

IV.

C. 10608.

329174

6 JUL 1951



PATENTE DE INVENCION
=====

a favor de

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

por :

"Procedimiento para preparar nitroimidazoles"

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

Memoria descriptiva



329174

La presente invención se relaciona con nuevos procedimientos químicos. Mas particularmente se relaciona con un nuevo método para preparar imidazolilalquil carbonatos a partir de hidroxialquil imidazoles. Además, se relaciona con nuevos compuestos químicos que son intermediarios en dicho procedimiento.

Los 1-sustituidos-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonatos tienen un alto grado de actividad antiparásita y son útiles en el tratamiento de enfermedades parasitarias, por ejemplo tricomoniasis, anterehepatitis y esquistosomiasis. Ciertas de ellos son también eficaces contra la amebiasis y tripanosomiasis como así también los organismos PFL0. Ciertas de las composiciones de la presente invención también manifiestan actividad antibacteriana. Se ha desarrollado diversos métodos para sintetizar carbonatos de esta clase aunque todos son completamente satisfactorios y la investigación continúa con la finalidad de desarrollar mejores síntesis. Una finalidad de la presente invención es proveer una nueva y altamente satisfactoria síntesis de 1-sustituido-5-nitroimidazol-2-ilalquil, N-sustituidos y N,N-disustituidos carbonatos. Otra finalidad es proveer una síntesis que utiliza materiales de partida fácilmente accesible. Otra finalidad es proveer un procedimiento que proporciona los carbonatos desecados con elevado rendimiento. Otras finalidades resultarán evidentes a través de la siguiente descripción de la presente invención.

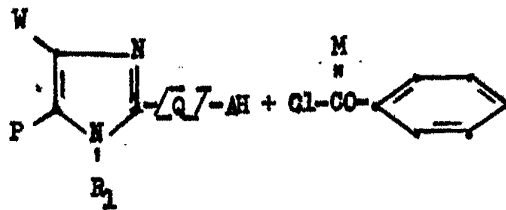
De acuerdo con la presente invención, se ha comprobado ahora que se puede preparar fácilmente 1-sustituido-imidazol-2-ilalquil carbonatos a partir de 1-sustituido-2-hidroxialquil (o mercaptoalquil)-imidazoles de acuerdo con un procedimiento en dos etapas que comprende reacción del 2-hidroxialquil- ó 2-mercaptoalquil imidazol con cloruro de fenacilcarbamoilo o cloruro de fenaciltiocarbamoilo para producir un imidazolilalquil carbonato o fenil tiocarbonato,

329174



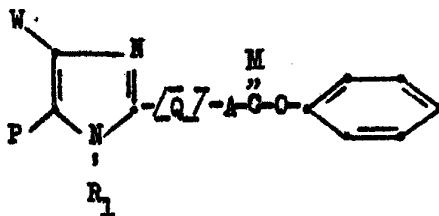
y reacción de dicho carbonato o tiocarbonato con amoníaco o con una amina primaria o secundaria. Este procedimiento puede ser representado estructuralmente de acuerdo con el siguiente esquema de sucesión de etapas:

5



(I)

10

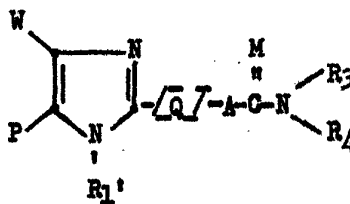


(II)

15



20



(III)

25

en que 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, tal como fenilo, nitrofenilo o clorofenilo; oxo, halo, tal como cloro o bromo; alcanoiloxilo, convenientemente alcanoiloxilo inferior, por ejemplo acetoxilo, propionoxilo, butirioxilo, o valerioxilo; aralcanoiloxilo, convenientemente fenil alcanoiloxilo, tal como fenilacetoxilo; benzoiloxilo, alcoxilo, convenientemente

30



32917A

alcoxilo inferior, tal como metoxilo, propoxilo, o butoxilo, aralcixilo, tal como fenilalcoxilo inferior, convenientemente benzoxilo; carboalcoxilo, tal como carboalcoxilo inferior, de preferencia carbometoxilo, carbostoxilo y carbopropoxilo; carboaralcoxilo, convenientemente carboarilalcoxilo inferior, tal como carbobenzoxilo, carboxamido y carboxamido N-sustituido, 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; carbamilo; ciano; tio sustituido, sulfamilo sustituido y sulfonilo sustituido, en que los grupos sustituyentes son alquilo, aralquilo y arilo, convenientemente alquilo inferior, tal como metilo, propilo y butilo, fenilalquilo inferior, tal como bencilo o fenilo; R_1' es como R_1 pero adicionalmente es hidroxilo o carboxilo; W representa nitro, ciano, fenilo o hidrógeno y P representa hidrógeno o Nitro, siempre que uno de los grupos W y P sea nitrógeno; se elegido Q del grupo que consiste en alquileno, alquilideno, alquilileno, aralquileno, tal como alquileno inferior, convenientemente metileno, propileno, butileno y etileno, alquilideno inferior, tal como etilideno, propilideno y butilideno, como así también propileno-2-ilo, alquilileno inferior, tal como 2-propenileno y fenilalquileno inferior, tal como fenilmetileno; A y M representan cada una oxígeno o azufre;

Los N-sustituyentes del grupo carbamato designados como R_3 y R_4 incluyen lo siguiente: hidrógeno; alquilo, convenientemente alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo o butilo, o alquilo sustituido, en que los sustituyentes del grupo alquilo pueden ser halo, tal como cloro y bromo; hidroxilo; alcoxilo, convenientemente alcoxilo inferior, tal como metoxilo, propoxilo o butoxilo; carboalcoxilo, convenientemente carboalcoxilo inferior tal como carbometoxilo, carbostoxilo y carbopropoxilo; carboaral-

-5- 329174 6-11-41



cozilo, tal como carbofenilalcozilo inferior, convenientemente carbofenilacetozilo; carbamozilo; alcanozilo tal como alcanozilo inferior, convenientemente acetozilo, propionozilo o butirozilo; aralcanozilo, por ejemplo fenilalcanozilo inferior tal como benzozilo; sulfamozilo y sus derivados *N*-sustituídos en que los *N*-sustituyentes pueden ser: *N*-alquilo, convenientemente *N*-alquilo inferior, tal como *N*-metilo, *N*-propilo, *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 substituyentes pueden ser: alquilo, tal como alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo y propilo, y aralquilo convenientemente fenilalquilo inferior, tal como bencilo; tiocarbamozilo; ditiocarbamozilo sustituido, en que los substituyentes pueden ser: *N,N*-dialquilo, tal como *N,N*-dimetilo, *N,N*-diarilo, *N,N*-dipropilo, *N,N*-diaralquilo, tal como *N,N*-di(fenilalquilo inferior), convenientemente *N,N*-dibencilo, ó *N,N*-diarilo, tal como *N,N*-difenilo; amino; o amino sustituido, en que los substituyentes pueden ser: dialquilo, convenientemente dialquilo inferior, tal como dimetilo, dibutilo, o dipentilo, o diaralquilo, tal como difenilalquilo inferior, convenientemente bencilo; heterocicloalquilo, en que el anillo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, convenientemente un heterocicloalquilo saturado de 4 a 5 miembros, por ejemplo morfolino, tiamorfolino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino, imidazolidino; arilo o arilo sustituido tal como fenilo, naftilo, *p*-fluorofenilo, *p*-nitrofenilo, y *p*-clorofenilo, aralquilo tal como bencilo o feniletilo; hidroxilo e hidroxilo sustituido, en que los substituyentes son: alquilo, convenientemente alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, butilo y pentilo; aralquilo tal como fenilalquilo inferior, convenientemente bencilo y arilo, por ejemplo fenilo; amino y amino sustituido, en que los substituyentes preferidos son: carbamozilo y tio-

329174



5 nocarbamilo; alquilidano, tal como alquilidano inferior, isopropilidano, 2-butiridano, 3-pentilidano, y 2-etilidano; aralquilidano, por ejemplo fenilalquilidano inferior; tal como 1-fenilpropilidano; 10 anilo, por ejemplo alcanilo, convenientemente alcanilo inferior, tal como fenilo, acetilo, propionilo, butirilo o valerilo; aralcanilo, convenientemente fenilalcanilo inferior, tal como benzilo; cianoalcanilo, convenientemente cianoalcanilo inferior, tal como cianoacetilo o cianopropionilo; alquenoilo, convenientemente alquenoilo inferior, tal como acrililo o crotonilo; y aroilo, tal como 15 benzilo; diaminafosforilo y sus N-substituyentes, en que los substituyentes preferidos son; alquilo, convenientemente alquilo inferior, tal como metilo, fenilo, propilo y butilo; y aralquilo, convenientemente fenilalquilo inferior, tal como benzilo; también comprendidos dentro del alcance de la presente invención se encuentran 20 aquellos compuestos en que el grupo carbonilo tiene la estructura:



20 en que A es oxígeno o azufre, M es oxígeno, azufre, imino o imino substituido y el grupo $N <$ } Y es heterocicloalquilcarbonilo, en que el anillo de heterocicloalquilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, convenientemente un heterocicloalquilo saturado de 4 ó 5 miembros, por ejemplo, morfolino, tiamorfolino, piperidino, piperazino, 4-metilpiperazino, imidazolidino y pirrolidino.

