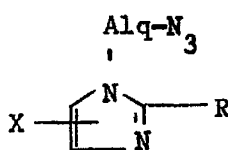
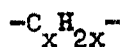


Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar 1-azidoalquilimidazoles. Más particularmente, esta invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos y útiles compuestos químicos de fórmula



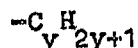
en la que X representa hidrógeno o nitro; R representa hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, fenilo o halofenilo; y Alq representa alquileo conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono.

10 El radical alquileo definido en la fórmula anterior está ejemplificado por 1,2-etanodiilo, 1-metil-1,2-etanodiilo, 1,1-dimetil-1,2-etanodiilo, 1,2-propanodiilo, 2-metil-1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo o por una agrupación hidrocarbonada, divalente, saturada, acíclica, de cadena recta o ramificada, de fórmula



en la que x representa un entero positivo de 2 a 4.

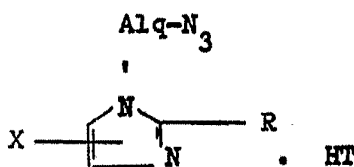
20 Los radicales alquilo representados por R en la fórmula introductoria son ejemplificados por metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, butilo, pentilo, 4-metilpentilo, hexilo, 3-metilhexilo, heptilo y agrupaciones hidrocarbonadas monovalentes, saturadas, acíclicas, de cadena recta o ramificada, de fórmula



en la que y representa un entero positivo de 1 a 7.

5 Los radicales halofenilo representados por R son aquellos en los cuales preferiblemente está presente uno pero como mucho 5 átomos de halógeno, iguales o diferentes. La posición de éstos halógenos (fluor, cloro, bromo y/o yodo) con respecto al punto de unión del radical fenilo al nucleo imidazolilo o, cuando está presente más de un átomo de halógeno, la posición de uno con respecto al otro, no constituyen factores críticos.

10 Equivalentes a las aminas básicas anteriores, para los fines de esta invención, son sus sales de adición de ácido no tóxicas, de fórmula:



15 en la que Alq, X y R se definen como anteriormente y T representa un equivalente de un anión, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, fosfato, sulfato, sulfamato, metilsulfato, etilsulfato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, acetato, lactato, succinato, maleato, tartrato, citrato, gluconato, ascorbato, benzoato, cinnamato o similares, que, en combinación con la porción catiónica de la citada sal, no es biologicamente ni de otro modo inadecuado.

20 Las formas de realización preferidas de esta invención son los 2-alquil-1-azidoalquil-5-nitroimidazoles y sus sales contempladas, aunque sus análogos 2-desalquilo, 2-fenilo, 25 2-halofenilo, 4-nitro y/o 5-desnitro se encuentran, como ya se ha mencionado, dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención son útiles en virtud de sus valiosas propiedades biológicas. Por ejemplo, los mismos son agentes antimicrobiales adaptados para inhibir o evitar el crecimiento de bacterias tales como Bacillus subtilis, Salmonella paratyphi A, Staphylococcus epidermidis, Clostridium perfringens, y Desulfovibrio desulfuricans; protozoos tales como Trichomonas vaginalis y Trichomonas foetus; hongos tales como Trichophyton mentagrophytes; y algas tal como Chlorella vulgaris. Los compuestos obtenidos por la invención son también antihipertensivos.

La utilidad antibacterial de los presentes compuestos se evidencia a partir de los resultados de ensayos normalizados con respecto a su capacidad para evitar el crecimiento de Bacillus subtilis, Escherichia coli, Salmonella paratyphi A, y/o Erwina sp. En éstos ensayos, se prepara caldo nutriente (fabricado por Baltimore Biological Laboratories ó Difco) al doble de la concentración recomendada por el fabricante, se esteriliza y se inocula con 2 % (en volumen) de un cultivo de B. Subtilis, E. coli, S. paratyphi A ó Erwina sp. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada esteril a una concentración de 2.000 Y/ml y a una temperatura de 80°C durante 20 minutos. Un mezcla equivolúmetrica de éste preparado de compuesto y del caldo inoculado, se incuba aerobicamente a 37°C y se examina entonces groseramente con respecto al crecimiento del organismo de ensayo. La incubación es de 24-48 horas para Erwina sp. y de 20-24 horas para los otros tres organismos. Si se observa crecimiento del organismo de ensayo, el compuesto es considerado inactivo. Si no se observa dicho crecimiento, la mezcla incubada se diluye en serio y se mezcla con un caldo inoculado de la misma composición que anteriormente, excepto que

