

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 892**

51 Int. Cl.:

C07D 233/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2003 E 13174291 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2644599**

54 Título: **Método para preparar un compuesto 2-halo-4-nitroimidazol**

30 Prioridad:

15.10.2002 JP 2002299896
17.02.2003 JP 2003037914

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.01.2015

73 Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kandatsukasa-cho 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es:

GOTO, FUMITAKA;
TAKEMURA, NORIAKI;
OTANI, TADAAKI;
HASEGAWA, TAKESHI;
TSUBOUCHI, HIDETSUGU;
UTSUMI, NAOTO;
FUJITA, SHIGEKAZU;
KURODA, HIDEAKI;
SHITSUTA, TAKUYA y
SASAKI, HIROFUMI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 526 892 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

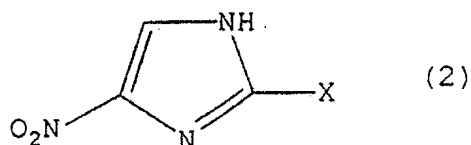
Método para preparar un compuesto 2-halo-4-nitroimidazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto 4-nitroimidazol 1-substituido.

10 **Técnica anterior**

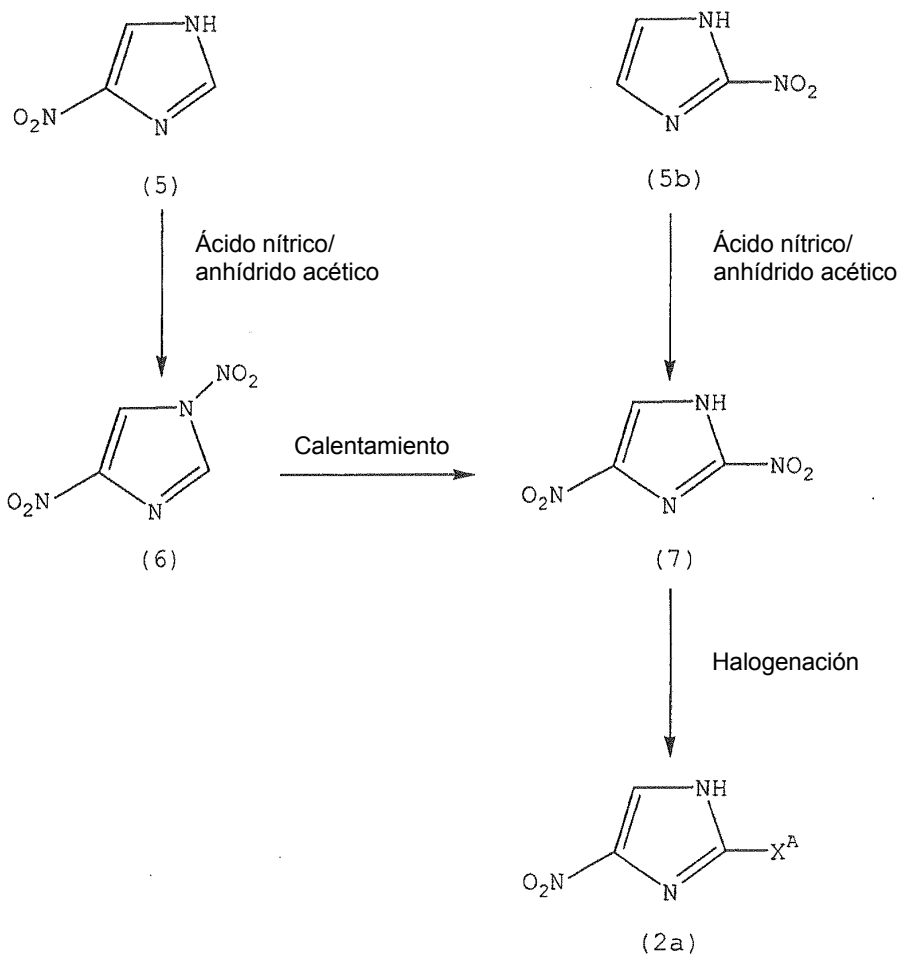
El compuesto 4-nitroimidazol y su sal representado por la fórmula general (2)



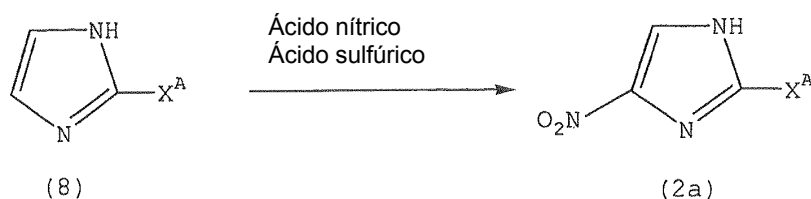
15 [donde X es un átomo de halógeno o un grupo de fórmula $-S(O)_n-R^1$; n es 0 o un número entero de 1 ó 2, y R^1 es un grupo fenilo que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo nitro, un átomo de halógeno y un grupo alquilo inferior en el anillo de fenilo],
 es un compuesto útil como intermediario para la síntesis de diversos agentes farmacéuticos y químicos agrícolas, en particular como intermediario para preparar agentes antituberculosos.

20 Actualmente, se conocen métodos para preparar un compuesto 4-nitroimidazol de fórmula general (2), por ejemplo los métodos mostrados en el Esquema de reacción 1 y el Esquema de reacción 2 siguientes. [Cf. Jerzy SUWINSKI, Ewa SALWINSKA, Jan WATRAS y Maria WIDEL, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272, (1982)].

Esquema de reacción 1



Esquema de reacción 2



En los Esquemas de reacción 1 y 2, X^A es un átomo de halógeno.

- 5 Sin embargo, estos métodos conllevan varios inconvenientes, por lo que no son adecuados como métodos de preparación aplicables industrialmente. Por ejemplo, en el método mostrado en el Esquema de reacción 1, el compuesto (6) y el compuesto (7) como intermediarios en la reacción son compuestos químicamente inestables, por lo que estos compuestos presentan peligro de explosión por golpes al caer, fricciones y otros. Además, en la reacción para introducir el compuesto (7) por calentamiento (a aproximadamente 130°C) del compuesto (6), esta
- 10 temperatura supera a la temperatura TSR (Temperatura Sin Retorno: una temperatura máxima permisible de alrededor de 60 a 70°C, a la que el compuesto (6) puede ser manipulado de manera segura en un equipo de procesamiento químico); por esta razón, este método conlleva un gran peligro en la producción industrial a gran escala de estos compuestos objeto.
- 15 Por otro lado, en el método mostrado en el Esquema de reacción 2, la reacción es una nitración de un compuesto (8). Sin embargo, mediante esta nitración, sólo se puede obtener el compuesto objeto (2a) en un bajo rendimiento, por lo que este método no es ventajoso desde el punto de vista industrial.

Divulgación de la invención

- 20 La presente invención va dirigida a proporcionar un procedimiento para la preparación de un compuesto 4-nitroimidazol 1-substituido o una sal del mismo.

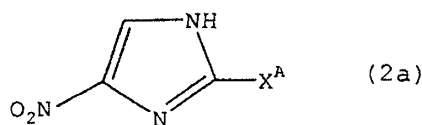
- 25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (2a) de gran pureza y con un elevado rendimiento de una manera más segura, que conlleva menos peligros, tales como explosión y otros.

- 30 Los presentes inventores han realizado trabajos de investigación de forma intensiva con el fin de conseguir el objetivo antes mencionado y proporcionar un método para preparar un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (2a) y un nuevo compuesto 4-nitroimidazol 1-substituido, que pueden ser usados como intermediarios para la preparación de agentes antituberculosos. Como resultado, los presentes inventores han visto que se puede conseguir el objetivo antes mencionado mediante el uso de un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (4).

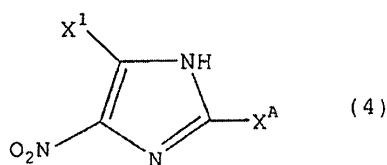
- 35 Así, según los trabajos de investigación realizados por los presentes inventores, hemos visto que: reduciendo un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (4), se puede preparar un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (2a) de gran pureza con un elevado rendimiento mediante un método más seguro que conlleva menos peligros.

- 40 La presente invención ha sido completada con éxito en base a los descubrimientos y conocimientos antes mencionados. Así, se explica la presente invención como sigue:

- 45 La presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (2a):



- 50 [donde X^A es el mismo que como se ha definido previamente], que se caracteriza por reducir un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (4):



[donde X^A y X^1 son los mismos que como se ha definido previamente].

5 Modo de realización de la invención

Los compuestos 4-nitroimidazol 1-substituidos de la fórmula general (1) son útiles como intermediarios para la síntesis de diversos productos farmacéuticos y agentes químicos agrícolas, en particular como intermediarios para la síntesis de compuestos 4-nitroimidazol de la fórmula general (2), que son útiles como intermediarios para preparar agentes antituberculosos.

Cada uno de los grupos mostrados en la fórmula general (1) antes mencionada son específicamente explicados a continuación.

En cuanto a los átomos de halógeno, se pueden poner como ejemplos un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En cuanto al grupo alquilo inferior substituido con grupo alcoxi inferior, se puede poner como ejemplo un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono substituido por 1 a 2 grupos alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos metoximetilo, 3-metoxipropilo, etoximetilo, dietoximetilo, dimetoximetilo, 1-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-isopropoxipentilo, 6-(n-propoxi)hexilo, 1,1-dimetil-2-butoxietilo, 2-metil-3-terc-butoxipropilo, 2-(n-pentilo)etilo, n-hexiloximetilo y similares.

En cuanto al grupo alquilo inferior substituido con un grupo fenil-alcoxi inferior, se puede poner como ejemplo un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono substituido por un grupo fenilalcoxi en el que el resto alcoxi es un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos benciloximetilo, (2-feniletoksi)metilo, (1-feniletoksi)metilo, 3-(3-fenilpropoxi)propilo, 4-(4-fenilbutoxi)butilo, 5-(5-fenilpentilo)pentilo, 6-(6-fenilhexilo)hexilo, 1,1-dimetil-(2-feniletoksi)etilo, 2-metil-3-(3-fenilpropoxi)propilo, 2-benciloxietilo, 1-benciloxietilo, 3-benciloxipropilo, 4-benciloxibutilo, 5-benciloxipentilo, 6-bencilohexilo y similares.

En cuanto al grupo fenil-alquilo inferior que puede tener grupos alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada como substituyentes en el anillo de fenilo, se puede poner como ejemplo un grupo fenilalquilo en el que el resto alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y el anillo de fenilo puede tener de 1 a 3 grupos alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-3-fenilpropilo, 4-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 2-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, 2-(4-etoxifenil)etilo, 1-(3-propoxifenil)etilo, 3-(2-butoxifenil)propilo, 4-(4-pentiloxifenil)butilo, 5-(4-hexiloxifenil)pentilo, 6-(2,4-dietoxifenil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(3-metoxi-4-etoxifenil)etilo, 2-metil-3-(2-metoxi-6-propoxifenil)propilo y similares.

