

PATENTE DE INVENCION

Case 1834-Spain.

43 19 33

Int. Cl.: CO7D / A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

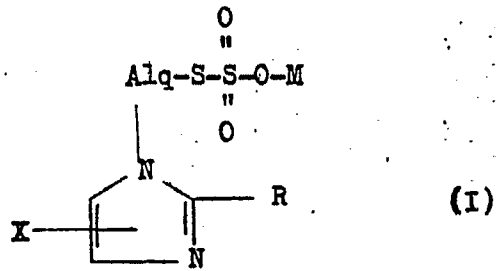
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE IMIDAZOL

=====

Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois, 60680, EE.UU. de A.

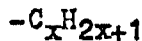
=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar S- λ -(1-imidazolil)-alquil/hidrogenomonosulfatos y sus sales. Más particularmente, esta invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos y útiles compuestos químicos de fórmula:



5 en la que R es hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo opcionalmente halogenado; X es hidrógeno o nitro; Alq es alquileo de 2 a 7 átomos de carbono; y M es hidrógeno, metal alcalino, amonio, plata o metal alcalinotérreo/2. Equivalentes a los compuestos anteriores son sus soldatos en los cuales los disolventes están presentes en cantidades biologicamente insignificantes.

10 Los radicales alquilo representados por R incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo y agrupaciones hidrocarburo monovalentes, saturadas, acíclicas, de cadena recta o ramificada, similares, de fórmula empírica

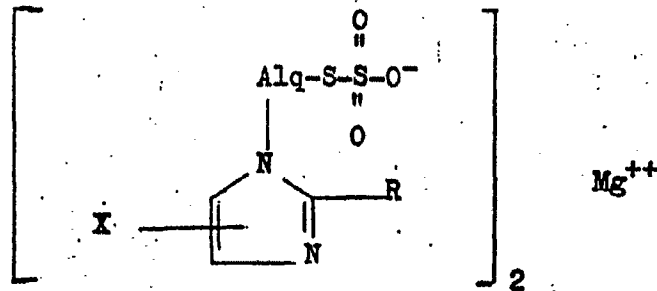


20 en la que x es un entero positivo inferior a 8. Los fenilos halogenados representados por R son aquellos en los cuales están presentes con preferencia uno pero como máximo 5 átomos de halógeno, iguales o diferentes. No constituye un factor crítico la situación de estos halógenos (flour, cloro, bromo y/o yodo) con respecto al punto de enlace del grupo fenilo al núcleo imidazolilo o, cuando está presente más de un halógeno, con respecto entre sí.

Cationes típicos representados por M, además de hi-

drógeno, incluyen metal alcalino, amonio, plata y metal alcali-
notérreo/2. El término "metal alcalino térreo/2" se deriva del
hecho de que los metales alcalinotérreos son divalentes; y
cuando, por ejemplo, M representa Mg/2, los compuestos contem-
plados se representan convencionalmente por:

5



en donde X y R se definen como anteriormente.

Los radicales alquileo representados por Alq con-
tienen preferiblemente de 2 a 7 átomos de carbono y están re-
presentados por etileno, trimetileno, propileno, tetrameti-
lino, 1,1-dimetiletileno, 2-metiltrimetileno, pentametileno,
2,2-dimetiltrimetileno, hexametileno y agrupaciones hidrocar-
buro divalentes, saturadas, acíclicas, de cadena recta o ra-
mificada, sililares, de fórmula empírica:

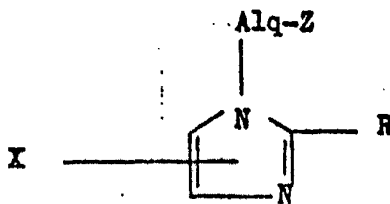
10



en la que y representa un entero positivo mayor de uno e in-
ferior a 8.

Las sales de metales alcalinos de esta invención
se preparan fácilmente calentando un 1-(alquil-sustituido)-
imidazol de fórmula:

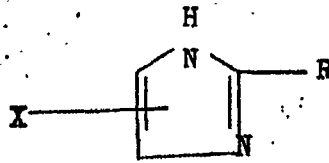
20



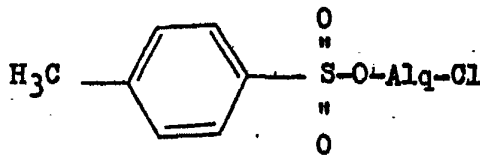
en la que X, R y Alq se definen como anteriormente y Z es bromo, cloro, yodo, toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi, en un monotosulfato de metal alcalino. La reacción se conduce convenientemente en un disolvente polar adecuado, tal como un alcohol acuoso (por ejemplo, metanol o etanol). La reacción se efectúa normalmente en o cerca de la temperatura de reflujo, durante 2-24 horas. Cuando Z es cloro o bromo, se incorpora ventajosamente un yoduro de metal alcalino en la mezcla de reacción como catalizador. Para reducir al mínimo las reacciones secundarias indeseables, puede mantenerse una atmósfera de nitrógeno.