25 De acuerdo con la primera etapa de esa nueva síntesis, se hace reaccionar conjuntamente un 1-R₁-2-Q-5-nitroimidazol y ya sea un haluro de fenoxi carbonilo o haluro de fenoxi tiocarbonilo tal como cloruro de fenoxi carbonilo o cloruro de fenoxi tiocarbonilo o los respectivos bromuros, en un medio solvente apropiado en presencia de un agente fijador de ácido. Estos reactivos cloruro de 30 carbonilo son con frecuencia denominados en la técnica, y en esta



5 descripción cloroformiato de fenilo y tionocloroformiato de fenilo respectivamente. Resulta conveniente emplear un exceso de amina terciaria orgánica tal como piridina, una picolina o lutidina, tri-
alquilamina o dimetilaminina al mismo tiempo como solvente y agente fijador de ácido. Sin embargo, esto no es esencial y se puede utili-
zar otros solventes que son inertes bajo las condiciones de reac-
ción, ejemplos de los cuales son tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, cloroformo y lo similar, juntamente con suficiente amina terciaria o hidróxido de metal alcalino para fijar el ácido liberado.

10 Se prefiere emplear un leve exceso molar de haluro de carbónilo, convenientemente cloruro de carbónilo o haluro de tiocarbónilo, tal como reactivo cloruro de tiocarbónilo para los mejores resultados en la mayoría de los casos, hay que las cantidades esencialmente equimolares proporcionan rendimientos satisfactorios y se las
15 puede emplear si así fuera conveniente. Los excesos molares de aproximadamente 1 a 10 % y de preferencia 2 a 5 % de cloroformiato de fenilo o tionocloroformiato de fenilo proporcionan resultados altamente satisfactorios. Por lo general se lleva a cabo el procedimiento a temperatura comprendida entre aproximadamente -15 y 50 °C. La
20 reacción es exotérmica, y se prefiere poner en contacto los reactivos en frío, es decir a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -15 y +15 °C, y luego completar la reacción a temperaturas desde la ambiente hasta +50 °C después que queda completa la fase exotérmica inicial. Bajo estas condiciones, la formación del carbonato o tionocarbonato deseados, de la precedente fórmula II, queda
25 substancialmente completa en 1/2 a 5 hr cuando Q es metileno. Cuando Q representa 1-etileno, son óptimos tiempos de reacción mas prolongados de hasta aproximadamente 30 hr.

30 Una vez que queda completa la reacción, se puede recuperar el carbonato o tionocarbonato, de la fórmula II, bajo la forma



de un sólido, utilizando técnicas conocidas para los entendidos en esta materia. En general los carbonatos y tionocarbonatos son insolubles en agua y un método conveniente para su recuperación es enfriar bruscamante la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo produciendo así precipitación de los compuestos deseados. Cuando se debe convertir directamente estos productos a carbonatos, se los puede utilizar directamente sin otra purificación. En realidad, una purificación intensa de los tionocarbonatos de fenilo debe ser evitada debido a que estos compuestos tienden a inestabilidad.

Ejemplos representativos de los nuevos fenil carbonatos y feniltionocarbonatos que pueden ser obtenidos de esta manera, son 1-metil-2-hidroxi-5-nitroimidazol fenil carbonato, 1-etil-2-hidroxi-5-nitroimidazol fenil tionocarbonato, 1-propil-2-hidroxi-5-nitroimidazol fenil tionocarbonato, 1-metil-2-(1-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol fenil carbonato, 1-(2-acetoxietil)-2-hidroxi-5-nitroimidazol fenil carbonato, y 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol fenil carbonato.

De acuerdo con la segunda etapa del nuevo procedimiento, se convierten los fenil carbonatos y fenil tionocarbonatos, de la fórmula II a 1-substituido-imidazol-2-dialquil carbonatos poniéndolos en contacto con una amina en un medio solvente apropiado. La elección de la amina no es crítica y se puede emplear el amoníaco mismo, en cuyo caso se produce el carbonato o tionocarbonato originarios, o una amina primaria o secundaria, en cuyo caso se obtiene un carbonato o tionocarbonato substituidos. Naturalmente, la naturaleza del reactivo amina determina los significados de los símbolos R_3 y R_4 (en la precedente fórmula III) en el producto final carbonato.

Cuando se debe formar el carbonato originario, es decir donde R_1 y R_2 representan hidrógeno, se hace reaccionar el fenil

329174



carbonato o fenil tionocarbonato con amoniaco. En aquellos casos en que se prepara un l-alquilo inferior imidazol carbonato (es decir donde R_3 y R_4 son alquilo inferior y M es oxígeno), es conveniente llevar a cabo la reacción en un gran exceso de amoniaco líquido que sirve también como medio solvente. Se puede hacer esto a la temperatura ambiente en un sistema cerrado, aunque se prefiere llevar a cabo la reacción aproximadamente entre -35 y -40 $^{\circ}\text{C}$, es decir el punto de ebullición del amoniaco líquido. Al término de la reacción se separa el amoniaco por ebullición y se recupera y purifica mediante técnicas comunes, el l-alquilo inferior-5-nitroimidazol-2-ilalquil carbonato que queda. Sin embargo, al preparar el tionocarbonato no substituido, se logra los mejores resultados utilizando aproximadamente 2 moles de amoniaco por cada mol de tionocarbonato, y llevando a cabo la reacción aproximadamente a la temperatura ambiente en un solvente tal como cloroformo o dioxano. Se ha comprobado que es conveniente separar el fenol, que se forma como subproducto, para extracción con éter-éter de petróleo en que el carbonato es esencialmente insoluble.

Quando se emplea otras amins, se prefiere llevar a cabo el procedimiento en un solvente orgánico que es inerte bajo las condiciones de reacción. Ejemplos típicos de solventes apropiados son solventes tales como dioxano, cloroformo, tetrahidrofurano o éter dimetilico de glicol etilénico. Se obtiene buenos resultados empleando ya sea cantidades equimolares de reactivos o utilizando un exceso molar de la amina, prefiriéndose aproximadamente 1,5 a 4 moles de amins por cada mol de fenil carbonato o feniltionocarbonato. La reacción queda substancialmente completa e aproximadamente la 8 h a la temperatura ambiente, aunque las condiciones óptimas variarán levemente de acuerdo con el reactivo amina.

El método de la presente invención proporciona elevados



rendimientos de imidazolalquil carbonatos de la fórmula III. Bajo condiciones preferidas, los rendimientos son superiores a 75 % del teórico.

5 En los casos en que el fenil carbonato intermedio, de la precedente fórmula II, tiene un sustituyente aciloxialquilo en la posición 1 del anillo de imidazol (es decir R_1 es aciloxi alquilo), se deberá naturalmente hidrolizar este éster con base cuando se desea el compuesto 1-hidroxi alquilado. Se lleva esto a cabo em-
10 pleyando un exceso de amina en la reacción que proporciona carbonatos, y llevando a cabo la reacción entre aproximadamente 15 y 40 °C en un medio solvente. De manera similar, cuando en este procedimiento se produce un compuesto 1-carboxialquilado y se desea obtener el correspondiente compuesto 1-carboxilado, se puede llevar esto a cabo empleando un exceso de amina en la reacción, que proporciona car-
15 bato, bajo las condiciones indicadas mas arriba.

Ejemplos representativos de imidazolalquil carbonatos a los cuales se puede preparar mediante este método son: 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbonato; 1-etil-5-nitroimidazol-2-ilmetil p-fluorofenil carbonato, 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(2-metoxietil) carbonato, 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etil carbonato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tionocarbama-
20 to, 1-propil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tiodicarbato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetilhidroxilcarbonato y 1-(2-hidroxipropil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil metilcarbonato.

25 Se da los siguientes ejemplos con fines ilustrativos y de ninguna manera limitativo.

EJEMPLO I

30 Se agrega 23,5 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato a 100 ml de amoníaco líquido agitado, en un frasco enfriado hasta aproximadamente -60 °C. Se lleva a cabo la adi-

320174

- 11 -

6 JUN 1961



ción a -60°C durante 5 min. Se calienta la mezcla entre -33 y -35°C y se la agita bajo suave reflujo durante 6 hr. Se deja separar entonces por ebullición el amoníaco a través de un período de 15hr, y se dispone entonces el frasco bajo una presión reducida de 10 a 14 mm durante 10 min para separar los últimos vestigios de amoníaco.

Al frasco de reacción se agrega entonces una mezcla de 25 ml de éter y 25 ml de éter de petróleo y se agita la mezcla durante 30 min. Se separa por filtración el 1-metil-5-nitroimidazol-2-iletíl carbonato sólido, se le lava con 25 ml de una mezcla éter-éter de petróleo 1:1 y se la seca bajo presión reducida a 40°C . Se obtiene 16,8 g de carbonato, p.f. = $161,5-164^{\circ}\text{C}$. La recristalización a partir de acetona caliente (que contiene 5 % de agua) proporciona material substancialmente puro, p.f. = $167,5-168,5^{\circ}\text{C}$.

15

EJEMPLO II

1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-iletíl) carbonato

A través de un período de 20 min, se agrega 3,26 g de cloroformato de fenilo a una solución de 3,65 g de 1-metil-2-(1-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 11 ml de piridina. Se deja calentar entonces la mezcla hasta la temperatura ambiente y luego se la agita a la temperatura ambiente durante aproximadamente 2 días. Se la vierte entonces en 60 ml de agua enfriada con hielo y se recupera por filtración el producto sólido resultante para obtener 5,9 g de 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-iletíl)fenil carbonato. Se recristaliza el producto a partir de éter dietílico para obtener material substancialmente puro, p.f. = $79-83^{\circ}\text{C}$.

25

Se disuelve 0,46 g del carbonato obtenido tal como se indicó mas arriba, en 10 ml de cloroformo y se agrega por gota la solución resultante a 10 ml de amoníaco líquido enfriado en un baño de hielo seco. Se le agita durante 1/2 hr y se deja calentar la mezcla

30

6 JUL.



hasta la temperatura ambiente. Se separa por filtración el producto sólido resultante. Se evapora el filtrado hasta sequedad para obtener producto adicional. Se combina estos dos materiales sólidos y se los recrystaliza a partir de 5 ml de acetato de etilo para obtener 5 0,2 g 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)etilcarbonato, p.f. = 156-158,5 °C.

