

339.419

RAN 4410//39-1



**339419**

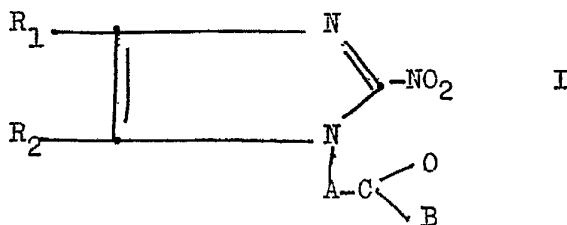
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= ... =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta solicitud se refiere a nuevos derivados de imidazol y a un procedimiento para prepararlos. Más particularmente, el invento se refiere a 2-nitroimidazoles sustituidos de la fórmula



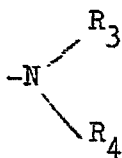


339419

en la que A representa metileno, una cadena polimetilénica de 2 a 6 átomos de carbono o una cadena polimetilénica de 2 a 6 átomos de carbono en la que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por hidroxilo;

5. B representa hidroxilo, alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior substituido, amino-alcoxilo inferior, halo-alcoxilo inferior o un grupo amínico representado por la fórmula

10.



15. donde  $R_3$  y  $R_4$  representa cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo o aralquilo o, cuando se toman juntos, alquileno inferior, aza-alquileno inferior, N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior, oxa-alquileno inferior o tia-alquileno inferior, para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 o 6 miembros que contienen nitrógeno; y  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno o
- 20.

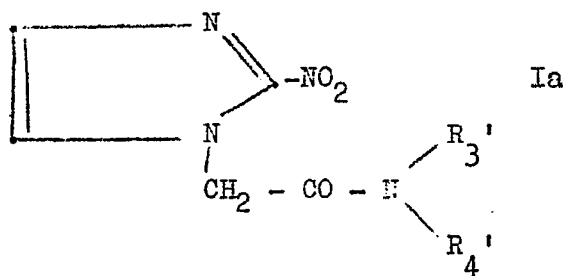


# 339419

o alquilo inferior, con la salvedad de que cuando simultáneamente A representa metileno y B representa alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior o dialquilamino inferior, uno a lo menos de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  representa hálóge o alquilo inferior,

5. y a las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I. Mas particularmente, el invento se refiere a los compuestos de la fórmula

10.



15.

en la que  $R_3'$  representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo o aralquilo y  $R_4'$  representa hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo o aralquilo; o bien  $R_3'$  y  $R_4'$ ,

20.

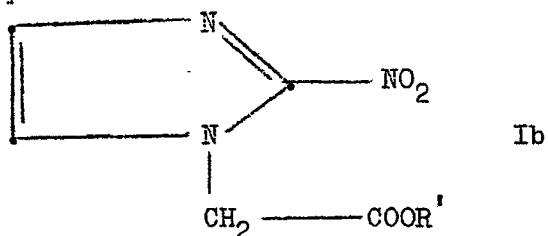
cuando se toman juntos, representan alquileno inferior, aza-alquileno inferior, N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior, oxa-alquileno inferior o tia-alquileno inferior,



# 339419

, para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, y a las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula Ia; asimismo, a los compuestos de la fórmula

5.



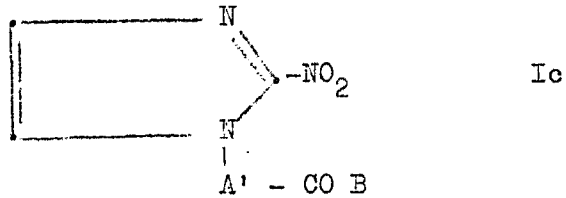
10.

donde R' representa hidrógeno, fenilo-alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior substituído, amino-alquilo inferior o halo-alquilo inferior;

15.

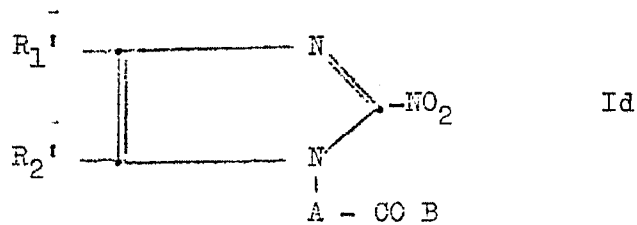
y a las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula Ib; además, a los compuestos de la fórmula

339419



5. donde A' representa una cadena polimetilénica de 2 a 6 átomos de carbono, en la que uno de los átomos de hidrógeno puede estar reemplazado por hidróxilo; y B tiene el mismo significado que en la fórmula I,

10. y a las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula Ic; y además, a los compuestos de la fórmula



15.

donde A y B tienen el mismo significado que en la



339419

fórmula I, mientras que  $R_1'$  y  $R_2'$  representan cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, pero uno a los menos de los símbolos  $R_1'$  y  $R_2'$  representa halógeno o alquilo inferior,

5.

y a las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula Id.

La expresión "alquilo inferior" y la porción alquílica inferior de la expresión "alcoxilo inferior", tal como se usan en toda esta descripción, denotan hidrocarburos saturados, tanto de cadena recta como ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono dentro de la cadena, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, etc.

10.

Las expresiones "halo" y "halógeno" denotan todos los cuatro halógenos, o sea cloro, bromo, flúor y yodo. La expresión "halo-alquilo inferior" representa mono-halo-alquilos inferiores así como poli-halo-alquilos inferiores tales como triclorometilo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, etc. La expresión "halo-alcoxilo inferior" tiene significado análogo. La expresión "arilo" denota fenilo, fenilo substituido, grupos aromáticos heterocíclicos de 5 y 6 miembros o grupos aromáticos heterocíclicos de 5 y 6 miembros en los que uno o más de los hidrógenos en los carbonos del anillo han sido substituidos

20.



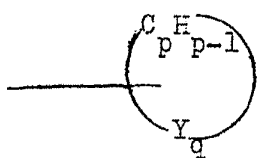
# 339419

por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitro o amino. Los grupos aromáticos heterocíclicos de 5 miembros son los grupos heterocíclicos que contienen 1 o 2 heteroátomos, que pueden ser nitrógeno, oxígeno o azufre, con la salvedad de que cuando existen 2 heteroátomos uno de ellos debe ser nitrógeno. Los grupos aromáticos heterocíclicos de 6 miembros que contienen nitrógeno son los que contienen 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno.

5.

Los grupos "arílicos" heterocíclicos pueden representarse por

10. se por .



15. donde

$$q = 3-5$$

$$q = 1-2$$

$$p+q = 5-6$$

20.

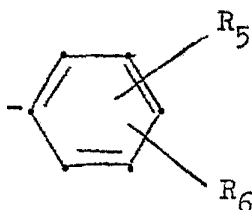
Cuando  $p+q = 6$ , Y es hidrógeno; cuando  $p+q = 5$ , Y es nitrógeno, oxígeno o azufre, con la salvedad de que cuando q es 2, uno por lo menos de los símbolos Y es nitrógeno. La expresión "fenilo substituido" denota fenilo en



339419

que uno o más de los hidrógenos han sido reemplazados por uno o más de los grupos funcionales que se indican a continuación; de preferencia, un fenilo sustituido representado por el grupo

5.



10. donde  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitro o amino.

Ejemplos de grupos "arílicos" abarcados por el significado de la expresión tal como se usa en esta descripción

15. son fenilo, halofenilo (por ejemplo, p-clorofenilo, o-clorofenilo, o,p-diclorofenilo, etc.), alquilfenilo inferior (por ejemplo, p-metilfenilo, etc.), alcoxifenilo inferior, nitrofenilo, aminofenilo, p-trifluorometilfenilo, piridilo (por ejemplo, 3-piridilo, 5-piridilo, etc.), furanilo, tiofuranilo, pirolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirimidilo (por ejemplo, 5-pirimidilo), piracinilo y análogos.

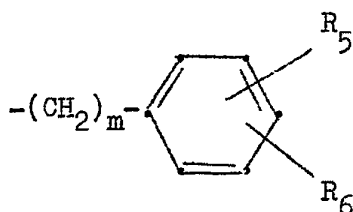
20. La expresión "aralquilo" denota un grupo alquílico en el que el carbono terminal está sustituido por un grupo "arílico" tal como se ha definido antes. Los grupos "aralquí-



339419

licos" de este invento son los fenil-alquilos inferiores y los fenil-alquilos inferiores substituidos representados por

5.



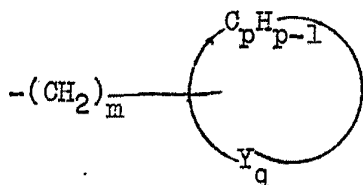
donde  $m$  es un número entero por valor de 1 a 6 y

10.

$R_5$  y  $R_6$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitro o amino,

y los alquilos inferiores aromáticos heterocíclicos representados por

15.



donde  $m$ ,  $p$  y  $q$  tienen el mismo significado que antes,

asi como los alquilos inferiores aromáticos heterocíclicos en los que 1 a 2 hidrógenos en los carbonos del anillo han sido reemplaza-

20.

dos por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, amino o trifluorometilo.

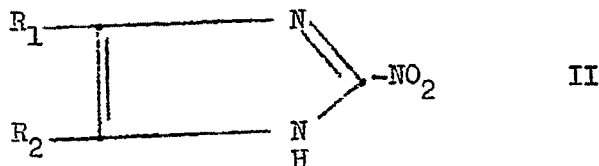


# 339419

Ejemplos ilustrativos de grupos "aralquílicos" son los siguientes: o-clorobencilo, p-clorobencilo, o,p-diclorobencilo, p-alquilbencilo inferior, p-alcoxibencilo inferior, m,p-dialcoxi-bencilo inferior, o-nitrobencilo, p-aminobencilo, fenetilo, fenilpro-  
 5. pilo, furanil-alquilo inferior (por ejemplo, furfurilo, 2-tienilme-tilo, 2-oxazolilmetilo, 3-isoxazolilmetilo), piridil-alquilo inferior (por ejemplo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo y 4-piridilmetilo), pirimidil-alquilo inferior (por ejemplo, 2-pirimidilmetilo y 5-piri-  
 10. midilmetilo) y piracinil-alquilo inferior (por ejemplo, 3-piraci-nilmetilo).

Los derivados imidazólicos de la fórmula I se preparan, conforme al invento, por un procedimiento que com-  
 prende hacer reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula

15.



20.

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto antes,

con un compuesto de la fórmula



III



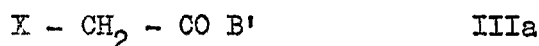


339419

donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

y, si se desea, convertir un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

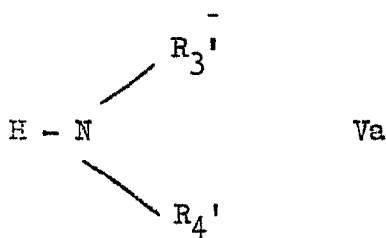
5. Los compuestos de la fórmula Ia se preparan por una variante del procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-nitroimidazol con un compuesto de la fórmula



10. donde X y  $B'$  tienen el mismo significado que en la fórmula III,

cuando se ha usado un compuesto de la fórmula IIIa en el que  $B'$  es alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior substituído, amino-alcoxilo inferior o

15. halo-alcoxilo inferior, hacer reaccionar el compuesto resultante con una amina de la fórmula



20. donde  $R_3'$  y  $R_4'$  tienen el significado expuesto antes,



339419

u y, si se desea, convertir un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

Los compuestos de la fórmula Ib se preparan por una variante del procedimiento que comprende hacer reaccionar

5. 2-nitroimidazol con un compuesto de la fórmula



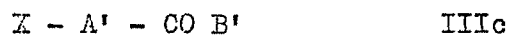
donde X tiene el mismo significado que en la fórmula III y R'' representa alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior sustituido, amino-alquilo inferior o halo-alquilo inferior;

10.

someter un compuesto resultante en el que R'' es alquilo inferior, o, si se desea, cualquier otro compuesto resultante, a saponificación y, si se desea, convertir un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

15.

Los compuestos de la fórmula Ic se preparan por una variante del procedimiento que comprende hacer reaccionar 2-nitroimidazol con un compuesto de la fórmula



donde X y B' tienen el mismo significado que en la fórmula III, mientras que A' tiene el significado expuesto antes,

20.

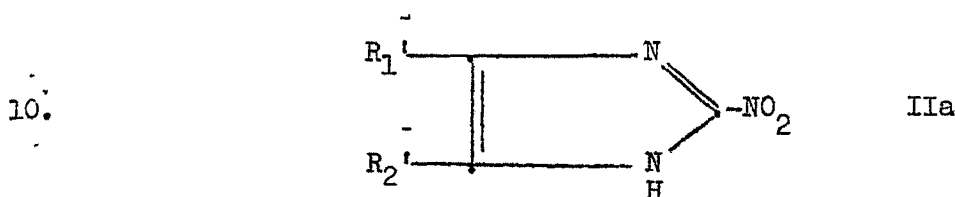
o con un compuesto de la fórmula IV, si se desea, cuando se ha usado un compuesto de la fórmula IIIc o IV en el que B'



339419

- o B representan alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior sustituido, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior, saponificar el compuesto resultante o hacer reaccionar éste con una amina de la fórmula V y, si se desea, convertir un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.
- 5.

