

378368



378368

SECRETARIA DE ECONOMIA
CLASIFICACION
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

M E M O R I A      D E S C R I P T I V A

de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN  
 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 BERGKA-  
 MEN, Waldstrasse 14 (Alemania); por: "  
 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-  
 (5-NITRO-2-IMIDAZOLIL)-BENCIMIDAZOLES".

.....ooo000ooo.....

La actividad de nitro-imidazoles contra Trichomo-  
 nadas es conocida desde el descubrimiento del antibiótico  
 azamicina (2-nitro-imidazol, S. Nakamura y H. Umezawa, J.  
 Antibiotics (Tokio), 9 A, 66 (1955)). Este y otros 2-nitro-  
 5 imidazoles se mostraron, sin embargo, como relativamente  
 débilmente activos (G.C. Lancini, E. Lazzari, R. Pallanea,  
 Il Farmaco Ed. Sc. 21, 278 (1966)). Solo a partir de los  
 5-nitro-imidazoles sobresalió como el mejor de un gran núme-  
 ro de compuestos sintetizados (C. Cosar, Arzneimittelforschung

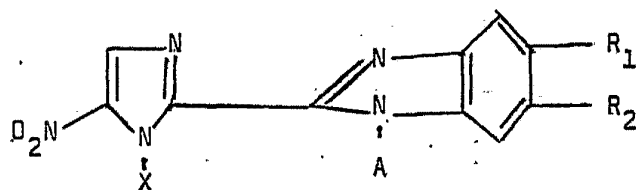


16, 23(1966)), el preparado comercial Metronidazol (5-nitro-2-metil-1-(2-hidroxi-etil)-imidazol, véase la memoria de patente francesa 1.212.028), con una concentración inhibitoria mínima de 2,5  $\gamma$ /mm, frente a *Trichomonas vaginalis*.

5 Se ha encontrado ahora que los 2-(5-nitro-2-imidazolil)-bencimidazoles poseen una actividad muchísimo más intensa contra *Trichomonas vaginalis* que el Metronidazol.

Objeto del invento son nuevos 2-(5-nitro-2-imidazolil)-bencimidazoles de la fórmula general

10



15

en que A significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo con 2 a 5 átomos de carbono, que eventualmente puede estar esterificado, un grupo halogenoalcoholo con 2 a 5 átomos de carbono o un grupo tosiloalcoholo con 2 a 5 átomos de carbono en el radical alcoholo, un grupo fenilo, el grupo  $\text{Alc}-\text{N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$ , en

20

que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son iguales o diferentes, y pueden significar un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo eventualmente sustituido por un grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, el cual puede contener además otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y Alc es un grupo alcoholo con 2 a 5 átomos de carbono,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un

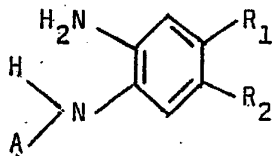
25



grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo nitro, trifluorometilo o el grupo COOH, y X significa un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono, que eventualmente puede estar sustituido en la posición 2 por un grupo hidroxilo, aciloxi (con 1 a 5 átomos de carbono) o el grupo benziloxi, así como eventualmente sus sales con ácidos o bases fisiológicamente compatibles.

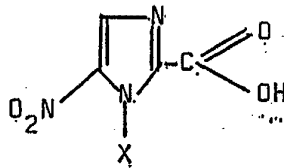
Los nuevos compuestos pueden ser preparados,

a) Haciendo reaccionar una diamina de la fórmula general I



(I),

en que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen los significados arriba indicados, con un ácido de la fórmula general



en que X posee los significados arriba citados, o un derivado activado del ácido o

b) se hace reaccionar una diamina de la fórmula general I con un aldehído de la fórmula general





en las formas de aplicación farmacéuticamente usuales, tales como píldoras, grageas, cápsulas, zumos, soluciones, etc. Los nuevos compuestos deben ser utilizados en cantidades de aproximadamente 0,1 hasta 2,0 g por paciente y por día.

T A B L A

5

	Sustancias	Concentración inhibitoria mínima frente a <i>Trichomonas vaginalis</i> en $\gamma$ /ml.
10	1-(2-pirrolidino-etil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol	0,1
	1-(3-morfolino-propil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol	0,1
15	1-(3-dibutilamino-propil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol	0,4
	2-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-bencimidazol	0,2
	2-(5-nitro-1-(2-acetoxi-etil)-2-imidazolil)-bencimidazol	0,2
20	Clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol	0,1
	Metronidazol (en el ensayo propio)	1,56

EJEMPLO 1

25

135 mg de orto-fenilendiamina en 5 ml de metanol son dejados reposar a 20°C durante 5 horas con 248 mg de éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-iminocarboxílico y 0,1 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N.



