

24 SE



PATENTE DE INVENCION  
Case 4 8925/CIN-67/4

Pat. No. (07D//A61K)

*Memoria Descriptiva* 430352  
sobre:

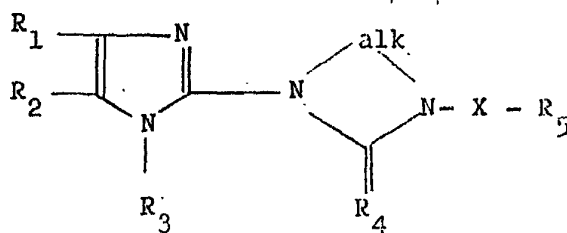
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS  
IMIDAZOLES.

=====

*Solicitante:* CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, (Suiza).

=====

La invención se refiere a nuevos imidazoles, especialmente a nitroimidazoles y a procedimientos para la obtención del nuevo compuesto de fórmula I



(I)

**POOR  
QUALITY**



en la que uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior y el otro significa el grupo nitro,  $R_3$  significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfoil-alquilo inferior o amino-alquilo inferior,  $R_4$  significa oxo o tioxo, X significa un grupo carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo ó sulfonilo y, cuando X significa un grupo carbonilo,  $R_3$  significa alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino y, cuando X significa un grupo tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo,  $R_5$  significa alquilo inferior, arilo, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino y "alk" significa alquileno inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena alquileno, sus sales y N-óxidos.

Los restos inferiores son, en lo anterior y a continuación, ante todo aquellos restos que contienen hasta 7 átomos de carbono, especialmente hasta 4 átomos de carbono.

Restos de alquilo inferior son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo ó isopropilo, o butilo de cadena recta o ramificada, pentilo, hexilo o heptilo, que pueden estar enlazados en posición arbitraria.

Los grupos hidroxialquilo inferior son, ante todo, aquellos con máximo 7 átomos de carbono, preferentemente con máximo 4 átomos de carbono, en los cuales la parte alquilo inferior tiene el significado de arriba, tales como, por ejemplo, hidroximetilo, 3-hidroxi-n-propilo y, especialmente, 2-hidroxietilo.

Los restos de alcoxi inferior-alquilo inferior son, por ejemplo, aquellos que en las partes de alquilo



inferior contienen, en cada caso, hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, n-butoximetilo, 2-(n-butoxi)-etilo, 3-(n-propoxi)-propilo ó, especialmente, 2-metoxietilo.

El alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior es, por ejemplo, un alquilo inferior arriba mencionado que lleva un grupo alquilo inferior-sulfonilo, donde la parte alquilo inferior tiene los significados de arriba, tal como metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, 2-metil-sulfoniletilo, n-propilsulfonilmetilo, 2-n-propilsulfoniletilo, 3-n-propilsulfonil-n-propilo ó etilsulfoniletilo, especialmente 2-etilsulfoniletilo.

El amino-alquilo inferior es, por ejemplo, un alquilo inferior arriba mencionado que lleva un grupo amino, especialmente un grupo amino terciario. Un grupo amino terciario es, por ejemplo, dialquilo inferior-amino, tal como dimetilamino, N-metil-N-etil-amino, dietilamino, di-n-propilamino o di-n-butilamino, ó alquileno inferior-amino, donde la parte alquileno inferior también puede estar interrumpida por heteroátomos, tales como oxaalquileno inferior-amino, tialquileno inferior-amino ó azaalquileno inferior-amino, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, N'-metilpiperazino ó N'-( $\beta$ -hidroxi-etil)-piperazino. Aminoalquilo inferior es, por lo tanto, por ejemplo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, pirrolidinometilo, 2-pirrolidino-etilo, 3-pirrolidino-n-propilo, piperidino-metilo, morfolino-metilo, 2-morfolino-etilo, 2-tiomorfolino-etilo, piperazino-metilo, 2-piperazino-etilo, N'-metil-pipe-



razino-metilo, 3-(N'-metilpiperazino)-n-propilo y N'-( $\beta$ -hidroxietil)-piperazino-metilo.

5 El arilo  $R_5$  es un resto arilo en caso dado sustituido, por ejemplo, un resto fenilo o naftilo una, dos o también varias veces sustituidos, o también un resto fenilo o naftilo insustituido, así como, además, por ejemplo, un resto 5,6,7,8-tetrahidro-1- ó 2-naftilo, en caso dado sustituido. Tiene preferencia un resto fenilo o naftilo, en caso dado una o dos veces sustituido y, especialmente, un resto fenilo o naftilo, en caso dado una vez sustituido y, muy especialmente, un resto fenilo, en caso dado una vez sustituido.

10 Un resto arilo  $R_5$  es, por ejemplo, un resto arilo sustituido por los grupos alquilo inferior arriba definidos.

15 Un resto arilo  $R_5$  puede estar sin embargo también sustituido por un grupo alcoxi inferior arriba definido.

20 El resto arilo  $R_5$  puede estar también sustituido por átomos de halógeno o por el grupo trifluormetilo.

Como átomos de halógeno entran especialmente en consideración los átomos de cloro o de bromo, especialmente fluor.

25 El alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi ó n-pentiloxi y el alquilo inferior-amino es, por ejemplo, metilamino, etilamino y dialquilo inferior-amino es, por ejemplo, dimetilamino, etilmetilamino ó dietilamino.

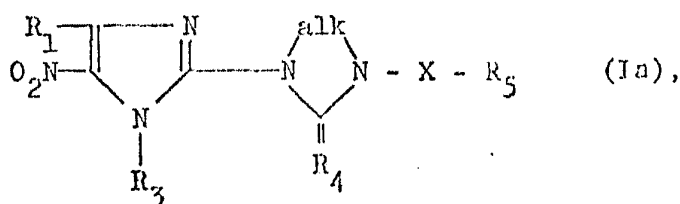
30 El alquilenos inferior es un alquilenos inferior ramificado o, especialmente de cadena recta, con 2 - 4



átomos de carbono en la cadena alquileo, tal como 1,2-propileno, 1,2-butileno, 1,2-pentileno, 1,2-hexileno, 2-metil-1,2-propileno, 2,3-butileno, 1,3-butileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno ó, especialmente, 1,2-etileno.

5 Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran, en especial, efectos contra las bacterias, especialmente contra los gérmenes gram-negativos, protozoos y vermis, tales como trichomonas, esquistosomas y, ante todo, amebas, tal y como se puede demostrar  
10 en ensayos con animales, por ejemplo, en el hígado de hamster sanos que se han infectado artificialmente con Entamoeba histolytica, en administraciones de dosis de unos 10 hasta unos 100 mg/kg/p.o. Los nuevos imidazoles se pueden emplear por lo tanto, especialmente como medio contra las amebas, esquistosomas, trichomonas y bacterias. Además, los nuevos imidazoles pueden servir como productos de partida o  
15 productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente de efecto terapéutico.

20 La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula Ia

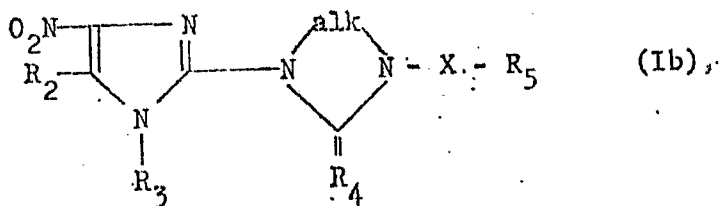


25 donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior ó amino-alquilo inferior, R<sub>4</sub> significa oxo, X y R<sub>5</sub>



tienen el significado indicado bajo la fórmula I y alk significa alquileno inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena alquileno, sus sales y N-óxidos.

5 En igual forma se refiere la invención, en primer lugar, también a los compuestos de fórmula Ib



10 donde R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior o aminoalquilo inferior, R<sub>4</sub> significa oxo, X y R<sub>5</sub> tienen los significados indicados bajo la fórmula I y alk significa alquileno inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena alquileno, sus sales y N-óxidos.

15 En especial se refiere la invención a aquellos compuestos de fórmula Ia donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y alk tienen los significados indicados bajo la fórmula Ia, X significa un grupo carbonilo y R<sub>5</sub> significa alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino y a aquellos compuestos de fórmula Ib donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y alk tienen  
20 los significados descritos bajo la fórmula Ib, X significa un grupo carbonilo y R<sub>5</sub> significa alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino, sus sales y N-óxidos.

25 Además, la invención se refiere también a los compuestos de fórmulas Ia y Ib donde R<sub>1</sub> o bien R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y



alk tienen los significados arriba indicados, X significa tiocarbonilo y  $R_5$  significa alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, amino, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, sus sales y N-óxidos.

5 De especial interés son los compuestos de fórmulas Ia y Ib donde  $R_1$  ó bien  $R_2$  tienen los significados indicados bajo las fórmulas Ia o bien Ib,  $R_3$  significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo inferior, tal como, por ejemplo,  $\beta$ -hidroxietilo,  $\beta$ -hidroxipropilo, 10 alk significa un grupo 1,2-etileno, X significa un grupo carbonilo,  $R_4$  significa oxo y  $R_5$  significa alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino y sus sales y N-óxidos.

De muy especial interés son los compuestos de fórmulas Ia y Ib donde X significa un grupo tiocarbonilo, 15 sulfinilo o sulfonilo,  $R_1$  ó bien  $R_2$  tienen los significados indicados bajo las fórmulas Ia ó bien Ib,  $R_3$  significa alquilo inferior, tal como, por ejemplo, metilo o etilo, y hidroxialquilo inferior, tal como por ejemplo,  $\beta$ -hidroxietilo 20 ó  $\beta$ -hidroxipropilo y alk significa un grupo 1,2-etileno,  $R_4$  significa un grupo carbonilo y  $R_5$  significa alcoxi inferior, tal como, por ejemplo, metoxi ó etoxi, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino y sus sales y N-óxidos.

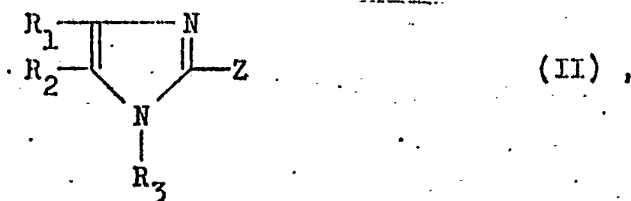
25 De estos imidazoles de la fórmula I son de mencionar especialmente el 1-(metilsulfonil)-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol, 1-N,N-dietilcarbamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol, 1-N,N-dimetilcarbamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol, 1-N-etiltiocarbamoil-30



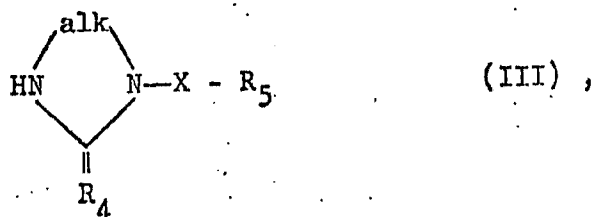
2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol  
y 1-N-metiltiocarbamoi-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-  
(2)]-tetrahydroimidazol que en el hígado de hamster sanos  
5 infectados artificialmente con Entamoeba histolytica en admi-  
nistraciones de dosis de 10 a 100 mg/kg/p.o. producen una  
clara libertad de abscesos.

