar el correspondiente 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-hidroxicarbamato con un acetaldehído trihalo sustituido. En el procedimiento preferido se mezcla el 5-nitroimidazol, convenientemente un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxicarbamato, en que R₁ es como se ha mostrado en la precedente fórmula I, pero que tiene un significado distinto que hidroxialquilo, por ejemplo 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxicarbamato, con el haloacetaldéhido, por ejemplo hidrato de cloral o hidrato de bromal en proporciones aproximadamente equimolares y se calienta bajo reflujo en presencia de un agente secativo, por ejemplo sulfato de magnesio anhidro durante aproximadamente 6 a 12 hrs. En el método preferido de aislación se filtra la mezcla de reacción y se recupera el producto a partir del filtrado. Entre los compuestos a los cuales se puede producir de acuerdo con este procedimiento, están; 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2', 2', 2'-tricloro-1'-hidroxietoxi)carbamato; 1-etil-5-nitroimidazol-2-il-metil N-(2', 2', 2'-tricloro-1'-hidroxietoxi)carbamato; 1-acetoxietil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2', 2', 2'-tricloro-1'-hidroxietoxi)carbamato; y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-(2', 2', 2'-trifluoro-1'-hidroxietoxi)carbamato.

Cuando se desea obtener un compuesto de esta clase que tiene un sustituyente 1-hidroxialquilo, se lleva a cabo la reacción usando el correspondiente 1-aciloxi hidroxicarbamato y sometiendo a hidrólisis con base el N-(2', 2', 2'-trihalo-1'-hidroxietoxi) así producido.

iii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-hidroximetilcarbamato.

Se puede obtener 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-hidroximetilcarbamatos haciendo reaccionar el correspondiente 5-ni-



5 troimidazol-2-ilalquil carbamato con formaldehido. En la modi-
ficación preferida de este procedimiento se disuelve el 5-nitro
imidazol carbamato, convenientemente un 1-R₁-5-nitroimidazol
-2-ilmetilcarbamato, en que R₁ está de acuerdo con lo definido
para la fórmula I, pero que tiene un significado distinto de
hidroxialquilo o carboxialquilo, en un solvente inerte, siendo
particularmente apropiado el sulfóxido de dimetilo, y se ca-
lienta en un recipiente herméticamente cerrado con un exceso
de paraformaldehido, prefiriéndose 2 moles de exceso, entre
10 70-150° C. durante 18 a 30 hrs. En uno de los métodos de ais-
lación se evapora el solvente de la mezcla de reacción, se di-
suelve el residuo en un solvente apropiado miscible con agua,
por ejemplo dimetilformamida y se agrega agua. El producto se
separa bajo la forma de un precipitado cristalino y se le pue-
de aislar por filtración.

Entre los compuestos que se pueden producir de acuer-
do con este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-
metil N-hidroximetil carbamato; 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2-
iletil) N-hidroximetil carbamato; 2-(1'-metil-5'-nitroimidazol
-2'-il)etil N-hidroximetil carbamato; y 1-etil-5-nitroimidazol
20 -2-ilmetil N-hidroximetil carbamato.

iv) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alcoxialquilcarbamatos.

Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alco-
xialquilcarbamatos haciendo reaccionar el correspondiente 5-ni-
troimidazol-2-ilalquil N-hidroxialquilcarbamato, con un alca-
25 nol en presencia de un ácido. En el procedimiento preferido
se mezcla el N-hidroximetil carbamato, convenientemente un 1-R₁
-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-hidroxicarbamato, en que R₁ es co-
mo se indicó en la fórmula I, pero que tiene un significado
distinto de hidroxialquilo o carboxialquilo, por ejemplo 1-me-
30



5 til-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroximetilcarbamato, con el alcohol, por ejemplo etanol o metanol, en presencia de una cantidad catalítica de ácido fuerte, prefiriéndose ácido clorhídrico o ácido p-toluen sulfónico, y se deja agitar durante 12 a 24 hrs., entre 15 y 30° C. Se puede aislar el producto por extracción de la mezcla de reacción con un solvente apropiado por ejemplo cloroformo, y trabajándola en la manera usual.

Entre los productos que se pueden obtener mediante este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoximetilcarbamato; 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propoximetilcarbamato; 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)-etil N-metoximetilcarbamato; y 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoximetilcarbamato.

v) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alcoxicarbamatos.

15 Se puede preparar 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alcoxicarbamatos haciendo reaccionar el correspondiente 5-nitroimidazol N-hidroxicarbamato con un hidrocarburo diazoico. En el procedimiento preferido se disuelve en un alcohol por ejemplo metanol o etanol, el 5-nitroimidazol N-hidroxicarbamato, convenientemente un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-hidroxicarbamato, 20 en que R₁ es como se definió en la fórmula I, pero que tiene un significado distintos de hidroxi alquilo o carboxialquilo, por ejemplo 1'-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxicarbamato, y se trata con un exceso de hidrocarburo diazoico, convenientemente en solución, por ejemplo una solución etérea de diazometano, 25 diazoetano o diazofenilmetano. Se puede aislar el producto bajo la forma de una sal de ácido. En un método apropiado de aislamiento se filtra la mezcla de reacción, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se trata el residuo, después de evaporación del eluato, con un equivalente de una solución de 30



ácido, convenientemente ácido p-toluensulfónico en metiletilce
tona.

Incluidos entre los productos a los cuales se puede
obtener mediante este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimi-
dazol-2-ilmetil N-metoxicarbamato; 1-metil-5-nitroimidazol-2-
ilmetil N-metil-N-metoxicarbamato; 1-etil-5-nitroimidazol-2-il-
metil N-etoxicarbamato; y 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol
-2-ilmetil N-fenilmetoxicarbamato.

vi) acilación de 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamatos, N-hi-
droxicarbamatos y N-alquilhidroxicarbamatos.

En la manera usual se puede acilar 5-nitroimidazol-2-
ilalquil carbamatos, N-hidroxycarbamatos y N-alquilhidroxycar-
bamatos. En el procedimiento preferido, se hace reaccionar el
compuesto al cual se desea acilar, por ejemplo un 1-R₁-5-nitro-
imidazol-2-ilmetil carbamato donde R₁ es como se definió en la
fórmula I, aunque bajo la condición de que R₁ tenga un signifi-
cado distinto de hidroxialquilo o carbamoilalquilo, con un
agente acilante tal como un anhídrido de alcanilo, conveniente-
mente un anhídrido de alcanilo inferior, tal como anhídrido
acético, anhídrico propiónico o anhídrido valérico; un haluro
de alcanilo, tal como cloruro de acetilo o cloruro de propioni-
lo; un haluro de aroilo tal como haluro de benzoilo; un haluro
de alquenoilo, convenientemente un haluro de alquenoilo infe-
rior tal como cloruro de acrililo o cloruro de crotonilo, o
un ácido ciano alcanico en presencia de un agente deshidratan-
te, por ejemplo ácido ciano acético en presencia de anhídrico
acético.

Se puede aislar el producto de la reacción de acila-
ción mediante cualquiera de los procedimiento usuales.

vii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil y alofanatos 4',4'-sustituídos



Se puede preparar 5-nitroimidazol-2-ilalquil y alofanatos 4',4'-sustituídos, haciendo reaccionar un 5-nitroimidazol carbamato con un cloruro de carbamilo. En el procedimiento preferido, se disuelve en una base convenientemente una base orgánica tal como piridina, lutidina o colidina, un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato, en que R₁ es como se indicó en la fórmula I, pero en que R₁ tiene un significado distinto de hidroxilo o carbamoilo e incluyendo además compuestos tales como 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquilcarbamatos, convenientemente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato; 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alquilcarbamatos, tales como 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-metil carbamato; 1-(1'-acetoxietil-5'-nitroimidazol-2'-il)-etil N-metil carbamato; ó 2-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2'-il)-etil N-propil carbamato, y se enfría la mezcla hasta una gama entre -5 y +5° C., y se introduce el cloruro de carbamilo. Se puede lograr esta introducción haciendo pasar el cloruro de carbamilo a la mezcla de reacción en forma gaseosa, por ejemplo cuando se usa el cloruro de carbamilo propiamente dicho; o mediante adición por gotas de un cloruro de carbamilo sustituido, por ejemplo cloruro de dimetil carbamilo, en la forma líquida. La reacción avanza a una temperatura entre 5 y 30° C. durante aproximadamente 2 a 24 hrs. Se puede aislar entonces el producto; se lleva convenientemente a cabo la aislación por concentración con la mezcla de reacción bajo presión reducida, seguido por extracción con un solvente apropiado, por ejemplo un solvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo y se trabaja en la manera usual.

Entre los productos que se pueden obtener mediante este método están: 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil-4'-metilalofanato, 1-(1'-acetoxietil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil



4'-metilalofanato y 1-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil 4'-propilalofanato. Cuando en cloruro de carbamilo es un cloruro de carbamilo sustituyente, por ejemplo cloruro de dietil carbamilo, se obtiene compuestos tales como 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil-1',4',4'-trimetilalofanato, y 1-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil 1'-metil-4',4'-dimetilalofanato.

Cuando el compuesto deseado tiene un sustituyente hidroxialquilo en la posición 1 se lleva a cabo la reacción con el correspondiente compuesto 1-aciloxialquilo al cual se somete subsiguientemente a hidrólisis con base en la manera usual.

viii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil 3'-tioalofanatos, y 3'-tioalofanatos 4',4'-sustituídos.

Se produce 5-nitroimidazol-2-ilalquil 3'-tioalofanatos y 3'-tioalofanatos 4',4'-sustituídos, mediante reacción de 5-nitroimidazol-2-ilalquil haloformiato con tiocianato de metal alcalino anhidro seguido por tratamiento con una amina. En una modificación preferida de este procedimiento un 5-nitroimidazol-2-ilalquil cloroformiato, por ejemplo un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato, donde R₁ es como se definió en la fórmula I, siempre que R₁ tenga un significado distinto de hidroxialquilo, convenientemente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato, y se retoma el tiocianato de metal alcalino en un solvente orgánico inerte de reacción, tal como benceno y se agita a temperaturas moderadamente elevadas de preferencia aproximadamente a 55° C. durante aproximadamente 3 a 6 días. Se trata entonces esta mezcla con un exceso de la amina deseada, por ejemplo amoníaco gaseoso anhidro, de manera de obtener el 3'-tioalofanato no sustituido, o una amina sustituida, tal como una alquilamina, por ejemplo etilamina, de modo de obtener el correspondiente 4'-alquil-3'-tioalofanato o una



amina disustituída, por ejemplo dibencilamina para obtener el correspondiente 3'-tionalofanato 4',4'-disustituído, tal como 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil 4',4'-dibencil-3'-tionalofanato.

5 Entre los compuestos que se pueden producir mediante este método estén; 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 3'-tionalofanato, y 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4'-butil-3'-tionalofanato.

10 Cuando se desea obtener un compuesto de este grupo que tiene un sustituyente 1-hidroxiálquilo, se puede llevar convenientemente a cabo la reacción con el correspondiente 1-aciloxiálquil cloroformiato, al cual se somete entonces a hidrólisis con base en la manera usual para obtener el compuesto 1-hidroxiálquilado deseado. Sin embargo, se deberá tener presente que la basicidad del amoníaco o de la amina agregada a través de la presente reacción, puede ser suficiente para efectuar esta hidrólisis.

15 ix) 5-nitroimidazol-1-ilálquil N-(N'-ditiocarbamoilmetil sustituido) carbamato.

20 Se puede producir 5-nitroimidazol-1-ilálquil N-(N'-ditiocarbamoilmetil sustituido) carbamatos mediante la reacción de un 5-nitroimidazol-2-ilálquil carbamato con una amina sustituida, formaldehído y bisulfuro de carbono. En la modificación preferida de este procedimiento se agrega una amina sustituida, por ejemplo dimetilamina y formaldehído, ambos en solución acuosa, convenientemente en soluciones que contienen entre 30 y 50% de cada uno de los reactivos, a una solución de 5-nitroimidazol-2-ilálquil carbamato, tal como un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato en que R₁ es como se definió en la fórmula I, siempre que R₁ tenga un significado distinto

25

30

329085 - 36 -



de hidroxialquilo, carbamoiloxialquilo, carbamoilalquilo u oxoalquilo, convenientemente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato en un solvente orgánico miscible con agua, convenientemente dimetilformamida. A esta mezcla se agrega un exceso de disulfuro de carbono y se agita la mezcla de reacción, convenientemente durante 18 a 30 hrs., a una temperatura comprendida entre aproximadamente 10 y 30° C. Entonces el producto, convenientemente mediante la adición de un exceso de agua y separación del producto bajo la forma de un precipitado. Entre los productos que se puede obtener mediante este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dimetilditiocarbamoilmetil)carbamato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(diethyl-ditiocarbamoilmetil)carbamato y 1-(1'-acetoxietil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-(dibencilditiocarbamoilmetil)carbamato.

x) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(aminometil disustituido) carbamatos.

Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(aminometil disustituido) carbamatos mediante la reacción de un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato con una amina disustituida juntamente con formaldehído. En una modificación preferida de este procedimiento se retoma en un solvente orgánico inerte miscible con agua, convenientemente dimetilformamida, el 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamatos, por ejemplo 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato juntamente con una amina disustituida incluyendo heterociclo alcanos nitrogenados, por ejemplo una dialquilamina tal como dimetilamina, dipropilamina o dipentilamina y alquilarilamina, por ejemplo N-metilaniлина, una diarilamina tal como difenilamina o una diaralquilamina, tal como dibencilamina o una amina cíclica secundaria, por ejemplo morfina, ti amorfolina, pirrolidina, o N-metilpiperazina y parafor



maldehido, convenientemente en cantidades equimolares, y se calienta en un recipiente herméticamente cerrado a temperatura de aproximadamente 80 a 150° C. por 12 a aproximadamente 30 hrs. En un método apropiado de aislación, se separa el solvente de reacción de preferencia bajo presión reducida, y se disuelve el residuo en un solvente polar, convenientemente un solvente cetónico, tal como metil etil cetona y se le agrega un ácido en el mismo solvente, convenientemente un ácido p-toluen sulfónico y se aísla el producto bajo la forma de la sal de ácido.

Entre los compuestos que se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N',N'-dimetilaminometil)carbamato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N',N'-dipropilaminometil)carbamato, 1-acetoxietil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-metil-N'-fenilaminometil)carbamato, 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-(N',N'-difenilaminometil)carbamato, 2-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-(morfolin-4-ilmetil)carbamato, 1-propil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)carbamato, y 1-(1'-hidroxi-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-pirrolidin-1-ilmetil)carbamato.

xi) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(carboalcoxialquiliden) carbamatos

Se puede preparar 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(carboalcoxialquiliden) carbamatos, haciendo reaccionar un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato con un β -ceto éster en presencia de un ácido. En el procedimiento preferido, se calienta un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato, por ejemplo un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato, donde R₁ es como se definió en la fórmula I, siempre que R₁ sea distinta de carboalalquilo, tal como 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, con un β -ceto

329085

- 38 -



éster, tal como acetoacetato de etilo ó 3-oxopentanoato de etilo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido anhídrico, convenientemente un ácido orgánico, tal como ácido p-toluen sulfónico, a una temperatura de aproximadamente 60 a 100° C. durante aproximadamente 3 a 24 hrs. Se puede aislar el producto mediante cualquier método apropiado, por ejemplo se puede separar el solvente por evaporación bajo presión reducida, se lava el residuo íntimamente con éter, se le filtra y se separa el éter bajo presión reducida, para proporcionar un residuo al cual se puede entonces recrystalizar, convenientemente a partir de éter para obtener el producto deseado. Entre los compuestos que se pueden producir de acuerdo con este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-[1'-carbetoxi-(prop-2'-ilideno)] carbanato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-[1'-carbetoxi-(pent-2'-ilideno)] carbanato, y 1-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-[1''-carbetoxi-(pent-2''-ilideno)] carbanato.

xii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alcoximetilen carbanatos.

Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alcoximetilen carbanatos, haciendo reaccionar un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbanato con un ortoformiato trisustituido en presencia de un ácido Lewis. En el procedimiento preferido durante aproximadamente 12 a 18 hrs., se calienta conjuntamente a la temperatura de aproximadamente 60 a 100° C., un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbanato, tal como un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-hidroxicarbanato, donde R₁ es como se definió en la fórmula I, pero que tiene un significado distinto de hidroxi alquilo o carboxi alquilo, convenientemente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbanato, un ácido de Lewis, preferentemente éterato de trifluoruro de boro, y un ortoformiato trisustituido,



por ejemplo un ortoformiato de trialquilo, tal como ortoformiato de trietilo. Se aísla entonces el producto. En un método apropiado de aislación, se separa bajo presión reducida el exceso de ortoformiato trisustituído, se retoma el residuo en un solvente orgánico apropiado, miscible con agua, por ejemplo cloroformo, y se lava con una base suave, convenientemente bicarbonato de sodio acuoso; se aísla entonces el producto con respecto a la solución clorofórmica. Entre los compuestos a los que se puede producir de acuerdo con el precedente procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoximetilen carbamato; 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propiloximetilen carbamato; y 1-(1'-(2"-hidroxietil)-5'-nitroimidazol-2'-iletil)N-benciloximetilen carbamato.

xiii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-amino y aminometileno sustituido carbamatos.

Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-amino y aminometileno sustituido carbamatos haciendo reaccionar un 5-nitroimidazol-2-ilalquil alcoximetilen carbamato con una amina. En el procedimiento preferido se calienta un 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alcoximetilen carbamato, como el producido de acuerdo con la subsección precedente, juntamente con una amina, convenientemente una amina sustituida, tal como etilamina, dietilamina o dibencilamina, en un solvente orgánico inerte de reacción de punto de ebullición moderadamente elevado, convenientemente un éter tal como 1,2-dietoxi etano, a una temperatura entre 50 y 150° C. durante 1 a 3 hrs. En un método apropiado de aislación se aísla el producto bajo la forma de la sal de ácido, agregando a la mezcla enfriada de reacción un ácido anhídrico apropiado, por ejemplo ácido p-toluen sulfónico.

329085 - 40 -



Entre los compuestos que se pueden producir de acuerdo con este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dimetilaminometileno) carbamato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dibutilaminometileno) carbamato, y 1-(1'-propil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-(dibencilaminometileno) carbamato.

xiv) Salas de N'-(5-nitroimidazol-2-ilalcoxicarbonil) N²,N²-dialquilformamidinio.

Se puede preparar haluros de N'-(5-nitroimidazol-2-ilalcoxicarbonil) N²,N²-dialquilformamidinio, haciendo reaccionar un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato con una dialquilformamida en presencia de un haluro de tionilo. En el procedimiento preferido se disuelve en un exceso de dialquilformamida, convenientemente dimetilformamida, un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato, convenientemente un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, donde R₁ es como se definió en la fórmula I, siempre que R₁ sea distinta de hidroxialquilo, carboxialquilo o carboalquilo, y se agrega un pequeño exceso de un haluro de tionilo, tal como cloruro de tionilo. Se deja reposar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 15 a 30° C. por aproximadamente 12 a 24 hrs. En el método preferido de aislación se obtiene el producto bajo la forma de un precipitado cristalino y se le separa con respecto a la mezcla de reacción mediante filtración.

Entre los compuestos que se pueden producir de acuerdo con este procedimiento están: clorhidrato de cloruro de N'-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxycarbonil) N²,N²-dimetilformamidinio, bromhidrato de bromuro de N'-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxycarbonil) N²,N²-dimetilformamidinio, clorhidrato de cloruro de N'-(1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxycarbonil) N²,N²-dimetilformamidinio, y clorhidrato de cloruro de N'-(1-acetoxi

329085

- 41 -



etil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil) N^2, N^2 -dimetilformamidi-
dinio.

xv) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-formil carbonatos.

5 Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-for-
mil carbonatos haciendo reaccionar un halohidrato de haluro de
N¹-5-nitroimidazol-2-ilalcoxicarbonil) N^2, N^2 -dialquilformamidi-
nio en un agente hidrolizante alcalino suave. En la modifica-
ción preferida de este procedimiento se disuelve un halohidra-
to de haluro de N¹-(1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil)
10 N^2, N^2 -dialquilformamidiño, producido de acuerdo con el proce-
dimiento mencionado anteriormente, en una base acuosa suave,
prefiriéndose una solución de bicarbonato de sodio en agua, y
se deja reposar la solución a una temperatura de 15 a 30° C.
por aproximadamente 12 a 24 hrs. Se puede aislar el producto
por filtración bajo la forma de un residuo.

15 Corresponde observar que mediante este método no se
puede preparar compuestos de 1-hidroxialquilo o 1-carboxialqui-
lo de esta clase, aunque se puede obtener los correspondientes
derivados aciloxilados, es decir los análogos 1-aciloxialquilo
y 1-carboxialquilo. Corresponde observar que si se intenta la
20 hidrólisis de los grupos acilo, se separará simultáneamente el
sustituyente formilo sobre el grupo carbamilo.

xvi) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-nitro carbonatos.

25 Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-nitro
carbonatos por reacción de un 5-nitroimidazol-2-ilalquil carba-
mato con ácido nítrico. En la modificación preferida de este
procedimiento se disuelve en un anhídrido alcanoico, tal como
anhídrido acético, el 5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonato,
convenientemente un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato,
donde R₁ es como se definió en la fórmula I, convenientemente
30 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, y se trata con

329085 - 42 -



una cantidad equimolar de ácido nítrico al 95%. Después de re-
posar a una temperatura de aproximadamente 15 a 30° C. por
aproximadamente 15 min. a 2 hrs., se enfría bruscamente la
reacción, convenientemente vertiendo la mezcla de reacción en
5 una solución acuosa. Se puede aislar entonces el producto con-
venientemente por extracción de la mezcla acuosa con un solven-
te orgánico apropiado miscible con agua y se trabaja en la ma-
nera usual.

Una forma apropiada bajo la cual se puede obtener el
10 producto es las sales de amonio. Se las puede obtener saturan-
do el extracto previamente secado de la mezcla de reacción en
el solvente orgánico mencionado antes, con gas amoníaco y sepa-
rando por filtración el precipitado así producido, bajo la for-
ma de un residuo.

15 Entre los compuestos que se puede obtener mediante
este procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-
nitrocarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metil-N-ni-
trocarbomato, y 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-nitrocarba-
mato.

20 xvii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N²-alquilidencarbazatos.

Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N²-al-
quilidencarbazatos haciendo reaccionar un 5-nitroimidazol-2-
ilalquil carbazato con un compuesto de carbonilo. En la modi-
ficación preferida de este procedimiento se deja reaccionar
25 (con o sin un solvente) un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilmetil car-
bazato, en que R₁ es como se definió en la fórmula I, tal como
1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazato, con un exceso de
compuesto de carbonilo convenientemente un aldehído o cetona,
por ejemplo benzaldehído, acetona, metil etil cetona o acetofe-
30 nona, y se calienta bajo reflujo, por ejemplo a una temperatu-



5 Ta entre aproximadamente 40 y 120° C. por 5 a 30 min. Se ais-
la entonces el producto, se separa convenientemente el solven-
te bajo presión reducida y se recristaliza el producto a par-
tir del residuo. Corresponde observar que mediante este méto-
do no se puede producir los compuestos en los cuales R_1 es oxo
alquilo.

Entre los compuestos que se pueden producir de acuer
do con este procedimiento están; 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-
metil N^2 -butilidencarbazato, 1-étil-5-nitroimidazol-2-ilmetil
10 N^2 -bencilidencarbazato, y 1-(1'-(2"-hidroxiétil)-5'-nitroimida-
zol-2'-il)etil N^2 -isopropilidencarbazato.

xviii) 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-acil-N-aciloxicarbamatos

Se puede producir 5-nitroimidazol-2-ilalquil N-acil-
N-aciloxicarbamatos haciendo reaccionar un 5-nitroimidazol-2-
15 ilalquil N-hidroxicarbamato con un exceso de un anhídrido de
acilo en presencia de un catalizador base. En otra modifica-
ción del procedimiento, se calienta un 1- R_1 -5-nitroimidazol-2-
ilalquil N-hidroxicarbamato, donde R_1 es como se definió en la
fórmula I, pero que tiene un significado distinto de hidroxial-
20 quilo o carboxialquilo, tal como 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-
metil N-hidroxicarbamato, juntamente con una base débil, conve-
nientemente acetato de potasio o carbonato de sodio, y respec-
tivamente un anhídrido alcanoico o anhídrido aralcanoico, por
ejemplo anhídrido acético, anhídrido propiónico o anhídrido
25 benzoico, a una temperatura de aproximadamente 70 a 100° C.
por aproximadamente 1 a 5 hrs. Se puede aislar entonces el
producto. Se lleva convenientemente a cabo la aislación sepa-
rando los componentes volátiles con respecto a la mezcla de
reacción bajo presión reducida y extractando el residuo con
30 mezcla de agua y un solvente orgánico inmiscible con agua,

329085 - 44 -



convenientemente cloroformo. Se aísla entonces el producto y se extrae el cloroformo en la manera usual.

Entre los compuestos que se puede producir mediante el precedente procedimiento están: 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil N-acetil-N-acetoxicarbamato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-il-metil N-butiril-N-butiroxycarbamato, 1-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2-il)etil N-benzoil-N-benzoiloxicarbamato, y 2-(1'-etil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil N-fenilacetil-N-fenilacetoxicarbamato.

