



381633

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>3-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad alemana, domiciliada en l Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS CON EFECTO ANTIMICROBIANO\*.

-----ooo000ooo-----

5 La actividad de nitro-imidazoles contra Trichomonas es conocida desde el descubrimiento de antibiótico azamicina (2-nitro-imidazol, S. Nakamura y H. Umezawa, J. Antibiotica (Tokio) 9 A, 66 (1955)). Sin embargo, este y otros 2-nitroimidazoles se mostraron como relativamente incompatibles o intolerables (G.C. Lancini, E. Lazzari, R. Pallanea, Il Farmaco, Ed. Sc. 21, 278 (1966)). Solo a partir de los 5-nitroimidazoles sobresalió entonces como el mejor entre un gran número de compuestos sintetizados (C. Cosar, Arzneimittelforschung 16, 23 (1966)), el preparado comercial Metronidazol (5-nitro-2-metil-1-(2-hidroxietil)-imidazol, véase la memoria de patente francesa 1.212.028).

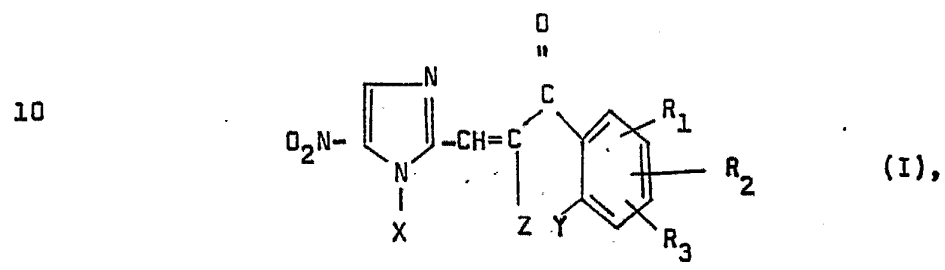
10



# 381633

Se ha encontrado ahora que los productos de condensación de los 5-nitro-2-imidazolilaldehidos 1-sustituídos con cetonas que contienen grupos metileno activos poseen una actividad muchísimo más intensa contra *Trichomonas vaginalis* que el Metronidazol. Además de esto, poseen actividades antibacterianas y antifúngicas y son activos contra otros protozoos.

Objeto del invento son compuestos de la fórmula general (I)



en la que X significa un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-benzoiloxietilo o un grupo aciloxietilo con 1 a 5 átomos de carbono en el radical acilo,

Y y Z significan conjuntamente un puente  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-SO-CH_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-SO-$ ,  $-CH_2SO_2-$ , formador de anillo, pero preferiblemente de modo conjunto un puente  $CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  o  $CHA-$  formador de anillo (teniendo A el significado de  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_6H_5$ ) o átomos de hidrógeno,

$R_1$  y  $R_2$  significan H, un radical alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aci

- 3 381633



loxi con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono y

5  $R_3$  significa H, un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, halógeno, un grupo hidroxilo eventualmente esterificado o esterificado, en que el ácido formador de éster no debe contener más de 10 átomos de carbono, y un radical alcoholo formador de éster, si es alifático y no sustituido, no debe contener más de 5 átomos de carbono, o un grupo amino o aminoalcoxi libre o N-sustituido; y las sales por adición de ácido  
10 de los compuestos amínicos así como las sales de los correspondientes compuestos de amonio cuaternario.

Para la esterificación de grupos hidroxilo en  $R_3$  se consideran preferiblemente radicales metilo, etilo, butilo, alilo o bencilo. Los radicales alcoholo pueden estar sustituidos  
15 terminalmente por grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, aciloxi o tosiloxi.

Para la esterificación de grupos hidroxilo en  $R_3$  se consideran ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos tales como por ejemplo ácido acético, ácido butírico,  
20 ácido benzoico, ácido cinámico, ácido metansulfónico, ácido para-toluensulfónico, ácido butansulfónico.

En calidad de grupos amino N-sustituidos se consideran preferiblemente grupos monoalcoholamino y dialcoholamino, pudiendo contener cada grupo alcoholo 1 a 5 átomos de carbono.

25 Además, se consideran grupos amino acilados y sulfonilados, tales como por ejemplo grupos acetil-, propionil-, butiril-, metansulfonil-, bencensulfonil-, y toluensulfonil-amino.

381633



5

10

15

20

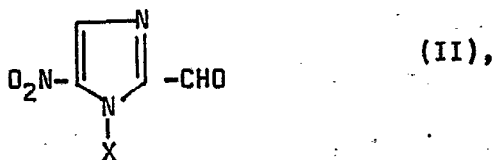
25

En calidad de grupos aminoalcoxi N-sustituídos se consideran preferiblemente grupos mono- y dialcohol-aminoetoxi saturados e insaturados, grupos mono- y di-(hidroxialcohol)-amino-etoxi libres y esterificados, grupos mono- y di-cicloalcohol-aminoetoxi, hexametilén-, octametilén- y decametilén-iminoetoxi, pirrolidinoetoxi, piperidinoetoxi, piperazinoetoxi- y morfolinoetoxi. Los radicales alcoholo y cicloalcoholo deben contener 1 a 5 átomos de carbono. Las bases cíclicas pueden estar sustituidas por grupos alcoholo, hidroxilo, aciloxi, acilo, hidroxialcoholo o aciloxialcoholo en cada caso con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoholo y/o acilo, y pueden estar unidas con un puente de enlaces directos y/o de grupos alcoholeno.

Para la salificación de los grupos amino entran en consideración para la utilización, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido heptaglucónico, etc. La formación de sal puede tener lugar también transformando la amina terciaria, con halogenuro de alcoholo, sulfato de dialcoholo o alcoholosulfonato, en una sal cuaternaria.

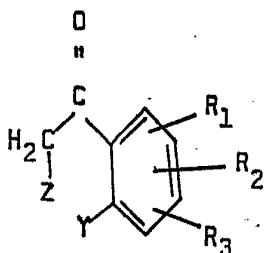
Los nuevos compuestos pueden estar preparados:

a) haciendo reaccionar un aldehido de la fórmula general II



en que X tiene los significados arriba citados, o un derivado funcional del aldehido, con un compuesto de la fórmula general III

381633



(III),

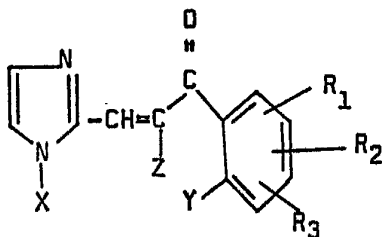
5

en que Y y Z, R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados arriba citados, y acilando o sulfonilando a continuación eventualmente un grupo hidroxilo o amino libre, o saponificando productos acilados o sulfonilados, o intercambiando un grupo hidroxilo por un átomo de halógeno, o haciendo reaccionar compuestos sulfonilados o halógenados con aminas primarias o secundarias, y transformando eventualmente los compuestos aminados en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, con halogenuros de alcohol, sulfatos de dialcoholo o alcoholisulfonatos; o

10

15

b) nitrando un compuesto de la fórmula general IV



(IV),

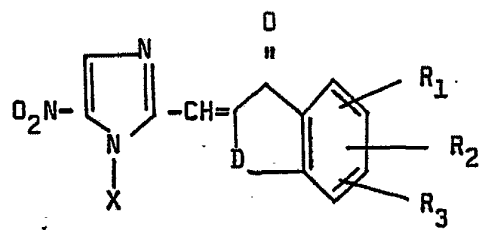
20

en que X, Y y Z y R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados arriba citados; o

c) caso de que Y y Z constituyan en el producto final conjuntamente un puente -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-SO- ó -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- formador de anillo, oxidando un compuesto de la

25

fórmula general



5 en que X y R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados arriba citados y D representa los grupos -S-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-.

El procedimiento según a) se lleva a cabo a la temperatura ambiente o a temperatura elevada en medio ácido, preferiblemente en el anhídrido de un ácido carboxílico alifático con 1 a 5 átomos de carbono o en ácido acético glacial en presencia de ácido sulfúrico concentrado. La condensación puede llevarse a cabo también en etanol que contiene HCl, en ácido fórmico, en ácido ortofosfórico y en piperidina/ácido acético glacial. Una acilación de grupos hidroxilo o grupos amino, que aparece en la reacción puede ser deshecha de nuevo eventualmente por saponificación; por otro lado la preparación de productos acilados puede tener lugar llevando a cabo la condensación en presencia del anhídrido del ácido deseado para la acilación, siempre que éste sea alifático y contenga 1 a 6 átomos de carbono, o haciendo reaccionar los grupos hidroxilo o amino libres con el correspondiente cloruro o anhídrido de ácido. Los grupos aminoalcoxí en R<sub>3</sub> se pueden obtener también por reacción de los correspondientes compuestos tosiloilados o halógenados con las correspondientes aminas, preparándose

10

15

20

381633



estos compuestos halogenados preferiblemente a partir de los correspondientes compuestos hidroxilados con agentes de halogenación, tales como por ejemplo cloruro o bromuro de tionilo.

5 La formación de sales de los compuestos que contienen grupos amino se puede efectuar también posteriormente.

En calidad de derivados funcionales de los aldehídos se pueden citar preferiblemente los diacetatos.

10 La nitración de acuerdo con b) puede tener lugar según los métodos conocidos, por ejemplo con ácido nítrico en ácido sulfúrico concentrado o con el complejo  $BF_3 \cdot N_2O_4$ . El procedimiento b) es en general inferior al procedimiento a). La oxidación del átomo de azufre según c) para formar el sulfoxido o la sulfona puede tener lugar por ejemplo con peróxido de hidrógeno o con perácidos orgánicos.

15 Los nuevos compuestos muestran buenos efectos antibacterianos y antifúngicos y son especialmente activos contra protozoos y, entre estos, especialmente contra *Trichomonas vaginalis*. La Tabla I muestra el efecto superior de las nuevas sustancias contra *Trichomonas vaginalis*, con ayuda de algunos ejemplos típicos. Como sustancia comparativa sirvió el preparado comercial Metronidazol conocido contra la trichomoniasis (descrito en la patente francesa 1.212.028, publicada el 21.3.1960). Acerca de la actividad de este compuesto y de otros  
20 numerosos 5-nitro-imidazoles, de los cuales ninguno era más activo, véase C. Cosar, *Arzneimittelforschung* 16, 23 (1966).

381633



TABLA I

	Compuesto	Concentración inhibitoria mínima en $\gamma$ /ml. contra <i>Trichomonas vaginalis</i> .
5	6.7-dimetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-3-benzofuranona	0,024
	6-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona	0,024
10	6-acetoxi-5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona	0,012
	5-acetoxi-2-(5-nitro-1-alil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona	0,024
	4.5-dimetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona	0,049
15	2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-4-tiacromanona	0,012
	4'-(2-acetoxietoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona	0,049
	Metronidazol (en el ensayo propio)	1,56

20 Los compuestos son bien tolerados por ratones con una administración oral de 1 g/kg. Los nuevos compuestos pueden ser administrados peroralmente en las formas de aplicación farmacéuticamente usuales, tales como píldoras, tabletas, grageas, cápsulas, zumos, etc.