Los nuevos imidazoles se obtienen según méto-  
dos conocidos.

10 Asi se pueden obtener, por ejemplo, los nuevos  
imidazoles haciendo reaccionar un imidazol de fórmula II



15 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados de arriba y Z sig-  
nifica un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, un  
grupo hidroxil eterado, capaz de reacción, un grupo mercapto  
libre o eterado, un grupo amonio, un grupo sulfinilo ó un  
grupo sulfonilo, con un compuesto de fórmula III



20 donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X y alk tienen los significados arriba indica-  
dos.

Un grupo hidroxil esterificado, capaz de reac-



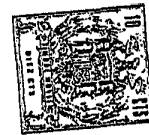
5 ción Z es, especialmente un grupo hidroxilo esterificado por un ácido inorgánico fuerte u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico, tal como un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido p-bromobenzeno- sulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, ó un ácido sulfónico alifático, tal como un ácido alcanosulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico o etanosulfónico. Asi Z significa es-  
10 pecialmente cloro, bromo ó iodo.

15 Un grupo hidroxi eterado, capaz de reacción, es, por ejemplo, un grupo hidroxilo eterado con un alcohol alifático o aromático, ante todo un alcohol alifático inferior, tal como un grupo fenoxi en caso dado sustituido ó un grupo alcoxi, ante todo un grupo alcoxi inferior, especialmente metoxi o etoxi.

20 Un grupo mercapto eterado es, por ejemplo, un grupo fenilmercapto o bencilmercapto, en caso dado sustituido, o especialmente un grupo alquilo inferior-mercapto, tal como el grupo etil- ó metilmercapto.

25 Un grupo amónico es especialmente un grupo amónico cuaternario, ante todo un grupo tri-alquilo inferior-amónico, por ejemplo, el grupo trimetil- ó trietilamónico o el catión de una base de nitrógeno aromática, por ejemplo, el grupo piridinium o quinolinium.

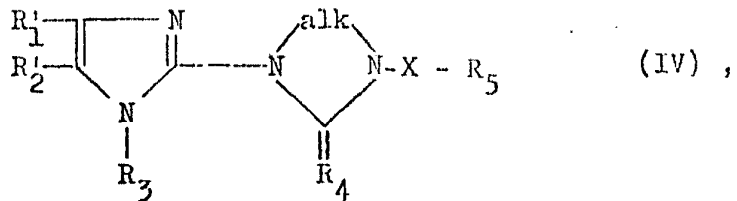
30 Un grupo sulfinilo o sulfonilo es especialmente un grupo sulfinilo o sulfonilo derivado de un ácido sulfínico o sulfónico orgánico, especialmente de un ácido sulfínico o sulfónico aromático. Asi Z significa especialmente bencenosulfinilo o metilsulfinilo o bien bencenosulfonilo,



p-bromobencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo o metilsulfonilo.

Esta reacción se puede realizar en la forma usual. Preferentemente se trabaja en presencia de un medio de condensación básico o el compuesto de fórmula III se emplea en forma de derivado de N-metal, tal como de su derivado de N-metal alcalino, que se obtiene, por ejemplo, del compuesto de fórmula III y de una amida, hidruro, de un compuesto de hidrocarburo, de un hidróxido o alcoholato de un metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio y se puede emplear sin aislamiento. Medios de condensación básicos adecuados son, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico ó hidróxido cálcico, o las bases de nitrógeno terciarias orgánicas, tales como trialquilaminas, por ejemplo, trimetilamina y trietilamina, ó piridina. Además, también se puede emplear un exceso del compuesto de fórmula III. Ventajosamente se trabaja a temperatura más elevada y/o en presencia de un disolvente inerte, tal como de un disolvente con grupos funcionales polares, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo ó éteres alifáticos cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano.

Según un segundo procedimiento los nuevos imidazoles se pueden obtener si un imidazol de fórmula IV



donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X y alk tienen los significados arriba in-



dicados y uno de los restos  $R_1'$  y  $R_2'$  significa hidrógeno o alquilo inferior y el otro significa hidrógeno, se nitra.

La nitración se puede realizar en la forma conocida para la química de los imidazoles, por ejemplo, con ácido nítrico, con ácido nítrico y un ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, ácido acético, con ácido nítrico y el anhídrido de un ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, anhídrido acético, con el anhídrido mixto de ácido nítrico y de un ácido carboxílico, tal como por ejemplo, el ácido acético, mediante tratamiento térmico y/o ácido de una sal de adición de ácido nítrico de un compuesto de fórmula IV, con tetróxido de dinitrógeno, por ejemplo, borotri fluoruro de tetróxido de dinitrógeno, especialmente en un disolvente adecuado, por ejemplo, nitro-hidrocarburos, tales como nitroalcanos, por ejemplo, nitrometano, ó con tetróxido de dinitrógeno, por ejemplo, en acetonitrilo, ó con compuestos de N-nitro adecuados.

Compuestos de N-nitro adecuados son, por ejemplo, nitroamidas, tales como nitro-uretanos, nitro-guanidinas, nitro-biuret y nitro-úrea, por ejemplo, etilendinitro-úrea (véase J. org. Chem. 1952, 1886 - 1894).

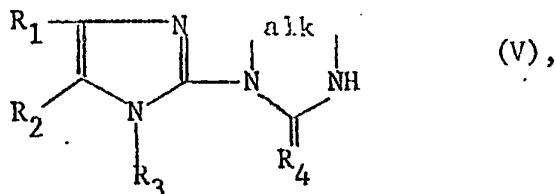
En las nitraciones pueden estar presentes medios ácidos, tales como ácido acético, en primer lugar ácidos minerales, ante todo ácido sulfúrico, preferentemente en forma concentrada.

El tratamiento ácido de una sal de adición de ácido nítrico de un compuesto de fórmula IV se efectúa ventajosamente a temperatura más elevada, convenientemente entre 40 y 100°, por ejemplo, a 60 - 80°. El producto deseado se puede aislar según métodos conocidos, por ejemplo, vertiendo

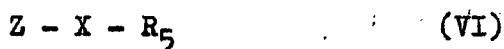


la mezcla de reacción sobre hielo o en agua de hielo.

Según un tercer procedimiento los compuestos de fórmula I se obtienen si un compuesto de fórmula V



5 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y alk tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VI



10 donde X y  $R_5$  tienen el significado de arriba y Z significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, un grupo hidroxí eterado, capaz de reacción, un grupo mercapto libre ó eterado, un grupo amonio, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo (un grupo carboxilo, tiocarboxilo o ditiocarboxilo libre o funcionalmente modificado).

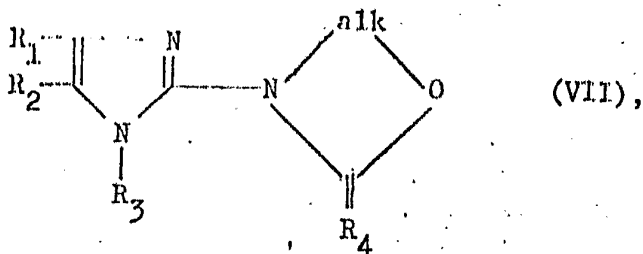
15 Un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, un grupo hidroxí eterado, capaz de reacción, un grupo mercapto libre o eterado, un grupo amonio, un grupo sulfinilo y un grupo sulfonilo son aquellos grupos que ya se han descrito más arriba.

20 La reacción se puede realizar en la forma usual. Preferentemente se trabaja bajo las mismas condiciones como ya se han descrito para la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III.

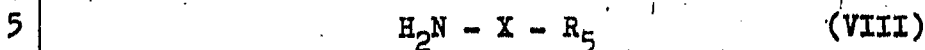
Los nuevos imidazoles se pueden obtener también según un ulterior procedimiento, si un compuesto de



fórmula VII



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y alk tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



donde  $R_5$  y X tienen los significados indicados bajo la fórmula I.

10 La reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII se efectúa preferentemente bajo calentamiento en un disolvente inerte de alto punto de ebullición. La reacción se puede efectuar, sin embargo, también con ayuda de un medio de deshidratación, tal como, por ejemplo, pentóxido de fósforo.

15 En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o disociar los sustituyentes.

20 Así, en los compuestos obtenidos, en los cuales  $R_3$  significa hidroxialquilo inferior, se puede transformar  $R_3$  en la forma usual, por alquilación, en un resto alcoxi inferior-alquilo inferior. Así se puede, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto de hidroxialquilo inferior obtenido con un éster capaz de reacción, por ejemplo, con uno de los arriba mencionados, de un alcohol inferior, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, tal



como uno de los mencionados, por ejemplo, un hidróxido alcalino, ó con un diazoalcano inferior, tal como diazometano, preferentemente en presencia de trifluoruro de boro.

5 También se puede transformar un resto hidroxialquilo inferior  $R_3$  en la forma usual en un resto aminoalquilo inferior. Así, un compuesto hidroxialquilo inferior obtenido se puede transformar primeramente en un compuesto con un resto de hidroxialquilo inferior esterificado, capaz de reacción, siendo un éster capaz de reacción especialmente  
10 aquel de ácidos inorgánicos fuertes u orgánicos, tales como especialmente de hidrácidos halogenados, por ejemplo, del ácido clorhídrico, bromhídrico ó iodhídrico, de ácidos sulfónicos, tales como especialmente, de ácidos arilsulfónicos, por ejemplo de ácidos benceno- o toluenosulfónicos,  
15 de ácidos alquilsulfónicos o del ácido sulfúrico. Por ejemplo, un compuesto hidroxialquilo inferior se puede transformar, por tratamiento con medios halogenantes, tal como cloruro tionílico, oxiclорuro de fósforo o pentabromuro de fósforo, en un compuesto de halogeno-alquilo inferior. En el  
20 éster reactivo obtenido se puede intercambiar, en la forma usual, entonces el grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, por un grupo amino, por ejemplo, por tratamiento con aminas correspondientes.