Poniendo en contacto las sales sódicas de esta invención con un ácido mineral adecuado, se obtienen los ácidos de la invención. A su vez, éstos se convierten a las sales de la invención poniéndolos en contacto con una base equivalente en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol. Como excepción a este procedimiento, las sales de plata y magnesio de la invención se preparan convenientemente poniendo en contacto las sales sódicas con un equivalente de una sal de plata soluble, tal como nitrato de plata, o 2 equivalentes de una sal de magnesio soluble, tal como sulfato de magnesio, en un medio acuoso. Otras sales solubles para esta finalidad, incluyen clorato de plata, fluoruro de plata, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, yodato de magnesio y yoduro de magnesio.

Los materiales de partida 1-cloroalquilo de la presente invención se pueden preparar o bien por calentamiento de un correspondiente 1-hidroxialquilimidazol con cloruro de tionilo en un disolvente orgánico adecuado, o bien por calentamiento de un imidazol de fórmula:



en la que R y X se definen como anteriormente, con un tosilato de fórmula:



5 en donde Alq se definen como anteriormente, convirtiéndose la sal de adición de ácido resultante a la base libre por alcalinización.

10 Los compuestos de esta invención son útiles en razón de sus valiosas propiedades biológicas. Por ejemplo, los compuestos son agentes antimicrobiales adaptados para inhibir o evitar el crecimiento de bacterias tales como Bacillus subtilis, Diplococcus pneumoniae, Staphylococcus epidermidis y Clostridium perfringens; y protozoos tales como Tetrahymena gellei, Tritrichomonas fetus, Trichomonas vaginalis y Pentatrichomonas hominis.

15 La evidencia de la utilidad antiprotozoal de los presentes compuestos, se proporciona mediante un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para inhibir el crecimiento de Trichomonas vaginalis, del siguiente modo:

20 A 80 volúmenes de un medio Diamond modificado, preparado mezclando 1200 partes de tripticasa (Baltimore Biological Laboratories), 600 partes de extracto de levadura (Difco),

300 partes de maltosa, 60 partes hidrocloreuro de L-cisteina,
12 partes de ácido L-ascórbico, 48 partes de fosfato potásico
dibásico, 48 partes de fosfato monobásico de potasio y 54.000
partes de agua destilada; ajustando el pH a 6,8 con hidróxido
5 sódico al 4 %; incorporando 30 partes de agar (Baltimore Biolo-
gical Laboratories); hirviendo durante 1 minuto para disolver
el agar; y esterilizar en un autoclave; se añaden asepticamen-
te 20 volúmenes de suero estéril de medio Dubos. El medio re-
sultante se inocula con 1 % (en volumen) de un cultivo de 48 ho-
10 ras o bien de 72 horas de *T. vaginalis*, tras lo cual se mezcla
1 ml del medio inoculado con 10 mg del compuesto a ensayar.
La mezcla se incuba anaerobicamente a 37°C, durante 48 horas,
y entonces se examina microscópicamente con respecto a la pre-
sencia de tricomonadas móviles. En el caso de que se observen
15 estas últimas, el compuesto se considera inactivo. Si no se
observan tricomonadas móviles, se diluye en serie 0,1 ml de la
mezcla incubada y se mezcla con cantidades adicionales del me-
dio inoculado suficientes para producir concentraciones de
1000, 100, 10 y 1 mcgm del compuesto del ensayo por ml; y las
20 mezclas resultantes se incuban anaerobicamente como antes a
37°C durante 48 horas, tras lo cual se examinan microscópica-
mente con respecto a las tricomonadas móviles. Se proporcionan
controles mediante incubaciones concurrentes idénticas a las an-
teriores, a excepción de la ausencia del compuesto del ensayo.
25 Cuando se ensayaron en el procedimiento anterior, el S- $\sqrt{2}$ -(2-
metil-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio y el S- $\sqrt{2}$ -
(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de plata,
resultaron ser activos a una concentración de 1000 mcgm por
ml o menos y el S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/-
30 monotiosulfato de sodio y el hemihidrato de S- $\left\{ \begin{array}{l} 2 \\ \sqrt{2} \end{array} \right.$ -(p-fluor- e

fenil)-5-nitro-1-imidazolil/etil}monotiosulfato de sodio resultando ser activos a una concentración de 10 mcgm. por ml.