Se enfría a  $-70^{\circ}\text{C}$ , se filtra con succión el precipitado y se lava con metanol frío.

Rendimiento: 190 mg de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión  $257^{\circ}\text{C}$ .

5

EJEMPLO 2

135 mg de orto-fenilendiamina en 5 ml de metanol y 0,085 ml de agua son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 64 mg de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión  $257^{\circ}\text{C}$ .

10

EJEMPLO 3

324 mg de orto-fenilendiamina en 10 ml de etanol son puestos a ebullición, con introducción de aire, en el espacio de 16 horas con 465 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído. Se enfría a  $20^{\circ}\text{C}$ , se filtra con succión y se lava con etanol frío. Rendimiento: 145 mg de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión  $257^{\circ}\text{C}$ .

15

EJEMPLO 4

324 mg de orto-fenilendiamina en 10 ml de etanol son puestos a ebullición durante 2 horas con 465 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído. Se enfría a  $20^{\circ}\text{C}$ , se filtra con succión y se suspende el precipitado en 4 ml de ácido acético. Se añaden a esto 700 mg de acetato de plomo tetravalente en 10 ml de ácido acético moderadamente caliente,

20



y la mezcla es agitada durante 15 minutos a 50-60°C. Después de enfriar a 20°C, se diluye con 50 ml de agua, se filtra con succión y se lava el precipitado con agua. Rendimiento: 75 mg de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 257°C.

Con 5-nitro-1-etil-2-imidazolil-aldehído se obtiene análogamente 2-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-bencimidazol.

EJEMPLO 5

191 mg de 2-(2-hidroxietil-amino)-anilina son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 185 mg de 1-(2-hidroxietil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 176°C.

EJEMPLO 6

224 mg de 2-(2-dimetilamino-etil-amino)-anilina son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. Antes del enfriamiento y de la filtración con succión, la solución es concentrada a 2 ml. Rendimiento: 276 mg de 1-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol en forma de clorhidrato de punto de fusión 250°C.

EJEMPLO 7

220 mg de orto-amino-difenilamina son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1, solo que la mezcla de reacción es dejada reposar durante 24 horas a 20°C. El producto bruto es recristalizado en alcohol isopropílico.



Rendimiento: 129 mg de 1-fenil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 182°C.

EJEMPLO 8.

5 178 mg de 4-cloro-1,2-diamino-benceno son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto es recristalizado en dimetilformamida. Rendimiento: 244 mg de 5-cloro-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 274°C.

EJEMPLO 9

10 224 mg de 4,5-dicloro-1,2-diamino-benceno son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 266 mg de 5,6-dicloro-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 298°C.

EJEMPLO 10

15 152 mg de 3,4-diamino-tolueno son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto es recristalizado en acetona. Rendimiento: 177 mg de 5-metil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 237°C.

EJEMPLO 11

20 170 mg de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto es recristalizado en etanol. Rendimiento: 250 mg de 5,6-dimetil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 274°C.



EJEMPLO 12

496 mg de 2-nitro-4-metoxi-anilina son hidrogenados en 10 ml de metanol con 75 mg de níquel Raney en autoclave a 120 atmósferas de presión de hidrógeno. Bajo protección con nitrógeno se filtra a continuación en un recipiente, que contiene 585 mg de éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-iminocarboxílico en 5 ml de metanol con 0,25 ml de ácido clorhídrico metanólico 11,8 N. Después de 24 horas a 20°C se filtra con succión y se recristaliza en etanol.

5

10 Rendimiento: 540 mg de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 202°C.

EJEMPLO 13

3 g de 1,2-dinitro-4,5-dietoxi-benceno son hidrogenados en 40 ml de metanol con 500 mg de níquel Raney en autoclave a 120 atmósferas de presión de hidrógeno. Bajo protección con nitrógeno se filtra a continuación en un recipiente, que contiene 2,34 g de éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-iminocarboxílico en 20 ml de metanol con 1,3 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. Después de 16 horas a 4°C se enfría a -70°C, se filtra con succión y se lava con etanol frío. Rendimiento: 2,6 g de 5,6-dietoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión: 198°C.