25 En los compuestos de fórmula general I, que como  $R_3$  contienen un grupo aminoalquilo inferior como mínimo con un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo de nitrógeno, se puede sustituir éste en la forma usual. Así se puede proceder especialmente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I, donde  $R_3$  es un grupo amino primario o secundario, con  
30 un éster reactivo de un alcohol correspondiente a un sustitui-



yente del grupo amino del resto amino-alquilo inferior.

Además, un imidazol de fórmula I, que lleva un resto N-heterocíclico, se puede N-oxidar.

5 La oxidación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, con medios N-oxigenantes, tal como peróxido de hidrógeno, ozono, perácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos persulfúricos, tales como el ácido de Caro, ó especialmente con compuestos peroxi orgánicos, ante todo perácidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido pertrifluoracético, 10 ácido perbenzoico ó ácido monoperftálico, que también pueden estar sustituidos, por ejemplo, por átomos de halógeno, tales como átomos de cloro, por ejemplo, monoperácido cloro-ftálico ó ácido m-cloroperbenzoico, ó compuestos hidroperoxido terciarios, tales como peróxido ter.butílico o cumólico, en caso dado en presencia de catalizadores, tales como 15 compuestos de vanadio, titanio o molibdeno.

Los compuestos obtenidos de fórmula I, que llevan un resto N-heterocíclico N-oxidado se pueden transformar reductivamente en los correspondientes compuestos 20 de fórmula I con un resto N-heterocíclico.

En los compuestos obtenidos, en los cuales  $R_4$  significa tioxo, o bien X significa un grupo tiocarbonilo, se pueden transformar  $R_4$  o bien X en la forma usual en el grupo oxo o bien carbonilo, especialmente según métodos de 25 hidrólisis en si conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos tioxo obtenidos con un medio alcalino tal como un hidróxido alcalino en presencia de un agente de oxidación, tal como peróxido de hidrógeno. La transformación se puede realizar también en presencia de un ácido fuerte, 30 por ejemplo, de un ácido mineral, tal como por ejemplo, en



presencia de ácido sulfúrico concentrado en un disolvente adecuado.

5 En los compuestos obtenidos, en los cuales  $R_4$  es oxo, se puede transformar  $R_4$  en la forma usual en el grupo tioxo, especialmente mediante tratamiento de los compuestos oxo obtenidos, con sulfuros adecuados, tal como penta- sulfuro de fósforo, sulfuro de aluminio, disulfuro de silicio o borosulfuro en presencia de disolventes adecuados, tales como, por ejemplo, benceno, xileno o piridina.

10 Los compuestos obtenidos de fórmula I, en los cuales X significa un grupo sulfinilo, se pueden transformar por oxidación en las sulfonas (S-dióxidos) correspondientes.

15 La oxidación a las sulfonas se puede realizar en forma en sí conocida, por ejemplo, por reacción con un agente de S-oxidación, tal como peróxido de hidrógeno, per- ácidos, especialmente ácido peracético, ácidos perbenzoicos o monoperácidos ftálicos, que también pueden estar susti- tuidos, por ejemplo, por átomos de halógeno, 1-clorobenzotriazol, ácido crómico, permanganato potásico, hipohalogeni- 20 tos ó ácido nítrico, gases nitrosos y similares, o electro- líticamente. En estas reacciones se obtienen las sulfonas al calentar y emplear como mínimo 2-mol-equivalentes del agente de oxidación.

25 Los S-dióxidos obtenidos se pueden reducir a los correspondientes S-óxidos de fórmula I, por ejemplo con un agente de reducción, tal como hidrógeno nascente, por ejemplo, zinc y ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, o por ejemplo, con sulfitos ó ácido iodhídrico, ó, especialmen- 30 te con trifenilfosfina.



En las reducciones anteriores se ha de prestar, en caso dado, cuidado de que no sean atacados ulteriores grupos reducibles. Así se debe prestar especial atención en la reducción de que los átomos de halogeno, en caso dado  
5 existentes, enlazados a anillos aromáticos, no sean sustituidos por hidrógeno. Muy especialmente se debe prestar atención a que no se reduzca el grupo nitro ( $R_1$  ó  $R_2$ ). Con preferencia se emplearán catalizadores resistentes al azufre y en caso dado la recepción de hidrógeno se seguirá volumétricamente y la hidrogenación se interrumpirá después de  
10 la recepción de la cantidad calculada.

Los compuestos de fórmula I, que como resto  $R_2$  contienen un grupo nitro, se pueden transponer a las correspondientes 4-nitroimidazoles, es decir, a aquellos compuestos de fórmula I que como resto  $R_1$  contienen un grupo nitro.  
15 Una transposición de estas se efectúa, por ejemplo, por reacción, por ejemplo, de un exceso de ioduro alcalino, especialmente ioduro potásico, en presencia de un disolvente inerte, preferentemente de un disolvente con grupos funcionales polares, tal como dimetilformamida, dimetiacetamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo ó hexametilfosforotriamida.  
20

La transposición de  $R_2$ -nitro en compuestos  $R_1$ -nitro de fórmula I se puede efectuar asimismo por reacción de un ioduro que corresponde al resto  $R_3$ ,  $R_3I$ , tal como, por ejemplo, por reacción de ioduro metílico sobre los  
25 compuestos de fórmula I, que como resto  $R_3$  contienen un grupo metilo. En esta transposición se cuaterniza el átomo de nitrógeno insustituido del anillo imidazólico. A continuación se piroliza la sal cuaternaria. Esta transposición  
30 se efectúa asimismo, por ejemplo, en presencia de un disol-



vente inerte, preferentemente el arriba descrito.

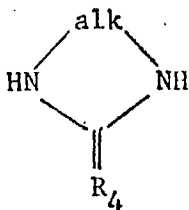
Las ulteriores transformaciones se pueden efectuar individualmente o en combinación y en secuencia arbitraria. En las distintas operaciones se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos funcionales.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o en caso dado se emplea en forma de una sal y/o racemato o antípoda óptico.

Las reacciones mencionadas se efectúan en la forma usual en presencia o ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o agentes catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado en recipiente cerrado. Si es conveniente se trabaja en gran dilución (principio de dilución).

Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos conocidos. Los nuevos productos de partida forman asimismo un objeto de la invención.

Los compuestos de partida de fórmula III, que se emplean en el primero de los procedimientos para la reacción, se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



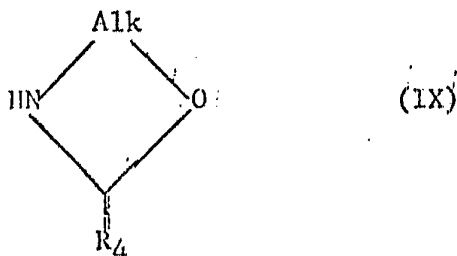


donde alk y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, es decir, por ejemplo, una imidazolidin-2-ona ó una hexahidropirimidin-2-ona con un compuesto de fórmula  $R_5-X-Z$ , donde  $R_5$ , X y Z tienen los significados arriba mencionados.

5 Los compuestos de partida de fórmula IV, que se emplean en el segundo de los procedimientos para la reacción, se pueden obtener condensando un derivado de imidazol adecuado de fórmula II con un grupo Z intercambiable con un compuesto de fórmula III según el método descrito en el primero de los procedimientos.

10

Los compuestos de partida de fórmula VII se obtienen haciendo reaccionar un derivado de imidazol, que en la posición 2 contiene un grupo intercambiable, con un compuesto de fórmula IX



Los compuestos de fórmula IX son, por ejemplo, las oxazolid-2-onas ó 1,3-oxazin-2-onas.

20 Los nitroimidazoles aquí descritos, que se emplean como productos intermedios o productos de partida, tienen valiosas propiedades farmacológicas.

25 Así muestran especialmente efectos contra las bacterias, especialmente los gérmenes gram-negativos, protozoos y vermis, tales como trichomonas, esquistosomas, co-cidios y, ante todo, amebas, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en el hígado de hamster



sanos que se han infectado artificialmente con *Entamoeba histolytica*, en administración en dosis de unos 10 a unos 100 mg/kg/p.o. Los nuevos imidazoles se pueden emplear por lo tanto especialmente como medio contra amebas, esquistosomas, trichomonas y bacterias.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre en la forma, asimismo comprendida por la presente invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener, por ejemplo, las sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- ó polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en el compuesto libre en forma en si conocida, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, como ejemplo: hidrácidos halogenados, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico; ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, ácido emhónico, ácido metanosulfónico, etanosulfónico. hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; ácido halogenobencenosulfónico,



toluenosulfónico, naftalinsulfónico ó sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

5 Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales de nuevo las bases. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

10 Según el número de los átomos de carbono asimétricos y la selección de los productos de partida y modos de trabajo se pueden presentar los nuevos compuestos como mezclas de racematos, como racematos o como antípodas ópticos.

15 Las mezclas de racematos se pueden separar en los racematos puros, en forma conocida, en base de las diferencias físico-químicas, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20 Los racematos puros se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o por reacción con ácido ópticamente activo que forme sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, en base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-  
25  
30



toluilitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfer-sulfónico ó ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodos.

5 Según la presente invención se pueden obtener, sin embargo, también los productos finales en forma de los racematos puros o bien de los antípodos ópticos empleando uno o varios de los productos de partida que contienen átomos de carbono asimétricos en forma de los racematos puros o bien de los antípodos ópticos.

10 Conforme a sus propiedades antimicroniales pueden servir los compuestos de fórmula general I, sus 5-N-óxidos, sulfóxidos, sulfonas y sus sales de adición de ácido, para la protección de productos hidrofobos y otros productos orgánicos con alto peso molecular que están expuestos a des-  
15 composición por bacterias y otros microbios reuniendo, impregnado o tratando de otra forma estos productos con los compuestos. Los compuestos se pueden emplear también como aditivos fomentadores del crecimiento para los piensos de animales donde se incorporan en una proporción de 5 a 500 ppm.

20 Según la presente invención se obtiene también una composición terapéutica que se compone de una parte de eficacia antimicrobial de los compuestos de fórmula general I (véase mas arriba), sus 5-N-óxidos o de una sal de adición de ácido y de un excipiente sólido, farmacológicamente aceptable o de un diluyente líquido.