En cuanto al grupo alquilo inferior substituido con ciano, se puede poner como ejemplo un grupo cianoalquilo en el que el resto alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 2-metil-3-cianopropilo y similares.

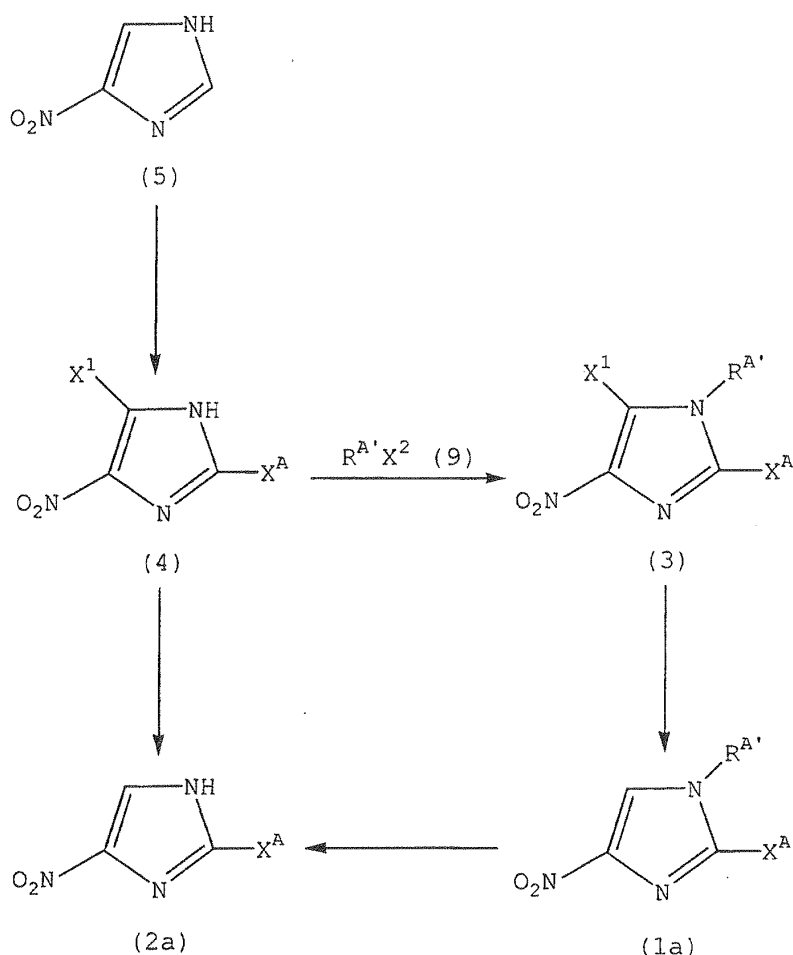
En cuanto al grupo fenilo que puede tener de 1 a 3 substituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo nitro, un átomo de halógeno y un grupo alquilo inferior en el anillo de fenilo, se puede poner como ejemplo un grupo fenilo que puede tener de 1 a 3 substituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo nitro, un átomo de halógeno y un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, grupos fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-butilfenilo, 4-pentilfenilo, 4-hexilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,4-dietilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3,4-dinitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,5-dinitrofenilo, 2,6-dinitrofenilo, 3,4,5-trinitrofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-yodofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-di-yodofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-cloro-4-nitrofenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, 3-etil-2-nitrofenilo, 2-fluoro-4-nitro-6-metilfenilo y similares.

En cuanto al grupo alquilo inferior, se puede poner como ejemplo un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

5 A continuación, se explica el método de preparación de un compuesto 4-nitroimidazol de la fórmula general (2).

Se prepara el compuesto 4-nitroimidazol de la fórmula general (2) mediante el siguiente Esquema de reacción 3.

Esquema de reacción 3



10 [donde R^{A'}, X^A y X¹ son los mismos que como se ha definido anteriormente y X² es un átomo de halógeno o un grupo alcoxil inferior.

15 En cuanto al grupo alcoxil inferior, se puede poner como ejemplo un grupo alcoxil de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos metoxil, etoxil, propoxil, isopropoxil, n-butoxil, isobutoxil, terc-butoxil, n-pentoxil, n-hexoxil y similares, y, en particular, son preferibles un grupo metoxil y un grupo etoxil.

20 En el anterior Esquema de reacción 3, se puede llevar a cabo la reacción para obtener el compuesto (4) a partir del compuesto (5) en un solvente adecuado y en presencia de un agente halogenante.

25 En cuanto a los agentes halogenantes para uso en la reacción, se pueden poner como ejemplo moléculas de halógenos, tales como bromo, cloro, yodo y similares, cloruro de yodo, cloruro de sulfurilo, compuestos de cobre, tales como bromuro de cobre (II), succinimidias N-halogenadas, tales como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y similares, y alcanos halogenados, tales como hexacloroetano y similares. El agente halogenante puede ser usado, en general, en una cantidad de equimolar a 10 veces molar, preferiblemente en una cantidad de equimolar a 5 veces molar, por una cantidad molar de compuesto (5).

30 En cuanto a los solventes, se pueden poner como ejemplo agua; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, di(etilenglicol) dimetil éter, dimetoxietano y similares; hidrocarburos alifáticos, tales como n-

hexano, ciclohexano y similares; ácidos grasos, tales como ácido acético, ácido propiónico y similares; disulfuro de carbono y similares; y mezclas de estos solventes y similares.

5 Al llevar a cabo la reacción, se puede añadir al sistema de reacción una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de potasio o similares, o un alquilítico, tal como n-butilitio.

10 La reacción es generalmente llevada a cabo a una temperatura de -50 a 150°C, preferiblemente de -50 a 100°C, durante aproximadamente de 5 minutos a 10 horas.

15 La reacción del compuesto (4) con el compuesto (9), cuando X^2 es un átomo de halógeno, es llevada a cabo en un solvente adecuado y en presencia o ausencia del compuesto básico.

20 En cuanto a los solventes para uso en la reacción, se pueden poner como ejemplos hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, di(etilenglicol) dimetil éter, dimetoxietano y similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol y similares; ácido acético; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo y similares; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona y similares; acetonitrilo, piridina, 2,4,6-colidina, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), triamida hexametilsfosfórica; y mezclas de estos solventes y similares.

25 En cuanto a los compuestos básicos, se pueden poner como ejemplos bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos metálicos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio y similares; hidróxidos metálicos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares; e hidruro de sodio, potasio, sodio y amiduro de sodio; y alcoholatos metálicos, tales como metilato de sodio, etilato de sodio y similares; y bases orgánicas, por ejemplo, piridina, 2,4,6-colidina, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y similares.

30 La cantidad del compuesto básico puede ser, en general, de 1 a 5 cantidades molares por 1 mol de compuesto (4).

35 La cantidad de compuesto (9) puede ser, en general, al menos una cantidad equimolar, preferiblemente de 1 a 5 cantidades molares por 1 mol de compuesto (4).

40 La reacción es llevada a cabo, en general, a una temperatura de aproximadamente -50 a 200°C, preferiblemente de aproximadamente -50 a 150°C, y generalmente durante un tiempo de aproximadamente 1 a 30 horas. Se puede añadir al sistema de reacción un haluro de metal alcalino, tal como yoduro de sodio o similares.

45 En la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9), cuando X^2 es un grupo alcoxi inferior, en las condiciones de reacción anteriormente mencionadas, se puede usar en lugar del compuesto básico un ácido, por ejemplo un ácido sulfónico, tal como ácido alcanforsulfónico o ácido p-toluensulfónico.

50 La cantidad del ácido puede ser, en general, una cantidad catalítica, preferiblemente una cantidad de 0,01 a 0,2 molar por 1 mol de compuesto (4).

55 La reacción para obtener el compuesto (1a) a partir del compuesto (3) y la reacción para obtener el compuesto (2a) a partir del compuesto (4) son llevadas a cabo en un solvente adecuado y en presencia de un agente reductor.

60 En cuanto al agente reductor para uso en la reacción, se pueden poner como ejemplos sulfitos metálicos, tales como sulfito de sodio, hidrógeno sulfito de sodio y similares; borohidruros de tetraalquil(inferior)amonio, tales como borohidruro de tetrametilamonio, borohidruro de tetraetilamonio, borohidruro de tetra-n-butilamonio, cianoborohidruro de tetra-n-butilamonio y similares; y agentes reductores a base de hidruros, tales como cianoborohidruro de sodio, cianoborohidruro de litio, borohidruro de sodio, diborano y similares.

65 En cuanto a los solventes para uso en la reacción, se pueden poner como ejemplos agua, alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol y similares, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona y similares, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, diglimes, 1,4-dioxano, dimetiloetano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) y mezclas de estos solventes y similares.

En caso de utilizar diborano como agente reductor, se puede usar preferiblemente un solvente anhidro.

La cantidad del agente reductor es generalmente al menos una cantidad equimolar, preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 cantidades molares por 1 mol de compuesto (3) o de compuesto (4).

La reacción es llevada a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 0 a 150°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 120°C, y finaliza en aproximadamente 1 a 30 horas.

Se puede obtener el compuesto (1a) o (2a) por reacción en un solvente adecuado, llevada a cabo usando un agente reductor, por ejemplo, un agente reductor de hidrogenación catalítica, tal como paladio, negro de paladio, paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, rodio-alúmina, platino, óxido de platino, cromito de cobre, níquel Raney, acetato de paladio y similares, y un ácido graso, una sal de amonio de ácido graso o una sal de metal alcalino de ácido graso, tal como ácido fórmico, formiato de sodio, formiato de amonio, acetato de sodio y similares, bajo una temperatura de reacción generalmente de desde la temperatura ambiente hasta 200°C, preferiblemente de desde la temperatura ambiente hasta 150°C, durante aproximadamente de 1 a 30 horas.

El solvente para uso en esta reacción es cualquier solvente que sea capaz de ser utilizado en la reducción usando el agente reductor de hidrogenación catalítica antes mencionado. En esta reacción, se pueden añadir aminas, tales como trietilamina y similares, y compuestos de fósforo, tales como tri-orto-tolilfosfina y similares.

La cantidad del agente reductor de hidrogenación catalítica puede ser generalmente de aproximadamente un 0,1 a un 40% en peso, preferiblemente de un 0,1 a un 20% en peso, por 1 mol de compuesto (3) o compuesto (4). La cantidad del ácido graso, de la sal de amonio de ácido graso o de la sal metálica de ácido graso puede ser generalmente al menos una cantidad equimolar, preferiblemente una cantidad aproximadamente 1 a 20 molar por 1 mol de compuesto (3) o compuesto (4).