Los compuestos de la fórmula Id se preparan por una variante del procedimiento que comprende hacer reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula



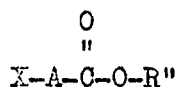
donde R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' tienen el significado expuesto antes,

15. con un compuesto de la fórmula III o IV, si se desea, cuando se ha usado un compuesto de la fórmula III o IV en el que B' o B representan alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior sustituido, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior, saponificar el compuesto resultante
20. o hacer reaccionar éste con una amina de la fórmula V y, si se desea, convertir un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.



339419

- Los materiales de partida 2-nitroimidazólicos de la fórmula II pueden prepararse por métodos ya de sí conocidos. Los compuestos de la fórmula II en los que uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$ , o ambos, son halógeno no se han descrito precedentemente en la literatura, y por lo tanto forman parte de este invento. Se los prepara halogenando 2-nitroimidazol o un 4(5)-alquilo inferior-2-nitroimidazol según las técnicas de halogenación que ya son de sí conocidas en la especialidad.
- 5.
10. Los ésteres de la fórmula I, o sea los compuestos de la fórmula I anterior en que B representa alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior sustituido, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior, pueden prepararse haciendo reaccionar 2-nitroimidazol, o el 2-nitroimidazol apropiadamente sustituido, con un compuesto de la fórmula
- 15.



20. donde  $R''$  es alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior sustituido,

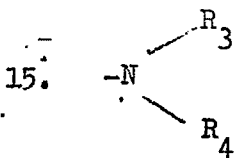
339419

halo-alquilo inferior o amino-alquilo inferior; y X es un grupo partiente tal como un halógeno, tosilo o mesilo, de preferencia halógeno, en especial cloro,

5. para formar los correspondientes ésteres de la fórmula I.

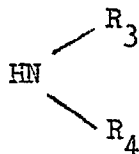
Los ácidos de la fórmula, o sea los compuestos de la fórmula I en que B representa hidroxilo, pueden prepararse hidrolizando uno de los ésteres de la fórmula I mencionados antes. La hidrólisis puede llevarse a cabo fácilmente

10. por tratamiento con cualquier base acuosa apropiada, por ejemplo, una base inorgánica como NaOH, o una base orgánica apropiada tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Los compuestos en que B representa el grupo



pueden prepararse a partir de los ésteres de la fórmula I por tratamiento con la amina apropiada, es decir, una amina monosustituída o disustituída de

20. la fórmula

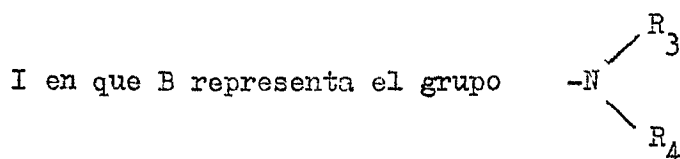




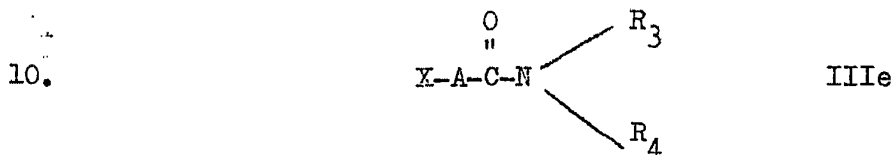
339419

donde  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que antes.

En alternativa, los compuestos de la fórmula



pueden prepararse haciendo reaccionar 2-nitroimidazol, o el 2-nitroimidazol apropiadamente substituido, con una acetamida de la fórmula



donde los símbolos X, A,  $R_3$ ,  $R_4$  y Z tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

15. La reacción del nitroimidazol con un compuesto de la fórmula IIIId o un compuesto de la fórmula IIIe se realiza preferentemente empleando una sal alcalinometálica de 2-nitroimidazol, la cual puede prepararse convenientemente disolviendo



339419

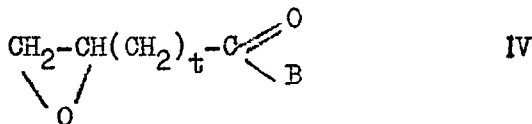
- el material de partida 2-nitroimidazólico en un alcóxido inferior de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico, etóxido potásico, etc.) Puede emplearse también un sal de base nitrogenosa de 2-nitroimidazol, por ejemplo una sal amónica del
5. 2-nitroimidazol de la fórmula II. Las reacciones se llevan a cabo apropiadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, alcoholes inferiores, como el metanol, el etanol, etc., disolventes hidrocarburos, como el tolueno, etc.) o, si se prefiere, puede efectuarse la reacción, particularmente en el caso de los compuestos de la fórmula IIIe, en un medio acuoso y también, si uno de los reactivos es un líquido, la reacción puede efectuarse en ausencia de todo disolvente. La reacción se lleva a cabo apropiadamente a temperatura elevada, preferentemente del orden de unos 90° a unos 160°. La reacción de un éster de la fórmula I con una amina para formar las amidas de la fórmula I se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, de preferencia un alcohol, como el metanol, el etanol, etc., aunque si el
  10. reactivo amínico es un líquido, se le puede emplear convenientemente como disolvente. La reacción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura ambiente, aunque pueden emplearse también temperaturas más altas o más bajas. En la práctica, la reacción se

339419



efectua generalmente a temperatura del orden de 0° aproximadamente a 50° aproximadamente.

5. Algunos de los compuestos de la fórmula I en que A representa una cadena polimétilénica de 2 a 6 átomos de carbono en la que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por hidroxilo, pueden prepararse también haciendo reaccionar el 2-nitroimidazol de partida con un compuesto de la fórmula



10. donde B tiene el mismo significado que se ha expuesto antes y t es 0 a 4.

15. La reacción se efectua preferentemente en presencia de una pequeña cantidad de un catalizador básico, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o empleando la sal sódica del 2-nitroimidazol de partida en un disolvente inerte tal como un alcohol (por ejemplo, etanol); o, si se desea, cuando el reactivo de la fórmula V es líquido, la reacción puede efectuarse en un exceso del reactivo de la fórmula V. La temperatura de reacción no es crítica, aunque se prefiere actuar a temperatura elevada, es decir,
20. entre más o menos la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; y, más preferiblemente, a temperatura entre unos 60° y 130°.



339419

Los compuestos de la fórmula I que tienen carácter básico pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido por reacción con sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, que se preparan a partir de ácidos aceptables farmacéuticamente, tales como los ácidos halohídricos, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y análogos, ácidos orgánicos como el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido tartárico, etc.

10. Los nuevos compuestos de la fórmula I y, cuando son asequibles, sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables resultan activos contra las bacterias, los fermentos patógenos y los protozoos y son útiles como germicidas, agentes antiprotozoarios y agentes para el tratamiento de las infecciones por fermentos patógenos. Más particularmente, los compuestos de la fórmula I son útiles en el
15. tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por los Trichomonas (por ejemplo, *T. vaginalis*, *T. foetus*, etc.), los Histomonas (por ejemplo, *H. malegradis*, etc.) y los Trypanosomas (por ejemplo, *T. cruzi*, *T. rhodesiense*, *T. cougolense*, etc.). Actividad particularmente interesante se ha descubierto en:

25. la N-bencil-2-nitro-1-imidazol-acetamida,  
la N-metil-5-(2-nitro-1-imidazol)-valeramida,  
la N-(2-aminoetil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida,  
la N-isopropil-4-(2-nitro-1-imidazol)-butiramida,  
la N-isobutil-3-(2-nitro-1-imidazol)-lactamida y  
la N-bencil-6-(2-nitro-1-imidazol)-caproamida.



339419

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido,

5. do, apto para administración enteral (por ejemplo, oral), percutánea o parenteral. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, gomas, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles,
10. jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), semilíquida (por ejemplo, de pomadas) o líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones).
15. Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, tales como agentes de conservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación,
20. otras sustancias de utilidad terapéutica.

La dosis típica interna por vía oral abarca de unos 20 a unos 200 mg por kg de peso corporal, con dosificación ajustada a la especie y a los requerimientos individuales.

25. Este invento se comprenderá más plenamente por medio de los ejemplos que siguen. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



339419

EJEMPLO 1

5. Se agitó una lochada de 10,0 g (54 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético en 50 cc de metanol absoluto y se añadieron 10,0 cc (10,0 g, 163 milimoles) de 2-aminoetanol-(etanolamina). El sólido se disolvió completamente al cabo de unos 10 minutos y pasados 15 minutos más empezó a formarse un nuevo sólido. Se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 18 horas y luego se la enfrió en el refrigerador durante 7 horas. Se filtró el sólido, se le lavó con 2 x 10 cc de MeOH absoluto y se secó. 10. Recristalizando el producto en 95 cc de etanol absoluto hirviente, se obtuvo N-(2-hidroxiethyl)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de agujas, de punto de fusión 162-163°. 15.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 314 \text{ milimicras}$ ,  $\epsilon = 7900$ .

EJEMPLO 2

20. Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante la noche una solución de 10,0 g (54 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 20 cc de bencilamina en 100 cc de metanol absoluto, con formación de cristales. Se refrigeró la mezcla durante varias horas y se recogieron los cristales, de punto de fusión 187,5-189,5°. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se recristalizó en 150 cc 25. de acetato de etilo el sólido obtenido, lo que dió producto adicional, de punto de fusión 187,5-189°. Recristalizando en 325 cc

339419



de etanol hirviente, se obtuvo, en forma de cristales, N-bencil-2-nitro-1-imidazol-acetamida, de punto de fusión 188,5-190°.

Lambda  $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$  = 313 milimicras, épsilon = 7600.

5. EJEMPLO 3

10. Se dejó reposar durante una noche a la temperatura ambiente una solución de 10,0 g (54 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 20 cc de 3-metoxipropilamina en 100 cc de metanol absoluto y luego se la evaporó bajo presión reducida hasta sequedad. El sólido resultante se recristalizó en 50 cc de acetato de etilo, lo que dió el producto en forma de cristales fundentes a 116-118,5° Recristalizando en 70 cc de acetato de etilo, la N-(3-metoxipropil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida fundió a 118-119°. Lambda  $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$  = 15. 313 milimicras, épsilon = 7500.

EJEMPLO 4

20. Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante una noche una solución de 10,0 g (54 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 20 cc de furfurilamina en 60 cc de metanol absoluto. Se sembró la solución y se la refrigeró durante varias horas. Los cristales, después de filtrados, lavados con metanol frío y secados, 25. fundieron a 178,5-180°. Recristalizando en 250 cc de etanol, se obtuvo N-furfuril-2-nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de cristales fundentes a 179-180°; lambda  $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$  = 312 milimi-



cras,  $\epsilon$ psilon = 7500. **339419**

E J E M P L O 5

5. Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 5.1/2 días una solución de 10,0 g (54 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético en 50 cc de morfolina. Se evaporó la solución bajo presión reducida (0,1 mm, baño a 50°) hasta obtener un aceite amarillo; se disolvió éste en 25 cc de acetato de etilo caliente y se refrigeró la
10. solución para obtener un producto cristalino. Recristalizando en 55 cc de etanol, se obtuvo 4-[2-(2-nitro-1-imidazolil)-acetil]morfolina, en forma de cristales fundentes a 113,5-115°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  = 315 milimicras,  $\epsilon$ psilon = 7500.

15.

E J E M P L O 6

20. Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 2.1/2 días una solución de 10,0 g (54 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético en 50 cc de piperidina. Se concentró bajo presión reducida la lechada de cristales resultante, hasta obtener un sólido oleoso; se disolvió éste en 30 cc de acetato de etilo caliente y se refrigeró la solución para obtener cristales de N-[2-(2-nitro-1-imidazolil)acetil]piperidina, fundentes a 102-103,5°. La recristalización por dos veces más en acetato de etilo dió el producto
25. con punto de fusión inalterado.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  = 313 milimicras,



339419

épsilon = 7500.

E J E M P L O 7

5. Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante una noche una solución de 5,00 g (27,0 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 10 cc de 2-clorobenzilamina en 50 cc de metanol y luego se la refrigeró para obtener cristales de N-(2-clorobencil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, fundentes a 206-208°. Recristalizando en etanol (carbón), se obtuvo el producto en forma de cristales fundentes a 208-209° (74%).  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 314$  milimicras, épsilon = 7500.
- 10.

E J E M P L O 8

15. Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 4 días una solución de 7,00 g (37,8 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético y 14 cc de 3-aminometilpiridina en 70 cc de metanol y se la refrigeró para obtener cristales fundentes a 189-192°. Recristalizando una vez en 400 cc de etanol (carbón) y una vez en 230 cc de agua, se obtuvo N-(3-piridilmetil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de cristales fundentes a 194-195,5°.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 256, 262, 268$  y 315 milimicras, épsilon = 4600, 4700, 3900 y 7600.
- 20.

25. E J E M P L O 9

Se dejó reposar a la temperatura ambiente durante

339419



2 días una solución de 8,00 g (43,2 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 16 cc de 2-aminometilpiridina en 70 cc de metanol. Se recogió el sólido cristalino que se depositó y, recristalizándolo en 55 cc de

5. agua destilada hirviente, se obtuvo N-(2-piridilmetil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de cristales fundentes a 162,5-163,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{PrOH}} = 254, 260, 267 \text{ y } 313$  milimicras;  $\epsilon = 5300, 5600, 4600 \text{ y } 7800$ .