25 Las tabletas contienen por ejemplo 0,1 hasta 0,5 g de sustancia activa y 0,1 hasta 5 g de una sustancia auxiliar farmacológicamente inerte. Como sustancias auxiliares se emplean, por ejemplo, para tabletas: lactosa, almidón, talco,

381633



gelatina, estearato de magnesio, etc.

Para la administración local se consideran polvos  
espolvoreables soluciones, suspensiones, aerosoles y table-  
tas vaginales, y para la aplicación parenteral se consideran  
5 soluciones o suspensiones acuosas y oleosas.

EJEMPLO 1

405 mg (2,5 milimoles) de 5-metoxi-1-indanona, 388  
mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido  
y 350 mg de acetato de sodio anhidro fueron dejados reposar  
10 a 70°C durante 90 minutos en 2,5 ml de anhídrido de ácido acé-  
tico. Después de enfriar a 5°C, de filtrar con succión y de  
lavar con agua y de digerir en etanol hirviendo, se obtuvie-  
ron 235 mg (32% de la teoría) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-  
2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 256-258°C.  
15 Calculado: C 60,19% en peso H 4,38% en peso N 14,04% en peso  
Encontrado: C 60,44% en peso H 4,22% en peso N 13,94% en peso

EJEMPLO 2

81 mg (0,5 milimoles) de 5-metoxi-1-indanona y 78  
mg (0,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido  
20 fueron puestos en ebullición durante 3 horas en 2 ml de eta-  
nol acuoso al 75% con 0,05 ml de ácido clorhídrico concentra-  
do. Después de enfriar a 20°C y de tratamiento, tal como se  
describe en el Ejemplo 1, se obtuvieron 10 mg (6,8% de la teo-  
ría) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-  
25 indanona.

381633



EJEMPLO 3

5                   81 mg (0,5 milimoles) de 5-metoxi-1-indanona y 78 mg  
(0,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido fue-  
ron puestos en ebullición durante 1 hora en 1 ml de ácido fóx-  
mico. Después de enfriar a 20°C y de tratamiento, tal como se  
describe en el Ejemplo 1, se obtuvieron 15 mg (10% de la teo-  
ría) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-  
indanona.

EJEMPLO 4

10                   81 mg (0,5 milimoles) de 5-metoxi-1-indanona y 78 mg  
(0,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido fue-  
ron dejados reposar a 20°C durante 2 días en 3,5 ml de benceno  
con 11 µl de piperidina y 9 µl de ácido acético glacial, des-  
pués se filtró con succión y se trató como se describe en el  
15                   Ejemplo 1. Se obtuvieron 7 mg (5% de la teoría) de 5-metoxi-2-  
(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona.

EJEMPLO 5

20                   388 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazo-  
lil-aldehido y 350 mg de acetato de sodio anhidro fueron deja-  
dos reposar a 100°C durante 90 minutos en 2,5 ml de anhídrido  
de ácido acético. Se enfrió, se filtró con succión y se lavó  
con 5 ml de agua. Después de recristalización se obtuvieron  
125 mg (19% de la teoría) de 5-nitro-1-metil-2-diacetoximetil-  
imidazol. Punto de fusión: 144-146°C.

25                   81 mg (0,5 milimoles) de 5-metoxi-1-indanona y 128 mg

381633



(0,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-diacetoximetil-imidazol y 70 mg de acetato de sodio anhidro fueron hechos reaccionar y tratados en 0,5 ml de anhídrido de ácido acético tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 240 mg (33% de la teoría) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona.

EJEMPLO 6

330 mg de indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 322 mg (48% de la teoría) de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 250-254°C.

Calculado: C 62,44% en peso; H 4,12% en peso; N 15,60% en peso  
Encontrado: C 62,27% en peso; H 4,39% en peso; N 15,80% en peso

EJEMPLO 7

440 mg de 5-etoxi-1-indanona, 388 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 350 mg de acetato de sodio anhidro fueron dejados reposar a una temperatura de 100°C durante 90 minutos en 2,5 ml de anhídrido de ácido acético. Después de enfriar a 5°C, de filtrar con succión y de lavar con agua y de digerir con tetrahidrofurano, se obtuvieron 182 mg (23% de la teoría) de 5-etoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 261-265°C.

Calculado: C 31,33% en peso; H 4,83% en peso; N 13,41% en peso  
Encontrado: C 61,76% en peso; H 4,86% en peso; N 13,54% en peso

381633



EJEMPLO 8

510 mg de 5-butoxi-2-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 7. Se obtuvieron 259 mg (30% de la teoría) de 5-butoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 243-246°C.  
5 Calculado C 63,32% en peso; H 5,63% en peso; N 12,31% en peso  
Encontrado C 63,87% en peso; H 5,95% en peso; N 12,69% en peso

EJEMPLO 9

370 mg de 5-hidroxi-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fué recristalizado en dimetilformamida. Se obtuvieron 324 mg (40% de la teoría) de 5-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 244-248°C.  
10 Calculado: C 58,71% en peso; H 4,01% en peso; N 12,84% en peso  
Encontrado: C 59,02% en peso; H 4,20% en peso; N 13,04% en peso  
15

EJEMPLO 10

370 mg de 4-hidroxi-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto fué digerido con metanol. Se obtuvieron 540 mg (67% de la teoría) de 4-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 241-243°C.  
20 Calculado: C 58,71% en peso; H 4,01% en peso; N 12,84% en peso  
Encontrado: C 58,70% en peso; H 3,95% en peso; N 13,03% en peso

381633



EJEMPLO 11

5 540 mg (1,65 milimoles) de 4-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-indanona fueron puestos en ebullición durante 2 horas en 13,5 ml de etanol con 6,8 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió, se filtró con succión y se recristalizó en dimetilformamida.

Se obtuvieron 276 mg (59% de la teoría) de 4-hidroxixi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 285-287°C.

10 Calculado: C 58,94% en peso; H 3,89% en peso; N 14,73% en peso  
Encontrado: C 59,17% en peso; H 4,00% en peso; N 14,77% en peso

EJEMPLO 12

15 480 mg de 4,5-dimetoxi-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 7. Se obtuvieron 425 mg (52% de la teoría) de 4,5-dimetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 228-230°C.

Calculado: C 58,36% en peso; H 4,60% en peso; N 12,76% en peso  
Encontrado: C 58,37% en peso; H 4,42% en peso; N 12,71% en peso

20 EJEMPLO 13

365 mg de 6-metil-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fué recristalizado en una mezcla de acetonitrilo-cloroformo-tetrahidrofurano 25:30:10. Se obtuvieron 133 mg (19% de la teoría) de 6-metil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-

25

381633



indanona. Punto de fusión: 249-252°C.

Calculado: C 63,59% en peso; H 4,63% en peso; N 14,83% en peso

Encontrado: C 64,13% en peso; H 4,68% en peso; N 14,90% en peso

EJEMPLO 14

5 455 mg de 5-metoxi-6-hidroxi-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fué digerido con metanol y fué recristalizado en dimetil formamida. Se obtuvieron 260 mg (30% de la teoría) de 5-metoxi-6-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona.  
10 Punto de fusión 248-252°C.

Calculado: C 57,14% en peso; H 4,24% en peso; N 11,76% en peso

Encontrado: C 57,45% en peso; H 4,17% en peso; N 11,78% en peso

EJEMPLO 15

15 590 mg de 5-metoxi-6-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 11. Se obtuvieron 396 mg (76% de la teoría) de 5-metoxi-6-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 290°C.

Calculado: C 57,14% en peso; H 4,16% en peso; N 13,33% en peso

20 Encontrado: C 57,76% en peso; H 4,25% en peso; N 13,46% en peso

EJEMPLO 16

415 mg de 6-cloro-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fué digerido con acetonitrilo. Se obtuvieron 431 mg (57% de la

381633



teoría) de 6-cloro-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 258-259°C.

Calculado: C 55,36% en peso; H 3,34% en peso; N 13,83% en peso

Encontrado: C 54,76% en peso; H 3,35% en peso; N 14,12% en peso

5

EJEMPLO 17

540 mg de 5-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 11. Se obtuvieron 420 mg (90% de la teoría) de 5-hidroxi-2-(6-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 292°C.

10

Calculado: C 58,94% en peso; H 3,89% en peso

Encontrado: C 58,38% en peso; H 4,19% en peso

EJEMPLO 18

370 mg de 7-hidroxi-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fue recristalizado en una mezcla de acetonitrilo-cloroformo 1:1. Se obtuvieron 180 mg (22% de la teoría) de 7-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 225-229°C.

15

Calculado: C 58,94% en peso; H 3,89% en peso

Encontrado: C 58,38% en peso; H 4,19% en peso

20

EJEMPLO 19

485 mg de 7-acetoxi-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fue

381633



digerido con metanol. Se obtuvieron 80 mg (10% de la teoría) de 7-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona.

EJEMPLO 20

5                    550 mg de 5-(2-etoxi-etoxi)-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 7. Se obtuvieron 100 mg (11% de la teoría) de 5-(2-etoxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 220-22°C.

10                    Calculado: C 60,49% en peso; H 5,36% en peso; N 11,76% en peso  
Encontrado: C 59,91% en peso; H 5,50% en peso; N 11,56% en peso

EJEMPLO 21

                  365 mg de 3-metil-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 7. Se obtuvieron 100 mg (14% de la teoría) de 3-metil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 215-216°C.

15                    Calculado: C 63,62% en peso; H 4,63% en peso; N 14,83% en peso  
Encontrado: C 63,83% en peso; H 4,62% en peso; N 14,94% en peso

EJEMPLO 22

20                    375 mg de 6-hidroxi-3-benzofuranona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto fué recristalizado en una mezcla de metanol-cloroformo 1:1 y a continuación en dimetilformamida. Se obtuvieron 270 mg (33% de la teoría) de 6-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazo-

381633



lil-metilén)-3-benzofuranona. Punto de fusión 258-259°C.  
Calculado: C 54,71% en peso; H 3,37% en peso; N 12,76% en peso  
Encontrado: C 54,22% en peso; H 3,40% en peso; N 12,78% en peso

EJEMPLO 23

5                    542 mg de 6-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-  
metilén)-3-benzofuranona fueron hechos reaccionar y tratados  
tal como se describe en el Ejemplo 11. Se obtuvieron 207 mg (44%  
de la teoría) de 6-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-  
metilén)-3-benzofuranona. Punto de fusión: > 290°C.  
10                    Calculado: C 54,36% en peso; H 3,16% en peso; N 14,63% en peso  
Encontrado: C 53,86% en peso; H 3,38% en peso; N 14,70% en peso

EJEMPLO 24

15                    350 mg de tioindoxilo fueron hechos reaccionar tal  
como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fué digeri-  
do con dimetilformamida. Se obtuvieron 132 mg (18% de la teoría)  
de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-tioindoxilo. Punto  
de fusión: 283-288°C.  
Calculado: C 54,36% en peso; H 3,16% en peso; N 14,62% en peso;  
S 11,16% en peso  
20                    Encontrado: C 54,56% en peso; H 3,47% en peso; N 14,30% en peso;  
S 11,50% en peso

EJEMPLO 25

541 mg de 7-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-  
metilén)-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se descri

381633



Se en el Ejemplo 11. El producto bruto fué digerido con etanol. Se obtuvieron 271 mg. (97% de la teoría) de 7-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 265-268°C.