25 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen como mínimo un compuesto de fórmula general I (vease más arriba) como sustancia activa junto con un excipiente farmacéutico usual. La clase de los excipientes depende ampliamente del terreno de aplicación. La-  
30



ra aplicación exterior, por ejemplo, para la desinfección de la piel sana, así como para la desinfección de heridas y para el tratamiento de dermatosis e infecciones de las mucosas originadas por bacterias, entran en consideración, por ejemplo, unguentos, polvos, tinturas. Las bases para los unguentos pueden ser anhidro, por ejemplo, de mezclas de grasa de lana y vaselina, pero también se puede tratar de emulsiones acuosas en las cuales se encuentra suspendida la sustancia activa. Como sustancias excipiente para los polvos son adecuadas, por ejemplo, las féculas, tales como la fécula de arroz, que en caso, por ejemplo, mediante adición de ácido silícico altamente disperso se pueden hacer específicamente más ligeros, o mediante adición de talco más pesados. Las tinturas contienen como mínimo una sustancia activa en etanol acuoso, especialmente al 45 - 75 %, al que en caso dado se le ha agregado un 10 - 20 % de glicerina. Especialmente para la desinfección de la piel entran en consideración soluciones que se han preparado con ayuda de polietilenglicol y otros facilitadores de la solución, así como en caso dado emulsionantes. El contenido en sustancia activa de las composiciones farmacéuticas para la aplicación externa se encuentra preferentemente entre 0,1 y 5 %.

Para la desinfección de la boca y faringe son adecuados, por una parte, las aguas para hacer gárgaras o bien los concentrados para su preparación, especialmente las soluciones alcohólicas con un 1 - 5 % de contenido en sustancia activa, a las que se puede haber agregado glicerina y/o aromatizantes y, por otra parte, tabletas chupables, es decir, formas de dosificación sólidas, preferentemente con un contenido relativamente alto de azúcar o sustancias similares y un



contienen sustancia activa relativamente bajo de, por ejemplo, 0,2 - 20 % en peso, así como los aditivos usuales, tales como aglutinantes y aromatizantes.

5 Para la desinfección del intestino y para el tratamiento oral de las infecciones del tracto urinario entran especialmente en consideración las formas de unidades de dosificación sólidas, tales como tabletas, grageas y cápsulas que, preferentemente contienen entre un 10 y 90 %  
10 de una sustancia activa de fórmula general I (vease mas arriba) para permitir la administración de dosis diarias entre 0,1 y 2,5 g a personas adultas o de dosis reducidas adecuadas a niños. Para la obtención de tabletas y núcleos de grageas se combinan los compuestos de fórmula general I con sustancias excipiente sólidas, pulverulentas, tales como  
15 lactosa, sacarosa, sorbita, fécula de trigo, fécula de patata y amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, preferentemente bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles del peso molecular adecuado. Los núcleos de las grageas se recubren a  
20 continuación, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentradas que pueden contener, por ejemplo, además, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, ó con un disolvente orgánico fácilmente volátil o mezclas de disolventes disolventes de una laca. A estos revestimientos se pueden agregar colorantes, por ejemplo, para caracterizar distintas dosis de  
25 sustancia activa. Las cápsulas de gelatina blanda y otras cápsulas cerradas se componen, por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y pueden contener, por ejemplo, mezclas de un compuesto de fórmula I con polietilenglicol. Las cápsulas duras contienen, por ejemplo, granulados de una sus-  
30



5 tancia activa con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbita, manita; féculas, tales como fécula de patata o de maiz ó amilopectina, derivados de celulosa y gelatina, así como estearato de magnesio y ácido esteárico.

10 En todas las formas de aplicación pueden estar presentes los compuestos de fórmula general I (vease más arriba) como únicas sustancias activas o sin embargo también estar combinadas con otras sustancias activas farmacológicamente eficaces conocidas, especialmente antibacteriales y/o antimicóticas u otras sustancias activas antimicrobiales, por ejemplo, para ampliar el margen de aplicación. Se pueden emplear, por ejemplo, con 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol u otros derivados de 8-quinolinol, con sulfamerazina ó sulfafurazol u otros derivados de sulfanilamida, con cloroanfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4',5-tribromosalicilanilida u otras salicilanilidas halogenadas, con carbanilidas halogenadas, con benzoxazoles halogenados o benzoxazolonas, con policlorohidroxidifenilmetanos, con halógeno-dihidroxi-difenil-sulfuros, con 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difenil-éter ó 2',4,4'-tricloro-2-hidroxidifeniléter u otros polihalogenohidroxidifeniléteres, o con compuestos cuaternarios bactericidas o con ciertos derivados del ácido ditiocarbámico, tal como tetrametil-tiuramdisulfuro. También se pueden emplear excipientes que por si mismos tengan propiedades farmacológicas favorables, por ejemplo, azufre como base en polvo ó estearato de zinc como un componente de la base para ungüentos.

30 La invención prevé también un procedimiento para la protección de sustancias expuestas al ataque por bac-

terias u otros microbios, que se caracteriza porque las sustancias se tratan con un compuesto de fórmula general I (vease más arriba). La sustancia orgánica puede ser, por ejemplo, un material polímero natural o sintético, una sustancia proteínica o carbohidratada o un material fibroso o textil natural o sintético preparado de estas sustancias.

Según la presente invención se obtiene también una composición de pienso animal que contiene un derivado de 5-nitrofurilo de fórmula general I (vease más arriba) en cantidad suficiente para fomentar el crecimiento del animal alimentado con la composición de sustancias.

En los ejemplos a) a d) a continuación se explica la obtención de algunas formas de aplicación típicas, sin por ello representar las únicas formas de realización de las mismas.

a) 250 g de sustancia activa se mezclan con 550 g de lactosa y 292 g de fécula de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 60 g de fécula de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio coloidal y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas de 125 mg de peso cada una y con un contenido de 25 mg de sustancia activa cada una, que en caso dado pueden estar dotadas de ranuras enmuescadas para adaptar más finamente la dosificación.

b) De 100 g de sustancia activa, 379 g de lactosa y de la solución alcohólica de 6,0 g de gelatina se prepara un granulado que después de secar se mezcla con 10 g de dióxido de silicio coloidal, 40 g de talco, 60 g de fécula de patata y 5 g de estearato de magnesio y se prensa a 10.000



nucleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 g de sacarosa cristalizada, 20,0 g de goma laca, 75,0 g de goma arábica, 250,0 g de talco, 20,0 g de dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 150 mg y cada una contiene 10 mg de sustancia activa.

c) 25 g de sustancia activa y 1975 g de masa básica de supositorios (por ejemplo, manteca de cacao) finamente rayada se mezclan íntimamente y después se funde. De la fusión mantenida homogénea por agitación se cuelean 1000 supositorios de 2,0 g. Cada uno contiene 25 mg de sustancia activa.

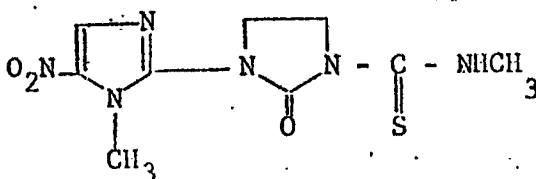
d) Para preparar un jarabe con un contenido de un 0,25 % de sustancia activa se disuelven, en 3 litros de agua destilada, 1,5 litros de glicerina; 42 g de p-hidroxibenzoato de metilo, 18 g de p-hidroxibenzoato de m-propilo y bajo ligero calentamiento se agregan 25,0 g de sustancia activa y 4 litros de solución de sorbita al 70 %, 1000 g de sacarosa cristalizada, 350 g de glucosa y una aromatizante, por ejemplo, 250 g de "Orange Peel Soluble Fluid" de Eli Lilly and Col, Indianapolis, o en cada caso 5 g de aroma cítrico natural y 5 g de esencia "Halb und Halb", ambos de la firma Haarmann y Reimer, Holzminden, Alemania, la solución obtenida se filtra y el filtrado se completa con agua destilada a 10 litros.

Los ejemplos siguientes explican la obtención de los nuevos compuestos de la fórmula general I, sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.



Ejemplo 1

5 A una solución de 7,95 g de 1-(metil-tiocarbamoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidroimidazol en 100 cc de dimetilformamida se agregan 2,4 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla de reacción se calienta y se agita a 50° durante 30 minutos, después se agregan 10,25 g de 1-metil-2-metilsulfonyl-5-nitroimidazol y la mezcla de reacción se agita a un durante 4 horas a 100°. La mezcla de reacción se evapora en vacío y después se trata con agua. El residuo de evaporación se separa por filtración, se lava con agua y éter. Después de recrystalizar en alcohol se obtiene el 1-(metil-tiocarbamoil)-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol de fórmula



15 que funde a 185 - 187°.

El 1-(metil-tiocarbamoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidroimidazol, necesario como producto de partida, se puede obtener como sigue:

20 Una mezcla de 86,0 g de etilenúrea y 73,0 g de isocianato metílico se calientan durante 4 horas a 100° bajo agitación. La masa de reacción se purifica después de enfriar con éter y agua, se filtra y se lava con una mezcla de alcohol/éter. Se recrystaliza en metanol. P.f. 168 - 171°.



Ejemplo 2

A una solución de 4,7 g de 1-(bencil-tiocarbamoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidroimidazol en 50 cc de dimetilformamida se agregan 0,95 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla de reacción se calienta durante 30 minutos a 50° bajo agitación. A continuación se agregan 4,1 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol y a continuación se agita aún durante otras 4 horas a 100°. La mezcla de reacción se evapora en vacío, se trata con agua y después se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El producto obtenido como residuo se frota con éter y se recrystaliza en cloroformo/alcohol. Se obtiene el 1-(bencil-tiocarbamoil)-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol que funde a 178-180°.

El tiocarbamoilimidazol necesario como producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 86,0 g de etilenúrea y 149 g de bencilisotiocianato se agitan durante 6 horas a 150°. Después de enfriar se obtiene una masa de reacción sólida que se frota con éter y después con alcohol caliente y a continuación se separa por filtración. Después de recrystalizar en cloroformo/etanol se obtiene el 1-(benciltiocarbamoil)-2-oxo-tetrahidroimidazol.

Ejemplo 3

A una solución de 5,0 g de 1-(metil-carbamoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidroimidazol en 50 cc de dimetilformamida se agregan 1,7 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita durante 1



hora a 50°. A continuación se agrega una solución de 7,2 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 30 cc de dimetilformamida y la mezcla de reacción, se sigue agitando durante otras 3 horas a 100°.

5 La mezcla de reacción se evapora en vacío y al residuo obtenido se agrega agua. La solución teñida de rojo obtenida se puede extraer entonces con cloroformo y da un aceite. Después de purificar con metanol y después de recrystalizar tres veces en metanol se obtiene el 1-(metil-carbamoyl)-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil)-(2)-tetrahydroimidazol que funde a 176 - 177°.

10 El metilcarbamoilimidazol necesario como producto de partida se obtiene calentando durante 3 horas una mezcla de 8,6 g de etilenúrea y 5,7 g de metilisocianato a 130° en un tubo cerrado por soldadura. Después de recrystalizar en agua y a continuación en cloroformo/metanol se obtiene el metilcarbamoil-imidazol con un punto de fusión de 198 - 200°.