10. EJEMPLO 10

15. A una lechada agitada de 5,10 g de 2-nitroimidazol sublimado, molido y tamizado, en 50 cc de dimetilformamida (DMF), se añadieron 9,95 cc de  $\text{NaOCH}_3$  4,44-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$  para obtener una solución rosada. La adición de una pizca de azomicina dió una solución amarilla, que se calentó a 150° y se dejó enfriar hasta 109°. Agitando, se añadieron 10 cc (alrededor de 10 g o 73 milimoles) de 4-clorobutirato de metilo. La temperatura bajó y no volvió a subir espontáneamente. Se agitó la mezcla hasta 120-130°C durante 30 minutos (el espectro ultravioleta a los 16 minutos indicaba que la reacción estaba casi terminada, pero no del todo), se enfrió la mezcla, se filtró el cloruro sódico y se evaporó el filtrado bajo presión reducida (0,3 mm, baño a 45°) hasta
20. obtener un aceite ambarino, Mientras tanto, se enfriaron en un
25. baño de hielo 25 cc de metanol anhidro y se hizo burbujear monometilamina anhidra hasta que el volumen fué de unos 50 a 60 cc.



339419

- Se enfrió esta solución hasta 15°, se le añadió el éster oleoso ambarino preparado tal como se ha expuesto antes, se agitó magnéticamente la solución resultante, a la temperatura ambiente y durante 3 horas, y luego se la dejó reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Dejando evaporar la solución en una cubeta baja se obtuvieron cristales húmedos, que, después de suspendidos en 25 cc de etanol, filtrados, lavados por dos veces con 5 cc de etanol y secados, fundieron a 119,5-121°. Recristalizando en 70 cc de etanol absoluto hirviente (carbón), se obtuvo N-metil-2-nitro-1-imidazol-butiramide, en forma de agujas, fundentes a 125-126°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 314$  milimicras,  $\epsilon = 6400$ .

E J E M P L O 11

15. A una lechada agitada de 5,10 g de 2-nitroimidazol sublimado, molido y tamizado, en 50 cc de dimetilformamida (DMF) se añadieron 10,0 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,44-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ , para obtener una solución rosada. La adición de una pizca de azomicina dió una solución amarilla, que se calentó a 150° y se dejó enfriar hasta 120°. Se añadieron, con agitación, 10 cc (alrededor de 12 g o 62 milimoles) de 5-bromovalerato de metilo. La temperatura descendió hasta 108° y luego subió espontáneamente hasta 114°. Se agitó la mezcla a 110-118° durante 20 minutos (el espectro ultravioleta de la mezcla reaccional indicó reacción completa), se eliminó la dimetilformamida bajo presión reducida y por último se calentó a 75°

339419<sup>28</sup>



(temperatura del baño) y 0,5 mm, para eliminar el exceso de éster. El aceite que quedó se sacudió con 50 cc de  $\text{CCl}_4$ , se filtró el bromuro sódico y se secó por succión. Evaporando bajo presión reducida, a 60° y 0,5 mm, el filtrado más las lavazas, se obtuvo un aceite ambarino.

Mientras tanto se enfriaron en un baño de hielo 25 cc de metanol absoluto y se hizo burbujear monometilamina anhidra hasta que el volumen fué de unos 50 cc. Se añadió a esta solución el éster oleoso cuya preparación se ha expuesto antes,

10. se agitó a la temperatura ambiente la solución resultante, durante 5 horas, y se la dejó reposar a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se la dejó evaporar en una cubeta baja, se disolvió en etanol absoluto el aceite que se formó, se dejó evaporar el etanol y se repitió esta operación hasta

15. obtener un sólido cristalino húmedo, que, después de filtrado, lavado con 4 cc de etanol absoluto y secado, fundió a 88-90°. Recristalizando primeramente en 20 cc de etanol absoluto y luego en 25 cc de benceno más 2 cc de etanol absoluto, se

20. obtuvo N-metil-2-nitro-1-imidazol-valeramida, en forma de cristales gruesos, fundentes a 94,5-96,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 313$  milimicras,  $\epsilon = 7900$ .

#### E J E M P L O 12

25. Se dejó reposar a la temperatura ambiente, durante 3 horas, una solución de 8,00 g (43,2 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético en 296 cc de



339419

- etilendiamina al 98-100%. Se evaporó la solución bajo presión reducida (bomba de aceite) hasta sequedad, se disolvió el sólido en 60 cc de metanol, se añadió 1 g de Norit A, se filtró y se evaporó el filtrado bajo presión reducida hasta obtener un sólido.
5. Recristalizando en 20 cc de etanol absoluto (con refrigeración durante 1 a 2 horas), se obtuvo un sólido fundente a 136-138° (en otra prueba, a 144,5-145,5°). (La base libre resultó inestable en el almacenamiento y fundió cada vez más bajo con la cristalización repetida). Se disolvió el producto en
10. 125 cc de etanol absoluto y se hizo burbujear en la solución ácido clorhídrico anhidro durante 30 minutos. Se recogió el sólido que se formó, se le lavó con etanol absoluto y se le secó a la temperatura ambiente. Recristalizando dos veces en unos volúmenes de etanol al 95%, se obtuvo N-(2-aminoetil)-2-
15. nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de un sólido fundente a 189-190° (desprendimiento de gas).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH}}$  0,1-n = 323 milimicras,  $\epsilon = 7900$ .

E J E M P L O 13

20. Se agitó magnéticamente a la temperatura ambiente una solución de 4,00 g (21,7 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 12 cc de beta-(3,4-dimetoxifenil)-etilamina en 35 cc de metanol absoluto, durante 1.1/4
25. horas. Al cabo de este tiempo se había formado una gran cantidad de sólido y se dejó la lechada en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. A continuación se enfrió la



339419

- lechada, se filtró la materia sólida, se la lavó con 25 cc. y luego con 10 cc de metanol absoluto y se la secó. Recristalizando en 350 cc de etanol absoluto hirviendo, se obtuvo N-3,4-dimetoxifenetil-2-nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de agujas
5. incoloras, fundentes a 150,5-151°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 282, 286$  y 313 milimicras,  $\epsilon = 6200, 6200, 7800$ .

E J E M P L O 14

10. A una solución parcial de 14,00 g (75,0 milimoles) de clorhidrato de o-nitrobencilamina en 120 cc de metanol se añadieron 15,1 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,52-n en metanol. Se filtró el precipitado de NaCl y se añadieron al filtrado 8,00 g (43,2 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético, que se disolvieron. Se dejó reposar la solución
15. a la temperatura ambiente durante 20 días y luego se refrigeró la mezcla y se recogieron los cristales, de punto de fusión 176-177°. Recristalizando en 200 cc de etanol absoluto, se obtuvo N-(2-nitrobencil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de cristales fundentes a 175,5-176,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 255$  y
20. 312 milimicras,  $\epsilon = 7800$  y 8500.

E J E M P L O 15

25. Se calentó a 152° una solución de 3,11 g (27,5 milimoles) de 2-nitroimidazol en 30 cc de dimetilformamida (DMF) más 6,9 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,52-n en metanol y luego se la enfrió



339419

- hasta 110°, se le añadieron 6,35 g (27,8 milimoles) de N-(o-nitrobencil)-cloroacetamida y se calentó la mezcla a 100-120° durante 30 minutos. El espectro ultravioleta de la solución reaccional indicó que la reacción había sido completa.
5. Se concentró la mezcla en vacío de bomba de aceite (baño a 60°) hasta obtener un aceite de color pardo oscuro, que se disolvió en 25 cc de etanol absoluto. Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante el final de semana y se obtuvieron cristales pardos, de punto de fusión 164-166°.
10. Recristalizando en etanol (carbón), se obtuvo N-(2-nitrobencil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, en forma de cristales fundentes a 166-168°. Una segunda recristalización en etanol dió cristales fundentes a 166,5-168,5°. El estudio del espectro infrarrojo demostró que los cristales fundentes 166,5-168,5° y los fundentes a 175,5-176,5° (Ejemplo 14 anterior) eran polimórficos.
- 15.

E J E M P L O 16

20. A una lechada agitada de 7,15 g (63 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado, molido y tamizado, en 100 cc de dimetilformamida (DMF) se añadieron 14,0 cc (62 milimoles) de NaOCH<sub>3</sub> 4,44-n en CH<sub>3</sub>OH; el color rosado transitorio viró otra vez al amarillo. Se calentó la mezcla a 151°, se la dejó enfriar hasta 115° y se le añadieron 12,8 g (64 milimoles) de p-anisidida cloroacética, de punto de fusión 120-121,5°. La temperatura descendió hasta 100° y luego subió espontáneamente hasta 101° mientras la solución <sup>se</sup>volvía
- 25.



339419

nebulosa. Se agitó la mezcla a 115-125° durante 20 minutos (el espectro ultravioleta indicó reacción completa), se la enfrió, se filtró la sal y se evaporó el filtrado (0,5 mm, baño a 48°) para obtener un sólido. Se molió el sólido en un mortero con unos 75 cc de etanol absoluto hasta que resultó una pasta lisa, se filtró ésta, se lavó la materia sólida por tres veces con 25 cc de etanol absoluto y se la secó. El producto desecado se pulverizó finamente y se recristalizó en 1250 cc de etanol absoluto hirviente (5 g de carbón), para obtener cristales vellosos de 2-nitro-1-imidazolaceto-p-anisidida, fundentes a 207-207,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 250, 300$  (inflexión) y 314 milimicras,  $\epsilon = 18200, 7200$  y 7700.

15. EJEMPLO 17

Se agitó magnéticamente a la temperatura ambiente una solución de 9,00 g (48,6 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 25 g de p-metoxibencilamina en 80 cc de metanol absoluto. Al cabo de 25 minutos se había formado una gran cantidad de sólido. Se dejó reposar la lechada durante 2 horas más a la temperatura ambiente y luego se la depositó en el refrigerador durante 1.1/2 horas. Se filtró el sólido, se le lavó dos veces con 20 cc de metanol absoluto y se le secó; punto de fusión, 210-213°. Recristalizando en 1500 cc de etanol absoluto hirviente, se obtuvo el producto en forma de agujas vellosas de N-(4-metoxibencil)-



# 339419

2-nitro-1-imidazol-acetamida, fundentes a 211-211,5°.  $\lambda_{max}$   $i_{PrOH}$  = 275, 282 y 312 milimicras,  $\epsilon$  = 4600, 5200 y 7800.

## EJEMPLO 18

5. Se agitó magnéticamente a la temperatura ambiente una solución de 8,00 g (43,2 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético más 17,84 g (129 milimoles) de 2-metil-4-amino-5-metilamino-pirimidina bruta, de punto de fusión 124-127°, en 100 cc de metanol absoluto, durante 24 horas, en cuyo tiempo se formó algo de sólido. Se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente por 5 días más (en total, 6 días), se filtró el sólido, se le lavó por tres veces con 25 cc de metanol absoluto (la mayor parte del color ambarino pasó al filtrado y las lavazas) y se secó; punto de fusión 15. 284°, con descomposición. Se disolvió este producto en 2800 cc de agua destilada hirviente, se añadieron 6,0 g de Norit "A", se hirvió la solución, se la filtró y se la lavó con carbón. Refrigerando el filtrado durante una noche, se obtuvo N-(2-metil-4-amino-5-pirimidinilmetil)-2-nitro-1-imida 20. zol-acetamida, en forma de agujas finas incoloras, fundentes a 299-300°, con descomposición (tomados rápidamente desde 270°).  $\lambda_{max}$   $i_{PrOH}$  = 235, 280 y 315 milimicras;  $\epsilon$  = 12800, 8000 y 7700.

25.

## EJEMPLO 19

Se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días



339419

una mezcla de 14,70 g (111 milimoles) de sulfato de 2-aminoimi-  
dazol finamente pulverizado, 10,00 g (54,0 milimoles) de  
éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético, 250 cc de  
metanol absoluto y 23,5 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,44-n en metanol. Se  
5. filtró el sólido presente, se le lavó con metanol absoluto  
y se le secó. Luego se suspendió el sólido en 75 cc de agua  
destilada, a la temperatura ambiente, se filtró y se lavó con  
agua. El sólido insoluble, húmedo, se hirvió con 175 cc de  
agua destilada (carbón) y se filtró en caliente. Del filtrado  
10. amarillo se obtuvieron, después de refrigeración durante la  
noche, agujas amarillas finas de N-(2-imidazolil)-2-nitro-1-  
imidazol-acetamida, de punto de fusión 238-239°, con descompo-  
sición (a partir de la temperatura ambiente), o de punto de  
fusión 241-242°, con descomposición (rápidamente a partir de  
15. 200°).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 255$  y 315 milimicras;  $\epsilon = 13000$  y  
7400.