5      Calculado: C 58,94% en peso; H 3,89% en peso; N 14,73% en peso  
Encontrado: C 59,32% en peso; H 3,85% en peso; N 14,69% en peso

EJEMPLO 26

10      365 mg de 4-metil-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. Después de digerir en dimetilformamida caliente se obtuvieron 213 mg (30% de la teoría) de 4-metil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 254-255°C.

Calculado: C 63,59% en peso; H 4,63% en peso; N 14,83% en peso  
Encontrado: C 63,73% en peso; H 4,80% en peso; N 14,58% en peso

15      EJEMPLO 27

20      435 mg de 6-isopropil-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se obtuvieron 242 mg (31% de la teoría) de 6-isopropil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 243-250-255°C.

Calculado: C 65,59% en peso; H 5,51% en peso; N 13,50% en peso  
Encontrado: C 65,50% en peso; H 5,67% en peso; N 13,46% en peso

EJEMPLO 28

407 mg de 4-metoxi-1-indanona fueron hechos reaccio-

381633



nar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se obtuvieron 209 mg de 4-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. (28% de la teoría). Punto de fusión 259-264°C.

5           Calculado: C 60,19% en peso; H 4,38% en peso; N 14,04% en peso  
          Encontrado: C 60,00% en peso; H 4,50% en peso; N 13,93% en peso

EJEMPLO 29

470 mg de 5-aliloxi-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se obtuvieron 176 mg de 5-aliloxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (22% de la teoría). Punto de fusión 256-260°C.

10           Calculado: C 62,76% en peso; H 4,65% en peso; N 12,92% en peso  
          Encontrado: C 62,89% en peso; H 4,61% en peso; N 12,95% en peso

EJEMPLO 30

594 mg de 5-benzoxi-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se obtuvieron 159 mg de 5-benzoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (17% de la teoría). Punto de fusión 256-260°C.

15           Calculado: C 67,20% en peso; H 4,57% en peso; N 11,21% en peso  
20           Encontrado: C 67,25% en peso; H 4,86% en peso; N 11,20% en peso

EJEMPLO 31

415 mg de 4-cloro-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se obtuvieron 166 mg de 4-cloro-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-

381633



indanona(22% de la teoría). Punto de fusión 239/44-249°C.

Calculado: C 55,36% en peso; H 3,34% en peso; N 13,83% en peso

Encontrado: C 55,29% en peso; H 3,24% en peso; N 13,84% en peso

EJEMPLO 32

5                    480 mg de 5.6-dimetoxi-1-indanona fueron hechos reac-  
cionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se ob-  
tuvieron 180 mg de 5.6-dimetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-  
metilén)-1-indanona (22% de la teoría). Punto de fusión 258-  
266°C.

10                    Calculado: C 58,36% en peso; H 4,60% en peso; N 12,76% en peso  
Encontrado: C 58,10% en peso; H 4,70% en peso; N 13,00% en peso

EJEMPLO 33

15                    455 mg de 5-hidroxi-6-metoxi-1-indanona fueron hechos  
reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se  
obtuvieron 118 mg de (13% de la teoría) de 6-metoxi-5-acetoxi-  
2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de  
fusión 258-259°C.

20                    Calculado: C 57,14% en peso; H 4,24% en peso; N 11,76% en peso  
Encontrado: C 57,00% en peso; H 4,64% en peso; N 11,78% en peso

EJEMPLO 34

25                    590 mg de 6-metoxi-5-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-  
imidazolil-metilén)-1-indanona fueron hechos reaccionar tal co-  
mo se describe en el Ejemplo 11. Después de filtrar con succión,  
se obtuvieron 475 mg de 5-hidroxi-6-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-

381633



2-imidazolil-metilén)-1-indanona (91% de la teoría). Punto de fusión > 290°C.

Calculado: C 63,59% en peso; H 4,63% en peso; N 14,83% en peso

Encontrado: C 63,73% en peso; H 4,80% en peso; N 14,58% en peso

5

EJEMPLO 35

455 mg de 4-cloro-7-hidroxi-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 26. Se obtuvieron 292 mg de 4-cloro-7-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (32% de la teoría). Punto de fusión 241-242°C.

10

Calculado: C 53,12% en peso; H 3,35% en peso; N 11,62% en peso

Encontrado: C 52,64% en peso; H 3,36% en peso; N 11,78% en peso

EJEMPLO 36

600 mg de 4-cloro-7-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 11. Después de filtrar con succión, se obtuvieron 530 mg de 4-cloro-7-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (99% de la teoría). Punto de fusión 266-267°C.

15

Calculado: C 52,59% en peso; H 3,16% en peso; N 13,14% en peso

Encontrado: C 52,80% en peso; H 3,17% en peso; N 13,20% en peso

20

EJEMPLO 37

518 mg de 3-fenil-1-indanona, 388 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 350 mg de acetato de sodio anhidro.

381633



fueron dejados reposar a una temperatura de 100°C durante 8 ho-  
ras en 250 ml de anhídrido de ácido acético. Después de enfriar  
a 5°C, de filtrar con succión y lavar con agua y de recristali-  
zar en dimetilformamida, se obtuvieron 222 mg (26% de la teoría)  
5 de 3-fenil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona.  
Punto de fusión 184-186°C.

Calculado: C 69,75% en peso; H 4,10% en peso; N 12,21% en peso  
✓ Encontrado: C 69,00% en peso; H 4,74% en peso; N 12,01% en peso

EJEMPLO 38

10 485 mg de 6.7-dimetoxi-3-benzofuranona fueron hechos  
reaccionar y tratados tal como se describe en el ejemplo 26. Se  
obtuvieron 231 mg de 6.7-dimetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazo-  
lil-metilén)-3-benzofuranona(28% de la teoría). Punto de fu-  
sión 253/58-261°C.

15 Calculado: C 54,38% en peso; H 3,96% en peso; N 12,69% en peso  
Encontrado: C 54,16% en peso; H 4,00% en peso; N 12,50% en peso

EJEMPLO 39

20 370 mg de 4-cromanona fueron hechos reaccionar tal co-  
mo se describe en el Ejemplo 7. Después de digerir en dimetil-  
formamida caliente y de recristalizar en tetrahydrofurano, se  
obtuvieron 10 mg (1,4% de la teoría) de 3-(5-nitro-1-metil-2-imi-  
dazolil-metilén)-4-cromanona. Punto de fusión 215-218°C.

Calculado: C 58,94% en peso; H 3,89% en peso; N 14,73% en peso  
Encontrado: C 58,70% en peso; H 4,00% en peso; N 14,48% en peso

381633



EJEMPLO 40

410 mg de 7-hidroxi-4-cromanona fueron hechos reac-  
cionar tal como se describe en el Ejemplo 7. Después de aña-  
dir 5 ml de agua se enfrió a 5°C, se filtró con succión el pre-  
cipitado, y se recristalizó en dimetilformamida/agua. Se obtu-  
vieron 78 mg (9,2% de la teoría) de 7-acetoxi-3-(5-nitro-1-me-  
til-2-imidazolil-metilén)-4-cromanona. Punto de fusión 202-  
203°C.

Calculado: C 55,65% en peso; H 4,38% en peso; N 12,17% en peso

Encontrado: C 56,75% en peso; H 3,89% en peso; N 12,31% en peso

EJEMPLO 41

388 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazo-  
lil-aldehído y 440 mg (2,5 milimoles) de 6-metoxi-1-tetralona  
fueron calentados a 100°C durante 6 horas en 2,55 ml de ácido  
acético glacial y 0,055 ml de ácido sulfúrico al 95%. Después  
del enfriamiento se mezcló con metanol y se filtró con succión.  
Se obtuvieron 154 mg (20% de la teoría) de 6-metoxi-2-(5-nitro-  
1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona. Punto de fusión 215°C.

Calculado: C 61,33% en peso; H 4,83% en peso; N 13,41% en peso

Encontrado: C 61,45% en peso; H 5,20% en peso; N 13,27% en peso

EJEMPLO 42

415 mg de 5-cloro-1-indanona fueron hechos reaccionar y trata-  
dos tal como se describe en el Ejemplo 26. Se obtuvieron 20 mg  
(2% de la teoría) de 5-cloro-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-me-  
tilén)-1-indanona. Punto de fusión 266/74-276°C.

381633



Calculado: C 55,36% en peso; H 3,34% en peso; N 13,83% en peso  
Encontrado: C 55,44% en peso; H 3,31% en peso; N 13,75% en peso

EJEMPLO 43

5 570 mg (2 milimoles) de 5-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-  
imidazolil-metilén)-1-indanona fueron agitados a 20°C durante  
1 hora con 660 mg(4 milimoles) de cloruro de ácido cinámico en  
8 ml de piridina, Después de la dilución con 5 ml de etanol, de  
filtrar con succión el precipitado y de recristalizar en dime-  
tilformamida, se obtuvieron 632 mg(76% de la teoría) de 5-cina-  
10 moiloxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Pun-  
to de fusión 252-254°C.

Calculado: C 66,50% en peso; H 4,13% en peso; N 10,12% en peso  
Encontrado: C 66,20% en peso; H 4,46% en peso; N 10,20% en peso

EJEMPLO 44

15 485 mg (2,5 milimoles) de 7-metoxi-4-tiacromanona fue-  
ron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejem-  
plo 41. Se obtuvieron 70 mg (8,5% de la teoría) de 7-metoxi-2-  
(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-4-tiacromanona(8,5% de la  
teoría). Punto de fusión 192/193-198°C.

20 Calculado: N 12,69% en peso; S 9,68% en peso  
Encontrado: N 12,56% en peso; S 9,34% en peso

EJEMPLO 45

508 mg (2,5 milimoles) de 6-acetilamino-1-tetralona  
fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 41,

381633



calentandose no obstante sólo durante 5 horas, y se trató tal como se indica allí. Se obtuvieron 253 mg de 6-acetilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona (30% de la teoría). Punto de fusión: 227-228°C.

5           Calculado: C 60,00% en peso; H 4,74% en peso; N 16,46% en peso  
Encontrado: C 59,91% en peso; H 4,96% en peso; N 16,00% en peso

EJEMPLO 46

600 mg (2,5 milimoles) de 6-metánsulfoniloxi-1-tetralona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 41, fueron calentados no obstante durante 7 horas, y fueron tratados tal como se indica allí. Se obtuvieron 250 mg de 6-metánsulfoniloxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona (27% de la teoría). Punto de fusión 183-185°C.

10  
15           Calculado: N 11,14% en peso; S 8,50% en peso  
Encontrado: N 11,18% en peso; S 8,78% en peso

EJEMPLO 47

405 mg (2,5 milimoles) de 6-hidroxi-1-tetralona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 41, fueron calentados no obstante solo durante 3 horas y fueron tratados tal como se indica allí. Se obtuvieron 105 mg de 6-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona (14% de la teoría). Punto de fusión: 238-240°C.

20           Calculado: C 60,19% en peso; H 4,38% en peso; N 14,04% en peso  
Encontrado: C 60,19% en peso; H 4,75% en peso; N 13,76% en peso

381633



EJEMPLO 49

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 a 100°C de temperatura del baño, se recristalizó el residuo dos veces en benceno. Se obtuvieron 5,1 g de 5-nitro-1-etil-2-hidroximetil-imidazol (38% de la teoría). Punto de fusión 101-102°C.

