



ESPAÑA

ES	11	NUM	450371	10	AI
	21				
	22	FECHA DE PRESENTACION	02. AGO. 1976		

P.- 63,511  
Case 1-2

PATENTE DE INVENCION

40	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		606.270	20-8-75		EE.UU.
		690.476	27-5-76		" "

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		

44	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 4-(HI DROXIMETIL)IMIDAZOL".

71	SOLICITANTE (S)
	SMITHKLINE CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101 Estados Unidos de América.

72	INVENTOR (ES)
	ELVIN LOWELL ANDERSON, WILFORD LEE MENDELSON y GEORGE ROBERT WELLMAN.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG/

Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de compuestos de 4-(hidroximetil)imidazol reduciendo los ésteres de ácido 4-imidazolcarboxílico, empleando un metal alcalino o calcio en amoníaco líquido con una fuente protónica adicional provista durante la reacción o después de la elaboración.

Los compuestos de 4-(hidroximetil)imidazol pueden prepararse reduciendo ésteres de ácido 4-imidazolcarboxílico empleando hidruro de litio y aluminio. Este procedimiento es costoso, particularmente para la preparación de 4-(hidroximetil)imidazoles a gran escala.

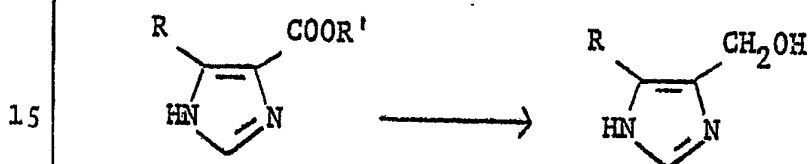
Tamamushi, J. Pharm. Soc. Japan 53: 664-8 (1933), C.A. 28:20049 (1934), reportó que los intentos para reducir el ácido 2-metilimidazol-4,5-dicarboxílico y su éster por varios métodos, no tuvieron éxito. Con el 5-monocloruro, la reducción con Sn y HCl dió ácido 2-metil-5-hidroximetilimidazol-4-carboxílico.

Se sabe en la técnica que los sistemas de anillo heterocíclico pueden reducirse por medio de metales en amoníaco líquido a través de una reacción del tipo de Birch. Por ejemplo, Remers y otros, J. Amer. Chem. Soc. 89:5513-4 (1967) reporta que los anillos de indol y de quinolina se reducen utilizando litio y metanol en amoníaco líquido. También, O'Brien y otros, J. Chem. Soc. 4609-4611 (1960) reportan que los anillos de indol y de carbazol, pero no de pirrol, pueden reducirse por medio de metales en amoníaco líquido, en presencia de alcohol. De conformidad con el procedimiento de esta invención, el grupo de éster de ácido carboxílico de un éster de ácido 4-imidazolcarboxílico se reduce selectivamente a hidroximetilo sin reducir el anillo de imi-

dazol utilizando un metal alcalino o calcio en amoníaco líquido y una fuente protónica adicional.

El procedimiento de esta invención es ventajoso, particularmente con los metales alcalinos preferidos, es decir, sodio, potasio y litio, debido a que los materiales utilizados en la reducción de los ésteres de ácido imidazolcarboxílico son económicos y se obtienen rendimientos elevados de los hidroximetilimidazoles en un grado de pureza alto, es decir, por lo menos 90% de pureza.

El procedimiento de esta invención puede representarse como sigue:



Fórmula I

Formula II

20 en donde R es hidrógeno o alquilo inferior a 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo, y R' es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo.

25 De conformidad con el procedimiento anterior, un éster alquílico inferior de un ácido 4-imidazolcarboxílico se reduce utilizando un metal alcalino o calcio en amoníaco líquido con una fuente protónica adicional, para dar 4-(hidroximetil)imidazol. Preferiblemente, se utiliza un metal alcalino, muy preferiblemente sodio o litio. Se requieren cuatro equivalentes del metal alcalino o dos equivalentes de calcio  
30 por cada equivalente de éster. Preferiblemente, se encuentra

presente un ligero exceso de cuatro equivalentes del metal alcalino o un ligero exceso de dos equivalentes de calcio.