EJEMPLO III

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil tionocarbonato

Se agrega por gotas 5,17 g de cloruro de fenoxitiocarboni-
10 lo a una solución enfriada de 4,71 g de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 15 ml de piridina. Durante la adición, se enfría la solución de piridina en un baño de hielo. Después de agregar aproximadamente 1/3 del cloruro de carbonilo, se agrega 10 ml de piridina a la mezcla de reacción. Una vez que queda completa la adición, se deja calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se 15 la agita durante 3 1/2 hr. Se la vierte entonces en aproximadamente un volumen igual de una mezcla hielo-agua. Se forma un precipitado como. Se decanta el agua partir de este precipitado y se tritura el sólido con 70 ml de metanol. Se agrega 70 ml de agua y se separa por filtración el producto sólido. Se le recrystaliza a partir de 20 benceno-hexano para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil tionocarbonato, p.f. = 92-98 °C. Por recrystalización adicional a partir de benceno-hexano, el producto funde a 103-105,5 °C.

Se agrega 48,6 ml de amoníaco 1 M en cloroformo a una solución de 6,98 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil tionocarbonato en 100 ml de cloroformo. Se deja reposar la solución resultante durante aproximadamente 14 hr a la temperatura ambiente y se separa por filtración el producto sólido. Es 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetiltionocarbonato esencialmente puro, p.f. = 155-30 159 °C. Se puede purificar adicionalmente el producto mediante re-

329174

- 13 -



cristalización a partir de acetato de etilo.

EJEMPLO IV

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

A 15 °C se agrega 1,5 g de cloropropilamina a una solución de 2,93 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en 10 ml de cloroformo. Se agita la mezcla durante 7 hr y al término de este tiempo se separa por filtración el producto sólido. Se le recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-cloropropilcarbamato.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero utilizando bromopropilamina, cloropentilamina, clorobutilamina o bromohexilamina en lugar de cloropropilamina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bromopropilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-clorobutilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-cloropentilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bromohexilcarbamato.

EJEMPLO V

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

Se disuelve 0,05 mol de O-acetilretanolamina en una mezcla de 50 ml de anhídrido acético y 15 ml de ácido acético glaciale y se calienta bajo reflujo durante 5 hr con 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato. Se separa el solvente bajo presión reducida y se extrae el residuo con acetato de etilo, se le lava con bicarbonato de sodio acuoso diluido y agua, y se le seca sobre sulfato de sodio. Se separa el acetato de etilo bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de acetona o acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetoxietil carbamato.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero combinando con O-acetilpropanolamina u O-acetilbutanolamina en lugar de

6 JUL



O-acetiletanolamina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetoxipropilcarbamato o 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-acetoxibutilcarbamato.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con O-propionil etanolamina, O-butilil etanolamina, u O-valeril etanolamina, en lugar de O-acetil metanolamina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propionoxietilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-butoxietilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-valeroxietilcarbamato.

10

EJEMPLO VI1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoyloximetil carbamato

A 15 °C, se agrega 0,1 mol de carbamoyloximetilamina a 0,1 moles de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en 10 ml de cloroformo. Se agita la mezcla durante 7 hr y al término de este tiempo, se separa por filtración el producto sólido. Se le re-

15 cristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-carbamoyloximetil carbamato.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con carbamoyloxi etilamina, carbamoyloxi propilamina o carbamoyloxi butamina, en lugar de carbamoyloxi metilamina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoyloxi-

20 til carbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoyloxi-propil carbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoyloxi-butil carbamato.

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con la correspondiente N-alkil, N-fenil y N-fenilalquil carbamoyloxi alquilamina, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N-alkil-fenil- y fenilalquil-alkil carbamatos.

30

EJEMPLO VII



1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-4-morfolina carboxilato

Se agrega 0,1 mol de morfolina a una solución de 0,5 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en 10 ml de cloroformo. Se agita la mezcla durante 7 hr y al término de este tiempo, se separa por filtración el producto sólido. Se le recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-4-morfolina carboxilato.

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con pirrolidina, piperidina, piperazina, 4-metil piperazina y tiamorfolina, en lugar de morfolina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-1-pirrolidina carboxilato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-1-piperidina carboxilato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-N¹-metil-N⁴-piperazina carboxilato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil-4-tiamorfolina carboxilato.

EJEMPLO VIII

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

Se agita a la temperatura ambiente durante 1 hr, una mezcla de 5 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato, 0,5 ml de hidrazina al 95 % y 25 ml de cloroformo. Al término de 1 hr, se separa por filtración el sólido para 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 luego se le recristaliza a partir de agua para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbazato substancialmente puro, p.f. = 135-140 °C.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con carbamoil hidrazina, isopropilideno hidrazina, fenilisopropilideno hidrazina, acetil hidrazina, propionil hidrazina, fenilacetil hidrazina y benzoil hidrazina, en lugar de hidrazina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamoil carbazato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil isopropilideno



carbazato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilisopropilidano car-
 bazato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil acetil carbazato, 1-metil-
 5-nitroimidazol-2-ilmetil propionil carbazato, 1-metil-5-nitroimi-
 dazol-2-ilmetil fenilacetil carbazato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-
 5 ilmetil benzolil carbazato.

EJEMPLO IX

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

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

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 la satura con amoníaco seco. Se la deja reposar du-
 rante 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 X

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-hidroxi etilcarbamato

Se agrega 1,22 g de etanolamina, a 15 °C, a una solución
 de 2,93 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbazato en 10
 ml de cloroformo. Se agita la mezcla durante 7 hr y al término de es-
 te tiempo se separa por filtración el producto sólido. Recristaliza-
 do a partir de acetato de etilo proporciona 1-metil-5-nitroimidazol-
 2-ilmetil N-2'-hidroxietil carbamato; p.f. = 132-135 °C.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzan-
 do con propanolamina, butanolamina, en lugar de etanolamina, se ob-



329174

tiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-3'-hidroxipropilcarbamato, y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxibutilcarbamato.

EJEMPLO XI

5

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

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

10

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con 3-etoxipropilamina, 4-etoxibutilamina, 5-etoxipentilamina y 6-etoxihexilamina, en lugar de 2-etoxietilamina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-3-etoxipropilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-4-etoxibutilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-5-etoxipentilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-6-etoxihexilcarbamato.

15

EJEMPLO XII

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

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 durante 24 hr, a 15 °C, se concentra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua la solución, se la seca y se separa el solvente bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo/éster para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbetoimetilcarbamato.

25

30



De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con éster propílico de glicina, éster butílico de glicina, éster etílico de α -alanina, éster pentílico de α -alanina, y éster etílico de β -alanina, en lugar de éster etílico de glicina, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbopropoximetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbobutoximetilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-1-carboxietilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-1-carboxipentilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2-carboxietilcarbamato.

10

EJEMPLO XIII1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetilcarbamato

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 hr a 15 °C, se concentra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se le lava con agua, se le seca y se separa el solvente bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo/éster para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetilcarbamato.

15

20

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con α -alanina amida y β -alanina amida, en lugar de glicina amida, se obtiene el correspondiente 1-metil-6-nitroimidazol-2-ilmetil N-1-carbamoilmetilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2-carbamoilmetilcarbamato.

25

EJEMPLO XIV1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoilmetil-N-etilcarbamato

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 N-etilamida. A esta solución se agrega 10 g (0,05 mol)

30



5 de trietilamina. Después de reposar durante 24 hr a 15 °C se concentra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se le lava con agua, se le seca y se separa el solvente bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo/éster para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoylmetil N-etilcarbamato.

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con glicina N-propilamida, glicina N-butilamina, glicina N-fenilamida o glicina N-benzilamida, en lugar de etil glicina amida, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoylmetil N-propilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoylmetil N-butilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoylmetil N-fenilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-carbamoylmetil N-bencilcarbamato.

15

EJEMPLO XV

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-aminoetilsulfonamida y 0,05 mol de trietilamina. Después de 24 hr a 15 °C, se evapora la solución. La trituración con agua produce la cristalización de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-sulfonamidoetilcarbamato.

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero utilizando 3-aminopropilsulfonamida, 4-aminobutilsulfonamida y 5-aminopentilsulfonamida, en lugar de 2-aminoetilsulfonamida, 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.

25

EJEMPLO XVI



1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-(N',N'-diethylsulfonamido)etilcarbamato

5 Se disuelve 0,05 mol de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en etanol que contiene 0,05 mol de dietilamida de ácido 2-aminoetilsulfónico, y 0,05 mol de trietilamina. Después de 24 hr a 15 °C, se evapora la solución. La trituración con agua produce la cristalización del 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-diethylsulfonamido)etilcarbamato.

10 De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con dipropilamida de ácido 2-aminoetilsulfónico, difenilamida de ácido 2-aminoetilsulfónico, o dibencilamida de ácido 2-aminoetilsulfónico, en lugar de dietilamida de ácido 2-aminoetilsulfónico, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-dipropilsulfonamido)etilcarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-difenilsulfonamido)etilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil 2'-(N',N'-dibencilsulfonamido)etilcarbamato.

EJEMPLO XVII

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

20 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 fenilcarbonato en 10 ml de cloroformo. Se agita la mezcla durante 7 hr y al término de este tiempo, se separa por filtración el producto sólido. La recristalización a partir de etanol proporciona 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-mercaptoetilcarbamato.