E J E M P L O 20

20. Se sometió a reflujo y agitación una mezcla de  
10,0 g (88,5 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado, pulve-  
rizado y tamizado, 1,00 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro, 100 cc de  
etanol absoluto y 20,78 g (19,00 cc, 179 milimoles) de glici-  
dato de etilo, de densidad 1,093 y punto de ebullición 77-79°  
a 34 mm, hasta que el espectro ultravioleta de la mezcla  
25. reaccional en base 0,1-n dió un máximo en 327 milimicras y  
ninguna inflexión alrededor de 375 milimicras (azomicina sin



339419

reaccionar). Esto requirió unos 40 minutos. Al cabo de este tiempo la azomicina quedó disuelta por completo y la solución, al principio amarilla, se había vuelto ambarina. Se filtró la solución caliente y se refrigeró el filtrado durante

5. unas 2 horas, para obtener un sólido que, después de recristalización en 300 cc de etanol absoluto hirviente (3,6 g de Norit A, dió agujas de éster etílico de ácido 2-nitro-1-imidazol-láctico, de color amarillo pálido y punto de fusión 147-148,5°.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 315$  milimicras;  $\epsilon = 7.100$ .

10.

E J E M P L O 21

Se saturaron con amoníaco gaseoso, a 0°, 200 cc de etanol absoluto, se añadieron 30 g (0,20 moles) de p-nitrobenzonitrilo y se hidrogenó la mezcla utilizando catalizador de níquel Raney y 1200 libras de hidrógeno. Se absorbieron exotérmicamente 3 moles de hidrógeno, haciendo que la temperatura subiera hasta 61°, y luego se calentó la mezcla a 80-90° y se absorbieron 2 moles más de hidrógeno. Se enfrió la mezcla, se separó el catalizador y se evaporó el filtrado de color amarillo claro (vacío de aspirador de agua), para obtener un aceite amarillo, cuyo espectro infrarrojo era compatible con la p-aminobencilamina y que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

15.

20.

25.

Se agitó a la temperatura ambiente, durante 2 horas, una solución de 5,10 g (27,5 milimoles) de éster metílico de ácido 2-nitro-1-imidazolacético y 10,0 cc (10,9 g, 89,0 mili-



339419

- moles) de p-aminobencilamina (densidad, 1,09; preparada tal como se ha expuesto antes) en 50 cc de metanol absoluto, se la dejó reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se la refrigeró. Se recogieron las agujas de color ámbar claro que se formaron, se lavaron con etanol y se secaron, lo que dió N-(4-aminobencil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, fundente a 204-207°, con descomposición. Se pulverizó finamente el producto y se le recristalizó en 1500 cc de etanol hirviente (4 a 5 g de Norit A), para obtener agujas fundentes a 208-209°. Recristalizando de nuevo en etanol, el punto de fusión se mantuvo invariable.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 240$  y 308 milimicras;  $\epsilon = 14900$  y 7600.
5. claro que se formaron, se lavaron con etanol y se secaron, lo que dió N-(4-aminobencil)-2-nitro-1-imidazol-acetamida, fundente a 204-207°, con descomposición. Se pulverizó finamente el producto y se le recristalizó en 1500 cc de etanol hirviente (4 a 5 g de Norit A), para obtener agujas fundentes a 208-209°. Recristalizando de nuevo en etanol, el punto de fusión se mantuvo invariable.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 240$  y 308 milimicras;  $\epsilon = 14900$  y 7600.
10. talizando de nuevo en etanol, el punto de fusión se mantuvo invariable.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 240$  y 308 milimicras;  $\epsilon = 14900$  y 7600.

E J E M P L O 22

15. Se suspendió en 30 cc de metanol absoluto éster etílico de ácido 2-nitro-1-imidazol-láctico (1,41 g, 6,15 milimoles) y, mientras se agitaba, se añadieron 16 cc de isopropilamina, tras lo cual el sólido se disolvió. Se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 17 horas, se separó por filtración todo el sólido insoluble (el espectro infrarrojo indicó que se trataba de un éster y no de una amida) y se dejó evaporar el filtrado para obtener una goma junto con un sólido. Se añadieron porciones de etanol absoluto, se dejó evaporar hasta que ya no fué perceptible el olor de amina, se suspendió el sólido pegajoso resultante en 3 a 4 cc de etanol absoluto, se filtró, se lavó tres veces con 1 cc de etanol y se secó. Recristalizando en 20 cc de etanol absoluto hirviente, se
20. que se trataba de un éster y no de una amida) y se dejó evaporar el filtrado para obtener una goma junto con un sólido. Se añadieron porciones de etanol absoluto, se dejó evaporar hasta que ya no fué perceptible el olor de amina, se suspendió el sólido pegajoso resultante en 3 a 4 cc de etanol absoluto, se filtró, se lavó tres veces con 1 cc de etanol y se secó.
25. Recristalizando en 20 cc de etanol absoluto hirviente, se



339419

obtuvo N-isopropil-3-(2-nitro-1-imidazolil)-lactamida, en forma de un sólido fundente a 152,5-153°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 311$  milimicras;  $\epsilon = 6500$ .

5. E J E M P L O 23

10. A una lechada de 15,20 g (134 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado en 150 cc de N,N-dimetilformamida, se añadieron 30,4 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,44-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . La solución se volvió roja y se la hizo virar al amarillo por adición de una pizca de 2-nitroimidazol. Se calentó la mezcla a 150° con agitación, se la dejó enfriar hasta 126° y se añadieron 30 cc de 4-clorobutirato de metilo. Se agitó la mezcla a 120-130° durante 30 minutos, se la enfrió hasta 15°, se filtró el cloruro sódico y se lavó con dimetilformamida. El filtrado de la  
15. sal se evaporó bajo presión reducida (0,8 mm, baño a 50°) hasta obtener un aceite ambarino, que dió el éster metílico de ácido 4-(2-nitro-1-imidazol)-butírico, el cual se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

20. Se enfrió en un baño de hielo metanol absoluto (20 cc) y se hizo burbujear en él dimetilamina anhidra hasta que el volumen hubo llegado casi a 50 cc. Se añadieron a esta solución 3,0 cc (3,9 g) de éster metílico de ácido 4-(2-nitro-1-imidazol)-butírico, obtenido tal como se ha expuesto antes,  
25. y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante 69 horas. Se dejó evaporar la solución hasta obtener un aceite junto con cristales, se añadieron porciones de etanol



339419

absoluto y se dejó evaporar hasta que hubo desaparecido el olor de amina. Se filtró la lechada final de cristales en unos 5 cc de etanol y se lavaron los cristales con 2 cc de etanol por dos veces. El producto, cristalizado en 10 cc de etanol absoluto hirviendo (0,1 g de Norit A), dió cristales incoloros de N,N-dimetil-4-(2-nitro-1-imidazol)-butiramida, fundentes a 88-89°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 314$  milimicras,  $\epsilon = 7700$ .

10. E J E M P L O 24

Se enfrió hasta -12° una solución de 21 g (0,525 moles) de NaOH en 150 cc de agua destilada, se añadieron 84 cc de dimetilamina acuosa al 25%, se enfrió toda la solución hasta -12° y se añadieron a gotas y agitando 52,4 g (0,371 moles) de cloruro de 4-clorobutirilo, en un período de 17 minutos y mientras se mantenía la temperatura de la reacción en la escala de -12° a -3°. Se agitó la mezcla reaccional a temperatura de -12° a -5° durante 45 minutos y se ajustó el pH a 6 con 8,5 cc de ácido acético glacial. Se saturó la solución con cloruro sódico (alrededor de 55 a 60 g) y se extrajo la combinación de aceite y agua con 450 cc de CHCl<sub>3</sub> y luego con 250 cc de CHCl<sub>3</sub>. Se combinaron los extractos de CHCl<sub>3</sub>, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró el MgSO<sub>4</sub> y se concentró el filtrado bajo presión reducida (0,25 mm, baño a 52°) hasta obtener un aceite de color amarillo intenso. La



339419

N,N-dimetil-4-clorobutiramida así obtenida se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

- A una lechada de 15,20 g (134 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado en 150 cc de N,N-dimetilformamida, se añadieron 29,3 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,56-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . La solución se volvió rosa y se la hizo virar al amarillo por adición de una pizca de 2-nitroimidazol. Se agitó la solución mientras se la calentaba a  $152^\circ\text{C}$  y, luego de dejarla enfriar hasta  $131^\circ\text{C}$ , se le añadieron 20,0 cc (21,8 g, 146 milimoles) de
10. N,N-dimetil-4-clorobutiramida, de densidad 1,09, preparada como antes. La temperatura descendió hasta  $121^\circ$  y luego subió espontáneamente hasta  $138^\circ$  y se formó un precipitado. Se agitó la lechada a  $120-125^\circ$  durante 40 minutos y luego se la enfrió hasta  $15^\circ$ . Se filtró el cloruro sódico, se lavó y
15. se evaporó el filtrado bajo presión reducida (0,25 mm, baño de  $54^\circ$ ), lo que dió un sólido que se suspendió, todavía caliente, en 35 cc de etanol absoluto, con lo que se eliminó el color, y se refrigeró el conjunto. Se filtró el sólido, se le lavó por dos veces con 15 cc de etanol y se le secó. Re-
20. cristalizando en 200 cc de etanol hirviente (3 g de Norit A), se obtuvieron cristales de color amarillo pálido de N,N-dimetil-4-(2-nitro-1-imidazol)-butiramida, fundente a  $86-87,5^\circ$  y que tiene un espectro infrarrojo en  $\text{CHCl}_3$  idéntico al del material preparado según el Ejemplo 23 anterior.
- 25.

E J E M P L O 25

Se refrigeró hasta congelación incipiente una



339419

solución de 20,0 g (0,500 moles) de NaOH en 200 cc de agua destilada, se le añadieron 35 cc (24 g, 0,41 moles) de isopropilamina de densidad 0,69, y se enfrió la solución hasta -10°C. Agitando, se instilaron 52,5 g (0,372 moles) de

5. cloruro de 4-clorobutirilo, en un período de 17 minutos y mientras se mantenía la temperatura en la escala de -10° a +1°. Se formó un precipitado. Después de agitar brevemente la lechada, se ajustó el pH a 6 por adición de 4,3 cc de ácido acético glacial, se refrigeró la lechada, se filtró el sólido, se
10. le lavó cuatro veces con 25 cc de agua destilada fría y se le secó. La N-isopropil-4-clorobutiramida de punto de fusión 52-54° así obtenida se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

- A una lechada de 10,1 g (89,2 milimoles) de 2-nitro-
15. imidazol sublimado en 100 cc de N,N-dimetilformamida, se añadieron 20,4 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,34-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . El color rosa volvió a virar al amarillo en cuanto se hubieron disuelto los últimos restos del 2-nitroimidazol. Agitando, se calentó la solución hasta 151°C, se la dejó enfriar hasta 121° y se le
20. añadieron 16,0 g (98,0 milimoles) de N-isopropil-4-clorobutiramida. Se agitó la mezcla a 120-130° durante 30 minutos (en este momento, el espectro de absorción ultravioleta en solución 0,1-n de NaOH indicó que no había 2-nitroimidazol sin reaccionar) y luego se la enfrió hasta 20°. Se filtró el
25. cloruro sódico y se lavó con dimetilformamida. Se concentró el filtrado bajo presión reducida (0,1 mm, baño a 55°) hasta obtener un aceite, que cristalizó con el enfriamiento. Recris-



# 339419

talizando este sólido en 30 cc de etanol absoluto caliente, se obtuvieron cristales de N-isopropil-4-(2-nitro-1-imidazol)-butiramida, fundentes a 99-103°. La recrystalización en 40 cc de etanol caliente (Norit A) dió cristales fundentes a 103-103,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 313$  milimicras,  $\epsilon = 7800$ .

## E J E M P L O 26

10. A una lechada de 15,00 g (132,6 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado en 150 cc de N,N-dimetilformamida, se añadieron 30,6 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,34-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . La solución se volvió rosada y se hizo virar al amarillo por adición de una pizca de 2-nitroimidazol. Se calentó la solución a 152°, agitándola, se la dejó enfriar hasta 110° y se le añadieron 30 g (153 milimoles) de 5-bromovalerato de metilo. La 15. temperatura descendió hasta 102° y subió espontáneamente hasta 110°. Se agitó la mezcla a 100-120° durante 30 minutos, se la evaporó bajo presión reducida (0,5 mm, baño a 75°) hasta obtener un aceite, se sacudió éste con 150 cc de  $\text{CHCl}_3 : \text{CCl}_4$  1:1 (vol/vol), se filtró el bromuro sódico y se lavó. Volviendo 20. a evaporar el filtrado bajo presión reducida (0,5 mm, baño a 75°) se obtuvo un aceite pardo oscuro. Se destiló éste (en vacío) y se obtuvo una fracción principal de punto de ebullición 158-159° a 0,1 mm. El destilado contenía un poco de 2-nitroimidazol, que se eliminó disolviendo el destilado en 25.  $\text{CHCl}_3$  y extrayendo con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . Evaporando la capa desecada de  $\text{CHCl}_3$ , se obtuvo éster metílico de ácido



339419

5-(2-nitro-1-imidazol)-valérico, en forma de un aceite amarilllo.

5. Se enfrió metanol absoluto (20 cc) en un baño de hielo y se hizo burbujear dimetilamida anhidra hasta que el volumen fué de 50 cc aproximadamente. A esta solución se añadieron 5,0 g (22 milimoles) de éster metílico de ácido 5-(2-nitro-1-imidazol)-valérico y se dejó la solución en reposo a la temperatura ambiente por 11 días (hasta que no quedó cantidad apreciable del material de partida según comprobación con TLC). Evaporando la solución, se obtuvo un sólido que, recristalizado en 15 cc de acetato de etilo (Norit A), dió un sólido fundente a 83-85°. Recristalizando dos veces en 25 volúmenes de CCl<sub>4</sub>, se obtuvieron cristales de N,N-dimetil-5-(2-nitro-1-imidazol)-valoramida, fundentes a 85,5-87°C.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 313 \text{ milimicras}$ ,  $\epsilon = 7800$ .