la concentración es la mitad y se incorpora 1 % (en volumen) de cultivo en lugar de 2 %. Las cantidades añadidas del último cultivo son tales que se obtienen concentraciones de 100, 10 y 1 γ de compuesto por mililitro. Las mezclas así obtenidas son incubadas como anteriormente tras lo cual se examinan groseramente con respecto al crecimiento de organismos de ensayo. La potencia se expresa como la concentración mínima a la cual no es discernible ningún crecimiento de organismo de ensayo. Se proporcionan controles mediante incubaciones simultaneas idénticas a las anteriores, excepto que el compuesto no está presente. El 1-(2-azido-
10 etil)-2-metil-5-nitroimidazol, que constituye el producto del ejemplo 3 descrito más adelante, resulta activo contra B. subtilis y S. paratyphi A en los ensayos anteriores a concentraciones de 100 γ /ml y 1.000 γ /ml, respectivamente.

15 La utilidad antiprotozoal de los presentes compuestos se evidencia a partir de los resultados de un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para inmovilizar Trichomonas vaginalis. En este ensayo, 80 volúmenes de un medio modificado Diamond, preparado mediante mezclado de 1200 partes de
20 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 27.000 partes de agua destilada; ajuste
25 del pH a 6,8 con hidróxido sódico acuoso al 4 %; incorporación de 30 partes de agar (Baltimore Biological Laboratories); ebullición durante 1 minuto para disolver el agar; y esterilización; se diluyen con 20 volúmenes de suero de medio Dubos. El medio
30 resultante se inocular con 2 % (en volumen) de un caldo de 48 horas o de 72 horas de T. vaginalis. Mientras tanto, el compuesto

se calienta en agua destilada estéril a una concentración de 2000 γ /ml y una temperatura de 80°C, durante 20 minutos. Una mezcla de volúmenes iguales de este preparado de compuesto y del medio inoculado, se incuba anaerobicamente a 37°C durante 48 horas y a continuación se examina al microscopio con respecto a la presencia de tricomonadas móviles. En el caso de que se observen algunas, el compuesto es considerado inactivo. Si no se observan tricomonadas móviles, la mezcla incubada se diluye en serie y se mezcla con un medio inoculado de la misma composición que la descrita anteriormente, excepto que se incorporan 54.000 partes de agua destilada en lugar de 27.000 partes y 1 % (en volumen) de cultivo en lugar de 2 %. Las cantidades añadidas del último medio son tales que resultan concentraciones de 100, 10 y 1 γ de compuesto por ml. Las mezclas así obtenidas se incuban como anteriormente y a continuación se examinan al microscopio con respecto a la presencia de tricomonadas móviles. La potencia se expresa como la concentración mínima a la cual no son discernibles tricomonadas móviles. Se proporcionan controles mediante incubaciones simultáneas idénticas a las anteriores, excepto que no se encuentra presente el compuesto. El 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol, el producto del ejemplo 3 más adelante descrito, resulta ser activo, en este ensayo, a una concentración de 1 γ /ml.

La actividad antifúngica de los presentes compuestos es evidente a partir de los resultados de ensayos normalizados, en donde se preparan dos concentraciones de agar de dextrosa Sabouraud (fabricado por Baltimore Biological Laboratories ó Difco), uno de ellos tal y como recomienda el fabricante y el otro al doble de esta concentración. Estos preparados se esterilizan y se mantienen entonces en estado líquido a 80°C. Mientras

tanto, el compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concentración de 2.000 \checkmark /ml y a una temperatura de 80°C, durante 20 minutos. Una mezcla equivolúmica de este preparado de compuesto y del agar de doble concentración se diluye en serie y se mezcla con el agar de concentración simple, en cantidades tales que resulten concentraciones de 1000, 100, 10 y 1 \checkmark de compuesto de ensayo por ml. Las mezclas así obtenidas se dejan enfriar y solidificar, tras lo cual, se inoculan superficialmente con una suspensión de T. mentagrophytes, C. albicans, Fusarium sp., ó V. albo-atrum y se incuba en cuencos aerobicamente a temperatura ambiente. El periodo de incubación es de 6-7 días para T. mentagrophytes, 48 horas para C. albicans, y 5-7 días para Fusarium sp. y V. albo-atrum. La actividad se determina mediante un examen grosero y la potencia se expresa como la concentración mínima a la cual no es discernible crecimiento alguno del organismo de ensayo. Se proporcionan controles mediante incubaciones simultáneas idénticas a las anteriores, excepto que no se encuentra presente el compuesto. En estos ensayos, el 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol resulta activo contra T. mentagrophytes a una concentración de 1000 \checkmark /ml.