15

20

EJEMPLO 14

190 mg de 4-nitro-1,2-fenilendiamina son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto es

25



recristalizado en etanol. Rendimiento: 62 mg de 5-nitro-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 235°C.

EJEMPLO 15

5                    182 mg de ácido 3,4-diamino-benzoico son tratados como en el Ejemplo 1. Sin embargo, la mezcla de reacción es dejada reposar durante 24 horas a 20°C. Rendimiento: 290 mg de ácido 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-5-bencimidazol-carboxílico de punto de fusión 310°C. A partir de esto se obtiene la sal de sodio suspendiendo en agua y mezclando con 1 equivalente de lejía de sosa así como concentrando la solución por evaporación.

10

EJEMPLO 16

15                    286 mg de 5-trifluormetil-2-(2-hidroxi-etil-amino)-anilina son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. La mezcla de reacción es dejada reposar, sin embargo, durante 20 horas a 20°C. El producto bruto es recristalizado en una mezcla de etanol-acetona. Rendimiento: 280 mg de 5-trifluorometil-1-(2-hidroxi-etil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 174°C.

20

EJEMPLO 17

7,8 g de 2-nitro-N-metil-anilina son puestos a ebullición durante 60 horas con 450 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y 15,9 g de hidrato de hidrazina al 100% en 120 ml



1970

de etanol al 95%. Después de filtrar con succión sobre Kieselgur (tierra de diatomeas) se concentra por evaporación en vacío y se destila el residuo en la bomba de aceite. A 79-81°C y a 0,5 mm de Hg de presión, pasan por destilación 4,14 g de N-metil-orto-fenilendiamina. 152 mg de este compuesto son tratados como en el Ejemplo 1. Rendimiento: 184 mg de 1-metil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 163°C.

EJEMPLO 18

277 mg de 2-(2-morfolino-etil-amino)-anilina son tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 314 mg de 1-(2-morfolino-etil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol en forma de clorhidrato de punto de fusión 237°C.

EJEMPLO 19

79 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolilaldehído-oxima fueron incorporados en porciones en 43 ml de oxiclóruo de fósforo calentado a 100°C, de modo que la mezcla de reacción hervía precisamente de modo débil. Después de 1,5 horas más a 100°C se incorporó en agua helada y se filtraron con succión los 62 g precipitados de nitrilo de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-carboxílico. Punto de fusión 84-85°C. 1,52 g de este nitrilo fueron calentados en el tubo-bomba a 200°C durante 2 horas con 1,81 g de diclorhidrato de orto-fenilendiamina. La cromatografía en capa delgada preparativa



del producto de reacción con benceno-acetona 4:1 proporcionó 320 mg de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 257°C.

EJEMPLO 20

5                    0,68 g de 5-nitro-1(2-acetoxietil)-2-imidazolil-aldehído y 0,32 g de orto-fenilendiamina fueron puestos a ebullición en 9 ml de etanol durante 4 horas, haciendo pasar aire a su través. El enfriamiento, la filtración con succión y la digestión del precipitado con etanol proporcionaron  
10                    0,10 g de 2-[5-nitro-1-(2-acetoxietil)-2-imidazolil]-ben-  
                          cimidazol de punto de fusión 230°C.

EJEMPLO 21

                          2,86 g de 1-(2-hidroxietil)-2-(5-nitro-1-metil-  
2-imidazolil)-bencimidazol fueron agitados durante 6 horas  
15                    en 40 ml de piridina con 1,91 g de cloruro de para-tolueno sulfonilo. Después de añadir agua, se filtró con succión y se recristalizó en etanol. Se obtuvieron 1,55 g de 1-(2-para-tosiloxietil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 210°C.

20                    EJEMPLO 22

                          2,86 g de 1-(2-hidroxietil)-2-(5-nitro-1-metil-2-  
imidazolil)-bencimidazol fueron agitados durante 60 minutos  
en 10 ml de cloruro de tiónilo. Después de concentrar hasta sequedad, se recristalizó en etanol, obteniéndose 2,3 g de



1-(2-cloroetil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol  
de punto de fusión por encima de 250°C.

EJEMPLO 23

5 0,31 g de 1-(2-cloroetil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol fueron puestos a ebullición durante 12 horas con 0,18 g de morfolina en 50 ml de dioxano. La concentración por evaporación y la cromatografía en capa delgada preparativa de la mezcla proporcionaron 50 mg de 1-(2-morfolino-etil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol,  
10 cuyo clorhidrato mostró un punto de fusión de 237°C.