10 xix) 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil N-diaminofosforil y N-amino sulfonil carbamatos.

Se puede preparar 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil N-diaminofosforil y N-amino sulfonil carbamatos haciendo reaccionar un 2-hidroximetil ó 2-mercaptometil-5-nitroimidazol con un dihalofosforil o halosulfonilisocianato seguido por reacción con una amina apropiada. En el procedimiento preferido se retoma un 1-R₁-2-hidroximetil-5-nitroimidazol donde R₁ es como se definió en la fórmula I, siempre que R₁ sea distinta de hidroxialquilo, por ejemplo 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, en un solvente orgánico inerte de reacción, por ejemplo un solvente hidrocarburado tal como benceno o un éter tal como tetrahidrofurano ó 1,2-dimetoxietano, y convenientemente aunque no críticamente, en presencia de un vestigio de una base orgánica, tal como piridina, y se calienta con diclorofosforil isocianato o clorosulfonilisocianato bajo reflujo por aproximadamente 30 min. a aproximadamente 2 hrs. Se separa entonces el solvente bajo presión reducida y se retoma el producto en un solvente apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano, y se le trata con la amina deseada, por ejemplo amoníaco gaseoso, una alquilamina tal como metilamina o butilamina, una arilamina tal



como anilina o una aralquilamina tal como bencilamina o una amina secundaria tal como morfolina. Se deja reposar la mezcla durante 1 a 4 hrs. entre 10 y 30° C., se la filtra, y se separa el solvente con respecto al filtrado bajo presión reducida. Se
5 aísla entonces el producto. En un procedimiento apropiado se disuelve en agua el residuo proveniente de la filtración y se combina cualquier material insoluble con el residuo proveniente de la evaporación del solvente, y se recristaliza convenientemente las fracciones combinadas a partir de un alcohol inferior,
10 tal como etanol, de manera de obtener el 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil diaminofosforil o aminofosforil carbamato N-sustituido.

xx) 3-nitro-5,6-dihidroimidazo-[1,2-a]pirrol-7-il carbonatos.

En la siguiente manera se puede preparar 3-nitro-5,6-dihidroimidazo-[1,2-a]pirrol-7-il carbonatos.
15

Se reduce 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-[1,2-a]pirrol al correspondiente compuesto 7-hidroxilado y se le convierte entonces al correspondiente 7-il carbamato mediante cualquiera de los procedimientos generales para la formación de carbamatos descritos en esta descripción, de preferencia el método (v), en que se hace reaccionar el compuesto hidroxilado con un
20 fenilgloformiato y subsiguientemente se le trata con una amina. En la modificación preferida de este procedimiento se retorna 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-[1,2-a]pirrol en un alcohol inferior tal como etanol, y se le trata con un agente reductor, convenientemente un agente reductor organo metálico, siendo especialmente apropiado el borohidruro de sodio, y se deja reposar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 10 a 25° C. por aproximadamente 4 a 8 hrs. Se aísla entonces el producto. En el método preferido se agrega una peque-
25
30

5 JUL



5 Los 1-sustituídos-2-imidazolil carbonatos de las prece-
dentes fórmulas I y II, tienen actividad antiprotozoaria, sien-
do particularmente activos contra los organismos causantes de
las enfermedades parasitarias protozoarias, la tricomoniasis y
la enterohepatitis. Ciertos de ellos son también eficaces con-
tra amebiasis y tripanosomiasis, como así también contra los or-
ganismos PPLO y esquistosomas. Se comprenderá que los compues-
tos difieren en su grado de eficacia contra estos diversos orga-
nismos.

10 La tricomoniasis es una enfermedad protozoaria causa-
da por parásitos del género Trichomonas. Los compuestos de es-
ta invención son eficaces contra la forma particularmente moles-
ta de la tricomoniasis que se conoce como T. vaginalis vagini-
tis, causada por la infestación de la vagina con T. vaginalis.
15 Al tratar esta enfermedad se puede administrar los imidazolil-
alquil carbonatos ya sea oralmente o como tópico. Para la admi-
nistración oral se emplean normalmente formas de dosis unita-
rias, tales como tabletas o cápsulas que pueden contener apróxi-
madamente 50 a 500 mg. de ingrediente activo.,.Se las prepara
20 mediante técnicas ya conocidas en esta materia, y contienen los
diluyentes, agentes granuladores, agentes extendedores y/o lu-
bricantes usuales que se sabe que son satisfactorios para la
formulación de tabletas y cápsulas. Se prefiere administrar
los compuestos de esta invención en forma oral a un nivel de do-
25 sis de aproximadamente 25 a 1000 mg/día, en dosis ya sea indi-
viduales o divididas, empleándose las dosis divididas con más
frecuencia que una sola dosis diaria. Un ejemplo de una table-
ta apropiadamente comprimida es el siguiente:

	<u>Componente</u>	<u>mg por tableta</u>
30	1-metil-5-nitroimidazol-2- ilmetil carbonato	250

329085

- 48 -

5



	fosfato dicálcico	100
	lactosa	75
	almidón	50
	Goma Guar	12
5	estearato de magnesio	2-3

Si se desea, se puede recubrir las tabletas con azúcar o recubrirlas en forma entérica mediante técnicas comunes. Se puede formular también el agente antitricomonal en forma de cápsula, usando materiales de carga tales como lactosa, almidón o caolín. Una cápsula típica contiene 250 mg. de por ejemplo, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metilcarbamato, 2 a 3 g. de estearato de magnesio y aproximadamente 75 mg. de lactosa en una cápsula de tamaño N^o 0. Se puede producir tabletas y cápsulas que contienen cantidades más pequeñas de ingrediente activo reduciendo proporcionalmente las cantidades de excipientes y diluyentes indicadas más arriba. Se puede administrar también oralmente los carbamatos en vehículos farmacéuticos líquidos, tales como soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones que contienen los diluyentes, agentes suministradores de sabor y protectores comúnmente utilizados en la técnica farmacéutica.

Para la aplicación como tópico, se pueden usar cremas o supositorios vaginales que contienen el ingrediente activo. A título ilustrativo se prepara una crema mezclando suficientes cantidades de unguento hidrófilo y agua, que contiene aproximadamente 5 a 10% por peso de carbamato, en cantidades suficientes para producir una crema que tiene la consistencia deseada.

Ejemplos representativos de carbamatos de esta invención que son altamente activos y por lo tanto particularmente



útiles para tratar la tricomoniasis son: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metilcarbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4-morfolinocarboxilato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metiltioncarbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tioncarbonato, 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil carbonato, 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil hidroxycarbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroxycarbonato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, y 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroxycarbonato. Representan agentes antitricomonales preferidos de esta invención, aunque también son valiosos contra esta enfermedad los otros imidazolilalquil carbonatos de esta invención.

La enterohepatitis es una enfermedad que se produce principalmente en los pavos y es causada por el parásito protozoario *Histomonas meleagridis*. Se conoce también como espinita del pavo. Los idazolilalquil carbonatos de esta invención son útiles para prevenir y tratar esta enfermedad, y para esta finalidad se los administra a los pavos, mezclados con un elemento del sustento de los pavos, es decir el alimento o agua de bebida. Aunque el nivel óptimo de dosis dependerá del compuesto particular utilizado y de la severidad de la infección, se obtiene un buen control de la enterohepatitis administrando oralmente a los pavos un alimento que contiene aproximadamente 0,003 a 0,1% por peso de carbonato. Cuando se administra el material mediante el agua de bebida, se puede emplear niveles un poco más elevados, especialmente para uso terapéutico. Por ejemplo, el agua de bebida puede contener aproximadamente hasta 0,2% por peso del ingrediente activo con buenos resultados. Las sustancias mencionadas más arriba como agentes antitricomo

329085

- 50 -

5 JUL



nales preferidos, se encuentran también entre las preferidas para combatir la espinilla del pavo.

Según se mencionó anteriormente, se puede emplear también los imidazolilalquil carbamatos aquí descritos, contra la tripanosomiasis y la amebiasis. Además ciertos de ellos y particularmente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroxicarbamato y 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, poseen actividad contra los organismos similares a los de la pleuroneumonía que se conocen como organismos PPLO.

Ciertos de los imidazoles sustituidos a los cuales se emplea como intermediarios para producir estos nuevos imidazolilalquil carbamatos poseen también actividad antiparásita útil. En este sentido son de particular interés los 1-alquilo inferior-tiocianoalquil-5-nitroimidazoles, y especialmente 1-metil-2-tiocianometil-5-nitroimidazol. Estos compuestos tienen actividad anti-tricomonal y se los puede emplear contra la tricomonirosis en la misma manera, y dentro de los mismos niveles de dosis que lo descrito más arriba para los imidazolilalquil carbamatos.

Se dan los siguientes ejemplos con fines ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO 1

1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil cloroformiato.

Se disuelve 3,12 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en una mezcla de 4,3 ml. de dimetilnilina y 20 ml. de dioxano. Se agrega entonces esta solución por gotas a 30 ml. de fosgeno. Se agita la suspensión resultante durante 2 hrs. entre 0 y 50 C., y luego durante 2 hrs. a la temperatura ambiente. Se separa entonces el solvente soplando nitrógeno



seco a través de la suspensión por 2 hrs. El aceite que queda al término de este tiempo consiste predominante en 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato.

5 D De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1- metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil clorotioformiato.

10 De acuerdo con el precedente procedimiento y comenzando con cualquiera de los nitroimidazoles mencionados más arriba, pero usando tiofosgeno en lugar de fosgeno, se obtiene 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil clorotioformiato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil cloroditioformiato.

EJEMPLO 2

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

15 Se disuelve lentamente 0,05 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 50 ml. de amoníaco líquido. Después de completarse la disolución, se permite que el amoníaco se evapore y se lava el residuo con etanol y se le recristaliza a partir de metanol para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, p.f. = 166-170° C.

20 De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-etil fenil carbonato, 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-etil fenil carbonato y 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-prop-2-en-1-il-fenil carbonato en lugar de 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil fenil carbonato, se obtiene los correspondientes 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etil carbamato, 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etil carbamato, y 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)prop-2-enil carbamato.

EJEMPLO 3

30 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

329085 - 52 -



5 Se disuelve 3,12 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 100 ml. de dicloruro de metileno y se enfría a 0° C. Se agrega 2,64 g. de cianato de sodio y 4,5 g. de ácido trifluoracético. Se tapona fuertemente el frasco y se agita la mezcla por 24 hrs. a 0° C. Se agrega entonces 200 ml. de cloruro de metileno y se lava la mezcla con solución acuosa saturada de bicarbonato de potasio. Se concentra la solución de cloruro de metileno hasta sequedad bajo presión reducida para obtener un residuo de 1-metil-5-nitro-2-imidazolilmetil carbamato. Se re-
10 cristaliza este sólido a partir de un volumen mínimo de acetato de etilo de manera de obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato sustancialmente puro; p.f. 166-170° C.

EJEMPLO 4

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamato.

15 Se disuelve 1,35 g. de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol en 25 ml. de etanol seco a la temperatura ambiente, y se agrega a esta solución 1,11 g. de tiocianato de potasio. Se somete la mezcla resultante a reflujo durante 2 hrs. y se la deja reposar a la temperatura ambiente por aproximadamente 12 hrs.
20 Se la calienta aproximadamente a 75° C. sobre baño de vapor y se separa por filtración el material sólido. Se diluye el filtrado con un volumen igual de agua y se enfría la solución resultante, con rascado para inducir cristalización. Se separa por filtración el sólido que se forma, se le lava con agua enfriada con hielo y se le seca. Es 1-metil-2-tiocianometil-5-nitroimidazol; p.f. 87-88° C. Se cristaliza este producto a
25 partir de un volumen mínimo de benceno que contiene un vestigio de hexano de manera de obtener cristales de color amarillo de 1-metil-2-tiocianometil-5-nitroimidazol; p.f. 87,5-88° C.

30 En porciones se agrega 5 g. de 1-metil-2-tiocianome-



5 til-5-nitroimidazol a través de un período de 15 min. a 25 ml. de ácido sulfúrico concentrado frío. Se mantiene la solución resultante a 0° C. por aproximadamente 14 hrs. y se la vierte entonces sobre un exceso de hielo molido. Se ajusta la solución a pH 6 mediante solución saturada de bicarbonato de potasio. Se separa por filtración el material sólido y se le lava con agua enfriada con hielo. Se extrae el sólido con aproximadamente 10 ml. de acetato de etilo y se seca la solución de acetato de etilo sobre sulfato de sodio y se concentra esencialmente hasta sequedad. Se agrega al residuo un pequeño volumen de hexano y se separa por filtración el 1-metil-5-nitro-2-imidazolimetil tiolcarbamato sólido. En esta manera se obtiene 4,34 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamato; p. f. 138-140° C.

10

15

EJEMPLO 5

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

A 0° C. se enfría 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato como el obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1, y se le agrega 25 ml. de amoníaco líquido. Durante 10 min. se agita en frío la mezcla resultante y se agrega entonces otros 25 ml. de amoníaco líquido. Se deja calentar entonces la mezcla hasta temperatura ambiente y se la agita hasta que se evapora el amoníaco en exceso. Se disuelve en residuo así obtenido en 100 ml. de agua y se extrae la solución acuosa con 3 porciones de acetato de etilo de 100 ml. cada una. Se combina los extractos de acetato de etilo, se los retrolava con 25 ml. de agua y se los seca entonces sobre sulfato de sodio. Se concentra luego el acetato de etilo hasta sequedad bajo presión reducida, para obtener un residuo que consiste en 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato. Se recristaliza el producto

20

25

30

329085

- 54 -



a partir de acetato de etilo y luego a partir de agua para obtener un material sustancialmente puro; p.f. 172-173° C.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil clorotioformiato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil clorotioformiato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroditioformiato en lugar de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil, tioncarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil ditiocarbamato.

EJEMPLO 6

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato

Se disuelve 3,1 g. (0,02 mol) de (1-metil-2-hidroximetil)-5-nitroimidazol en 100 ml. de hñceno y 25 ml. de piridina. En la solución agitada se introduce 1,9 g. (0,022 mol) de cloruro de carbamilo gaseoso. Se deja reposar la solución a 15° C. por 8 hrs. y se la concentra entonces bajo presión reducida. Se retoma el residuo en acetato de etilo, se le lava con agua enfriada con hielo, y se seca sobre sulfato de sodio el extracto de acetato de etilo. Por evaporación del solvente bajo presión reducida, se recristaliza el residuo de acetona o acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato; p.f. 166-170° C.

De acuerdo con el procedimiento descrito más arriba pero usando cloruro de dimetilcarbamil o cloruro de dietilcarbamil y agregando estos reactivos a la mezcla de reacción en forma líquida más bien que gaseosa, en lugar de usar cloruro de carbamil, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dimetilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dietilcarbamato.



De acuerdo con el procedimiento precedente pero usando cloruro de tiocarbamoilo, cloruro de dimetilcarbamoilo y cloruro de dietilcarbamoilo, en lugar de cloruro de carbamoilo, se obtiene 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil tioncarbamatato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dimetiltioncarbamatato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dietiltioncarbamatato.

EJEMPLO 7

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamatato.

Se disuelve 3,5 g. (0,02 mol) de 1-metil-2-mercapto-
metil-5-nitroimidazol en 100 ml. de benceno y 25 ml. de piridina bajo nitrógeno. En la solución agitada se introduce 1,9 g. (0,022 mol) de cloruro de carbamoilo gaseoso. Se deja reposar la solución a 15° C. por 8 hrs., y se la concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo en acetato de etilo, se lava con agua enfriada con hielo y se seca sobre sulfato de sodio el extracto de acetato de etilo. Por evaporación del solvente bajo presión reducida, se recristaliza el residuo a partir de acetona o acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamatato; p.f. 138-140° C.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero usando cloruro de dimetilcarbamoilo o cloruro de dietilcarbamoilo, y agregando a la mezcla de reacción estos reactivos en forma líquida más bien que gaseosa, en lugar del cloruro de carbamoilo, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dimetiltiolcarbamatato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dietiltiolcarbamatato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando cloruro de tiocarbamoilo, cloruro de dimetiltiocarbamoilo y cloruro de dietilcarbamoilo, en lugar de cloruro de carbamoilo, se obtiene 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil ditiocarbamatato.

329085

- 56 -



to, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dimetilditiocarbama-
to, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dietilditiocarbama
to.

EJEMPLO 8

5 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

Durante 2 hrs. se calienta bajo reflujo, 1,57 g.
(0,01 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, 0,1 g.
de etóxido de sodio, 10 g. de carbonato de etilo y 20 ml. de
benceno. Se separa el solvente bajo presión reducida y se agi
10 ta el residuo con 10 ml. de agua. Se extrae la mezcla con
acetato de etilo. Se seca la fracción acetato de etilo sobre
sulfato de sodio y se evapora para obtener 1-metil-5-nitroimi-
dazol-2-ilmetil carbonato crudo.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
15 zando con 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol, en lugar de
1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y usando carbonato de
etilo, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-
ilmetil tiolcarbonato.

EJEMPLO 9

20 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metilcarbonato.

Se agrega 6 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimi-
dazol y 3,5 mo de isocianato de metilo a 200 ml. de benceno que
contiene 0,5 ml. de piridina. Se somete la mezcla resultante
a reflujo hasta que se obtiene disolución completa. Se separa
25 el solvente por evaporación bajo presión reducida. Se recr-
taliza el material parcialmente cristalino así obtenido, a par
tir de 12 ml. de agua para obtener 1,14 g. de 1-metil-5-nitro-
imidazol-2-ilmetil metilcarbonato; p.f. 99-101° C.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero co-
30 menzando con 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol, en lugar



de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiolcarbamato.

EJEMPLO 10

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metiltioncarbamato.

5 Se agrega 0,5 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 0,28 g. de isotiocianato de metilo a 20 ml. de benceno que contiene 0,54 ml. de trietilamina. Se somete la mezcla resultante a reflujo por 23 hrs. Se la concentra entonces casi hasta sequedad bajo presión reducida y se separa por filtración el material sólido. Este producto es 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metiltioncarbamato; p.f. 133-135° C. Se le recristaliza a partir de agua para obtener un material sustancialmente puro; p.f. 135,5-136° C.

10 De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil ditiocarbamato.

EJEMPLO 11

Fluoroborohidrato de 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)seudourea.

20 Durante 3 días se deja reposar a 0° C. una mezcla de 3,14 g. (0,02 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, 2,6 ml. de éter dietílico de trifluoruro de boro, 50 ml. de 1,2-dimetoxietano, y 1,0 g. de cianamida. Se agrega fluoruro de hidrógeno anhidro (0,02 mol) en aproximadamente 10 ml. de benceno. Después de agregar otros 40 ml. de benceno, se obtiene por filtración el producto, o sea fluoroborohidrato de 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)seudourea.

EJEMPLO 12

Clorhidrato de 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)-1,3-dietil-

329085¹ 58 -

5 JU



seudourea.

5 Durante 2 días de reposar a temperatura ambiente una mezcla de 3,14 g. (0,02 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-4-nitroimidazol, 2,0 g. (0,02 mol) de dietilcarbodi-imida y 100 ml. de 1,2-dimetoxietano. La adición de cloruro de hidrógeno gaseoso (0,7 g.) seguida por 50 ml. de hexano da por resultado la cristalización del producto. Después de filtración y lavado con éter dietílico, se obtiene clorhidrato de 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)-1,3-dietilseudourea.

10

EJEMPLO 13

Clorhidrato de S-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil) pseudo-tiourea.

15 A 2 ml. de etanol seco se agrega 0,25 g. (0,0016 mol) de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol y 0,106 g. (0,0014 mol) de tiourea, y se somete a reflujo la mezcla resultante durante 17 hrs. Al término de este tiempo se enfría la mezcla hasta aproximadamente 15° C. y se separa el material sólido por filtración. Se lava el producto sólido con algunos mililitros de alcohol y éter y se seca al aire. Se lleva a cabo la recristalización a partir de una mezcla de 4-5 ml. de etanol y 2-3 ml. de metanol. Se filtra la solución en caliente, se la concentra entonces hasta un volumen de aproximadamente 6 ml. y se la enfría. Se filtra el cloruro de S-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil) isotiuronio, se lava con alcohol y luego con éter
20 y se seca, para obtener un material sustancialmente puro; p.f. 200° C.

20

25

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(1'-cloroetil)-5-nitroimidazol, 1-acetoxietil-2-clorometil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimida-

30



zol, se obtiene la correspondiente S-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)-seudotiourea, A-1'-2'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il/etil seudotiourea, y S-(1-acetoxietil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)-seudotiourea.

5 En una manera similar pero usando dimetiltiourea en lugar de tiourea, se obtiene la correspondiente S-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil)-seudo-dimetiltiourea.

EJEMPLO 14

2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-tio)-2-imidazolina.

10 Se disuelve 0,175 g. (0,001 mol) de 1-metil-2-cloro-
metil-5-nitroimidazol y 0,102 g. (0,001 mol) de imidazolidina-
-2-tiona en 5 ml. de etanol y se calienta bajo reflujo duran-
te 30 min., tiempo después del cual se produce un precipitado
cristalino. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante otras
15 2 hrs., se enfría y se filtra para obtener 2-(1-metil-5-nitro-
imidazol-2-ilmetil-tio)-2-imidazolina; p.f. 220-226° C. (desc.).

EJEMPLO 15

1-n-butil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

20 En un tubo herméticamente cerrado se calienta duran-
te la noche, entre 110-150° C., una mezcla de 16,9 g. (0,1 mol)
de 1-n-butil-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehí-
do y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo
el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el
residuo en agua y se extracta con cloroformo. Se seca y se
25 concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo
en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de
alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del
solvente proporciona 1-n-butil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

30 A 0° C. se agita una solución de 2 g. (0,01 mol) de
1-n-butil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 25 ml. de pirídina

329085 JUL 5



seca, y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformio de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a la temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-n-butil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

Con amoníaco seco se satura una solución de 640 mg. (0,002 mol) de 1-n-butil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo enfriándola en un baño de hielo.

Se deja reposar la mezcla durante 1 día a 5° C. Después de evaporar el solvente y lavar el residuo con agua, se obtiene 1-n-butil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-metil-5-nitroimidazol, 1-etil-5-nitroimidazol y 1-propil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-n-butil-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, y 1-propil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

EJEMPLO 16

1-bencil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche, entre 110-150° C., una mezcla de 20,3 g. (0,1 mol) de 1-bencil-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehido y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa completamente el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extracta con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona 1-bencil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.



A 0° C. se agita una solución de 2,3 g. (0,01 mol) de 1-bencil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-bencil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

Con amoníaco seco se satura una solución de 705 mg. (0,002 mol) de 1-bencil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo, a la cual se enfría en un baño de hielo. Se deja reposar la mezcla por 1 día a 5° C. Se obtiene 1-bencil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato cristalino después de evaporar el solvente y lavar el residuo con agua.

EJEMPLO 17

1-alil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche, a 110-150° C., una mezcla de 15,3 g. (0,1 mol) de 1-alil-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa completamente el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución, con acetato de etilo y la evaporación del solvente proporciona 1-alil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

A 0° C. se agita una solución de 1,83 g. (0,01 mol) de 1-alil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4

329085⁷¹⁵

JUL



62

hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-alil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato....

5
Con amoníaco seco se satura una solución de 606 mg. (0,002 mol) de 1-alil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo, a la cual se enfría en un baño de hielo. Se deja reposar la mezcla durante 1 día a 5° C. Se obtiene 1-alil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato cristalino después de evaporar el solvente y lavar el residuo con agua.

EJEMPLO 18

1-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

15
En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche a 110-150° C., una mezcla de 18,9 (0,1 mol) de 1-fenil-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa completamente el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona 1-fenil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

20
A 0° C. se agita una solución de 2,19 g. (0,01 mol) de 1-fenil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloruro de fenilo. Durante 3-4 hrs. se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

25
30

Con amoníaco seco se satura una solución de 0,678 mg. (0,002 mol) de 1-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo, a la cual se enfría en un baño de hielo. Se deja reposar la mezcla durante 1 día a 5° C. Se obtiene 1-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato después de evaporar el solvente y lavar el residuo con agua.

EJEMPLO 19

1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche, a 110-150° C., una mezcla de 23,4 g. (0,1 mol) de 1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa completamente el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto clorofórmico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona 1-p-nitro fenil-2-hidroxi metil-5-nitroimidazol.

A 0° C. se agita una solución de 2,64 g. (0,01 mol) de 1-p-nitro fenil-2-hidroxi metil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca, y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

Con amoníaco seco se satura una solución de 0,768 mg. (0,002 mol) de 1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo, a la cual se enfría

329085



- 64 -

en un baño de hielo. Se deja reposar la mezcla durante 1 día a 5° C. Se obtiene 1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato en forma cristalina, después de evaporar el solvente y lavar el residuo con agua.

EJEMPLO 20

1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato y
1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato

En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche a 110-150° C., una mezcla de 24,25 g. de 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa completamente el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona 1-(2'-acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol; p.f. 138-145° C.