La utilidad antiprotozoal de los presentes compuestos es también evidente a partir de los resultados de un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para inhibir el crecimiento de Tetrahymena gellei. En este ensayo, un caldo nutritivo consistente en 12 g de peptona de proteosa, 8 g de sucrosa y 100 ml de agua, se esteriliza, se inocula con un cultivo arsénico de los organismos del ensayo y se incuba a 25°C aproximadamente durante 24 horas, tras lo cual se transfieren asepticamente cantidades de 0,5 ml a cada uno de dos tubos de ensayo, uno de los cuales contiene unos 5 mg de compuesto. Después de una segunda incubación de 24 horas a unos 25°C, los crecimientos del organismo se comparan mediante examen microscópico. El S-2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio resultó ser activo en este ensayo a una concentración de 10 mcgm. por ml.

Otra evidencia de la utilidad antibacterial de los presentes compuestos, se proporciona por el siguiente ensayo normalizado con respecto a su capacidad para evitar el crecimiento de Diplococcus pneumoniae. Se prepara, una infusión de corazón de vaca (fabricada por Baltimore Biological Laboratories ó Difco) al doble de la concentración precalentada por el fabricante, se esteriliza, se modifica luego por la adición de suero estéril de medio Dubos al 5 % (Difco) y por último se inocula con 2 % (en volumen) de un cultivo de D. pneumoniae. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concentración de 2000 mcgm por ml. y una temperatura de 80°C, durante 20 minutos. Una mezcla equivolúmica de este compuesto y la infusión inoculada, se incuba aerobiacamen-

te a 37°C durante 20-24 horas, y se examina entonces de forma
grosera con respecto al crecimiento del organismo. Sino se ob-
serva crecimiento, la mezcla incubada se diluye en serie y se
mezcla con más infusión inoculada suficiente para proporcionar
5 concentraciones de 100, 10 y 1 mcgm de compuesto por ml. Las
mezclas así obtenidas se incuban como antes y se examinan en-
tonces de una forma grosera con respecto al crecimiento del
organismo. Se proporcionan controles mediante incubaciones con-
currentes idénticas a las anteriores a excepción de que (1)
10 el compuesto es sustituido por normas de referencia (4,3,
0,43, 0,043 y 0,0043 mcgm por ml de sulfato de estreptomicina
y 6667, 667, 67 y 7 unidades de penicilina G potásica) y (2)
no está presente ni el compuesto ni la norma de referencia.
Los compuestos se consideran activos si, a las concentracio-
15 nes máximas ensayadas, no se observa crecimiento alguno de or-
ganismo y no es evidente aberrancia alguna con respecto a los
controles. La potencia se expresa como la concentración mínima
a la cual es activo un compuesto. El S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-
imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio resultó ser activo a
20 una concentración de 1000 mcgm por ml o menos en este ensayo.

Otra evidencia más de la utilidad antibacterial de
los presentes compuestos, se proporciona por el siguiente ensa-
yo normalizado con respecto a su capacidad para evitar el cre-
cimiento de Staphylococcus epidermidis. Se prepara un caldo
25 nutriente (fabricado por Baltimore Biological Laboratories
ó Difco) al doble de la concentración recomendada por el fa-
bricante, se esteriliza y se inocula con 2 % (en volumen) de
un cultivo de S. epidermidis ATCC 12228. Mientras tanto, el
compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concen-
30 tración de 2000 mcgm. por ml. y una temperatura de 80°C duran-