EJEMPLO 24

15 0,44 g de 1-(2-tosiloxietil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol fueron tratados con morfolina, tal como se describe en el Ejemplo 23. Rendimiento después de cromatografía en capa delgada preparativa, 70 mg de 1-(2-morfolino-etil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol.

EJEMPLO 25

20 11 g (78 milimoles) de 5-nitro-1-etil-imidazol fueron calentados en tubo cerrado a 110°C, durante 48 horas, con 11,7 g de paraformaldehído en 57 ml de dimetilsulfóxido. Después de separar por destilación las porciones volátiles a 1 mm de Hg y una temperatura del baño de 100°C, el residuo fue cristalizado dos veces en benceno. Se obtuvieron 5,1 g de



5-nitro-1-etil-2-hidroximetil-imidazol de punto de fusión  
101°C. 3,42 g de este compuesto fueron puestos a ebullición  
durante 8 horas en 113 ml de benceno con 15 g de acetato de  
plomo tetravalente. El enfriamiento, la filtración, el lavado  
5 hasta quedar neutra y el secado de la solución bencénica propor-  
cionaron, después de concentrar por evaporación en vacío, 2,37  
g de 5-nitro-1-etil-2-imidazolil-aldehído en forma de aceite.  
5,08 g del aldehído fueron disueltos en caliente en 60 ml de  
etanol, y fueron mezclados con una solución caliente de 2,37  
10 g de clorhidrato de hidroxilamina en 12 ml de etanol y 4,8 ml  
de piridina. Después de poner a ebullición durante 3 minutos se  
añadieron 1,2 g de agua, se agitó durante una hora a 0°C y se  
filtró con succión. Se obtuvieron 4,49 g de la oxima de pun-  
to de fusión 232°C. 4,30 g de esta oxima son agitados a 100°C  
15 durante 3 horas con 1,14 ml de oxicloruro de fósforo. La in-  
corporación en agua proporcionó 3,24 g de nitrilo de ácido  
5-nitro-1-etil-2-imidazolil-carboxílico de punto de fusión  
78°C. 3 g de este nitrilo fueron agitados a la temperatura  
ambiente durante 4 horas con 0,61 g de ter-butanolato de pota-  
sio en 56 ml de etanol. La filtración con succión, la concen-  
20 tración de las aguas madres y otra nueva filtración con suc-  
ción proporcionaron conjuntamente 1,95 g de éster etílico de  
ácido 5-nitro-1-etil-2-imidazolil-iminocarboxílico de punto  
de fusión 51°C. Este fue tratado con 1,66 g de 2-(2-dimetila-  
mino-etil-amino)-anilina, tal como se describe en el Ejemplo  
25 1, y antes del enfriamiento y de la filtración con succión,  
la solución fue algo concentrada. Se obtuvieron 1,5 g de



1-(2-dimetilaminoetil)-2-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil)-benci-  
midazol en forma de clorhidrato de punto de fusión 243°C.

EJEMPLO 26

4,0 g de 5-nitro-1-butil-2-hidrozetil-imidazol  
5 fueron tratados con acetato de plomo tetravalente y fueron  
trabajados tal como se describe en el Ejemplo 25. Se obtu-  
vieron 3,03 g de 5-nitro-1-butil-2-imidazolil-aldehido  
en forma de aceite. La reacción con hidroxilamina para for-  
mar la correspondiente oxima (punto de fusión 230°C), la  
10 separación de agua con oxicloriguro de fósforo para formar el  
nitrilo (aceite), y la preparación del éster etílico de  
ácido 5-nitro-1-butil-2-imidazolil-iminocarboxílico (punto  
de fusión 60°C) transcurrieron análogamente a las reacciones  
descritas en el Ejemplo 25. La reacción de 225 mg de este  
15 compuesto con 168 mg de 2-(2-dimetilamino-etil-amino)-anili-  
na, tal como en el Ejemplo 25, proporcionó 86 mg de 1-(2-  
dimetilamino-etil)-2-(5-nitro-1-butil-2-imidazolil)-bencimi-  
dazol en forma de clorhidrato de punto de fusión 221°C.

EJEMPLO 27

20 15 g de orto-nitro-bromobenceno y 13 g de 3-dibuti-  
lamino-propilamina fueron agitados a 135°C durante 7 horas  
con 15 g de acetato de sodio anhidro. La recogida en 70 ml  
de ácido clorhídrico 6 N y 80 ml de agua, la destilación con  
vapor de agua del orto-nitro-bromobenceno que no había reac-  
25 cionado, la alcalinización del residuo de destilación con



lejía de potasa y la extracción con éter proporcionaron, después de destilación del residuo del extracto etéreo, 12 g de 2-(3-dibutilamino-propilamino)-nitro-benceno de punto de fusión 140-160°C. a 0,1 mm de Hg.