#### Ejemplo 4

20 A una solución de 16,4 g de 1-(metilsulfonil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydroimidazol en 120 cc de dimetilformamida se agregan 4,8 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla se agita a 50°C durante 30 minutos. Una solución de 20,5 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 70 cc de dimetilformamida se agrega

25 y se calienta durante 1 hora a 100°. La mezcla de reacción se evapora en vacío y el residuo obtenido se disuelve en agua. Después de enfriar se obtiene un residuo cristalino que entonces se separa por destilación. Después de recrystalizar



en acetona/metanol se obtiene el 1-(metilsulfonyl)-2-oxo-3-  
[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol, que fun-  
de a 202 - 204°.

5 El 1-(metilsulfonyl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-  
imidazol necesario como producto de partida se obtiene como  
sigue:

Una mezcla de 86,0 g de etilénurea y 115 g de  
cloruro metanosulfónico se agitan a 120° durante 6 horas  
introduciéndose aquí una corriente de nitrógeno en la mezcla  
10 de reacción para retirar el gas clorhídrico que se forma. Des-  
pués de enfriar se agrega agua y la mezcla se calienta en un  
baño de vapor hasta que se forma un precipitado cristalino.  
Después de separar por filtración se lavan los cristales con  
alcohol/éter y se recristaliza en metanol. P.f. 192 - 195°.

15 Ejemplo 5

A una solución de 8,0 g de 1-(bencil-tiocar-  
bamoil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitro-imidazolil-(2)]-2,3,4,5-  
tetrahydroimidazol en 80 cc de sulfóxido dimetílico se agre-  
gen 5 cc de ácido sulfúrico concentrado y la solución se  
20 calienta en el baño de vapor durante 2 días. El residuo se  
diluye con agua, se separa por filtración y después se di-  
suelve en acetato de etilo. Se agrega éter y después de re-  
cristalizar en acetato de etilo/éter se obtiene el 1-(ben-  
cil-carbamoil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-  
25 2,3,4,5-tetrahydro-imidazol, que funde a 113 - 115°.

Ejemplo 6

A una suspensión de 1,5 g de hidruro sódico  
al 50 % en 10 cc de dimetilformida seca se agrega bajo agita-



ción en el plazo de 15 minutos una solución de 5,3 g de 1-N-etil-tiocarbamoil-2-oxo-tetrahydroimidazol en 20 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 50° durante 30 minutos y entonces se agrega en el plazo de 5 minutos una solución de 4,5 g de 1-metil-2-metil-sulfonil-5-nitroimidazol en 10 cc de dimetilformida seca y a continuación se calienta a 100° durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se frota con 50 cc de agua, se extrae con dicloruro etilénico y se seca sobre sulfato sódico. El residuo evaporado se cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones se eluyen con metanol al 2% en cloroformo y se obtiene el 1-N-etil-tiocarbamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazol-(2))-tetrahydroimidazol que, después de recristalizar en una mezcla de cloruro metilénico y hexano, funde a 213°.

El compuesto arriba mencionado como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

Una mezcla de 8,6 g de etilenúrea y 8,7 g de etilisotiocianato se calienta a 100° durante 4 horas. Después de enfriar se recristaliza el producto en etanol/éter; se obtiene el 1-N-etil-tiocarbamoil-2-oxo-tetrahydroimidazol que funde a 135 - 136°.

#### Ejemplo 7

A una suspensión de 2,2 g de hidruro sódico al 50 % en 10 cc de dimetilformamida seca se agrega en el plazo de 15 minutos, bajo agitación, una solución de 8,7 g de 1-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-oxo-tetrahydroimidazol en 20 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a 50° durante 1 hora y en una sola vez



se agrega una solución de 9,25 g de 1-metil-2-metil-sulfonil-5-nitroimidazol en 20 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se calienta bajo agitación y bajo nitrógeno a 95° durante 3 horas. La solución se separa por destilación en vacío y el residuo se frota con 45 cc de agua. La suspensión se extrae con dicloruro etilénico, se seca y se evapora. El residuo obtenido se lava con hexano y se frota con acetona. Después de recristalizar en una mezcla de cloruro etilénico/éter se obtiene el 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol, que funde a 217°.

El 1-(N,N-dimetil-sulfamoil)-2-oxo-tetrahydroimidazol necesario como producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 17,2 g de etilenúrea y 28,7 g de cloruro N,N-dimetil-sulfamóilico se calienta a 100° durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y después se frota con 100 cc de metanol. El residuo se separa por filtración, se seca, después se disuelve en metanol al 5 % en cloroformo y se cromatografía a través de una columna de 150 g de gel de sílice. La fracción se eluye con metanol al 2 % en cloroformo y después se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico/hexano. El producto funde a 129°.

#### Ejemplo 8

Una mezcla de 34,4 g de etilenúrea y 54,2 g de cloruro N,N-dietilcarbamoílico se calienta bajo nitrógeno a 110° durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y se diluye con 200 cc de acetona, después se filtra y se evapora. El producto se cromatografía a través de una columna de 450 g



de gel de sílice. La fracción se eluye con metanol al 3 % en cloroformo. Se obtiene el 1-(N,N-dietil-carbamoil)-2-oxo-tetrahydroimidazol como aceite incoloro.

5 A una suspensión de 5,8 g de hidruo sódico al 50 % en 20 cc de dimetilformamida seca se agrega bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, una solución de 22 g del 1-(N,N-dietil-carbamoil)-2-oxo-tetrahydroimidazol arriba mencionado en 40 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de  
10 reacción se agita bajo nitrógeno a 50° durante 1 hora. A esta se agrega en una sola vez una solución de 24,6 g de 1-metil-2-metil-sulfonil-5-nitroimidazol en 40 cc de dimetilformamida seca.

15 La mezcla de reacción se sigue elaborando como bajo el ejemplo 6 y el residuo obtenido (36 g) se cromatografía a través de una columna de 360 g de gel de sílice. La fracción se eluye con metanol al 2 % en cloroformo. Después de recristalizar en una mezcla de cloruro metilénico/hexano se obtiene el 1-N,N-dietil-carbamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahydroimidazol, que funde a 133°.

20 Ejemplo 9

A una suspensión de 24,5 g de hidruo sódico al 50 % en 100 cc de dimetilformamida seca se agrega bajo agitación, en el plazo de 15 minutos, una solución de 78,5 g de 1-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-oxo-tetrahydroimidazol en  
25 150 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 50° durante 1 hora y en el plazo de 10 minutos se agrega una solución de 102,5 g de 1-metil-2-metil-sulfonil-5-nitroimidazol en 100 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se calienta bajo nitrógeno y



5 agitación a 100° durante 3 horas. La ulterior elaboración se efectúa como descrito en el ejemplo 6. Después de recrystalizar en una mezcla de cloruro metilénico/hexano se obtiene el 1-N,N-dimetil-carbamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol, que funde a 190 - 191°.

El 1-N,N-dimetil-carbamoil-2-oxo-tetrahidroimidazol necesario como producto de partida se puede obtener como sigue:

10 Una mezcla de 86 g de etilenúrea y 118 g de cloruro N,N-dimetilcarbamoílico en 200 cc de dicloruro etilénico se calienta al reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno. Después se evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía a través de una columna de 1,5 kg de gel de sílice. La fracción se eluye con metanol al 5 % en cloroformo y se recrystaliza en una mezcla  
15 de cloruro metilénico/hexano. El producto arriba mencionado funde a 134 - 136°.

#### Ejemplo 10

20 a) A una suspensión de 4,5 g de hidruro de sodio al 50 % en 10 cc de dimetilformamida seca se agrega en el plazo de 15 minutos, bajo agitación, una solución de 16 g de 1-etilsulfonil-2-oxo-tetrahidroimidazol en 30 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno a 50° durante 45 minutos y después se agrega en una  
25 sola vez una solución de 18,5 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 30 cc de dimetilformamida seca y la mezcla de reacción se calienta durante 3 horas a 100°. A continuación se sigue elaborando como descrito en el ejemplo 6. El producto en bruto se recrystaliza en una mezcla de cloru-



ro metilénico/hexano. El 1-N-etil-sulfonil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahydroimidazol, así obtenido, funde a 176 - 177°.

b) El producto de partida necesario se obtiene como sigue:

Una mezcla de 29,2 g de etilenúrea y 43,7 g de cloruro etanosulfónico se calienta durante 3 horas a 110°. La mezcla de reacción se frota con 30 cc de metanol y se filtra. El filtrado se evapora y el residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía a través de una columna de 750 g de gel de sílice, y después se recristaliza la sustancia cristalina en una mezcla de cloruro metilénico/hexano. El 1-etilsulfonil-2-oxo-tetrahydroimidazol, así obtenido, funde a 114-116°.

#### Ejemplo 11

En forma análoga como descrito en el ejemplo 10 a) se obtiene, empleando 5,8 g de 1-(4-fluorsulfonil)-2-oxo-tetrahydroimidazol y 5,0 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol el 1-N-(4-fluor-fenil-sulfonil)-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahydroimidazol que funde a 198 - 200°.

El producto de partida arriba mencionado se obtiene como sigue:

Una mezcla de 17 g de etilenúrea y 19,5 g de cloruro p-fluorfenil-sulfónico se calienta durante 3 1/2 horas a 100°. El residuo se recristaliza en una mezcla de metanol/agua; se obtiene el 1-(4-fluor-fenil-sulfonil)-2-oxo-tetrahydroimidazol, que funde a 183 - 185°.

Ejemplo 12

A una suspensión de 0,1 g de hidruro sódico al 50 % en 2 cc de dimetilformamida seca se gotea una solución de 0,4 g de 2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol en 8 cc de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y a esto se agrega una solución de 0,2 g de metilisocianato en 2 cc de dimetilformamida seca, a continuación se calienta aún durante 3 horas a 100°. La ulterior elaboración se efectúa como descrito bajo el ejemplo 6.

El residuo se cromatografía a través de una columna de 40 g de gel de sílice. La fracción se eluye con metanol al 5 % en cloroformo. Se obtiene el 1-N-metil-carbamoil-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol que funde a 176 - 177°.

Ejemplo 13

A una suspensión agitada de 1,3 g de hidruro sódico al 50 % dispersado en aceite mineral en 20 cc de dimetilformamida anhidro se agrega gora a gota una solución de 5,41 g de 1-piperidino-carbonil-2-oxo-tetrahydroimidazol en 15 cc de dimetilformamida manteniendo la temperatura igual. La temperatura de la reacción se ajusta a 50° y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. Gota a gota se agrega en el plazo de 20 minutos una solución de 5,12 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 20 cc de dimetilformamida y la temperatura se aumenta a 95° y se mantiene constante durante 1 hora. Después se evapora la mezcla de reacción en vacío y el residuo se trata con isopropanoléter (5:1). El granulado incoloro se recristaliza en acetato de etilo/hexano.