La utilidad anti-algal de los presentes compuestos se evidencia a partir de los resultados de un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para evitar el crecimiento de Chlorella vulgaris. En este ensayo, un medio nutriente consistente en 0,25 g de nitrato sódico, 0,025 g de cloruro cálcico, 0,175 g de fosfato monobásico de potasio, 0,075 g de fosfato dibásico de potasio, 0,75 g de sulfato de magnesio, 0,025 g de cloruro sódico, 0,005 g de cloruro férrico, 3 g de extracto de levadura (Difco) y 10 ml de un extracto de tierra preparado

mediante esterilización de una mezcla de tierra de agua destilada y separación de sólidos insolubles de la misma, más suficiente agua destilada adicional para llevar el volumen final a 500 ml, se esteriliza y se inocula entonces con 2 % (en volumen) de un cultivo axénico de C. vulgaris. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada en serie a una concentración de 2000 γ /ml y una temperatura de 80°C durante 20 minutos. Una mezcla equivolúmica del medio inoculado y del preparado de compuesto, se incuba aerobicamente a temperatura ambiente bajo iluminación constante durante 4-7 días y a continuación se examina groseramente con respecto al crecimiento de organismo de ensayo. Si se observa dicho crecimiento, el compuesto es considerado inactivo. Si no se observa crecimiento, la mezcla incubada se diluye en serie y se mezcla con un medio inoculado de la misma composición que la descrita anteriormente, excepto que se prepara hasta un volumen de 1.000 ml en lugar de 500 y se incorpora 1 % (en volumen) del cultivo en lugar de 2 %. Las cantidades añadidas del último medio son tales que resultan concentraciones de 100, 10 y 1 γ de compuesto por ml. Las mezclas así obtenidas se incuban como anteriormente y se examinan entonces groseramente con respecto al crecimiento de organismo de ensayo. La potencia se expresa como la concentración mínima a la cual no es discernible crecimiento alguno de organismo de ensayo. Los controles se proporcionan mediante incubaciones simultáneas idénticas a las anteriores, excepto que no se encuentra presente el compuesto. En este ensayo, el 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol resulta activo a una concentración de 1.000 γ /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 Staphylococcus epidermidis. Se prepara caldo nutriente (fabricado por Baltimore Biological Laboratories ó Difco) al doble de la concentración recomendada por el fabricante, se esteriliza y se inocula con 2 % (en volúmen) de un cultivo de S. epidermidis ATCC 12228. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concentración esterilizada de 2000 mcgm por ml y a una temperatura de 80°C durante 20 minutos. Una mezcla equivolúmica de este preparado de compuesto y del caldo inoculado, se incuba anaerobicamente a 37°C durante 20-24 horas y a continuación se examina groseramente con respecto al crecimiento de organismo. Si se observa crecimiento, el compuesto es considerado inactivo. Si no se observa, la mezcla incubada se diluye en serie y se mezcla con un caldo inoculado de la misma composición que anteriormente, excepto que la concentración es la mitad y se incorpora 1 % (en volúmen) del cultivo en lugar de 2 %. Las cantidades añadidas del último caldo son tales que resultan concentraciones de 100, 10 y 1 mcgm de compuesto por ml. Las mezclas así obtenidas se incuban como anteriormente y se examinan entonces groseramente con respecto al crecimiento de organismo. Se proporcionan controles mediante incubaciones simultáneas idénticas a las anteriores excepto que (1) el compuesto es sustituido por standard de referencia (4,3, 0,43, 0,043, y 0,0043 mcgm. por ml. de sulfato de estreptomycin y 6667, 667, 67 y 7 unidades de penicilina G potásica) y (2) no está presente ni compuesto ni standard de referencia. Los compuestos son considerados activos si, a la concentración máxima ensayada, no se observa crecimiento alguno de organismo ni es evidente aberrancia alguna con respecto a los controles. La potencia se expresa como la concen-

tracción mínima a la cual el compuesto es activo. En este ensayo, el 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol resulta activo a una concentración de 1.000 γ /ml.