El éster particular del ácido 4-imidazolcarboxílico utilizado no es crítico para el procedimiento presente. Los ésteres alquílicos inferiores son ventajosos debido a que los alcoholes de los cuales se derivan son económicos. Sin embargo, pueden utilizarse alternativamente, pero con poca ventaja, otros ésteres, por ejemplo ésteres alquílicos o arílicos substituidos, tales como 4-imidazolcarboxilato bencílico.

Una fuente protónica, tal como se requiere en el procedimiento de esta invención, es una substancia que produce un ion hidrógeno. Necesita proveerse un total de tres equivalentes de protones por equivalente de éster con el fin de aislar el compuesto de hidroximetilimidazol libre. Pueden proveerse durante la reacción, durante el tratamiento o una combinación de ambas. Las fuentes protónicas adicionales utilizadas en el procedimiento de esta invención son, muy convenientemente, substancias comercialmente disponibles.

Se utiliza muy convenientemente para proveer dos de los tres equivalentes necesarios de protones, un alcohol, tal como preferiblemente, un alcohol inferior que contiene de 1 a 6, muy preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, o un cicloalcohol que contiene, preferiblemente, de 5 a 6 átomos de carbono. Puede estar presente en la mezcla de reacción en cualquier cantidad hasta de aproximadamente dos equivalentes de alcohol por equivalente de éster. Pueden utilizarse cantidades mayores, pero causan una pérdida más rápida del metal alcalino o alcalino-térreo debido a la formación de hidrógeno gaseoso. Alternativamente, pueden agregarse dos equi

valentes o más del alcohol durante el tratamiento. En lugar de estos alcoholes pueden emplearse compuestos con un pKa en la escala de 16 a 35, preferiblemente de 16 a 18, que no se reduzcan en el procedimiento, para suministrar los dos protones iniciales. Por ejemplo, el solvente amoníaco suministra inicialmente protones cuando no se agrega una fuente protónica adicional tal como un alcohol, hasta la fase de elaboración.

En la elaboración y después de la adición del alcohol, se agregan cuatro equivalentes de protones por equivalente de éster de una fuente protónica más ácida que el hidroximetilimidazol tal como agua, sulfato de amonio, ácido acético o preferiblemente cloruro de amonio. Tres de estos equivalentes sirven para neutralizar los dos equivalentes previamente formados de alcóxido (u otra base) más el equivalente del alcóxido formado del éster de imidazol durante la reducción. El cuarto equivalente suministra el último equivalente de protones al anión de hidroximetilimidazol presente en ese punto. Si se desea aislar el alcohol de imidazol como la sal ácida de adición, debe proveerse un quinto equivalente de protones de un ácido adecuadamente fuerte, tal como ácido clorhídrico.

Los metales utilizados en este procedimiento son, por ejemplo, metales alcalinos, tales como sodio, potasio o litio, o un metal alcalino-térreo, tal como calcio. Sin embargo, desde el punto de vista de la economía para el trabajo en gran escala y para facilidad de manejo del procedimiento, se prefieren el sodio o el litio.

La reacción se realiza al punto de ebullición o por debajo del punto de ebullición de la solución de amoníaco o

mezclas del mismo, convenientemente a una temperatura en la escala de aproximadamente  $-25^{\circ}\text{C}$  a  $-70^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente al rededor de  $-35^{\circ}\text{C}$  a  $-50^{\circ}\text{C}$ . Alternativamente, la reacción puede realizarse a una temperatura mayor bajo presión, a la

5 cual el amoníaco es líquido.

Es preferible en el procedimiento de esta invención, disolver el metal en amoníaco líquido y agregar a esa solución el éster de ácido imidazolcarboxílico y un alcohol. Preferiblemente, el éster y el alcohol se agregan simultáneamente, ya sea separadamente o previamente mezclados; o muy convenientemente, el alcohol se agrega, seguido inmediatamente

10 por el éster. El último método es particularmente conveniente para trabajo en gran escala. Cuando se agrega el alcohol primero, seguido por el éster, es preferible utilizar un alcohol menos ácido, tal como t-butanol, n-butanol o isopropanol, en lugar de un alcohol inferior tal como metanol.