La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado, por reducción del compuesto (3) o del compuesto (4) en presencia del agente reductor de hidrogenación catalítica. En cuanto al solvente para uso en la reacción, se pueden citar como ejemplos agua; ácidos grasos, tales como ácido acético y similares; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; hidrocarburos alifáticos, tales como n-hexano, ciclohexano y similares; éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, monoglime, diglime, dimetoxietano y similares; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo y similares; solventes apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) y similares; y mezclas de estos solventes. En cuanto al agente reductor de hidrogenación catalítica, se pueden citar como ejemplos paladio, acetato de paladio, negro de paladio, paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, rodio-alúmina, platino, óxido de platino, cromito de cobre, níquel Raney y similares. La cantidad del agente reductor de hidrogenación catalítica es generalmente de aproximadamente 0,02 a 1 parte en peso por 1 mol de compuesto (3) o de compuesto (4). La temperatura de reacción puede ser generalmente de aproximadamente -20 a 100°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 80°C, y la presión de hidrógeno puede ser generalmente de aproximadamente 1 a 10 presiones atmosféricas. La reacción finaliza generalmente en aproximadamente 0,5 a 20 horas. La reacción procede ventajosamente añadiendo aminas, tales como trietilamina, al sistema de reacción.

Se puede obtener el compuesto (1a) o el compuesto (2a) por reacción en un solvente adecuado, en presencia de un catalizador, generalmente a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 200°C, preferiblemente de desde la temperatura ambiente hasta 150°C, durante aproximadamente de 1 a 10 horas. En cuanto al solvente para uso en la reacción, se puede usar también cualquier solvente para uso en la reducción anteriormente mencionada con el agente reductor de hidrogenación. En cuanto al catalizador, se pueden citar como ejemplos compuestos de paladio, tales como acetato de paladio-trifenilfosfina, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y similares. La cantidad del catalizador puede ser de aproximadamente 0,01 a 5 cantidades molares, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a una cantidad equimolar por 1 mol de compuesto (3) o compuesto (4). La reacción procede ventajosamente añadiendo un compuesto alquilsilano, tal como trietilsilano, al sistema de reacción.

Según esta reacción reductora, se puede obtener el compuesto deseado de la fórmula general (1a) o (2a) donde la posición 5 del anillo de imidazol está selectivamente deshalogenada; este hecho ha sido descubierto por primera vez por los presentes inventores.

La reacción para obtener el compuesto (2a) a partir del compuesto (1a) puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado o sin solvente, en presencia de un compuesto básico o de un compuesto ácido.

En cuanto a los solventes para uso en esta reacción, se pueden citar como ejemplos agua; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona y similares; éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol dimetil éter, dimetoxietano y similares; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo y similares; ácidos grasos, tales como ácido acético, ácido fórmico y similares; N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) y mezclas de estos solventes y similares.

En cuanto a los compuestos básicos, se pueden usar ampliamente los que son bien conocidos. Se puede usar cualquiera de los compuestos básicos usados en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9), cuando X² es un átomo de halógeno.

En cuanto a los ácidos, se pueden usar ampliamente los que son bien conocidos; se pueden citar como ejemplos ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y similares; ácido fórmico, ácido

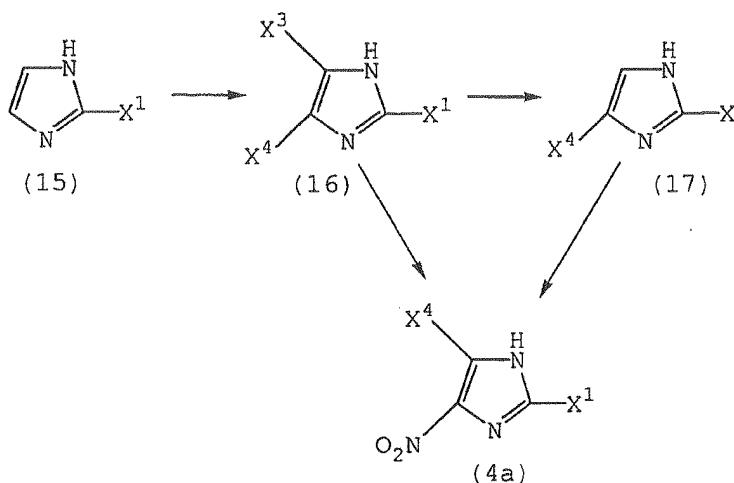
acético y ácido trifluoroacético; y ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido p-toluensulfónico.

La reacción es generalmente llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 a 150°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 100°C, y finaliza generalmente en un tiempo de aproximadamente 5 minutos a 30 horas.

En caso de usar un ácido en esta reacción, se pueden añadir anisol y similares al sistema de reacción.

También se puede preparar el compuesto (4) del Esquema de reacción 3 antes mencionado mediante el siguiente Esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 6



[donde X¹ es el mismo que como se ha definido anteriormente y X³ y X⁴ son cada uno un átomo de halógeno].

La reacción de conversión del compuesto (15) en el compuesto (16) puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción de obtención del compuesto (4) a partir del compuesto (5) en el Esquema de reacción 3 mencionado previamente.

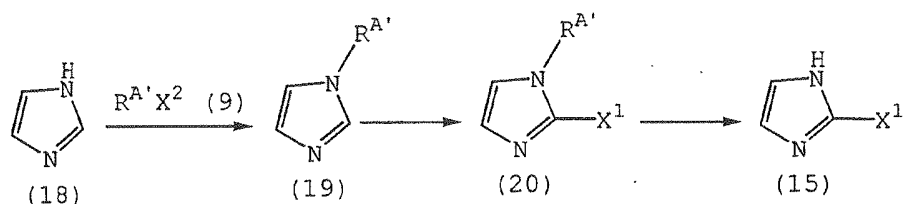
La reacción de obtención del compuesto (17) a partir del compuesto (16) puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción de obtención del compuesto (1a) a partir del compuesto (3) y en la reacción de obtención del compuesto (4) a partir del compuesto (2a) en el Esquema de reacción 3 mencionado previamente.

La reacción de obtención del compuesto (4a) a partir del compuesto (16) o del compuesto (17) puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la nitración de un compuesto aromático en general. Por ejemplo, la reacción es llevada a cabo en un solvente o sin solvente, en presencia de un agente nitrante. En cuanto al solvente para uso en esta nitración, se pueden citar como ejemplos ácidos grasos o sus anhídridos, tales como ácido acético, anhídrido acético y similares; ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico concentrado y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono y similares; y nitrometano y similares. En cuanto a los agentes nitrantes, se pueden citar como ejemplos ácido nítrico fumante, ácido nítrico concentrado, ácido mixto (una mezcla de ácido sulfúrico, ácido sulfúrico fumante, ácido fosfórico o anhídrido acético con ácido nítrico); una mezcla de un nitrato de metal alcalino, tal como nitrato de potasio, nitrato de sodio y similares, con ácido sulfúrico; nitratos de alquilamonio, tales como nitrato de tetra-n-butilamonio y similares; y haloboratos de nitronio, tales como tetrafluoroborato de nitronio y similares.

La cantidad del agente nitrante puede ser al menos una cantidad equimolar; generalmente, se usa una cantidad en exceso del agente por 1 mol de compuesto (16) o (17). En caso de usar nitratos de alquilamonio o haloboratos de nitronio, se puede usar al menos una cantidad equimolar, preferiblemente desde una cantidad equimolar hasta aproximadamente 5 cantidades molares, por 1 mol de compuesto (16) o (17). Dicha reacción finaliza generalmente a una temperatura de desde -30°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, en un tiempo de aproximadamente 10 minutos a 20 horas. En caso de usar un nitrato de alquilamonio como agente nitrante, se usa al menos una cantidad equimolar, preferiblemente desde una cantidad equimolar hasta 3 cantidades molares, del anhídrido de ácido graso, tal como anhídrido trifluoroacético, por 1 mol de compuesto (16) o (17) en el sistema de reacción.

El material de partida del compuesto (15) es un compuesto bien conocido, y también se puede preparar mediante el método del siguiente Esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7



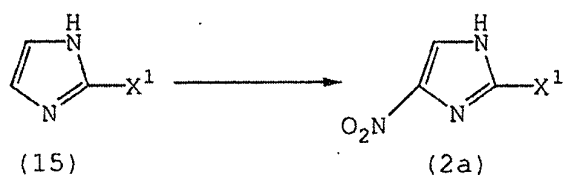
[donde X^1 , X^2 y $R^{A'}$ son los mismos que como se ha definido previamente].

5 La reacción del compuesto (18) con el compuesto (9) puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado.

10 La reacción de obtención del compuesto (20) a partir del compuesto (19) puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción de obtención del compuesto (4) a partir del compuesto (5) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado.

15 La reacción de obtención del compuesto (15) a partir del compuesto (20) puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción de obtención del compuesto (2a) a partir del compuesto (1a) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado.

Esquema de reacción 11

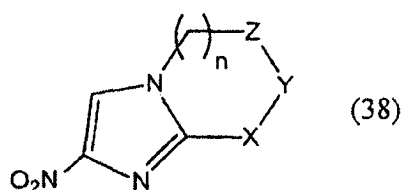


[donde X^1 es el mismo que como se ha definido anteriormente].

20 La reacción de obtención del compuesto (2a) a partir del compuesto (15) puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado o sin solvente, en presencia de un haloborato de nitronio, tal como tetrafluoroborato de nitronio, como agente nitrante.

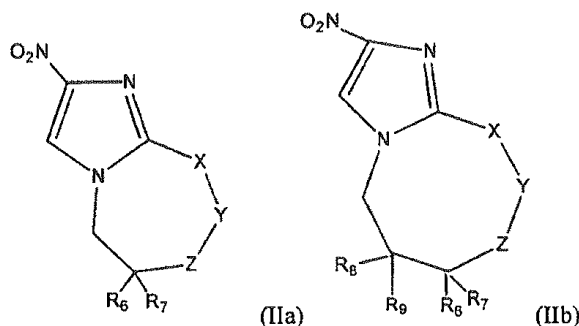
25 En cuanto al solvente, se pueden citar como ejemplos ácidos grasos o sus anhídridos, tales como ácido acético, anhídrido acético y similares; ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico concentrado; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono y similares; y nitrometano y similares. Entre estos solventes, se usa preferiblemente el nitrometano. La cantidad del agente nitrante puede ser al menos una cantidad equimolar, preferiblemente desde una cantidad equimolar hasta 5 cantidades molares, por 1 mol de compuesto (15). Dicha reacción es llevada a cabo generalmente a una temperatura de -30°C a aproximadamente la temperatura ambiente y finaliza en aproximadamente de 10 minutos a 20 horas. Dicha reacción es conocida en un método de nitración utilizando la mezcla antes mencionada de ácido nítrico-ácido sulfúrico. En condiciones de nitración conocidas, el compuesto (2a) sólo puede ser obtenido con un menor rendimiento, y esto no es ventajoso desde el punto de vista industrial. Utilizando un haloborato de nitronio, tal como tetrafluoroborato de nitronio, como agente nitrante, se puede obtener el compuesto objeto (2a) con un elevado rendimiento y una gran pureza.

35 También se puede convertir el compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (2) en el compuesto (38), que es útil como agente antituberculoso, según se describe en WO97/01562 (Publicación de Patente Japonesa Hei 11-508270).