E J E M P L O 27

20. Se enfrió en un baño de hielo metanol absoluto (25 cc) y se hizo burbujear dimetilamina anhidra hasta que el volumen de la solución fué de unos 55 cc. Luego se añadieron 1,40 g (61,1 milimoles) de éster etílico de ácido 2-nitro-1-imidazol-láctico y se agitó hasta disolución. Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante 17 horas y luego se la evaporó, con lo que se obtuvo una goma, 25. que fué triturada con 5 cc de etanol/benceno 1:1 (vol/vol). Se filtró el sólido formado y se le lavó con etanol. Recris-



# 339419

talizando en 20 cc de etanol hirviente (Norit A), se obtuvieron cristales de N,N-dimetil-3-(2-nitro-1-imidazolil)-lactamida, de color amarillo pálido y fundentes a 130-131,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 318$  milimicras,  $\epsilon = 7200$ .

5.

## E J E M P L O 28

10.

Se enfrió hasta congelación una solución de 20,0 g (0,500 moles) de NaOH en 200 cc de agua destilada, se añadieron 43 cc (42 g, 0,392 moles) de bencilamina (densidad, 0,98), se enfrió la solución hasta -10° y se añadieron a gotas y agitando 48,0 g (0,340 moles) de cloruro de 4-clorobutirilo, en un período de 14 minutos y mientras se mantenía la temperatura de la reacción en la escala de -10° a 0°. Se formó un precipitado blanco. A continuación se agitó la lechada en frío por 5 minutos más y se ajustó el pH a 6 por adición de 10,0 cc de ácido acético glacial. Se refrigeró la lechada brevemente, se filtró el sólido, se le lavó cuatro veces con 25 cc de agua destilada fría y se lo secó. La N-bencil-4-clorobutiramida así obtenida fundió a 66-67,5° y se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

15.

20.

25.

A una lechada de 10,1 g (89,2 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado en 100 cc de N,N-dimetilformamida, se añadieron 20,4 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,34-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . El color rosado volvió a virar al amarillo cuando se hubieron disuelto los últimos restos del 2-nitroimidazol. Se calentó la solución a 151° y agitando, se la dejó enfriar hasta 130° y se



339419

- Le añadieron 20,0 g (95 milimoles) de N-bencil-4-clorobutiramida. Se agitó la mezcla a 120-128° durante 30 minutos, se la enfrió hasta 20°, se filtró el cloruro sódico y se lavó con dimetilformamida. Evaporando el filtrado bajo presión reducida
5. (0,1 mm, baño a 55°), se obtuvo un aceite ambarino. Se disolvió este aceite en 100 cc de etanol y se dejó evaporar despacio la solución en una cubeta plana. El sólido de color pardo que se formó se molió en un mortero con 30 cc de etanol, se filtró, se lavó por dos veces con 10 cc de etanol (con lo que la mayor
10. parte del color pasó al etanol) y se secó. Se volvió a disolver en 60 cc de etanol hirviendo con adición de unos 3 g de Norit A, se hirvió la solución y se la filtró en caliente. Refrigerando el filtrado amarillo, se obtuvo un sólido casi incoloro, constituido por N-bencil-4-(2-nitro-1-imidazol)-buti-
15. ramida y fundente a 89,5-90°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 313$  milimicras,  $\epsilon = 7600$ .

E J E M P L O 29

20. A una solución agitada de 27 cc de metanol absoluto más 5,0 cc de bencilamina se añadieron 1,40 g (61,1 milimoles) de éster etílico de ácido 2-nitro-1-imidazol-láctico, que se disolvió pronto. Se agitó la solución durante la noche a la temperatura ambiente y se la dejó evaporar, lo que
25. dió un sólido húmedo. Después de recristalización en 20 cc de etanol hirviendo y de tres días de reposo en un refrigerador, se obtuvo un sólido de color amarillo claro. Recristali-



339419

zando en 25 cc de etanol hirviente (Norit A), se obtuvieron agujas de N-bencil-3-(2-nitro-1-imidazolil)-lactamida, fundentes a 151-151,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}}$  = 312 milimicras,  $\epsilon = 6500$ .

5.

E J E M P L O 30

10.

Se sometió a reflujo durante 10 horas una mezcla de 300 g de 6-bromo-capronitrilo más 1200 cc de HBr acuoso al 48 %. Se extrajo tres veces con 2 litros de éter la mezcla de fase acuosa, aceite y sólido, se combinaron los extractos etéreos, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporan hasta obtener un aceite. Destilando el aceite se obtuvo (después de un destilado previo) una fracción principal, de punto de ebullición 106-127° (0,5-1,0 mm), que cristalizó. Si se desea, este material puede recristalizarse a partir de un peso igual de éter de petróleo, para obtener cristales de ácido 6-bromocaproico, fundentes a 34-35°.

15.

20.

Se sometió a reflujo durante una hora una mezcla de 40 g de ácido 6-bromocaproico más 60 cc de cloruro de tionilo y, después de eliminar bajo presión reducida (10 mm, baño a 40°) el exceso de cloruro de tionilo, se obtuvo cloruro de 6-bromocaproílo, en forma de un aceite amarillo, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

25.

Se enfrió hasta 10°C una solución de 2,87 g (7,13 milimoles) de NaOH en 27 cc de agua destilada, se le añadieron 5,25 cc (3,64 g, 61,6 milimoles) de isopropilamina (densidad,



# 339419

- 0,694) y se enfrió la solución hasta 5°. Agitando, se añadió a gotas el cloruro de 6-bromocaproilo preparado según se ha expuesto antes a partir de 10 g de ácido 6-bromocaproico, a gotas y manteniendo la temperatura de la reacción entre -5° y
5. +5°, con lo que se formó un precipitado. El pH al final de la reacción era de 6. Se refrigeró la lechada durante 15 minutos, se filtró el sólido, se le lavó con agua destilada y se le secó. La N-isopropil-6-bromocaproamida se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.
10. Se disolvió en 5,74 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,34-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$  2-nitroimidazol sublimado (2,82 g, 24,9 milimoles). La adición de una pizca de 2-nitroimidazol hizo virar el color de la solución del rosado al amarillo. Se añadió N,N-dimetilformamida (25 cc), se calentó la solución a 152°, se la enfrió hasta
15. 100° y se le añadieron 5,90 g (25,1 milimoles) de N-isopropil-6-bromocaproamida. Se agitó la mezcla a 100-110° durante 30 minutos, se la evaporó bajo presión reducida (0,3 mm, baño a 60°) hasta obtener un aceite con materia sólida, se suspendió el residuo en una mezcla de acetona y  $\text{CHCl}_3$ , se filtró el
20. bromuro sódico y se evaporó bajo presión reducida el filtrado, hasta obtener un aceite, que cristalizó. Se trituroó el sólido con 10 cc de agua destilada, se filtró y se secó. El sólido desecado se disolvió en 50 cc de acetato de etilo, se filtró la solución para eliminar una ligera cantidad de material
25. insoluble y se separó el acetato de etilo. El sólido resultante, recristalizado en 150 cc de agua destilada (1 g de Norit A),



339419

dió cristales de N-isopropil-6-(2-nitro-1-imidazol)-caproamida, fundentes a 87-88°.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 314$  milimicras,  $\epsilon = 8.000$ .

5. E J E M P L O 31

10. Se enfrió en un baño de hielo metanol absoluto (25 cc) y se hizo burbujear monometilamina anhidra hasta que el volumen total fué de unos 60 cc. Agitando, se añadieron 1,40 g (61,1 milimoles) de éster etílico de ácido 3-(2-nitro-1-imidazol)-láctico, que se disolvió fácilmente. Se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 19 horas y luego se la dejó evaporar. El aceite que quedó se disolvió en unos 10 cc de etanol absoluto y luego se dejó evaporar el etanol.
15. Se repitió varias veces el procedimiento de disolución hasta que se hubo obtenido un sólido. Se suspendió este sólido en 5 cc de etanol absoluto, se filtró, se lavó con 2 cc de etanol y se secó. La recristalización del producto seco una vez en 5 cc de etanol absoluto y una segunda vez en 4 cc de etanol dió cristales rechonchos de N-metil-3-(2-nitro-1-imidazolil)-lactamida, fundentes a 129-132°.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 312$  milimicras,  $\epsilon = 4400$ .

E J E M P L O 32

25. Se enfrió hasta 0° una solución de 2,39 g (59,7 milimoles) de hidróxido sódico en 20 cc de agua destilada,

339419



- se añadieron 5,8 g de una solución acuosa al 40% de metilamina (contenido de metilamina, 2,32 g o 74,9 milimoles) y se enfrió el conjunto hasta  $-5^{\circ}$ . Agitando, se añadió a gotas el cloruro de 6-bromocaproilo preparado a base de 7,27 g
5. (37,3 milimoles) de ácido 6-bromocaproico (obtenido tal como se ha descrito antes), mientras se mantenía la temperatura entre  $-5^{\circ}$  y  $+5^{\circ}$ . Se formó un sólido. A continuación se enfrió la lechada durante 15 minutos y se ajustó el pH a 6 con ácido acético glacial. Dado que el sólido fundía por debajo de la
10. temperatura ambiente, se extrajo la mezcla cuatro veces con 75 cc de  $\text{CHCl}_3$ . Se combinaron los extractos de  $\text{CHCl}_3$ , se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida hasta obtener un aceite. La N-metil-6-bromocaproamida se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.
- 15.

- Se disolvió 2-nitroimidazol sublimado (3,60 g, 31,8 milimoles) en 7,34 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,34-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Se añadieron 30 cc de N,N-dimetilformamida, se calentó la mezcla a  $153^{\circ}$ , se la enfrió luego hasta  $110^{\circ}$  y se le añadieron 7,93 g
20. (37,3 milimoles) de N-metil-6-bromocaproamida. Se agitó la mezcla a  $100-115^{\circ}$  durante 1 hora. Se concentró la solución bajo presión reducida (0,3 mm, baño a  $60^{\circ}$ ) hasta obtener un aceite con materia sólida, se añadió acetona (50 cc), se separó por filtración el bromuro sódico y se evaporó el filtrado bajo
25. presión reducida (0,3 mm, baño a  $60^{\circ}$ ) hasta obtener un aceite. Se recrystalizó este aceite en 30 cc de acetato de etilo hir-



# 339419

- viente (1 g de Norit A) y se obtuvo el producto en forma de un sólido fundente a 87,5-92°. El producto, cristalizado dos veces en 2 partes de agua destilada hirviente, dió cristales fundentes a 95-97,5°. Recristalizando en 3 partes de etanol absoluto, se obtuvieron cristales de N-metil-6-(2-nitro-1-imidazol)-caproamida, fundentes a 95-97°.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 313$  milimicras,  $\epsilon = 7900$ .

## E J E M P L O 33

10. A una solución de 3,6 g de éster metílico de ácido 4-(2-nitro-1-imidazol)-butírico bruto (preparado tal como se ha descrito antes) en 20 cc de metanol absoluto se añadieron 10 cc de butilamina y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente por 17 días. La cromatografía de capa delgada
15. indicó que no quedaba material de partida. Se dejó evaporar la solución en una cubeta plana y se obtuvo un aceite con cristales. A la mezcla de aceite y cristales se añadieron porciones de 20 cc de etanol, que se dejaron evaporar despacio hasta que no quedó olor de amina. El sólido resultante
20. se molió con 2 a 3 cc de etanol absoluto, en un mortero, se filtró, se lavó con 1 cc de etanol y se secó. Recristalizando en 3 cc de etanol absoluto hirviente y enfriando en un refrigerador, se obtuvieron cristales de N-isobutil-4(2-nitro-
25. -1-imidazol)-butiramida, fundentes a 79,5-81,5°.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 313$  milimicras,  $\epsilon = 8100$ .