Preferiblemente, la mezcla de reacción alcalina se elabora por extinción de la reacción, por ejemplo mediante la adición de un alcohol, y después agregando la fuente protónica más ácida, tal como cloruro de amonio, y después evaporando el amoníaco. La filtración y concentración dan un residuo que contiene el compuesto de 4-(hidroximetil)imidazol de la fórmula II.

15

20

Alternativamente, la reacción puede extinguirse mediante la adición de agua. Después, el 4-(hidroximetil)imidazol de la fórmula II se extrae con un alcohol que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como n-butanol, n-pentanol o preferiblemente t-butanol. La evaporación del alcohol de los extractos da un residuo que tiene el 4-(hidroximetil)imidazol.

25

30

El compuesto de 4-(hidroximetil)-imidazol se aísla preferiblemente como una sal ácida de adición, preferiblemente la sal clorhidrato, tratando con un ácido durante la elaboración, por ejemplo tratando con ácido clorhídrico, y cristalizando de un solvente adecuado tal como isopropanol o preferiblemente de una mezcla de solventes tal como isopropanol/acetona/éter etílico.

Los 4-(hidroximetil)imidazoles son útiles como intermediarios para la producción de compuestos farmacológicamente activos, particularmente antagonistas de histamina  $H_2$ , por ejemplo compuestos de N-metil-N'- $\sqrt{2}$ ((5-R-4-imidazolil)-metiltio)etil/tiourca y N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ ((5-R-4-imidazolil)metiltio)etil/guanidina. Los antagonistas de histamina  $H_2$ , actúan como receptores de histamina  $H_2$  que, tal como es descrito por Black y otros (Nature, 1972, 236, 385) pueden definirse como aquellos receptores de histamina que no son bloqueados por las "antihistaminas" tales como la metilamina pero son bloqueados por la burimamida. El bloqueo de los receptores de histamina  $H_2$  es de utilidad en la inhibición de las acciones biológicas de la histamina que no son inhibidas por las "antihistaminas". Los antagonistas de histamina  $H_2$  son útiles, por ejemplo, como inhibidores de la secreción del ácido gástrico.

Las N-metil-N'- $\sqrt{2}$ ((5-R-4-imidazolil)metiltio)-etil-tioureas se preparan de los 5-R-4-(hidroximetil)imidazoles de la fórmula II, haciendo reaccionar el compuesto hidroximetílico con cisteamina y después haciendo reaccionar el 5-R-4- $\sqrt{2}$ (2-aminoetil)tiometilimidazol resultante con isotiocianato de metilo.

Las N-ciano-N'-metil-N''- $\sqrt{2}$ ((5-R-4-imidazolil)-me

tiltio)etil/guanidinas se preparan de los 5-R-4-(hidroximetil)-imidazoles de la fórmula II por reacción del compuesto hidroximetílico con cisteamina y después reacción del 5-R-4-[(2-aminoetil)tiometil]imidazol resultante con N-ciano-N',S-dimetilisotiourea o por reacción del compuesto de 5-R-4-[(2-aminoetil)tiometil]imidazol con N-cianoimidoditiocarbonato de dimetilo y haciendo reaccionar la N-ciano-N'-[2-(5-R-4-imidazolil)metiltio)-etil]-S-metilisotiourea resultante con metilamina.

Estos productos de tiourea y cianoguanidina preparados de los 4-(hidroximetil)imidazoles de la fórmula II se describen en la patente británica 1,338,169 y patentes de los Estados Unidos 3,950,333 y 3,950,353.

Los 4-(hidroximetil)imidazoles se utilizan preferiblemente en la forma de las sales ácidas de adición tales como las sales clorhidrato en los procedimientos anteriores, para preparar los compuestos de tiourea y cianoguanidina.

Los ejemplos siguientes no son limitativos pero son ilustrativos del procedimiento de esta invención.