3,42 g (20 milimoles) de este compuesto fueron puestos en ebullición durante 8 horas en 113 ml de benceno con 15 g de acetato de plomo tetravalente. El enfriamiento, la filtración, el lavado hasta quedar neutra y el secado de la solución bencénica proporcionaron, después de concentración por evaporación en vacío, 2,37 g de 5-nitro-1-etil-2-imidazolil-aldehído (70% de la teoría) en forma de aceite.

424 mg (2,5 milimoles) de este compuesto fueron hechos reaccionar con 370 mg (2,5 milimoles) de 5-hidroxi-1-indanona, tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fue digerido con etanol caliente. Se obtuvieron 145 mg de 5-acetoxi-2-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (17% de la teoría). Punto de fusión 225-227°C.

Calculado: C 59,82% en peso; H 4,43% en peso; N 12,32% en peso  
Encontrado: C 59,50% en peso; H 4,30% en peso; N 12,38% en peso

EJEMPLO 50

3,66 g (20 milimoles) de 5-nitro-1-alil-2-hidroxi-

381633



metil-imidazol fueron tratados con acetato de plomo tetravalente y a continuación fueron tratados tal como se describe en el Ejemplo 49. Se obtuvieron 2,70 g de 5-nitro-1-alil-2-imidazolil-aldehído (74% de la teoría) en forma de aceite.

5                    443 mg (2,5 milimoles) de este compuesto fueron hechos reaccionar con 370 mg (2,5 milimoles) de 5-hidroxi-1-indanona tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fué recristalizado en etanol. Se obtuvieron 18 mg de 5-acetoxi-2-(5-nitro-1-alil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (2% de la teoría). Punto de fusión 188-191°C.

10                    Calculado: C 61,19% en peso; H 4,28% en peso; N 11,89% en peso  
Encontrado: C 61,62% en peso; H 4,00% en peso; N 12,23% en peso

EJEMPLO 51

15                    300 mg (2,5 milimoles) de acetofenona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento 335 mg (52% de la teoría) de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona de punto de fusión 202°C.

Calculado: C 60,70% en peso; H 4,31% en peso; N 16,34% en peso  
Encontrado: C 60,47% en peso; H 4,27% en peso; N 16,33% en peso

20                    EJEMPLO 52

                     340 mg (2,5 milimoles) de 4'-hidroxi-acetofenona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 270 mg (40% de la teoría) de 4'-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona de punto de fusión >290°C.

25



Calculado: C 57,15% en peso; H 4,06% en peso; N 15,38% en peso  
Encontrado: C 56,76% en peso; H 4,26% en peso; N 15,61% en peso

EJEMPLO 53

5 450 mg (2,5 milimoles) de 4<sup>t</sup>-(2-hidroxi-etoxi)-  
acetofenona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se  
describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 406 mg (45% de la teo-  
ría) de 4<sup>t</sup>-(2-acetoxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-  
metilén)-acetofenona. Punto de fusión 163°C.

10 Calculado: C 56,82% en peso; H 4,77% en peso; N 11,70% en peso  
Encontrado: C 57,10% en peso; H 5,18% en peso; N 11,68% en peso

EJEMPLO 54

15 405 mg de 7-acetoxi-1-indanona fueron hechos reaccio-  
nar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 10. Se obtu-  
vieron 191 mg (26% de la teoría) de 7-metoxi-2-(5-nitro-1-me-  
til-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 273-282°C.

Calculado: C 60,19% en peso; H 4,38% en peso; N 14,04% en peso  
Encontrado: C 59,63% en peso; H 4,57% en peso; N 13,81% en peso

EJEMPLO 55

20 570 mg de 5-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazo-  
lil-metilén)-1-indanona fueron mezclados en 10 ml de piridina  
con 764 mg de cloruro de para-toluensulfonilo. Después de 1  
hora a 20°C y de 1 hora a 100°C se mezcló con etanol, se en-  
frió y se filtró con succión. Se obtuvieron 707 mg (64% de la  
teoría) de 5-para-toluensulfoniloxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imida-  
25 zolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 221,5-224°C.

381633



Calculado: N 9,56% en peso; S 7,30% en peso

Encontrado: N 9,88% en peso; S 7,10% en peso

EJEMPLO 56

5 4,8 g de 5-nitro-1-(2-benzoiloxi-etil)imidazol fue-  
ron calentados en tubo cerrado a 110°C durante 48 horas con  
2,76 g de paraformaldehído en 16,8 ml de dimetilsulfóxido. La  
concentración por evaporación en vacío y la recristalización  
en benceno proporcionaron 2,77 g (52% de la teoría) de 5-nitro-  
2-hidroximetil-1-(2-benzoiloxi-etil)-imidazol de punto de fu-  
10 sión 136-139°C.

5,84 g de este compuesto fueron tratados con acetato  
de plomo tetravalente, y fueron tratados después tal como se  
describe en el Ejemplo 49.

15 Se obtuvieron 3,95 g (68% de la teoría) de 5-nitro-1-  
(2-benzoil-oxietil)-2-imidazolil-aldehído de punto de fusión  
113-114°C. 772 mg de este compuesto fueron hechos reaccionar  
con 370 mg de 5-hidroxi-1-indanona (calentándose no obstante du-  
rante 4 horas) y fueron tratados tal como se describe en el  
Ejemplo 10. Se obtuvieron 306 mg (27% de la teoría) de 5-aceto-  
20 xi-2-[5-nitro-1-(2-benzoiloxi-etil)-2-imidazolil-metilén]-1-  
indanona. Punto de fusión 186,5-187,5°C.

Calculado: C 62,47% en peso; H 4,15% en peso; N 9,12% en peso

Encontrado: C 62,75% en peso; H 4,11% en peso; N 9,34% en peso

EJEMPLO 57

25 410 mg de 4-tiacromanona fueron hechos reaccionar y



381633



3-benzofuranona. Punto de fusión: >295°C.

Calculado: N 11,49% en peso; Cl 9,70% en peso.

Encontrado: N 11,32% en peso; Cl 9,63% en peso.

EJEMPLO 60

5                    473 mg de 5-acetilamino-1-indanona fueron hechos reac-  
cionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 57. Se  
obtuvieron 193 mg (24% de la teoría) de 5-acetilamino-2-(5-  
nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fu-  
sión 275-285°C.

10                    Calculado: C 58,89% en peso; H 4,33% en peso; N 17,17% en peso

Encontrado: C 58,66% en peso; H 4,63% en peso; N 17,28% en peso

EJEMPLO 61

15                    340 mg (1 milimol) de 6-acetilamino-2-(5-nitro-1-  
metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona fueron puestos en ebu-  
llición durante 2 horas en 8 ml de etanol y 4 ml de ácido clor-  
hídrico concentrado. El enfriamiento y la filtración con suc-  
ción proporcionaron 169 mg (56% de la teoría) de 6-amino-2-(5-  
nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona. Punto de fu-  
sión: >295°C.

20                    Calculado: C 60,39% en peso; H 4,74% en peso; N 18,78% en peso

Encontrado: C 60,20% en peso; H 5,06% en peso; N 19,22% en peso

EJEMPLO 62

403 mg de 6-amino-1-tetralona fueron hechos reaccio-  
nar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Se obtu-



381633

vieron 115 mg (15% de la teoría) de 6-amino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona. Punto de fusión: > 295°C.

EJEMPLO 63

5 435 mg de 5,7-dimetil-1-tetralona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Se obtuvieron 179 mg (23% de la teoría) de 5,7-dimetil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona. Punto de fusión: 228-229°C.

10 Calculado: C 65,59% en peso; H 5,51% en peso; N 13,50% en peso  
Encontrado: C 65,51% en peso; H 5,73% en peso; N 13,46% en peso

EJEMPLO 64

15 568 mg de 4-bromo-7-hidroxi-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 57. La recristalización en acetonitrilo del producto digerido con agua proporcionó 318 mg (32% de la teoría) de 4-bromo-7-acetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 248-251°C.

Calculado: N 10,35% en peso; Br 19,67% en peso  
Encontrado: N 10,32% en peso; Br 19,96% en peso

20 EJEMPLO 65

690 mg de sodio, 4,44 g de 5-hidroxi-1-indanona y 7,5 g de 2-bromo-etanol fueron puestos en ebullición durante 48 horas con una punta de espátula de yoduro de potasio en 40 ml de alcohol. Después de evaporar el disolvente en vacío, el

381633



5 residuo fué agitado con 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. El precipitado resultante en este caso fué filtrado con succión y recristalizado en acetato de etilo. Se obtuvieron 900 mg (16% de la teoría) de 5-(2-hidroxi-etoxi)-1-indanona de punto de fusión 121/122-127°C.

480 mg de 5-(2-hidroxi-etoxi)-1-indanona fueron hechos reaccionar tratados tal como se describe en el Ejemplo 57. Se obtuvieron 145 mg (16% de la teoría) de 5-(2-acetoxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión: 212/215-216°C.

10

Calculado: C 58,22% en peso; H 4,62% en peso; N 11,32% en peso  
Encontrado: C 57,33% en peso; H 4,65% en peso; N 11,77% en peso

#### EJEMPLO 66

15 490 mg de 5-cloro-4,6-dimetil-3-benzofuranona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 57. La recristalización en tetrahidrofurano del producto digerido con agua proporcionó 65 mg (8% de la teoría) de 5-cloro-4,6-dimetil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-3-benzofuranona. Punto de fusión: 265-271°C.

20

Calculado: N 12,59% en peso; Cl 10,63% en peso  
Encontrado: N 12,14% en peso; Cl 10,61% en peso

#### EJEMPLO 67

25 4,0 g de 5-nitro-1-butil-2-hidroximetil-imidazol fueron tratados con acetato de plomo tetravalente y fueron tratados después tal como se describe en el Ejemplo 49. Se obtu-

381633

370

viseron 3,03 g (76% de la teoría) de 5-nitro-1-butil-2-imidazolil-aldehído en forma de aceite.

5 497 mg de este compuesto fueron hechos reaccionar con 370 mg de 5-hidroxi-1-indanona tal como se describe en el Ejemplo 7. La recristalización en etanol/butanol del producto digerido con agua proporcionó 130 mg (14% de la teoría) de 5-acetoxi-2-(5-nitro-1-butil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona.

Punto de fusión: 185-187°C.

10 Calculado: C 61,74% en peso; H 5,18% en peso; N 11,38% en peso  
Encontrado: C 61,80% en peso; H 5,46% en peso; N 10,81% en peso

#### EJEMPLO 68

15 455 mg de tioindoxil-1,1-dióxido fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El enfriamiento de la carga, la separación por filtración del acetato de sodio y el mezclado del filtrado con agua proporcionaron un precipitado, el cual fué rescritalizado en acetonitrilo. Se obtuvieron 33 mg (4% de la teoría) de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-tioindoxil-1,1-dióxido. Punto de fusión 288°C.

Calculado: N 13,15% en peso; S 10,04% en peso

20 Encontrado: N 12,83% en peso; S 9,75% en peso

#### EJEMPLO 69

574 mg (2 milimoles) de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-tioindoxilo fueron mezclados en 50 ml de ácido acético glacial con 0,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30%(en

381633



10 ml de ácido acético glacial); Después de agitar durante 16  
horas a 20°C, se añadieron nuevamente 0,5 ml de peróxido de hi  
drógeno al 30%. Después de agitar durante 8 horas a 20°C, se  
filtró, se concentró por evaporación en vacío el filtrado y se  
5 dirigió el residuo con metanol. Se obtuvieron 108 mg (18% de  
la teoría) de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-tioindo  
xil-1-óxido. Punto de fusión 256°C.