5 La evidencia de la utilidad especialmente deseable de los presentes compuestos vis-a-vis bacterias anaeróbicas, se proporciona por el siguiente ensayo normalizado. Se prepara medio fluido de tioglicolato (fabricado por Baltimore Biological Laboratories ó Difco) tal y como recomienda el fabricante, se esteriliza y se inocula con Clostridium perfringens ATCC
10 13124 q.s. un millón de células por ml, según se determina espectrofotométricamente. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concentración de 1.000 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
15 mcgm de compuesto por ml. Las mezclas así obtenidas se incuban anaerobicamente durante 20-24 horas a 37°C y se examinan entonces groseramente con respecto a la presencia de organismos. Se proporcionan controles mediante incubaciones simultáneas
20 idénticas a las anteriores excepto que (1) el compuesto es sustituido por standard de referencia (4,3, 0,43, 0,043, y 0,0043 mcgm. por ml de sulfato de estreptomycin y 6667, 667, 67 y 7 unidades de penicilina G potásica) y (2) no está presente ni compuesto ni standard de referencia. Los compuestos son considerados activos si, en las concentraciones máximas ensayadas,
25 no se observa crecimiento alguno de organismos ni es evidente aberrancia alguna con respecto a los controles. La potencia se expresa como la concentración mínima a la cual un compuesto es activo. En este ensayo, el 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitro-
30 imidazol resulta activo a una concentración de 100 γ /ml.

Otra evidencia de la utilidad antiprozoal de los presentes compuestos, se proporciona mediante un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para inmovilizar

Tritrichomonas foetus y Pentatrichomonas hominis ATCC 30.000.

5 En este ensayo, 80 volúmenes de un medio modificado Diamond, preparado mediante mezclado de 1.200 partes de tripticasa (Baltimore Biological Laboratories), 600 partes de extracto de levadura (Difco), 300 partes de maltosa, 60 partes de hidroclo-
10 ruro de L-cisteína, 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, ajuste del pH a 6,8 con hidróxido sódico acuoso al 4 %, incorporación de 30 partes de agar (Baltimore Biological Laboratories), ebullición durante 1 minuto para disolver el agar y esteriliza-
15 ción, se diluye con 20 volúmenes de suero estéril de medio Dubos. El medio resultante se inocula con 1 % (en volumen) de un cultivo de 48 horas o de 72 horas de T. foetus ó P. hominis. Mientras tanto, el compuesto se calienta en agua destilada estéril a una concentración de 1.000 mcgm por ml, durante 20 minutos,
20 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 entonces al microscopio con respecto a la presencia
25 de tricomonadas móviles. Como control sirve una incubación simultánea idéntica a la anterior, excepto que no está presente el compuesto. Un compuesto es considerado activo si, a las concentraciones máximas ensayadas, no se observan tricomonadas móviles y no es evidente aberrancia alguna con respecto al control. En este ensayo, el 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimida-
30

zol resulta activo contra T. foetus a 0,1 γ /ml.

La utilidad de los presentes compuestos con respecto a D. desulfuricans puede demostrarse mediante un ensayo normalizado en el cual se prepara medio fluido de tioglucolato (fabricado por Baltimore Biological Laboratories ó Difco), tal y como recomienda el fabricante, se esteriliza y se inocula con 1 % en volumen de un cultivo de 24 horas de D. desulfuricans. Mientras tanto, el compuesto se disuelve o suspende ultrasónicamente en agua destilada estéril a una concentración de 1.000 mc gm por ml. Las diluciones en serie de la mezcla resultante con agua destilada estéril proporcionan más preparados de compuesto conteniendo 100, 10, 1 y 0,1 mcgm de compuesto por ml. A 0,1 ml de cada preparado de compuesto se añaden 0,9 ml del medio inoculado. Las mezclas así obtenidas se incuban anaeróbicamente durante 24 horas a 37°C y se examinan entonces groseramente con respecto a la turbidez, empleando una mezcla de 0,1 ml de agua destilada estéril con 0,9 ml de medio inoculado incubado de modo análogo, como control. Un compuesto es considerado activo si, a la concentración máxima ensayada, no se exhibe turbidez alguna ni es evidente aberrancia alguna con respecto al control. En estos ensayos, se emplean cuatro cepas diferentes de D. desulfuricans identificado por números de código de Searle 1620-50, 1620-51, y 1620-52. En este ensayo, el 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol, resulta activo a una concentración de 0,1 mcgm por ml. La utilidad antihipertensiva de los presentes compuestos se evidencia a partir de los resultados de un ensayo normalizado proyectado para determinar si los compuestos invierten o no la respuesta vasopresora a la angiotensina intrevenosa en las ratas. Esta respuesta se manifiesta como un incremento pasajero en la presión sanguínea

media arterial de los animales de ensayo, los cuales se sensibilizan preliminarmente a la angiotensina con un agente ganglioplégico de acuerdo practicamente con Pickens et. al., Circ. Res., 17, 438 (1965), y otros. Los detalles del procedimiento son como sigue:

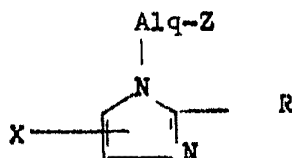
Se emplean ratas macho Charles River de un peso de 180-350 g. Cada animal se anestesia mediante inyección intraperitoneal de 50 mg/kg de pentobarbital sódico, tras lo cual se bloquean los reflejos cardiovasculares mediante inyección subcutánea de 3 mg de sulfato de atropina disuelto en 0,3 ml de cloruro sódico acuoso al 0,85 % y a continuación se induce la sensibilización mediante inyección subcutánea de 5 mg de tartrato de pentolínico disuelto en 1 ml de cloruro sódico acuoso al 0,85 %. La tráquea es incubada; y se canulan tanto las venas femorales como la arteria femoral, conectándose esta última a un transductor calibrado, amplificador y registrador. Después de la intervención, se introducen 5 mg/kg de heparina sódica por vía de una de las cánulas venosas como una solución al 10 % en cloruro sódico acuoso al 0,85 %; y se ajusta la temperatura rectal a 32°C por medio de un regulador y fuente térmica externa. Una vez estabilizadas la presión sanguínea y temperatura del animal, se administran por vía de las cánulas venosas cinco dosis consecutivas de 0,1 ml de angiotensina, espaciadas entre sí 3 minutos, seguido inmediatamente por una dosis del compuesto de ensayo disuelto o suspendido en agua en una cantidad suficiente para dar una concentración de 10 mg/ml y administrado por vía de la otra cánula venosa. Después de 15 minutos, se repite la dosis de angiotensina, tras lo cual se determina la respuesta media al pretratamiento de compuesto con angiotensina y se compara

con la respuesta media al post-tratamiento con compuesto. El compuesto es considerado hipotensivo si disminuye significativamente ($T \leq 0,05$) la respuesta media a la angiotensina en más de la mitad de los animales de ensayo. En este ensayo, el 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol, resulta activo a 10 mg por kg.

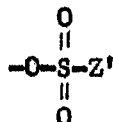
La actividad del 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol en los diversos ensayos anteriormente indicados, solamente se especifica con fines ilustrativos y, consecuentemente, no ha de ser considerada como limitativa o exclusiva de la invención.

Los expertos en la técnica podrán reconocer que las observaciones de actividad en ensayos normalizados con respecto a los efectos biológicos particulares, son fundamentales para el desarrollo de nuevas y valiosas drogas, tanto veterinarios como humanos. A diferencia de estas aplicaciones, los compuestos activos contra D. desulfuricans están adaptados para facilitar la producción de petróleo y gas natural contrastando (1) los bloqueos de los estratos portadores de petróleo y de los equipos de recuperación y (2) la contaminación de los pozos de gas con sulfuro de hidrógeno causada por tales organismos, mientras que los compuestos antialgales sirven para acondicionar las aguas de alimentación de calderas y similares.

La preparación de las aminas básicas de esta invención procede mediante calentamiento de azida sódica en N,N-dimetilformamida con haluros y sulfonatos de fórmula



en la que X y R se definen como anteriormente y Z representa cloro o un radical de fórmula:



5 en la cual Z' representa alquilo o toliilo. Las sales de adición de ácido de la invención se preparan poniendo en contacto las aminas básicas con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes en donde los aniones se definen por T como anteriormente se ha indicado, empleando, si se desea, un medio disolvente inerte.

10 Los siguientes ejemplos describen con detalle los compuestos ilustrativos de la presente invención así como los métodos empleados para su preparación. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden llevarse a cabo muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, sin desviarse de la finalidad de esta invención. En todos los ejemplos descritos a continuación, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas de materiales en partes en peso, a menos que se especifique que se trata de partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que existe entre gramos y ml. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un instrumento 15 de 60 -mega Hertz empleando tetrametilsilano como referencia interna y se indican en partes por millón (δ°). Los máximos de absorción infrarroja se ofrecen en cm recíprocos (cm^{-1}).