En los ejemplos siguientes, los rendimientos reportados son los productos aislados crudos. En cada caso, excepto en donde se indique, el producto tiene una pureza de por lo menos 90%. La impureza más importante presente de este procedimiento es el cloruro de amonio que está presente usualmente en un grado de aproximadamente 1 a 7% en peso. El ácido 5-R-imidazol-4-carboxílico está presente en una cantidad de aproximadamente 1% o menos siempre que se sigan los procedimientos preferidos, pero puede alcanzar 25 a 50% si el orden de adición del éster al metal alcalino/calcio-amoniaco se invierte (ejemplo 4). En ningun ca-

so resultaron productos de la reducción del anillo de imidazol. Cuando se desea obtener un producto de la mayor pureza, especialmente cuando están presentes cantidades grandes de ácido 5-R-imidazol-4-carboxílico, es preferible el procedimiento de elaboración delineado en los ejemplos 2 y 4.

#### EJEMPLO 1

Un matraz de 2 litros se equipó con un agitador por la parte superior y una entrada de nitrógeno, y se cargó con 600 ml de amoníaco anhidro. Se suministró un baño de enfriamiento de hielo seco y acetona para ayudar a la recolección del amoníaco y para enfriar la reacción. Después de que se recogió el amoníaco, se agregaron 33 g. (1.435 moles) de sodio en porciones y se disolvieron dando un color azul profundo. Se agregaron 25 ml (0.166 moles) de t-butanol a esta solución. Se agregaron en porciones 50 g (0.32 moles) del éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazol-carboxílico. Después de la adición del éster, la solución azul se filtró durante 5 minutos y se agregaron gota a gota 100 ml de metanol haciendo que el color azul se descargara después de que se hubieron añadido unos cuantos ml. Se agregaron en porciones, 78 g. (1.458 moles) de cloruro de amonio. El amoníaco se evaporó y se agregaron 700 ml de isopropanol al residuo, y la mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió a 40° C y se acidificó (pH de aproximadamente 1) con ácido clorhídrico gaseoso. Se agregaron 10 ml de agua y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 200 ml de isopropanol caliente (40-50°). La solución se con

centró a 100 ml y se diluyó con 400 ml de acetona y 100 ml de éter. El producto se recogió y se secó para dar 46 g (96%) del clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol.

5 EJEMPLO 2

Alternativamente, en el procedimiento del ejemplo 1, puede aislarse el 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol como la base mediante el método siguiente:

10 Después de que se separa el amoníaco por evaporación en el procedimiento del ejemplo 1, se agregan 700 ml de isopropanol al residuo y se llevan a reflujo durante 30 minutos con agitación vigorosa, la mezcla resultante se filtra y el isopropanol se separa por evaporación al vacío para dar  
15 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol como residuo.

EJEMPLO 3

20 Un matraz de 12 litros se equipó con un agitador por la parte superior y una entrada de nitrógeno y se cargó con 6 litros de amoníaco. Se suministró un baño de enfriamiento con acetona y hielo seco para ayudar a la recolección del amoníaco y para proveer enfriamiento durante la reacción. Después de que se recogió el amoníaco, se agregaron 335 g (15.23  
25 moles) de sodio en porciones y se disolvieron en el amoníaco, dando una solución azul profunda. La adición del sodio requirió aproximadamente 15 minutos. Se agregaron 500 g (3.25 moles) del éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazol-carboxílico a 400 ml de etanol seco, dando un polvo húmedo. Este polvo hú  
30 medo se agregó en porciones con cuidado a la solución de so