El 1-piperidino-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahydroimidazol así obtenida funde a 152°.

Ejemplo 14

5 A una suspensión agitada de 1,92 g de hidru-  
ro sódico al 50 % dispersado en aceite mineral en 25 cc de  
dimetilformamida deshidratada se agrega gota a gota una so-  
lución de 7,96 g de 1-morfolino-carbonil-2-oxo-tetrahydroimi-  
dazol en 15 cc de dimetilformamida seca. La suspensión se  
agita a 50° durante 30 minutos. Después se agrega en el pla-  
10 zo de 15 minutos una solución de 8,2 g de 1-metil-2-metilsul-  
fonil-5-nitro-imidazol en 15 cc de dimetilformamida. La  
temperatura de la reacción se aumenta a 95°C y se mantiene  
bajo agitación durante 2 horas. Después se evapora la mez-  
cla de reacción en vacío y el residuo se lava con éter y se  
15 trata con hielo desmenuzado. Después de filtrar se obtiene  
el 1-morfolinocarbonil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-  
(2))-tetrahydroimidazol que después de recristalizar en éter  
funde a 180°.

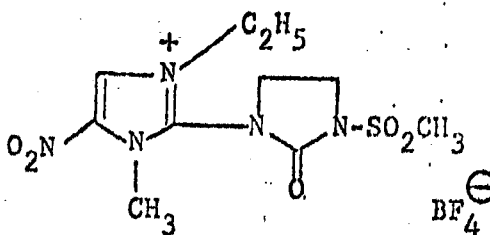
20 El 1-morfolinocarbonil-2-oxo-tetrahydroimida-  
zol necesario como producto de partida se obtiene como sigue:

A una solución de 22,27 g de 1-cloro-carbonil-  
2-oxo-tetrahydroimidazol en 80 cc de benceno anhidro se agre-  
ga gota a gota, bajo agitación, una solución de 26,1 g de  
morfolino en 20 cc de benceno. La mezcla se calienta durante  
25 4 horas bajo reflujo. El producto de reacción se separa por  
filtración, se trata con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y  
se filtra. Después de recristalizar en isopropanol se obtie-  
ne el 1-morfolino-carbonil-2-oxo-tetrahydroimidazol que fun-  
de a 158°.



Ejemplo 15

Una solución de 2,9 g de 1-(metilsulfonyl)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol y 1,9 g de etiloxoniumfluorborato en 200 cc de cloroformo se deja reposar a temperatura ambiente durante 72 horas. Se separa un aceite viscoso y se cristaliza después de frotar con etanol. El residuo sólido obtenido se separa por filtración, se hierve con acetona y después de separar por filtración se recrystaliza en etanol acuoso. Se obtiene el 1-metil-2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-tetrahydroimidazolil-(1)]-3-etil-5-nitroimidazolium-fluorborato de fórmula



que funde a 265 - 267°.

Ejemplo 16

Una solución de 3,0 g de 1-(metilsulfonyl)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahydroimidazol en 30 cc de dimetilformamida, al que se le agregaron 3,0 g de ioduro potásico, se calienta durante 16 horas bajo reflujo. El disolvente se retira a continuación en vacío y el residuo se trata con agua y se filtra. El filtrado obtenido se acidifica con ácido clorhídrico 2-n, se enfría y nuevamente se filtra para retirar el producto de partida sin reaccionar.

El filtrado se sigue enfriando y el residuo



cristalino que se separa se filtra y se recrystaliza dos veces en una mezcla de acetona-metanol. Se obtiene el 1-(metilsulfonil-2-oxo-3-[1-metil-4-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol, que funde a 180 - 181°.

5 Ejemplo 17

Una solución de 3,0 g de 1-(metil-tiocarbamoil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol en 25 cc de dimetilformamida, al que se le agregaron 3,0 g de ioduro potásico, se calienta durante 16 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se separa por filtración y el residuo se lava consecutivamente con etanol caliente y metanol y a continuación se recrystaliza en una mezcla de acetona/metanol. Se obtiene el 1-(metil-tiocarbamoil)-2-oxo-3-[1-metil-4-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol, que funde a 239 - 15 241°.

Ejemplo 18

a) Una solución de 0,49 g de 1-(metilsulfonil)-2-oxo-tetrahidroimidazol en 5 cc de dimetilformamida se agita durante una hora a 50° con 0,15 g de una suspensión de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral. La mezcla se mezcla con 0,57 g de 1-metil-2-(metilsulfinil)-5-nitroimidazol y la mezcla de disolución se calienta bajo agitación durante 3 horas a 100°. El disolvente se evapora en vacío y al residuo se le agrega agua. El residuo cristalino se separa por 25 filtración y se recrystaliza en una mezcla de acetona/metanol. Se obtiene el 1-(metilsulfonil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol que funde a 202 - 204° y es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 4.



b) El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de disolventes de 3,4 g de 1-metil-2-(mercaptometil)-5-nitroimidazol y 5 cc de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno en 20 cc de metoxietanol se calienta durante 6 horas con dióxido de titanio recién preparado a una temperatura de 100° y a continuación se diluye con agua y se separa por filtración. El filtrado se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica obtenida se evapora. Se obtienen 2,5 g de un aceite que al dejar reposar solidifica lentamente. El residuo sólido obtenido se recristaliza una vez de etanol y a continuación de una mezcla de cloroformo/éter. Se obtiene el 1-metil-2-(metilsulfinil)-5-nitroimidazol.

#### Ejemplo 19

a) A una suspensión agitada de 6,1 g de hidruro sódico al 50 % dispersado en aceite mineral en 20 cc de dimetilformamida anhidro se agrega en el plazo de 15 minutos una solución de 30 g de 1-(N,N-dietilsulfamoil)-2-oxo-tetrahidroimidazol en 50 cc de dimetilformamida anhidro. La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 50° durante 1 hora y a continuación se mezcla con una solución de 25,6 g de 1-metil-2-metilsulfonyl-5-nitroimidazol en 40 cc de dimetilformamida anhidro. La mezcla de reacción se calienta bajo agitación y atmósfera de nitrógeno durante 3 horas a 95°. El disolvente se retira por destilación en vacío y el residuo se digiere con 100 cc de agua. La suspensión obtenida se extrae con cloruro etilénico, la capa cloruro etilénica se seca y en vacío se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía en una columna



de gel de sílica y en la fracción que se eluye con una mezcla de metanol-cloroformo al 1% se obtiene un precipitado cristalino que se recrystaliza en una mezcla de cloruro metilénico/éter. Se obtiene el 1-N,N-dietilsulfamoil-2-oxo-3- $\sqrt{1}$ -metil-5-nitro-imidazolil-(2)7-tetrahidroimidazol, que funde a 146 - 147°.

b) El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 51,6 g de etilenúrea y 90 g de cloruro N,N-dietilsulfamóilico se calienta durante 3 horas a una temperatura de 110°. La mezcla de reacción se enfría y se digiere con 300 cc de metanol, se filtra y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla al 5 % de metanol/cloroformo y se cromatografía en una columna de gel de sílice. La fracción cristalina que se eluye con metanol/cloroformo al 5 % se recrystaliza en una mezcla de cloruro metilénico y hexano. Se obtiene el 1-(N,N-dietil-sulfamoil)-2-oxo-tetrahidroimidazol, que funde a 80 - 82°.

#### Ejemplo 20

a) A una suspensión agitada de 1,6 g de hidruro sódico al 50 %, dispersado en aceite mineral en 30 cc de dimetilformamida anhidro se agrega en el plazo de 15 minutos una solución de 5,9 g de 1-pirrolidinocarbonil-2-oxo-tetrahidroimidazol en 15 cc de dimetilformamida anhidro. La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 50° durante 1 hora y a continuación se mezcla con una solución de 6,6 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 20 cc de formamida anhidro. La mezcla de reacción



5 se calienta bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a una temperatura de 95°. El disolvente se retira por destilación en vacío, el residuo se digiere con agua y se extrae con cloruro etilénico, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice y la fracción, que se eluye con mezcla al 3 % de metanol/cloroformo, da una mezcla cristalina que se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y hexano. Se obtiene el 1-pirrolidinocarbonil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol, que funde a 155-156°.

10

b) El producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

Una mezcla de 40 g de etilenúrea y 72 g de cloruro 1-pirrolidinocarbonílico (P.eb. 100-104°/4,5 mm Hg) se calienta durante 3 horas a una temperatura de 110°. La mezcla de reacción se enfría y se mezcla con 200 cc de cloroformo. La parte insoluble se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice y la fracción, que se eluye con una mezcla al 4 % de metanol/cloroformo, da una mezcla cristalina que se recristaliza en acetato de etilo. Se obtiene el 1-pirrolidinocarbonil-2-oxo-tetrahidroimidazol que funde a 153 - 154°.

15

20

#### Ejemplo 21

25

a) A una suspensión de 3,5 g de hidruro sódico al 50 %, dispersado en aceite mineral, en 20 cc de dimetilformamida se agrega en el plazo de 15 minutos una solución de 15,6 g de 1-pirrolidino-sulfonil-2-oxo-tetrahidroimidazol en 40 cc



de dimetilformamida anhidro. La mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 50° durante 1 hora y a continuación se mezcla con una solución de 14,4 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 30 cc de dimetilformamida anhidro. La mezcla de reacción se calienta bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a una temperatura de 95°. El disolvente se retira por destilación en vacío, el residuo se digiere con 50 cc de agua formándose un precipitado cristalino. Este precipitado se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico/éter. Se obtiene el 1-pirrolidino-sulfonil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahydroimidazol, p.f. 226°.

b) El producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

Una mezcla de 30 g de etilenúrea y 64,5 g de cloruro pirrolidino-1-sulfonílico (p.eb. 120°/11 mm Hg) se calienta durante 3 horas a 110°. La mezcla de reacción se enfría y disuelta en 300 cc de cloroformo se filtra. El filtrado obtenido se evapora en vacío y el residuo se disuelve en una mezcla al 4 % de metanol/cloroformo y se cromatografía en una columna de gel de sílice. La fracción que se eluye con una mezcla al 2,5 % de metanol/cloroformo da el 1-pirrolidino-sulfonil-2-oxo-tetrahydroimidazol que después de recristalizar en acetato de etilo funde a 150°.