5                   6,15 g de este compuesto fueron puestos a ebullición durante 24 horas en 40 ml de etanol con 140 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y 3 ml de hidrato de hidrazina al 80%. La filtración y la concentración proporcionaron 5,65 g de 2-(3-dibutilamino-propil-amino)-anilina en forma de aceite. 2 g de esta diamina fueron hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 1,45 g de éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-iminocarboxílico, pero el precipitado resultante se mostró como fuertemente impurificado. Por el contrario, las aguas madres, al mezclar con lejía de potasa al 10%, proporcionaron 563 mg de 1-(3-dibutilamino-propil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 79°C.

10

15

EJEMPLO 28

15 g de orto-nitro-bromobenceno fueron hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 27 con 11 g de 3-morfolino-propilamina para formar 9,23 g de 2-(3-morfolino-propilamino)-nitrobenceno de punto de ebullición 177°C-187°C a 0,1 mm de Hg., que solidificaba en el matraz (punto de fusión 41-43°C). La reducción con hidrazina-paladio tal como en el Ejemplo 27 proporcionó, a partir de 5,7 g del compuesto nitrado, 4,7 g de 2-(3-morfolino-propilamino)-anilida en forma

20

25



de aceite. 2,95 g de esta diamina fueron hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 2,5 g de éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-iminocarboxílico. Se obtuvieron 3 g de 1-(3-morfolino-propil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol, de modo digno de mención en forma de base libre, de punto de fusión 142°C.

EJEMPLO 29

315 mg de 2-[5-nitro-1-(2-acetoxi-etil)-2-imidazolil]-7-bencimidazol fueron puestos a ebullición durante 1 hora en 8 ml de etanol con 4 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado. Después de concentrar hasta sequedad, el residuo fue digerido con metanol. Después de filtración con succión, se obtuvieron 226 mg de 2-[5-nitro-1-(2-hidroxi-etil)-2-imidazolil]-7-bencimidazol de punto de fusión 217-219°C.

EJEMPLO 30

500 mg de 5-nitro-1-(2-acetoxietil)-2-imidazolil-carbonitrilo fueron dejados reposar en el tubo-bomba durante 3 horas a 165°C con 500 mg de clorhidrato de orto-fenilendiamina. La cromatografía en capa delgada preparativa del producto con metanol-cloroformo 1 : 1 proporcionó 80 mg de 2-[5-nitro-1-(2-hidroxi-etil)-2-imidazolil]-7-bencimidazol de punto de fusión 217-219°C.

EJEMPLO 31

10,1 g de orto-nitro-bromobenceno fueron hechos



reaccionar, análogamente al Ejemplo 27, con 5,1 g de 3-dimetilamino-propilamina para formar 6 g de 2-(3-dimetilamino-propilamino)-nitrobenzeno de punto de ebullición 138-141°C a 0,1 mm de Hg. La reducción de 3,5 g de este compuesto con hidrazina-paladio proporcionó 2,9 g de 2-(3-dimetilamino-propilamino)-anilina en forma de aceite. 400 mg de esta diamina fueron hechos reaccionar con éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-iminocarboxílico tal como se describe en el Ejemplo 1, para formar 407 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 250°C.

#### EJEMPLO 32

4,15 g de 2-(2-pirrolidino-etilamino)-anilina fueron hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 1, con 4 g de éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-iminocarboxílico; después de la agitación a la temperatura ambiente, se alcalinizó, sin embargo, con lejía de potasa acuosa. Se disolvió en ácido clorhídrico metanólico y se precipitó de nuevo con lejía de sosa acuosa. En este caso se obtuvieron 1,15 g de 1-(2-pirrolidino-etil)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 120-121°C.