5 dio-amoníaco durante un período de aproximadamente 30 minutos. Después de que se completó la adición, se agregó cuidadosamente un litro de metanol. Se agregaron 810 g (15.28 moles) de cloruro de amonio, muy cuidadosamente, hasta que se descargó el color azul, después de lo cual se pudo agregar el cloruro de amonio restante, más rápidamente. Después de la adición del cloruro de amonio, se evaporó el amoníaco utilizando un baño de calentamiento de agua fría. A medida que el volumen de la mezcla disminuyó, el baño de calentamiento se entibió. Cuando se hubo escapado casi todo el amoníaco, la mezcla se calentó con vapor bajo vacío para separar las últimas huellas del amoníaco. La separación del amoníaco requiere de 7 a 15 horas. Se agregaron 6 litros de isopropanol al residuo y se llevaron a reflujo durante 1 hora con 15 agitación vigorosa. Se agregaron después 100 ml de agua y la agitación se continuó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió después a aproximadamente 40°C y se acidificó con ácido clorhídrico gaseoso y se filtró. La torta del filtro se lavó con isopropanol caliente y el filtrado combinado se concentró a aproximadamente un litro y se diluyó con 4 litros de acetona y 2 litros de éter etílico. El producto se recogió y se secó a 60°C bajo vacío para dar clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol, rendimiento 97%.

#### 25 EJEMPLO 4

Una suspensión de 3 g (0.02 moles) de éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico y 10 ml de etanol absoluto, se agitó a la temperatura del hielo seco en un 30 matraz de 200 ml, seco, equipado con un condensador de hielo

seco, a medida que se agregaban 60 a 80 ml de amoníaco. (Alternativamente, pueden utilizarse 10 ml de t-butanol en lugar de etanol).

5 Se agregaron pequeñas piezas de sodio (de xileno) durante 15 a 20 minutos. La solución se aclaró durante la adición, y después persistió un color azul durante un minuto y la solución se enturbió. Esto requirió 2.2-2.7 g de sodio. La reacción requirió 20 a 30 minutos.

10 El amoníaco se dejó evaporar y se agregaron 50 ml de agua y cloruro de sodio sólido. La solución acuosa se extrajo con varias porciones de 40 ml de t-butanol. Se agregó cloruro de sodio durante el curso de la extracción.

15 La capa alcohólica se evaporó. El 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol que estuvo presente en el residuo se convirtió a la sal clorhidrato por tratamiento con éster e isopropanol y haciendo pasar ácido clorhídrico gaseoso a la solución enfriada. El clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol (1.6 g, 55%) se aisló por filtración.

20

#### EJEMPLO 5

Mediante el procedimiento del ejemplo 1, utilizando en lugar del éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico, el éster etílico de ácido 4-imidazolcarboxílico, el producto es 4-(hidroximetil)imidazol.

25 También, reduciendo el éster etílico de ácido 5-etil-4-imidazolcarboxílico mediante el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene 5-etil-4-(hidroximetil)imidazol y la reducción del éster etílico de ácido 5-isopropil-4-imidazolcarboxílico  
30 co mediante el mismo procedimiento da 4-(hidroximetil)-5-

isopropilimidazol.

#### EJEMPLO 6

5 Un matraz de un litro, equipado con un agitador por la parte superior y una entrada de nitrógeno, se cargó con 300 ml de amoníaco anhidro. Se agregaron 26 g (0.66 moles) de potasio. Se agregaron 12.5 ml (122 moles) de t-butanol, después 25 g (0.16 moles) de éster etílico de ácido 5-metil-  
10 4-imidazolcarboxílico que se agregaron en porciones durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se extinguió con 50 ml de metanol. Se agregaron 40 g (0.74 moles) de cloruro de amonio y 400 ml de isopropanol, y el amoníaco se separó por destilación. Se agregó áci  
15 do clorhídrico gaseoso a un pH de aproximadamente 1 y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró a 60 ml y se agregaron 300 ml de acetona. El producto se recogió por filtración y se secó para dar 24 g (98%) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol.

20

#### EJEMPLO 7

Un matraz de 2 litros, equipado con un agitador por la parte superior y una entrada de nitrógeno, se cargó con  
25 700 ml de amoníaco anhidro. Se agregaron 29 g (0.723 moles) de calcio cuidadosamente, en porciones. Se agregaron 25 ml (0.266 moles) de t-butanol en una porción y 50 g (0.32 moles) de éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico en porciones durante 30 minutos. La solución azul se agi  
30 tó durante 40 minutos y se agregaron gota a gota 120 ml de

metanol. Se agregaron 80 g (1.48 moles) de cloruro de amonio y 800 ml de isopropanol, y el amoníaco se separó. Se agregó ácido clorhídrico gaseoso (pH de aproximadamente 1) y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró a 100 ml y se  
5 agregaron 500 ml de acetona. El producto se recogió y se se-  
có para dar 23 g (material de una pureza de 65%; rendimiento de 30%) de clorhidrato de 4-hidroximetil-5-metilimidazol.