A 0° C. se agita una solución de 1,4 g. de 1-(2'-acetoxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato, p.f. 93-95° C.

En 50 ml. de amoníaco líquido se disuelve lentamente 1,5 g. de 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato. Después de completarse la disolución, se permite que el amoníaco se evapore, se lava el residuo con etanol y se



recristaliza para obtener 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-il metil carbamato; p.f. 160-162° C.

En 100 ml. de etanol se disuelve 6 g. de 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato y se satura la solución con amoníaco. Se deja reposar la mezcla durante 12 hr. a 15° C. y se separa el solvente por evaporación bajo presión reducida. Se lava el residuo con metanol para obtener 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato; p.f. 150-152° C.

EJEMPLO 21

1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche a 110-150° C. una mezcla de 21,3 g. (0,1 mol) de 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa completamente el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extracta con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona 1-(2'-acetoxipropil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol; p.f. 150-155° C.

A 0° C. se agita una solución de 2,43 g. (0,01 mol) de 1-(2'-acetoxipropil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato. Con amoníaco

32908515 JUL



- 66 -

se satura una solución de 726 g. (0,002 mol) de 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo, enfiada en un baño de hielo. Se deja reposar por 5 días a 5° C. Se obtiene 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato cristalino, p.f. 106-108° C., después de evaporar el solvente y lavar el residuo con agua.

Se redissuelve en metanol el 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato producida en la manera descrita anteriormente, y se satura la solución con amoníaco, anhídrido. Se deja reposar la mezcla por 2 días a 15° C. y se concentra bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo, alcohol etílico o una mezcla de ambos, para obtener 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-(2'-acetoxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-acetoxipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-acetoxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-acetoxipentil)-5-nitroimidazol y 1-(3'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-(2'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-(2'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-(3'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-(3'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato y 1-(3'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, y sus correspondientes análogos 1-(acetoxialquil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamatos.

De acuerdo con el anterior procedimiento pero usando como materiales de partida los análogos propionoxi, butiroxi o valeroxi de cualquiera de los 1-hidroxialquil-5-nitroimidazoles mencionados anteriormente, en lugar de los 1-acetoxialquil-5-



nitroimidazoles usados más arriba, se obtiene los correspondientes 1-alcenoiloxialquil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonatos y 1-hidroxiálquil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonatos.

EJEMPLO 22

5 1-(2'-oxopropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato

Se disuelve 20,5 g. (0,1 mol) de clorhidrato de 1-(2-oxopropil)-5-nitroimidazol en 100 ml. de 1,2-etilenoditiol y se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso seco a través de la solución durante 30 min. Se separa por evaporación el ditioglicol en exceso mediante evaporación bajo pronunciada presión reducida. Se trata el residuo con bicarbonato de sodio acuoso, se retoma en acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el solvente por evaporación bajo presión reducida para obtener 1-(2'-metil-1',3'-ditiolan-2'-ilmetil)-5-nitroimidazol. Se disuelve el ditiolano en 125 ml. de sulfóxido de dimetilo y se trata con 0,5 mol de paraformaldehído en un tubo herméticamente cerrado a 120° C. durante 24 hrs. Se separa por centrifugación el paraformaldehído en exceso y se separa el sulfóxido de dimetilo mediante concentración bajo pronunciada presión reducida. Se disuelve el residuo en acetona y se le centrifuga para separar el paraformaldehído insoluble. Después de concentración se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava íntimamente con agua, se seca y se trata con cloruro de hidrógeno seco, para obtener un precipitado de 1-(2'-metil-1',3'-ditiolan-2'-ilmetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetanol al cual se separa por filtración. Se disuelve el derivado de 5-nitroimidazol-2-ilmetanol así producido en 100 ml. de piridina seca y se trata con 12,5 g. (0,08 mol) de cloroforniato de fenilo a temperatura de baño de hielo. Después de 4 hrs. a temperatura ambiente se concentra la mezcla hasta sequedad, se la retoma en agua, se

10
15
20
25
30

68-329085



neutraliza con bicarbonato de sodio y se extrae en acetato de etilo. Se seca y concentra la solución después de lavarla completamente con agua. Se tritura el producto con éter y se filtra para obtener 1-(2'-metil-1',3'-ditiolan-2'-ilmetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato. Se trata el producto (5 g.) con amoníaco líquido seco (25 ml.) a -33° C. por 2 hrs. Después de separar el amoníaco líquido, se calienta el residuo sobre baño de vapor durante 1 hr. con 100 ml. de ácido clorhídrico 1 N para hidrolizar el ditiolano. Se concentra la mezcla hasta sequedad para obtener el clorhidrato de 1-(2'-oxopropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato. Se puede purificar más todavía el producto por recristalización a partir de acetona.

El tratamiento con bicarbonato de sodio acuoso seguido por extracción con acetato de etilo y separación del solvente proporciona la base libre.

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-(2'-oxobutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-oxopentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-oxobutil)-5-nitroimidazol, y 1-(3'-oxopentil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-oxopropil)-5-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-oxobutil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, 1-(2'-oxopentil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, 1-(3'-oxobutil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, y 1-(3'-oxopentil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

25 EJEMPLO 23

1-(2'-etoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche a 110-150° C., una mezcla de 9,2 g. (0,05 mol) de 1-(2'-etoxietil)-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa com-



pletamente el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente da 1-(2'-etoxietyl)-2-hidroxietyl-5-nitroimidazol.

A 0° C. se agita una solución de 1,99 g. (0,01 mol) de 1-(2'-etoxietyl)-2-hidroxietyl-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-(2'-etoxietyl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

En 50 ml. de amoníaco líquido se disuelve lentamente 3,19 g. de 1-(2'-etoxietyl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato. Después de completar la disolución, se permite que se evapore el amoníaco. Se lava el residuo con etanol y se recristaliza a partir de metanol para obtener 1-(2'-etoxietyl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con 1-(2'-metoxietyl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propoxietyl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-butoxietyl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-benziloxietyl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-etoxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-etoxibutil)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-etoxipentil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-etoxietyl)-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(2'-metoxietyl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-(2'-propoxietyl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-(2'-butoxietyl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil car-



banato, 1-(2'-benciloxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, 1-(2'-etoxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, 1-(2'-etoxibutil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, y 1-(2'-etoxipentil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

EJEMPLO 24

Etil 2-carbamoyloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato.

5
10
15
En un tubo herméticamente cerrado se calienta durante la noche a 110-150° C., una mezcla de 0,1 mol de etil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve en agua el residuo y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona etil 2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato.

20
A 0° C. se agita una solución de 0,01 mol de etil 2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de etil 2-fenoxicarboniloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, p.f. 106-108° C.

25
30
En 20 ml. de amoníaco líquido se disuelve lentamente 2,0 g. de etil 2-fenoxicarboniloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato. Después de completarse la disolución, se permite que se evapore el amoníaco, se lava el residuo con etanol y se recristaliza a partir de metanol para obtener etil 2-carbamoyloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato.



De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con metil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, propil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, butil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, etil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, metil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, propil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, y butil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, en lugar de etil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, se obtiene el correspondiente metil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, propil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, butil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, etil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, metil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, propil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, y butil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato.

EJEMPLO 25

Etil 2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida.

En 10 ml. de metanol saturado con amoníaco gaseoso a 0° C., se disuelve etil 2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetato, como el obtenido del precedente procedimiento del Ejemplo 24, se le incluye herméticamente en un tubo y se calienta a 60° C. por 2 hrs. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo para obtener 2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida; p.f. 221-223° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con cualquiera de los alquil 2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilalcanoatos producidos de acuerdo con el ejemplo precedente, se obtiene la correspondiente 2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida o 2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilpropionamida.

EJEMPLO 26



1-(2'-carbamiloxi etil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato

5 Durante la noche se calienta a 110-150° C. en un tubo herméticamente cerrado, una mezcla de 0,1 mol de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol, 5g. (0,015 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve en agua el residuo y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente da 1-(2'-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

10

A 0° C. se agita una solución de 1,3 g. de 1-(2'-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca, y se agrega lentamente 2,2 g. de cloroformato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se seca el extracto sobre sulfato de sodio, se filtra y se separa el solvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo, es decir 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo y se agrega la solución a 50 ml. de amoníaco líquido seco. Se deja evaporar el amoníaco y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo para obtener 1-(2'-carbamiloxi etil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato; p.f. 174-175° C.

15

20

25

EJEMPLO 27

N,N-di etil 2-carbamiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida.

Durante la noche se calienta a 110-150° C., en un tubo herméticamente cerrado, una mezcla de 22,6 g. (0,1 mol) de N,N-di etil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se sepa-

30



ra por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente da N,N-dietil 2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida.

5
10
15
A 0° C. se agita una solución de 2,56 g. (0,01 mol) de N,N-dietil 2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida en 25 ml. de piridina seca, y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se filtra el precipitado de 1-(N',N'-dietilcarbamoilmetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

20
En 50 ml. de amoníaco líquido se disuelve 2 g. de 1-(N',N'-dietilcarbamoilmetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato. Después de completar la disolución se permite que se evapore el amoníaco, se lava el residuo con etanol y se recristaliza a partir de metanol para obtener N,N-dietil-2-carbamoilmetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida.

25
De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con N,N-dibencil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida, N,N-dimetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida o N,N-dipropil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida, se obtiene las correspondientes N,N-dibencil-2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida, N,N-dimetil-2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida, y N,N-dipropil-2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetamida.

EJEMPLO 28

30 2-carbamoiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetonitrilo.

- 74 - 329085



5 Durante la noche se calienta entre 110-150° C. en un tubo herméticamente cerrado, una mezcla de 15,2 g. (0,1 mol) de 5-nitroimidazol-1-ilacetonitrilo, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente da 2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-il-acetonitrilo.

10 A 0° C. se agita una solución de 1,82 g. (0,01 mol) de 2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetonitrilo en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción por 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-cianometil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

15 A 3 g. de 1-cianometil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato, disuelto en 50 ml. de cloroformo, se agrega 50 cm³ de cloroformo que contiene 0,4 g. de amoníaco anhidro. Se deja reposar la solución durante la noche a temperatura ambiente y se evapora hasta sequedad. Se lava el residuo con agua y se recristaliza a partir de metanol para obtener 2-carbamiloiloximetil-5-nitroimidazol-1-ilacetonitrilo.

20 De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con 3-(5'-nitroimidazol-1'-il)propionitrilo en lugar de 5-nitroimidazol-1-ilacetonitrilo, se obtiene el correspondiente 3-(2'-carbamiloiloximetil-5'-nitroimidazol-1'-il)-propio-



nitrilo.

EJEMPLO 29

1-(2'-N-morfolinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

5 Durante la noche se calienta a 110-150° C. en un tubo herméticamente cerrado, una mezcla de 21,4 g. (0,1 mol) de 1-(2'-N-morfolinoetil)-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y 150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extracta con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente da 1-(2'-N-morfolinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetanol.

10 A 0° C. se agita una solución de 2,44 g. (0,01 mol) de 1-(2'-N-morfolinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetanol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-(2'-N-morfolinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

15 En 50 ml. de amoníaco líquido se disuelve lentamente 0,05 mol de 1-(2'-N-morfolinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato. Después de haberse completado la disolución se permite que se evapore el amoníaco, se lava el residuo con etanol y se recristaliza a partir de metanol para obtener 1-(2'-N-morfolinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

20 De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-(2'-N-pirrolidinoetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-

- 76 - 329085



5 N-piperidinoetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-N,N-dimetilaminoetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-N,N-di-etilaminoetil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-morfolinoetil)-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-(2'-N-pirrolidinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-(2'-N,N-piperidinoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 1-(2'-N,N-dimetilaminoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, y 1-(2'-N,N-di-etilaminoetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato.

EJEMPLO 30

10 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato

15 Durante la noche se calienta a 120° C. en un tubo herméticamente cerrado, una mezcla de 1,08 g. (0,005 mol) de 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol, 0,5 g. (0,015 mol) de paraformaldehído y 5 ml. de sulfoxido de dimetilo. Se separa por completo el sulfoxido de dimetilo bajo presión reducida, se enloda el residuo en agua y se extracta con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente da 1-(2'-etiltioetil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

20 Durante la noche se somete a reflujo una mezcla de 246 mg. (0,001 mol) de 1-(2'-etiltioetil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, 68 mg. (0,0012 mol) de isocianato de metilo, y 120 mg. (0,0012 mol) de trietilamina en 20 ml. de 1,2-dimetoxietano. Se concentra el solvente hasta pequeño volumen, se agrega un poco de hexano y se aísla por filtración el sólido que se separa. Se recrystaliza el 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato a partir de una mezcla de alcohol y agua.

30 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen

- 77 - 329085



zando con 1-(3'-etiltiopropil)-5-nitroimidazol, 1-(4'-etil-
tiobutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metiltioetil)-5-nitroimida-
zol, 1-(2'-propiltioetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-feniltioe-
til)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-benciltioetil)-5-nitroimidazol,
5 en lugar de 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol, se obtiene
los correspondientes 1-(3'-etiltiopropil)-5-nitroimidazol-2-
ilmetil N-metilcarbamato, 1-(4'-etiltiobutil)-5-nitroimidazol
-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-metiltioetil)-5-nitroimida-
zol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-propiltioetil)-5-nitro-
10 imidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-feniltioetil)-5-
nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, y 1-(2'-benciltioe-
til)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato.

EJEMPLO 31

1-(2'-etil sulfiniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarba-
15 mato.

Durante la noche se calienta a 120° C. en un tubo
herméticamente cerrado, una mezcla de 1,08 g. (0,005 mol) de
1-(2'-etil sulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 0,5 g. (0,015 mol) de
paraformaldehído y 5 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa
20 por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida,
se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo.
Se seca y se concentra el extracto clorofórmico. Se disuelve
el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una
columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evapo-
25 ración del solvente da 1-(2'-etil sulfiniletíl)-5-nitroimidazol
-2-ilmetanol.

Durante la noche se somete a reflujo una mezcla de
246 mg. (0,001 mol) de 1-(2'-etil sulfiniletíl)-5-nitroimida-
zol-2-ilmetanol, 68 mg. (0,0012 mol) de isocianato de metilo,
30 y 120 mg. (0,0012 mol) de trietilamina en 20 ml. de 1,2-dime-



toxietao. Se concentra el solvente hasta pequeño volumen, se agrega un poco de hexano y se aísla por filtración el material que se separa. Se recristaliza el 1-(2'-etilsulfiniletil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato a partir de una mezcla de alcohol y agua.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con 1-(3'-etilsulfinilpropil)-5-nitroimidazol, 1-(4'-etilsulfinilbutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metilsulfiniletil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propil sulfiniletil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenilsulfiniletil)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-bencilsulfiniletil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-etilsulfiniletil)-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(3'-etil-sulfinilpropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(4'-etil sulfinilbutil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-metil sulfiniletil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-propil sulfiniletil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-fenil sulfiniletil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, y 1-(2'-bencilsulfiniletil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato.

EJEMPLO 32

1-(2'-etil sulfoniletil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato.

Durante la noche se calienta a 120° C. en un tubo herméticamente cerrado, una mezcla de 1,08 g. (0,005 mol) de 1-(2'-etil sulfoniletil)-5-nitroimidazol, 0,5 g. (0,015 mol) de paraformaldehído y 5 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el residuo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se concentra el extracto cloroformico. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, y se carga la solu-



ción en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente da 1-(2'-etil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetanol.

5 Durante la noche se somete a reflujo una mezcla de 246 mg. (0,001 mol) de 1-(2'-etil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetanol, 68 mg. (0,0012 mol) de isocianato de metilo, y 120 mg. (0,0012 mol) de trietilamina en 20 ml. de 1,2-dimetoxietano. Se concentra el solvente hasta pequeño volumen, se agrega un poco de hexano y se aísla por filtración el material que se separa. Se recristaliza el 1-(2'-etil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato a partir de una mezcla de alcohol y agua.

10 De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-(3'-etil sulfonilpropil)-5-nitroimidazol, 1-(4'-etil sulfonilbutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-bencil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-etil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(3'-etil sulfonilpropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(4'-etil sulfonilbutil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-metil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-propil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, 1-(2'-fenil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato, y 1-(2'-bencil sulfoniletíl)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato.

EJEMPLO 33

1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil carbamato.

30 A 0° C. se agita una solución de 0,01 mol de 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca



5 Y' se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil fenil carbonato.

10 En un baño de hielo se enfría una solución de 0,005 mol de 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo, y se satura con amoníaco seco. Se la deja reposar durante 5 días a 5° C. Bajo la forma de un precipitado cristalino se obtiene 1-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil carbamato, p.f. 156,5-160° C.

EJEMPLO 34

2-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil carbamato.

15 A 0° C. se agita una solución de 0,01 mol de 1-metil-2'-hidroxi-5'-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 2-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil fenil carbonato.

20 En un baño de hielo se enfría una solución de 0,005 mol de 2-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo y se satura con amoníaco seco. Se deja reposar durante 5 días a 5° C. Se obtiene 2-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)etil carbamato como un precipitado cristalino; p.f. 165-166° C.

EJEMPLO 35

30 3-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-il)prop-2-en-1-el carbamato.



A 0º C. se agita una solución de 0,01 mol de 1-metil-2-(3^o-hidroxiprop-2^o-enil)-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca, y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 3-(1^o-metil-5^o-nitroimidazol-2^o-il)prop-2-en-1-il fenil carbonato.

En un baño de hielo se enfría una solución de 0,005 mol de 3-(1^o-metil-5^o-nitroimidazol-2^o-il)prop-2-en-1-il fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo y se satura con amoníaco seco. Se deja reposar durante 5 días a 5º C. Se obtiene 3-(1^o-metil-5^o-nitroimidazol-2^o-il)prop-2-en-1-il carbonato como un precipitado cristalino; p.f. 173-175º C.

EJEMPLO 36

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato.

En 20 ml. de cloroformo se disuelve 2,77 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato y se agrega 0,93 g. (0,03 mol) de metilamina en 20 ml. de cloroformo a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante 7 hrs. Se evapora el solvente y se enloda el residuo con 15 ml. de agua. Se separa por filtración el producto sólido. La recristalización a partir de agua de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-metilcarbamato; p.f. 99-101º C.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero usando etilamina, propilamina, butilamina, pentilamina y hexilamina en lugar de metilamina, y usando las aminas líquidas directamente en vez de usarlas en solución en cloroformo, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propilcarba

329085



82 -

mato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-pentilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hexilcarbamato.

EJEMPLO 37

5 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dimetilcarbamato.

Se agrega 7,8 g. de dimetilamina a una solución de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato (que se prepara a partir de 11 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol como se describe en el Ejemplo 1). La temperatura de la mezcla de reacción aumenta aproximadamente a 24° C. Se agita la mezcla con enfriamiento durante 1 hr. y se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. Se agrega al residuo 100 ml. de agua y 800 ml. de acetato de etilo. Se separa la capa de acetato de etilo y se extrae la capa acuosa con dos porciones de acetato de etilo de 200 ml. cada una. Se combina los extractos de acetato de etilo y se evapora hasta sequedad. Por adición de 10 ml. de acetato de etilo al residuo, cristaliza 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dimetilcarbamato al cual se recupera por filtración para obtener 5,3 g., p.f. 91-94° C. La recrystalización a partir de una mezcla de benceno-hexano da un material sustancialmente puro; p.f. 92-94° C. De acuerdo con el procedimiento precedente pero usando dietilamina, dipropilamina y difenilamina, en lugar de dimetilamina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dietilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-dipropilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N,N-difenilcarbamato.

EJEMPLO 38

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4-morfolinacarboxilato.

Se prepara una solución fría del éster de cloroformio



miato de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol como se descri-
 be en el Ejemplo 1, usando 11 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-
 nitroimidazol). A esta solución se agrega rápidamente 15,6 g.
 de morfolina, con agitación. La temperatura aumenta desde 0
 hasta 15° C. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de
 hielo y se agita durante 1 hr. Se evapora el tetrahidrofurano
 bajo presión reducida y se extrae el residuo gomoso con una
 mezcla de 100 ml. de agua y 1 lt. de acetato de etilo. Se se-
 para la capa de acetato de etilo, se retrolava con 100 ml. de
 agua y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo re-
 sultante en un volumen mínimo de benceno. Se concentra la so-
 lución bencénica hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. Se
 agrega al benceno un volumen igual de éter dietílico. Se pre-
 cipita 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4-morfolinacarboxila-
 to. Se obtiene así 7,3 g. de producto crudo al cual se recris-
 taliza tres veces a partir de benceno de manera de obtener un
 material sustancialmente puro; p.f. 108-110° C.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero co-
 menzando con pirrolidina, piperidina, N-metil piperazina, y
 tiamorfolina, en lugar de morfolina, se obtiene los correspon-
 dientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 1-pirrolidinacarboxi-
 lato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 1-piperidinacarboxila-
 to, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N¹-metil-N⁴-piperazina-
 carboxilato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-4-tiamorfoli-
 nacarboxilato.

EJEMPLO 39

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-cloroetilcarbamato.

Se prepara una solución fría del éster de cloroform-
 miato de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol como se descri-
 be en el Ejemplo 1, usando 11 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-



nitroimidazol. A esta solución se agrega 14,4 g. de 2-cloroetilamina. Se agita la mezcla con enfriamiento durante 1 hr. y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se agrega al residuo 100 ml. de agua y 800 ml. de acetato de etilo. Se separa la capa de acetato de etilo y se extrae la capa acuosa con dos porciones de acetato de etilo de 200 ml. cada una. Se combinan los extractos de acetato de etilo y se los evapora hasta sequedad. Por adición de acetato de etilo al residuo, cristaliza 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-cloroetilcarbamato.

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 2-bromoetilamina, 2,2,2-trifluoroetilamina, 2-fluoroetilamina, 3-cloropropilamina, y 3-bromopropilamina, en lugar de 2-cloroetilamina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-bromoetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2',2',2'-trifluoroetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-fluoroetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-3'-cloropropilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-3'-bromopropilcarbamato.

EjemPlo 40

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroximetilcarbamato.

En un tubo herméticamente cerrado se calienta a 100° C. por 24 hrs., una mezcla de 2 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetilcarbamato, 0,6 g. (0,02 mol) de paraformaldehído y 6 ml. de sulfoxido de dimetilo. La evaporación del solvente deja un residuo viscoso al cual se disuelve en 3 ml. de dimetil formamida. Después de agregar 5 ml. de agua y de dejar reposar durante 24 hrs., se obtiene un precipitado cristalino al cual se separa por filtración, se seca al aire y se recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroximetilcarbamato.



EJEMPLO 41

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2',2',2'-tricloro-1'-hidroxi-etilcarbamato.

5 Se disuelve 1,7 g. (0,011 mol) de 2',2',2'-tricloro-1'-hidroxietilisocianato en 50 ml. de dioxano y se agrega una solución de 1,57 g. (0,01 mol) de 1-metil-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol en 200 ml. de dioxano. Se deja reposar la mezcla durante 48 hrs. a 15° C. Se concentra la solución hasta 25 ml. y se separa por filtración el residuo cristalino. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2',2',2'-tricloro-1'-hidroxietilcarbamato.

10

EJEMPLO 42

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2',2',2'-tricloro-1'-hidroxietoxi)carbamato.

15

Durante 8 hrs. se calienta a reflujo una mezcla de 2,16 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxicarbamato, 1,81 g. (0,011 mol) de hidrato de cloral y 2 g. de sulfato de magnesio anhidro. Después de enfriar se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado hasta sequedad para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2',2',2'-tricloro-1'-hidroxietoxi)carbamato.

20

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con hidrato de bromal o hidrato de trifluoro acetaldehído en lugar de hidrato de cloral, se obtienen los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2',2',2'-tribromo-1'-hidroxietoxi)carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2',2',2'-trifluoro-1')hidroxietoxi)carbamato.

25

EJEMPLO 43

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2'-hidroxietilcarbamato).

329085



- 86 -

A 15° C. se agrega 1,22 g. de etanolamina a una solución de 2,93 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenildicarbonato en 10 ml. de cloroformo. Se agita la mezcla durante 7 hrs., al término de este tiempo se separa por filtración el producto sólido. Recristalizado a partir de acetato de etilo proporciona 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-hidroxiethylcarbonato; p.f. 132-135° C.

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente pero comenzando con propanolamina o butanolamina en lugar de etanolamina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-3'-hidroxipropilcarbonato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxibutilcarbonato.

EJEMPLO 44

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil etoximetilcarbonato.

A la temperatura ambiente se deja agitar durante la noche una mezcla de 1,15 g. (0,005 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroximetilcarbonato, 0,05 g. de ácido p-toluensulfónico y 20 ml. de etanol. Después de evaporación se disuelve el residuo en 50 ml. de cloroformo y se lava la solución clorofórmica con solución diluida de bicarbonato de sodio. Se evapora hasta sequedad la solución clorofórmica después de secarla sobre sulfato de sodio. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoximetilcarbonato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando n-propanol, n-butanol o n-pentanol en lugar de etanol, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propoximetilcarbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butoximetilcarbonato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-pentoximetilcarbonato.

EJEMPLO 45



1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoxi etilcarbamato.