EJEMPLO 1

25 A. A una solución de 8 partes de 1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol en 200 partes de N,N-dimetilformamida, se añade una lechada de 5 partes de azida sódica en 100 partes de N,N-

5. dimetilformamida. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 65°C aproximadamente, tras lo cual se enfría y se diluye con 600 partes de agua. Para asegurar la basicidad se añade suficiente carbonato potásico. La mezcla así obtenida se extracta con cloroformo. El extracto cloroformico se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se separa del disolvente mediante destilación en vacío, proporcionando como residuo 1-(2-azidoetil)-2-metilimidazol. El producto se caracteriza por crestas del espectro de resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado, en aproximadamente δ 6,7-6,9 y un máximo de absorción infrarroja, en bromuro potásico, en aproximadamente 2100 cm^{-1} .

10 B. A una solución de 4 partes de 1-(2-azidoetil)-2-metilimidazol en aproximadamente 40 partes de 2-propanol, se añaden 10 partes de una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El precipitado resultante (cuya formación se puede acelerar introduciendo una pequeña cantidad de éter anhidro) se aísla por filtración, se lava con éter anhidro, se seca al aire y se recristaliza en una mezcla de 2-propanol y éter anhidro, para dar hidrocloreuro de 1-(2-azidoetil)-2-metilimidazol, que funde a 132-133,5°C.

EJEMPLO 2

15 A. Una mezcla de 5 partes de 1-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol, 3 partes de azida sódica y 125 partes de N,N-dimetilformamida, se agita durante 3 horas a unos 75°C, se enfría y se diluye entonces con 250 partes de agua. Para asegurar la basicidad se añade suficiente carbonato potásico. La mezcla así obtenida se extracta con tolueno. El extracto en tolueno se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se separa del disolvente por destilación en vacío.

20 El aceite residual es 1-(2-azidoetil)-5-nitroimidazol. El pro-

ducto se caracteriza por crestas de resonancia magnética nuclear, en cloroformo deuterado, en δ 8,1, δ 7,67, δ 4,55 y δ 3,78.

5 B. A una solución de 6 partes de 1-(2-azidoetil)-5-nitroimidazol en 20 partes de 2-propanol, se añaden 7 partes de una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El precipitado resultante se recrystaliza en una mezcla de 2-propanol y metanol para dar hidrocioruro de 1-(2-azidoetil)-5-nitroimidazol el cual, lavado con 2-propanol y secado al
10 aire, sinteriza a 155°C y funde en la gama de 167-173°C con descomposición.

EJEMPLO 3

A 10 partes de azida sódica se añade una solución de 32 partes de metanosulfonato de 2-(5-nitro-2-metil-1-imidazolil)etilo en 250 partes de N,N-dimetilformamida caliente. La mezcla resultante se agita a unos 50°C durante 6 horas, se diluye entonces con 1.000 partes de agua. Para asegurar la basicidad se añade suficiente carbonato potásico. La mezcla así obtenida se extracta con tolueno. El extracto toluénico
15 se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se separa del disolvente por destilación en vacío, proporcionando 1-(2-azidoetil)-2-metil-5-nitroimidazol como un aceite amarillo que se purifica adicionalmente por cristalización en éter. Aislado por filtración, lavado con una mezcla 1:1 de
20 éter y hexano y secado en aire, el producto purificado funde a 53-54°C.

EJEMPLO 4

A. Empleando 5 partes de 1-(2-cloroetil)-2-etil-5-nitroimidazol en lugar de 1-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol empleado en el ejemplo 2A, se proporciona, por el procedimiento
30

allí detallado, 1-(2-azidoetil)-2-etil-5-nitroimidazol. El producto se caracteriza por un máximo de absorción infrarroja, en cloroformo, en 2100-2120 cm^{-1} .

5 B. A una solución de 1 parte de 1-(2-azidoetil)-2-etil-5-nitroimidazol en 10 partes de 2-propanol, se añade suficiente cantidad de cloruro de hidrógeno al 25 % en 2-propanol, para inducir la acidez, seguido por aproximadamente 20 partes de éter anhidro. El precipitado se aísla por filtración, se lava con éter anhidro y se seca en aire. El producto así aislado
10 es hidrocioruro de 1-(2-azidoetil)-2-etil-5-nitroimidazol. El producto se caracteriza por un máximo de absorción infrarroja, en bromuro de potasio, en 2.100-2.140 cm^{-1} y crestas del espectro de resonancia magnética nuclear, en dimetilsulfóxido deuterado, en aproximadamente δ 2,93 y δ 1,33.