te 20 minutos. Una mezcla equivolúmica de este compuesto y del
caldo inoculado, se incuba aerobicamente a 37°C durante 20-24
horas, y se examina entonces de forma grosera con respecto al
crecimiento del organismo. Si se observa crecimiento, el com-
5 puesto se considera inactivo. Si no se observa crecimiento, la
mezcla incubada se diluye en serie y se mezcla con un caldo
inoculado de la misma composición que antes, excepto que la
concentración es la mitad y se incorpora 1 % (en volúmen) del
cultivo en lugar de 2 %. Las cantidades de este último caldo
10 añadidas son tales que se obtienen concentraciones de 100, 10
y 1 mcgm de compuesto por ml. Las mezclas así obtenidas se in-
cuban como antes y se examinan groseramente con respecto al
crecimiento del organismo. Se proporcionan controles mediante
incubaciones concurrentes idénticas a las anteriores, a excep-
15 ción de que (1) el compuesto se sustituye por normas de refe-
rencia (4,3, 0,43, 0,043, y 0,0043 mcgm. por ml de sulfato de
estreptomocina y 6667, 667, 67 y 7 unidades de penicilina G
sódica) y (2) no está presente ni el compuesto ni la norma de
referencia. Los compuestos se consideran activos si, a las
20 concentraciones máximas ensayadas, no se observa crecimiento
alguno de organismo y no es evidente aberrancia alguna con res-
pecto a los controles. La potencia se expresa como la concen-
tración mínima a la cual es activo el compuesto. El S- $\sqrt{2}$ -metil-
5-nitro-1-imidazolil)etil]monotiosulfato de sodio resulta ser
25 activo a 1000 mcgm. por ml o menos en este ensayo.

La evidencia de la utilidad especialmente deseable
de los presentes compuestos bis-a-bis bacterias anaeróbicas,
se proporciona por el siguiente ensayo normalizado. Se prepara
medio fluido de tioglicolato (fabricado por Baltimore Biologi-
30 cal Laboratories ó Difco) según recomienda el fabricante, se

esteriliza y se inocula con Clostridium perfringens ATCC 13124 q.s. para un millón de células por ml, determinado espectrofotométricamente. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concentración de 1000 mcgm. por ml durante 20 minutos a 80°C. Este preparado de compuesto se diluye en serie y se mezcla con medio inoculado suficiente para proporcionar concentraciones de 100, 10, 1 y 0,1 mcgm. de compuesto por ml. Las mezclas así obtenidas se incuban anaerobicamente durante 20-24 horas a 37°C y se examinan luego groseramente con respecto al crecimiento del organismo. Se proporcionan controles mediante incubaciones concurrentes idénticas a las anteriores, a excepción de que (1) el compuesto es sustituido por las normas de referencia (4,3, 0,43, 0,043 y 0,0043 mcgm. por ml de sulfato de estreptomocina y 6667, 667, 67 y 7 unidades de penicilina G potásica) y (2) no está presente ni compuesto ni norma de referencia. Los compuestos se consideran activos si, a las concentraciones máximas ensayadas, no se observa crecimiento alguno de organismo ni es evidente aberrancia alguna con respecto a los controles. La potencia se expresa como la concentración mínima a la cual es activo un compuesto. El 3- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)-etil/monotio-sulfato de sodio resulta ser activo a una concentración de 100 mcgm. por ml o menos en este ensayo.

Otra evidencia de la utilidad antiprotozoal de los presentes compuestos, se proporciona por un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para inmovilizar Tritrichomonas foetus y Pentatrichomonas hominis ATCC 30.000. En este ensayo, 80 volúmenes de un medio modificado Diamond, preparado mezclando 1200 partes de tripticasa (Baltimore Biological Laboratories), 600 partes de extracto de levadura Difco, 300 partes de

maltosa, 60 partes de hidrocloreuro de L-cisteina, 12 partes de ácido L-ascórbico, 48 partes de fosfato dibásico de potasio, 48 partes de fosfato monobásico de potasio y 54.000 partes de agua destilada; ajustando el pH a 6,8 con hidróxido sódico acuoso al 4 %; incorporando 30 partes de agar (Baltimore Biological Laboratories); hirviendo durante 1 minuto para disolver el agar; y esterilizando; se diluye con 20 volúmenes de suero estéril de medio Dubos. El medio resultante se inocula con 1 % (en volúmen) de un cultivo de 48 horas o bien de 72 horas de T. foetus ó P. hominis. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concentración de 1000 mcgm. por ml durante 20 minutos a 80°C. Este preparado de compuesto se diluye en serie y se mezcla con medio inoculado suficiente para proporcionar concentraciones de 100, 10, 1 y 0,1 mcgm. por ml. Las mezclas así obtenidas se incuban anaerobicamente durante 49 horas a 37°C y se examinan luego microscópicamente con respecto a la presencia de tricomonadas móviles. Una incubación concurrente, idéntica a la anterior a excepción de que no está presente ningún compuesto, sirve como control. Un compuesto se considera activo si, a concentraciones máximas ensayadas, no se observan tricomonadas móviles y no es evidente aberrancia con respecto al control. El S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio resultó ser activo, a 10 mcgm. por ml, tanto contra T. foetus como contra P. hominis, en este ensayo.