5 A 15° C. se agrega 1,78 g. (0,02 mol) de 2-etoxietil
amina a una solución de 2,93 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-
il-metilfenilcarbonato en 10 ml. de cloroformo. Se agita la
mezcla durante 7 hrs., al término de este tiempo se evapora
la solución hasta sequedad. Se enloda el residuo con agua y
después de filtración se recristaliza el producto sólido a par
tir de etanol-agua para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilme
til N-etoxietilcarbamato.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
zando con 3-etoxipropilamina, 4-etoxibutilamina, 5-etoxipentil
amina, y 6-etoxihexilamina, en lugar de 2-etoxietilamina, se
obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil
N-3-etoxipropilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-
15 4-etoxibutilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-5-
etoxipentilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-6-
etoxihexilcarbamato.

EJEMPLO 46

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2-oxopropilcarbamato.

20 A una solución de 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimida-
zol-2-ilmetil cloroformiato en 50 ml. de tetrahidrofurano (an-
hidro) a 0° C. se agrega 0,15 mol de trietilamina. A esta so-
lución se agrega por gotas 0,05 mol de clorhidrato de aminoace-
25 tona en 100 ml. de tetrahidrofurano seco. Después de agitar
durante 4 hrs. a 15° C., se separa por filtración el clorhidra-
to de trietilamina y se concentra bajo presión reducida. Se
recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo-benceno
para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2-oxopropil-
carbamato.

30 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-



zando con clorhidrato de 1-amino-2-oxobutano, clorhidrato de 1-amino-2-oxopentano y 1-amino-2-oxo-2-feniletano en lugar de aminoacetona, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2'-oxobutil)-carbanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2'-oxopentil)carbanato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2'-oxo-2'-feniletil)carbanato.

EJEMPLO 47

N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil) glicina.

A una solución fría de tetrahidrofurano (100 ml.) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato (preparado como en el Ejemplo 1 a partir de 3,12 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol) se agrega 1,50 g. (0,02 mol) de glicina. Se agrega trietilamina (1 g. 0,01 mol) y se agita la mezcla durante 24 hrs. con enfriamiento en un baño de hielo. Se la evapora entonces bajo presión reducida hasta que queda un residuo gomoso. Se lava este residuo con 20 ml. de agua, se separa el agua y se agrega aproximadamente 100 ml. de acetato de etilo al residuo restante. La adición del acetato de etilo produce cristalización de N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil) glicina a la cual se separa por filtración, se la seca y recristaliza a partir de acetato de etilo.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con α -alanina, β -alanina, serina y ácido γ -amino butírico en lugar de glicina, se obtiene los correspondientes N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil)- α -alanina, N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil)- β -alanina, N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil)-serina, y ácido N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil)- γ -amino-butírico.

EJEMPLO 48

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbetoximetilcarbanato



Se disuelve 13,8 g. (0,05 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en 100 ml. de etanol que contiene 0,05 mol de éster etílico de glicina. A esta solución se agrega 10 g. (0,05 mol) de trietilamina. Después de reposar por 24 hrs. a 15° C., se concentra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava la solución con agua, se la seca y se separa el solvente bajo presión reducida. Se recrystaliza el residuo a partir de acetato de etilo/éter para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbetoximetilcarbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con éster propílico de glicina, éster butílico de glicina, éster metílico de α -alanina, éster pentílico de α -alanina, y éster etílico de β -alanina, en lugar de éster etílico de glicina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbopropoximetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbobutoximetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-1-carbometoxietilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-1-carbopentoxietilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2-carbetoxietilcarbamato.

EJEMPLO 49

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoylmetilcarbamato.

Se disuelve 13,8 g. (0,05 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en 100 ml. de etanol que contiene 0,05 mol de glicina amida. A esta solución se agrega 10 g. (0,05 mol) de trietilamina. Después de reposar durante 24 hrs. a 15° C. se concentra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se separa el solvente bajo presión reducida. Se recrystaliza el residuo a partir de acetato de etilo/éter para obtener



her 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetilcarbama-
to.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
zando con α -alanina amida y β -alanina amida, en lugar de gli-
cina amida, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroini-
dazol-2-ilmetil N-1-carbamoiletetilcarbamato y 1-metil-5-nitroini-
midazol-2-ilmetil N-2-carbamoiletetilcarbamato.

EJEMPLO 50

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetil-N-etilcarba-
mato.

13,8 g. (0,05 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilme-
til fenil carbonato en 100 ml. de etanol que contiene 0,05 mol
de glicina N-etilaminada. A esta solución se agrega 10 g.
(0,05 mol) de trietilamina. Después de reposar durante 24 hrs.
a 15° C., se concentra la solución bajo presión reducida. Se
disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con agua, se
seca y se separa el solvente bajo presión reducida. Se recrís-
taliza el residuo a partir de acetato de etilo/éter para obten-
ner 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetil N-etil-
carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
zando con glicina N-propilamida, glicina N-butilamida, glicina
N-fenilamida, o glicina N-bencilamida, en lugar de glicina
N-etilamida, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroini-
midazol-2-ilmetil N-carbamoilmetil-N-propilcarbamato, 1-metil-
5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetil-N-butilcarbamato,
1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetil-N-fenilcar-
bamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetil
-N-bencilcarbamato.

EJEMPLO 51



1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-formiloximetil carbamato.

5 Durante 2 hrs. se calienta sobre baño de vapor una mezcla de 2,3 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroximetilcarbamato y ácido fórmico al 90% (10 ml.). Después de evaporación hasta sequedad, se emoda el residuo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se filtra. El producto es 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-formiloximetilcarbamato.

EJEMPLO 52

10 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetoximetil carbamato.

15 En 25 ml. de piridina se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroximetilcarbamato y a la solución agitada se agrega por gotas 0,055 mol de cloruro de acetilo. Después de 30 min. de agitación se deja reposar la solución a 15° C. durante 4 hrs. Se separa el solvente bajo presión reducida. Se extracta el residuo con acetato de etilo, se le lava con agua, se seca y se separa el solvente bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de acetona o acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetoximetilcarbamato.

20 De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con cloruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de valerilo o cloruro de benzoilo, en lugar de cloruro de acetilo, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propionoximetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butiroximetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-valeroximetilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benzoiloximetilcarbamato.

EJEMPLO 53

30 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoiloximetil carbamato

329085



- 92 -

5 JUN

5 En 25 ml. de piridina se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroximetilcarbamato y se enfría la mezcla en un baño de hielo-sal mientras se introduce en la solución agitada 0,055 mol de cloruro de carbamilo gaseoso. Se deja reposar la solución a 15° C. durante 24 hrs. Se la concentra entonces y se extrae el producto con acetato de etilo. Se lava la solución de acetato de etilo con agua enfriada con hielo, se seca y se concentra. La recristalización a partir de acetato de etilo o acetona da 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamiloximetilcarbamato.

10

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxi-etilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxi-propilcarbamato, o 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxi-butilcarbamato, en lugar 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroximetilcarbamato, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamiloxi-etilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamiloxi-propilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamiloxi-butilcarbamato.

15

20

EJEMPLO 54

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dimetil carbamiloximetil) carbamato.

25 En 25 ml. de piridina se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroximetilcarbamato y se enfría la mezcla en un baño de hielo-sal mientras se introduce en la solución agitada 0,055 mol de cloruro de dimetil carbamilo. Se deja reposar la solución a 15° C. durante 24 hrs. Se la concentra y se extrae el producto con acetato de etilo. Se lava con agua la solución de acetato de etilo, se la seca y se concentra. La recristalización a partir de acetato de etilo o

30



lactona de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dimetilcarbamoyloximetil)-carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxietilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxiopropilcarbamato, o 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxiobutilcarbamato, en lugar de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxiacetilcarbamato, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dimetilcarbamoyloxi)etilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dimetilcarbamoyloxi)propilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dimetilcarbamoyloxi)butilcarbamato.

EJEMPLO 55

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-sulfonamidoetilcarbamato.

Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en etanol que contiene 0,05 mol de 2-aminoetil sulfonamida y 0,05 mol de trietilamina. Después de 24 hrs. a 15° C. se evapora la solución. La trituración con agua causa la cristalización de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-2'-sulfonamidoetilcarbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando 3-aminopropilsulfonamida, 4-aminobutil sulfonamida y 5-aminopentil sulfonamida, en lugar de 2-aminoetil sulfonamida se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-3'-sulfonamidopropilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-4'-sulfonamidobutilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-5'-sulfonamidopentilcarbamato.

EJEMPLO 56

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-(N,N'-di etil sulfona-

- 94 - 329085



rido)etilcarbamato.

Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en etanol que contiene 0,05 mol de dietilamida de ácido 2-aminoetil sulfónico y 0,05 mol de trietilamina. Después de 24 hrs. a 15° C. se evapora la solución. La trituración con agua causa la cristalización de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-dietil sulfonamido)etilcarbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con dipropilamida de ácido 2-aminoetil sulfónico, difenilamida de ácido 2-aminoetil sulfónico, dibencilamida de ácido 2-aminoetil sulfónico, en lugar de dietilamina de ácido 2-aminoetil sulfónico, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-dipropil sulfonamido)etilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-difencil sulfonamido)etilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-dibencil sulfonamido)etilcarbamato.

EJEMPLO 57

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-mercaptoetilcarbamato.

A 15° C. se agrega 1,54 g. (0,02 mol) de 2-mercaptoetilamina a una solución de 2,77 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 10 ml. de cloroformo. Se agita la mezcla durante 7 hrs. y al término de este tiempo se separa por filtración el producto sólido. La recristalización a partir de etanol da 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-mercaptoetilcarbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 3-mercaptopropilamina y 4-mercaptobutilamina, en lugar de 2-mercaptoetilamina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-3'-mercaptopropilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-4'-mercaptobutilcarbamato.

329085



to.

EJEMPLO 58

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etiltioetilcarbamato.

5 A 15^o C. se agrega 2,12 g. (0,02 mol) de etiltioetil
 amina a una solución de 2,77 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-
 ilmetil fenilcarbonato en 10 ml. de cloroformo. Se agita la
 mezcla durante 7 hrs. y se evapora entonces hasta sequedad. Se
 tritura el residuo con éter y se separa por filtración el pro-
 ducto sólido. La recristalización a partir de etanol da 1-me-
 10 til-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-etiltioetilcarbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
 zando con 2-metiltioetilamina, 2-propiltioetilamina, 2-butil-
 tioetilamina, o 2-benciltioetilamina, en lugar de 2-etiltioetil-
 15 amina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol
 -2-ilmetil N-2'-metiltioetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol
 -2-ilmetil N-2'-propiltioetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol
 -2-ilmetil N-2'-butiltioetilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimida-
 zol-2-ilmetil N-2'-benciltioetilcarbamato.

EJEMPLO 59

20 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-tioncarbamoilmetilcarbamato.

Se disuelve 13,8 g. (0,05 mol) de 1-metil-5-nitroimi-
 25 dazol-2-ilmetil fenilcarbonato en 100 de etanol que contiene
 glicina tioamida (4,5 g. 0,05 mol) y 5,1 g. (0,05 mol) de tri-
 etilamina. Después de reposar durante 24 hrs. a 15^o C. se con-
 centra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el resi-
 duo en acetato de etilo, se le lava con agua y se seca. Se se-
 para el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el re-
 siduo a partir de acetato de etilo/éter para obtener 1-metil-5-
 nitroimidazol-2-ilmetil N-tioncarbamoilmetilcarbamato.

30 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-



zando con α -anilina tioamida, o β -alanina tioamida en lugar de glicina tioamida, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-1'-tioncarbamoiletilcarbamatato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-tioncarbamoiletilcarbamatato.

EJEMPLO 60

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-etiltiocarbamoilmetil)carbamatato.

Se disuelve 13,8 g. (0,05 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 100 ml. de etanol que contiene 0,05 mol de N-etilglicina tioamida. A esta solución se agrega 5,1 g. (0,05 mol) de trietilamina. Después de reposar durante 24 hrs. a 15° C. se concentra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con éter y se seca. Se separa el solvente bajo presión reducida. Se enloda el residuo con agua y acetato de etilo. Se evapora el extracto de acetato de etilo y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo/éter para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-etiltiocarbamoilmetil)carbamatato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con N-propilglicina tioamida, N-butil glicina tioamida, N-fenilglicina tioamida, o N-bencilglicina tioamida, en lugar de N-etilglicina tioamida, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-propiltiocarbamoilmetil)carbamatato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-butiltiocarbamoilmetil)carbamatato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-feniltiocarbamoilmetil)carbamatato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-benciltiocarbamoilmetil)carbamatato.

EJEMPLO 61

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-dimetilditio carbamo-



ilmetil)carbamato.

Se agrega 1,1 ml. de dimetilamina acuosa al 40% y for-
 maldenido acuoso al 37% (1,0 ml.) a una solución de 2 g. (0,01
 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato en 5 ml. de
 5 dimetilformamida. A esta mezcla se agrega bisulfuro de carbono
 (1 g.). Se agita la mezcla de reacción durante 24 hrs. a 15°C.
 Se agrega agua (10 ml.) y se agita la mezcla durante otras dos
 horas. Se separa el precipitado por filtración y se lava con
 agua para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-dime-
 10 tilditiocarbamoilmetil)carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
 zando con dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, difenilami-
 na, y dibencilamina, en lugar de dimetilamina, se obtiene los
 correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-diele-
 15 tilditiocarbamoilmetil)carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilme-
 til N-(N'-dipropilditiocarbamoilmetil)carbamato, 1-metil-5-ni-
 troimidazol-2-ilmetil N-(N'-dibutilditiocarbamoilmetil)carbama-
 to, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-difenilditiocarba-
 moilmetil)carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-
 20 dibencilditiocarbamoilmetil)carbamato.

EJEMPLO 62

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(aminoetil)carbamato.

Se disuelve 15,5 g. (0,02 mol) de 1-metil-5-nitroimi-
 25 dazol-2-metil fenilcarbonato en 70 ml. de cloroformo y se agre-
 ga 0,06 mol de etilen diamina. Se calienta la mezcla bajo re-
 flujo durante 5 hrs., se enfría y se deja reposar durante 18 hrs.
 Se agrega 170 ml. de cloroformo y se extrae la mezcla con so-
 lución acuosa saturada de bicarbonato de potasio. Se lava el
 extracto cloroformico con agua y se separa el solvente bajo
 30 presión reducida. Se disuelve una porción (0,1 g.) del aceite

- 98 - 329085



residual de color castaño en metil etil cetona. Se prepara una solución de 8,53 g. de ácido p-toluensulfónico en 80 ml. de metil etil cetona. Se agrega un exceso de la solución de ácido p-toluensulfónico (es decir más de 2 moles por cada mol de derivado de concentrado) y se deja enfriar la mezcla. Se evapora la solución hasta sequedad y se agrega 5 ml. de metil etil cetona. Después de reposar a 0° C. se obtiene la sal de ácido di-p-toluensulfónico de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(aminoetil)carbamato.

5

EJEMPLO 63

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N',N'-diethylaminoetil)-carbamato.

Se disuelve 15,5 g. (0,02 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 70 ml. de cloroformo y se agrega 2,68 g. (0,023 mol) de diethylaminoetilamina. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 5 hrs., se enfría y se deja reposar por 18 hrs. Se agrega cloroformo (170 ml.) y se extrae la mezcla con solución acuosa saturada de bicarbonato de potasio. Se lava con agua el extracto cloroformico y se separa el solvente bajo presión reducida. Se disuelve en metil etil cetona una porción (0,1 g.) del aceite residual de color castaño. Se prepara una solución de 8,53 g. de ácido p-toluensulfónico en 80 ml. de metil etil cetona. Se agrega un exceso de la solución de ácido p-toluensulfónico (es decir más de 2 moles por cada mol de derivado de carbonato y se deja enfriar la mezcla. Se evapora la solución hasta sequedad y se agrega 5 ml. de metil etil cetona. Después de reposar a 0° C. se obtiene la sal de ácido di-p-toluensulfónico de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N',N'-diethylaminoetil)carbamato.

15

20

25

p.f. 101-103° C.

30



De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 3-dimetilaminopropilamina y dibencilaminoetilamina, en lugar de dietilaminoetilamina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(3'-N'-dimetilaminopropil)carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-dibencilaminoetil)carbamato.

EJEMPLO 64

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(morfolin-4'-ilmetil)carbamato.

Durante 24 hrs. se calienta a 100° C., en un tubo herméticamente cerrado, 12 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato, 0,3 g. (0,01 mol) de paraformaldehído, y 0,86 g. (0,01 mol) de morfolina en 6 ml. de dimetilformamida. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 20 ml. de metil etil cetona. Se agrega una solución de 3,4 g. de ácido p-toluensulfónico en 20 ml. de metil etil cetona para obtener un precipitado de la sal de ácido di-p-toluensulfónico de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(morfolin-4'-ilmetil)carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con N-metilpiperazina, pirrolidina y tiamorfolina, en lugar de morfolina, se obtiene la correspondiente sal de ácido di-p-toluensulfónico de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(pirrolidin-1-ilmetil)carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-tiamorfolin-4'-ilmetil)carbamato.

EJEMPLO 65

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbamato.

A una solución de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol cloroformiato preparada como en el Ejemplo 1 (a partir

329085



11,1 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se agrega 16,3 g. (0,175 mol) de anilina. La temperatura de la mezcla aumenta desde 0° C. hasta aproximadamente 16° C. Se agita la mezcla durante 90 min. con enfriamiento en un baño de hielo. Se la evapora bajo presión reducida hasta que queda un residuo gomoso. Se lava este residuo con 100 ml. de agua, se separa el agua y se agrega aproximadamente 100 ml. de acetato de etilo al residuo restante. La adición de acetato de etilo causa cristalización de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbamato. Se separa por filtración el producto cristalino y se le seca para obtener 12,3 g., p.f. 136-142° C. La recristalización a partir de cloruro de metileno y luego a partir de acetato de etilo proporciona 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbamato sustancialmente puro; p.f. 145,5-148° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con p-fluoranilina, p-cloranilina y p-nitroanilina, en lugar de anilina, se obtienen los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil p-fluorofenil carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil p-clorofenil carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil p-nitrofenil carbamato.

EJEMPLO 66

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil metilfenil carbamato.

Se prepara una solución de éster de cloroformiato de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, como en el Ejemplo 1, (a partir de 11,1 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol), se agrega a esta solución 18,7 g. de N-metil anilina y durante 1 hr. se agita la mezcla resultante con enfriamiento mediante hielo. Se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida hasta que queda una goma la cual se extracta me



diante 200 ml. de agua y 600 ml. de acetato de etilo. Se sepa
ra los extractos de acetato de etilo y se los evapora hasta se
quedad. Se cristaliza el residuo a partir de una mezcla de
benceno-hexano para obtener 3,7 g. de 1-metil-5-nitroimidazol
-2-ilmetil metilfenil carbamato; p.f. 93-95° C. La recristali
zación a partir de 50 ml. de una mezcla 1:1 de benceno-hexano
proporciona un material sustancialmente puro; p.f. 94,5-98° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen
zando con prop-2-en-1-ilamina, but-2-en-1-ilamina, but-3-en-1-
ilamina, pent-2-en-1-ilamina y pent-3-en-1-ilamina, en lugar
de N-metil-anilina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-ni
troimidazol-2-ilmetil N-(2-propenil) carbamato, 1-metil-5-nitro-
imidazol-2-ilmetil N-(2-butenil) carbamato, 1-metil-5-nitroimida
zol-2-ilmetil N-(3-butenil) carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol
-2-ilmetil N-(2-pentenil) carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol
-2-ilmetil N-(3-pentenil) carbamato.

EJEMPLO 67

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoximetil en carbamato.

Durante la noche se calienta sobre un baño de vapor
2 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbama
to, 1,33 ml. (0,01 mol) de eterato de flururo de boro y 25 ml.
de ortoformiato de trietilo. Bajo presión reducida se separa
el ortoformiato de trietilo en exceso. Al residuo aceitoso se
agrega 100 ml. de cloroformo y 10 ml. de solución saturada de
bicarbonato de sodio. Se separa la solución clorofórmica, se
la lava con 2 x 10 ml. de agua, y se seca sobre sulfato de so
dio anhidro. La evaporación de la solución clorofórmica da
1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoximetil en carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen
zando con ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de tripropi-



10, ortoformiato de tribencilo y ortoformiato de trifenilo en lugar de ortoformiato de trietilo, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metoximetilen carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propoximetilen carbamato, 5 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benciloximetilen carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-feniloximetilen carbamato.

EJEMPLO 68

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dietilaminometilen)carbamato.

10 Durante 2 hrs. se somete a reflujo una mezcla de 2,56 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil etoximetilen carbamato, y 0,73 g. (0,01 mol) de dietilamina en 25 ml. de 1,2-dimetoxietano. Después de enfriamiento la adición de 3,44 g. (0,02 mol) de ácido p-toluensulfónico da por resultado la se 15 paración de la sal de di-p-toluensulfonato de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(dietilaminometilen)carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero comenzando dimetilamina, dibutilamina, dipropilamina, dibencilamina, y difenilamina, en lugar de dietilamina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-dimetilaminometilen carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-dibutilaminometilen carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-dipropilaminometilen carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-dibencilaminometilen carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-difenilaminometilen carbamato. 20 25

EJEMPLO 69

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(1'-carbetoxiprop-2-iliden) carbamato.

30 Durante 4 días se calienta sobre un baño de vapor 4 g. (0,02 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato,



150 ml. de acetoacetato de etilo y 0,02 g. de ácido p-toluensul-
fónico (anhidro). Se separa el solvente por evaporación bajo
presión reducida. Se enloda el residuo con 1000 ml. de éter y
se filtra la mezcla. Se evapora el extracto etéreo hasta sequi-
dad bajo presión reducida. Durante 30 min. se somete a reflujo
el residuo, en 300 ml. de éter, con carbón vegetal activado. Se
filtra la mezcla y se concentra el filtrado hasta aproximadamen-
te 100 ml. Se enfría la solución etérea hasta -40° C. y se ob-
tiene un precipitado cristalino de 1-metil-5-nitroimidazol-2-
ilmetil N-(1'-carbetoxyprop-2-ilidén)carbamato, p.f. 117-120°
C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
zando con acetoacetato de metilo o acetoacetato de bencilo en
lugar de acetoacetato de etilo, se obtiene los correspondientes
1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(1'-carbetoxyprop-2-ili-
den)carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(1'-benci-
loxicarbonilprop-2-ilidén)carbamato.

EJEMPLO 70

Clorhidrato de cloruro de N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-
oxicarbonil) N',N'-dimetilformamidio.

Se disuelve 0,2 g. (0,001 mol) de 1-metil-5-nitroimi-
dazol-2-ilmetil carbamato en 2 ml. de dimetilformamida y se
agrega 0,1 mol de cloruro de tionilo. Se deja reposar la mez-
cla por 18 hrs. La separación por filtración del precipitado
cristalino, seguida por lavado con éter, proporciona clorhidra-
to de cloruro de N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil)
N',N'-dimetilformamidio; p.f. 147-151° C. (desc.).

EJEMPLO 71

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil formil carbamato.

En 20 ml. de agua que contiene 0,84 g. de bicarbona-



to de sodio, se disuelve 3,28 g. (0,01 mol) de clorhidrato de cloruro de N-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxycarbonil)N',N'-dimetilformimidinio. Se deja reposar la solución durante la noche. El producto es 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil formilcarbamato. Se obtiene el mismo compuesto al calentar durante la noche sobre un baño de vapor, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato en un exceso de ácido fórmico al 90%.

EJEMPLO 72

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetil carbamato.

A una mezcla de 40 ml. de anhídrido acético y 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado, se agrega 2 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato. Se calienta la solución durante 18 hrs. sobre baño de vapor. Se separa el solvente bajo presión reducida, se tritura el residuo con éter de petróleo y se filtra la mezcla. Se retoma el residuo en benceno caliente, se filtra la mezcla y se concentra el filtrado bajo presión reducida hasta pequeño volumen. Después de reposar a 52 C. durante 12 hrs. se obtiene por filtración 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetilcarbamato, p.f. 140-142º C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando anhídrido propiónico, anhídrido butírico o anhídrido cloroacético en lugar de anhídrido acético, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propionil carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butiril carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-cloracetil carbamato.

EJEMPLO 73

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil acetilcarbamato.

Se agrega 5,9 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y aproximadamente 0,5 ml. de piridina a una solución de acetil isocianato que se prepara sometiendo a reflujo du-



5 rante 16 hrs. una solución de 15,9 g. de cloruro de oxalilo y 5,9 g. de acetamida en 300 ml. de 1,2-dicloroetano, y se somete esta mezcla a reflujo por 80 min. Se separa entonces el solvente por concentración bajo presión reducida para obtener un aceite que cristaliza por reposo. Se enloda los cristales con 50 ml. de benceno y se los recupera por filtración. El lavado con una mezcla de 50 ml. de benceno y 85 ml. de éter deja 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil acetil carbamato crudo; p.f. 108-132° C. Por recristalización a partir de benceno-hexano se obtiene un material sustancialmente puro; p.f. 132-135° C.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando benzoil isocianato o fenilacetil isocianato, en lugar de acetil isocianato, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benzoilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-fenilacetilcarbamato.