25 De acuerdo con el precedente procedimiento, 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.

329174

- 21 -



EJEMPLO XVIII

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

5 A 15 °C se agrega 2,12 g (0,02 mol) de etiltioetilamina 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 hr y luego se la evapora hasta sequedad. Se tritura el residuo con éter y se separa por filtración el producto sólido. La recristalización a partir de etanol proporciona 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-etiltioetilcarbamato.

10 De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con 2-metiltioetilamina, 2-propiltioetilamina, 2-butiltioetilamina, ó 2-benciltioetilamina, en lugar de 2-etiltioetilamina, 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-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-benciltioetilcarbamato.

EJEMPLO XIX

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

20 Se disuelve 13,8 g (0,05 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenilcarbonato en 100 ml de etanol que contiene glicinatoamida (4,5 g, 0,05 mol) y 5,1 g (0,05 mol) de trietilamina. Después de reposar durante 24 hr a 15 °C se concentra la solución bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se le lava con agua y se le seca. Se separa el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo a partir de acetato de etilo/éter para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-tionocarbamoilmetilcarbamato.

25 De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con α -alaninatoamida, o β -alaninatoamida, en lugar de glicinatoamida.

30



tioamida, se obtiene los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-1'-tiorcarbamoiltilcarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-2'-tiorcarbamoiltilcarbamato.

EJEMPLO XI

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

5 Se disuelve 15,5 g (0,02 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-metilfenilcarbamato en 70 ml de cloroformo y se agrega 0,06 mol de etilendiamina. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 5 hr, se la enfría y se la deja reposar durante 18 hr. Se agrega 170 ml
10 de cloroformo y se extrae la mezcla con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se lava con agua el extracto cloroformico y se separa el solvente bajo presión reducida. Se disuelve una porción (0,1 g) del aceite residual de color castaño, en metiltilcetona. Se prepara una solución de 8,53 g de ácido p-toluenosulfónico en 80 ml de metiltilcetona. Se agrega un exceso de la solución de
15 ácido p-toluenosulfónico (es decir más de 2 moles por cada mol de derivado concentrado) y se deja enfriar la mezcla. Se evapora la solución hasta sequedad y se agrega 5 ml de metiltilcetona. Después de reposar a 0 °C, se obtiene la sal de ácido di-p-toluenosulfónico de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(aminoetil)carbamato.
20

EJEMPLO XII

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

25 Se disuelve 15,5 g (0,02 mol) de 1-metil-5-nitroimidazol-2-metil fenilcarbamato en 70 ml de cloroformo y se agrega 2,68 g (0,023 mol) de dietilaminoetilamina. Se calienta la mezcla bajo reflujo durante 5 hr, se la enfría y se la deja reposar durante 18 hr. Se agrega cloroformo (170 ml) y se extrae la mezcla con solución acuosa saturada con bicarbonato de potasio. Se lava con agua el extracto cloroformico y se separa el solvente bajo presión reducida.
30 Se disuelve una porción (0,1 g) del aceite residual de color casta-

329174

- 23 -



ño, en metiletilcetona. Se prepara una solución de 8,53 g de ácido p-toluensulfónico en 80 ml de metiletilcetona. Se agrega un exceso de la solución de ácido p-toluensulfónico (es decir mas 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 metiletilcetona. Después de reposar a 0 °C se obtiene la sal de ácido dip-toluensulfónico de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-(N',N'-di-etilaminoetil)carbamato, p.f. = 101-103 °C.

De acuerdo con el procedimiento precedente, 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 XXIII

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

Se disuelve 0,386 g de sodio en 40 ml de metanol y se enfría la solución en un baño de hielo. A la solución metanólica fría se agrega 1,17 g de clorhidrato de hidroxilamina. A la mezcla resultante se agrega, a través de un período de 45 min 2,33 g de 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbamato en 60 ml de metanol. Se mantiene la mezcla resultante durante 15 hr a la temperatura del refrigerador y, al término de este tiempo, se separa por filtración el material sólido presente. Al sólido se le lava con alcohol y luego con hexano, y se le seca para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxicarbamato; p.f. = 189-190 °C.

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con clorhidrato de N-metilhidroxilamina, clorhidrato de N-propilhidroxilamina, clorhidrato de N-fenilhidroxilamina y clorhidrato de N-bencilhidroxilamina, en lugar de hidroxilamina, se ob-



tians los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metil-N-hidroxicarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propil-N-hidroxicarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-fenil-N-hidroxicarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-bencil-N-hidroxicarbamato.

5

EJEMPLO XXIII1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxicarbamato

Se disuelve 3,66 g de 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol-2-ilmetil fenil carbonato en 20 ml de metanol y se le trata con hidroxilamina recién preparada a partir de 0,72 g de clorhidrato 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-hidroxicarbamato; p.f. = 153-155 °C.

10

15

EJEMPLO XXIV1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxitionocarbamato

Se disuelve 0,56 g (0,005 mol) de t-butoxido de potasio en 20 ml de etanol y 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-nitroimidazol-2-ilmetil fenil tionocarbonato y se deja reposar la mezcla durante 1 hr. Se separa el solvente bajo presión reducida, y al residuo se agrega agua para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-hidroxitionocarbamato; p.f. = 94-95 °C. (desc.).

20

25

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con N-metilhidroxilamina, N-propilhidroxilamina, N-fenilhidroxilamina y N-bencilhidroxilamina, en lugar de hidroxilamina, se obtienen los correspondientes 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-metil-N-hidroxitionocarbamato, 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil N-propil-N-hidroxitionocarbamato y 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-

30



metil N¹-bencil-N¹-hidroxitionocarbamato.

En la siguiente manera se puede preparar los materiales de partida utilizados en los ejemplos mencionados mas arriba.

Preparación 1

1-butil-5-nitroimidazol

5 Se calienta 24,2 g (0,214 mol) de 4(5)-nitroimidazol con 25,0 g (0,11 mol) de tosilato de n-butilo, durante 1 hr a 180-190 °C y se enfría para obtener un sólido duro. Se sacude la mezcla con 175 ml de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N hasta que se disuelve y 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 de ácido acuoso con un exceso de hidróxido de sodio acuoso y se le extrae con éter. Se evapora hasta sequedad este extracto etéreo mencionado en último término y se le recrystaliza a partir de éter de petróleo para obtener 1-butil-5-nitroimidazol, p.f. = 51-54 °C.

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

Preparación 2

1-alil-5-nitroimidazol

25 Se calienta 14,0 g (0,124 mol) de 4(5)-nitroimidazol con 26,3 g (0,124 mol) de tosilato de alilo a 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 la 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. A los extractos ácidos se los hace básicos mediante la adición de un exceso de hidróxido de sodio acuoso y



se los extrae con éter. Se evapora hasta sequedad este extracto etéreo mencionado en último término 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-toluenasulfónico y 200 ml de éter, se enfría la mezcla en un baño de hielo y se separa por filtración el precipitado. Se recristaliza el precipitado a partir de acetato de etilo para obtener 1-alil-5-nitroimidazolio-p-toluenasulfonato, p.f. = 145-149 °C.

10

Preparación 31-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, en pequeñas porciones a través de 0,5 hr, 5 g (0,037 mol) de fluorato de nitronio. Después de agitar durante 0,5 hr a la temperatura ambiente, se diluye las dos fases oscuras con 200 ml de cloroformo y se extrae la mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Se evapora el extracto cloroformico y se disuelve el residuo en acetona/éter (1:1) y se le cromatografía sobre 12 g de una mezcla carbón vegetal/Supercel para obtener 1-fenil-5-nitroimidazol, p.f. = 150-165 °C. La sublimación a una presión menor de 1 mm de Hg y 120 °C aumenta el punto de fusión hasta 160-170 °C. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 291,0 m μ ϵ 5000

25

Preparación 41-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 3,0 ml (0,07 mol) de ácido nítrico fumante. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 120 °C durante 1 hr, se la enfría y se la vierte en agua enfriada con hielo. Se extrae la mezcla con cloroformo

30



5 para obtener una mezcla parcialmente cristalina. A la fase ácida acuosa se la hace básica y se la extracta con cloroformo para obtener 1-p-nitrofenilimidazol cristalino. A la fracción insoluble ácida se la lava repetidamente con pequeñas porciones de cloroformo, la evaporación del solvente es seguida por filtración de una solución en acetona del residuo a través de calite/carbón vegetal. La evaporación, aguido por recristalización a partir de metanol, proporciona 1-p-nitrofenil-5-nitroimidazol; p.f. = 156,8-158 °C.

U.V. λ MeOH max 275,0 m μ ϵ 13,100

10

Preparación 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. Se agrega lentamente 175 ml (3,5 mol) de óxido de etileno, en 175 ml de hexano, en un embudo de goteo, a través de 1 hr a la solución mencionada mas arriba mantenida a 32-35 °C con un baño de enfriamiento con agua. 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 le extracta con 1,5 lt de acetato de etilo. Se seca el extracto y se le evapora para obtener 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol. Resulta conveniente aislarlo el compuesto como el 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.

20

25

De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando 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'-hidroxipe-

329174

- 28 -

76



til)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-hidroxibutil)-5-nitroimidazol y 1-(3'-hidroxipentil)-5-nitroimidazol.

Preparación 6

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

se disuelve 17,1 g (0,1 mol) de 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol en 500 ml de sulfóxido de dimetilo y se calienta con 8 ml de piridina seca y 4 ml de ácido trifluoroacético y 61,8 g (0,3 mol) de dicitclohexilcarbodi-imida durante 8 hr a 15-20 °C. Se trata la mezcla con ácido oxálico en exceso, se la filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida de menos de una presión de 1 mm de Hg. Se retoma la mezcla en agua, se la neutraliza con hidróxido de sodio acuoso hasta pH 8-9 y se la extrae completamente con acetato de etilo. Se trata el extracto, después de secar sobre sulfato de sodio, con cloruro de hidrógeno gaseoso seco y se precipita y separa por filtración clorhidrato de 1-(2'-oxopropil)-5-nitroimidazol p.f. = 198-200 °C. Se convierte este compuesto a la base libre (p.f. = 100 °C) agitando con una solución saturada de bicarbonato de sodio.