#### EJEMPLO 8

10 Un matraz de 2 litros se equipó con una entrada de nitrógeno y un agitador por la parte superior. Con el enfriamiento de un baño de hielo seco-acetona, se recogieron aproximadamente 500 ml de amoníaco líquido en el matraz. Se disolvió litio metálico (6.3 g, 0.895 moles, exceso de aproximadamente 25%), en amoníaco líquido para formar una solución azul. Con enfriamiento y agitación continuos, se agregaron 27.58 g (0.179 moles) de éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico en porciones muy pequeñas. Des-  
15 pués de que se agregó el éster, la solución de reacción permaneció azul y se agitó durante 5 minutos. La solución azul se extinguió por adición de 60 ml de metanol gota a gota. Después, se agregaron con cuidado 41 g (0.45 moles) de polvo de ácido oxálico. Se evaporó el amoníaco sobre un baño  
20 de agua caliente para obtener un lodo espeso que se recogió en 500 ml de isopropanol. La mezcla se calentó durante media hora a 60-75°C y se enfrió antes de la filtración. El filtrado se acidificó a un pH de 1 con ácido clorhídrico gaseoso y se filtró de nuevo. Este segundo filtrado se concentró a un lodo espeso y se diluyó con acetona. El producto  
30

se recogió y se secó para dar 20.7 g (78%) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol.

#### EJEMPLO 9

5  
Un matraz de 5 litros se equipó con un agitador por la parte superior y se purgó con nitrógeno. El recipiente se cargó con 2.7 litros de amoníaco líquido anhidro sin enfriamiento externo. Después de que se recogió el amoníaco, se  
10 agregaron 112 g (4.87 moles) de sodio en pequeñas porciones. Después de que se hubo disuelto el sodio, se inició la agitación lenta y se agregaron 150 g (0.974 moles, formulado como tabletas de 0.5 g) de éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico, en porciones de 2 g a intervalos de 25  
15 a 30 segundos. La temperatura permaneció en aproximadamente -28°C durante esta adición. Después de la adición del éster, la solución permaneció de un color azul. Se agregaron cuidadosamente 300 ml de metanol gota a gota para extinguir el color azul (si el color azul no se descarga después de la  
20 adición de metanol, debe continuarse la agitación hasta que suceda). Después de la adición de metanol, se agregaron 265 g. (4.97 moles, un exceso de aproximadamente 2% molar de sodio) de cloruro de amonio en porciones, con cuidado. Después de la adición del cloruro de amonio, se evaporó amoníaco para dar un lodo espeso. La temperatura de las paredes de recipiente no deben exceder de 50°C. Se agregaron 2.1 litros de isopropanol y la mezcla se agitó vigorosamente mientras se calentaba la misma a 75°C. La mezcla se acidificó después con ácido clorhídrico gaseoso (a un pH de aproximadamente  
25 1) y se agregaron 30 ml de agua. La mezcla se agitó  
30

durante 15 minutos y se enfrió a 40-50°C y se filtró. El residuo se lavó con isopropanol caliente (2 x 200 ml). El filtrado y el lavado se concentraron casi a sequedad (lodo espeso) y se diluyeron con acetona (aproximadamente 1.5 litros). El producto se recogió y se secó para dar 125.8 g (87%) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol.