15 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior pero usando 1-metil-2-mercaptopetil-5-nitroimidazol y 1-etil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y utilizando benzoil isocianato, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benzoiltiolcarbamato y 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benzoilcarbamato.

EJEMPLO 74

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-cianoacetil carbamato.

25 Durante 3 hrs. se calienta sobre baño de vapor 2 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-il carbamato, 0,93 g. (0,011 mol) de ácido cianacético y 10 ml. de anhídrido acético. Por enfriamiento se obtiene un producto cristalino. La recristalización a partir de etanol da 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-cianoacetilcarbamato.

30

- 106 - 329085 5



EJEMPLO 75

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acriloil carbanato.

5 A una solución de 2 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbanato en 5 ml. de dimetilformamida a 0° C., se agrega lentamente 1,13 g. de cloruro de acrililo. Se deja calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y reposar durante 8 hrs. Se agrega lentamente 10 ml. de agua y se separa por filtración el producto que es 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acriloilcarbanato.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando cloruro de crotonilo en lugar de cloruro de acrililo, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-crotonoil carbanato.

EJEMPLO 76

15 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil alofanato.

Se agrega 3 g. de una solución de 1-metil-5-nitroimidazol-2-il metanol en 75 ml. de 1,2-dimetoxi etano a 4 ml. de ácido cianúrico a la temperatura del hielo seco. Se obtiene el ácido cianúrico mediante despolimerización por calor de ácido cianúrico. Se tapone apretadamente la mezcla de reacción y se la deja reposar aproximadamente a 0° C. durante 48 hrs. Se filtra los sólidos así formados. La extracción de los sólidos mediante 300 ml. de agua hirviendo seguido por filtración proporciona en el filtrado, dentro de unos pocos minutos, una primera cosecha de sólidos, los cuales se filtra. El filtrado deposita entonces 1 g. del alofanato deseado que, por recristalización a partir de agua hirviendo, da 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil alofanato, analíticamente puro; p.f. 210-211° C. (desc.).

30

EJEMPLO 77



1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dimetil alofanato

Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato en 25 ml. de piridina y se enfría en un baño de agua enfriada con hielo. A esta solución agitada se agrega
5 0,055 mol de cloruro de dimetilcarbamilo. Después de la reacción inicial, se deja reposar la mezcla durante 24 hrs. y se la concentra entonces bajo presión reducida. Se extracta el residuo con acetato de etilo. Se lava el extracto de acetato de etilo con agua enfriada con hielo, y se reconcentra la solución
10 solución secada. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dimetil alofanato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con cloruro de dietilcarbamoilo, cloruro de dipropilcarbamoilo, cloruro de dibutilcarbamoilo, cloruro de dibencilcarbamoilo, o cloruro de difenilcarbamoilo, en lugar de cloruro de dimetilcarbamoilo, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dietilalofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dipropil alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dibutil alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dibencil alofanato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-difenil alofanato.
15
20

EJEMPLO 78

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-metil alofanato.

Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metilcarbamato en 25 ml. de piridina y se enfría la mezcla en un baño de hielo-sal, mientras se introduce 0,055 mol de cloruro de carbamilo gaseoso en la solución agitada. Después de 30 min. se deja reposar la solución a 15^o C. durante 24 hrs.
25
30 Se concentra entonces, se extracta el producto con acetato de



etilo y se lava con agua enfriada con hielo. Se seca y se concentra la solución. La recristalización a partir de acetato de etilo o acetona da 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-metil alofanato.

5 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etil carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propil carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butil carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-fenil carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bencil carbamato, en lugar de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metil carbamato, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-etil alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-propil alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-butil alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-fenil alofanato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-bencil alofanato.

10

15

EJEMPLO 79

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(piperidino carbonil)carbamato.

20 Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato en 25 ml. de piridina y se enfría en un baño de agua enfriada con hielo. A esta solución agitada se agrega 0,55 mol de cloruro de piperidino carbonilo. Después de la reacción inicial, se deja reposar la mezcla durante 24 hrs. y se concentra bajo presión reducida. Se extrae el residuo mediante acetato de etilo. Se lava el acetato de etilo con agua enfriada con hielo y se reconcentra la solución secada. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo o acetona para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(piperidino-carbonil)carbamato; p.f. 78,5-80,5° C.

25

30



De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con cloruro de 4-metil-piperazinocarbonilo, cloruro de morfolinocarbonilo y cloruro de tiamorfolinocarbonilo, en lugar de cloruro de piperidinocarbonilo, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(4^r-metil-piperidinocarbonil)carbamato, p.f. 101-104^o C., 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(morfolinocarbonil) carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(tiamorfolinocarbonil)carbamato.

EJEMPLO 80

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 3^r-tiono alofanato

Se disuelve 0,1 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato en 200 ml. de benceno y se agita con 10,6 g. de tiocianato de potasio anhidro durante 4 días entre 20-40^o C. Se trata esta mezcla con un exceso de amoníaco gaseoso anhidro. Por enfriamiento se separa el 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2^r-tiono alofanato en forma cristalina.

De acuerdo con el procedimiento y utilizando una solución bencénica de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxicarbonil isotiocianato como la producida más arriba pero usando metilamina, etilamina, butilamina, bencilamina, fenilamina, dimetilamina, dietilamina, dibutilamina, dibencilamina, y difenilamina, en lugar de amoníaco gaseoso, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r-metil-3^r-tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r-metil-3^r-tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r-butil-3^r-tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r-bencil-3^r-tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r-fenil-3^r-tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dimetil-3^r-tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dietil-3^r-tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4^r,4^r-dibutil-3^r-



tiono alofanato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 4,4'-diben
cil-3'-tiono alofanato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil
4,4'-difenil-3'-tiono alofanato.

EJEMPLO 81

5 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-nitro carbamato.

Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-
ilmetil carbamato en 0,066 mol de anhídrido acético y se tratã
con 0,05 mol de ácido nítrico al 95% a través de un período de
2 min. Después de 11 min., se vierte en un volumen igual de
10 solución saturada de cloruro de sodio. Después de completar
la descomposición del anhídrido acético, se extracta la solu-
ción con acetato de etilo y se lava con agua el extracto de
acetato de etilo. Se satura con gas amoníaco la solución seca
da de acetato de etilo de manera de obtener la sal de amonio
15 de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-nitro carbamato.

EJEMPLO 82

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazato.

Durante 1 hr. se agita a temperatura ambiente una
mezcla de 5 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil car-
bonato, 0,5 ml. de hidrazina al 95% y 25 ml. de cloroformo. Al
20 término de este tiempo se separa el sólido mediante filtración
de manera de obtener 3,8 g. de material; p.f. 101-105° C. Se
seca este producto bajo presión reducida a 68° C. para separar
el fenol y se recristaliza entonces a partir de agua para obte
25 ner 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazato sustancialmen
te puro; p.f. 135-140° C.

EJEMPLO 83

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazato.

A una solución de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimi
dazol cloroformiato en dioxano preparado como en el Ejemplo 1,



se agrega por gotas 0,06 mol de hidrazina anhidra. Se agita la mezcla por 90 min. por enfriamiento en un baño de hielo. Se evapora la mezcla bajo presión reducida, se lava el residuo con agua y se le disuelve en acetato de etilo. Se concentra la solución de acetato de etilo, después de secar sobre sulfato de sodio, para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazato.

EJEMPLO 84

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N¹-metil carbazato.

10 Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil cloroformiato en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro y se agrega a una solución que contiene 0,15 mol de metil hidrazina en 50 ml. de tetrahidrofurano a 15° C. Después de 2 hrs., se separa por filtración el clorhidrato de metil hidrazina. Se separa el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N¹-metil carbazato.

15

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con etil hidrazina, propil hidrazina, o bencil hidrazina, en lugar de metil hidrazina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N¹-etil carbazato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N¹-propil carbazato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N¹-bencil carbazato.

20

EJEMPLO 85

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-isopropilidenil carbazato

25 Se disuelve 200 mg. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazato en 3 ml. de acetona y se calienta bajo reflujo durante 10 min. Se separa el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de una mezcla 1:1 de benceno y hexano para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilme-

30



til N²-isopropilidenilcarbazono; p.f. 160-162° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando metil etil cetona, benzaldehido, o acetaldehido, en lugar de acetona, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-2ⁿ-butilidenil carbazono, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-bencilidenil carbazono, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-etiliden carbazono.

EJEMPLO 86

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-benzoilcarbazono.

10 Se disuelve 0,1 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazono en 50 ml. de piridina seca y se enfría en hielo. Se agrega por gotas 0,1 mol de cloruro de benzoilo. Después de reposar durante 1 hr. a 15° C., se enfría bruscamente la solución mediante hielo y agua. Se filtra el precipitado, es decir
15 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-benzoil carbazono, se lava bien con agua y se recristaliza a partir de etanol.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando anhídrido acético en lugar de cloruro de benzoilo, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-acetil carbazono.
20

Similarmente, pero usando anhídrido propiónico, anhídrido valérico, anhídrido butírico o anhídrido fenilacético, en lugar de anhídrido acético, se obtiene los correspondientes
25 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-propionil carbazono, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-valeril carbazono, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-butiril carbazono, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N²-fenilacetilcarbazono.

EJEMPLO 87

N⁴-(1'-metil-5'-nitroimidazol-2'-ilmetoxi) semicarbazono.

30 A 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil clo



roformiato en 50 ml. de tetrahidrofurano purificado seco, se
 agrega 0,05 mol de clorhidrato de semicarbazida. A esta mezcla
 se agrega 0,3 mol de trietilamina. Se agita vigorosamente la
 mezcla durante 2 hrs. Se filtra el precipitado sólido. Se se-
 para el filtrado de tetrahidrofurano bajo presión reducida y se
 lava bien con agua el residuo. Se recristaliza los insolubles
 en agua, combinados, a partir de etanol para obtener N⁴-(1'-me-
 til-5'-nitroimidazol-2'-ilmetoxicarbonil) semicarbazida.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando
 clorhidrato de tiosemicarbazida en lugar de clorhidrato de se-
 micarbazida, se obtiene el correspondiente N⁴-(1'-metil-5'-ni-
 troimidazol-2'-ilmetoxicarbonil) tio semicarbazida.

EJEMPLO 88

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxi carbamato.

Se disuelve 0,386 g. de sodio en 40 ml. de metanol y
 se enfría la solución en un baño de hielo. Se agrega 1,17 g.
 de clorhidrato de hidroxilamina a la solución metanólica fría.
 A través de un período de 45 min. se agrega a la mezcla resul-
 tante, 2,33 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbo-
 nato en 60 ml. de metanol. Se mantiene la mezcla resultante
 durante 15 hrs. a temperatura de refrigerador y al término de
 este tiempo se separa por filtración el material sólido que
 está presente. Se lava el sólido con alcohol y luego con hexa-
 no y se seca para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-
 hidroxycarbamato; p.f. 189-190° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
 zando con clorhidrato de N-metilhidroxilamina, clorhidrato de
 N-propilhidroxilamina, clorhidrato de N-fenilhidroxilamina y
 clorhidrato de N-bencilhidroxilamina, en lugar de hidroxilami-
 na, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-

329085

- 114 -



ilmetil N-metil-N-hidroxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol
-2-ilmetil N-propil-N-hidroxicarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol
-2-ilmetil N-fenil-N-hidroxi carbamato, y 1-metil-5-nitroimida-
zol-2-ilmetil N-bencil-N-hidroxi carbamato.

EJEMPLO 89

1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxi carba-
mato.

Se disuelve 3,66 g. de 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimi-
dazol-2-ilmetil fenil carbonato en 20 ml. de metanol y se trata
con hidroxilamina recién preparada a partir de 0,72 g. de clor-
hidrato de hidroxilamina y 0,6 g. de metóxido de sodio en 20
ml. de metanol. Se recristaliza el residuo a partir de etanol
para obtener 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hi-
droxi carbamato; p.f. 153-155°C.

EJEMPLO 90

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxitiono carbamato.

Se disuelve 0,56 g. (0,005 mol) de t-butoxido de po-
tasio en 20 ml. de etanol, se agrega 0,35 g. (0,005 mol) de
clorhidrato de hidroxilamina, y se agita la mezcla durante 5
min. Se agrega 0,732 g. (0,0025 mol) de 1-metil-5-nitroimida-
zol-2-ilmetil feniltiono carbonato y se deja reposar la mezcla
durante 1 hr. Se separa el solvente bajo presión reducida, y
se agrega agua al residuo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol
-2-ilmetil N-hidroxitiono carbamato; p.f. 94-95°C. (desc.).

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
zando con N-metilhidroxilamina, N-propilhidroxilamina, N-fenil-
hidroxilamina, y N-bencilhidroxilamina, en lugar de hidroxil-
amina, se obtiene los correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol
-2-ilmetil-N-metil-N-hidroxitiono carbamato, 1-metil-5-nitro-
imidazol-2-ilmetil N-propil-N-hidroxitiono carbamato, y 1-metil



1-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bencil-N-hidroxitiono carbamato.

EJEMPLO 91

5 bis-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxi N-hidroxi-iminocarbonil) bisulfuro.

A una mezcla de 0,347 g. de clorhidrato de hidroxilamina y 0,56 g. de butóxido de potasio en 20 ml. de etanol se agrega 0,732 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil feniltionio carbonato y se deja reposar la mezcla durante 48 hrs. a 10 5° C. Se agrega con agitación una solución de yodo en metanol hasta que la coloración del yodo permanece en la mezcla de reacción. Se agrega agua y se obtiene bis-(1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetoxi N-hidroxi-iminocarbonil) bisulfuro bajo la forma de cristales; p.f. 180° C. (desc.).

15 EJEMPLO 92

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metoxi carbamato.

Se disuelve en 100 ml. de metanol caliente, 2 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxi carbamato. Después de enfriar la solución, se la trata con un exceso de una 20 solución etérea de diazometano. La descoloración del diazometano es primeramente rápida, pero más tarde resulta muy lenta. Después de varias horas, se filtra la solución incolora con respecto al material de partida. Se cromatografía el residuo de esta solución sobre una columna de gel de sílice en solución 25 de acetato de etilo. El derivado O-metilado pasa directamente a través de la columna y no es cristalino. Se trata este material con un peso equivalente de ácido p-toluensulfónico en metil etil cetona, para obtener la sal de ácido p-toluensulfónico de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-metoxi carbamato 30 con un rendimiento global de 17%; p.f. 113-115° C.



De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metil-N-hidroxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propil-N-hidroxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-fenil-N-hidroxicarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bencil-N-hidroxi carbamato, en lugar de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxi carbamato, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metil-N-metoxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propil-N-metoxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-fenil-N-metoxi carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bencil-N-metoxi carbamato.

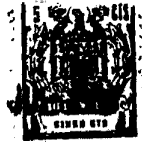
De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando diazoetano, diazopropano, diazobutano, y fenildiazometano, en lugar de diazometano, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-etoxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propoxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butoxi carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benciloxi carbamato.

EJEMPLO 93

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil acetoxi carbamato.

A una solución de 2,22 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroxi carbamato en 10 ml. de piridina, enfriada en un baño de hielo, se agrega lentamente 1,12 g. de anhídrido acético. Se deja calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se evapora el solvente bajo presión reducida de manera que queda un residuo el cual se enloda en éter y se filtra para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil acetoxi carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido



5 valérico o anhídrido fenilacético, en lugar de anhídrido acético, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propionxo carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butiroxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-valeroxi carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-fenilacetoxi carbamato.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero comenzando con anhídrido trifluoracético, en lugar de anhídrido acético, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-trifluoroacetoxi carbamato.

EJEMPLO 94

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benzoiloxi carbamato

15 Durante 2 hrs. se agita 1 g. de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroxil carbamato en 15 ml. de hidróxido de sodio 1N, con 0,65 g. de cloruro de benzoilo. Se repite la benzoilación con 0,5 ml. de cloruro de benzoilo e hidróxido de sodio adicional. Se agrega 25 ml. de benceno, se separa la capa benecénica, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación proporciona 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-benzoiloxi carbamato; p.f. 147-151° C.

EJEMPLO 95

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetil-N-acetoxicarbamato

25 Durante 3 hrs. se calienta sobre baño de vapor 0,22 g. (0,001 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil hidroxil carbamato, 0,1 g. de acetato de potasio y 5 ml. de anhídrido acético. Se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad bajo presión reducida y se agrega al residuo 5 ml. de agua y 50 ml. de cloroformo. Por evaporación el extracto cloroformico proporciona un producto cristalino el cual se enloda en éter y se filtra para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-



acetil-N-acetoxicarbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando anhídrido propiónico y propionato de potasio, anhídrido butírico y butirato de potasio, anhídrido valérico y valerato de potasio, anhídrido fenilacético y fenil acetato de potasio en lugar de anhídrido acético y acetato de potasio, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propionil-N-propioniloxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-butiril-N-butiriloxi carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-valeril-N-valeriloxi carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-fenilacetil-N-fenilacetoxi carbamato.

EJEMPLO 96

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil sulfamoi carbamato.

Con calentamiento a 50° C. se trata hasta que se ha disuelto la totalidad del material de partida, 0,1 mol de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 100 ml. de cloruro de metileno con 0,1 mol de clorosulfonil isocianato. Al enfriar el intermediario, cristaliza cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato-N-sulfonilo. Se trata este producto con cloruro de metileno con cloruro de metileno que contiene un exceso de amoníaco mientras se enfría hasta -20° C. Después de 2 hrs. se separa por evaporación el amoníaco en exceso y el solvente. Se lava con agua el producto. Se recrystaliza el 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil sulfamoi carbamato a partir de metanol o etanol.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando metilamina, dimetilamina, etilamina, propilamina, anilina o bencilamina, en lugar de amoníaco, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-metilsulfamoi) carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N',N'-dimetilsulfa-



moil)carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-etilsul-
famoil)carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-pro-
pilsulfamoil)carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N'-
fenilsulfamoil)carbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil
5 N-(N'-bencil sulfamoil)carbamato.

EJEMPLO 97

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(p-toluensulfonil)carbamato

A 200 ml. de benceno que contiene 0,5 ml. de piridina
se agrega 0,1 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-il carbamato y
10 0,1 mol de p-toluensulfonil isocianato. Bajo reflujo se calien-
ta la mezcla resultante hasta que se obtiene disolución comple-
ta. Se separa entonces el solvente por evaporación bajo presión
reducida. Se recristaliza el material parcialmente cristalino
así obtenido, a partir de acetato de etilo o acetona para obtie-
15 ner 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(p-toluensulfonil)carba-
mato; p.f. 159-172° C. (desc.).

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
zando con metansulfonil isocianato en lugar de p-toluensulfonil
isocianato, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimida-
20 zol-2-ilmetil N-metansulfonil carbamato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen-
zando con los correspondientes isotiocianatos, se obtiene el
correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-sustituído
sulfoniltio carbamato.

25 EJEMPLO 98

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-diaminofosforil carbamato.

Se agrega 0,1 mol de diclorofosforil isocianato a una
solución enfriada con hielo de 0,1 mol de 1-metil-2-hidroxi-
metil-5-nitroimidazol disuelto en tetrahidrofurano anhidro.
Después de reposar por 18 hrs. a 0° C., se agrega esta solución



a un exceso de gas amoníaco disuelto en tetrahidrofurano. Después de dos hrs. a 15° C. se filtra la mezcla a partir de cloruro de amonio y se separa el tetrahidrofurano bajo presión reducida. Se disuelve el cloruro de amonio en agua, y se combina cualquier material insoluble con el residuo del tetrahidrofurano. Después de lavar con agua, se recristaliza el 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-diaminofosforil carbonato a partir de etanol.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando metilamina, dimetilamina, etilamina, propilamina, anilina y bencilamina, en lugar de amoníaco gaseoso, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bis(metil-amino)fosforil carbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bis(dimetil-amino)fosforil carbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bis(etil-amino)fosforil carbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bis(propil-amino)fosforil carbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bis(anilino)fosforil carbonato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bis(bencil-amino)fosforil carbonato.

EJEMPLO 99

4-fenil-5-nitroimidazol.

Se suspende 1,56 g. de 4-p-acetilaminofenil-5-nitroimidazol en 50 ml. de etanol y se agrega por gotas 13 ml. de ácido sulfúrico concentrado, con enfriamiento y agitación, manteniéndose la temperatura por debajo de 10° C. Se enfría una solución acuosa que contiene 1,03 g. de nitrito de sodio por debajo de 10° C. y se agrega lentamente a la solución etanólica. Se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura menor que 10° C y se agita por 1 hr. Se agrega otra solución acuosa de nitrito de sodio que contiene 1,03 g. de nitrito de sodio y se agita la



mezcla de reacción durante otra hora. Se agrega 252 mg. de aleación cobre-bronce finamente dividida y se calienta la mezcla sobre baño de vapor durante 15 min. hasta que cesa la efervescencia. Se filtra la mezcla de reacción y se agrega el filtrado a una mezcla de acetato de etilo y agua a la cual se filtra nuevamente. Se separa la capa de acetato de etilo y se extrae más todavía la capa acuosa con acetato de etilo. Se seca el extracto de acetato de etilo combinado y se separa el solvente por evaporación bajo presión reducida. Se combina el residuo con los residuos provenientes de las dos filtraciones precedentes. Se sublima la mezcla bajo presión reducida a una temperatura del baño de aceite de aproximadamente 200° C. Se retoma el sublimato en acetona, se filtra, se concentra y se enfría para obtener 4-fenil-5-nitroimidazol; p.f. 284-288° C. (desc.).

EJEMPLO 100

1-metil-4-fenil-5-nitroimidazol.

A través de 45 min. y a 145° C. se calienta 100 mg. de 4-fenil-5-nitroimidazol y 0,06 g. de sulfato de dimetilo. Se enfría la mezcla homogénea en un baño de hielo, se agrega solución acuosa de hidróxido de sodio y se vierte la mezcla en un exceso de agua.

Se filtra la mezcla y se recristaliza el residuo, después de secado al aire, a partir de éter/éter de petróleo para obtener 1-metil-4-fenil-5-nitroimidazol; p.f. 74,5-75,5° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 4-clorofenil-5-nitroimidazol y 4-nitrofenil-5-nitroimidazol, en lugar de 4-fenil-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-metil-4-clorofenil-5-nitroimidazol y 1-metil-4-nitrofenil-5-nitroimidazol.



EJEMPLO 101

1-metil-4-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

En un tubo herméticamente cerrado se calienta a 110-150° C. durante la noche una mezcla de 2 g. de 1-metil-4-fenil-5-nitroimidazol, y 15 g. (0,05 mol) de paraformaldehído y 15 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo el sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, y se disuelve el residuo en agua y se extracta con cloroformo. El extracto cloroformico se seca y se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona 1-metil-2-hidroximetil-4-fenil-5-nitroimidazol.

A 0° C. se agita una solución de 2,33 g. (0,01 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-4-fenil-5-nitroimidazol en 25 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de cloroforniato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se vierte en aproximadamente 200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-metil-4-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

Se disuelve lentamente 0,005 mol de 1-metil-4-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 50 ml. de amoníaco líquido. Después de completar la disolución, se permite que se evapore el amoníaco. Se lava el residuo con agua y se recristaliza a partir de metanol para obtener 1-metil-4-fenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-metil-4-clorofenil-5-nitroimidazol ó 1-metil-4-nitrofenil-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-metil-4-clorofenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato y 1-metil



4-nitrofenil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

EJEMPLO 102

1-metil-4-ciano-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

5

Durante la noche se calienta a 120° C., en un tubo her-
méticamente cerrado, una mezcla de 15,2 g. (0,1 mol) de 1-metil-
4-ciano-5-nitroimidazol, 15 g. (0,5 mol) de paraformaldehído y
150 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se separa por completo el
sulfóxido de dimetilo bajo presión reducida, se disuelve el re-
siduo en agua y se extrae con cloroformo. Se seca y se con-
centra el extracto clorofórmico. Se disuelve el residuo en ace-
tato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina.
La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente pro-
porciona 1-metil-2-hidroximetil-4-ciano-5-nitroimidazol.

10

15

A 0° C. se agita una solución de 1,82 g. (0,01 mol)
de 1-metil-2-hidroximetil-4-ciano-5-nitroimidazol en 25 ml. de
piridina seca y se agrega lentamente 1,85 g. (0,012 mol) de clo-
roformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante
3-4 hrs. a temperatura ambiente y se vierte en aproximadamente
200 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se se-
para por filtración el precipitado de 1-metil-4-ciano-5-nitro-
imidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

20

25

En 50 ml. de amoníaco líquido se disuelve lentamente
0,005 g. de 1-metil-4-ciano-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil
carbonato. Después de completar la disolución, se permite que
se evapore el amoníaco, se lava el residuo con agua y se re-
cristaliza a partir de metanol para obtener 1-metil-4-ciano-5-
nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

EJEMPLO 103

3-nitro-5,6-dihidroimidazo-1,2a,7-pirrol-7-il carbonato.

Durante 6 hrs. se deja reposar a 15° C. una mezcla



de 1,67 g. (0,01 mol) de 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo-
 [1,2a]pirrol, 0,39 g. (0,01 mol) de hidruuro de sodio y
 100 ml. de etanol. Después de agregar unas pocas gotas de áci
 do acético para descomponer el hidruuro en exceso, se evapo
 ra la solución hasta pequeño volumen y se agrega lentamente
 con agitación 50 ml. de agua. Se filtra y se seca el producto
 que es 3-nitro-7-hidroxi-5,6-dihidroimidazo-[1,2a]-pirrol.