20 De acuerdo con el procedimiento precedente, 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 obtienen los correspondientes 1-(2'-oxobutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-oxopentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-oxobutil)-5-nitroimidazol y 1-(3'-oxopentil)-5-nitroimidazol.

Preparación 7

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

30 se calienta bajo reflujo 11,2 g (0,054 mol) de clorhidrato de 1-(2'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol en 100 ml de anhí-

329174

- 29 -



drido acético, durante 1 hr. 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.

5

Preparación 8

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

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 luego se la concentra bajo presión reducida para obtener 1-(2'-acetoxietil)-5-nitroimidazol; p.f. = 61-62 °C.

10

De acuerdo con el precedente procedimiento 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 obtienen 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.

15

20

De acuerdo con el precedente procedimiento pero utilizando anhídrido propiónico, anhídrido butírico o anhídrido valérico en lugar de anhídrido acético juntamente con cualesquiera de los 1-(2'-hidroxialquil)-5-nitroimidazoles mencionados mas arriba, se obtiene el correspondiente 1-(2'-alcanoloxialquil)-5-nitroimidazol.

25

Preparación 9

1-(2'-benzoxietil)-5-nitroimidazol

Se disuelve 55 g (0,35 mol) de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 150 ml de agua y se agrega a una mezcla de 100 ml de clo-

30



ruro de benzoilo y 300 ml de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N y agitando vigorosamente durante 3 hr. Se concentra entonces la mezcla bajo presión reducida, de la extracta con éter, se lava el extracto etéreo con hidróxido de sodio, se le seca sobre sulfato de sodio y se le evapora para obtener 1-(2'-benzoiloxietil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con cloruro de fenilacetilo, cloruro de propionilo o cloruro de valerilo en lugar de cloruro de benzoilo, se obtiene los correspondientes 1-(2'-fenilacetoxietil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propionoxietil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-valeroxietil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero comenzando con cualquiera de los 1-(2'-hidroxialquil)-5-nitroimidazoles producidos de acuerdo con la preparación 5, se obtiene el correspondiente 1-(2'-alcanoiloxialquil)-5-nitroimidazol.

Preparación 10

1-etoxietil-5-nitroimidazol

Se mezcla completamente 11,3 g (0,1 mol) de 5-nitroimidazol con 24,4 g (0,1 mol) de tosilato de β -etoxietilo 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 retira la capa cloroformica mientras se extracta la capa acuosa con cloroformo. 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 alúmina utilizando éter como eluyente. La evaporación del eluato proporciona 1-etoxietil-5-nitroimidazol,

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{MCH}} \quad 310,0 \text{ m}\mu$$

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con tosilato de metoxietilo, tosilato de propoxietilo, tosilato de butoxietilo y tosilato benziloxietilo en lugar de tosilato de e-

6 JUL



329174

toxiétilo, se obtiene los correspondientes 1-metoxietil-5-nitroimidazol, 1-propoxietil-5-nitroimidazol, 1-butoxietil-5-nitroimidazol y 1-benciloxietil-5-nitroimidazol.

Preparación 11

5 1-etoxipropil-5-nitroimidazol

Se mezcla completamente 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 e hidróxido de sodio acuoso 2,5 N.

10 Se retira la capa clorofórmica y se extrae con cloroformo la capa acuosa. Se lava con agua los extractos clorofórmicos 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 alumina utilizando éter como eluyente. La evaporación
15 del eluato proporciona 1-etoxipropil-5-nitroimidazol.

De acuerdo con el precedente procedimiento 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-nitroimidazol.

20 Preparación 12

Ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético

Se toman 1,5 g (0,01 mol) de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 15 ml de agua y se lo trata con 5,2 ml de una mezcla ácido crómico/ácido sulfúrico (composición 27 g de trióxido de cromo, 2,35 ml de ácido sulfúrico concentrado hasta 100 ml con agua). Se
25 calienta la mezcla de reacción hasta 70 °C durante 1 hr y se la deja reposar durante 18 hr. Se diluye la mezcla con 200 ml de agua y se la extrae con cloroformo. Se separa el solvente bajo presión reducida y se retoma el residuo en hidróxido de sodio al cual se extrae
30 con éter. Se descarta la capa etérea. Se adifica el extracto



de hidróxido de sodio mediante ácido acético, se le extrae con cloroformo y se evapora el extracto cloroformico bajo presión reducida para obtener ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético; p.f. = 225-230 °C.

Preparación 13

Acido 5-nitroimidazol-1-ilacético

5 Se disuelve 15,7 g (0,1 mol) de 1-(2'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol en 500 ml de sulfóxido de dimetilo y se calienta con 8 ml de piridina seca y 4 ml de ácido trifluoro acético y 61,8 g (0,3 mol) de dicitclohexilcarbodi-imida durante 8 hr a 15-20 °C. Se trata la mezcla con ácido oxílico en exceso, se la filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad a una temperatura de 80-90 °C bajo presión reducida de menos de 1 mm de Hg. Se retoma la mezcla en agua, se la neutraliza con hidróxido de sodio acuoso hasta pH 8-9 y se le extrae completamente con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se trata el extracto de acetato de etilo con cloruro de hidrógeno gaseoso seco y se separa por filtración clorhidrato de 5-nitroimidazol-1-ilacetaldehído. Se disuelve 1,55 g (0,01 mol) de 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 la temperatura ambiente durante 18 hr. A la mezcla de reacción se la hace entonces ácida con ácido acético y se la extrae con cloroformo. Se evapora bajo presión reducida el extracto cloroformico, después de secar sobre sulfato de sodio, para obtener ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético; p.f. = 225-230 °C.

25 De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-(3'-hidroxipropil)-5-nitroimidazol en lugar de 1-(2'-hidroxi-etil)-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente ácido 5-nitroimidazol-1-ilpropiónico.

Preparación 14

5-nitroimidazol-1-ilacetato de etilo

30

329174

- 33 -



5 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 ésterato de trifluoruro de boro. Se enfría la mezcla hasta 0 °C y se agrega una solución de 25 ml de éter 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 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 le separa por filtración. Se lava completamente con agua el filtrado. Después de secar la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se hace pasar a través de la solución gas cloruro de hidrógeno seco. Se obtiene clorhidrato de 5-nitroimidazol-1-ilacetato de etilo, p.f. = 165-175 °C bajo la forma de un precipitado cristalino.

15 Se disuelve el clorhidrato de éster en agua con lo cual cristaliza el 5-nitroimidazol-1-ilacetato de etilo; p.f. = 76-77 °C

20 De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con diazoacetato de metilo, diazoacetato de propilo o diazoacetato de bencilo en lugar de éster diazoacético, se obtienen los correspondientes 5-nitroimidazol-1-ilacetatos de metilo, propilo y bencilo.

Preparación 15

5-nitroimidazol-1-ilpropionato de etilo

25 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 ésterato de trifluoruro de boro. Se enfría la mezcla hasta 0 °C y se agrega una solución de 25 ml éster diazopropiónico en 25 ml de nitrometano. Se agrega entonces otros 12 ml de ácido diazopropiónico y se concentra la solución bajo presión reducida. Se retoma el residuo en acetato de etilo y se lava la solución de acetato de etilo mediante amoníaco

d



diluido acuoso enfriado con hielo. Se forma un precipitado de 5-nitroimidazol y se le 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 5-nitroimidazol-1-ilpropionato de etilo bajo la forma de un precipitado cristalino.

Se disuelve el clorhidrato de éster en agua con lo cual cristaliza el 5-nitroimidazol-1-ilpropionato de etilo.

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con diazopropionato de metilo, diazopropionato de propilo o diazopropionato de bencilo en lugar de éster diazopropiónico, se obtiene los correspondientes 5-nitroimidazol-1-ilpropionato de metilo, 5-nitroimidazol-1-ilpropionato de propilo y 5-nitroimidazol-1-ilpropionato de bencilo.

15

Preparación 16

Acido 5-nitroimidazol-1-ilacético

Se trata 10 g (0,05 mol) de 5-nitroimidazol-1-ilacetato de etilo disuelto en 50 ml de metanol, con 50 ml de hidróxido 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) lo cual hace que la sal potásica cristalice. Se la filtra, se la lava con metanol al 50 % éter y se la seca.

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

U.V. $\frac{\text{CH}_3\text{OH}}{\text{max}}$ 297,5 $\mu\mu$, 226,0 $\mu\mu$; E $\frac{1\%}{1 \text{ ml}}$ 458, 199

$\frac{\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}}{\text{max}}$ 266,0 $\mu\mu$; E $\frac{1\%}{1 \text{ ml}}$ 335

30

Preparación 17

329174

- 35 -



5-nitroimidazol-1-ilacetato de etilo

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

Se disuelve el clorhidrato de éster en agua. Por reposo durante 10 min, se precipita el 5-nitroimidazol-1-ilacetato de etilo, p.f. = 76-77 °C, en forma cristalina y se le aísla por filtración.

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

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con ácido 5-nitroimidazol-1-ilpropiónico en lugar de ácido 5-nitroimidazol-1-ilacético, se obtiene los correspondientes 5-nitroimidazol-1-ilpropionato de etilo, metilo, propilo y butilo.