#### Ejemplo 22

a) A una suspensión de 1,92 g de hidruro sódico al 50 % dispersado en aceite mineral en 20 cc de dimetilfor-

mamida anhidro se agrega, gota a gota, una solución de 9,3 g de 1-piperidino-sulfonil-2-oxo-tetrahidroimidazol en 15 cc de dimetilformamida a temperatura ambiente. La temperatura de la reacción se aumenta a 50° y se agita durante otros 30 minutos. Se agrega una solución de 8,2 g de 1-metil-2-metil-sulfonil-5-nitroimidazol en 25 cc de dimetilformamida y la temperatura de la reacción se mantiene durante 2 horas en 100°. El disolvente se retira bajo presión reducida y el residuo se trata con hielo machacado conteniendo agua. Después de retirar la capa acuosa se trata el residuo con una mezcla de disolventes isopropanol/éter (5:1). El precipitado debilmente amarillo, así obtenido, se recristaliza en acetato de etilo y se obtiene el 1-piperidino-sulfonil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol del p.f. 192°.

b) El producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

A 17,4 g de etilenúrea se agregan bajo agitación 36 g de cloruro piperidinosulfonílico (p.eb. 130°/11 mm Hg) y la mezcla de reacción se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas a 100°. Después de enfriar se trata el producto de reacción gomoso con una mezcla de disolventes de metanol/isopropanol (1:1). Se obtiene el 1-piperidino-sulfonil-2-oxo-tetrahidroimidazol como producto granuloso que después de recristalizar en metanol funde a 201°.

#### Ejemplo 23

a) A una solución de 8 g de 1-(metilsulfonil)-2-oxo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidroimidazol en 30 cc de dimetilformamida anhidro se agregan 2,2 g de una suspensión el 50 % de



hidruro sódico en aceite mineral y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se agrega una solución de 9,2 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 20 cc de dimetilformamida anhidro y a continuación se agita durante otras 3 horas. El disolvente se retira en vacío y el residuo se disuelve en agua. Al enfriar la solución se obtiene un precipitado cristalino que se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico/éter. Se obtiene el 1-(metilsulfonil)-2-oxo-3-4-metil-5-nitroimidazolil-(2)-4-metil-tetrahidroimidazol, que funde a 199 - 200°.

b) El 1-(metilsulfonil)-2-oxo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidroimidazol empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

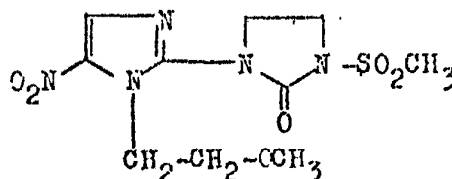
Una mezcla compuesta de 10 g de 4-metil-2-imidazolidona y 11,5 g de cloruro metilsulfonílico se calienta durante 3 horas bajo agitación a una temperatura de 120°. Simultáneamente se introduce una corriente de nitrógeno para retirar el gas clorhídrico que se forma. Después de enfriar se agrega agua y la mezcla se calienta en el baño María hasta que se forme un polvo cristalino que se separa por filtración y después de disolver en cloroformo se cromatografía en una columna de gel de sílice. La fracción que se eluye con una mezcla de cloroformo/metanol (97:3) contiene el 1-(metilsulfonil)-2-oxo-4-metil-2,3,4,5-tetrahidroimidazol que se recristaliza en una mezcla de disolventes cloruro metilénico/hexano y funde a 129 - 130°.



Ejemplo 24

A una solución de 8,2 g de 1-(metilsulfonil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidroimidazol en 60 cc de dimetilformamida se agregan 2,4 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agrega una solución de 12,45 g de 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol en 20 cc de dimetilformamida y la mezcla de reacción se agita durante 4½ horas a temperatura ambiente.

La dimetilformamida se evapora en vacío en un baño de vapor. El residuo se trata con 30 g de hielo desmenuzado hasta que se formen cristales. El residuo cristalino se separa por filtración y después se recristaliza en una mezcla de acetona/metanol y éter. Se obtiene el 1-(metilsulfonil)-2-oxo-3-(1- $\beta$ -metoxietil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol:



del p.f. 126-127.

El producto de partida se obtiene como sigue:

a)  $\beta$ -metoxietilamino-acetaldehído-dietilacetal.

Una mezcla de 170 cc de solución acuosa al 65 % de  $\beta$ -metoxietilamina y 90 g de bromoacetaldehído-dietilacetal se calienta en un tubo de acero durante 16 horas a 120°. La mezcla de reacción se trata bajo enfriamiento con 75 g de hidróxido potásico, se filtra y el filtrado se seca sobre carbonato potásico anhidro, después se destila a 115-120°/12 mm y se obtiene el  $\beta$ -metoxietilamino-acetaldehído-dietilacetal.

b) 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-mercaptoimidazol.



Una solución de 9,55 g de  $\beta$ -metoxietilamino-acetaldehído-dietilacetal en 50 cc de etanol absoluto se trata consecutivamente con 6 g de tiocianato potásico y 27,5 cc de ácido clorhídrico 2-n. La mezcla de reacción se hierve durante 16 horas bajo reflujo. El disolvente se retira en vacío en un baño de vapor y el residuo se extrae con acetona. El extracto se concentra a un pequeño volumen y se trata con éter. El residuo obtenido se recristaliza en una mezcla de acetona/éter. Se obtiene el 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-mercaptoimidazol p.f. 92-95°.

c) 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-metilmercapto-5-nitroimidazol.

A una solución enfriada de 15,8 g de 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-mercaptoimidazol en 90 cc de metanol se agregan en una sola vez 110 cc de hidróxido sódico 10-n, bajo agitación y enfriamiento. Después se trata la mezcla de reacción, gota a gota, con 6,6 cc de yoduro metílico durante 1 hora. La mezcla de reacción se sigue agitando durante otras dos horas a 10°, el metanol se retira en vacío a 50° y el residuo se diluye con agua y se extrae con cloruro metílico, se seca y se evapora hasta sequedad.

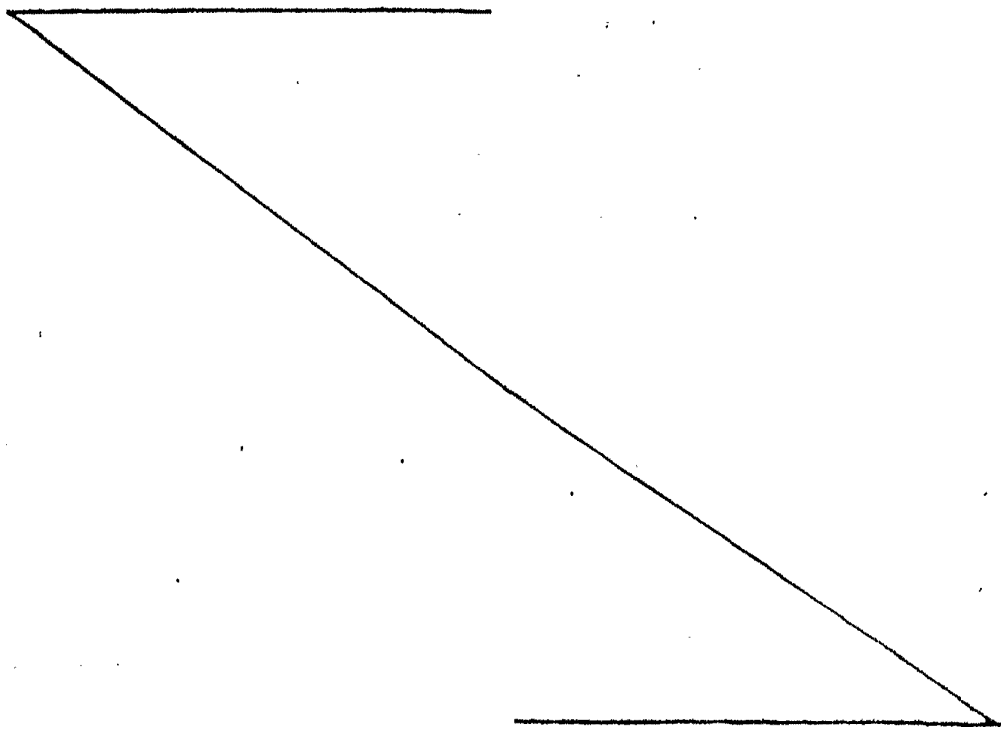
El compuesto arriba obtenido (15,3 g) se trata, gota a gota, con 82 cc de ácido nítrico concentrado bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta lentamente bajo agitación y se mantiene durante 40 minutos a 100°. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte el residuo en 50 g de hielo desmenuzado, se neutraliza con solución al 50 % de hidróxido sódico y se extrae con cloruro metilénico y se evapora hasta sequedad. El residuo se recristaliza



lentamente en hexano y se obtiene el producto arriba mencionado, p.f. 44-45º.

d) 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol.

5 Una solución de 26 g de 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-mercaptó-5-nitroimidazol en 80 cc de cloruro metilénico se trata gota a gota con 550 cc de solución 0,48-m de ácido monoperftálico durante 6 horas a 10-15º. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, se hierve  
10 1 hora bajo reflujo, se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se lava consecutivamente con solución de bicarbonato sódico y agua, después se seca y se evapora hasta sequedad. Se obtiene un residuo cristalino que se recrystaliza en una mezcla de cloruro metilénico y hexano. Se obtiene el 1-( $\beta$ -metoxietil)-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol,  
15 p.f. 92-93º.