A una solución de 1,69 g. (0,01 mol) del precedente
 producto en 10 ml. de piridina, enfriada en un baño de hielo,
 se agrega 1,57 g. de cloroformato de fenilo por gotas a tra
 vés de un período de 20 min. Se deja calentar la mezcla has
 ta temperatura ambiente y se mantiene así durante 48 hrs. Se
 enfría bruscamente la mezcla de reacción en 60 ml. de agua en
 friada con hielo y se recupera por filtración el sólido resul
 tante. Después de secar, se disuelve el 3-nitro-5,6-dihidro-
 imidazo-[1,2a]-pirrol-7-il fenil carbonato en 50 ml. de clo
 roformo y se agrega por gotas la solución resultante a 20 ml.
 de amoníaco líquido, enfriado en un baño de hielo seco. Des
 pués de agitar durante 30 min., se deja calentar gradualmente
 la mezcla hasta temperatura ambiente. Se separa el cloroformo
 por evaporación y se enloda el residuo con agua. Por filtra
 ción se obtiene 3-nitro-5,6-dihidroimidazo-[1,2a]-pirrol-7-
 il carbonato.

EJEMPLO 104

1-metil-2-hidroximetil-4-nitroimidazol.

Se agrega 0,24 g. de hidruuro de sodio a una mezcla
 de 1,43 g. de 2-hidroximetil-4-nitroimidazol en 50 ml. de 1,2-
 dimetoxi etano seco a 0° C. Se agrega 1,26 g. de sulfato de
 dimetilo y se somete la mezcla a reflujo por 2 hrs. Después
 de enfriamiento se evapora el solvente bajo presión reducida.



Se agrega 10 ml. de solución de hidróxido de amonio 4M y se extrae la mezcla con 2 x 75 ml. de acetato de etilo. Se evapora hasta sequedad el extracto de acetato de etilo para obtener 1-metil-2-hidroximetil-4-nitroimidazol; p.f. 166-168° C.

5

EJEMPLO 105

1-metil-4-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato.

10

Bajo reflujo se calienta 3 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con 10 ml. de yoduro de metilo en 20 ml. de benceno durante 4 días. Se separa el solvente de manera de obtener el metioduro al cual ya no se purifica. Hasta aproximadamente 250° C. y bajo una presión de 0,01 mm., se calienta el metioduro de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol así obtenido, para obtener 1-metil-2-hidroximetil-4-nitroimidazol bajo la forma de un sublimato cristalino al cual se recristaliza a partir de acetona y éter para obtener un producto que tiene p.f. 168-172° C.

15

A 0° C. se agita una solución de 1,43 g. (0,0091 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-4-nitroimidazol en 10 ml. de piridina seca y se agrega lentamente 2,7 ml. de cloroformiato de fenilo. Se agita la mezcla de reacción durante 3-4 hrs. a temperatura ambiente y se la vierte en aproximadamente 100 ml. de agua. Se enfría la mezcla durante la noche y se separa por filtración el precipitado de 1-metil-4-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato, (2,1 g., p.f. 105-106° C.).

20

25

Se disuelve lentamente 2 g. de 1-metil-4-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 20 ml. de amoníaco líquido. Después de completar la disolución, se permite que se evapore el amoníaco, se lava el residuo con agua y se le recristaliza a partir de etanol para obtener 1-metil-4-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato, (1,2 g., p.f. 187-189° C.)

30



En la siguiente manera se pueden preparar los materiales de partida utilizados en los precedentes ejemplos.

PREPARACION 1

1-butil-5-nitroimidazol.

5 Se calienta 24,2 g. (0,214 mol) de 4(5)-nitroimidazol con 25 g. (0,11 mol) de tosilato de n-butilo durante 1 hr. a 180-190° C., y se enfría de manera de obtener un sólido duro. Se sacude la mezcla con 175 ml. de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N hasta que se disuelve y se diluye con 175 ml. de agua para obtener un precipitado aceitoso. Se extrae la mezcla con éter. Se lava el extracto etéreo con ácido clorhídrico acuoso 2,5 N y agua. Se trata el lavado ácido acuoso con un exceso de hidróxido de sodio acuoso y se extrae con éter. Se evapora hasta sequedad este último extracto etéreo y se recristaliza a partir de éter de petróleo para obtener 1-butil-5-nitroimidazol, p.f: 51-54° C.

10

15

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con tosilato, tosilato de etilo y tosilato de propilo, en lugar de tosilato de n-butilo, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol, 1-etil-5-nitroimidazol, y 1-propil-5-nitroimidazol.

20

PREPARACION 2

1-alil-5-nitroimidazol.

25 Se calienta 14 g. (0,124 mol) de 4(5)-nitroimidazol con 26,3 g. (0,124 mol) de tosilato de alilo entre 140-150° C., durante 15 min. y se enfría. Se disuelve la mezcla resultante en 150 ml. de hidróxido de sodio 2,5 N y se diluye con 150 ml. de agua. Se extrae la mezcla con éter y se extrae los extractos etéreos con ácido clorhídrico acuoso 2,5 normal. Se hace básicos los extractos ácidos mediante la adición de hidróxido

30



xido de sodio acuoso en exceso y se extracta con éter. Se evapora este último extracto etéreo hasta sequedad para obtener 1-alil-5-nitroimidazol bajo la forma de un aceite. Se disuelve el 1-alil-5-nitroimidazol en 50 ml. de éter seco y se agrega a una solución de 4,01 g. de hidrato de ácido p-toluen sulfónico y 200 ml. de éter, se enfría la mezcla en un baño de hielo y se separa el precipitado por filtración. Se recristaliza el precipitado a partir de acetato de etilo para obtener 1-alil-5-nitroimidazolio-p-toluen sulfonato, p.f. 145-149° C.

10

PREPARACION 3

1-fenil-5-nitroimidazol.

Se disuelve 10 g. (0,069 mol) de 1-fenilimidazol en 30 ml. de cloroformo y se agita la solución en un baño de hielo mientras se agrega 5 g. (0,037 mol) de fluoroborato de nitronio en pequeñas porciones a través de 0,5 hrs. Después de agitar durante 0,5 hrs. a temperatura ambiente, se diluye las dos fases oscuras con 200 ml. de cloroformo y se extracta la mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1N. Se evapora el extracto cloroformico y se disuelve el residuo en acetona-éter (1:1), y se cromatografía sobre 12 g. de una mezcla de carbón vegetal/Super cel para obtener 1-fenil-5-nitroimidazol, p.f. 150-165° C. La sublimación a una presión menor de 1 mm. de Hg., y a 120° C., eleva el punto de fusión hasta 160-170° C. U.V. λ_{max}^{MeOH} 291,0 mp ξ 5.000.

25

PREPARACION 4

1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol.

Se disuelve 1,98 g. (0,0137 mol) de 1-fenilimidazol en 6 ml. de ácido sulfúrico concentrado, y se agrega lentamente 3 ml. (0,07 mol) de ácido nítrico fumante. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 120° C. durante 1 hr., se enfría



5 y se vierte en agua enfriada con hielo. Se extrae la mezcla con cloroformo para obtener una mezcla parcialmente cristalina. Se hace básica la fase ácida acuosa y se la extrae con cloroformo para obtener 1-p-nitrofenilimidazol cristalino. Se lava repetidamente la fracción ácida insoluble con pequeñas porciones de cloroformo, y la evaporación del solvente es seguida por filtración de una solución acetónica del residuo a través de celite/carbón vegetal. La evaporación seguida por recristalización a partir de metanol da 1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol; p.f. 156,8-158° C.

10

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 275,0 m μ ϵ 13.000.

PREPARACION 5

1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol.

15 Se disuelve 78 g. (0,615 mol) de 5-nitroimidazol en 1500 ml. de ácido acético por adición de 72 ml. (0,57 mol) de éterato de trifluoruro de boro. A la solución precedente a la cual se mantiene entre 32 y 35° C. mediante un baño de enfriamiento de agua, se agrega lentamente a través de 1 hr., en un embudo de goteo, 175 ml. (3,5 moles) de óxido de etileno en 20 175 ml. de hexano. Se concentra la mezcla bajo pronunciada presión reducida hasta un volumen de 100-150 ml. Se diluye el residuo con 500 ml. de agua, se le neutraliza hasta pH 7 con hidróxido de sodio acuoso, y se extrae con 1,5 lt. de acetato de etilo. Se seca el extracto y se evapora de manera de 25 obtener 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol. Es conveniente aislar el compuesto bajo la forma del clorhidrato. Se hace pasar cloruro de hidrógeno a través del extracto de acetato de etilo y se aísla clorhidrato de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol; p.f. 172-175° C.

30

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comen



zando con 1,2-epoxipropano, 1,2-epoxibutano, 1,2-epoxipentano, 1,3-epoxipropano, 1,3-epoxibutano y 1,3-epoxipentano en lugar de óxido de etileno, se obtiene los correspondientes 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, y 1-(3'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 6

1-(2'-oxopropil)-5-nitroimidazol.

10 Se disuelve 17,1 g. (0,1 mol) de 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol en 500 ml. de sulfócido de dimetilo y durante 8 hrs. se calienta entre 15-20° C. con 8 ml. de piridina seca, 4 ml. de ácido trifluoroacético y 61,8 g. (0,3 m̄.) de dicitclohexilcarbo di-imida. Se trata esta mezcla con un ex̄ceso de ácido
 15 oxálico, se la filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad bajo una presión reducida menor de 1 mm. de Hg. Se retoma la mezcla en agua, se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso hasta pH 8-9 y se extracta completamente con acetato de etilo. Des
 20 pués de secar el extracto sobre sulfato de sodio, se la trata con cloruro de hidrógeno gaseoso seco y se precipita clorhidrato de 1-(2'-oxopropil)-5-nitroimidazol (p.f. 198-200° C.), al cual se separa por filtración. Se convierte este compuesto a la base libre (p.f. 100° C.) por agitación con una solución saturada de bicarbonato de sodio.

25 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-(2'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol y 1-(3'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-
 30 (2'-oxobutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-oxopentil)-5-nitroimidazol,



azol, 1-(3'-oxobutil)-5-nitroimidazol y 1-(3'-oxopentil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 7

1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol.

15 En 100 ml. de anhídrido acético se calienta durante 1 hr. bajo reflujo, 11,2 g. (0,054 mol) de clorhidrato de 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol. Se concentra entonces la mezcla y se disuelve el residuo en éter. Se trata la solución etérea con cloruro de hidrógeno anhidro para obtener clorhidrato de 1-(2'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol; p.f. 165-175° C.

PREPARACION 8

1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol.

15 Se disuelve 55 g. (0,35 mol) de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 200 ml. de piridina y se trata con 50 ml. de anhídrido acético. Se calienta la solución bajo reflujo durante 1 hr. y se concentra entonces bajo presión reducida para obtener 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol; p.f. 61-62° C.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-(2'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol, y 1-(3'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(2'-acetoxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-acetoxipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-acetoxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-acetoxipentil)-5-nitroimidazol, y 1-(3'-acetoxipropil)-5-nitroimidazol.

25 De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando anhídrido propiónico, anhídrido butírico o anhídrido valérico en lugar de anhídrido acético, juntamente con cualquiera de los 1-(2'-hidroxialquil)-5-nitroimidazoles, mencionados más

30



arriba, se obtiene el correspondiente 1-(2^o-alcanoiloxialquil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 9

1-(2^o-benzoiloxietil)-5-nitroimidazol.

5 Se disuelve 55 g. (0,35 mol) de 1-(2^o-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 150 ml. de agua y se agrega a una mezcla de 100 ml. de cloruro de benzoilo y 300 ml. de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N, agitando vigorosamente durante 3 hrs. Se concentra entonces la mezcla bajo presión reducida, se extrae
10 ta con éter, se lava el extracto etéreo con hidróxido de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para obtener 1-(2^o-benzoiloxietil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con cloruro de fenilacetilo, cloruro de propionilo o cloruro de valerilo en lugar de cloruro de benzoilo, se obtiene
15 el correspondiente 1-(2^o-fenilacetoxietil)-5-nitroimidazol, 1-(2^o-propionoxietil)-5-nitroimidazol y 1-(2^o-valeroxietil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con cualquiera de los 1-(2^o-hidroxialquil)-5-nitroimidazoles producidos de acuerdo con la Preparación 5, se obtiene
20 el correspondiente 1-(2^o-alcanoiloxialquil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 10

1-etoxi-etil-5-nitroimidazol.

25 Se mezcla íntimamente 11,3 g. (0,1 mol) de 5-nitroimidazol con 24,4 g. (0,1 mol) de tosilato de β-etoxi-etilo y se calienta entre 185-195° C. durante 30 min. Se enfría la mezcla y se la sacude con una mezcla de cloroformo e hidróxido de sodio acuoso 2,5 N. Se deja de lado la capa clorofórmica mientras se extrae la capa acuosa con cloroformo. Se la
30

329085⁵



va con agua los extractos cloroformicos combinados, y se los seca sobre sulfato de sodio y se separa el solvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en éter y se le lava a través de una columna de alúmina usando éter como eluyente.

5

La evaporación del eluato proporciona 1-etoxietil-5-nitroimidazol. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 3,10,0 mp.

10

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con tosilato de metoxietilo, tosilato de propoxietilo, tosilato de butoxietilo y tosilato de benciloxietilo en lugar de tosilato de etoxietilo, se obtiene el correspondiente 1-metoxietil-5-nitroimidazol, 1-propoxietil-5-nitroimidazol, 1-butoxietil-5-nitroimidazol y 1-benciloxietil-5-nitroimidazol.

PREPARACIÓN 11

1-etoxipropil-5-nitroimidazol

15

Se mezcla íntimamente 11,3 g. (0,1 mol) de 5-nitroimidazol con 25,8 g. (0,1 mol) de tosilato de β -etoxipropilo y se calienta entre 185-195° C., durante 30 min. Se enfría la mezcla y se la disuelve en una mezcla de cloroformo de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N. Se deja de lado la capa cloroformica y se extrae con cloroformo la capa acuosa. Se lava con agua los extractos cloroformicos combinados, se los seca sobre sulfato de sodio y se separa el solvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en éter y se le lava a través de una columna de alúmina usando éter como eluyente. La evaporación del eluato proporciona 1-etoxipropil-5-nitroimidazol.

20

25

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con tosilato de etoxibutilo o tosilato de etoxipentilo en lugar de tosilato de etoxipropilo, se obtiene los correspondientes 1-etoxibutil-5-nitroimidazol y 1-etoxipentil-5-nitroimidazo.



PREPARACION 12

Acido 5-nitroimidazol-1-ilacético.

Se retoma 1,5 g. (0,1 mol) de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 15 ml. de agua y se trata con 5,2 ml. de una mezcla de ácido crómico/ácido sulfúrico (la composición es 27 g. de trióxido de cromo y 2,35 ml. de ácido sulfúrico concentrado que se lleva hasta 100 ml. mediante agua). Se calienta la mezcla de reacción hasta 70° C. durante 1 hr. y se deja reposar por 18 hrs. Se diluye la mezcla con 200 ml. de agua y se extracta con cloroformo. Se separa el solvente bajo presión reducida y se retoma el residuo en hidróxido de sodio, extractando luego con éter. Se descarta la capa etérea. Se acidifica el extracto de hidróxido de sodio mediante ácido acético, se extracta con cloroformo y se evapora el extracto cloroformico bajo presión reducida para obtener ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético; p.f. 225-230° C.

PREPARACION 13

Acido 5-nitroimidazol-1-ilacético.

Se disuelve 15,7 g. (0,1 mol) de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 500 ml. de sulfóxido de dimetilo y se calienta con 8 ml. de piridina seca y 4 ml. de ácido trifluoracético y 61,8 g. (0,3 mol) de dicitclohexilcarbodi-imida durante 8 hrs. entre 15-20° C. Se trata la mezcla con ácido oxálico en exceso, se filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad a una temperatura de 80-90° C., bajo una presión reducida menor de 1 mm. de Hg. Se retoma la mezcla en agua, se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso hasta pH 8-9 y se extracta completamente con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de sodio, se trata el extracto de acetato de etilo con cloruro de hidrógeno gaseoso y se separa por filtración



5
10
clorhidrato de 5-nitroimidazol-1-ilacetaldehído. Se disuelve 1,55 g. (0,01 mol) del clorhidrato de aldehído en 30 ml. de agua y se agrega 4 ml. de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N. Se agrega 0,011 mol. de hipoclorito-de sodio y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 hrs.. Se hace entonces ácida la mezcla de reacción mediante ácido acético y se extracta con cloroformo. Bajo presión reducida se evapora el extracto cloroformico, después de secarlo sobre sulfato de sodio, para obtener ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético; p.f. 225-230° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-(3^o-hidroxipropil)-5-nitroimidazol en lugar de 1-(2^o-hidroxietyl)-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente ácido 5-nitroimidazol-1-ilpropiónico.

15

PREPARACION 14

etil 5-nitroimidazol-1-ilacetato.

20
25
30
Se disuelve 22,6 g. (0,2 mol) de 5-nitroimidazol en 250 ml. de nitrometano y se agrega 26 ml. (0,2 mol) de eterato de trifluor de boro. Se enfría la mezcla a 0° C. y se agrega una solución de 25 ml. de éster diazoacético en 25 ml. de nitrometano. Se agrega entonces otros 12 ml. de ácido diazoacético y se concentra la solución bajo presión reducida. Se retoma este residuo en acetato de etilo y se lava la solución de acetato de etilo con amoníaco diluido acuoso enfriado con hielo. Se forma un precipitado de 5-nitroimidazol y se separa por filtración. Se lava completamente el filtrado con agua. Después de secar la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se hace pasar gas cloruro de hidrógeno seco a través de la solución. Bajo la forma de un precipitado cristalino se obtiene clorhidrato de etil 5-nitroimidazol-1-ilacetato; p.f.



165-175° C.

Se disuelve en agua el clorhidrato de éster a partir del cual se cristaliza etil 5-nitroimidazol-1-ilacetato; p.f.

76-77° C.

5

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero comenzando con diazoacetato de metilo, diazoacetato de propilo o diazoacetato de bencilo en lugar de éster diazoacético, se obtiene los correspondientes, metil, propil y bencil 5-nitroimidazol-1-ilacetatos.

10

PREPARACION 15

etil 5-nitroimidazol-1-ilpropionato.

15

Se disuelve 22,6 g. (0,2 mol) de 5-nitroimidazol en 250 ml. de nitrometano y se agrega 26 ml. (0,2 mol) de éterato de trifluoruro de boro. Se enfría la mezcla a 0° C. y se agrega una solución de 25 ml. de éster diazopropiónico en 25 ml.

20

de nitrometano. Se agrega otros 12 ml. de ácido diazopropiónico y se concentra la solución bajo presión reducida. Se retorna el residuo en acetato de etilo y se lava la solución de acetato de etilo con amoníaco diluido acuoso enfriado con hielo. Se forma un precipitado de 5-nitroimidazol y se separa por filtración. Se lava completamente el filtrado con agua. Después de secar la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se hace pasar gas cloruro de hidrógeno seco a través de la solución. Se obtiene clorhidrato de etil 5-nitroimidazol-1-ilpropionato bajo la forma de un precipitado cristalino.

25

Se disuelve el clorhidrato de éster en agua a partir del cual cristaliza etil 5-nitroimidazol-1-ilpropionato.

30

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con diazopropionato de metilo, diazopropionato de propilo o diazopropionato de bencilo en lugar de éster diazopropiónico



nico, se obtiene los correspondientes metil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato, propil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato y bencil-5-nitroimidazol-1-ilpropionato.

PREPARACION 16

5 Acido 5-nitroimidazol-1-ilacético.

Se trata 10 g. (0,05 mol) de etil-5-nitroimidazol-1-ilacetato en 50 ml. de metanol con 50 ml. de hidróxido de potasio 1 N (0,05 mol) en 50 ml. de metanol. Después de 10 min., se diluye la solución con éter (50 ml.) que hace que cristalice la sal de potasio. Se la filtra, se lava con 50% de metanol-éter y se seca.

10

Se disuelve esta sal de potasio en 40 ml. de agua y se acidifica lentamente con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2 ó menos. Se separa por filtración el ácido cristalino, se lava con agua y se seca; p.f. 226-228° C.

15

U.V. $\lambda_{max}^{CH_3OH}$ 297,5 m μ , 226,0 m μ ; E 1% 1 ml 458,199
I.R. $\lambda_{max}^{CH_3OH/HCl}$ 266,0 m μ ; E 1% 1 ml 335

PREPARACION 17

20 Etil 5-nitroimidazol-1-ilacetato.

Se retoma 17,1 g. (0,1 mol) de ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético en 200 ml. de etanol y se calienta bajo reflujo durante 5 hrs., tiempo durante el cual se hace pasar una corriente lenta de cloruro de hidrógeno seco, a través de la mezcla de reacción. Se separa entonces el etanol por evaporación bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de acetona para obtener clorhidrato de etil 5-nitroimidazol-1-ilacetato; p.f. 165-175° C.

25

Se disuelve en agua el clorhidrato de éster. Por reposo durante 10 min., se precipita en forma cristalina el etil

30



5-nitroimidazol-1-ilacetato; p.f. 76-77° C., al cual se aisla por filtración.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando metanol, propanol o butanol en lugar de etanol, se obtiene el correspondiente éster metílico, propílico o butílico.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con ácido 5-nitroimidazol-1-ilpropiónico en lugar de ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético, se obtiene los correspondientes etil, metil, propil y butil 5-nitroimidazol-1-propionatos.

PREPARACION 18

5-nitroimidazol-1-ilacetónitrilo.

Durante 6 hrs. se calienta bajo reflujo 3,4 g. (0,02 mol) de 5-nitroimidazol-1-ilacetamida en 50 ml. de benceno seco y 10 ml. de cloruro de tionilo. Bajo presión reducida se separa por evaporación el solvente y el cloruro de tionilo en exceso, y se disuelve el residuo en cloroformo. Se lava el cloroformo con solución diluida de carbonato de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Se introduce gas cloruro de hidrógeno seco en la solución cloroformica, y se aísla clorhidrato de 5-nitroimidazol-1-ilacetónitrilo bajo la forma de un precipitado cristalino.

Se trata el clorhidrato de 5-nitroimidazol-1-ilacetónitrilo con solución de bicarbonato de sodio. Se extracta la mezcla con acetato de etilo y se separa el acetato de etilo bajo presión reducida para obtener 5-nitroimidazol-1-ilacetónitrilo.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 5-nitroimidazol-1-ilpropionamida en lugar de 5-nitroimidazol-1-ilacetamida, se obtiene el correspondiente 5-nitroimidazol-1-ilpropionitrilo.



PREPARACION 19

1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol.

5 Durante la noche se calienta aproximadamente a 100° C. una mezcla de 3,11 g. (0,01 mol) de 5-nitroimidazol-1-il-etil p-toluensulfonato y 1,03 g. (0,012 mol) de la sal potásica de etanotiol en 20 ml. de dimetilformamida seca. Se enfría la mezcla de reacción y se la vierte en 500 ml. de agua enfriada con hielo que contiene un leve exceso de amoníaco. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca el extracto, y se concentra de manera que queda un residuo de 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol.

15 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 5-nitroimidazol-1-ilpropil tosilato y 5-nitroimidazol-1-ilbutil tosilato en lugar de etil tosilato, se obtiene los correspondientes 1-(3'-etiltiopropil)-5-nitroimidazol, y 1-(4'-etiltiobutil)-5-nitroimidazol.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando la sal potásica de metanotiol, propanotiol, tiofenol y bencil mercaptano en lugar de etanotiol, se obtiene los correspondientes 1-(2'-metiltioetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propiltioetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-feniltioetil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-benciltioetil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 20

1-(2'-etil sulfonietil)-5-nitroimidazol.

25 Se enfría aproximadamente a -20 a -30° C. una solución de 1 g. (0,005 mol) de 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol y se agrega una solución fría de 55 ml. (0,0055 mol) de ácido monoprotónico 0,1 N en 1,2-dimetoxietano. Se mantiene la mezcla durante la noche en cámara frigorífica. Se concentra la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida de manera que

30



queda un residuo al cual se extrae varias veces con cloroformo después de neutralización con amoníaco diluido. La evaporación del extracto cloroformico deja un residuo de 1-(2'-etilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol.

5 De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con 1-(2'-etiltiopropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-etiltiobutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metiltioetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propiltioetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-feniltioetil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-benciltioetil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-(2'-etilsulfinilpropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-etilsulfinilbutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-bencilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 21

5-nitroimidazol-1-iletiletilsulfona.

A 100° C. se calienta durante 8 hrs. una mezcla de 438 mg. (0,02 mol) de 1-(2'-etilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 2 ml. de ácido acético glacial y 2 ml. de peróxido de hidrógeno al 30%. Se concentra la solución bajo presión reducida (pero no hasta sequedad) y se agrega agua al residuo. Se separa por filtración la 5-nitroimidazol-1-iletiletilsulfona que se precipita se la lava con agua y se seca al aire.