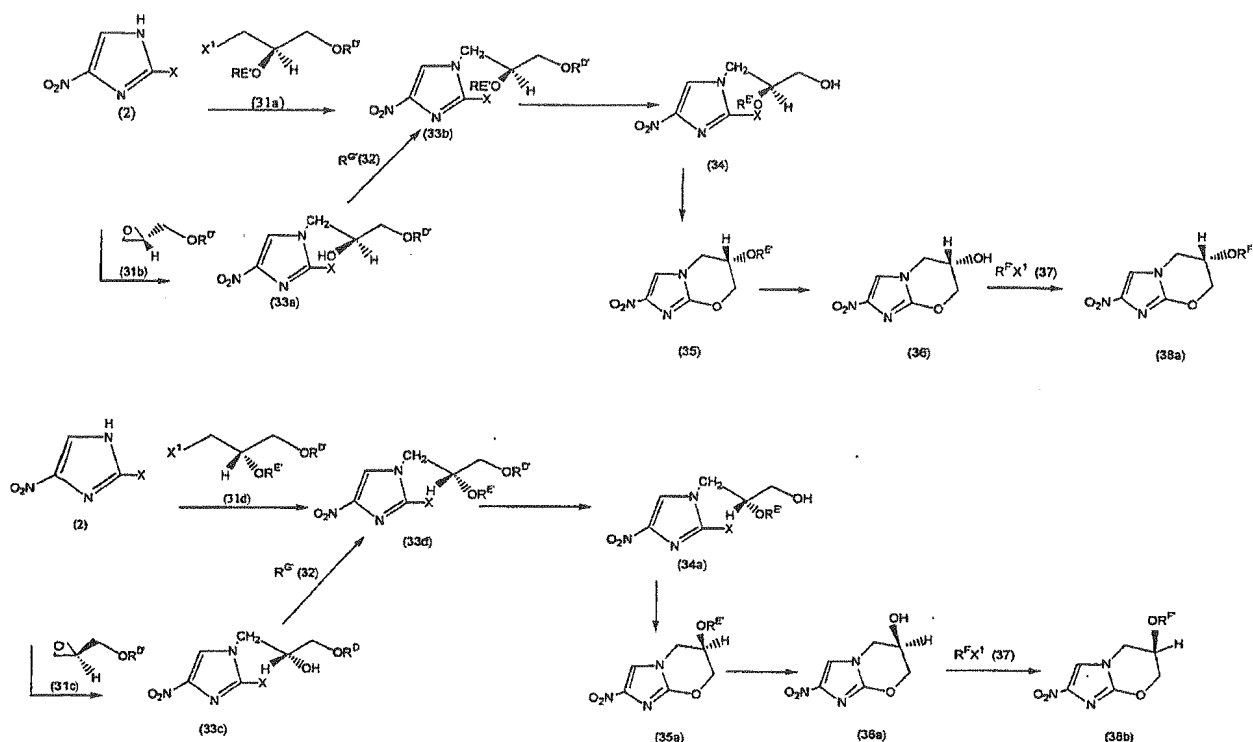
40 [donde X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR_2 (donde R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo

inferior, un grupo arilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido, un grupo heterocíclico-alquilo, COR₃, SO₂R₄ o COR₄R₅, donde R₃, R₄ y R₅ son cada uno independientemente seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo alquilarilo, un grupo alcoxiarilo, un grupo alcoxialcoxiarilo, un grupo alquilo-heterocíclico y un grupo alcoxi-heterocíclico); n es 1, 2 ó 3; Y y Z son cada uno independientemente seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de oxígeno, CH₂, CO, CR₄R₅ y NR₄ (donde R₄ y R₅ son los mismos que como se ha definido previamente); siempre que, cuando n sea 2 ó 3, entonces el compuesto (38) pueda tener algunos sustituyentes como se muestra en las siguientes fórmulas generales (IIa) y (IIb):



[donde R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno independientemente seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo arilo, un grupo alquilarilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialquilarilo, un grupo alcoxialquil-heterocíclico, un grupo alquilarilalquilarilo, un grupo alquilarilarilo, un grupo alquilocicloalquilo, un grupo alcoxiarilo, un grupo alquil-heterocíclico y un grupo alcoxi-heterocíclico]. El compuesto (38) puede ser preparado, por ejemplo, mediante el Esquema de reacción 13 como sigue.

Esquema de reacción 13



[donde X y X¹ son los mismos que como se ha definido previamente; R^D y R^E son cada uno un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo tri(alquil inferior)sililo, un grupo alcanilo inferior o un grupo fenil-alquilo inferior que puede tener grupos alcoxi inferior como sustituyentes en el anillo de fenilo; R^F es un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilo, un grupo arilalcoxiarilo sustituido o no sustituido o un grupo alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido; R^G es 3,4-dihidro-2H-pirano o R^X (X¹ es el mismo que como se ha definido previamente y R¹ es un grupo tri(alquil inferior)sililo, un grupo alcanilo inferior o un grupo fenil-alquilo inferior que puede tener grupos alcoxi inferior como sustituyentes en el anillo de fenilo].

En cuanto al grupo tri(alquil inferior)sililo, se puede citar como ejemplo un grupo sililo que tiene 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos terc-butildimetilsililo, trimetilsililo, n-butiltetrametilsililo, terc-butildipropilsililo, n-pentildietilsililo, n-hexilpropilmetilsililo y similares.

5 En cuanto al grupo alcanoilo inferior, se puede citar como ejemplo un grupo alcanoilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, terc-butilcarbonilo, hexanoilo y similares.

10 La reacción del compuesto (2) con el compuesto (31a) y la reacción del compuesto (2) con el compuesto (31d) pueden ser llevadas a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado donde X^2 es un átomo de halógeno.

15 La reacción de obtención del compuesto (34) a partir del compuesto (33b) y la reacción de obtención del compuesto (34a) a partir del compuesto (33d) donde R^D es un grupo tri(alquil inferior)sililo son llevadas a cabo en un solvente adecuado en presencia de un agente desililante. En cuanto al solvente que se ha de utilizar, se puede usar también cualquiera de los solventes utilizados en la reacción de conversión del compuesto (1a) en el compuesto (2a) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado. En cuanto al agente desililante, se puede citar como ejemplo un haluro de alquilamonio, tal como fluoruro de tetrabutilamonio. La cantidad de agente desililante puede ser al menos una cantidad equimolar, preferiblemente de 1 a 2 cantidades molares por 1 mol de compuesto (33b) o (33d). Dicha reacción es llevada a cabo a 0 - 100°C, preferiblemente a 0 - 70°C, y finaliza en aproximadamente de 1 a 30 horas. Cuando R^D es un grupo tetrahidropirano, un grupo alcanoilo inferior o un grupo fenil-alquilo inferior que puede tener grupos alcoxi inferior como sustituyentes en el grupo fenilo, dicha reacción puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción de obtención del compuesto (2a) a partir del compuesto (1a) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado.

La reacción del compuesto (2) con el compuesto (31b) y la reacción del compuesto (2) con el compuesto (31c) pueden ser llevadas a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado, donde X^2 es un átomo de halógeno.

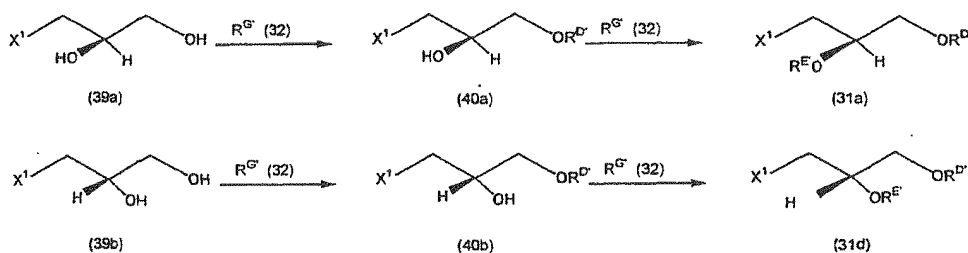
30 La reacción del compuesto (33a) con el compuesto (32) y la reacción del compuesto (33c) con el compuesto (32) pueden ser llevadas a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción del compuesto (40a) con el compuesto (32) en el Esquema de reacción 14 que se menciona más adelante.

35 La reacción de obtención del compuesto (35) a partir del compuesto (34), la reacción de obtención del compuesto (35a) a partir del compuesto (34a), la reacción de obtención del compuesto (36) a partir del compuesto (35), la reacción de obtención del compuesto (36a) a partir del compuesto (35a), la reacción del compuesto (36) con el compuesto (37) y la reacción del compuesto (36a) con el compuesto (37) pueden ser llevadas a cabo mediante el método divulgado en WO97/01562 (Publicación de Patente Japonesa Hei 11-508270).

40 Entre los compuestos (33a), (33b), (33c), (33d), (34) y (34a), aquellos derivados 4-nitroimidazol en los que X es un átomo de bromo o un grupo de fórmula $-S(O)_nR^1$ (donde R^1 y n son los mismos que como se ha definido previamente) son compuestos novedosos, útiles como intermediarios en la síntesis de agentes antituberculosos.

45 Los materiales de partida de los compuestos (31a) y (31d) pueden ser preparados mediante el Esquema de reacción 14 como sigue.

Esquema de reacción 14



50 [donde X^1 , R^D , R^G y R^E son los mismos que como se ha definido previamente].

La reacción del compuesto (39a) o del compuesto (39b) con el compuesto (32) y la reacción del compuesto (40a) o del compuesto (40b) con el compuesto (32) pueden ser llevadas a cabo en un solvente adecuado, cuando R^G es 3,4-dihidro-2H-pirano. En cuanto a los solventes para uso en esta reacción, se puede usar cualquiera de los solventes usados en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9) en el Esquema de reacción 3 antes

55

mencionado, donde X^2 es un átomo de halógeno. Dicha reacción es generalmente llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 a 100°C, preferiblemente de 0 a 70°C, y finaliza en aproximadamente de 1 a 30 horas. Dicha reacción es ventajosamente llevada a cabo añadiendo como catalizador, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar, o un ácido orgánico, tal como ácido piridinio-p-toluensulfónico o similar.

5 Cuando R^G es R^1X^1 , la reacción puede ser llevada a cabo en condiciones similares a las empleadas en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado, donde X^2 es un átomo de halógeno.

10 En la reacción del compuesto (39a) o del compuesto (39b) con el compuesto (32) y la reacción del compuesto (40a) o del compuesto (40b) con el compuesto (32), donde R^G es R^1X^1 y R^1 es un grupo tri(alquil inferior)sililo, el compuesto (40a) y el compuesto (40b) pueden ser obtenidos por reacción en presencia de imidazol en un solvente adecuado. En cuanto al solvente que se ha de usar, se puede utilizar cualquiera de los solventes empleados en la reacción del compuesto (4) con el compuesto (9) en el Esquema de reacción 3 antes mencionado, donde X^2 es un átomo de halógeno.