#### EJEMPLO 10

10 Un matraz de 5 litros se equipó con un agitador por la parte superior y se purgó con nitrógeno. El recipiente se cargó con 2.3 litros de amoníaco líquido anhidro sin enfriamiento externo. Después de que se recogió el amoníaco, se agregaron en porciones 97 g (4.22 moles, exceso molar de 15 25%) de sodio. Cuando se disolvió el sodio, se inició la agitación y se agregaron 130 g (0.844 moles y formulados como tabletas de 0.5 g) de éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico, en porciones de 2 g a intervalos de aproximadamente 30 segundos. Después de la adición del éster, la solución azul se agitó durante 5 minutos. Se agregaron cuidadosamente, gota a gota, 260 ml de n-propanol para descargar el color azul (si el color azul no se descarga durante la adición de n-propanol, la agitación debe continuarse hasta que suceda). Se agregaron en porciones, 232 g 20 (4.34 moles, un exceso de 2% de sodio molar) de cloruro de amonio durante 20 a 30 minutos, con cuidado. La mezcla de amoníaco resultante se evaporó a un lodo espeso. Las paredes del recipiente no deben exceder de 50°C. Se agregaron después dos litros de n-propanol y la mezcla se calentó a 25 30 reflujo durante aproximadamente 10 minutos para expulsar la

mayor parte del amoníaco restante. La mezcla se acidificó a un pH de aproximadamente 1 con ácido clorhídrico concentrado y se agitó durante 15 minutos mientras se enfriaba a aproximadamente 40°C. La mezcla se filtró y la torta se lavó con dos porciones de 300 ml de n-propanol caliente (aproximadamente 40°C). El filtrado se concentró bajo presión reducida a 300 ml y la mezcla se dejó reposar a aproximadamente 20°C durante 12 horas. El producto se recogió y se secó para dar 90 g (72%) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol.

#### EJEMPLO 11

Se recogieron 600 ml de amoníaco líquido en un matraz de tres cuellos, de un litro, equipado con entrada para nitrógeno y agitador por la parte superior. Bajo nitrógeno, se disolvieron 18 g de sodio metálico en el amoníaco líquido y se agregaron 30.2 g del éster etílico de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico en porciones pequeñas durante 25 minutos. La mezcla de reacción permaneció de un color azul claro. Se agregó cloruro de amonio, 43.4 g, en pequeñas porciones, cuidadosamente hasta que desapareció el color azul. El régimen de adición se incrementó de manera que el amoníaco estuviera a reflujo. Al final de la adición, se agregaron 400 ml de isopropanol y la mezcla se llevó a reflujo durante 1.5 horas. La suspensión se enfrió y se acidificó con ácido clorhídrico gaseoso y se filtró. El filtrado se concentró a un lodo y se diluyó con acetona. El producto se secó en un horno de vacío para dar 23.2 g del clorhidrato de 4-(hidroximetil)-5-metilimidazol.

EJEMPLO 12

Una solución de 30 g de clorhidrato de 4-(hidroxime-  
til)-5-metilimidazol y 23 g de clorhidrato de cisteamina y  
200 ml de ácido acético, se calentó bajo reflujo durante 10  
horas. Después de enfriamiento a 15-20°C, el sólido que cris-  
talizó se recogió y se lavó con alcohol isopropílico para  
dar diclorhidrato de 4-metil-5-[(2-aminoetil)tiometil]-imi-  
dazol, p.f. 189-192°C.

Se agregaron 7.75 g de carbonato de potasio a una  
solución de 14.6 g de diclorhidrato de 4-metil-5-[(2-amino-  
etil)tiometil]imidazol en 120 ml de agua. La solución se al-  
macenó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agre-  
garon 5.15 g de isotiocianato de metilo. Después de calen-  
tar bajo reflujo durante 30 minutos, la solución se enfrió  
lentamente a 5°C. El producto se recogió y se recristalizó  
en agua para dar N-metil-N'-[2-((5-metil-4-imidazolil)-me-  
tiltio)-etil]tiourea, p.f. 150-152°C.

EJEMPLO 13

(a) Una solución de 17 g de 4-metil-5-[(2-amino-  
etil)-tiometil]imidazol y 11.2 g de N-ciano-N',S-dimetili-  
so-tiourea en 500 ml de acetonitrilo, se calentó bajo re-  
flujo durante 24 horas. Después de la concentración, el re-  
siduo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice  
con acetonitrilo como eluyente y el producto obtenido se re-  
cristalizó finalmente en acetonitrilo-éter para producir  
N-ciano-N'-metil-N''-[2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)-  
etil]-guanidina, p.f. 141-142°C.