339419

E J E M P L O 34

5. Se enfrió hasta congelación una solución de 14,5 g (0,362 moles) de NaOH en 160 cc de agua destilada, se añadieron 25 cc (17,2 g, 0,292 moles) de isopropilamina (densidad, 0,690) y se enfrió la solución hasta  $-12^{\circ}\text{C}$ . Agitando, se añadieron a gotas 40,3 g (0,260 moles) de cloruro de 5-clorovalerilo, en un período de 17 minutos y mientras se mantenía la temperatura de la reacción entre  $-12^{\circ}$  y  $-5^{\circ}$ . Se agitó la mezcla a temperatura de  $-8^{\circ}$  a  $-3^{\circ}$  por 30 minutos más y se ajustó el pH a 6 con 6,7 cc de ácido acético glacial. El sólido que se formó fundía por debajo de la temperatura ambiente, de manera que se extrajo la mezcla con 500 cc y, por dos veces, con 100 cc de  $\text{CHCl}_3$ . Se combinaron los extractos de  $\text{CHCl}_3$ , se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se evaporó el filtrado bajo presión reducida (0,2 mm, baño a  $59^{\circ}$ ) hasta obtener un aceite de color pajizo pálido. La N-isopropil-5-clorovaleramida así obtenida se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

20. A una lechada de 15,2 g (134 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado en 150 cc de N,N-dimetilformamida, se añadieron 29,3 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,56-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . El sólido se disolvió, y el color rosado se hizo virar otra vez al amarillo por adición de una pizca de 2-nitroimidazol. Agitando, se calentó la solución a  $152^{\circ}$ , se la dejó enfriar hasta  $130^{\circ}$  y se le añadieron 26,0 g (25,0 cc, 146 milimoles) de N-isopropil-5-clorovaleramida (densidad, 1,04; preparada tal como se



# 339419

- ha descrito antes). Se agitó la mezcla a 125-136° durante 30 minutos, transcurrido cuyo tiempo el espectro ultravioleta en solución 0,1-n de NaOH no manifestó ninguna huella de 2-nitroimidazol sin reaccionar. Se refrigeró la mezcla hasta
5. 13°, se filtró el cloruro sódico y se lavó con dimetilformamida. El filtrado y las lavazas se evaporaron bajo presión reducida (0,15 mm, baño a 58°) hasta obtener un aceite. Se disolvió este aceite en 35 cc de etanol absoluto y se dejó evaporar la solución en una cubeta plana, para obtener cristales. Se
10. molieron los cristales en un mortero con 10 cc de etanol absoluto, se filtraron, se lavaron con 3 a 4 cc de etanol y se secaron. El producto desecado se disolvió en 45 cc de  $\text{CHCl}_3$  y se filtró para separar alrededor de 0,2 g de material insoluble. Dejando evaporar la solución y recristalizando
15. el sólido en 22 cc de etanol absoluto (enfriado en el refrigerador), se obtuvieron cristales de N-isopropil-5-(2-nitro-1-imidazol)-valeramida, fundentes a 82-83°. Recristalizando en  $\text{CHCl}_3:\text{CCl}_4$  1:2 (vol/vol), se obtuvo el producto en forma de agujas vellosas incoloras, fundentes a 83-83,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 313$  milimicras,  $\epsilon = 8400$ .
- 20.

## E J E M P L O 35

- Se enfrió hasta -5° una solución de 6,63 g (0,166 milimoles) de NaOH en 22 cc de agua destilada, se le añadieron
25. 37 g de solución acuosa al 25% de dimetilamina (9,25 g, 0,205 moles de dimetilamina) y se la enfrió hasta 0°. Agitando,



339419

se añadió a gotas el cloruro de 6-bromocaproilo bruto preparado a base de 20 g (102 milimoles) de ácido 6-bromocaproico (obtenido tal como se ha descrito antes), mientras se mantenía la temperatura entre 0° y 5°. Luego se dejó reposar la

5. mezcla en frío por 15 minutos más, se ajustó el pH a 6 con ácido acético glacial y se añadieron 10 g de cloruro sódico. Se extrajo la mezcla cuatro veces con 75 cc de  $\text{CHCl}_3$ , se combinaron los extractos de  $\text{CHCl}_3$ , se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró en vacío hasta un aceite

10. amarillo (0,3 mm, baño a 50°). La N,N-dimetil-6-bromocaproamida así obtenida se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

A una solución de 10,0 g (88,4 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado en 19,5 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,56-n en metanol

15. se añadió 2-nitroimidazol sólido en cantidad suficiente para hacer virar el color de la solución del rosado al amarillo. Se agregó dimetilformamida (100 cc), se calentó la solución a 152° y se la dejó enfriar hasta 100°. Luego se añadieron 21,6 g (96,4 milimoles) de N,N-dimetil-6-bromocaproamida pre-

20. parada tal como se ha expuesto antes. Se calentó la mezcla a 100-120° durante 45 minutos (el espectro ultravioleta en solución 0,1-n de NaOH indicó la ausencia de 2-nitroimidazol sin reaccionar). Se evaporó la mezcla bajo presión reducida (0,3 mm, baño a 60°) hasta obtener un aceite con materia sólida.

25. Se suspendió el residuo en una mezcla de  $\text{CHCl}_3$  y acetona y se filtró el bromuro sódico. Se evaporó el filtrado bajo presión



339419

- reducida (0,3 mm, baño a 60°), hasta obtener un aceite, que cristalizó con la refrigeración durante la noche. Recristalizando este sólido en 25 cc de etanol absoluto hirviente (2 g de Norit A), se obtuvieron cristales de N,N-dimetil-6-(2-nitro-1-imidazol)-caproamida, fundentes a 73,5-75,5°. La recristalización del producto en etanol dió cristales fundentes a 73,5-75,5°.  $\text{Lambda}_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 314 \text{ milimicras}$ ,  $\epsilon = 7900$ .
- 5.

E J E M P L O 36

10.

Se enfrió hasta 0° una solución de 5,80 g (144 milimoles) de NaOH en 50 cc de agua destilada, se añadieron 12,10 g (113 milimoles) de bencilamina y se enfrió la solución hasta 0°. Con agitación enérgica, se agregó a gotas el cloruro de 6-bromocaproilo preparado a base de 20 g

15.

(102 milimoles) de ácido 6-bromocaproico (obtenido tal como se ha descrito antes), mientras se mantenía la temperatura entre 0° y 5°. Se enfrió la mezcla durante 15 minutos más, se filtró la materia sólida, se lavó con agua destilada y se secó. El producto desecado se recristalizó disolviéndolo en 100 cc de éter y dejando que la solución se evaporase hasta volumen reducido. Se obtuvo así N-bencil-6-bromocaproamida cristalina, fundente a 55-57°.

20.

25.

A una lechada de 3,68 g (32,6 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado en 35 cc de N,N-dimetilformamida se añadieron 7,16 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,56-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . El sólido se disolvió dando una solución rosada, que se hizo amarilla por adición



339419

- de una pizca de 2-nitroimidazol. Se calentó la solución a 152°, se la enfrió luego hasta 110° y se le añadieron 9,37 g (33,0 milimoles) de N-bencil-6-bromocaproamida recristalizada. La solución se calentó a 100-115° durante 30 minutos y el
5. espectro ultravioleta en NaOH 0,1-n indicó que no existía 2-nitroimidazol sin reaccionar. Se evaporó entonces la mezcla bajo presión reducida (0,3 mm, baño a 60°) hasta obtener un sólido amarillo. Se suspendió éste con 100 cc de CHCl<sub>3</sub> y se filtró el bromuro sódico. Concentrando el filtrado bajo presión reducida,
10. se obtuvo un sólido amarillo, que se suspendió con 35 cc de etanol absoluto, se enfrió, se filtró, se lavó con etanol y se secó para obtener N-bencil-6-(2-nitro-1-imidazol)-caproamida, sólida, fundente a 102-103,5°. Recristalizando en 17 cc de etanol hirviente, se obtuvo el producto en forma
15. de cristales fundentes a 103-104,5°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 314$  milimicras,  $\epsilon = 7700$ .

E J E M P L O 37

20. Se disolvió en 146 cc de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa 2,09-n en etanol 2-nitroimidazol sublimado (35,5 g, 312 milimoles), se añadieron 53,0 g (381 milimoles) de 3-cloropropionato de etilo y se mantuvo la mezcla en reflujo durante 16 horas. Luego se evaporó la solución bajo presión reducida hasta obtener un aceite con materia sólida y se sacudió este material con una mezcla
25. de 500 cc de acetato de etilo y 400 cc de NaOH .1-n. Se separa-



339419

- ron las capas y se extrajo el acetato de etilo con 100 cc de NaOH l-n y luego, por tres veces, con 100 cc de agua destilada. Se secó el acetato de etilo sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida (0,3 mm, baño a 60°)
5. hasta obtener un aceite. Este aceite cristalizó al ser refrigerado y dió éster etílico de ácido 3-(2-nitro-1-imidazol)-propiónico, fundente a 45-47°. Recristalizando en 50 cc de CCl<sub>4</sub> (2 g de Norit A), se obtuvo el producto en forma de cristales fundentes a 47,5-49°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 313$  milimicras,  $\epsilon = 7600$ ,
- 10.

E J E M P L O 38

- Se sometió a reflujo durante 15 minutos una solución de 20,0 g (108 milimoles) de éster metílico de ácido
15. 2-nitro-1-imidazolacético en 1200 cc de NaOH 0,1-n, se la enfrió, se la acidificó a pH 1,7 por adición de 120 cc de ácido clorhídrico l-n y se la extrajo con 3 x 1 litros de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo, combinados, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se concentraron bajo presión reducida hasta 600 cc, con lo que se formó un sólido. Se refrigeró la lechada durante la noche, se recogió la materia sólida blancuzca, se la lavó con acetato de
20. etilo y se la secó, lo que dió ácido 2-nitro-1-imidazol-acético en forma de un sólido fundente a 159-160° (explota, el punto de descomposición depende del régimen de calentamiento).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 312$  milimicras,  $\epsilon = 7700$ . El material se destruyó
- 25.



339419

parcialmente al ser recristalizado en acetato de etilo hirviente o acetona hirviente, dando un material apreciablemente más oscuro, que tenía un punto de fusión de 146° (explota).

5. EJEMPLO 39

10. Se agitó hasta que se hubo disuelto la materia sólida (1.1/4 horas) una mezcla de 1,42 g (6,2 milimoles) de éster etílico de ácido 3-(2-nitro-1-imidazol)-láctico en 22 cc de piperidina. Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante 75 horas y luego se la dejó evaporar en una cubeta plana. La goma amarilla que se formó fué disuelta en unos 15 cc de metanol absoluto y se dejó evaporar el etanol.

15. Se repitió esta operación varias veces hasta que se hubo formado un sólido. Los cristales se trituraron con 4 cc de etanol absoluto, se filtraron, se lavaron por dos veces con 1,5 cc de etanol, se secaron y se recristalizaron en 10 cc de etanol absoluto hirviente, para obtener agujas finas e incoloras de N-[3-(2-nitro-1-imidazolil)-lactoil]-piperidina, de punto de fusión 131-132°.

20.

EJEMPLO 40

25. Se añadieron a una mezcla de 170 cc de metanol absoluto más 100 cc de isobutilamina 8,04 g de éster etílico de ácido 3-(2-nitro-1-imidazol)-láctico y se agitó la mezcla hasta que se hubo disuelto la materia sólida (unos 15 minutos).

339419



- Se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante unas 22 horas y luego se la dejó evaporar en una cubeta plana, para obtener un sólido cristalino. Se suspendió el sólido en etanol absoluto y se dejó evaporar el etanol, repitiendo
5. esta operación varias veces hasta que hubo desaparecido en gran parte el olor de amina. Se filtró el sólido húmedo de etanol, se le lavó con 8 cc de etanol, se le secó y se le recrystalizó en 50 cc de etanol hirviente, lo que dió N-isobutil-3-(2-nitro-1-imidazolil)-lactamida, en forma de agujas de color amarillento pálido y punto de fusión 136-137°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}}$  = 312 milimicras,  $\epsilon$  = 6200.
- 10.

E J E M P L O 41

15. Se enfrió hasta 0° una solución de 13,4 g (335 milimoles) de NaOH en 120 cc de agua destilada y se le añadieron 24,1 g (410 milimoles) de isopropilamina. Se enfrió esta solución hasta 0° y, con agitación vigorosa, se le añadieron a gotas 26,0 g (204 milimoles) de cloruro de 3-cloropropionilo, mientras se mantenía la temperatura de la reacción entre
20. 0° y 8°. Se mantuvo la mezcla en el baño refrigerador durante 10 minutos más, se filtró el sólido, se le lavó con agua destilada, se le secó y se recrystalizó en agua destilada hirviente, lo que dió N-isopropil-3-cloropropionamida, de punto de fusión 69-70,5°.
25. Se disolvió 2-nitroimidazol sublimado (2,22 g, 19,6 milimoles) en 4,3 cc de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  4,56-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Se añadió



339419

- una pizca de 2-nitroimidazol y el color de la solución viró del anaranjado al amarillo. Se agregaron 20 cc de N,N-dimetilformamida, se calentó la solución a 152°, se la enfrió hasta 110° y se le añadieron 3,12 g (21 milimoles) de N-isopropil-3-cloropropionamida recristalizada, preparada tal como se ha expuesto antes. Se agitó la mezcla reaccional a 110-130° durante 4 horas, se la evaporó bajo presión reducida (0,3 mm, baño a 60°) hasta sequedad y se sacudió el residuo vigorosamente con una mezcla de 50 cc de CHCl<sub>3</sub>, 20 cc de solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 10 cc de agua destilada. Se secó el CHCl<sub>3</sub> sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó el filtrado hasta sequedad, lo que dió N-isopropil-3-(2-nitro-1-imidazol)-propionamida. Se molió el producto con 3 cc de etanol absoluto a la temperatura ambiente, se filtró y se lavó con 2 cc de etanol, lo que dió un sólido blancuzco, que, recristalizado en 3 cc de etanol absoluto hirviente, dió cristales fundentes a 117-118°. Lambda  $\frac{iPrOH}{max}$  = 312 milimicras, épsilon = 8000.
5.  
10.  
15.

E J E M P L O 42

20. Se disolvió 2-nitroimidazol sublimado (2,04 g, 18 milimoles) en una cantidad equivalente de CH<sub>3</sub>ONa en CH<sub>3</sub>OH, se evaporó la solución hasta obtener un aceite, se trituró éste con tolueno, se filtró el sólido resultante, se le lavó con éter y se le secó. Luego se sometió este sólido a agitación y reflujo con una solución de 2,69 g (18 milimoles)
- 25.