Calculado: N 13,85% en peso; S 10,56% en peso

Encontrado: N 14,06% en peso; S 10,69% en peso

10

#### EJEMPLO 70

638 mg de clorhidrato de 5-(2-dimetilamino-etoxi)-1-  
indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el  
Ejemplo 7. Después de mezclar la solución de reacción con agua,  
se extrajo con cloroformo. El extracto en cloroformo concen-  
15 trado por evaporación fué recogido en metanol y fué mezclado  
con éter. Después de filtración, el filtrado fué concentrado  
por evaporación hasta sequedad y el residuo fué disuelto en 25  
ml de ácido clorhídrico 2 N. Después del lavado de la fase en  
ácido clorhídrico con éter y acetato de etilo, se alcalinizó con  
20 lejía de sosa 2 N y se extrajo con cloroformo. El residuo del  
extracto en cloroformo concentrado por evaporación fué triturado  
con metanol y éter. Por filtración con succión se obtuvieron  
4,7 mg (0,5% de la teoría) de 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(5-  
nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fu-  
25 sión 223-225°C.

381633



La estructura fué confirmada por el espectro de masas, que mostraba "picos" intensos a 356 (M) y 58  $\left[ \text{CH}_2 = \overset{(+)}{\text{N}} (\text{CH}_3)_2 \right]$ .

EJEMPLO 71

5 662 mg de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-4-tiacromanona fueron mezclados en 50 ml de ácido acético glacial con 0,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de agitar durante 24 horas a 20°C, se añadieron 0,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y después de 24 horas más a 20°C se añadieron nuevamente 0,5 ml de peróxido de hidrógeno. Después  
10 de 72 horas a 20°C se filtró y se recristalizó el precipitado en acetonitrilo. Se obtuvieron 259 mg (30% de la teoría) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-4-tiacromanona-1-oxido. Punto de fusión 241/242-245°C.

Calculado: N 12,10% en peso; S 9,23% en peso.

15 Encontrado: N 12,05% en peso; S 9,33% en peso

EJEMPLO 72

5,95 g (36,8 milimoles) de 6-amino-1-tetralona en 200 ml de agua fueron mezclados gota a gota al mismo tiempo a 80°C con 12 ml de sulfato de dimetilo y 6,75 ml de lejía de sosa al  
20 50%. Después de enfriar se filtró con succión y se trituró con éter el precipitado. El filtrado etéreo proporcionó, después de la concentración por evaporación, 3 g de sustancia, los cuales fueron cromatografiados sobre 150 g de columna de gel de sílice



381633

con éter de petróleo/acetato de etilo. Se obtuvieron en primer lugar 473 mg de 6-dimetilamino-1-tetralona de punto de fusión 66-67°C y a continuación 1,21 g de 6-metilamino-1-tetralona de punto de fusión 93-94°C.

5                   473 mg de 6-dimetilamino-1-tetralona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 41. Se obtuvieron 207 mg (25% de la teoría) de 6-dimetilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona de punto de fusión 239/46-49°C.

10                   Calculado: C 62,57% en peso; H 5,75% en peso; N 17,17% en peso  
Encontrado: C 62,50% en peso; H 5,73% en peso; N 16,98% en peso

EJEMPLO 73

15                   46 mg de sodio fueron disueltos en 10 ml de alcohol y se añadieron 220 mg (2 milimoles) de 1-metil-2-imidazolil-aldehído así como 324 mg (2 milimoles) de 5-metoxi-1-indanona. Después de una media hora de agitación bajo nitrógeno, la solución fué vertida en 20 ml de agua, y los cristales fueron filtrados con succión. Rendimiento: 258 mg (50% de la teoría) de 5-metoxi-2-(1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de  
20                   punto de fusión 258-259°C. 300 mg de este compuestos fueron mezclados en 1,6 ml de ácido nítrico (d = 1,4) a 4°C con 1,6 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se puso en ebullición bajo reflujo durante 2 horas, se enfrió a 20°C y se vertió en agua

381633



helada.

La filtración con succión proporcionó una mezcla de sustancias, desde la cual se obtuvieron, por cromatografía en capa delgada preparativa, 40 mg de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fusión 256-259°C. (11% de la teoría).

EJEMPLO 74

370 mg (2,5 milimoles) de 5-hidroxi-1-indanona fueron tratados y elaborados como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 450 mg de 5-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (63% de la teoría), de punto de fusión: 292°C.

EJEMPLO 75

5,4 g (14,5 milimoles) de 5-(2-acetoxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron puestos en ebullición durante 2 horas en 120 ml de etanol y 59 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar, se filtró con succión. Rendimiento: 3,1 g (65% de la teoría) de 5-(2-hidroxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fusión: 258°C.

Calculado: C 58,36% en peso; H 4,60% en peso; N 12,76% en peso

Encontrado: C 58,05% en peso; H 4,85% en peso; N 12,29% en peso

381633



EJEMPLO 76

625 mg (1,92 milimoles) de 5-acetilamino-2-(5-nitro-  
1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron puestos en ebu-  
llición durante 2 horas en 15,3 ml de etanol y 7,7 ml de ácido  
5 clorhídrico concentrado. El enfriamiento, la filtración con -  
succión y la digestión en agua caliente y después de etanol ca-  
liente proporcionaron 454 mg (83% de la teoría) de 5-amino-2-(5-  
nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fu-  
sión 292°C.

10 Calculado: C 59,14% en peso; H 4,26% en peso; N 19,71% en peso  
Encontrado: C 59,14% en peso; H 4,38% en peso; N 19,47% en peso

EJEMPLO 77

300 mg (2,5 milimoles) de acetofenona fueron hechos  
reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. Después de en-  
15 friar se filtró del acetato de sodio y se mezcló el filtrado  
con 5 ml de agua.

La filtración con succión proporcionó 53 mg (8% de la  
teoría) de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona  
de punto de fusión 202°C.

EJEMPLO 78

415 mg (2,5 milimoles) de 5,6-dihidroxi-1-indanona fue-  
ron tratados y elaborados tal como se describe en el Ejemplo 41.  
La recristalización en dimetilformamida-metanol proporcionó  
250 mg (33% de la teoría) de 5,6-dihidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-  
imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fusión por encima  
25 de 290°C.

Calculado: C 55,81% en peso; H 3,68% en peso; N 13,95% en peso  
Encontrado: C 55,38% en peso; H 4,05% en peso; N 13,77% en peso



EJEMPLO 79

5 520 mg (2,5 milimoles) de 4-flúor-7-cloro-3-metil-1-indanona fueron tratados tal como se describe en el Ejemplo 7, dejándose reposar no obstante durante dos horas y media a 100°C. Después de enfriar, se mezcló con metanol, se filtraron con succión los cristales, se digirieron en agua caliente y se recristalizaron en acetonitrilo. Rendimiento: 103 mg (12% de la teoría) de 4-flúor-7-cloro-3-metil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fusión 225°C.

10

Calculado: C 53,67% en peso; H 3,31% en peso; N 12,52% en peso; Cl 10,56% en peso.

Encontrado: C 53,86% en peso; H 3,65% en peso; N 12,62% en peso; Cl 10,30% en peso.

15

EJEMPLO 80

375 mg (2,5 milimoles) de 6-hidroxi-3-benzofuranona fueron tratados y elaborados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 127 mg (18% de la teoría) de 6-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil)-3-benzofuranona de punto de fusión por encima de 290°C.

20

EJEMPLO 81

2,07 g de sodio fueron disueltos en 120 ml de etanol, y se añadieron a esto 14,6 g (90 milimoles) de 6-hidroxi-1-tetralona, 22,5 g de 2-bromo-etanol y 0,4 g de yo-



duro de potasio. Después de ebullición durante 48 horas bajo nitrógeno, se concentró hasta sequedad en vacío, se mezcló con 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones en acetato de etilo fueron lavadas con ácido clorhídrico 1 N y con agua, fueron secadas, fueron filtradas y fueron concentradas hasta sequedad. La trituración del residuo con éter proporcionó 14,7 g (79% de la teoría) de 6-(2-hidroxi-etoxi)-1-tetralona de punto de fusión 89-91°C. Calculado: C 69,89% en peso; H 6,85% en peso  
5  
Encontrado: C 69,62% en peso; H 7,00% en peso  
10

515 mg (2,5 milimoles) de este compuesto fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. La recristalización en dimetilformamida proporcionó 215 mg (22% de la teoría) de 6-(2-acetoxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona de punto de fusión 168°C. Calculado: C 59,21% en peso; H 4,97% en peso; N 10,91% en peso.  
15  
Encontrado: C 59,68% en peso; H 5,08% en peso; N 10,69% en peso.  
20

#### EJEMPLO 82

438 mg (2,5 milimoles) de 6-metilamino-1-tetralona fueron tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Después de enfriar y mezclar con metanol, se obtuvo un producto cristalizado, que fue desechado. El filtrado proporcionó después de 16 horas a 4°C un segundo producto cristalizado, que  
25



fue filtrado en benceno/acetona 2:1 sobre 1 g de gel de sílice. La concentración por evaporación en vacío y la recristalización del residuo en isopropanol proporcionaron 50 mg (6% de la teoría) de 6-metilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona de punto de fusión 235°C.

5

Calculado: N 17,94% en peso

Encontrado: N 17,89% en peso

#### EJEMPLO 83

10

388 mg (2,5 milimoles) de 7-hidroxi-4-cromanona fueron tratados y elaborados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 40 mg (5% de la teoría) de 7-hidroxi-3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-4-cromanona de punto de fusión por encima de 290°C.

Calculado: C 55,81% en peso; H 3,68% en peso; N 13,95% en peso

15

Encontrado: C 55,79% en peso; H 3,68% en peso; N 13,55% en peso

#### EJEMPLO 84

20

410 mg (2,5 milimoles) de 4-isotiacromanona fueron tratados y elaborados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 156 mg (21% de la teoría) de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-4-isotiacromanona de punto de fusión 210°C.

Calculado: N 13,95% en peso; S 10,64% en peso

Encontrado: N 13,48% en peso; S 10,79% en peso



EJEMPLO 85

2 g (8,8 milimoles) de 5-nitro-1-(2-acetoxi-etil)-  
2-imidazolil-aldehído y 1,43 g (8,8 milimoles) de 5-metoxi-1-  
indanona fueron dejados reposar a 100°C durante 8 horas en  
5 8,8 ml de anhídrido de ácido acético con 1,23 g de acetato de  
sodio anhidro. El enfriamiento, la filtración con succión y la  
digestión del precipitado en agua caliente proporcionaron 0,84  
g (26% de la teoría) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-(2-acetoxi-etil)-  
-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fusión 190°C.  
10 Calculado: C 58,22% en peso; H 4,62% en peso; N 11,32% en peso  
Encontrado: C 57,84% en peso; H 4,59% en peso; N 11,43% en peso

EJEMPLO 86

500 mg (1,35 milimoles) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-  
(2-acetoxi-etil)-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron  
15 puestos en ebullición durante 2 horas en 10,8 ml de etanol y  
5,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. El enfriamiento, el  
mezclado con 5 ml de agua y la filtración con succión propor-  
cionaron 388 mg (87% de la teoría) de 5-metoxi-2-(5-nitro-1-  
(2-hidroxi-etil)-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de  
20 fusión 229°C.  
Calculado: C 58,36% en peso; H 4,60% en peso; N 12,76% en peso  
Encontrado: C 57,72% en peso; H 4,83% en peso; N 12,94% en peso

EJEMPLO 87

264 mg (2 milimoles) de 1-indanona fueron hechos  
25 reaccionar con 1-metil-2-imidazolil-aldehído tal como se des-



cribe en el Ejemplo 73, para formar 325 mg (72% de la teoría) de 2-(1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fusión 193-195°C. 300 mg de este compuesto fueron nitrados tal como se describe en el Ejemplo 73. Rendimiento según la cromatografía en capa delgada preparativa: 17 mg de 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (4% de la teoría) de punto de fusión 250-251°C.