Los siguientes ejemplos ilustran además la presente invención. En los ejemplos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades de material se expresan en partes en peso, a menos que se diga lo contrario. La relación entre partes en peso y partes en volúmen es la misma que la

existente entre gramos y ml.

EJEMPLO 1

5 A una solución de 20 partes de 1-(2-cloroetil)-2-
metil-5-nitroimidazol [Arzneimittel-Forsch., 16, 23 (1966)]
en 80 partes de etanol al 95 %, se añade una solución de 40
partes de tiosulfato sódico pentahidratado y 1 parte de yoduro
sódico en 150 partes de agua. La mezcla resultante se refluye
al punto de ebullición, bajo nitrógeno, durante 24 horas, se
enfria, se lava con tolueno y se separa de los disolventes por
10 destilación en vacío. El residuo se extrae con metanol y la
solución metanólica se separa del disolvente por destilación
en vacío. El residuo así obtenido se recristaliza en una mez-
cla de etanol absoluto y éter anhidro, para dar el S-2-(2-
metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio que
15 funde a 208-210°C con descomposición.

EJEMPLO 2

A una solución de 10 partes de 2-(2-metil-5-nitro-
1-imidazolil)etil-metanosulfonato [Patente alemana No.
2.030.314] en 400 partes de etanol caliente, se añade una so-
lución de 15 partes de tiosulfato sódico pentahidratado en
20 80 partes de agua. La mezcla resultante se refluye al punto
de ebullición con agitación, durante 6 horas, se separa enton-
ces del disolvente por destilación en vacío. El residuo se ex-
tracta con etanol caliente. El extracto etanólico se separa
25 del disolvente por destilación en vacío y el residuo así obte-
nido se cristaliza en etanol absoluto y éter anhidro para dar
el monohidrato de S-2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/mono-
tiosulfato de sodio que funde a 198-200°C, con descomposición.

EJEMPLO 3

30 Una mezcla de 20 partes de 1-(2-cloroetil)-5-nitro-

imidazol [Arzneimittel-Forsch., 16, 23 (1966)], 40 partes de tiosulfato sódico pentahidratado, 1 parte de yoduro sódico, 120 partes de etanol al 95 % y 150 partes de agua, se refluxe al punto de ebullición bajo nitrógeno durante 24 horas, tras lo cual se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo se extracta con etanol absoluto caliente. La solución etanólica se separa del disolvente por destilación en vacío y el residuo así obtenido se cristaliza en una mezcla de etanol absoluto y éter anhidro para dar el S-2-(5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio.

EJEMPLO 4

A una suspensión de 20 partes de hidrocloreto de 2-metilimidazol-1-etanol [Patente austríaca No. 269.135] en 150 partes de cloroformo a 25°, se añaden, con agitación, 50 partes de cloruro de tionilo. Una vez completa la licuefacción, la temperatura se eleva a 45-48° durante 20 minutos, en cuyo tiempo se presenta una efervescencia considerable. Los excesos de cloruro de tionilo y cloroformo se separan por destilación en vacío y el residuo se cristaliza en una mezcla equivolúmica de 2-propanol y éter para dar el hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol que funde a 170-173°C.

A una mezcla de 8 partes de hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol, 20 partes de metanol y 70 partes de éter, se añade una solución fría de 8 partes de carbonato potásico en 8 partes de agua. La mezcla resultante se tritura con 10 partes más de carbonato potásico y la mezcla así obtenida se filtra. El filtrado se seca sobre carbonato potásico y se separa del disolvente por destilación en vacío a 25°. El residuo es 1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol.

A una solución de aproximadamente 6 partes de 1-(2-

cloroetil)-2-metilimidazol en 80 partes de etanol al 95 %, se
añade una solución de 15 partes de tiosulfato sódico pentahidratado en 80 partes de agua. La mezcla resultante se refluja al punto de ebullición bajo nitrógeno, durante 4 horas, se enfría luego y se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo se recibe en 200 partes de etanol caliente al 95 %. La solución etanólica se filtra y al filtrado se añaden 175 partes de éter. El precipitado se filtra y el filtrado se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo se lava con éter y se recibe luego en 80 partes de etanol absoluto. Se añaden unas 50 partes de benceno, tras lo cual se separan los disolventes por destilación en vacío. El residuo así obtenido se cristaliza en una mezcla de etanol absoluto y éter anhidro para dar el S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio que funde a unos 245° con descomposición.