Preparación 18

5-nitroimidazol-1-ilacetónitrilo

SE calienta, bajo reflujo durante 6 hr, 3,4 g (0,02 mol) de 5-nitroimidazol-1-ilacetamida en 20 ml de benceno seco y 10 ml de cloruro de tionilo. Se separa, mediante evaporación bajo presión reducida, el solvente y cloruro de etionilo en exceso, y se disuelve el residuo en cloroformo. Se lava el cloroformo con solución diluida de carbonato de sodio y se le seca sobre sulfato de sodio. Se introduce gas cloruro de hidrógeno seco en la solución clorformica y se aísla el clorhidrato de 5-nitroimidazol-1-ilacetónitrilo bajo la forma de un precipitado cristalino.

Se extrae el clorhidrato de 5-nitroimidazol-1-ilaceto-



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

Preparación 19

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

Se calienta, aproximadamente a 100 °C durante la noche, una mezcla de 3,11 g (0,01 mol) de 5-nitroimidazol-1-iletil p-toluenasulfonato 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 extracta la mezcla con acetato de etilo. Se seca el extracto y se le concentra quedando un residuo de 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con tosilato de 5-nitroimidazol-1-ilpropilo y tosilato de 5-nitroimidazol-1-ilbutilo en lugar de tosilato de etilo, se obtiene el correspondiente 1-(3'-etiltiopropil)-5-nitroimidazol, 1-(4'-etiltiobutil)-5-nitroimidazol.

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

Preparación 20

1-(2'-etilsulfíniletil)-5-nitroimidazol

329174

- 37 -



Aproximadamente entre -20 y -30 °C se enfría una solución de 1,0 g 0,005 mol) de 1-(2'-etiltioetil)-5-nitroimidazol y se agrega una solución fría de 55 ml de (0,0055 mol) de ácido monoprotáctico 0,1 N en 1,2-dimetoxietano. Se mantiene la mezcla durante la noche en un ambiente frío. Se concentra la mezcla hasta sequedad a presión reducida quedando un residuo al cual, después de neutralización con amoníaco diluido, se extrae varias veces con cloroformo. La evaporación del extracto cloroformico deja un residuo de 1-(2'-etilsulfíniletíl)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con el precedente procedimiento, 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 los correspondientes 1-(2'-etilsulfínilpropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-etilsulfínilbutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metilsulfoniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propilsulfíniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenilsulfíniletíl)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-bencilsulfíniletíl)-5-nitroimidazol.

Preparación 21

5-nitroimidazol-1-iletíletilsulfona

Se calienta, durante 8 hr a 100 °C, una mezcla de 438 mg (0,02 mol) de 1-(2'-etilsulfíniletíl)-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 5-nitroimidazol-1-iletíletilsulfona que se precipita, se le lava con agua y se le seca al aire.

De acuerdo con el precedente procedimiento pero comenzando con 1-(2'-metilsulfoniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-propilsulfíniletíl)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenilsulfíniletíl)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-bencilsulfíniletíl)-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(2'-metilsulfonilpropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metilsulfonilbutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenilsulfonilpropil)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-fenilsulfonilbutil)-5-nitroimidazol.



nitetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-butilsulfinitetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-metilsulfinitetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-etilsulfinitetil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-fenilsulfinitetil)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-bencilsulfinitetil)-5-nitroimidazol, en lugar de 1-(2'-etilsulfinitetil)-5-nitroimidazol, se obtiene las correspondientes 5-nitroimidazol-1-ilmetiletilsulfona, 5-nitroimidazol-1-ilpropiletilsulfona, 5-nitroimidazol-1-ilbutiletilsulfona, 5-nitroimidazol-1-iletimetilsulfona, 5-nitroimidazol-1-iletilpropilsulfona, 5-nitroimidazol-1-iletilfenilsulfona, y 5-nitroimidazol-1-iletilbencilsulfona.

Preparación 22

1-(2'-p-toluenosulfoniloxtetil)-5-nitroimidazol

Se hace reaccionar 20 g (0,127 mol) de 1-(2'-hidroxietil)-5-nitroimidazol en 50 ml de piridina seca con 75 g de cloruro de p-toluenosulfonilo a 15 °C durante 4 hr. Se vierte la mezcla de reacción en hielo y agua y se separa por filtración el precipitado cristalino, se le lava con agua y se le seca al aire para obtener 1-(2'-p-toluenosulfoniloxtetil)-5-nitroimidazol; p.f. = 126-127 °C.

De acuerdo con el precedente procedimiento, 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'-hidroxietil)-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-(2'-p-toluenosulfoniloxtipropil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-p-toluenosulfoniloxtibutil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-p-toluenosulfoniloxtipentil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-p-toluenosulfoniloxtipropil)-5-nitroimidazol, 1-(3'-p-toluenosulfoniloxtibutil)-5-nitroimidazol y 1-(3'-p-toluenosulfoniloxtipentil)-5-nitroimidazol.

Preparación 23



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

8 Durante 4 hr a 95 °C, se calienta 16 g (0,057 mol) de 1-(2'-p-toluenosulfoniloxietil)-5-nitroimidazol y 9,3 ml de morfolina. Se retoma la mezcla de reacción en agua y se la extrae con éter. La evaporación del éter proporciona 1-(2'-N-morfoliniletíl)-5-nitroimidazol; p.f. = 109-110 °C.

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

Preparación 24

1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol

15 Se agrega 27,9 g 1-metil-5-nitroimidazol y 30,1 g de paraformaldehído a 154 ml de sulfóxido de dimetilo y se introduce la solución resultante en un tubo forrado con vidrio, herméticamente cerrado. Se calienta la solución a 110 °C durante 24 hr, con sacudimiento. Se separa el sulfóxido del metilo mediante destilación a 20 53-56 °C/2 mm. Se extrae el residuo con 3 X 150 ml de benceno caliente. Se concentra los extractos benzenicos y se los enfría hasta la temperatura ambiente. El 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol cristaliza, y se le recupera mediante filtración. El rendimiento del producto es 23 g; p.f. = 112-114,5 °C.

25

Preparación 25

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

30 Se calienta bajo reflujo 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-toluenosulfónico durante 12 hr. Se separa el



5 solvente mediante evaporación bajo presión reducida. Se retoma el residuo en una mezcla de cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso. Se evapora la fase cloroformica después de secar sobre sulfato de sodio. Se disuelve el residuo en 75 ml de sulfóxido de dimetilo que contiene 15 g de paraformaldehído y se introduce la solución resultante en un tubo forrado con vidrio, cerrando herméticamente. Se calienta la solución a 110 °C durante 24 hr, con sacudimiento. Se separa entonces la masa con respecto al recipiente de reacción y se separa al sulfóxido de dimetilo mediante destilación a 53-56 10 °C/2 mm. Se extrae el residuo con 3 X 150 ml de benceno caliente. Se combina los extractos bencénicos y se los concentra hasta un pequeño volumen. El 1-(2-hidroximetil-5-nitroimidazol-1-il) etil tetrahidropiraniéter cristaliza y se le recupera mediante filtración.

15

Preparación 261-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. Se le agrega, a través de un período de 20 min, 460 g de tetra-acetato de plomo (previamente lavado con ácido acético glacial y secado al aire en la oscuridad). Se agita la mezcla de reacción a 78 °C durante 8 hr tiempo durante el cual el diacetato de plomo cristalino, blanco, se precipita a partir de la solución. Se deja reposar la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente, y luego se separa mediante filtración el diacetato de plomo y se le lava con 2 X 100 ml de benceno. Se extrae el filtrado bencénico y los lavados, combinados, con 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 extrae con porciones de 3 X 2500 ml de cloroformo. Se retrolava los extractos cloroformicos individualmente con 500 ml de agua y luego 20

329174 - 41 -



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

5 Se enfría entonces la solución ácida hasta la temperatura ambiente y se la neutraliza con bicarbonato de sodio. Se extrae entonces esta solución acuosa con porciones de 4 x 2500 ml de cloroformo y se retralava cada extracto a su vez con 500 ml de agua. Se combina 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 le filtra sobre aproximadamente 250 g de gel de sílice. Se eluye el gel de sílice con 7500 ml de dicloruro de metileno. Se evapora el eluato bajo presión reducida para obtener un residuo de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol substancialmente puro. La recristalización del producto a partir de 15 500 ml de hexano hirviente proporciona 79 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol; p.f. = 90-94 °C.

Preparación 27

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

20 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 la agrega a una solución de 0,5 g de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol en 20 ml de éter dietílico. Se somete a reflujo la mezcla 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 la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida para obtener 0,27 g de 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol. Se disuelve este material en éter, se 25 agrega un volumen igual de éter de petróleo y se evapora la solu-

30



ción resultante para obtener 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol cristalino.

5 Se extracta la capa acuosa ácida con un volumen igual de cloruro de metileno. Se evapora la solución de cloruro de metileno hasta un residuo al cual se disuelve en un volumen mínimo de cloruro de metileno. Se agrega la mitad del volumen de éter de petróleo y se evapora la solución para obtener un residuo de 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol.

10 Se combina los productos sólidos, así obtenidos, y se los disuelve en acetato de etilo. Se filtra la solución a través de alúmina lavada con ácido y se evapora el filtrado hasta un pequeño volumen. El 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol cristaliza; p.f. = 144-145 °C. Se le recrystaliza a partir de acetato de etilo para obtener 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol puro; p.f. = 15 145-147 °C.

Preparación 28

1-metil-2-(1'-hidroxietil)-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 0 °C, que contiene 1,33 ml de éterato de trifluoruro de boro se agrega por gotas, a través de aproximadamente 20 min, 0,9 g de diazometano en 50 ml de solución de éter dietílico. Se desprende gas nitrógeno. Después de agitar durante 1 hr a 0 °C, se deja calentar la solución gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se evapora el solvente. 25 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 la seca sobre sulfato de sodio anhidro y se la evapora. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice para obtener 1-metil-2-acetil-5-nitroimidazol; p.f. = 30 98 °C.