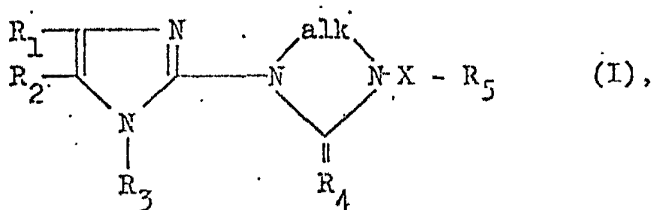




N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 24 de Septiembre de 1973 nº 13667/73, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS IMIDAZOLES, caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos imidazoles de fórmula I



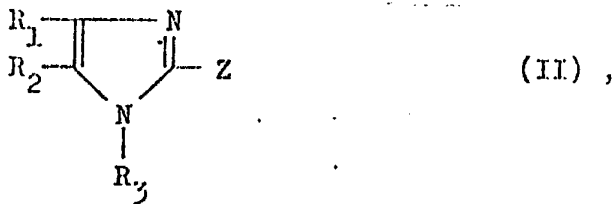
donde uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior y el otro significa el grupo nitro,  $R_3$  significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior ó aminoalquilo inferior,  $R_4$  significa oxo ó tio, X significa un grupo carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfoni-

pe



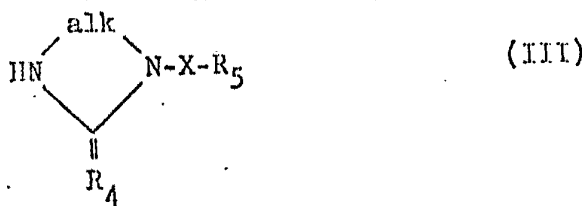
lo y, cuando X significa un grupo carbonilo R<sub>5</sub> significa al-  
 coxi inferior, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo in-  
 ferior-amino y, cuando X significa tiocarbonilo, sulfinilo ó  
 sulfonilo R<sub>5</sub> significa alquilo inferior, arilo, amino, al-  
 quilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino y "alk" sig-  
 nifica alquileno inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la  
 cadena alquileno, sus sales y N-óxidos, caracterizado porque  
 a) un imidazol de fórmula II

10

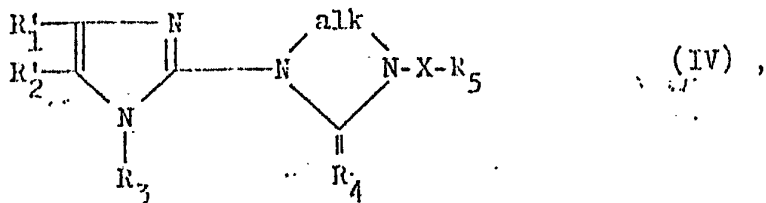


donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados de arriba y Z sig-  
 nifica un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, un  
 grupo hidroxí eterado, capaz de reacción, un grupo mercápto  
 libre o eterado, un grupo amonium o un grupo sulfonilo, se  
 hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

15



donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X y alk tienen el significado arriba indicado,  
 ó b) un imidazol de fórmula IV



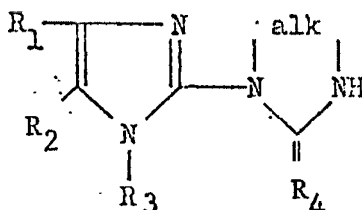
*Handwritten signature or initials.*



donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , X y alk tienen los significados de arriba, y uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior y el otro significa hidrógeno, se nitra, ó

c) un imidazol de fórmula V

5



(V),

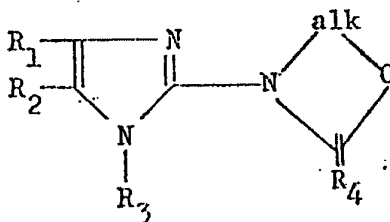
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y alk tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VI



10 donde X y  $R_5$  tienen los significados de arriba y Z significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción, un grupo hidroxí eterado, capaz de reacción, un grupo mercapto libre o eterado, un grupo amoníum o un grupo sulfonilo, ó

d) un imidazol de fórmula VII

15



(VII)

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y alk tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII



pg



5 donde  $R_5$  y X tienen los significados indicados en la fórmula I y, si se desea, dentro del margen de la definición de los productos finales se introducen, modifican o disocian sustituyentes, y/o las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos puros, y/o los racematos obtenidos en los antípodas ópticos, y/o las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres o en otras sales o los compuestos libres obtenidos en sus sales.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción Z en un compuesto de fórmula II ó bien VI es un grupo hidroxil esterificado por un ácido inorgánico fuerte u orgánico,

15 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque Z en un compuesto de fórmula II o bien VI es un grupo hidroxil esterificado por un hidrógeno halogenado.

20 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque Z en un compuesto de fórmula II o bien VI es un grupo hidroxil esterificado por un ácido benzenosulfónico o metanosulfónico.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque Z es un grupo sulfonilo derivado de un ácido sulfónico orgánico.

25 6. Procedimiento según la reivindicación 1 y 5,



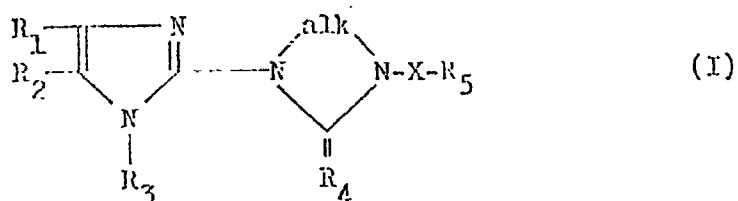
caracterizado porque Z es bencenosulfonilo, p-bromobencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo o metilsulfonilo.

5 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración de un compuesto de fórmula IV se efectúa con ácido nítrico, con ácido nítrico y un ácido c-arboxílico, con ácido nítrico y el anhídrido de un ácido carboxílico, con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico, mediante tratamiento térmico y/o ácido de una sal de adición de ácido nítrico con un compuesto de  
10 fórmula IV, con tetróxido de dinitrógeno ó con compuestos de N-nitro adecuados.

15 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII se efectua bajo calentamiento en un disolvente inerte de alto punto de ebullición.

20 9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII se efectua con ayuda de un agente de deshidratación.

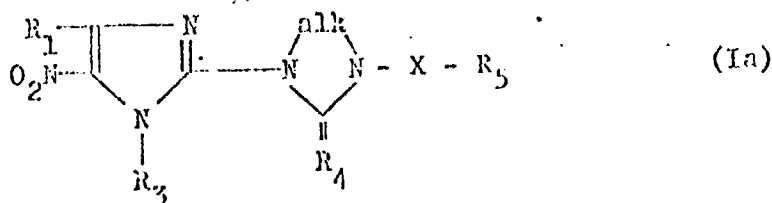
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan imidazoles de fórmula I





5 donde uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior y el otro significa el grupo nitro,  $R_3$  significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior ó aminoalquilo inferior,  $R_4$  significa oxo ó tioxo, X significa un grupo carbonilo, tiocarbonilo, sulfinilo o sulfonilo y, cuando X significa un grupo carbonilo  $R_5$  significa alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino y cuando X significa un grupo tiocarbonilo, 10 sulfonilo o sulfonilo  $R_5$  significa alquilo inferior, arilo, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino y "alk" significa alquileno inferior con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena alquileno, sus sales y N-óxidos.

15 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan imidazoles de fórmula I a)

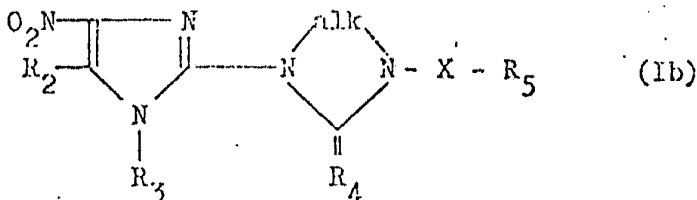


20 donde  $R_1$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  $R_3$  significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonil-alquilo inferior ó aminoalquilo inferior,  $R_4$  es oxo,  $R_5$ , X y alk tienen el significado indicado bajo la fórmula I, sus sales y N-óxidos.

fy



12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan imidazoles de fórmula I b)



5 donde R<sub>2</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, R<sub>3</sub> significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonyl-alquilo inferior ó aminoalquilo inferior, R<sub>4</sub> es oxo, X, R<sub>5</sub> y alk tienen los significados indicados bajo la fórmula I, sus sales  
y N-óxidos.

10

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I a) donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y alk tienen los significados indicados bajo la fórmula I a), X significa un grupo carbonilo y R<sub>5</sub> significa alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino o bien se preparan compuestos de fórmula I b) donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y alk tienen los significados indicados bajo la fórmula Ib), X significa un grupo carbonilo y R<sub>5</sub> significa alcoxi inferior, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino, sus sales y N-óxidos.

15

20

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmulas I a) o bien I b), donde R<sub>1</sub> o bien R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y alk tie

ps



nen los significados arriba indicados, X significa tiocarbonylo y  $R_5$  significa alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino, sus sales y N-óxidos.

5 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmulas I a) y I b), donde  $R_1$  o bien  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y alk tienen el significado arriba indicado y X significa sulfinilo ó sulfonilo y  $R_5$  significa alquilo inferior, alcoxi inferior,  
10 arilo, amino, alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, sus sales y N-óxidos.

15 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmulas I a) o bien I b), donde X significa un grupo carbonylo,  $R_1$  o bien  $R_2$  tienen el significado indicado bajo la fórmula Ia ó bien Ib,  $R_3$  significa alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, hidroxialquilo inferior, tal como por ejemplo,  $\beta$ -hidroxietilo,  $\beta$ -hidroxipropilo,  $R_4$  significa un grupo oxo, alk significa un grupo 1,2-etileno y  $R_5$  significa alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi; amino, amino, alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino, sus sales  
20 ó N-óxidos.

25 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmulas I a) o bien I b) donde X significa un grupo tiocarbonylo, sulfinilo o sulfonilo,  $R_1$  o bien  $R_2$  tienen los significados indicados bajo las fórmulas I a) o bien I b),  $R_3$

pe



significa alquilo inferior, tal como por ejemplo, metilo ó etilo y hidroxialquilo inferior, tal como por ejemplo  $\beta$ -hidroxietilo ó  $\beta$ -hidroxipropilo,  $R_4$  significa un grupo oxo, alk significa un grupo 1,2-etileno y  $R_5$  significa alcoxi inferior, tal como por ejemplo, metoxi ó etoxi, amino, alquilo inferior-amino 'o dialquilo inferior amino, sus sales y N-óxidos.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-(metil-tiocarbamoil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol.

19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-(bencil-tiocarbamoil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol.

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-(metil-carbamoil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-(metanosulfo- nil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-tetrahidroimidazol.

22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-(bencil-car-

*Rey*



bamoil)-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-2,3,4,5-tetrahidroimidazol.

5 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-N-etil-tiocarbamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol.

10 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-N,N-dimetil-sulfamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol.

25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-(N,N-diethyl-carbamoil)-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol.

15 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-N,N-dimetil-carbamoil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol.

20 27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-N-etil-sulfonil-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-(2))-tetrahidroimidazol.

28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-N-(4-

*pej*



fluor-fenil-sulfonil)-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazolil-(2)]-  
-tetrahydroimidazol.

5 29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-N-metil-carbamoil-2-oxo-3-[1-metil-5-nitroimidazol-(2)]-tetrahydroimidazol.

30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9 caracterizado porque se prepara el 1-piperidino-2-oxo-3-(1-metil-5-nitroimidazolil-2)-tetrahydroimidazol.

10 31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se prepara el 1-morfolino-carbamoil-2-oxo-(1-metil-5-nitroimidazolil-2)-tetrahydroimidazol.

15 32. Procedimiento para la obtención de nuevos imidazoles; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 60 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 SEI. 1974

CIBA-GEIGY, A.G.

*Francisco J. Sureda Llobet*  
*Francisco J. Sureda Llobet*

*CC*