15 EJEMPLO 5

A. El empleo de 5 partes de 1-(3-cloropropil)-2-metil-5-nitroimidazol en lugar del 1-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol usado en el ejemplo 2 A, proporciona, mediante el procedimiento allí detallado, 1-(3-azidopropil)-2-metil-5-nitroimidazol. El producto se caracteriza por un máximo de absorción infrarroja, en cloroformo, en 2.100 cm^{-1} . y crestas del espectro
20 de resonancia magnética nuclear, en cloroformo deuterado, en aproximadamente δ 4,4, δ 3,3 y δ 2,1.

25 B. A una solución de 5 partes de 1-/3-azidopropil)-2-metil-5-nitroimidazol en 50 partes de 2-propanol, se añaden 4 partes de una solución al 22 % de cloruro de hidrógeno en 2-propanol, seguido por aproximadamente 150 partes de éter anhidro. El precipitado formado se aísla por filtración, se lava con éter anhidro y se seca en vacío. El producto así obtenido es

hidrocloruro de 1-(3-azidopropil)-2-metil-5-nitroimidazol, un sólido incoloro que funde en la gama de 110-121°C.

EJEMPLO 3

5 El empleo de 6 partes de 1-(3-clorobutil)-2-metil-5-nitroimidazol en lugar del 1-(2-cloroetil)-5-nitroimidazol usado en el ejemplo 2A, proporciona, mediante el procedimiento allí detallado, 1-(3-azidobutil)-2-metil-5-nitroimidazol. Este producto se caracteriza por un máximo de absorción infrarroja, en bromuro de potasio, en 2.100 cm^{-1} y crestas del espectro de resonancia magnética nuclear, en cloroformo deuterado, en aproximadamente δ 1,3.

EJEMPLO 7

15 Una mezcla de 2 partes de metanosulfonato de 2-(5-nitro-2-fenil-1-imidazolil)etilo, 2 partes de azida sódica y 50 partes de N,N-dimetilformamida, se agita a unos 70°C durante 3 horas, se enfria y a continuación se diluye con 30 partes de agua. Para asegurar la basicidad se añade suficiente carbonato potásico. La mezcla así obtenida se extracta con tolueno. El extracto toluénico se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico anhidro y se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo es 1-(2-azidoetil)-5-nitro-2-fenilimidazol. El producto se caracteriza por un máximo de absorción infrarroja, en bromuro potásico, en 2.1000 cm^{-1} y una cresta en el espectro de resonancia magnética nuclear, en cloroformo deuterado, en aproximadamente δ 7,5.

EJEMPLO 8

El empleo de 2 partes de metanosulfonato de 2-(2-(p-fluorfenil)-5-nitro-1-imidazolil)etilo en lugar del metano-

5 sulfonato de 2-(5-nitro-2-fenil-1-imidazolil)etilo usado en el ejemplo 7, proporciona, por el procedimiento allí detallado, 1-(2-azidoetil)-2-(p-fluorfenil)-5-nitroimidazol, el cual se purifica adicionalmente disolviéndolo en éter anhidro, tratando la solución etérea con carbón vegetal decolorante, separación del disolvente por destilación en vacío, cristalización del residuo en 2-propanol, lavado de los cristales con 2-propanol y secado de los mismos en vacío. El producto así purificado funde en la gama de 58-65°C.

10 EJEMPLO 9

15 El empleo de 5 partes de metanosulfonato de 2-[2-(o-yodofenil)-5-nitro-1-imidazolil]etilo en lugar del metanosulfonato de 2-(5-nitro-2-fenil-1-imidazolil)etilo usado en el ejemplo 7, proporciona por el procedimiento allí detallado, 1-(2-azidoetil)-2-(o-yodofenil)-5-nitroimidazol. El producto se caracteriza por un máximo de absorción infrarroja, en bromuro potásico, en 2.100 cm^{-1} , y una cresta en el espectro de resonancia magnética nuclear, en cloroformo deuterado, en aproximadamente $\delta 7,0 - \delta 7,8$.