329174 - 43 -



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 la temperatura ambiente. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido acético glacial para destruir borohidruro de sodio no reaccionado, se agrega 20 ml de agua y se evapora la solución aproximadamente hasta 20 ml. Se separa por filtración el 1-metil-2-(1'-hidroxietil)-5-nitroimidazol, se le lava con agua y se le seca al aire.

De acuerdo con el procedimiento precedente pero utilizando 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.

Preparación 29

Alcohol α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il) bencílico

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 un baño de vapor durante 30 min, y luego se la vierte en hielo molido. Se extrae el producto crudo con 3 X 100 ml de cloroformo. Se lava el extracto cloroformico, combinado, con 3 X 15 ml de agua, se le seca sobre sulfato de sodio anhidro y se le 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.

Durante 30 min a 120 °C se calienta 2,03 g de 2-bencil-4(5)-nitroimidazol y 1,3 g de sulfato de dimetilo. Después de enfriar, se agrega 100 ml de cloroformo y 10 ml de solución de hidróxido de sodio 4 N. Al extracto cloroformico, después de lavar con 3 X 10 ml, de agua, se le seca sobre sulfato de sodio anhidro

3-174

- 44 -



y se le evapora. Al 1-metil-2-bencil-5-nitroimidazol crudo se le purifica mediante recristalización a partir de etanol.

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.

5 Se agrega 5,25 g de dihidrato de dicromato de sodio en 30 ml de agua. Se agrega 75 ml de ácido sulfúrico de manera de 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 molido y se agrega, hasta neutralidad, hidróxido de sodio concentrado. Se filtra el producto, 1-metil-2-bencil-5-nitroimidazol.

10 A 2,15 g de 1-metil-2-bencil-5-nitroimidazol en 100 ml de etanol, se agrega 0,28 g de borohidruro de sodio. Se deja reposar la mezcla durante 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, alcohol α -(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)benzílico.

Preparación 30

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

20 En una autoclave oscilante, forrada con vidrio, se calienta durante la noche a 120-150 °C una mezcla de 70 g (0,5 mol) de 1,2-dimetil-5-nitroimidazol, 75 g (2,5 mol) de para formaldehído y 1 lt de sulfoxido de dimetilo seco. Bajo presión reducida se separa el cuerpo del sulfoxido de dimetilo. Se disuelve el residuo en 400 ml de ácido clorhídrico 2,5 N y se extrae exhaustivamente la solución con cloroformo para preparar el resto del sulfoxido de dimetilo. Se ajusta la fase acuosa hasta pH 7,5 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio al 5 %, y se la extrae de nuevo exhaustivamente con cloroformo. Se seca el extracto y se la concentra quedando un residuo aceitoso que pronto cristaliza. Se disuelve el resi-

25

30

329174 - 45 -



duo en un poco de acetato de etilo y se carga la solución a una columna de alúmina. La elución con acetato de etilo y evaporación de 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)propan-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).

Preparación 31

10 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)prop-2-en-1-al

Durante 18 hr se calienta bajo reflujo una mezcla de 0,155 g (0,001 mol) de 1-metil-2-formil-5-nitroimidazol, 0,304 g (0,001 mol) de formilmetiltrifenilfosforano en 6 ml de benceno. Se separa el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo cristalino al cual se disuelve en 75 ml de éter. Se lava la solución con ácido clorhídrico acuoso 1 N. A la fracción de ácido clorhídrico se la hace básica mediante la adición de bicarbonato de potasio en exceso y se extrae 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 le cromatografía sobre gel de sílice. La elución con éter seguido por recristalización a partir de etanol proporciona 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-prop-2-en-1-al; p.f. = 147-149 °C.

Preparación 32

25 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-nitroimidazol-2-il)prop-2-en-1-al 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 hr. A la mezcla de reacción se la hace entonces neutra al papel de pH mediante la adición de 7 ml de ácido acético glacial y se la concentra bajo presión reducida hasta 35 ml.

30



Se separa por filtración los sólidos. Se recristaliza 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.

Preparación 33

5 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 etanol. 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 la solución continuamente con cloroformo durante 1-2 hr. Se seca el extracto y se le concentra quedando un residuo. El residuo cristaliza por adición de agua proporcionando 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)propanol; p.f. = 170-175 °C.

15

Preparación 34

1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol

Se disuelve 1,0 g (0,0064 mol) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 100 ml 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 luego se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Al residuo de clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol, así obtenido, se le lava varias veces con benceno para separar vestigios de cloruro de tionilo. (El clorhidrato de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol preparado de esta manera es apropiado para fines sintéticos sin otra purificación). Se le purifica adicionalmente de la siguiente manera; se le disuelve en 25 ml de agua y a la solución se la hace lentamente alcalina (pH 8-9) con hidróxido de sodio diluido y se la extracta con 3 x 100 ml de cloroformo. Se combina los extractos

20

25

30

1329174-47-



clorofórmicos, se los retrolava con agua y se los evapora bajo presión reducida hasta sequedad para obtener 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol substancialmente puro.

5 El 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol se caracteriza como sal de ácido p-toluensulfónico; a una solución al 20 % (p/p) del imidazol en cloroformo, se agrega una solución de ácido p-toluensulfónico, en exceso, en éter. La sal de ácido p-toluensulfónico de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol se precipita y se la recupera mediante filtración y se la seca hasta un material substancialmente puro; p.f. = 153-155 °C.

10

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

Preparación 35

15

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

A una solución de 1,57 g (0,01 mol) de 1-metil-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol en 10 ml de piridina seca, enfriada hasta -20 °C, se agrega 1,90 g (0,01 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo. Se mantiene la mezcla a -20 °C durante la noche. Durante la adición de 20 ml de hielo-agua, se separa mediante filtración el producto sólido.

20

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con cloruro de metansulfonilo en lugar de cloruro de p-toluensulfonilo, se obtiene el correspondiente 1-metil-2-metansulfoniloximetil-5-nitroimidazol.

25

Preparación 36

1-metil-2-mercatometil-5-nitroimidazol

Se agrega 250 ml de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol y 106 mg de tiourea a 2 ml de etanol seco, y se somete a reflujo la mezcla resultante durante 17 hr. Al término de este tiempo se en-

30



fría la mezcla aproximadamente hasta 15 °C y se separa por filtración el material sólido.

Se agrega 1,26 g de cloruro de 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metil isotiocarbónico a 20 ml de agua 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 extrae con 3 porciones de 10 ml de cloroformo. Se combina los extractos cloroformicos y se los concentra hasta sequedad para obtener 1-metil-2-mercaptomatil-5-nitroimidazol que es apropiado para el uso para producir carbamatos.

Preparación 37

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

Se agrega 15,9 ml de piridina seca y 4,87 g (0,031 mol) de 1-metil-2-hidroxi-5-nitroimidazol en un frasco provisto de un agitador termómetro y embudo de adición. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente hasta que se disuelve el sólido y luego se la enfría hasta 0 °C. Se agrega 5,05 g (0,0322 mol) de cloroformato de fenilo, a la solución agitada a través de un período de 80 min, mientras se mantiene la temperatura a 5-10 °C con enfriamiento externo. Una vez que queda completa la adición se agita la mezcla de reacción aproximadamente 25 °C durante 2-1/2 hr. Se la vierte entonces en 60 ml de hielo-agua con buena agitación. Se agita el lodo resultante durante 40 min y se recoge por filtración el sólido resultante 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetilfenil carbonato. Al sólido se le lava completamente 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 productos puros; p.f. = 100-100,5 °C.

De acuerdo con el precedente procedimiento, pero comenzando con 1-metil-2-mercaptomatil-5-nitroimidazol, en lugar de 1-metil-

329174 49 -



2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-il-metilfenil tiocarbonato.

De acuerdo con el precedente procedimiento, 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-en-1-ol en lugar de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene los correspondientes 1-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-etil-fenilcarbonato, 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-etil-fenilcarbonato y 3-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-prop-2-en-1-il fenilcarbonato.

Preparación 38

1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetilfenil tiocarbonato

Se agrega por gotas 5,17 g de cloruro de fenoxitio-carbonilo a una solución fría de 4,71 g de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol en 15 ml de piridina. Durante la adición 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. Una vez que queda completa la adición, se deja calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la agita durante 1/2 hr. Se la vierte entonces en aproximadamente un volumen igual de una mezcla hielo-agua. Se forma un precipitado gomoso. Se decanta el agua a partir de este precipitado y se tritura el sólido con 70 ml de metanol. Se agrega agua (70 ml) y se separa por filtración el producto sólido. Se le recristaliza a partir de benceno-hexano para obtener 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil feniltiocarbonato; p.f. = 92-98 °C. Por recristalización adicional a partir de benceno-hexano el producto funde a 103-105,5 °C.

De acuerdo con el procedimiento precedente, pero comenzando con 1-metil-2-mercaptometil-5-nitroimidazol en lugar de 1-



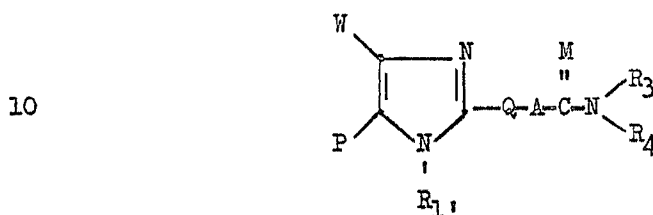
metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol, se obtiene el correspondiente 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetilfenil ditiocarbonato.