15 La cantidad de compuesto (32) es generalmente al menos 1 cantidad molar, preferiblemente de 1 a 2 cantidades molares, por 1 mol de compuesto (39a) o compuesto (39b) o compuesto (40a) o compuesto (40b). La cantidad de imidazol es generalmente al menos aproximadamente 1 cantidad molar, preferiblemente aproximadamente de 1 a 2 cantidades molares, por 1 mol de compuesto (39a) o compuesto (39b) o compuesto (40a) o compuesto (40b). Dicha

20 reacción es llevada a cabo generalmente a una temperatura de aproximadamente 0 a 100°C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 70°C, y finaliza generalmente en aproximadamente de 1 a 30 horas.

25 Cada uno de los compuestos objeto obtenidos gracias a las reacciones antes mencionadas puede ser separado de la mezcla de reacción por medios de separación habituales y sometido a posteriores purificaciones. En cuanto a dichos medios de separación y purificación, se pueden citar como ejemplos un método de destilación, un método de recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía preparatoria en capa fina, un método de extracción con solvente y similares.

30 Según la presente invención, el compuesto 4-nitroimidazol objeto representado por la fórmula general (2a) puede ser preparado sin pasar por intermediarios que presentan riesgo de explosión.

El método de preparación de la presente invención es simple en cuanto a operación y no requiere procedimientos de purificación complicados.

35 Según la presente invención, se puede preparar el 4-nitroimidazol objeto de la fórmula general (2a) con gran pureza con un bajo coste y un alto rendimiento.

Por lo tanto, los métodos de preparación de la presente invención son bastante ventajosos industrialmente.

40 Ejemplos

La presente invención será explicada ilustrando algunos ejemplos como sigue. (Los ejemplos que no entran dentro del alcance de la invención reivindicada están marcados con un asterisco (*).)

45 Ejemplo de referencia 1

Preparación de 2,5-dibromo-4-nitroimidazol

50 A una suspensión de agua (100 ml), 4-nitroimidazol (25 g) e hidrógeno carbonato de sodio (40,87 g), se le añadió gota a gota bromo (26,5 ml) a menos de 10°C y se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de 25 a 30°C durante 1 hora y de 50 a 60°C durante 4 horas. Se añadió entonces ácido clorhídrico concentrado a la mezcla de reacción a menos de 10°C para ajustar el pH a 1 y se recogieron los cristales separados por filtración y se lavaron a conciencia con agua. Se secaron los cristales a 50°C y a presión reducida durante 24 horas; se obtuvieron 51,01 g (85,2%) de 2,5-dibromo-4-nitroimidazol como un producto pulverulento amarillo claro.

55 Ejemplo de referencia 2

Preparación de 2,5-dibromo-1-metoximetil-4-nitroimidazol

60 En condiciones de refrigeración con hielo, se añadió hidruro de sodio (3,56 g) a una solución en N,N-dimetilformamida (100 ml) de 2,5-dibromo-4-nitroimidazol (20,08 g). 10 minutos después, se añadió gota a gota clorometil metil éter (6,75 ml) a una temperatura de 10 a 15°C y se devolvió después la mezcla de reacción a la temperatura ambiente. Después de agitar esta mezcla de reacción durante 5 horas en condiciones de refrigeración con hielo, se añadieron hidruro de sodio (0,30 g) y clorometil metil éter (0,56 ml) y se volvió a agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió entonces la mezcla de reacción con hielo, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentró después a presión reducida. Se lavaron los cristales brutos así obtenidos con éter diisopropílico y se secaron a 50°C durante 24 horas, para obtener 2,5-dibromo-1-metoximetil-4-nitroimidazol (19,68 g, rendimiento: 84,3%) como un producto en polvo amarillo.

5 Ejemplo de referencia 3

Preparación de (S)-2-metilglicidil-4-nitrobenzenosulfonato

10 Enfriando a -10°C, a una solución en tolueno (830 ml) de alcohol β-metalílico (83,0 g), D-(-)-tartrato de diisopropilo (16,19 g) y tamices moleculares 4A (41,5 g), se le añadió tetraisopropóxido de titanio (17,0 ml); después de agitar la mezcla de reacción a -10°C durante 30 minutos, se añadió hidropéroxido de cumeno al 80% (415 ml) gota a gota a una temperatura de -10°C a -2°C. Después de agitar la mezcla de reacción a 0°C durante 22 horas, se redujo el exceso de hidropéroxido de cumeno añadiendo gota a gota fosfito de trimetilo (141,1 ml) a una temperatura de -20°C a -5°C. Se confirmó el criterio de valoración de esta reacción reductora usando papel de almidón y yoduro de zinc.

15 Se añadió trietilamina (219 ml) a la mezcla de reacción, se añadió luego gota a gota una solución en tolueno (830 ml) de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (332 g) a una temperatura de -30°C a -16°C y se agitó a -10°C durante 1 hora. Se sometió la suspensión de reacción a filtración con Celite y se lavó el filtrado con una solución acuosa al 15% de ácido tartárico, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, para obtener un producto oleoso marrón (695 g). El aceite marrón así obtenido fue cristalizado añadiendo éter diisopropílico (3.320 ml), se recogieron los cristales por filtración y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano), y se recrystalizaron después con éter diisopropílico/acetato de etilo (5/1), para obtener el compuesto deseado (119,1 g, rendimiento: 37,9%) en forma de cristales de color amarillo claro. Punto de fusión: 71 - 72°C.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, J=4,8Hz), 2,72 (1H, d, J=4,5Hz), 4,03 (1H, d, J=11,1Hz), 4,27 (1H, d, J=11,1Hz), 8,10 - 8,15 (2H, m), 8,39 - 8,44 (2H, m).
Pureza óptica: 96,6% e.e. (exceso enantiomérico).

30 Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm φ × 250 mm)
[fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.]
Lecho móvil: n-hexano/isopropanol = 800/200
35 Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto
Longitud de onda de detección: 254 nm.

Ejemplo de referencia 4

40 Preparación de (R)-2-metilglicidil-4-nitrobenzenosulfonato

A una solución en tolueno (100 ml) de alcohol β-metalílico (10,0 g), L-(+)-tartrato de diisopropilo (1,95 g) y tamices moleculares 3A (5,13 g), se le añadió gota a gota tetraisopropóxido de titanio (2,0 ml) enfriando a -15°C y se agitó a -10°C durante 30 minutos, y se añadió luego gota a gota hidropéroxido de cumeno al 80% (49,6 ml) a una temperatura de -10°C a -2°C. Después de agitar la mezcla de reacción a -5°C durante 18 horas, se redujo el exceso de hidropéroxido de cumeno añadiendo gota a gota fosfito de trimetilo (18,1 ml) a una temperatura de -10°C a -2°C. Se confirmó el criterio de valoración de esta reacción reductora usando papel de almidón-yoduro de zinc.

50 Se añadió a la mezcla de reacción una solución en tolueno (20 ml) de trietilamina (23,3 ml) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (1,02 g), se añadió luego una solución en tolueno (80 ml) de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (35,15 g) gota a gota a una temperatura de -10°C a -2°C y se agitó a -5°C durante 3 horas. Se sometió la suspensión de reacción a filtración con Celite y se lavó el filtrado con una solución acuosa al 15% de ácido tartárico, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, para obtener un producto oleoso marrón (101,1 g).

Se cristalizó el aceite marrón así obtenido añadiendo n-hexano (100 ml) y se recogieron los cristales por filtración. Se recrystalizaron los cristales filtrados con éter diisopropílico/acetato de etilo (5/1), para obtener 18,6 g (48,9%) del compuesto deseado como cristales de color amarillo claro. Punto de fusión: 71 - 72°C.

60 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, J=4,8Hz), 2,72 (1H, d, J=4,5Hz), 4,03 (1H, d, J=11,1Hz), 4,27 (1H, d, J=11,1Hz), 8,10 - 8,15 (2H, m), 8,39 - 8,44 (2H, m).
Pureza óptica: 97,0% e.e.

65 Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm ϕ \times 250 mm)
 [fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.]
 Lecho móvil: n-hexano/isopropanol = 800/200
 Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto
 Longitud de onda de detección: 254 nm.

Ejemplo de referencia 5

Preparación de (R)-2-metilglicidil-3-nitrobencenosulfonato

A una solución en tolueno (200 ml) de alcohol β -metalílico (10,0 g), L-(+)-tartrato de diisopropilo (3,89 g) y tamices moleculares 4A (10,0 g), se le añadió gota a gota tetraisopropóxido de titanio (4,07 ml) enfriando a -5°C y se agitó a -5°C durante 30 minutos, y se le añadió luego hidroperóxido de cumeno al 80% (49,6 ml) gota a gota a una temperatura de -13°C a -10°C . Después de agitar la mezcla de reacción a -10°C durante 3,5 horas, se redujo el exceso de hidroperóxido de cumeno añadiendo gota a gota fosfito de trimetilo (18,1 ml) a una temperatura de -15°C a -5°C . Se confirmó el criterio de valoración de esta reacción reductora usando papel de almidón-yoduro de zinc.

Se añadió a la mezcla de reacción una solución en cloruro de metileno (10 ml) de N,N-dimetil-4-aminopiridina (2,0 g) y trietilamina (23,2 ml), se añadió después gota a gota una solución en cloruro de metileno (50 ml) de cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (33,9 g) a una temperatura de -15°C a -5°C y se agitó a -10°C durante 17 horas. Se sometió la suspensión de reacción a filtración con Celite y se lavó el filtrado con una solución acuosa al 15% de ácido tartárico, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, para obtener un producto oleoso marrón (129,2 g).

Se purificó el producto oleoso marrón así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1), para obtener (R)-2-metilglicidil-3-nitrobencenosulfonato como un aceite amarillo claro (24,14 g, rendimiento: 63,5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1,38 (3H, s), 2,67 (1H, d, $J=4,8\text{Hz}$), 2,73 (1H, d, $J=4,8\text{Hz}$), 4,05 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 4,28 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, $J=8,2$, $7,8\text{Hz}$), 8,26 (1H, ddd, $J=7,8$, $1,8$, $1,0\text{Hz}$), 8,53 (1H, ddd, $J=8,2$, $2,1$, $1,0\text{Hz}$), 8,78 (1H, dd, $J=2,1$, $1,8\text{Hz}$). Pureza óptica: 92,6% e.e.

Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm ϕ \times 250 mm)
 [fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.]
 Lecho móvil: n-hexano/isopropanol = 850/150
 Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto
 Longitud de onda de detección: 254 nm.

Ejemplo 1*

Síntesis de 2-bromo-1-metoximetil-4-nitroimidazol

Se agitó una suspensión de 2,5-dibromo-1-metoximetil-4-nitroimidazol (17,15 g), sulfito de sodio (13,73 g), dimetilformamida (100 ml) y agua (50 ml) a temperatura ambiente durante 8 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se añadieron luego acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró después a presión reducida, para obtener 2-bromo-1-metoximetil-4-nitroimidazol (11,17 g, rendimiento: 86,8%) como un producto pulverulento blanco.