EJEMPLO 5

A una suspensión de 16 partes de 2-metil-4-nitroimidazol-1-etanol [Arzneimittel-Forsch., 16, 23 (1966)] en 60 partes de piridina, a 0 ± 5°, se añaden lentamente 11 partes de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a 0-5°, tras lo cual se diluye con 60 partes de agua. La mezcla así obtenida se agita a 0-3° durante 15 minutos, tras lo cual se filtran los sólidos insolubles, se lavan bien con agua y se secan en aire. El producto aislado es 2-(2-metil-4-nitro-1-imidazolil)etil-metanosulfonato que funde a 153-161°C.

Una solución de 15 partes de 2-(2-metil-4-nitro-1-imidazolil)etil-metanosulfonato y 30 partes de tiosulfato sódico pentahidratado, en unas 1.100 partes de etanol al 95 % y 500 partes de agua, se hierve suavemente con agitación durante

2 horas, tras lo cual se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se digiere con 325 partes de etanol absoluto caliente y se filtra la mezcla resultante. El filtrado se separa del disolvente por destilación en vacío, y el residuo así obtenido se cristaliza en etanol absoluto para dar el S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-4-nitro-1-imidazolil)-etil/monotiosulfato de sodio que funde a 200-205°, con descomposición.

EJEMPLO 6

Una solución de 2 partes de S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio en 8 partes de agua, se acidifica con 5 partes de ácido clorhídrico al 5 %. El precipitado formado se filtra, se lava con etanol y se seca en aire para dar S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/hidrogenomonotiosulfato que funde a unos 205°.

EJEMPLO 7

A una suspensión de 10 partes de S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/hidrogenomonotiosulfato en 50 partes de etanol, bajo nitrógeno, se añaden 21 partes de hidróxido potásico acuoso al 10 %. El disolvente se separa por destilación en vacío. El residuo consiste en S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de potasio.

EJEMPLO 8

La sustitución del hidróxido potásico del ejemplo 7, por 13 partes de hidróxido amónico al 10 %, proporciona, por el procedimiento allí detallado, el S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de amonio.

EJEMPLO 9

A una solución de 10 partes de S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio en 150 partes de agua, se añade una solución de unas 6 partes de nitrato de plata en

100 partes de agua. Después de 1 hora, los sólidos precipitados se filtran, se lavan consecutivamente con agua destilada y metanol y se secan in vacuo. El producto así aislado es S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de plata.

5

EJEMPLO 10

Una solución de 200 partes de S- $\sqrt{2}$ -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio y unas 42 partes de sulfato de magnesio, en 3.000 partes de agua, se concentra por evaporación al punto de precipitación incipiente. El precipitado es bis- $\left\{ \text{S-}\sqrt{2}\text{-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato} \right\}$ de magnesio, el cual se aísla por filtración y se seca en aire.

10

EJEMPLO 11

La sustitución del hidróxido potásico del ejemplo 7 por 14 partes de hidróxido cálcico al 10 % proporciona, por el proceso allí detallado, el bis- $\left\{ \text{S-}\sqrt{2}\text{-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato} \right\}$ de calcio.

15

EJEMPLO 12

Una mezcla de 100 partes de 1-(2-cloroetil)-2-etil-5-nitroimidazol [*Arzneimittel-Forsch.*, 16, 23 (1966)], 200 partes de tiosulfato sódico pentahidratado, 5 partes de yoduro sódico, 400 partes de etanol y 750 partes de agua, se calienta y agita al punto de ebullición bajo reflujo durante 24 horas, se enfría luego y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se extrae con 800 partes de etanol caliente. El extracto etanólico se separa del disolvente por destilación en vacío y el residuo así obtenido se recristaliza en etanol absoluto para dar S- $\sqrt{2}$ -(2-etil-5-nitro-1-imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio que funde a 203-208°, con descom-

20

25

30

posición.

EJEMPLO 13

Una mezcla de 5 partes de 2-metil-4-nitroimidazol y 25 partes de p-toluenosulfonato de 3-cloropropilo, se calienta a 150-160° durante 2 horas, se enfría y se diluye con 200 partes de agua. La mezcla resultante se lava totalmente con tolueno, se ajusta entonces a un pH de 8 con hidróxido sódico acuoso al 10 %. La mezcla así obtenida se extrae con tolueno. El extracto toluénico se lava con agua, se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo siruposo se enlecha con 5 partes de óxido de aluminio en unas 35 partes de acetato de etilo. La lechada se filtra y el filtrado se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo se mezcla consecutivamente con 8 partes de 2-propanol y 1 parte de una solución al 25 % de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El precipitado es hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)-2-metil-5-nitroimidazol, filtrado y secado en aire, sinteriza a unos 150° y funde a 173-181° con descomposición.