N O T A

=====

5 Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles, y especialmente un compuesto que tiene la fórmula :



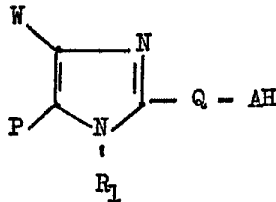
15 donde R₁' es hidroxialquilo ó carboxialquilo, ó R₁ en que R₁ es alquilo ó alquilo sustituido, en que dicho grupo sustituyente es oxo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, alcoxilo, alquenoilo, fenilalco-
xilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, carbamoiloxilo, alquilcar-
bamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, halo, ciano, al-
quiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fe-
nilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfoni-
20 lo ó heterocicloalquilo; Q es alquileno inferior, alquilideno infe-
rior, alquencileno inferior ó fenilalquencileno inferior; W es nitro,
ciano, fenilo ó hidrógeno, y P es hidrógeno ó nitro; siempre que
por lo menos uno de los grupos W y P sea nitro; A es oxígeno ó azu-
fre, M es oxígeno ó azufre; R₃ ó R₄ son cada una hidrógeno, alquilo
25 ó alquilo sustituido, en que dicho sustituyente es halo, hidroxilo,
alcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alcanciloxilo, fenil-
alcanciloxilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, fenil-
alquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, fenilsulfamoilo, fe-
nilalquilsulfamoilo, alquiltio, fenilalquiltio, tionocarbamoilo,
30 amino, dialquilamino, difenilalquilamino ó heterocicloalquilo; fe-

329174



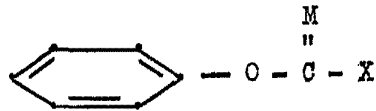
nilo; hidroxilo, hidroxilo sustituido, en que dicho sustituyente es alquilo, fenilalquilo, fenilo; amino ó amino sustituido, en que dicho sustituyente es carbamoilo, alquilideno inferior, fenilalquilideno, alcanilo, fenilalcanilo, benzoilo, siempre que cuando R₃ está ligada directamente a R₄, el grupo -N^{R₃}_{R₄} es heterocicloalquilo; que comprende hacer reaccionar un 2-hidroxialquil ó 2-mercaptoalquil imidazol de la estructura :

10



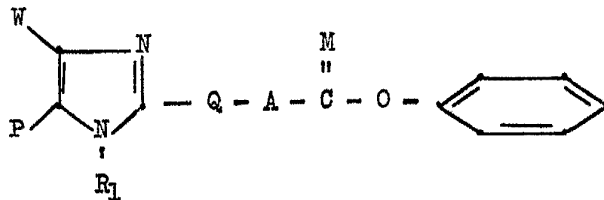
en que W, P, Q, y R₁ están de acuerdo con lo definido más arriba, y un haluro de carbonilo de la fórmula :

15



cuando X es halo, M es oxígeno ó azufre, para producir un imidazolilalquil carbonato de la estructura :

20



25

donde A, M, Q y R₁ están de acuerdo con lo definido más arriba, hacer reaccionar dicho imidazolilalquil carbonato con una amina que tiene la fórmula :



donde R y R están de acuerdo con lo definido más arriba, y donde

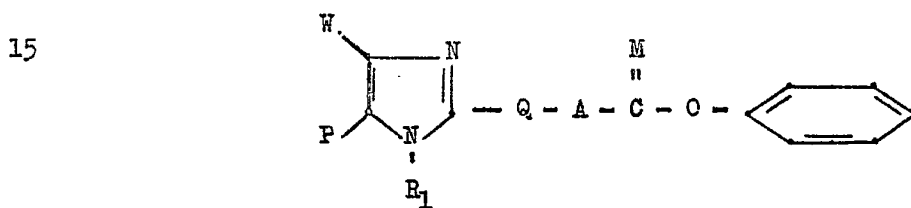
30



R_1 es aciloxialquilo inferior ó carboalcoxi-alquilo, hidrolizar dicho radical a un hidroxialquilo inferior ó carboxialquilo, respectivamente, en que los sustituyentes alquilo, alcoxilo y alcancilo son alquilo inferior, alcoxilo inferior y alcancilo inferior, respectivamente, y contienen 1 a 5 átomos de carbono.

2. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato que comprende reaccionar 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol con cloroformiato de fenilo en presencia de un agente fijador de ácido para producir 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol fenilcarbonato, y tratar dicho fenilcarbonato con amoníaco.

3. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles, y especialmente un compuesto de la imidazol de la fórmula :

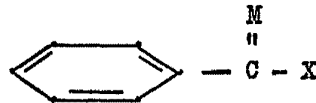


en que R_1 es alquilo ó alquilo sustituido, en que dicho sustituyente es oxo, alcanciloxilo, fenilalcanciloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, alquenilo, alquilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, carbamoiloxilo, carbamoilo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfonilo y halo; Q es alquileno inferior, alquilideno inferior, alquenileno inferior, y fenilo inferior alquileno; W es nitro, ciano, fenilo ó hidrógeno, y P es hidrógeno ó nitro, siempre que uno de los grupos P y W sea nitro; M y A son oxígeno ó azufre, que comprende hacer reaccionar conjuntamente, en presencia de un agente fijador de ácido, un compuesto de la fórmula :

20

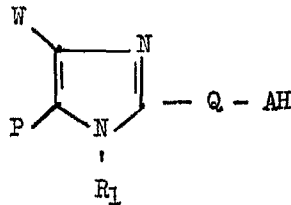
25

30



y un imidazol de la fórmula :

5

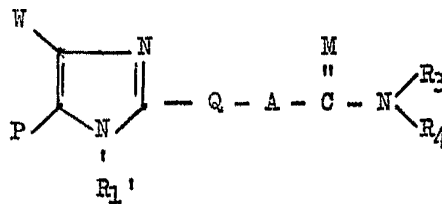


10 donde A, M, W, P, Q y R₁ están de acuerdo con lo definido más arriba, y X es halo, en que los sustituyentes alquilo, alcoxilo y alcanilo son alquilo inferior, alcoxilo inferior, y alcanilo inferior respectivamente, y contienen 1 a 5 átomos de carbono.

15 4. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, para preparar 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol fenilcarbato que comprende hacer reaccionar conjuntamente, en presencia de un agente fijador de ácido, 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y cloroformiato de fenilo.

5. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles, y especialmente para producir un imidazolilalquil carbamato de la fórmula

20

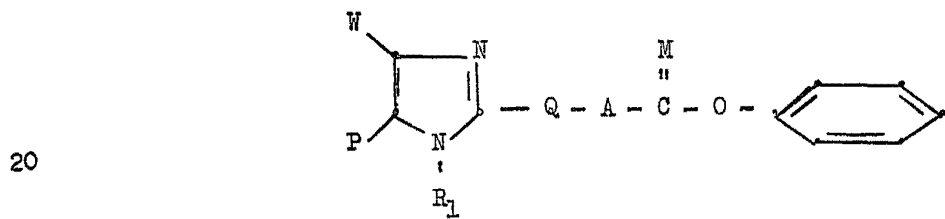


25 en que R₁' es hidroxialquilo ó carboxialquilo ó R₁ donde R₁ es alquilo ó alquilo sustituido, en que dicho sustituyente es oxo, alcaniloxilo, fenilalcaniloxilo, alcoxilo, fenilalcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalcoxilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, fenilalquilcarbamoilo, fenilcarbamoilo, ciano, alquiltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, fenilalquilsulfinilo, fenilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenilalquilsulfonilo, fenilsulfonilo, alquenilo, halo ó carba-

30



moiloxilo; Q es alquileo inferior, alquilideno inferior, alqueni-
 no inferior, y fenilo inferior alquileo; W es nitro, ciano, fenilo
 ó hidrógeno, y P es hidrógeno ó nitro, siempre que uno de los grupos
 W y P sea nitro; A y M son cada una azufre u oxígeno; R₃ y R₄ son
 5 cada una hidrógeno, alquilo ó alquilo sustituido, en que dicho susti-
 tuyente es halo, hidroxilo, alcoxilo, carboalcoxilo, carbofenilalco-
 xilo, alcanoiloxilo, fenilalcanoiloxilo, carbamoilo, sulfamoilo, al-
 quilulfamoilo, fenilsulfamoilo, fenilalquilulfamoilo, alquiltio,
 fenilalquiltio, tionocarbamoilo, amino, dialquilamino, difenilalquil-
 10 amino ó heterocicloalquilo; fenilo; hidroxilo ó hidroxilo sustituido,
 en que dicho sustituyente es alquilo, fenilalquilo ó fenilo; amino ó
 amino sustituido, en que dicho sustituyente es carbamoilo, alquilide-
 no inferior, fenilalquilideno, alcanoil, fenilalcanoil, benzoilo,
 siempre que cuando R₃ está ligada directamente a R₄, el grupo -N $\begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$
 15 es heterocicloalquilo; que comprende hacer reaccionar conjuntamente
 un fenilcarbonato de la estructura :



y una amina de la fórmula :



en que los símbolos A, M, W, Q, P, R₁ tienen el mismo significado
 descrito más arriba, en que R₃ y R₄ tienen el mismo significado des-
 crito más arriba y, continuando la reacción cuando R₁ es aciloxial-
 30 quilo inferior ó carboalcoxialquilo, hidrolizar dicho radical, en
 que los sustituyentes alquilo, alcoxilo y alcanoil son alquilo in-

329174



ferior, alcoxilo inferior y alcianoilo inferior, respectivamente, y contiene 1 a 5 átomos de carbono.

6. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, para preparar 1-metil-5-nitroimidazol-2-ilmetil carbamato que comprende hacer reaccionar 1-metil-2-hidroximetil-5-nitroimidazol fenilcarbonato con amoniaco.

7. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles.

Esta memoria consta de cincuenta y cinco páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA.

P. A.

16 JUL. 1966