339419



- de N-isopropil-3-cloropropionamida en 40 cc de tolueno,  
por 11 días, y se filtró el sólido (sal sódica, no reacciona-  
da de 2-nitroimidazol más NaCl);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0,1-n} = 375$  mi-  
limicras. Quedó en el tolueno alrededor del 20% de N-isopropil-  
5. 3-(2-nitro-1-imidazol)-propionamida,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0,1-n} = 325$   
milimicras.

E J E M P L O 43

10. Se agitó a la temperatura ambiente éster etílico de  
ácido 3-(2-nitro-1-imidazol)láctico (1,42 g, 6,20 milimoles)  
con una mezcla de 28 cc de metanol absoluto y 7 cc de 3-meto-  
xipropilamina, hasta que se hubo disuelto la materia sólida  
(1.1/2 horas). Se dejó reposar la solución a la temperatura  
15. ambiente por 68 horas más y luego se la dejó evaporar en una  
cubeta plana, para obtener cristales junto con una goma. La  
mezcla de cristales y goma se trituró con unos 6 cc de etanol  
absoluto (la goma se solidificó), se filtró, se lavó con unos  
4 cc de etanol, se secó y se recrystalizó en 10 cc de etanol  
20. absoluto hirviente, lo que dió N-(3-metoxipropil)-3-(2-nitro-  
-1-imidazolil)-lactamida, de punto de fusión 111-112°,  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 312$  milimicras, épsilon; 6100.

E J E M P L O 44

25. Se evaporó bajo presión reducida una solución de 2,39 g  
(17,6 milimoles) de 4,5-dimetil-2-nitroimidazol en 4 cc de NaOCH<sub>3</sub>



339419

- 4,44-n en  $\text{CH}_3\text{OH}$ , hasta obtener un sólido, y se disolvió éste en 25 cc de dimetilformamida junto con 2,38 g (22,2 milimoles) de N-metilcloroacetamida. Se sometió la solución a reflujo durante 15 minutos y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El sólido pegajoso se disolvió en 160 cc de agua destilada y 17 cc de NaOH l-n, se hizo pasar la solución por una columna de 2,4 x 20 cm de Dowex 1-X4 (acetato), de 100-200 mallas, y se eluyó con agua destilada. Esto permitió separar el producto del material de partida. Las fracciones con  $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH 0,1-n}} = 369$  milimicras se evaporaron hasta obtener un sólido pegajoso, que se disolvió por dos veces en etanol absoluto y se volvió a concentrar. El material resultante se extrajo con acetato de etilo y se evaporó el acetato de etilo. Recristalizando en 40 cc de  $\text{CHCl}_3$  caliente el sólido resultante, se obtuvieron cristales de N-metil-2-(4,5-dimetil-2-nitro-1-imidazolil)-acetamida, fundentes a 166-169° y, recristalizando una segunda vez en 20 cc de  $\text{CHCl}_3$ , se obtuvo el producto en forma de cristales fundentes a 170-172°.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl 0,1-n}} = 368$  milimicras,  $\epsilon = 11700$ .

#### E J E M P L O 45

- Se disolvieron en 270 cc de solución l-n de NaOH 10 g (88,5 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado, molido y tamizado, se enfrió la solución en un baño de hielo, se la agitó magnéticamente y se le añadieron a gotas 10,0 cc (29,3 g, 184 milimoles) de bromo (densidad, 2,93). El color del bromo



# 339419

- se desvaneció gradualmente y hacia el final de la adición se formó un precipitado. La solución final blanqueó el papel de pH y resultó ácida al tornasol. Se prosiguieron la refrigeración y la agitación por 20 minutos, se filtró el sólido, se le lavó por tres veces con 10 cc de agua destilada, se secó y se recristalizó por dos veces con 40 partes de agua destilada hirviente (carbón), lo que dió cristales amarillos y rechonchos de 4,5-dibromo-2-nitroimidazol, de punto de fusión 136,5-137°, con descomposición.  $\lambda_{max}^{NaOH\ 0,1-n} = 385$  milimicras,  $\epsilon = 13500$ .

### E J E M P L O 46

#### Formulación para pastillas

	<u>Por pastilla</u>
15. N-bencil-2-nitro-1-imidazol-acetamida	100 mg
Lactosa	202 mg
Almidón de maíz	80 mg
Almidón de maíz prehidrolizado, calidad alimenticia	20 mg
20. Estearato cálcico	<u>8 mg</u>
Peso total	410 mg.

#### Procedimiento:

25. Se combinaron en una mezcladora apropiada la materia activa, la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz



339419

- prehidrolizado. Se granuló la mezcla con agua para formar una pasta espesa y se pasó la masa húmeda por un tamiz. Luego se secó durante la noche a 45°. Los gránulos secados se pasaron por un tamiz y se trasladaron a una mezcladora apropiada. Se añadió el estearato cálcico y se mezcló hasta uniformidad. Se comprimió la mezcla en una pastilla de 410 mg de peso utilizando troqueles para pastillas con un diámetro de 10 mm aproximadamente. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y pueden estar entalladas si se desea).

10.

E J E M P L O 47 .

Formulación parenteral

	<u>Por c.c.</u>
15. N-[2-(2-nitro-1-imidazolil)acetil]piperidina	10,2 mg
Propilenglicol	0,4 cc.
Alcohol bencílico (sin benzaldehído)	0,015 cc
Etanol (anhidro)	0,10 cc
Benzoato sódico	48,8 mg
Acido benzoico	1,2 mg
20. Agua para inyección c.s.	1,0 cc.

Procedimiento (para 10,000 cc):

- Se disolvieron en 150 cc de alcohol bencílico los
25. 102 g de la materia activa y se añadieron 4,000 cc de propilenglicol y 1,000 cc de etanol. Se disolvieron en la mezcla ante-



339419

rior 12 g de ácido benzoico y se añadieron los 488 g de benzoato sódico disueltos en 3,000 cc de agua para inyección. La solución se ajustó al volumen final de 10,000 cc con agua para inyección.

- Se filtró la solución por un filtro de candelilla poroso,
5. se la envasó en ampollas de tamaño apropiado, se gasificó con N<sub>2</sub> y se cerraron las ampollas. Luego se las mantuvo en autoclave a 0,7 kg/cm<sup>2</sup> durante 30 minutos.

E J E M P L O 48

10.

Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
N-bencil-2-nitro-1-imidazol-acetamida	100 mg
Lactosa	83 mg
Almidón de maíz	37 mg
15. Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total 225 mg

Procedimiento:

20.

Se mezclaron en una mezcladora apropiada la materia activa, la lactosa y el almidón de maíz. Se homogeneizó todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora. Se devolvió a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añadió el talco y se mezcló a fondo. Luego se envasó la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.



339419

EJEMPLO 49

Formulación para supositorios

Por supositorio  
de 1,3 g

5.	N-[2-(2-nitro-1-imidazolil)acetil]piperidina	0,100 g
	Manteca de cacao sintética, refinada, derivada de la nuez de coco	1,155 g
	Cera de carnauba	0,045 g

10. Procedimiento:

Se fundieron la manteca de cacao y la cera de carnauba en un recipiente forrado de vidrio, de tamaño apropiado, se mezclaron bien y se enfriaron hasta 45°C. Se añadió la materia activa, que había sido reducida a un polvo fino y sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme. Se vertió la mezcla en moldes para supositorios, a fin de formar supositorios de un peso de 1,3 g cada uno. Se sacaron de los moldes los supositorios y se enfriaron. Luego se envolvieron uno a uno en papel de cera para embalaje.

20.

EJEMPLO 50

Crema tópica

Por 100 g de  
crema

25.	N-[2-(2-nitro-1-imidazolil)acetil]piperidina	10,2 g
	Acido esteárico	15,0 g



339419

	Accite mineral ligero	1,5 g
	Monoestearato de sorbitan	2,5 g
	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,08 g
	p-Hidroxibenzoato de propilo	0,02 g
5.	Solución de sorbitol	5,00 g
	Monoestearato de polioxietilensorbitan	1,69 g
	Agua destilada	67,5 g

Procedimiento:

10. Se mezclaron conjuntamente, a unos 75°C, el ácido esteárico, el aceite mineral, el monoestearato de sorbitán y los p-hidroxibenzoatos de metilo y de propilo, en un caldero de acero inoxidable de tamaño apropiado, con camisa y con agitador. Se añadió a la mezcla fundida una suspensión de la
  15. materia activa en una solución de monoestearato de polioxietilensorbitán, sorbitol y agua destilada. Se agitó la mezcla a 75°C hasta uniformidad y se redujo la temperatura gradualmente, con agitación continua. Cuando la temperatura llegó a 48°C, se transfirió la crema a recipientes de almacenamiento.
  20. Se envasó la crema en tubos de estaño forrados de cera (pueden emplearse también tarros de vidrio opalino).
-

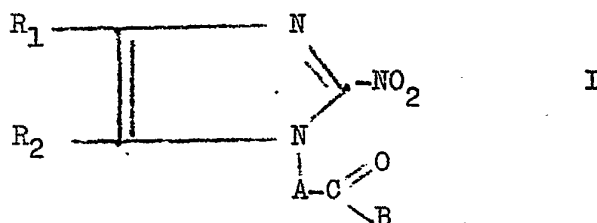


# 339419

## REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estado unidense serial nº 543.066 del 18 de Abril de 1966.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula



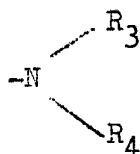
10. donde A representa metileno, una cadena polimetilénica de 2 a 6 átomos de carbono o una cadena polimétilénica de 2 a 6 átomos de carbono en la que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por hidroxilo; B representa hidroxilo, alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior sustituido, amino-alco-

15. xilo inferior, halo-alcoxilo inferior o un grupo amí-



339419

nico representado por la fórmula



5. donde  $R_3$  y  $R_4$  representan cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo o aralquilo o, cuando se toman juntos, representan alquileno inferior, aza-alquileno inferior, N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior, oxa-alquileno inferior o ria-alquileno inferior, para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno; y  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, con la salvedad de que cuando simultáneamente A representa metileno y B representa alcoxilo inferior, amino, alquilamino inferior o dialquilamino inferior, uno a lo menos de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  representa halógeno o alquilo inferior,
- 10.
- 15.
20. y de las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I, que se caracteriza por hacerse reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula

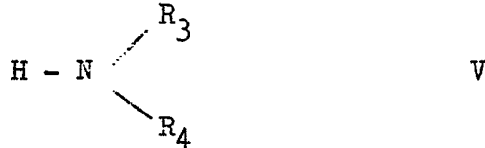




339419

otro compuesto resultante en el que B representa alcoxilo inferior, fenilo-alcoxilo inferior, fenilo-alcoxilo inferior sustituido, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior, a saponificación o reacción con una amina de la fórmula

5.



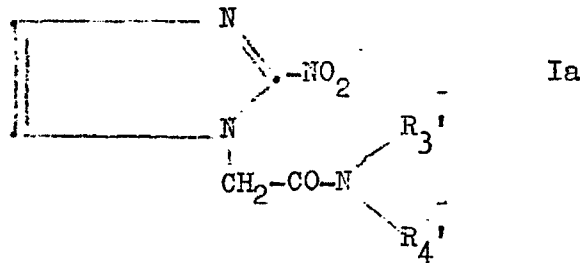
donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen el mismo significado que antes,

10.

y; si se desea, convertirse un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula

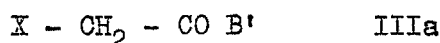
15.





339419

- donde  $R_3'$  representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo o aralquilo y  $R_4'$  representa hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo o aralquilo; o bien  $R_3'$  y  $R_4'$ , cuando se toman juntos, representan alquileno inferior, aza-alquileno inferior, N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior, oxa-alquileno inferior e tia-alquileno inferior, para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 o 6 miembros que contienen nitrógeno,
5. y de las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula Ia, que se caracteriza por hacerse reaccionar
10. 2-nitroimidazol con un compuesto de la fórmula
- 15.

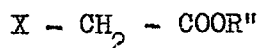


- donde X y B' tienen el mismo significado que en la reivindicación 1;
20. cuando se ha usado un compuesto de la fórmula IIIa en el que B' es alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior substituido, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior, hacerse reaccionar el compuesto resultante con una amina de la fórmula





339419

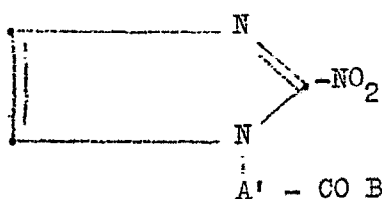


IIIb

donde X tiene el mismo significado que en la reivindicación 1 y R'' representa alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior substituido, amino-alquilo inferior o halo-alquilo inferior;

someterse un compuesto resultante en el que R'' es alquilo inferior, o, si se desea, cualquier otro compuesto resultante, a saponificación y, si se desea, convertirse un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula



donde A' representa una cadena polimetilénica de 2 a 6 átomos de carbono, en la que uno de los átomos de hidrógeno puede estar reemplazado por hidroxilo; y B tiene el mismo significado que en la reivindicación 1.