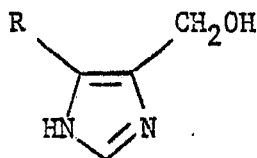
(b) Una solución de 23.4 g de 4-metil-5-[(2-amino-  
etil)-tiometil]imidazol en etanol se añadió lentamente a una  
solución de 20 g de N-cianoimidoditiocarbonato de dimetilo  
en etanol, con agitación a temperatura ambiente. La mezcla  
5 se apartó durante la noche a temperatura ambiente. La fil-  
tración produjo N-ciano-N'-[2-((5-metil-4-imidazolil)-metil-  
tio)-etil]-S-metilisotiourea, p.f. 148-150°C. El filtrado  
se concentró bajo presión reducida y la mezcla se trituró  
con agua fría y el sólido obtenido, se filtró y se recris-  
10 talizó dos veces en alcohol isopropílico/éter para producir  
producto adicional, p.f. 148-150°C.

Una solución de metilamina con etanol (33%, 75 ml)  
se agregó a una solución de 10.1 g de N-ciano-N'-[2-((5-me-  
til-4-imidazolil)metiltio)etil]-S-metilisotiourea en 30 ml  
15 de etanol. La mezcla de reacción se apartó a temperatura am-  
biente durante 2.5 horas. Después de la concentración bajo  
presión reducida, el residuo se recristalizó dos veces en  
alcohol isopropílico/éter de petróleo, produciendo N-ciano-  
N'-metil-N''-[2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil]guani-  
20 dina, p.f. 141-143°C.

- REIVINDICACIONES -

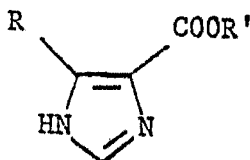
25 Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-  
gen en las reivindicaciones siguientes:

30 1ª.- Un procedimiento para la preparación de un com-  
puesto de 4-(hidroximetil)imidazol de la fórmula:



5

en donde R es hidrógeno o alquilo inferior, caracterizado porque comprende reducir éster de ácido 4-imidazolcarboxílico de la fórmula:



10

15

en donde R es según se definió anteriormente y R' es alquilo inferior, utilizando un metal alcalino o calcio en amoníaco líquido, con una fuente protónica adicional.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado además porque la fuente protónica adicional está presente durante la reacción del éster con el metal alcalino o el calcio y amoníaco líquido.

20

3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado además porque se aísla 4-(hidroximetil)imidazol como una sal ácida de adición.

25

4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado además porque se utiliza sodio en amoníaco líquido y la fuente protónica adicional es un alcohol inferior o cicloalcohol.

30

5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4ª, caracterizado además porque el éster alquílico inferior de ácido 5-metil-4-imidazolcarboxílico y el alcohol inferior se agregan a sodio en amoníaco líquido.

5 6ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivin-  
dicación 1ª, caracterizado además porque se encuentran pre-  
sentes por lo menos cuatro equivalentes del metal alcalino  
o dos equivalentes de calcio por cada equivalente del éster  
de ácido 4-imidazolcarboxílico.

7ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivin-  
dicación 1ª, caracterizado además porque se utiliza un me-  
tal alcalino.

10 8ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivin-  
dicación 7ª, caracterizado además porque el metal alcalino  
es sodio.

9ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivin-  
dicación 1ª, caracterizado además porque R es metilo.

15 10ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivin-  
dicación 9ª, caracterizado además porque R' es metilo o eti-  
lo.

20 11ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivin-  
dicación 10ª, caracterizado además porque se utiliza sodio  
en amoníaco líquido y la fuente protónica adicional es un  
alcohol inferior o cicloalcohol.

12ª.- Un procedimiento para la preparación de un  
compuesto de 4-(Hidroximetil)imidazol.

25 Tal y como se ha descrito en la memoria que antece-  
de y para los fines que se han especificado.

30

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

Madrid, 02.08.1976

5

P.A.

Alberio *[Signature]*  
Por Poder

10

15

20

25

30