A una solución de 10 partes de hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)-2-metil-5-nitroimidazol en unas 150 partes de agua, se añade cuidadosamente carbonato potásico en exceso. La mezcla resultante se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se seca sobre carbonato potásico y se separa entonces del disolvente por destilación en vacío. Del residuo se destilan unos 20 volúmenes de éter. El material que permanece es 1-(3-cloropropil)-2-metil-5-nitroimidazol que funde a 37-40°.

Una mezcla de unas 11 partes de 1-(3-cloropropil)-2-metil-5-nitroimidazol, 20 partes de tiosulfato sódico, 1 parte de yoduro sódico, 100 partes de etanol y 120 partes de agua,

se agita y calienta al punto de ebullición bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno, durante 6 horas. Los disolventes se separan por destilación en vacío y el etanol y el benceno se destilan del residuo para separar trazas de humedad azeotrópicamente. El material resultante se enlecha con 10 volúmenes de benceno y la lechada se filtra. El disolvente se separa del filtrado por destilación en vacío, tras lo cual el residuo se extrae con 800 partes de etanol absoluto caliente. El extracto etanólico se enfría y se diluye luego con 350 partes de éter anhidro. El precipitado formado se filtra y el filtrado se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo así obtenido, tras la recristalización repetida en mezclas de etanol y éter, seguido por recristalización en etanol solo, proporciona el S- β -(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)propil/monosulfato de sodio que funde a unos 160°.

EJEMPLO 14

La sustitución del 2-metilimidazol-1-etanol empleado en el primer párrafo del ejemplo 4, por 20 partes de hidrocloreuro de α ,2-dimetil-5-nitroimidazol-1-propanol [*Arzneimittel-Forsch.*, 16, 23 (1966)] proporciona, por el procedimiento allí detallado, el hidrocloreuro de 1-(3-clorobutil)-2-metil-5-nitroimidazol.

La sustitución del hidrocloreuro de 1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol empleado en el segundo párrafo del ejemplo 4 por 8 partes de hidrocloreuro de 1-(3-clorobutil)-2-metil-5-nitroimidazol, proporciona, por el proceso allí detallado, 1-(3-clorobutil)-2-metil-5-nitroimidazol.

La sustitución del 1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol empleado en el tercer párrafo del ejemplo 4 por unas 6 partes de 1-(3-clorobutil)-2-metil-5-nitroimidazol propor-

ciona, por el proceso allí detallado, el S- $\sqrt{1}$ -metil-3-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)propil/monotiosulfato de sodio.

EJEMPLO 15

5 La sustitución del 2-metilimidazol-1-etanol empleado en el primer párrafo del ejemplo 4 por 25 partes de hidroclo-
ruro de 2-metil-5-nitroimidazol-1-hexanol [Arzneimittel-Forsch.
16, 23 (1966)] proporciona, por el proceso allí detallado, el
hidrocloruro de 1-(6-clorohexil)-2-metil-5-nitroimidazol.

10 La sustitución del hidrocloruro de 1-(2-cloroetil)-
2-metilimidazol empleado en el segundo párrafo del ejemplo 4
por 8 partes de hidrocloruro de 1-(6-clorohexil)-2-metil-5-
nitroimidazol proporciona, por el proceso allí detallado, el
1-(6-clorohexil)-2-metil-5-nitroimidazol.

15 La sustitución del 1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol
empleado en el tercer párrafo del ejemplo 4 por unas 6 partes
de 1-(6-clorohexil)-2-metil-5-nitroimidazol proporciona, por
el proceso allí detallado, el S- $\sqrt{6}$ -(2-metil-5-nitro-1-imida-
zolil)hexil/monotiosulfato de sodio.

EJEMPLO 16

20 La sustitución del 2-metil-4-nitroimidazol-1-etanol
por 22 partes de 5-nitro-2-fenilimidazol-1-etanol [Patente
USA 3.682.949] proporciona, por el proceso allí detallado,
el 2(5-nitro-2-fenil-1-imidazolil)etil-metanosulfonato.

25 La sustitución del 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil)
etil-metanosulfonato del ejemplo 2 por unas 12 partes de 2-
(5-nitro-2-fenil-1-imidazolil)etil-metanosulfonato proporciona,
por el proceso allí detallado, el S- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-fenil-1-
imidazolil)etil/monotiosulfato de sodio.