339419

ción 1,

y de las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula Ic, que se caracteriza por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con un compuesto de la fórmula



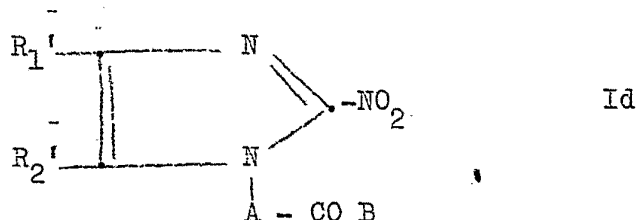
donde X y B' tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, mientras que A' tiene el significado anterior,

- o con un compuesto de la fórmula IV de la reivindicación 1;
10. si se desea, cuando se ha usado un compuesto de la fórmula IIIc o IV en el que B' o B representan alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior sustituido, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior, saponificarse el compuesto resultante o hacerse reaccionar éste con una
15. amina de la fórmula V de la reivindicación 1 y, si se desea, convertirse un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula

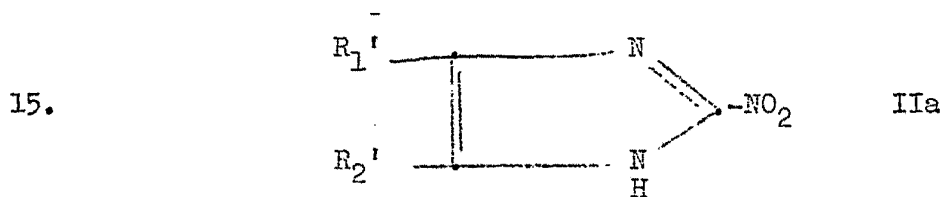


339419



5. donde A y B tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, mientras que  $R_1'$  y  $R_2'$  representan cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno o alquilo inferior y uno a lo menos de los símbolos  $R_1'$  y  $R_2'$  representa halógeno o alquilo inferior,
- 10.

y de sus sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula Id, que se caracteriza por hacerse reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula



20. donde  $R_1'$  y  $R_2'$  tienen el significado expuesto antes,



339419

con un compuesto de la fórmula III o IV de la reivindicación 1; si se desea, cuando se ha usado un compuesto de la fórmula III o IV en el que B' o B representan alcoxilo inferior, fenil-

5. amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior, saponificarse el compuesto resultante o hacerse reaccionar éste con una amina de la fórmula V de la reivindicación 1 y, si se desea, convertirse un producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

10. 6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que X representa halógeno (de preferencia, cloro o bromo).

7. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que A' representa el grupo 
$$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$

15. 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que B es hidroxilo, alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior sustituido, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior.

20. 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado en que A es metileno o polimetileno de 2 a 6 átomos de carbono, mientras que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno hidrógeno.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, carac-



339419

terizado en que A es etileno y B es etoxilo.

11. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado en que A es trimetileno y B es metoxilo.

5. 12. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado en que A es tetrametileno y B es metoxilo.

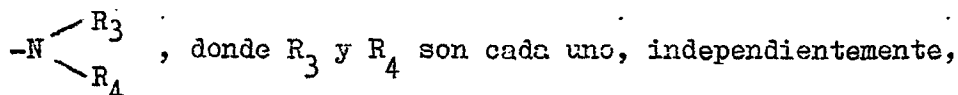
10. 13. Un procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado en que A es metileno, B es hidroxilo, fenil-alcoxilo inferior, fenil-alcoxilo inferior substituído, amino-alcoxilo inferior o halo-alcoxilo inferior y  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno hidrógeno.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado en que B es hidróxilo.

15. 15. Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado en que B es hidroxilo o alcoxilo inferior.

15. 16. Un procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado en que B es etoxilo.

17. Un procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado en que B esta representado por la fórmula



20. alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo infe-



339419

rior, arilo o aralquilo.

18. Un procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado en que A es metileno o polimetileno con 2 a 6 átomos de carbono.

5. 19. Un procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado en que  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno hidrógeno o alquilo inferior.

10. 20. Un procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado en que A es metileno,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno metilo y  $R_4$  es hidrógeno.

15. 21. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que A' es polimetileno con 2 a 6 átomos de carbono y B es el grupo  $\begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \text{---N} \\ \text{R}_4 \end{array}$ , donde  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo o aralquilo.

22. Un procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado en que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos alquilo inferior.

20. 23. Un procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado en que A' es trimetileno, mientras que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo.



339419

24. Un procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado en que A' es tetrametileno, mientras que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo.
5. 25. Un procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado en que A' es pentametileno, mientras que  $R_3$  y  $R_4$  son ambos metilo.
26. Un procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado en que uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno, mientras el otro es hidrógeno o alquilo inferior.
10. 27. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es trimetileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es metilo.
28. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es tetrametileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es metilo.
15. 29. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es pentametileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es metilo.
30. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es etileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es isopropilo.
- 20.



339419

31. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es trimetileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es isopropilo.
5. 32. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es tetrametileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es isopropilo.
33. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es pentametileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es isopropilo.
10. 34. Un procedimiento según la reivindicación 26, caracterizado en que A' es trimetileno, uno de los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno y el otro es isopropilo.
15. 35. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que A es metileno o polimetileno con 2 a 6 átomos de carbono, B es el grupo -NH-(alquilo inferior sustituido), en que el grupo alquílico inferior sustituido es hidroxilo-alquilo inferior, alcóxilo inferior-alquilo inferior, halo-alquilo o amino-alquilo inferior; y  $R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno.
20. 36. Un procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado en que A es metileno y el grupo alquílico inferior sustituido 2-hidroxietilo.



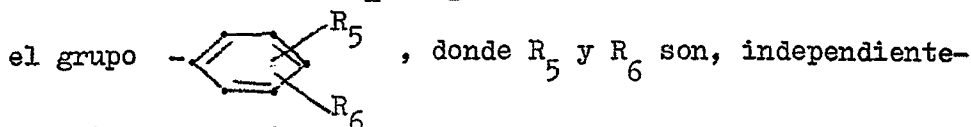
339419

37. Un procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado en que A es metileno y el grupo alquílico inferior substituido es 3-metoxipropilo.

5. 38. Un procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado en que A es metileno y el grupo alquílico inferior substituido es 2-aminoetilo.

10. 39. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que A es metileno o polimetileno con 2 a 6 átomos de carbono y B es el grupo  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$ -arilo, en el que m es un número entero por valor de 0 a 6 y el grupo arílico es fenilo, fenilo en el que uno o más de los hidrógenos han sido reemplazados por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitro o amino, grupos aromáticos heterocíclicos de 5 y 6 miembros y grupos aromáticos heterocíclicos de 5 y 6 miembros en los que uno o más de los hidrógenos en el carbono del anillo han sido reemplazados por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitro o amino.

20. 40. Un procedimiento según la reivindicación 39, caracterizado en que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno hidrógeno, mientras



mente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo



339419

inferior, trifluorometilo, nitro o amino.

41. Un procedimiento según la reivindicación 40, caracterizado en que A es metileno,  $\underline{m}$  es 0,  $R_5$  es hidrógeno y  $R_6$  es metoxilo y se halla en posición para.

5. 42. Un procedimiento según la reivindicación 40, caracterizado en que A es trimetileno,  $\underline{m}$  es 1 y  $R_4$  y  $R_5$  son cada uno hidrógeno.

10. 43. Un procedimiento según la reivindicación 40, caracterizado en que A es pentametileno,  $\underline{m}$  es 1 y  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno hidrógeno.

44. Un procedimiento según la reivindicación 40, caracterizado en que A es metileno,  $\underline{m}$  es 2,  $R_5$  es metoxilo y se halla en posición meta y  $R_6$  es metoxilo y se halla en posición para.

15. 45. Un procedimiento según la reivindicación 40, caracterizado en que A es metileno y  $\underline{m}$  es 1.

46. Un procedimiento según la reivindicación 45, caracterizado en que  $R_5$  y  $R_6$  son cada uno hidrógeno.

20. 47. Un procedimiento según la reivindicación 45, caracterizado en que  $R_5$  es hidrógeno y  $R_6$  es cloro en posición orto.



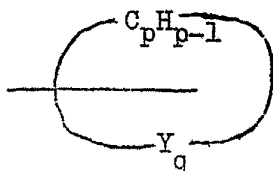
339419

48. Un procedimiento según la reivindicación 45, caracterizado en que  $R_5$  es hidrógeno y  $R_6$  es nitro en posición orto.

5. 49. Un procedimiento según la reivindicación 45, caracterizado en que  $R_5$  es hidrógeno y  $R_6$  es metoxilo en posición para.

50. Un procedimiento según la reivindicación 45, caracterizado en que  $R_5$  es hidrógeno y  $R_6$  es amino en posición para.

10. 51. Un procedimiento según la reivindicación 39, caracterizado en que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno hidrógeno, mientras que el grupo arílico es el grupo.



15.

donde  $p$  es un número entero por valor de 3 a 5,  
 $q$  es un número entero por valor de 1 a 2 e  $Y$  es un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre tal que, cuando  $p + q = 6$ ,  $Y$  es nitrógeno y cuando  $p + q =$   
20. 5,  $Y$  es nitrógeno, oxígeno o azufre, con la salvedad de que cuando  $q$  es 2, por lo menos una  $Y$  es nitro-



339419

geno,

y grupos semejantes en los que uno o más de los hidrógenos de la fracción molecular arílica han sido reemplazados por un miembro elegido en el grupo constituido por halógeno,

5. alquilo inferior, alcoxilo inferior, trifluorometilo, nitró o amino.

52. Un procedimiento según la reivindicación 51, caracterizado en que el grupo arílico es un grupo 2-imidazólico, A es metileno y  $\underline{m}$  es 0.

10. 53. Un procedimiento según la reivindicación 51, caracterizado en que el grupo arílico es un grupo 2-metil-4-amino-5-pirimidinílico, A es metileno y  $\underline{m}$  es 1.

15. 54. Un procedimiento según la reivindicación 51, caracterizado en que el grupo arílico es un grupo 2-furanílico, A es metileno y  $\underline{m}$  es 1.

55. Un procedimiento según la reivindicación 51, caracterizado en que el grupo arílico es un grupo 3-piridílico, A es metileno y  $\underline{m}$  es 1.

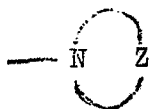
20. 56. Un procedimiento según la reivindicación 51, caracterizado en que el grupo arílico es un grupo 2-piridílico, A es metileno y  $\underline{m}$  es 1.



339419

57. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que A es metileno o polimetileno de 2 a 6 átomos de carbono y B está representado por un grupo amínico secundario de la fórmula

5.




donde Z representa alquileno inferior, aza-alquileno inferior, N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior, oxa-alquileno inferior o tia-alquileno inferior, para formar con el átomo de nitrógeno al que están  
10. unidos un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno.


58. Un procedimiento según la reivindicación 57, caracterizado en que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno hidrógeno, mientras que A es metileno.

15.

59. Un procedimiento según la reivindicación 58, caracterizado en que el grupo

terizado en que el grupo  es un grupo N-morfolínico.

60. Un procedimiento según la reivindicación 58, caracterizado en que el grupo

20. terizado en que el grupo  es un grupo N-piperidínico.



339419

61. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado en que A representa el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$  y

B representa el grupo  $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{array}$ , donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen el

5. mismo significado que en la reivindicación 1.

62. Un procedimiento según la reivindicación 61,  
caracterizado en que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son cada uno hidrógeno, mientrás  
trás que  $\text{R}_4$  es 3-metoxipropilo.

10. 63. Un procedimiento según la reivindicación 61,  
caracterizado en que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son cada uno hidrógeno o alqui-  
lo inferior.

64. Un procedimiento según la reivindicación 63, caracterizado  
terizado en que uno de los símbolos  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  es hidrógeno,  
mientras el otro es metilo.

15. 65. Un procedimiento según la reivindicación 63,  
caracterizado en que uno de los símbolos  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  es hidrógeno,  
mientras el otro es isopropilo.

20. 66. Un procedimiento según la reivindicación 63,  
caracterizado en que uno de los símbolos  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  es hidró-  
geno, mientras el otro es isobutilo.

67. Un procedimiento según la reivindicación 63,  
caracterizado en que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son ambos metilo.



339419

5. 68. Un procedimiento según la reivindicación 61, caracterizado en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno hidrógeno, mientras  $R_4$  es el grupo  $-(CH_2)_m$ -arilo, donde  $m$  es un número entero por valor de 0 a 6 y el grupo arílico es fenilo, fenilo sustituido, un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido.

69. Un procedimiento según la reivindicación 68, caracterizado en que  $m$  es 1 y el grupo arílico es fenilo.

10. 70. Un procedimiento según la reivindicación 7,

caracterizado en que B representa el grupo  $\text{---} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{Z} \end{array}$ , donde

15. Z representa alquileno inferior, aza-alquileno inferior, N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior, oxa-alquileno inferior o tia-alquileno inferior, para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno.

71. Un procedimiento según la reivindicación 70,

caracterizado en que el grupo  $\text{---} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{Z} \end{array}$  es un grupo

20. N-piperídínico.



339419

72. Un procedimiento para la preparación de derivados de imidazol.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 87 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Abril de 1967

p.a.

**JAIMÉ ISERN**

Firmado: JOSE RODRIGUEZ