#### EJEMPLO 33

17,2 g de 4-cloro-3-nitro-tolueno, 9 g de 2-dimetilaminoetilamina y 21,5 g de carbonato de sodio anhidro fueron agitados durante 7 horas a 135°C. El producto de partida



en exceso fue eliminado por destilación con vapor de agua. El residuo de destilación fue extraído con cloroformo, las soluciones en cloroformo fueron secadas, filtradas y concentradas en vacío. La destilación del residuo a 0,05 mm de Hg y  
5 133-137°C proporcionó 10,5 g de 3-nitro-4-(2-dimetilamino-  
etil-amino)-tolueno de punto de fusión 59°C. 3,5 g de este compuesto fueron reducidos tal como se describe en el Ejemplo 27, y de este modo se obtuvieron 3 g de 3-amino-4-(2-dimetilamino-  
no-etil-amino)-tolueno bruto. 400 mg de este compuesto fueron  
10 hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 1, con  
400 mg de éster etílico de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-  
iminocarboxílico. Se obtuvieron 172 mg de clorhidrato de  
1-(2-dimetilamino-etil)-5-metil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazo-  
lil)-bencimidazol de punto de fusión 249-251°C.

15 EJEMPLO 34

1,7 g de ácido 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-carboxílico y 1,08 g de orto-fenilendiamina fueron calentados a 180°C en el tubo-bomba durante 40 minutos en 10 ml de ácido clorhídrico al 25%. Después de concentrar por evaporación  
20 hasta sequedad y de cromatografía en columna sobre 100 g de gel de sílice con metanol-cloroformo 1:1, se obtuvieron 120 mg de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-bencimidazol de punto de fusión 257°C.

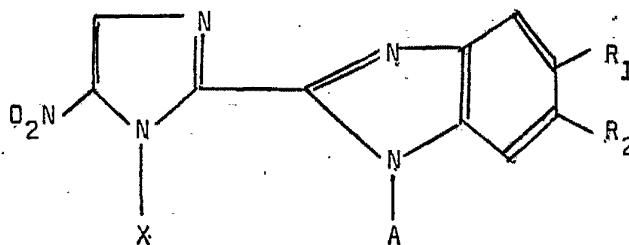


----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

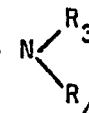
1.- Procedimiento para la preparación de 2-(5-nitro-2-imidazolil)-bencimidazoles de la fórmula general

5



10

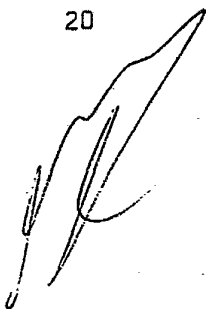
en que A significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohilo con 2 a 5 átomos de carbono, que eventualmente puede estar esterificado, un grupo halogenoalcohilo con 2 a 5 átomos de carbono o un grupo tosiloalcohilo con 2 a 5 átomos de carbono en el radical alcohilo, un grupo fenilo, el grupo Alc-



15

en que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y pueden significar un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo eventualmente sustituido por un grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, el cual puede contener además otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y Alc es un grupo alcohilo con 2 a 5 átomos de carbono, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo

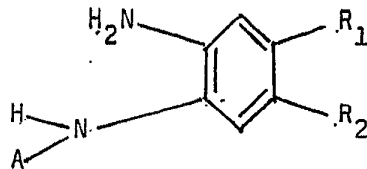
20





alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo nitro, trifluora-  
 metilo o el grupo COOH, y X significa un radical hidrocarbona-  
 do saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono, que even-  
 tualmente puede estar sustituido en la posición 2 por un grupo  
 5 hidroxi-aciloxi, (con 1 a 5 átomos de carbono) o el grupo ben-  
 zoilo, así como eventualmente sus sales con ácidos o bases,  
 fisiológicamente compatibles, caracterizado porque  
 a) se hace reaccionar una diamina de la fórmula general I

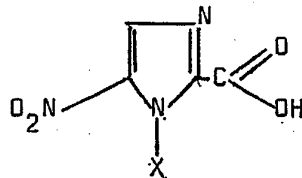
10



(I) ,

en que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen los significados arriba indica-  
 dos, con un ácido de la fórmula general

15

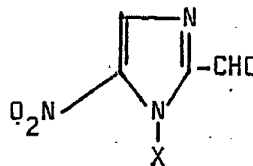


en que X posee los significados arriba citados, o un deri-  
 vado activado del ácido, o

b) se hace reaccionar una diamina de la fórmula general I

20

con un aldehído de la fórmula general





1970

a continuación eventualmente se transforma un grupo OH libre en el tosilato, cloruro o un grupo amino, y/o se saponifica un grupo éster y/o se transforman las bases o ácidos eventualmente resultantes en sus sales fisiológicamente compatibles.

5

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2-(5-NITRO-2-IMIDAZOLIL)-BENCIMIDAZOLES.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 ABR. 1970

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELA  
P.P.