25 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-(2'-metilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-butilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-etilsulfinilpropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-bencilsulfiniletíl)-5-nitroimidazol,



en lugar de 1-(2'-etil sulfíniletíl)-5-nitroimidazol, se obtiene las correspondientes 5-nitroimidazol-1-ilmetiletíl sulfona, 5-nitroimidazol-1-ilpropiletíl sulfona, 5-nitroimidazol-1-ilbutiletíl sulfona, 5-nitroimidazol-1-iletílmétíl sulfona, 5-nitroimidazol-1-iletílpropílsulfona, 5-nitroimidazol-1-iletílfenílsulfona y 5-nitroimidazol-1-iletílbencílsulfona.

PREPARACION 22

1-(2'-p-toluensulfoniloxiétíl)-5-nitroimidazol.

Durante 4 hrs. a 150 C. se hace reaccionar 20 g. (0,127 mol) de 1-(2'-hidroxiétíl)-5-nitroimidazol en 50 ml. de piridina seca con 75 g. de cloruro de p-toluen sulfonilo. Se vierte la mezcla de reacción en hielo y agua y se separa por filtración el precipitado cristalino, se lava con agua y se seca al aire para obtener 1-(2'-p-toluensulfoniloxiétíl)-5-nitroimidazol; p.f. 126-127° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, y 1-(3'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-hidroxiétíl)-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(2'-p-toluensulfoniloxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-p-toluensulfoniloxibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-p-toluensulfoniloxipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-p-toluensulfoniloxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-p-toluensulfoniloxibutil)-5-nitroimidazol, y 1-(3'-p-toluensulfoniloxipentil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 23

1-(2'-N-morfoliniletíl)-5-nitroimidazol.

A 95° C. y durante 4 hrs. se calienta 16 g. (0,057



mol) de 1-(2'-p-toluensulfoniloetil)-5-nitroimidazol y 9,3 ml. de morfolina. Se retoma la mezcla de reacción en agua y se extracta con éter. La evaporación del éter da 1-(2'-N-morfoliniletal)-5-nitroimidazol; p.f. 109-110° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con pirrolidina, piperidina, dimetilamina, y dietilamina, en lugar de morfolina, se obtiene los correspondientes 1-(2'-N-pirrolidiniletal)-5-nitroimidazol, 1-(2'-N-piperidiniletal)-5-nitroimidazol, 1-(2'-NN-dimetilaminoetil)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-NN-dietilaminoetil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 24

1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

Se agrega 27,9 g. de 1-metil-5-nitroimidazol y 30,1 g. de paraformaldehido a 154 ml. de sulfóxido de dimetilo, y se incluye herméticamente la solución resultante en un tubo forrado con vidrio. Se calienta la solución a 110° C. durante 24 hrs. con sacudimiento. Se separa el sulfóxido de dimetilo por destilación a 53-56° C./2 mm. Se extracta el residuo con 3 x 150 ml. de benceno caliente. Se combina los extractos bencénicos y se los enfría hasta la temperatura ambiente. Cristaliza 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, y se recupera por filtración. El rendimiento de producto es 23 g.; p.f. 112-114° C.

PREPARACION 25

1-(2'-(tetrahidropiran-2"-iloxi)etil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.

Bajo reflujo se calienta 15,7 g. (0,1 mol) de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 200 ml. de dihidropirano en presencia de 1 g. de ácido p-toluen sulfónico durante 12 hrs. Se separa el solvente por evaporación bajo presión reducida.



5 Se retoma el residuo en una mezcla de cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso. Se evapora la fase clorofórmica después de secarla sobre sulfato de sodio. Se disuelve el residuo en 75 ml. de sulfóxido de dimetilo que contiene 15 g. de paraformaldehído y se incluye herméticamente la solución resultante en un tubo forrado con vidrio. Se calienta la solución a 110° C. durante 24 hrs. con sacudimiento. Se retira entonces la masa del recipiente de reacción y se separa el sulfóxido de dimetilo por destilación entre 53-56° C./2 mm. Se extracta el residuo con 3 x 150 ml. de benceno caliente. Se combina los extractos bencénicos y se los concentra hasta pequeño volumen. Cristaliza éter 1-(2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-il) etil tetrahidropiránílico y se recupera por filtración.

10 PREPARACION 26

15 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol.

Se disuelve 100 g. (0,64 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 3500 ml. de benceno a 70° C. A través de un período de 20 min. se agrega 460 gm. de tetraacetato de plomo (previamente lavado con ácido acético glacial y secado al aire en la oscuridad.) Se agita la mezcla de reacción a 20 78° C. por 8 hrs., tiempo durante el cual se precipita desde la solución el diacetato de plomo cristalino blanco. Se deja reposar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se separa entonces por filtración el diacetato de plomo y se lava con 2 x 100 ml. de benceno. Se extracta el filtrado y lavado 25 bencénicos combinados mediante dos porciones de 1 lt. de bicarbonato de potasio acuoso saturado, y luego con 1500 ml. de agua. Se combina los extractos acuosos y se los extracta con 3 x 2500 ml. de cloroformo. Se retrolava individualmente los 30 extractos clorofórmicos con 500 ml. de agua y se combina enton



ces con la solución benecónica y se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 500 ml. de ácido sulfúrico al 10% y se calienta sobre cono de vapor a 75-90° C. por 35 min.

5 Se enfría entonces la solución ácida hasta la temperatura ambiente y se le neutraliza con bicarbonato de sodio. Se extrae entonces esta solución acuosa con 4 x 2500 ml. de cloroformo, y se retrolava cada extracto por turno con 500 ml. de agua. Se combinan los extractos orgánicos y se los evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo cristalino así obtenido, en un volumen mínimo de cloroformo y se filtra sobre aproximadamente 250 g. de gel de sílice. Se eluye el gel de sílice con 7500 ml. de bicloruro de metileno. Se evapora el eluato bajo presión reducida para obtener un residuo de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol sustancialmente puro. La recristalización del producto a partir de 500 ml. de hexano hirviente proporciona 79 g. de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol p.f. 90-94° C.

PREPARACION 27

20 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol.

Se prepara una solución de ioduro de metil magnesio a partir de 4,5 g. de magnesio, 26,3 g. de ioduro de metilo y 90 ml. de éter dietílico. Se diluye 2,8 mg. de esta solución con 15 ml. de éter, y se agrega a una solución de 0,5 g. de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 20 ml. de éter dietílico. Se somete la mezcla a reflujo durante 20 min. Se agrega entonces otros 15 ml. de éter dietílico seguido por 6,7 ml. de ácido clorhídrico 0,5 N. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para obtener 0,27 g. de 1-metil-2-(1'-hidroxi-



etil)-5-nitroimidazol. Se disuelve este material en éter, se agrega un volumen igual de éter de petróleo, y se evapora la solución resultante para obtener 1-metil-2-(1'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol.

5 Se extrae la capa acuosa ácida con un volumen igual de cloruro de metileno. Se evapora la solución de cloruro de metileno hasta un residuo el cual se disuelve en un volumen mínimo de cloruro de metileno. Se agrega medio volumen de éter de petróleo y se evapora la solución para obtener un residuo de 1-metil-2-(1'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol.

10

Se combina y se disuelve en acetato de etilo los productos sólidos así obtenidos. Se filtra la solución a través de alúmina lavada con ácido, y se evapora el filtrado hasta pequeño volumen. Cristaliza 1-metil-2-(1'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol; p.f. 144-145º C. Se le recrystaliza a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-2-(1'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol; p.f. 145-147º C.

15

PREPARACION 28

1-metil-2-(1'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol.

20 A una solución de 1,5 g. (0,01 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-carboxaldehído en 15 ml. de 1,2-dimetoximetano a 0º C., que contiene 1,33 ml. de éterato de trifluoruro de boro, se agrega por gotas 0,9 g. de diazometano en 50 ml. de solución de éter dietílico, a través de aproximadamente 20 min.

25 Se desprende gas nitrógeno. Después de agitar durante 1 hr. a 0º C. se deja calentar gradualmente la solución hasta la temperatura ambiente. Se evapora el solvente. Al residuo se agrega cloroformo (100 ml.) y 20 ml. de agua (que contiene 5 ml. de hidróxido de amonio 4 N). Se separa la capa cloroformica, se la lava con 10 ml. de agua, se seca sobre sulfato de sodio

30



anhidro y se evapora. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice para obtener 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol; p.f. 98° c.

A 1,83 g. (0,01 mol) de 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol disuelto en 50 ml. de etanol se agrega 0,38 g. de borohidruro de sodio. Se deja reposar la solución durante la noche a temperatura ambiente. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido acético glacial para destruir el borohidruro de sodio no reaccionado, se agrega 20 ml. de agua y se evapora la solución hasta aproximadamente 20 ml. Se separa por filtración 1-metil-2-(1'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol, se lava con agua y se seca al aire.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando diazoetano, diazopropano o fenildiazometano en lugar de diazometano, se obtiene los correspondientes 1-metil-2-(1'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(1'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol, y 1-metil-2-(1'-hidroxifenetil)-5-nitroimidazol.

PREPARACION 29

α-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)bencil alcohol.

Se agrega 6 g. de 2-bencilimidazol a 17 ml. de ácido nítrico concentrado en 75 ml. de anhídrido acético y se enfría en un baño de hielo. Se calienta la mezcla de reacción sobre baño de vapor durante 30 min. y se vierte en hielo picado. Se extrae el producto crudo con 3 x 100 ml. de cloroformo. Se lava los extractos clorofórmicos combinados con 2 x 15 ml. de agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 50 ml. de acetona. La adición de éter dietílico hasta el punto de nebulosidad da por resultado la cristalización de 2-bencil-4(5)-nitroimidazol.

A 120° C. y durante 30 min. se calienta 2,03 g. de



5 2-bencil-4(5)-nitroimidazol y 1,3 g. de sulfato de dimetilo. Después de enfriamiento se agrega 100 de cloroformo y 10 ml. de solución de hidróxido de sodio 4 N. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el extracto cloroformico después de lavarlo con 2 x 10 ml. de agua. Por recristalización a partir de etanol se purifica el 1-metil-2-bencil-5-nitroimidazol crudo.

10 Se disuelve 3,22 g. de 1-metil-2-bencil-5-nitroimidazol en una mezcla de 45 ml. de agua y 15 ml. de ácido sulfúrico.

15 Se agrega 5,25 g. de dihidrato de bicromato de sodio en 30 ml. de agua. Se agrega 75 ml. de ácido sulfúrico para mantener la temperatura entre 75 y 90° C. Se continúa el calentamiento durante 1 hr. aproximadamente a 70° C. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo picado y se agrega hidróxido de sodio concentrado hasta neutralidad. Se filtra el producto, es decir 1-metil-2-benzoil-5-nitroimidazol.

20 A 2,15 g. de 1-metil-2-benzoil-5-nitroimidazol en 100 ml. de etanol se agrega 0,28 g. de borohidruro de sodio. Se deja reposar la mezcla durante la noche. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido acético glacial, se agrega 25 ml. de agua y se evapora el etanol. Se separa por filtración el producto, d -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)bencil alcohol.

25 PREPARACION 30

2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-etanol.

Durante la noche se calienta a 120-150° C. en una autoclave basculante forrada con vidrio, una mezcla de 70 g., (0,5 mol) de 1,2-dimetil-5-nitroimidazol, 75 g. (2,5 mol) de paraformaldehido y 1 lt. de sulfóxido de dimetilo seco. Bajo



presión reducida se separa el cuerpo del sulfóxido de dimetilo. Se disuelve el residuo en 400 ml. de ácido clorhídrico 2,5 N, y se extracta exhaustivamente la solución mediante cloroformo de manera de separar el resto del sulfóxido de dimetilo. Se ajusta la fase acuosa hasta pH 7,5 por adición de solución de hidróxido de sodio al 50%, y se extracta nuevamente exhaustivamente con cloroformo. Se seca el extracto y se concentra de manera que queda un residuo aceitoso que pronto cristaliza. Se disuelve el sólido en un poco de acetato de etilo y se carga la solución en una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación del solvente proporciona 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etanol; p.f. 149-151° C.;

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 310 m μ , (ϵ , 8800); 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)propano-1,3-diol; p.f. 123-125° C.;

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 310 m μ , (ϵ , 9000); y 2-(1)metil-5-nitroimidazol-2-il)prop-2-en-1-ol; p.f. 140-142° C.;

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 221 m μ , (ϵ , 9900); 315 m μ , (ϵ , 9700).

PREPARACION 31

3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)prop-2-en-1-ol.

Durante 18 hrs. se calienta bajo reflujo una mezcla de 0,155 g. (0,001 mol) de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol, y 0,304 g. (0,001 mol) de formilmetiltrifenilfosforano en 6 ml. de benceno. Se separa el solvente bajo presión de manera de obtener un residuo cristalino al cual se disuelve en 75 ml. de éter. Se lava la solución con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se hace básica la fracción del ácido clorhídrico mediante la adición de ácido potásico en exceso y se extracta con éter la solución acuosa resultante. Se seca el extracto etéreo y se separa el solvente. Se retoma el residuo en benceno caliente



y se cromatografía sobre gel de sílice. La elución con éter, se
guida por recristalización a partir de etanol, proporciona 3-(1-
metil-5-nitroimidazol-2-il)prop-2-en-1-ol; p.f. 147-149° C.

PREPARACION 32

5 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-prop-2-en-1-ol.

Se retoma 8,29 g. (0,046 mol) de 3-(1-metil-5-nitroimi-
dazol-2-il)-prop-2-en-1-ol en 2,2 lt. de etanol y se agrega 0,97
g. (0,026 mol) de borohidruro de sodio en 20 ml. de agua, y se
deja reposar la mezcla durante 5 hrs. Se hace entonces neutra
10 la mezcla de reacción al papel pH mediante la adición de 7 ml.
de ácido acético glacial, y se concentra bajo presión reducida
hasta 35 ml. Se separa los sólidos por filtración. Se recrista-
liza el producto a partir de butanol para obtener 3-(1-metil-5-
nitroimidazol-2-il)-prop-2-en-1-ol; p.f. 132-134° C.

15

PREPARACION 33

3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-propanol.

A 15° C. se agita bajo nitrógeno una mezcla de 200 mg.
(0,001 mol) de 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-prop-2-en-1-ol y
430 mg. (0,0022 mol) de azodicarboxilato de potasio en 15 ml. de
20 metanol. Se agrega ácido acético glacial (0,264 ml., 0,0044 mol)
y se agita durante la noche la solución resultante. Se separa
el solvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 5
ml. de agua y se extrae continuamente la solución con clorofo-
mo durante 1 a 2 hrs. Se seca el extracto y se concentra de ma-
25 nera que queda un residuo. El residuo cristaliza por adición de
agua para obtener 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-propanol; p.
f. 170-175° C.

PREPARACION 34

1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol.

Se disuelve 1,0 g. (0,0064 mol) de 1-metil-2-hidroxi-



metil-5-nitroimidazol en 100 de benceno a reflujo. A esta solución caliente se agrega 20 ml. de cloruro de tionilo. Se calienta la solución sobre un cono de vapor durante 20 min. y se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida. Se inunda el residuo, de clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol así obtenido varias veces con benceno de manera de eliminar los vestigios de cloruro de tionilo, (el clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol, preparado en esta manera, es apropiado para fines sintéticos sin otra purificación). Se le puede purificar más todavía en la siguiente manera. Se disuelve en 25 ml. de agua y se hace la solución levemente alcalina (pH 8-9) con hidróxido de sodio diluido y se extrae con 3 x 100 ml. de cloroformo. Se combina los extractos cloroformicos, se los retrolava con agua y se los evapora bajo presión reducida hasta sequedad de manera de obtener 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol.

Se caracteriza el 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol 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. La sal de ácido 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol p-toluen sulfónico se precipita, se la recupera por filtración y se la seca hasta un material sustancialmente puro; p.f. 153-155° C.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero usando bromuro de tionilo en lugar de cloruro de tionilo, se obtiene el correspondiente 1-metil-2-bromometil-5-nitroimidazol.

PREPARACION 35

1-metil-2-p-toluensulfoniloximetil-5-nitroimidazol.

A una solución de 1,57 g. (0,01 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 10 ml. de piridina seca, enfriada



a -20° C., se agrega 1,90 (0,01 mol) de cloruro de p-toluen sulfonilo. Se mantiene la mezcla durante la noche a -20° C. Después de la adición de 20 ml. de agua enfriada con hielo, se separa por filtración el producto sólido.

5

De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con cloruro de metan sulfonilo en lugar de cloruro de p-toluen sulfonilo, se obtiene el correspondiente 1-metil-2-metansulfoniloximetil-5-nitroimidazol.

PREPARACION 36

10

1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol.

Se agrega 250 mg. de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol y 106 mg. de tiourea a 2 ml. de etanol seco, y se somete la mezcla resultante a reflujo durante 17 hrs. Al término de este tiempo se enfría la mezcla aproximadamente a 15° C. y se separa por filtración el material sólido.

15

A 20 ml. de agua se agrega 1,26 g. de cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil isotiouonio y 2 ml. de hidróxido de sodio 2,5 N en una atmósfera de nitrógeno. Se calienta la mezcla a 55° C. durante 15 min. Al término de este tiempo se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la extracta con tres porciones de 10 ml. de cloroformo. Se combina los extractos cloroformicos y se los concentra a sequedad para obtener 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol que es apropiado para el uso en la producción de carbonatos.

20

25

PREPARACION 37

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato.

A un frasco provisto de agitador, termómetro y embudo de adición, se agrega 15,9 de piridina seca y 4,87 g. (0,031 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disuelve el sólido y



5 se enfría a 0° C. Se agrega 5,05 g. (0,0322 mol) de cloroformiato de fenilo a la solución agitada a través de un período de 80 min., mientras se mantiene la temperatura entre 5 y 10° C. mediante enfriamiento externo. Al completarse la adición, se agita la mezcla de reacción aproximadamente a 25° C. durante 2.1/2 hrs. Se la vierte entonces en 60 ml. de agua enfriada con hielo, con buena agitación. Se agita el lodo resultante durante 40 min. y se recoge por filtración el 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato, sólido resultante. Se lava completamente el sólido con agua y se le seca bajo presión reducida a 50° C. Se obtiene un rendimiento de 8,24 g.; p.f. 92-95° C. La recristalización a partir de metanol-hexano 1:3 proporciona un producto puro; p.f. 100-100,5° C.

15 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero comenzando con 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil tiocarbonato.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior pero comenzando con 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol, 1-metil-2-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol y 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-prop-2-én-1-ol en lugar de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-etil fenil carbonato, 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-etil fenil carbonato, y 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-prop-2-en-1-il fenil carbonato.

25 PREPARACIÓN 38

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil tiorcarbonato.

30 Por gotas se agrega 5,17 g. de cloruro de fenoxitiorcarbonilo a una solución fría de 4,71 g. de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 15 ml. de piridina. Durante esta adi



ción se enfría la solución de piridina en un baño de hielo. Después de haberse agregado aproximadamente 1/3 del cloruro de carbonilo. Se agrega 10 ml. de piridina a la mezcla de reacción. Al completarse esta adición se deja calentar la

5 mezcla hasta la temperatura ambiente y se la agita durante 3.1/2 horas. Se la vierte entonces en un volumen aproximadamente igual de una mezcla hielo-agua. Se forma un precipitado gomoso. Se decanta el agua con respecto a este precipitado y se tritura el sólido con 70 ml. de metanol. Se

10 agrega agua (70 ml.) y se separa por filtración el producto sólido. Se le recrystaliza a partir de benceno-hexano para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil tionocarbonato; p.f. 92-98° C. Por reocrystalización adicional a partir de benceno-hexano, el producto tiene p.f. 103-105,5° C.

15 De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil ditiocarbonato.

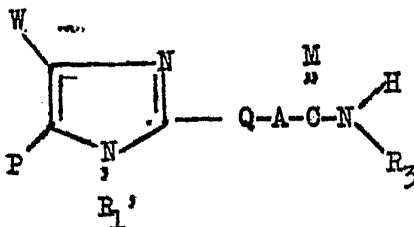
20

N O T A

=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Un procedimiento para preparar nitroimidazoles, y más especialmente un compuesto que tiene la formula:

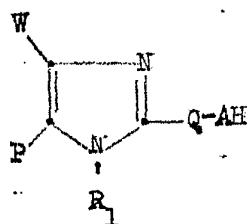


25 donde A y M son oxígeno y azufre, y R₁' es R₁ o hidroxialquilo, y R₁ es alquilo o alquilo sustituido, en que dicho susti



tuyente es oxo, alquenilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenil alcoxilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfínilo, fenilalquilsulfínilo, fenilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfonilo o dialquilamino, carbamoiloxilo; R_3 es hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido, donde los sustituyentes alquilo son halo, alcoxilo, oxo, fenil oxo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, alquiltio, fenilalquiltio, dialquilditiocarbamoilo, difenilalquilditiocarbamoilo, difenilditiocarbamoilo, dialquilamino, difenilalquilamino o heterocicloalquilo; alquilsulfonilo o fenilsulfonilo; fenilo, alcanoilo, fenilalcanoilo, aroilo, cianoacetilo, alquenoilo, clorosulfonilo o diclorofosforilo; \mathcal{Q} es alquilenio inferior, alquenilenio inferior, fenilalquilenio inferior, o alquildieno inferior; W es nitro, ciano, fenilo o hidrógeno; y P es hidrógeno o nitro, siempre que uno de los grupos W y P sea nitro, que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:

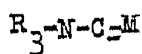
20



II

25

con un compuesto que tiene la fórmula:



III

30

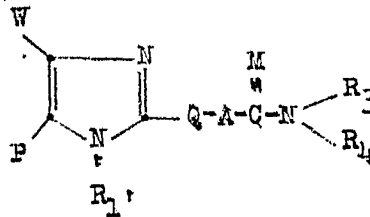
donde A, M, W, P, Q, R_1 y R_3 son como se definió anteriormente, y donde R_1 es alcanoiloxialquilo, si se desea hidrolizar con una base para para obtener el correspondiente compuesto



donde R_1' es hidroxialquilo en que los términos alquilo, alcanoilo, y alcoxilo mencionados anteriormente, indican alquilo inferior, alcanoilo inferior, y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

5

2. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula



10

15

20

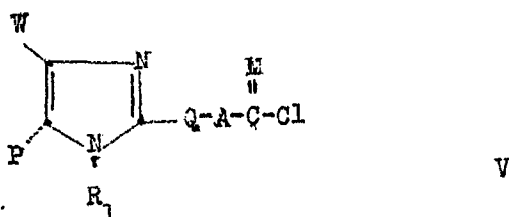
25

30

R_1' es R_1 , hidroxialquilo, o carboxialquilo, y R_1 es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alqueno, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfonilo o dialquilamino; donde A y M son oxígeno y azufre, y R_3 y R_4 son cada una hidrógeno, alquilo, o alquilo sustituido, donde los sustituyentes alquilo son halo, alcoxilo, oxo, feniloxo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, alquilcarbamoiloxilo, fenilcarbamoiloxilo, fenilalquilcarbamoiloxilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, fenilsulfamoilo, fenilalquilsulfamoilo, mercapto, alquiltio, fenilalquiltio, tiocarbamoilo, dialquilditiocarbamoilo, difenilalquilditiocarbamoilo, difenilditiocarbamoilo, amino, alquilamino, dialquilamino o difenilalquilamino; fenilo, hidroxilo e hidroxilo sustituido en que dicho sustituyente es alquilo, fenilalquilo o fenilo; amino y amino sustituido, en que dicho sustituyente es

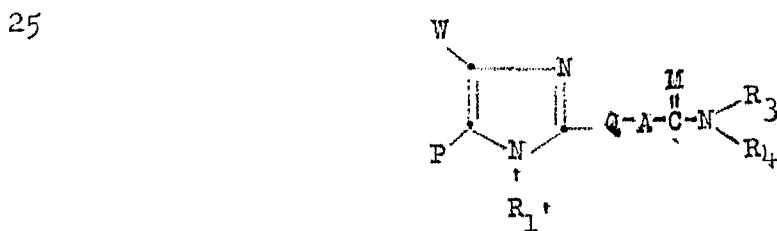


5 carbamoilo, alquilideno, fenilalquilideno, alcanoil, fenilalca
noilo o benzoilo; o sulfamoilo; siempre que cuando R_3 está liga
da directamente a R_4 , el grupo R_3 y R_4 representan conjuntamen
te el grupo $-(CH_2)_{2R_5}-(CH_2)_2-$, donde R_5 es oxígeno, azufre, me
tileno, imino, alquilimino, o una sola unión carbono-carbono; W
10 es nitro, ciano, fenilo o hidrógeno; y P es hidrógeno o nitro,
siempre que uno de los grupos W y P sea nitro; Q es alquileno
inferior, alquencileno inferior, fenilmetileno o alquilideno in
ferior; que comprende reaccionar un compuesto que tiene la fór
mula:



15 con una amina R_3, R_4 , en que $R_1, R_3, R_4, W, P, Q, A$ y M son co
mo se definió anteriormente; donde R_1 es alcanoilalquilo o
carboalcoialquilo, hidrolizar con una base para obtener el co
rrespondiente compuesto en que R_1' es hidroxialquilo o carboxi
alquilo; donde los términos alquilo, alcanoil, y alcoxilo men
20 cionados más arriba, significan alquilo inferior, alcanoil in
ferior, y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 áto
mos de carbono.