El (m/z) M^+ : 235, 237.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 7,93 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

Ejemplo 2*

Síntesis de 2-bromo-4-nitroimidazol

Se agitó una solución de 2-bromo-1-metoximetil-4-nitroimidazol (11,17 g), metanol (10 ml) y ácido clorhídrico 5N (60 ml) en condiciones de reflujo durante 2,5 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción reposara a temperatura ambiente durante 24 horas, se agitó la mezcla durante 1 hora en condiciones de refrigeración con hielo, se recogieron los cristales precipitados por filtración y se secaron a 50°C y a presión reducida durante 24 horas, para obtener 2-bromo-4-nitroimidazol (6,0 g, rendimiento: 66,0%) como un producto pulverulento blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,42 (s, 1H), 14,10 (s ancho, 1H).

Ejemplo 3*

Síntesis de 2-bromo-4-nitroimidazol

- 5 A una solución en 1,4-dioxano (1 ml) de borohidruro de tetra-n-butilamonio (638 mg), se le añadió gota a gota una solución en 1,4-dioxano (1 ml) de 2,5-dibromo-4-nitroimidazol (89,5 mg) a temperatura ambiente; después de someter la mezcla de reacción a reflujo durante 23 horas, se apagó el exceso de reactivos añadiendo ácido clorhídrico concentrado, y se añadieron luego agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó después sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en capa fina (agente de revelado: acetato de etilo), para obtener 2-bromo-4-nitroimidazol (44,9 g, rendimiento: 71%) como un producto pulverulento blanco.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8,42 (s, 1H), 14,10 (s ancho, 1H).

Ejemplo 4*

- 15 Preparación de (S)-2-cloro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol

A una solución en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) de (R)-2-metilglicidil-4-nitrobenzenosulfonato (0,5 g, 96,5% e.e.), se le añadieron 2-cloro-4-nitro-1H-imidazol (0,324 g) y carbonato de potasio (0,330 g) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua para detener la reacción. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó el extracto con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden, se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener un producto sólido amarillo.

- 25 Se purificó el producto sólido amarillo así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/3), para obtener (S)-2-cloro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol (0,341 g, rendimiento: 85,6%) en forma de cristales de color amarillo claro. Punto de fusión: 65,5 - 67,0°C
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ (ppm) : 1,39 (3H, s), 2,62 (1H, d, J=3,6Hz), 2,79 (1H, d, J=3,6Hz), 3,99 (1H, d, J=24,7Hz), 4,38 (1H, d, J=14,7Hz), 7,87 (1H, s). Pureza óptica: 95,4% e.e.

Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

- 35 Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm ϕ × 250 mm)
[fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.]
Lecho móvil: n-hexano/etanol = 850/150
Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto
Longitud de onda de detección: 254 nm.

Ejemplo 5*

Preparación de (S)-2-cloro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol

- 45 A una solución en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) de (R)-2-metilglicidil-3-nitrobenzenosulfonato (0,5 g, 92,6% e.e.), se le añadieron 2-cloro-4-nitroimidazol (0,270 g) y carbonato de potasio (0,330 g) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a 50°C durante 3 horas, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua para detener la reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó el extracto con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden, se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para obtener un producto sólido amarillo.

- 50 Se purificó el sólido amarillo así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/3), para obtener (S)-2-cloro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol (0,307 g, rendimiento: 77,0%) en forma de cristales de color amarillo claro. Punto de fusión: 65,5 - 67,0°C.
- 55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ (ppm) : 1,39 (3H, s), 2,62 (1H, d, J=3,6Hz), 2,79 (1H, d, J=3,6Hz), 3,99 (1H, d, J=14,7Hz), 4,38 (1H, d, J=14,7Hz), 7,87 (1H, s). Pureza óptica: 91,9% e.e.

Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

- 60 Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm ϕ × 250 mm)
[fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.]
Lecho móvil: n-hexano/etanol = 850/150
Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto
Longitud de onda de detección: 254 nm.

Ejemplo 6*

Preparación de (R)-2-bromo-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol

5 Se agitó una suspensión de 2-bromo-4-nitroimidazol (100 g), (S)-4-nitrobenzenosulfonato de 2-metil-2-oxiranilmetilo (142,4 g), carbonato de potasio (93,6 g), fluoruro de cesio (15,8 g) y dimetilformamida (420 ml) a 35 - 40°C durante 26 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (1,2 litros) y se extrajo después dos veces con acetato de etilo (1 litro). Se combinaron las capas de acetato de etilo entre sí, se lavaron luego dos veces con agua (1,2 litros), se volvieron a lavar con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (800 ml) y se secaron después sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar a presión reducida, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para obtener (R)-2-bromo-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol (110,9 g, rendimiento: 81%) como un producto pulverulento amarillo.

10 Punto de fusión: 93,0 - 94,0°C ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,38 (3H, s), 2,61 (1H, d, J=4,0Hz), 2,78 (1H, d, J=4,0Hz), 4,00 (1H, d, J=14,9Hz), 4,38 (1H, d, J=14,9Hz), 7,92 (1H, s). Pureza óptica: 96,6% e.e.

15 Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

20 Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm φ × 250 mm)
[fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.]
Lecho móvil: n-hexano/etanol = 4/1
Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto
Longitud de onda de detección: 254 nm.

Ejemplo 7*

Preparación de (R)-2-cloro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol

30 A una solución en N,N-dimetilformamida (100 ml) de (S)-2-metilglicidil-4-nitrobenzenosulfonato (50,0 g, 97,8% e.e.), se le añadieron 2-cloro-4-nitroimidazol (26,99 g) y carbonato de potasio (27,82 g) a temperatura ambiente. Después de agitar esta mezcla de reacción a 50°C durante 9 horas, se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadió entonces acetato de etilo (150 ml) y, tras eliminar las materias insolubles por filtración, se lavó la mezcla con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden. Se secó la capa de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró después a presión reducida, para obtener un producto sólido marrón claro (38,2 g).

35 Se disolvió el sólido marrón claro así obtenido en tolueno (380 ml), se añadió a continuación gel de sílice (7,6 g) y, tras agitar a temperatura ambiente, se eliminó el gel de sílice por filtración. Se repitió este tratamiento dos veces, se concentró luego el licor madre, se cristalizó el residuo añadiendo éter diisopropílico y se obtuvo (R)-2-cloro-1-(2-metiloxiranilmetil)-4-nitroimidazol (25,54 g, rendimiento: 64,1%) como cristales de color amarillo claro. Punto de fusión: 65,5 - 67,0°C.

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 1,39 (3H, s), 2,62 (1H, d, J=3,6Hz), 2,79 (1H, d, J=3,6Hz), 3,99 (1H, d, J=14,7Hz), 4,38 (1H, d, J=14,7Hz), 7,87 (1H, s). Pureza óptica: 95,9% e.e.

45 Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

50 Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm φ × 250 mm)
[fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.]
Lecho móvil: n-hexano/etanol = 850/150
Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto
Longitud de onda de detección: 254 nm.

Ejemplo de referencia 6

Preparación de (S)-1-(2-cloro-4-nitroimidazol-1-il)-2-metil-3-[4-(4-trifluorometoxifenil)piperazin-1-il]propan-2-ol

55 Se agitó una mezcla de (R)-2-cloro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol (2,50 g, 11,5 mM) obtenido en el ejemplo 7 y 4-(4-trifluorometoxifenil)piperazina (3,11 g, 12,6 mM) en N,N-dimetilformamida (25 ml) a 70°C durante 7 horas. Se devolvió la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua tres veces, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se concentró el filtrado a presión reducida, para obtener (S)-1-(2-cloro-4-nitroimidazol-1-il)-2-metil-3-[4-(4-trifluorometoxifenil)piperazin-1-il]propan-2-ol (5,55 g, rendimiento: 100%) como un producto oleoso ligeramente amarillo.

60 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,18 (3H, s), 2,41 (1H, d, J=13,8Hz), 2,56 (1H, d, J=13,8Hz), 2,67-2,80 (2H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 4,03 (2H, s), 6,83-6,93 (2H, m), 7,07-7,17 (2H, m), 8,07 (1H, s).

65

Ejemplo de referencia 7

Preparación de (S)-2-[4-(4-trifluorometoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

- 5 En condiciones de refrigeración con hielo, a una solución en THF (150 ml) de (S)-1-(2-cloro-4-nitroimidazol-1-il)-2-metil-3-[4-(4-trifluorometoxifenil)piperazin-1-il]propan-2-ol (5,85 g, 12,61 mM) obtenido en el Ejemplo de referencia 6, se le añadió hidruro de sodio (0,76 g, 18,92 mM) y se calentó después la mezcla de reacción y se la sometió a reflujo durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se la sometió luego a refrigeración con hielo y se le añadieron agua y acetato de etilo, se recogieron las materias precipitadas por filtración y se
 10 purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recrystalizaron con isopropanol, para obtener (S)-2-[4-(4-trifluorometoxifenil)piperazin-1-ilmetil]-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol (2,58 g, rendimiento: 48%) como un sólido ligeramente amarillo.
 Pureza óptica: 99,8% e.e.
 $[\alpha]_D^{26} = 8,80^\circ$ (c: 1,000, CHCl₃).
 15 Punto de fusión: 129 - 130°C.

Ejemplo de ensayo 1 (Ensayo antibiótico utilizando un método de dilución en placa de agar)

- 20 Se determinó la concentración mínima inhibitoria del (S)-2-[4-(4-trifluorometoxifenil)piperazin-1-il]metil-2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol obtenido en el ejemplo de referencia 7 frente a la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37RV utilizando medio de cultivo 7H11 (fabricado por BBL Co.). Se cultivó previamente la cepa antes mencionada en medio de cultivo 7H9 (fabricado por BBL Co.), se hizo un recuento del número de bacterias vivas de la cepa, se almacenó el medio de cultivo congelado a -80°C y se ajustó el número final de bacterias vivas a
 25 aproximadamente 10⁶ UFC/ml. Se inoculó el medio de cultivo así preparado (5 µl) en medio de cultivo 7H11 que contenía compuesto de ensayo y se cultivó a 37°C durante 14 días, y se usó dicho medio cultivado para determinar la concentración mínima inhibitoria.

- 30 La concentración mínima inhibitoria del compuesto de ensayo frente a *Mycobacterium tuberculosis* H37RV era de 0,024 µg/ml.

Ejemplo de referencia 8

Preparación de N-(dietoximetil)imidazol

- 35 Se agitó una mezcla de imidazol (13,6 g), ortoformiato de trietilo (133 ml) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (1,00 g) calentando a 140°C durante 2 horas. Se sometió la mezcla de reacción a destilación a presión reducida, para obtener N-(dietoximetil)imidazol (22,8 g, rendimiento: 67,0%) como un producto oleoso incoloro.
 Punto de ebullición: 106-108°C (a 1 torr).