EJEMPLO 17

30 La sustitución del 2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol

indicado en el primer párrafo del ejemplo 5 6 34 partes de 2-(o-yodofenil)-5-nitroimidazol-1-etanol [Patente USA No. 3.682.949] proporciona, por el proceso allí detallado, el 2-√2-(o-yodofenil)-5-nitro-1-imidazolil/etil-metanosulfonato.

5 La sustitución del 2-(2-metil-5-nitro-1-imidazolil) etil-metanosulfonato indicado en el ejemplo 2 por 18 partes de 2-√2-(o-yodofenil)-5-nitro-1-imidazolil/etil-metanosulfonato proporciona, por el proceso allí detallado, el S- $\left\{2-\sqrt{2}-(o\text{-yodofenil})-5\text{-nitro-1-imidazolil/etil}\right\}$ monotiosulfato de sodio.

10 EJEMPLO 18

A una solución de 30 partes de 2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol-1-etanol (Patente USA No. 3.682.949) en 100 partes de piridina, a -10°, se añaden lentamente unas 16 partes de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla resultante se agita 15 a -10° durante 15 minutos, tras lo cual se diluye cuidadosamente con 5 volúmenes de agua. La mezcla así obtenida se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre carbonato potásico y se separa luego del disolvente por destilación en vacío. Aproximadamente se destilan del residuo 25 volúmenes de heptano para separar las restantes trazas de piridina. El material así aislado es 2-√2-(p-fluorfenil)-5-nitro-1-imidazolil/etil-metanosulfonato.

25 A una solución de 2 partes de 2-√2-(p-fluorfenil)-5-nitro-1-imidazolil/etil-metanosulfonato en 15 partes de etanol al 95 %, se añade una solución de 3 partes de tiosulfato sódico pentahidratado en 15 partes de agua. La mezcla resultante se calienta al punto de ebullición bajo reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, durante 2 horas, tras lo cual se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se 30 extrae con etanol absoluto. El extracto etanólico se separa

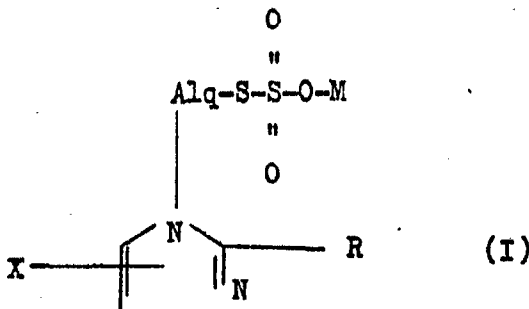
del disolvente por destilación en vacío y el residuo así obtenido se digiere durante la noche a temperatura ambiente con dos volúmenes de etanol absoluto. Se filtran los sólidos insolubles y se recristaliza en etanol para dar el hemihidrato de S-(2- $\sqrt{2}$ -(p-fluorfenil)-5-nitro-1-imidazolil/etil) monotosulfato de sodio, que funde a unos 186º con descomposición. El agua de cristalización pudo separarse calentando in vacío el producto solvatado.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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
15 corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el nº 416.382 de 16 de noviembre de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente
20 de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE IMIDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de imidazol, de fórmula general:

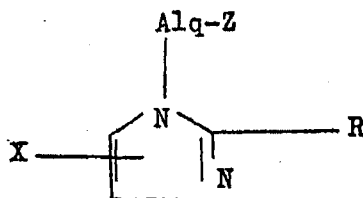
25



en la que R es hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o un radical fenilo opcionalmente halogenado; X es hidrógeno o nitro; Alq es alquileo de 2 a 7 átomos de carbono; y M es hidrógeno, metal alcalino, amonio, plata o metal alcalinoterreo/2; caracterizado porque comprende:

5

a) poner en contacto un compuesto de fórmula general:



en la que R, X y Alq se definen como anteriormente y Z es bromo, cloro, yodo, toluenosulfoniloxi o metilsulfoniloxi, con un monosulfato de metal alcalino, para obtener las sales de metal alcalino de fórmula I;

10

b) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) en donde M es sodio con un ácido mineral adecuado para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que M es hidrógeno;

15

c) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) en la que M es hidrógeno con la base adecuada para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que M es un metal alcalino, amonio o metal alcalinoterreo/2; ó

20

d) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) en la que M es sodio con una sal soluble de plata o magnesio, en un medio acuoso, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que M es plata o magnesio, respectivamente.

25

2.- Procedimiento para preparar derivados de imidazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
G.D. SEARLE & CO.

10 JUN 1975

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
Ingeniero de Camión L. García Fernández