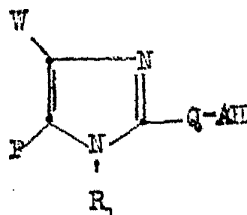
3. un procedimiento para preparar un compuesto que
tiene la fórmula:



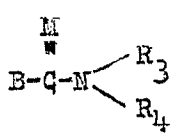
30 donde A y M son oxígeno o azufre, donde R_1' es R_1 o hidroxialqui



lo o carboxialquilo donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido,
 donde dicho sustituyente es oxo, halo, alqueno, alcenoiloxilo,
 fenilalcenoiloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboalcoxilo, car
 5 bofenilalcoxilo, carbamoiloxilo, alquilcarbamoilo, fenilalquil
 carbamoilo, fenilcarbamoilo, carbamoilo, ciano, alquiltio, fe
 nilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfi
 nilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo o fenilsulfonilo; Q
 es alquileno inferior, alquenileno inferior, fenilactilano o al
 10 quilideno inferior; W es nitro, ciano, fenilo o hidrógeno; y P
 es hidrógeno o nitro, siempre que uno de los grupos W y P sea
 nitro; y R₃ y R₄ son cada una hidrógeno, alquilo o alquilo sus
 tituido, en que los sustituyentes alquilo son halo, alcoxilo,
 oxo, feniloxo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alcenoiloxilo,
 fenilalcenoiloxilo, alquiltio, fenilalquiltio, dialquilamino,
 15 difenilalquilamino o heterocicloalquilo; fenilo; siempre que
 cuando R₃ está ligada directamente a R₄, el grupo R₃ y R₄ repre
 sentan conjuntamente el grupo -(CH₂)₂R₅-(CH₂)₂-, donde R₅ es
 oxígeno, azufre, metileno, alquilimino, o una sola unión carbo
 no-carbono; que comprende hacer reaccionar un compuesto que
 20 tiene la fórmula:



25 con un compuesto que tiene la fórmula:



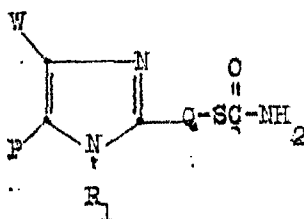
donde A, M, W, P, R₁, R₃ y R₄ son como se definió más arriba y
 30 B es halo o alcoxilo, siempre que cuando B es halo, R₃ y R₄ son



ambas hidrógeno o ambas distintas de hidrógeno, en que los términos alquilo, alcanóilo y alcoxilo mencionados anteriormente, significan alquilo inferior, alcanóilo inferior, y alcoxilo inferior, que contiene cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

5

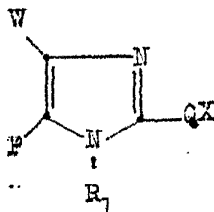
4. un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



10

donde R_1 es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenoilo, hidroxilo, fenilalcoxilo, alcoxilo, carboxilo, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfonilo; Q es alqueno inferior, alqueno inferior, fenilmetileno o alquilideno inferior; W es nitro, ciano, fenilo o hidrógeno; y P es hidrógeno o nitro, siempre que uno de los grupos W y P sea nitro; que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:

20



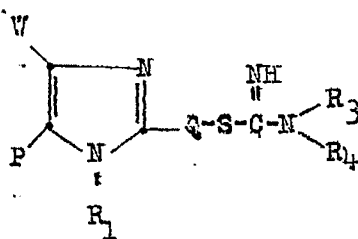
25

donde W , P , Q y R_1 son como se definió anteriormente, X es halo, alquilsulfoniloxilo o fenilsulfoniloxilo con un tiocianato de metal alcalino seguido por un ácido; en que los términos alquilo, alcanóilo, y alcoxi mencionados anteriormente, significan alquilo inferior, alcanóilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

30



5. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



5

10

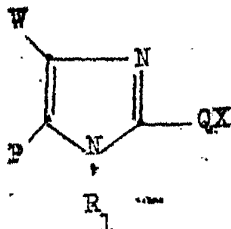
15

20

25

30

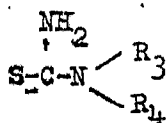
W es nitro, ciano, fenilo o hidrógeno; P es hidrógeno o nitro, siempre que uno de los grupos W y P sea nitro; q es alquileo inferior, alquencileno inferior, fenilalquilo inferior, o alquilideno inferior; donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, alcóxilo, fenilalcóxilo, carboalcóxilo, carbofenilalcóxilo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfínilo, fenilalquilsulfínilo, fenilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo o fenilsulfonilo; R₃ y R₄ son cada una hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, en que los sustituyentes alquilo son halo, alcóxilo, oxo, feniloxo, carboalcóxilo, carbofenilalcóxilo, carbamilo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, carbamilo, alquilcarbamilo, fenilcarbamilo; fenilalquilcarbamilo, alquiltio, fenilalquiltio, dialquilditiocarbamilo, difenilalquilditiocarbamilo, difenilditiocarbamilo; fenilo; alcancilo, fenilalcancilo, benzoilo; hidróxilo sustituido, donde dicho sustituyente es alquilo, fenilalquilo o fenilo; carbamilo y carbamilo N-sustituido, donde dicho sustituyente es alquilo, fenilalquilo o fenilo; heterocicloalquilcarbonilo; nitro; que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:



5

10

donde W, P, Q y R₁ son como se definió anteriormente, X es halo, alquilsulfoniloxilo o fenilsulfoniloxilo; donde los términos alquilo, alcanoilo, y alcoxilo mencionados más arriba, significan alquilo inferior, alcanoilo inferior, y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono; con un compuesto que tiene la fórmula:



15

donde R₃ y R₄ consideradas conjuntamente representan el grupo -(CH₂)₂R₅-(CH₂)₂-, donde R₅ es oxígeno, azufre, metileno, imino, alquilimino, o una sola unión carbono-carbono.

20

6. Procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(2', 2', 2'-trihalo-1'-hidroxietóxi)carbamato, donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, en que dicho sustituyente es oxo, alquenoilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, halo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfonilo, que comprende hacer reac

25

cionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-il-alquil-N-hidroxi carbamato en que R₁ es como se definió anteriormente, con un trihalo acetaldehído; en que los términos alquilo, alcanoilo, y alcoxilo mencionados anteriormente, significan alquilo inferior, alcanoilo inferior, y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1

30



a 5 átomos de carbono.

5 7. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil-N-hidroxi metilcarbamato donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, en que dicho sustituyente es oxo, alcanoiloxilo, fenil alcanoiloxilo, alcoxilo, fenil alcoxilo, carboalcoxi-
10 lo, carbofenil alcoxilo, ciano, alquiltio, fenil alquiltio, alquil sulfinito, fenil alquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo, fenil alquil sulfonilo, fenil sulfonilo, alquenilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbamato donde R₁ es como se definió anteriormente, con formaldehido; donde los términos alquilo, alcanoiloxilo y alcoxilo mencionados anteriormente, significan alquilo inferior, alcanoiloxilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

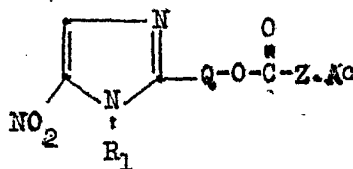
15 8. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil-N-alcoxi metilcarbamato donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alcanoiloxilo, fenil alcanoiloxilo, alcoxilo, fenil alcoxilo, carbofenil alcoxilo, ciano, halo, alquiltio, alquil sulfinito, fenil alquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo, fenil alquil sulfonilo, fenil sulfonilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil hidroximetil carbamato donde R₁ es como se definió anteriormente, con un alcohol en presencia de un ácido; en que los términos alquilo, alcanoiloxilo y alcoxilo mencionados anteriormente, significan alquilo inferior, alcanoiloxilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

20 9. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-alcoxi carbamato donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alcanoiloxilo,
25 30

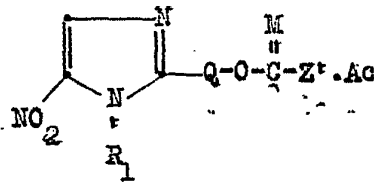


fenilalcanoiloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alquilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, carbamoilo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonylo, fenilalquilsulfonylo, sulfonilo, fenilsulfonilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-hidroxicarbamato en que R₁ es como se definió anteriormente, con un diazoalcano, donde los términos alquilo, alcanoilo, y alcoxilo mencionados más arriba, significan alquilo inferior, alcanoilo inferior, y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

10. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la estructura:



donde Z es -NH-, -NHCH₂O-, -NHO-, y sus derivados alquilo, fenilalquilo y fenilo; y Ac es un grupo acilo que tiene el significado de alcanoilo inferior, cianoacetilo, alquenoilo, y bencilo, y q es alquilenio inferior, alquenileno inferior, fenilalquilenio inferior o alquilideno inferior, donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonylo, fenilalquilsulfonylo, que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura:



5 donde Z' es -NH₂-, -NECH₂OH-, -NHOH-, y sus derivados alquilo, fenilalquilo y fenilo y R₁ y Q son como se definió más arriba, con un agente acilante elegido del grupo que comprende un anhídrido de alcanilo inferior, un haluro de benzoilo, un haluro de alquenoilo y un ácido ciano acético, en presencia de un
 10 agente deshidratante, donde los términos alquilo, alcanilo y alcoxilo definidos más arriba, significan alquilo inferior, alcanilo inferior, y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

15 11. Un procedimiento para preparar un 1-R₁'-5-nitroimidazol-2-ilalquil N²-R₆-alofanato y sus derivados N⁴-alquilo inferior, fenilalquilo inferior y fenilo, donde R₁' es hidroxi alquilo o R₁, donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenoilo, alcaniloxilo, fenilalcaniloxilo, alcoxi, fenilalcoxi, carboalcoxi, carbofenilalcoxi, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfinito, fenilalquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo, fenilalquil sulfonilo, o fenil sulfonilo, y R₆ es hidrógeno o alquilo inferior, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N²-R₆-carbomato, donde R₆ y R₁ son como se definió anteriormente, con un cloruro de carbomilo o cloruro de carbomilo sustituido, donde dicho sustituyente es alquilo inferior, fenilalquilo o fenilo, y donde R₁' es alcaniloxialquilo, si se desea hidrolizar con una base para obtener el correspondiente compuesto en que R₁ es hidroxi alquilo, donde los términos alquilo, alcanilo, y alcoxilo mencionados más arriba, sig-
 20
 25
 30



nifican alquilo inferior, alcanilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

5 12. Un procedimiento para preparar un 1-R₁^{*}-5-nitroimidazol-2-ilalquil 4^{*}-sustituído-3^{*}-tioalofanato, donde R₁^{*} es hidroxialquilo o R₁, en que R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alqueno, alcanilo, alcanilo, fenilalcanilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfínico, fenilalquil sulfínico, fenil sulfínico, alquil sulfónico, fenilalquil sulfónico o fenil sulfónico y el sustituyente en 4^{*} es hidrógeno, alquilo, dialquilo, bencilo, dibencilo o fenilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil cloroformiato, donde R₁ es como se definió anteriormente, con un tiocianato de metal alcalino
10
15
20
seguido por amoníaco, una alquilamina, dialquilamina, bencilamina, dibencilamina o fenilamina y donde R₁^{*} es alcaniloalquilo, si se desea hidrolizar con una base para obtener el correspondiente compuesto en que R₁ es hidroxialquilo, en que los términos alquilo, alcanilo, y alcoxilo mencionados anteriormente, significan alquilo inferior, alcanilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

25 13. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(N^{*}-R₆-ditiocarbamoilmetil)carbonato, donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es alqueno, alcanilo, fenilalcanilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo; ciano, halo alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfínico, fenilalquil sulfínico, fenil sulfínico, alquil sulfónico, fenilalquil sulfónico o fenil sulfónico; y R₆ es alquilo, dialquilo, bencilo o fenilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimi
30



dazol-2-ilalquil carbonato, donde R_1 es como se definió antes, con una amina R_6 en presencia de un aldehído alcanoico y bisulfuro de carbono y donde los términos alquilo, alcanilo, y alcoxi mencionados anteriormente, significan alquilo inferior, alcanilo inferior, y alcoxi inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

14. Un procedimiento para preparar un 1- R_1 -5-nitroimidazol-2-ilalquil N-aminometil disustituido)carbonato, donde R_1 es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenoilo, hidroxilo, alcaniloilo, fenilalcaniloilo, alcoxi, fenilalcoxi, carboalcoxi, carbofenilalcoxi, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfino, fenilalquil sulfino, fenil sulfino, alquil sulfono, fenilalquil sulfono o fenil sulfono, y el grupo amino secundario incluye un grupo cíclico de 4 ó 5 miembros que contiene carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, siempre que por lo menos uno de los miembros del anillo sea nitrógeno y dos sean carbono, que comprende hacer reaccionar un 1- R_1 -5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonato en que R_1 es como se definió antes, con formaldehído en presencia de una amina secundaria que incluye aminas secundarias cíclicas que comprenden un grupo cíclico de 4 ó 5 miembros que contiene carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, siempre que por lo menos uno de los miembros del anillo sea nitrógeno y dos sean carbono, donde los términos alquilo, alcanilo y alcoxi mencionados antes significan alquilo inferior, alcanilo inferior y alcoxi inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

15. Un procedimiento para preparar un 1- R_1 -5-nitroimidazol-2-ilalquil N-(R_6 -oximetil)carbonato, donde R_1 es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo,

329085^{4/5}



- 165 -

alquenoilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, ciano, alquiltio, fenilal-
quiltio, alquil sulfínilo, fenilalquil sulfínilo, fenil sulfínilo,
alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo o fenil sulfonilo, y R_6
es alquilo o bencilo, que comprende hacer reaccionar un 1- R_1 -5
5 -nitroimidazol-2-ilalquil carbamato con un tri- R_6 -ortoformiato
en presencia de trifluoro de boro en que R_1 y R_6 son, como se
definió antes, en que los términos alquilo, alcanóilo y alcoxí-
lo definidos anteriormente, significan alquilo inferior, alcanó-
ilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a
10 5 átomos de carbono.

16. Un procedimiento para preparar un 1- R_1 -5-nitro-
imidazol-2-ilalquil N-(R_6 -aminometileno)carbamato, donde R_1 es
alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo,
alquenoilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, ciano, alquiltio, fenilal-
quiltio, alquil sulfínilo, fenilalquil sulfínilo, fenil sulfínilo,
15 alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo o fenil sulfonilo, y R_6 es
alquilo o bencilo, que comprende hacer reaccionar un 1- R_1 -5-ni-
troimidazol-2-ilalquil N-(R_6 -oximetileno)carbamato, donde R_1 y
 R_6 son como se definió antes, con una amina R_6 donde R_6 es como
20 se definió antes, en que los términos alquilo, alcanóilo y al-
coxilo mencionados antes, significan alquilo inferior, alcanó-
ilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5
átomos de carbono.

17. Un procedimiento para preparar un N-(1- R_1 -5-ni-
troimidazol-2-il-alcoxi carbonil) N,N-dimetilformamidinio ha-
luro, donde R_1 es alquilo o alquilo sustituido, en que dicho
sustituyente es oxo, alquenoilo, alcanóiloxilo, fenilalcanóil-
oxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalco-
xilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfínilo,
fenilalquil sulfínilo, fenil sulfínilo, alquilsulfonilo, fenil-
25 30 sulfonilo, fenil-



alquil sulfonilo o aril sulfonilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonato donde R₁ es como se definió antes, con dimetilformamida en presencia de haluro de tionilo, y donde los términos alquilo, alcanilo, y alcoxilo mencionados antes significan alquilo inferior, alcanilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

18. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-formilcarbonato donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenoilo, alcaniloxilo, fenilalcaniloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfinito, fenilalquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo, fenilalquil sulfonilo o fenil sulfonilo, que comprende hacer reaccionar un N-(1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalcoxi carbonil) N,N-dimetilformamidinio haluro con una base acuosa débil, donde los términos alquilo, alcanilo, y alcoxilo mencionados antes, significan alquilo inferior, alcanilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

19. Un procedimiento para la preparación de 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-nitrocarbonato donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenoilo, alcaniloxilo, fenilalcaniloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfinito, fenilalquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo, fenilalquil sulfonilo o fenil sulfonilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonato donde R₁ es como se definió antes, con ácido nítrico, donde los términos alquilo, alcanilo y alcoxilo mencionados antes significan alquilo inferior, alcanilo inferior y alco



xilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

5 20. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N²-(alquilideno o aralquilideno)carbazato, donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es hidroxilo, alquenilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxi
10 lo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alquilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, carbamoilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquilulfino, fenilalquilulfino, fenilulfino, alquil-
15 sulfonilo, fenilalquilsulfonilo o fenilsulfonilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbazato, donde R₁ es como se definió antes, con una cetona alifática, al
dehido o aldehido aromático, donde los términos alquilo, alcanoil y alcoxilo mencionados antes, significan alquilo inferior, alcanoil inferior y alcoxi inferior, que contienen cada uno 1
a 5 átomos de carbono.

20 21. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilalquil N-acil-N-aciloxi carbamato, donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, alcoxilo, fenilalco-
xilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquilulfino, fenilalquilulfino, fenilulfino, alquilulfonilo, fenilalquilsulfonilo o fenilsulfonilo, que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-nitroimidazol-2-ilal-
25 quil N-hidroxicarbamato, donde R₁ es como se definió antes, con un anhídrido de acilo, donde los términos alquilo, alcanoil y alcoxilo mencionados antes, significan alquilo inferior, alcanoil inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5
átomos de carbono.

30 22. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-5-nitroimi



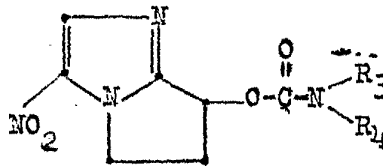
dazol-2-ilalquil N-(R₆-sulfonil)carbamato, donde R₁ es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alqueni-
 lo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, carbamoilo, al-
 5 quilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, carba-
 moiloxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfi-
 nilo, fenilalquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo, fe-
 nilalquil sulfonilo, fenil sulfonilo o dialquilamino, y R₆ es ami-
 no o amino sustituido donde dicho sustituyente es alquilo, fe-
 10 nilalquilo o fenilo que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-ni-
 troimidazol-2-ilalquil N-halosulfonil carbamato, donde R₁ es co-
 mo se definió antes, con amoníaco o una amina sustituida donde
 dicho sustituyente es alquilo, fenilalquilo o fenilo, donde los
 términos alquilo, alcancilo y alcoxilo mencionados antes signifi-
 15 can alquilo inferior, alcancilo inferior y alcoxilo inferior,
 que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

23. Un procedimiento para preparar un 1-R₁-2-ilal-
 quil N-(N',N'-di-R₆-fosforil)carbamato donde R₁ es alquilo o
 alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alqueni-
 20 lo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo,
 carboxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, carbamoilo, al-
 quilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, carba-
 moiloxilo, ciano, halo, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfi-
 nilo, fenilalquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo,
 25 fenilalquil sulfonilo, fenil sulfonilo o dialquilamino, y R₆ es
 amino o amino sustituido donde dicho sustituyente es alquilo,
 fenilalquilo o fenilo que comprende hacer reaccionar un 1-R₁-5-
 nitroimidazol-2-ilalquil N-diclorofosforil carbamato donde R₁
 es como se definió antes con amoníaco o una amina sustituida
 30 donde dicho sustituyentes es alquilo, fenilalquilo o fenilo,

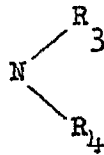


donde los términos alquilo, alcanilo y alcoxilo mencionados antes, significan alquilo inferior, alcanilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



10 que comprende hacer reaccionar subsiguientemente un 3-nitro-7-oxo-5,6-dihidroimidazo- $[1,2-a]$ pirrol con un agente de reducción, un fenilhaloformiato y una amina que tiene la fórmula:



15

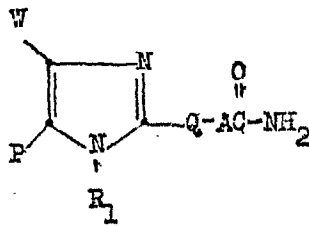
donde R_3 y R_4 son cada una hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es halo, hidroxilo, alcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alcaniloxilo, fenilalcaniloxilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, fenilsulfamoilo, fenilalquilsulfamoilo, alquiltio, fenilalquiltio, tionocarbamoilo, amino, dialquilamino, difenilalquilamino o heterocicloalquilo, amino o hidroxilo; y R_3 y R_4 representan conjuntamente el grupo $-(CH_2)_2R_5-(CH_2)_2-$, donde R_5 es oxígeno, azufre, metileno, imino, alquilimino o una sola unión carbono-carbono; en

20 que los términos alquilo, alcanilo y alcoxilo mencionados antes, significan alquilo, alcanilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

25

25. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

30

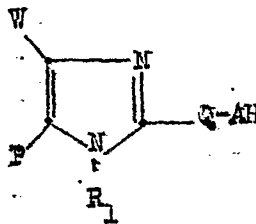


5

10

15

donde R_1 es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenilo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, fenilalcóxilo, alcóxilo, carbofenilalcóxilo, carboalcóxilo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfínico, fenilalquil sulfínico, fenilsulfínico, alquilsulfónico, fenilalquilsulfónico, fenilsulfónico o halo, A es oxígeno o azufre, Q es alquilenio inferior, alquenileno inferior, fenilmetileno o alquilideno inferior; W es nitro, ciano, fenil o hidrógeno; y P es hidrógeno o nitro siempre que uno de los grupos W y P sea nitro; que comprenden de hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:



20

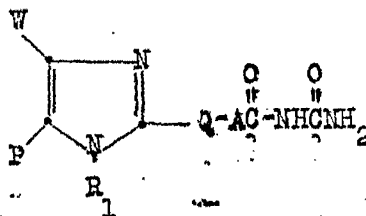
25

donde W , P , Q , A y R_1 son como se definió antes, con un mol de ácido cianico por cada mol de imidazol, donde los términos alquilo, alcancilo, y alcóxilo mencionados antes significan alquilo inferior, alcancilo inferior y alcóxilo inferior, cada uno conteniendo de 1. a 5 átomos de carbono.

26. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

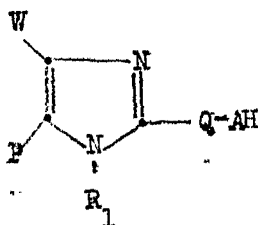
30

329085⁵



5 donde R_1 es alquilo, o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenoilo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, fenilalcoxilo, alcoxilo, carbofenilalcoxilo, carboalcoxilo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquil sulfinito, fenilalquil sulfinito, fenil sulfinito, alquil sulfonilo, fenilalquil sulfonilo, fenil sulfonilo o halo, A es oxígeno o azufre, Q es alquileno inferior, alquenoileno inferior, fenilmetileno o alquilideno inferior; W es nitro, ciano, fenilo o hidrógeno; y P es hidrógeno o nitro, siempre que uno de los grupos W y P sea nitro; que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:

15



20

donde W, P, Q, A y R_1 son como se definió antes, con por lo menos dos moles de ácido cianico por mol de imidazol, donde los términos alquilo, alcancilo y alcoxilo mencionados antes significan alquilo inferior, alcancilo inferior y alcoxilo inferior, que contiene cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

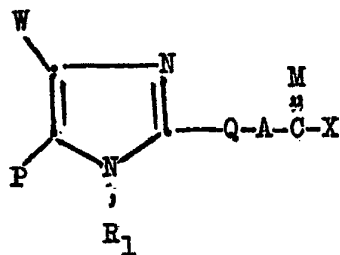
25

27. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

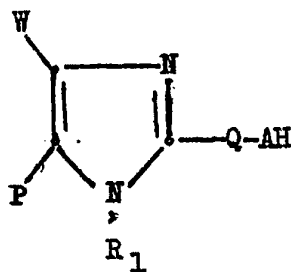
30



329085



donde R_1 es alquilo o alquilo sustituido, donde dicho sustituyente es oxo, alquenilo, alcancilo, fenilalcanciloxilo, fenilalcoxilo, alcoxilo, carbofenilalcoxilo, carboalcoxilo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfonilo, halo o dialquilamino; Q es alquilenoleno inferior, alqueniolenoleno inferior, fenilmetileno o alquilideno inferior; A y M son oxígeno o azufre; W es nitro, ciano, fenilo o hidrógeno; y X es halo, P es hidrógeno o nitro siempre que uno de los grupos W y P es nitro; que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:



donde W, P, Q, A y R_1 son como se definió antes, con fosgeno para producir el compuesto mencionado antes donde M es oxígeno o con tiofosgeno para producir el compuesto anterior cuando M es azufre, donde los términos alquilo, alcancilo y alcoxilo mencionados antes significan alquilo inferior, alcancilo inferior y alcoxilo inferior, que contienen cada uno 1 a 5 átomos de carbono.

329085



28. Un procedimiento para preparar nitroimidazoles.

Esta memoria consta de ciento setenta y tres páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A.