Ejemplo de referencia 9

Preparación de 2-cloroimidazol

- 45 Se disolvió N-(dietoximetil)imidazol (50,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml), se añadió gota a gota a esta solución una solución en n-hexano (120 ml) de n-butilitio 2,6M a menos de -35°C y se añadió gota a gota a continuación una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de hexacloroetano (73,9 g). Se dejó que la mezcla de reacción reposara a la misma temperatura durante 5 minutos, se elevó luego la temperatura, se añadió después ácido clorhídrico 6N (100 ml) a -20°C, se regresó entonces a la temperatura ambiente y se dejó reposar durante 5 minutos. Se recogió la capa acuosa por separación y se extrajo la capa orgánica con ácido clorhídrico 1N, se combinó el extracto con la primera
 50 capa acuosa y se lavó con éter dietílico, se neutralizó después con una solución acuosa de hidróxido de sodio 6N y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica por separación, se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente por destilación, para obtener un producto bruto. Se trituroó este producto bruto con cloruro de metileno, para obtener 2-cloroimidazol (26,0 g, rendimiento: 85,0%) como un producto sólido marrón claro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10,64 (1H, s ancho), 7,05 (1H, s).

- 55

Ejemplo de referencia 10

Preparación de 2-cloro-4,5-diyodoimidazol

- 60 Se suspendió 2-cloroimidazol (5,13 g) en agua (150 ml) y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 6N (17 ml). A continuación, se añadió yodo (25,9 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eso, se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa de sulfito de sodio, se recogieron las materias depositadas por filtración y se secaron, para obtener 2-cloro-4,5-diyodoimidazol (16,4 g, rendimiento: 92,5%) como un sólido amarillo.

- 65 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 13,61 (1H, s ancho).

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 133,07.

Ejemplo de referencia 11

5 Preparación de 2-cloro-4-yodoimidazol

Se disolvieron 2-cloro-4,5-diyodoimidazol (7,09 g) y sulfito de sodio (20,2 g) en etanol al 30% (50 ml) y se calentó la solución y se la sometió a reflujo durante 5 horas. Se concentró entonces la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo así obtenido y se recogieron las materias depositadas por filtración, y se trituró con ácido clorhídrico diluido, para obtener 2-cloro-4-yodoimidazol (885 mg, rendimiento: 19,5%) como un producto sólido marrón claro.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,34 (1H, s).

Ejemplo de referencia 12

15 Preparación de 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol

Se suspendió 2-cloro-4,5-diyodoimidazol (354 mg) en ácido nítrico concentrado (d. 1,42) (5 ml), bajo refrigeración con hielo se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se añadió agua amoniacal para ajustar el pH a 3, se recogieron las materias depositadas por filtración y se secaron, para obtener 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol (222 mg, rendimiento: 81,2%) como un producto sólido amarillo.

20 El (m/z) M⁺=273.

Ejemplo de referencia 13

25 Preparación de 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol

Se suspendió 2-cloro-4-yodoimidazol (431 mg) en ácido nítrico concentrado (d. 1,38) (2,5 ml), bajo refrigeración con hielo se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se recogieron luego las materias depositadas por filtración y se secaron, para obtener 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol (348 mg, rendimiento: 67,0%) como un producto sólido amarillo.

30

Ejemplo de referencia 14

35 Preparación de 2-(4-nitrofeniltio)imidazol

Se agitó una suspensión en acetonitrilo (100 ml) de 2-mercaptoimidazol (5,0 g), 4-cloronitrobenzoceno (8,7 g) y carbonato de potasio (8,3 g) a reflujo durante 1 día. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada. Se recogieron las materias sólidas depositadas por filtración y se lavaron con agua y éter dietílico. Se secaron los sólidos así obtenidos, para obtener 2-(4-nitrofeniltio)imidazol (9,5 g, rendimiento: 86%) como un producto pulverulento amarillo.

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,22 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,34 (2H, s ancho), 8,14 (2H, d, J=9,0Hz), 13,06 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 15

45 Preparación de 2-(2-cloro-6-nitrofeniltio)imidazol

Se agitó una suspensión en acetonitrilo (20 ml) de 2-mercaptoimidazol (1,0 g), 2,3-dicloronitrobenzoceno (2,1 g) y carbonato de potasio (1,7 g) a reflujo durante 6,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada. Se recogieron los sólidos depositados por filtración y se lavaron con n-hexano. Se secaron los sólidos así obtenidos, para obtener 2-(2-cloro-6-nitrofeniltio)imidazol (2,4 g, rendimiento: 94%) como un producto pulverulento amarillo.

50 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 6,75 - 7,33 (1H, m), 7,64 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 12,55 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 16

55 Preparación de 1-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol

A una suspensión en cloroformo (15 ml) de 2-(4-nitrofeniltio)imidazol (1,0 g) y nitrato de tetra-n-butilamonio (2,1 g), se le añadió gota a gota una solución en cloroformo (5 ml) de ácido trifluoroacético anhidro (1,3 ml) a -10°C y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 25 minutos. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción, después de agitar durante un rato se añadió diclorometano y se recogió la capa del diclorometano por separación y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1), para obtener 1-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol (1,0 g, rendimiento: 84%) como un producto pulverulento amarillo.

60

65

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6,91 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,82 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,84 (2H, d, J=8, Hz), 8,30 (2H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 17

5

Preparación de 1-nitro-2-(2-nitrofeniltilio)imidazol

A una suspensión en cloroformo (10 ml) de 2-(2-nitrofeniltilio)imidazol (500 mg) y nitrato de tetra-n-butilamonio (1,0 g), se le añadió ácido trifluoroacético anhidro (0,64 ml) a -20°C y se agitó entonces la mezcla de reacción a -10°C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción agua helada, después de agitar durante un rato se añadió acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 13/7), para obtener 1-nitro-2-(2-nitrofeniltilio)imidazol (510 mg, rendimiento: 87%) como un producto pulverulento amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6,98 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,49-7,69 (3H, m), 7,85 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,11 - 8,19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 18

20

Preparación de 2-(2-cloro-6-nitrofeniltilio)-1-nitroimidazol

A una suspensión en cloroformo (10 ml) de 2-(2-cloro-6-nitrofeniltilio)imidazol (500 mg) y nitrato de tetra-n-butilamonio (893 mg), se le añadió ácido trifluoroacético anhidro (0,55 ml) a -20°C y se agitó después a -10°C durante 3 horas. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción y, después de agitar durante un rato, se añadió acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 13/7), para obtener 2-(2-cloro-6-nitrofeniltilio)-1-nitroimidazol (506 mg, rendimiento: 85%) como un producto pulverulento amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6,85 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,60 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,74 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,80 (1H, dd, J=1,3, 8,0 Hz), 7,81 (1H, dd, J=1,3, 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 19

35

Preparación de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol

A una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (500 mg), se le añadió hidruro de sodio (90 mg) a 0°C y se agitó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar de nuevo la mezcla de reacción hasta 0°C , se añadió (S)-4-nitrobencenosulfonato de 2-metil-2-oxiranilmetilo (618 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 17/3), para obtener (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (604 mg, rendimiento: 91%) como un producto oleoso amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 2,52 (^1H , d, J=4,3 Hz), 2,63 (^1H , d, J=4,3 Hz), 3,98 (^1H , d, J=14,8 Hz), 4,39 (^1H , d, J=14,8 Hz), 7,21 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,32 (^1H , d, J=1,3 Hz), 7,34 (^1H , J=1,3 Hz), 8,10 (2H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 20

50

Preparación de 1-(2-cianoetil)-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol

A una suspensión en acrilonitrilo (10 ml) de 2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (500 mg), se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (0,04 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a reflujo. Se purificó el residuo obtenido por concentración por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: diclorometano) y se recristalizó el sólido así obtenido con diclorometano-terc-butil metil éter, para obtener 1-(2-cianoetil)-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (454 mg, rendimiento: 74%) como un producto granular incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,72 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,35 (2H, t, J=6,8 Hz), 7,20 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,38 (1H, d, J=1,3 Hz), 8,13 (2H, d, J=9,0 Hz).

60

Ejemplo de referencia 21

Preparación de (S)-4-{3-[4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

Se agitó una solución en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (100 mg) y piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (103 mg) a 60°C durante 1 día. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 50/1 a 30/1) y cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: diclorometano), para obtener (S)-4-{3-[4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (173 mg, rendimiento: 90%) como un producto amorfo amarillo claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,01 (3H, s), 2,25-2,64(6H, m), 3,15-3,50 (4H, m), 4,12 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,35 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,71 (2H, d, J=5,3 Hz), 5,00 (1H, s), 6,55 (1H, td, J=5,3, 16,0 Hz), 6,74 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,49 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,69 (4H, s), 8,18 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,55 (1H, s).

Ejemplo de referencia 22

Preparación de (S)-4-{3-[4-nitro-2-(2-nitrofeniltilio)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

Se agitó una solución en N,N-dimetilformamida (0,25 ml) de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(2-nitrofeniltilio)imidazol (50 mg) y piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (51 mg) a 60°C durante 1 día. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1), para obtener (S)-4-{3-[4-nitro-2-(2-nitrofeniltilio)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (86 mg, rendimiento: 87%) como un producto amorfo amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,08 (3H, s), 2,29 (1H, d, J=14,0 Hz), 2,40-2,71 (5H, m, incluyendo 2,44, d, J=14,0 Hz), 3,20 (1H, s ancho), 3,50 (4H, s ancho), 4,09 (2H, s), 4,77 (2H, d, J=6,0 Hz), 6,39 (1H, td, J=6,0, 16,0 Hz), 6,65 (1H, d, J=16,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 7,39 (1H, dt, J=1,0, 8,0 Hz), 7,46-7,53 (3H, m, incluyendo 7,49, d, J=8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,27 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 8,30 (1H, s).

Ejemplo de referencia 23

Preparación de (S)-4-{3-[2-(2-cloro-6-nitrofeniltilio)-4-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

Se agitó una solución en N,N-dimetilformamida (0,25 ml) de (R)-2-(2-cloro-6-nitrofeniltilio)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol (55 mg) y piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (51 mg) a 60°C durante 1 día. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1), para obtener (S)-4-{3-[2-(2-cloro-6-nitrofeniltilio)-4-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (91 mg, rendimiento: 87%) como un producto amorfo amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,20 (3H, s), 2,42 (1H, d, J=14,0 Hz), 2,48-2,77 (5H, m, incluyendo 2,52, d, J=14,0 Hz), 3,10 (1H, s ancho), 3,55 (4H, s ancho), 4,13 (1H, d, J=14,5 Hz), 4,24 (1H, d, J=14,5 Hz), 4,78 (2H, d, J=6,0 Hz), 6,40 (1H, td, J=6,0, 16,0 Hz), 6,66 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,46 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 7,80 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 7,97 (1H, s).