EJEMPLO 88

440 mg (2,5 milimoles) de 7-hidroxi-3.4-dimetil-1-indanona fueron tratados y elaborados tal como se describe en el Ejemplo 41. La recristalización en dimetilformamida proporcionó 33 mg (5% de la teoría) de 7-hidroxi-3.4-dimetil-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona de punto de fusión 193-195°C. La estructura fue confirmada por el espectro de masas (por ejemplo el pico molecular se encuentra en 313).

EJEMPLO 89

3,76 g (9,76 milimoles) de 6-(2-acetoxietoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona fueron puestos en ebullición durante 2 horas en 78 ml de alcohol de ácido clorhídrico concentrado. Después de enfriar se vertió en 234 ml de agua y se filtró con succión el precipitado. Rendimiento: 2,79 g (83% de la teoría) de 6-(2-hidroxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona de punto de fusión 229-232°C.



1970

Calculado: C 59,47% en peso; H 5,00% en peso; N 12,24% en peso  
Encontrado: C 59,88% en peso; H 5,27% en peso; N 12,30% en peso

EJEMPLO 90

343 mg (1 milimol) de 6-(2-hidroxi-etoxi)-2-(5-  
5 nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona fueron di-  
sueitos en 4 ml de piridina bajo ligero calentamiento. Des-  
pués de añadir 191 mg (1 milimol) de cloruro de para-tolueno-  
sulfonilo, se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente,  
se vertió en 20 ml de etanol y se filtró con succión. Rendi-  
10 miento: 424 mg (85% de la teoría) de 6-(2-para-toluensulfoni-  
loxietoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralo-  
na. Punto de fusión 193-196°C.

Calculado: N 8,45% en peso; S 6,45% en peso  
Encontrado: N 9,04% en peso; S 6,12% en peso

15 EJEMPLO 91

10 g (0,07 moles) de clorhidrato de cloruro de di-  
metilaminoetilo y 2,8 g (0,07 moles) de NaOH fueron disueltos  
en 20 ml de agua, fueron extraídos con benceno y la solución  
bencénica fue secada durante 48 horas bajo agitación sobre  
20 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

1,2 g (0,052 moles) de sodio fueron disueltos en  
50 ml de etanol, después tuvo lugar la adición de 8,1 g  
(0,05 moles) de 6-hidroxi-1-tetralona. A esta solución de reac-  
ción se añadieron la solución recientemente preparada del  
25 cloruro de dimetilaminoetilo y una punta de espátula de yo-



duro de potasio (KI). Se agitó durante 20 horas bajo reflujo, después se separó por decantación del cloruro de sodio (NaCl) precipitado, se concentró la solución, se recogió el residuo en H<sub>2</sub>O, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrada. El residuo oleoso fue disuelto en éter y mezclado con HCl etéreo. El producto sólido precipitado fue filtrado con succión y fue recristalizado en isopropanol. Rendimiento: 7,4 g (55% de la teoría) de clorhidrato de 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-tetralona. Punto de fusión 173-174°C.

Calculado: N 5,19% en peso; Cl 13,13% en peso

Encontrado: N 5,20% en peso; Cl 13,19% en peso

673 mg (2,5 milimoles) de clorhidrato de 6-(2-dimetilamino-etoxi)-1-tetralona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 41. El tratamiento tuvo lugar por vertido en 10 ml de agua, y concentración de la solución de reacción en vacío hasta casi sequedad. El residuo fue triturado con metanol/éter y fue filtrado con succión. Rendimiento: 280 mg (24% de la teoría) de 6-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona en forma de sulfato. Punto de fusión 196/200-204°C.

Calculado: N 11,96% en peso; S 6,85% en peso

Encontrado: N 11,49% en peso; S 7,05% en peso

EJEMPLO 92

658 mg (2 milimoles) de 5-(2-hidroxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron puestos



en ebullición bajo reflujo durante 1 hora en 2 ml de cloruro de tionilo. Se enfrió, y la mezcla de reacción fue concentrada por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo fue recristalizado en dimetilformamida (DMF). Rendimiento: 416 mg (60% de la teoría) de 5-(2-cloro-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona. Punto de fusión 238/242-246°C. Calculado: N 12,09% en peso; Cl 10,2% en peso  
5 Encontrado: N 11,73% en peso; Cl 9,35% en peso

EJEMPLO 93

10 718 mg (2 milimoles) de 4<sup>t</sup>-(2-acetoxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona fueron puestos en ebullición bajo reflujo durante 2 horas en 16 ml de etanol y 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. Durante la puesta en ebullición, la sustancia se disuelve dando lugar a  
15 un nuevo precipitado. Se enfrió y se filtró con succión. Rendimiento: 599 mg (85% de la teoría) de clorhidrato de 4<sup>t</sup>-(2-hidroxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona.  
Punto de fusión: 204/207-210°C.  
20 Calculado: N 11,9% en peso; Cl 9,96% en peso  
Encontrado: N 11,8% en peso; Cl 9,89% en peso

EJEMPLO 94

353 mg (1 milimol) de clorhidrato de 4<sup>t</sup>-(2-hidroxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona  
25 fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 90.

381633



El tratamiento tuvo lugar por vertido en 10 ml de agua helada y filtración con succión del producto cristalino. Rendimiento: 402 mg (85% de la teoría) de 4'-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona. Punto de fusión 144-146°C.

Calculado: N 8,91% en peso; S 6,80% en peso

Encontrado: N 8,98% en peso; S 6,71% en peso

EJEMPLO 95

942 mg (2 milimoles) de 4'-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona fueron disueltos en 4 ml de dioxano absoluto y después de añadir 0,2 ml (2,3 milimoles) de morfolina, fueron calentados durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo fue recogido en 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. La fase acuosa fue separada y la fase en acetato de etilo fue lavada una vez con 2 ml de agua, fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> y fue concentrada por evaporación. El residuo fue recrystalizado en acetato de etilo. Rendimiento: 436 mg (56% de la teoría) de 4'-(2-morfolino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona. Punto de fusión 160-161,5°C.

Calculado: C 59,06% en peso; H 5,75% en peso; N 14,50% en peso

Encontrado: C 58,71% en peso; H 5,76% en peso; N 14,16% en peso

Disuelto en metanol, el clorhidrato del compuesto fue precipitado por adición de ácido clorhídrico estéril. Punto de fusión: 201/205-206°C.

381633



EJEMPLO 96

339 mg (2,5 milimoles) de 4<sup>o</sup>amino-acetofenona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. El producto bruto fue recristalizado en acetonitrilo. Rendimiento: 130 mg (17% de la teoría) de 4<sup>o</sup>-acetilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona. Punto de fusión 222-225°C.

Calculado: C 57,4% en peso; H 4,49% en peso; N 17,85% en peso  
Encontrado: C 56,9% en peso; H 4,96% en peso; N 18,42% en peso

EJEMPLO 97

1,39 g (4,42 milimoles) de 4<sup>o</sup>-acetilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona fueron puestos en ebullición bajo reflujo durante 2 horas en 35,4 ml de etanol y 17,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió y se filtró con succión. Rendimiento: 684 mg (52% de la teoría) de clorhidrato de 4<sup>o</sup>-amino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona, Punto de fusión 210°C (con descomposición).

Calculado: N 18,15% en peso; Cl 11,48% en peso  
Encontrado: N 17,60% en peso; Cl 10,44% en peso

EJEMPLO 98

375 mg (2,5 milimoles) de 4<sup>o</sup>-metil-3<sup>o</sup>-hidroxi-acetofenona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 387 mg (54% de la teoría) de 4<sup>o</sup>-metil-3<sup>o</sup>-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona. Punto de fusión > 290°C.



Calculado: C 58,53% en peso; H 4,57% en peso; N 14,62% en peso  
Encontrado: C 58,22% en peso; H 4,83% en peso; N 14,48% en peso

EJEMPLO 99

5 380 mg (2,5 milimoles) de 3',4'-dihidroxi-acetofenona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 464 mg (64% de la teoría) de 3',4'-dihidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona. Punto de fusión >290°C.

10 Calculado: C 53,98% en peso; H 3,84% en peso; N 14,53% en peso  
Encontrado: C 53,87% en peso; H 4,15% en peso; N 14,08% en peso

EJEMPLO 100

15 450 mg (2,5 milimoles) de 2',4'-dimetoxi-acetofenona fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 219 mg (27% de la teoría) de 2',4'-dimetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona. Punto de fusión 124-126°C.

Calculado: C 56,79% en peso; H 4,77% en peso; N 13,25% en peso  
Encontrado: C 57,30% en peso; H 5,16% en peso; N 12,76% en peso

EJEMPLO 101

20 471 mg (1 milimol) de 4'-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona fueron disueltos en 2 ml de dioxano absoluto y, con adición de 142 mg (2 milimoles) de pirrolidina, fueron calentados durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción fue concentrada



hasta sequedad en vacío y el residuo fue recogido en 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. La fase acuosa fue separada, la fase en acetato de etilo fue lavada una vez con 5 ml de H<sub>2</sub>O, fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> y fue concentrada por evaporación.

5 El residuo fue recristalizado en isopropanol/agua, fue disuelto en metanol y fue precipitado con ácido clorhídrico etéreo. Rendimiento: 105 mg (27% de la teoría) de diclorhidrato de 4<sup>o</sup>-(2-pirrolidino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona. Punto de fusión 200-202°C.

10 Calculado: N 12,64% en peso; Cl 16,00% en peso  
Encontrado: N 12,19% en peso; Cl 15,58% en peso

#### EJEMPLO 102

200,0 g de 6,7-dimetoxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-3-benzofuranona, 105,34 g de fécula de maíz, 8,0 g de gelatina blanca, 6,5 g de talco, 0,112 g de éster metílico de ácido para-hidroxibenzoico y 0,048 g de éster propílico de ácido para-hidroxibenzoico son mezclados homogéneamente y son comprimidos de manera usual en una prensa para tabletas para formar tabletas de 320 mg.

#### 20 EJEMPLO 103

2,0 g de 6-hidroxi-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona, 27,0 g de lactosa, 45,565 g de fécula de maíz, 4,0 g de talco, 1,4 g de gelatina blanca, 0,024 g de éster metílico de ácido para-hidroxibenzoico y 0,011 g de éster propílico de ácido para-hidroxibenzoico son mezclados



homogéneamente y son comprimidos de manera usual en una prensa para tabletas para formar tabletas de 80 mg.