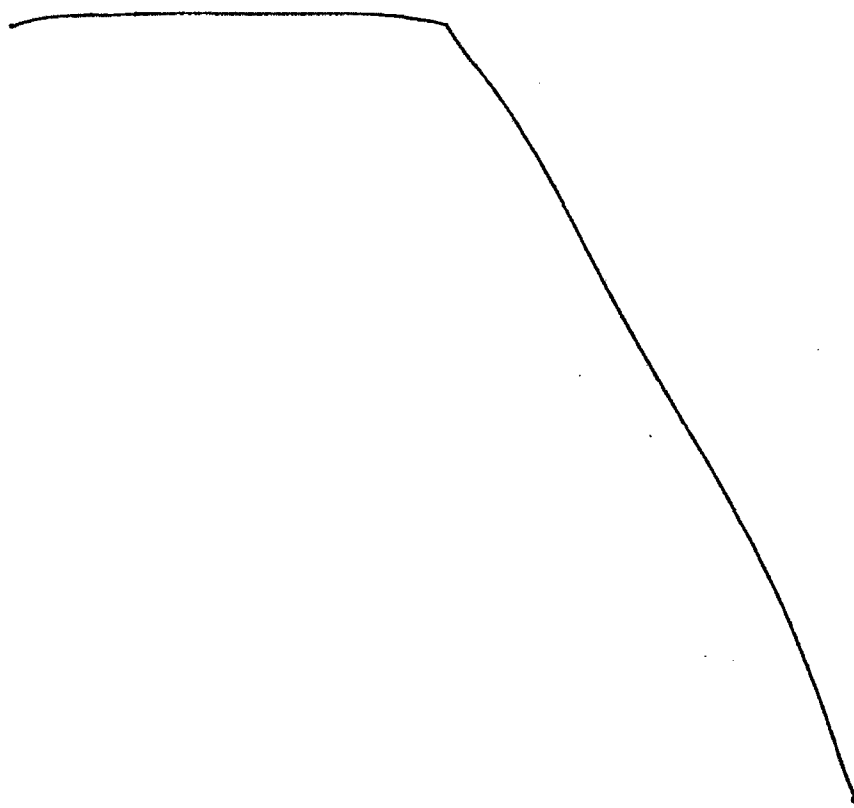
20 EJEMPLO 10

25 A 2 partes de azida sódica se añade una solución de 5 partes de metanosulfonato de 2-(2-metil-4-1-imidazolil)etilo en 60 partes de N,N-dimetilformamida. La mezcla resultante se agita a unos 55°C durante 4 horas, se enfría luego y a continuación se distribuye entre agua y tolueno. La fase toluénica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se separa del disolvente por destilación en vacío. La cristalización del aceite residual en una mezcla de acetato de etilo y hexano, proporciona 1-(2-azidoetil)-2-metil-

4-nitroimidazol como cristales incoloros que funden a 73-75°C.

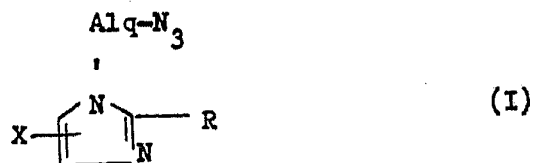
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5

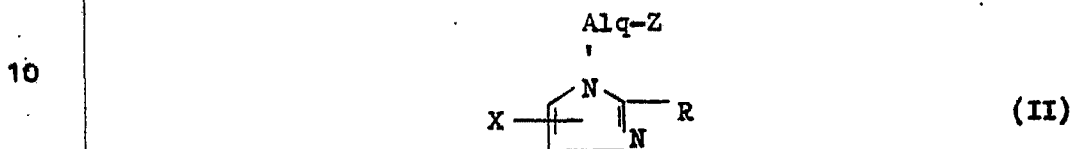


REIVINDICACIONES

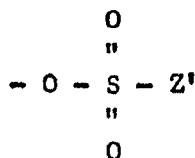
1.- Procedimiento para preparar 1-azidoalquilimidazoles, de fórmula:



5 en la que X representa hidrógeno o nitro; R es hidrógeno, alquilo con 1 a 7 átomos de carbono, fenilo o halofenilo; y Alq representa alquileo con 2 a 4 átomos de carbono; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que X, R y Alq se definen como anteriormente y Z representa cloro o un radical de fórmula:



15 en donde Z' representa alquilo o toliilo, con azida sódica, en N,N-dimetilformamida, a temperatura elevada; y recuperar el compuesto resultante, bien como tal o bien como una sal de adición de ácido no tóxica y farmacológicamente aceptable del mismo.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

terizado porque como compuesto de fórmula (II), se hace reaccionar uno elegido del grupo consistente en

1-(2-cloroetil)-2-metilimidazol,
1(2-cloroetil)-5-nitroimidazol,
5 metanosulfonato de 2-(5-nitro-2-metil-1-imidazolil)-etilo,
metanosulfonato de 2-[2-(p-fluorfenil)-5-nitro-1-imidazolil]etilo
metanosulfonato de 2-(2-metil-4-nitro-1-imidazolil)-etilo.

10 3.- Procedimiento para preparar 1-azidoalquilimidazoles, 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.