EJEMPLO 104

5 10 g de 6-acetoxi-5-metoxi-2-(5-nitro-1-metil-  
2-imidazolil-metilén)-1-indanona, 60 g de lactosa, 4,9 g de  
fécula de maíz, 800 mg de estearato de magnesio, 8 mg de éster  
metílico de ácido para-hidroxibenzoico y 3,5 mg de éster  
propílico de ácido para-hidroxibenzoico son mezclados homogé-  
neamente y son comprimidos de manera usual para formar table-  
10 tas vaginales de 750 mg.

EJEMPLO 105

15 11,5 g (70 milimoles) de clorhidrato de cloruro  
de dietilaminoetilo y 2,8 g (70 milimoles) de NaOH fueron  
disueltos en 20 ml de agua, fueron extraídos con benceno y la  
solución bencénica fue secada durante 48 horas bajo agitación  
sobre carbonato de potasio. 1,2 g (52 milimoles) de sodio fue-  
ron disueltos en 50 ml de etanol, después tuvo lugar la adi-  
ción de 7,4 g (50 milimoles) de 5-hidroxi-1-indanona. A esta  
solución de reacción se añadieron la solución recientemente  
20 preparada del cloruro de dietilaminoetilo y una punta de es-  
pátula de yoduro de potasio. Se agitó bajo reflujo durante  
24 horas, después se concentró la mezcla de reacción hasta  
sequedad en vacío, se recogió el residuo en agua y se extra-  
jo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre  
25 sulfato de magnesio y fue concentrada. El residuo oleoso fue



disuelto en éter y fue mezclado con HCl, etéreo. El producto sólido precipitado fue filtrado con succión. Rendimiento: 8,66 g de clorhidrato de 5-(2-dietilamino-etoxi)-1-indanona (61% de la teoría). Punto de fusión: 173-175°C.

5                    567 mg (2 milimoles) de clorhidrato de 5-(2-dietilamino-etoxi)-1-indanona y 310 mg (2 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído son agitados a 100°C durante 6 horas en 2,04 ml de ácido acético glacial y 0,121 ml (2,2 milimoles) de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción fue  
10                    concentrada en vacío casi hasta sequedad, el residuo fue triturado con metanol y el producto sólido cristalino fue filtrado con succión. Rendimiento: 334 mg de sulfato de 5-(2-dietilamino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (35% de la teoría). Punto de fusión: 194-196,5°C.

15                    EJEMPLO 106

                    9,6 g (50 milimoles) de 5-(2-hidroxi-etoxi)-1-indanona y 9,5 g (50 milimoles) de cloruro de para-toluensulfonilo fueron agitados a la temperatura ambiente durante 1,5 horas en 100 ml de piridina. Se vertió en 500 ml de agua helada y se  
20                    filtró con succión el producto sólido cristalino. Rendimiento: 12,2 g de 5-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-1-indanona (70% de la teoría), punto de fusión 94°C.

                    6,92 g (20 milimoles) de 5-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-1-indanona y 5,68 g (80 milimoles) de pirrolidina fueron puestos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas en 200  
25                    ml de etanol. Después de concentrar por evaporación en vacío



hasta sequedad se recogió en agua y en NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> y fue concentrada. El residuo oleoso fue disuelto en éter y fue mezclado con HCl etéreo. El producto sólido precipitado fue filtrado con succión. Rendimiento 2,5 g de clorhidrato de 5-(2-pirrolidino-etoxi)-1-indanona (45% de la teoría).

2,5 g (8,9 milimoles) de clorhidrato de 5-(2-pirrolidino-etoxi)-1-indanona y 1,38 g (8,9 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimiento: 0,75 g de sulfato de 5-(2-pirrolidino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (18% de la teoría). Punto de fusión 224-225°C.

15 EJEMPLO 107

1,38 g (4 milimoles) de 5-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-1-indanona y 1,36 g (16 milimoles) de piperidina fueron hechos reaccionar y tratados en 40 ml de etanol tal como se describe en el Ejemplo 106. Rendimiento: 0,96 g de clorhidrato de 5-(2-piperidino-etoxi)-1-indanona (81% de la teoría), punto de fusión: 188-190°C.

387 mg (3 milimoles) de clorhidrato de 5-(2-piperidino-etoxi)-1-indanona y 465 mg (3 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimiento: 340 mg de sulfato de 5-(2-piperidino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-



metilén)-1-indanona (23% de la teoría). Punto de fusión:  
224-226°C.

EJEMPLO 108

5 1,38 g (4 milimoles) de 5-(2-para-toluensulfoniloxi-  
etoxi)-1-indanona y 1,6 g (16 milimoles) de 1-metil-piperazina  
fueron hechos reaccionar y tratados, tal como se describe en  
el Ejemplo 106, en 40 ml de etanol. Rendimiento: 1,17 g de  
clorhidrato de 5-[2-(4-metil-piperazino)-etoxi]-1-indanona.  
(94% de la teoría). Punto de fusión: 234-236°C.

10 1,09 g (3,5 milimoles) de clorhidrato de 5-[2-(4-  
metil-piperazino)-etoxi]-1-indanona y 0,543 g (3,5 milimoles)  
de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccio-  
nar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendi-  
miento: 0,55 g de sulfato de 5-[2-(4-metil-piperazino)-etoxi]-  
15 2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (31% de la  
teoría), punto de fusión: 206-209°C.

EJEMPLO 109

20 1,73 g (5 milimoles) de 5-(para-toluensulfoniloxi-  
etoxi)-1-indanona y 1,75 g (20 milimoles) de morfolina fueron  
hechos reaccionar y tratados en 30 ml de etanol tal como se  
describe en el Ejemplo 106. Rendimiento: 1,18 g de clorhidra-  
to de 5-(2-morfolino-etoxi)-1-indanona (77% de la teoría),  
punto de fusión: 218-222°C.

1,1 g (3,7 milimoles) de clorhidrato de 5-(2-morfolino-

381633

9



etoxi)-1-indanona y 0,574 g de (3,7 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105.

5 Rendimiento: 0,51 g de sulfato de 5-(2-morfolino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (27% de la teoría). Punto de fusión: 249-252°C.

EJEMPLO 110

10 1,38 g (4 milimoles) de 5-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-1-indanona y 1,58 g (16 milimoles) de perhidroazepina fueron hechos reaccionar y tratados en 40 ml de etanol tal como se describe en el Ejemplo 106. Rendimiento: 0,67 g de clorhidrato de 5- $\int$ 2-(1-perhidroazepinil)-etoxi $\int$ -1-indanona (54% de la teoría), punto de fusión: 177-179°C. 618 mg (2 milimoles) de clorhidrato de 5- $\int$ 2-(1-perhidroazepinil)-etoxi $\int$ -1-indanona y 310 mg (2 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimiento: 210 mg de sulfato de 5- $\int$ 2-(1-perhidroazepinil)-etoxi $\int$ -2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (21% de la teoría), punto de fusión: 212-214°C.

15

20

EJEMPLO 111

4,92 g (33,3 milimoles) de 4-hidroxi-1-indanona fueron hechos reaccionar y tratados con cloruro de dimetilamino tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimiento: 4,4 g de clorhidrato de 4-(2-dimetilamino-etoxi)-1-indanona

25

381633



(52% de la teoría), punto de fusión: 184-186°C.

637 mg (2,5 milimoles) de clorhidrato de 4-(2-dimetilamino-etoxi)-1-indanona y 388 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimiento: 750 mg de sulfato de 4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (66% de la teoría), punto de fusión 225-227°C.

EJEMPLO 112

5,44 g (37 milimoles) de 5-amino-1-indanona fueron mezclados gota a gota simultáneamente a 80°C con 36 ml de sulfato de dimetilo y 15,5 g de NaOH en 60 ml de agua. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre  $MgSO_4$  y fue concentrada. Después de recristalización del residuo en metanol acuoso al 50% se obtuvieron 1,2 g de 5-dimetilamino-1-indanona (19% de la teoría), punto de fusión: 105-107°C.

438 mg (2,5 milimoles) de 5-dimetilamino-1-indanona y 388 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fue digerido con metanol. Se prepararon 128 mg de 5-dimetilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (16% de la teoría). Punto de fusión: > 290°C.

301633



EJEMPLO 113

19,27 g (93,5 milimoles) de 6-(2-hidroxi-etoxi)-1-tetralona fueron hechos reaccionar y tratados con 19,5 g (102,85 milimoles) de cloruro de para-toluensulfonilo tal como se describe en el Ejemplo 106. Rendimiento: 28,6 g de 6-(2-para-toluensulfoniloxi)etoxi)-1-tetralona (85% de la teoría). Punto de fusión: 106-108°C.

3,6 g (10 milimoles) de 6-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-1-tetralona y 3,48 g (40 milimoles) de morfolina fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 106. Rendimiento: 1,73 g de clorhidrato de 6-(2-morfolino-etoxi)-1-tetralona (56% de la teoría), punto de fusión: 194-196°C.

1,87 g (6 milimoles) de clorhidrato de 6-(2-morfolino-etoxi)-1-tetralona y 0,93 g (6 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron agitados a 100°C durante 6 horas en 6,12 ml de ácido scético glacial y 0,363 ml (6,6 milimoles) de ácido sulfúrico concentrado. Después del enfriamiento se mezcló con metanol y se filtró con succión. Se obtuvieron 1,04 g de sulfato de 6-(2-morfolino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilón)-1-tetralona (34% de la teoría), punto de fusión: 223-224°C.

EJEMPLO 114

3,6 g (10 milimoles) de 6-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-1-tetralona y 2,84 g (40 milimoles) de pirrolidina fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 106. Rendimiento: 228 g de clorhidrato de 6-(2-pirro-



lidino-etoxi)-1-tetralona (77% de la teoría), punto de fusión: 200-203°C.

5 591 mg (2 milimoles) de clorhidrato de 6-(2-pirrolidino-etoxi)-1-tetralona y 310 mg (2 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimiento: 216 mg de sulfato de 6-(2-pirrolidino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-tetralona (22% de la teoría), punto de fusión: 198-200°C.

10

EJEMPLO 115

15 473 mg (2,5 milimoles) de 5-acetamino-1-indanona y 423 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-etil-2-imidazolilaldehído fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 7. El producto bruto fue digerido con metanol. Se obtuvieron 206 mg de 5-acetamino-2-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (24% de la teoría). Punto de fusión 268-269°C.

20

EJEMPLO 116

680 mg (2 milimoles) de 6-acetamino-2-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 76. Se obtuvieron 550 mg de 5-amino-2-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (92% de la teoría). Punto de fusión: 290°C.

EJEMPLO 117

4,73 g (25 milimoles) de 5-acetamino-1-indanona y



1970

4,92 g (25 milimoles) de 5-nitro-1-butil-2-imidazolil-aldehido  
 fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el  
 Ejemplo 115. Rendimiento: 219 g de 5-acetamino-2-(5-nitro-1-  
 butil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (24% de la teoría).  
 Punto de fusión 240-242°C.

5

EJEMPLO 118

736 mg (2 milimoles) de 5-acetamino-2-(5-nitro-1-  
 butil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona fueron hechos reaccio-  
 nar tal como se describe en el Ejemplo 76. Rendimiento: 444 mg  
 de clorhidrato de 5-amino-2-(5-nitro-1-butil-2-imidazolil-me-  
 tilén)-1-indanona (68% de la teoría). Punto de fusión: 222°C.

10

EJEMPLO 119

4,73 g (25 milimoles) de 5-acetamino-1-indanona  
 y 5,68 g (25 milimoles) de 5-nitro-1-(2-acetoxi-etil)-2-imida-  
 zolil-aldehido fueron hechos reaccionar y tratados tal como se  
 describe en el Ejemplo 115. Rendimiento: 2,27 g de 5-acetamino-  
 2- $\int$ 5-nitro-1-(2-acetoxi-etil)-2-imidazolil-metilén $\int$ -1-inda-  
 nona (23% de la teoría); punto de fusión: 227-228°C.

15

EJEMPLO 120

290 mg (0,73 milimoles) de 5-acetamino-2- $\int$ 5-nitro-  
 1-(2-acetoxi-etil)-2-imidazolil-metilén $\int$ -1-indanona fueron  
 hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 76. Ren-  
 dimiento: 166 mg de 5-amino-2- $\int$ 5-nitro-1-(2-hidroxi-etil)-2-

20



imidazolil-metilén]-1-indanona (73% de la teoría), punto de fusión: 290-292°C.

EJEMPLO 121

5 353 mg (1 milimol) de clorhidrato de 4'-(2-hidroxi-  
etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona  
fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en  
el Ejemplo 92. Rendimiento: 280 mg de 4'-(2-cloro-etoxi)-2-  
(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona (83% de la  
teoría), punto de fusión: 130-132°C.

10

EJEMPLO 122

15 264 mg (0,55 milimoles) de 4'-(2-para-toluensulfo-  
niloxi-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-aceto-  
fenona fueron hechos reaccionar y tratados, tal como se des-  
cribe en el Ejemplo 101, con 0,11 ml (1,26 milimoles) de  
20 morfolina. Rendimiento: 236 mg de clorhidrato de 4'-(2-morfo-  
lino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofo-  
nona (97% de la teoría), punto de fusión: 186-190°C.

EJEMPLO 123

20 1,8 g (10 milimoles) de 4'-(2-hidroxi-etoxi)-aceto-  
fenona y 1,9 g (10 milimoles) de cloruro de para-toluensulfoni-  
lo fueron agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas  
en 20 ml de piridina. fueron vertidos en 100 ml de agua y el  
producto sólido cristalino fue filtrado con succión. Rendi-  
miento: 2,1 g de 4'-(2-para-toluensulfoniloxi-etoxi)-acetofenona



(61% de la teoría), punto de fusión: 82-84°C.

1,67 g (5 milimoles) de 4<sup>º</sup>-(2-para-toluensulfoniloxi-  
etoxi)-acetofenona y 1,42 g (20 milimoles) de pirrolidina fue-  
ron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el  
Ejemplo 106. Rendimiento: 0,7 g de clorhidrato de 4<sup>º</sup>-(2-pirro-  
lidino-etoxi)-acetofenona (82% de la teoría), punto de fusión:  
128-130°C.

674 mg (2,5 milimoles) de clorhidrato de 4<sup>º</sup>-(2-pirro-  
lidino-etoxi)-acetofenona y 388 mg (2,5 milimoles) de 5-  
nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccionar  
y tratados tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimien-  
to: 503 mg de sulfato de 4<sup>º</sup>-(2-pirrolidino-etoxi)-2-(5-nitro-  
1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona (43% de la teoría),  
punto de fusión: 182-184°C.

EJEMPLO 124

6,8 g (50 milimoles) de 4<sup>º</sup>-hidroxi-acetofenona fueron  
hechos reaccionar y tratados con cloruro de dimetilaminoetilo  
tal como se describe en el Ejemplo 105. Rendimiento: 4,3 g de  
clorhidrato de 4<sup>º</sup>-(2-dimetilamino-etoxi)-acetofenona (35% de  
la teoría), punto de fusión: 162-163°C.

608 mg (2,5 milimoles) de clorhidrato de 4<sup>º</sup>-(2-dimetil-  
amino-etoxi)-acetofenona y 388 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-  
metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccionar y tratados  
tal como se describe en el Ejemplo 113. Rendimiento: 497 mg de  
sulfato de 4<sup>º</sup>-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imida-  
zolil-metilén)-acetofenona (45% de la teoría), punto de fusión  
183-185°C.



381633

EJEMPLO 125

5 g (37 milimoles) de 4<sup>o</sup>-amino-acetofenona en 25 ml de agua fueron mezclados gota a gota a 80°C simultáneamente con 12 ml de sulfato de dimetilo y 5,15 g de NaOH en 20 ml de agua. Después de enfriar se filtró con succión, y el precipitado fue recristalizado en metanol acuoso al 70%. Se obtuvieron 4,2 g de 4<sup>o</sup>-dimetilamino-acetofenona (70% de la teoría), punto de fusión: 102-103°C.

408 mg (2,5 milimoles) de 4<sup>o</sup>-dimetilamino-acetofenona y 388 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 41. Rendimiento: 250 mg de 4<sup>o</sup>-dimetilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-acetofenona (33% de la teoría), punto de fusión: 237-238°C.

EJEMPLO 126

147 mg (1 milimol) de 5-amino-1-indanona y 228 mg (1,2 milimoles) de cloruro de paratoluensulfonilo fueron puestos en ebullición bajo reflujo durante 1,5 horas en 2 ml de piridina. Después de enfriar, se vertió en 10 ml de agua y se filtró con succión el producto sólido cristalino. Rendimiento: 287 mg de 5-para-toluensulfonilamino-1-indanona y 103 mg (0,67 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 7. Rendimiento: 220 mg de 5-para-toluensulfonilamino-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (75% de la teoría), punto de fusión: 274-275°C.



381633

EJEMPLO 127

637 mg (2,5 milimoles) de clorhidrato de 5-(2-dimetilamino-etoxi)-1-indanona y 388 mg (2,5 milimoles) de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído fueron agitados a 100°C durante 6 horas en 2,55 ml de ácido acético glacial y 0,151 ml (2,75 milimoles) de ácido sulfúrico concentrado. Después del enfriamiento, se mezcló con metanol y se filtró con succión. Se obtuvieron 379 mg de sulfato de 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilén)-1-indanona (33% de la teoría), punto de fusión: 208-210°C.

Calculado: C 47,57% en peso; H 4,88% en peso; N 12,32% en peso; S 7,06% en peso.

Encontrado: C 47,46% en peso; H 5,00% en peso; N 12,50% en peso; S 6,91% en peso.



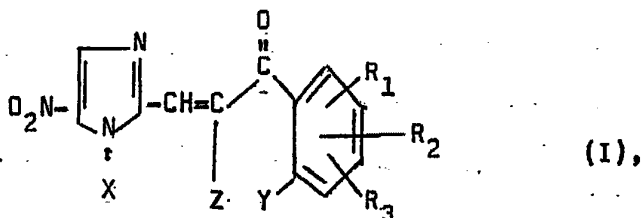
381633

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos con efecto antimicrobiano de la fórmula general (I)

5



10

15

en la que X significa un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono, un grupo 2-hidroxi etilo, un grupo 2-benzoil-oxietilo o un grupo alcohol  $-COOCH_2CH_2$  con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcohol; Y y Z significan conjuntamente un puente  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-SO-CH_2-$ ,  $SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-SO-$ ,  $-CH_2-SO_2-$  formador de anillo, pero preferiblemente forman conjuntamente un puente  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  o CHA formador de anillo (teniendo A el significado de  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_6H_5$ ) o átomos de hidrógeno;  $R_1$  y  $R_2$  significan H, un radical alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxi con 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 5 átomos de carbono; y  $R_3$  significa H, un radical alcohol con 1 a 5 átomos de carbono, halógeno, un grupo hidroxilo eventualmente esterificado o esterificado, no debiendo

20

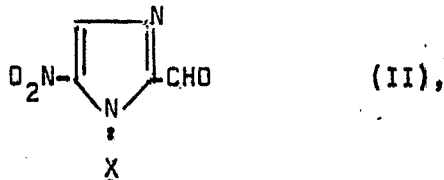
381633

9



contener el ácido formador de éster más de 10 átomos de carbono  
 y no debiendo contener un radical alcohilo formador de éster, si  
 es alifático y no sustituido, más de 5 átomos de carbono, o un  
 grupo amino o aminoalcoxi libre o N-sustituido, y las sales por  
 5 adición de ácido de los compuestos aminados así como las sales  
 de los correspondientes compuestos de amonio cuaternario, ca-  
 racterizado porque a) se hace reaccionar un aldehido de la  
 fórmula general II

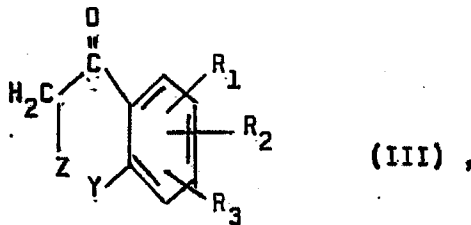
10



en que X tiene los significados arriba citados, o un derivado  
 funcional del aldehido, con un compuesto de la fórmula general

15

III



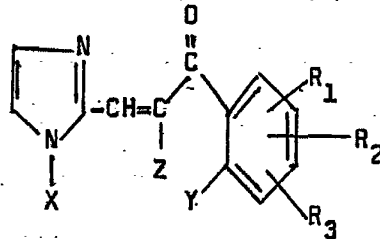
20

en que Y y Z, R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> tienen los significados arriba citados, y  
 a continuación se acila o sulfonila eventualmente un grupo hi-  
 droxilo o amino libre, o se saponifican productos acilados o  
 sulfonilados, o se intercambia un grupo hidroxilo por un áto-  
 mo de halógeno, o se hacen reaccionar compuestos sulfoniloxilados  
 25 o halogenados con aminas primarias o secundarias y eventualmente  
 se transforman los compuestos aminados en sus sales con ácidos  
 orgánicos o inorgánicos, con halogenuros de alcohol, sulfatos



de dialcoholo o alcoholisulfonatos; o b) se nitra un compuesto de la fórmula general IV

5

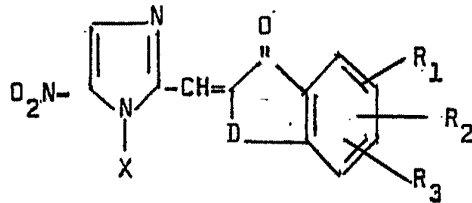


(IV)

10

en que X, Y y Z y  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados arriba citados; o c) caso de que Y y Z en el producto final signifiquen conjuntamente un puente  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO-CH_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-SO-$  o  $CH_2-SO_2-$  formador de puente, se oxida un compuesto de la fórmula general

15



en que X y  $R_1$  a  $R_3$  tiene los significados arriba citados y D significa el grupo  $-S-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-$ .

20

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS CON EFECTO ANTIMICROBIANO.

381633

9



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

Madrid, 9 JUL 1970

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS  
P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Carlos Fernández Candelas", written over the typed name.

A large, dark, handwritten scribble or signature in the bottom left corner of the page, consisting of several overlapping, sweeping lines.