Ejemplo de referencia 24

Preparación de (S)-4-{3-[4-nitro-2-(4-nitrobenzenosulfonil)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

Se agitó una solución en N,N-dimetilformamida (0,18 ml) de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrobenzenosulfonil)imidazol (36 mg) y piperazino-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (34 mg) a 60°C durante 1 día. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfonato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1), para obtener (S)-4-{3-[4-nitro-2-(4-nitrobenzenosulfonil)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazino-1-carboxilato de 3-(4-

trifluorometilfenil)-2-propenilo (45 mg, rendimiento: 67%) como un producto amorfo amarillo claro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,21 (3H, s), 2,44 (1H, d, J=14,0 Hz), 2,53-2,81 (5H, m, incluyendo 2,62, d, J=14,0 Hz) 3,40 (1H, s ancho), 3,56 (4H, s ancho), 4,54 (2H, s), 4,79 (2H, d, J=6,0 Hz), 6,40 (1H, td, J=6,0, 16,0 Hz), 6,66 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,29 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,46 (2H, d, J=9,0 Hz).

En dicha reacción, se obtuvo también (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-il)metilpiperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo ciclado (7 mg, rendimiento: 14%).

Ejemplo de referencia 25

Preparación de (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (1 ml) de (S)-4-{3-[4-nitro-2-(4-nitrofenil)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (100 mg), se le añadió terc-butóxido de sodio (19 mg) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en gel de sílice básica (eluyente: dicloroetano/acetato de etilo = 9/1) y cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/metanol = 20/20/1), para obtener (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (40 mg, rendimiento: 54%) como un producto amorfo amarillo.

Ejemplo de referencia 26

Preparación de (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (0,9 ml) de (S)-4-{3-[4-nitro-2-(2-nitrofenil)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (89 mg), se le añadió terc-butóxido de sodio (16 mg) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/metanol = 15/15/1), para obtener (S)-4-[(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (38 mg, rendimiento: 59%) como un producto amorfo amarillo claro.

Ejemplo de referencia 27

Preparación de (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (0,9 ml) de (S)-4-{3-[2-(2-cloro-6-nitrofenil)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (89 mg), se le añadió terc-butóxido de sodio (16 mg) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/metanol = 15/15/1), para obtener (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (32 mg, rendimiento: 51%) como un producto amorfo amarillo claro.

Ejemplo de referencia 28

Preparación de (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) de (S)-4-{3-[4-nitro-2-(4-nitrobenzenosulfonil)imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropil}piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (45 mg), se le añadió terc-butóxido de sodio (8 mg) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y acetato de etilo y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/acetato de etilo/metanol = 15/15/1), para obtener (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-

propenilo (13 mg, rendimiento: 39%) como un producto amorfo amarillo claro.

Ejemplo de referencia 29

5 Preparación de (R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol

Se disolvió 4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenol (693 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió luego en condiciones de refrigeración con hielo hidruro de sodio (86 mg) y se agitó la mezcla de reacción a 70-75°C durante 20 minutos. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, se añadió una solución preparada disolviendo (R)-2-bromo-4-nitro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)imidazol (720 mg), preparado en el ejemplo 6, en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se agitó a 70-75°C durante 20 minutos. Se devolvió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se añadió agua helada (25 ml) y se extrajo 3 veces con diclorometano (50 ml). Se combinaron las capas orgánicas y, después de lavar con agua 3 veces, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar a presión reducida, se concentró el filtrado y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 3/1). Se recristalizó con acetato de etilo/éter diisopropílico, para obtener (R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol (343 mg, rendimiento: 33%) como un producto en polvo amarillo claro.

20 Ejemplo de referencia 30

(1) Preparación de (S)-4-[3-(2-bromo-4-nitroimidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

25 Se agitó una mezcla de (R)-2-bromo-4-nitro-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)imidazol (2,04 g), preparado en el ejemplo 6, piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (2,69 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) a 50°C durante 20 horas. Se devolvió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se añadió agua (45 ml) y se extrajo después dos veces con acetato de etilo (15 ml). Se combinaron las capas orgánicas entre sí, se lavaron con agua 3 veces y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar a presión reducida, se purificó el residuo así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2), para obtener (S)-4-[3-(2-bromo-4-nitroimidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (3,77 g, rendimiento: 84%).
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,16 (3H, s), 2,36 (1H, d, J=14,0 Hz), 2,43-2,76 (5H, m), 3,21 (1H, s), 3,41-3,57 (4H, m), 4,01 (2H, s), 4,78 (2H, dd, J=1,0 Hz, 6,1 Hz), 6,29-6,43 (1H, m), 6,66 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,10 (1H, s).

(2) Preparación de (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo

40 Se disolvió (S)-4-[3-(2-bromo-4-nitroimidazol-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropenil]piperazin-1-carboxilato de 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (3,5 g) en N,N-dimetilformamida (10,5 ml), en condiciones de refrigeración con hielo se añadió hidruro de sodio (316 mg) y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo (3,5 ml) y agua (24,5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se recogieron los cristales separados por filtración y se lavaron luego con agua. Se purificaron los cristales por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). Se recristalizó con 2-propanol/agua, para obtener 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenilo (S)-4-(2-metil-6-nitro-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazina (2,07 g, rendimiento: 69%) como un producto en polvo amarillo claro.

Ejemplo de referencia 31

50 Preparación de (R)-(-)-1-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-cloropropan-2-ol

A una solución en N,N-dimetilformamida (40 ml) de (R)-(-)-3-cloro-1,2-propanodiol (7 g), en condiciones de refrigeración con hielo y agitación, se le añadieron terc-butildimetilclorosilano (10,6 g) e imidazol (5,2 g) y se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua helada (120 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) 3 veces, se combinaron los extractos entre sí y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó entonces sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar a presión reducida, se concentró el filtrado, para obtener (R)-(-)-1-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-cloropropan-2-ol (13,24 g, rendimiento: 92,4%) como un producto líquido incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 3,75-3,62 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,81-3,89 (1H, m).

Ejemplo de referencia 32

65 Preparación de 1-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-cloro-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propano

Se disolvió (R)-(-)-1-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-cloropropan-2-ol (11,19 g), preparado en el ejemplo de referencia

31, en diclorometano (20 ml), se añadieron luego 3,4-dihidro-2H-pirano (5,87 ml) y p-toluensulfonato de piridinio (cantidad catalítica) y se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1), para obtener 1-(t-butildimetilsilaniloxi)-3-cloro-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propano (14,14 g, rendimiento: 92,0%) como un producto líquido incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,07 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,45-1,89 (6H, m), 3,43-4,03 (7H, m), 4,76-4,80 (1H, m).

Ejemplo de referencia 33

10 Preparación de (3R)-tetrahidropiraniloxi-6-nitro-2H-3,4-dihidro[2,1-b]imidazopirano

A una solución en N,N-dimetilformamida (60 ml) de 2-bromo-1-[3-hidroxi-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-4-nitro-1H-imidazol (8,51 g), preparado en el ejemplo 29, se le añadió hidruro de sodio (1,07 g) en condiciones de refrigeración con hielo y agitación y se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción, se extrajo luego dos veces con acetato de etilo (200 ml) y se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó entonces sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar a presión reducida, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 10/1) y se cristalizó con diclorometano-éter diisopropílico, para obtener (3R)-tetrahidropiraniloxi-6-nitro-2H-3,4-dihidro[2,1-b]imidazopirano (3,3 g, rendimiento: 50%) como un producto pulverulento blanco.

Ejemplo 8*

25 Preparación de 2-cloro-4-nitroimidazol

Se disolvió tetrafluoroborato de nitronio (398 mg) en nitrometano (5 ml), se añadió a continuación 2-cloroimidazol (205 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla de reacción con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, se volvió luego ácida añadiendo ácido clorhídrico y se recogió el 2-cloro-4-nitroimidazol separado (137 mg) por filtración. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo-metanol, se trituró la materia sólida obtenida de la capa orgánica con éter dietílico y se obtuvo 2-cloro-4-nitroimidazol (103 mg). Se obtuvo una suma de 240 mg (rendimiento: 81,3%) de 2-cloro-4-nitroimidazol como un producto sólido incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, s ancho).

Ejemplo 9

35 Preparación de 2-cloro-4-nitroimidazol

Se disolvió 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol (273 mg) en etanol (5 ml), se añadieron luego trietilamina (420 μl) y paladio al 10%-carbono (27 mg) y se sometió la mezcla de reacción a hidrogenación a temperatura ambiente y presión normal durante 3 horas, para obtener 2-cloro-4-nitroimidazol (124 mg, rendimiento: 84,1%) como un producto sólido incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, s ancho).

Ejemplo 10

45 Preparación de 2-cloro-4-nitroimidazol

Se disolvió 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol (273 mg) en etanol (5 ml), se añadieron luego trietilamina (420 μl) e hidróxido de paladio al 20%-carbono (27 mg) y se sometió la mezcla de reacción a hidrogenación a temperatura ambiente y presión normal durante 5 horas, para obtener 2-cloro-4-nitroimidazol (123 mg, rendimiento: 83,4%) como un producto sólido incoloro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, s ancho).

Ejemplo 11

55 Preparación de 2-cloro-4-nitroimidazol

Se disolvió 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol (545 mg) en etanol (10 ml), se añadieron luego trietilamina (840 μl) y paladio al 10%-carbono (54 mg) y se sometió la mezcla de reacción a hidrogenación a una presión de hidrógeno de 4 kg/cm² usando un equipo de reducción Pearl, para obtener 2-cloro-4-nitroimidazol (246 mg, rendimiento: 83,4%) como una materia sólida incolora. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, s ancho).

Ejemplo 12

Preparación de 2-cloro-4-nitroimidazol

65 Se suspendió 2-cloro-5-yodo-4-nitroimidazol (273 mg) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió luego borohidruro de tetra-n-

butilamonio (515 mg) y se calentó y sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 10 horas. Se añadió entonces ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se trató la capa orgánica con ácido clorhídrico concentrado y se recogieron las materias separadas por filtración. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, se combinó la materia separada obtenida de la capa orgánica con la materia sólida previamente obtenida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 a 2/1), para obtener 2-cloro-4-nitroimidazol (107 mg, rendimiento: 72,5%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,44 (1H, s), 14,19 (1H, s ancho).

Ejemplo 13*

Preparación de 4-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol

Se agitó una solución en clorobenceno (5 ml) de 1-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol (250 mg) a 85-95°C durante 20 minutos. Se purificó el residuo obtenido por concentración de la mezcla de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano-diclorometano/metanol = 50/1) y cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1), para obtener 4-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol (108 mg, rendimiento: 44%) como un producto en polvo amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,44 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,18 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,63 (1H, s), 14,24 (1H, s ancho).

Ejemplo 14*

Preparación de 4-nitro-2-(2-nitrofeniltio)imidazol

Se agitó una suspensión en clorobenceno (10 ml) de 1-nitro-2-(2-nitrofeniltio)imidazol (464 mg) a 70-80°C durante 30 minutos. Se purificó el residuo obtenido por concentración de la mezcla de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 19/1), para obtener 4-nitro-2-(2-nitrofeniltio)imidazol (223 mg, rendimiento: 49%) como un producto en polvo amarillo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 6,94 (1H, dd, J=1,3, 8,0 Hz), 7,51 (1H, dt, J=1,3, 8,0 Hz), 7,67 (1H, dt, J=1,3, 8,0 Hz), 8,31 (1H, dd, J=1,3, 8,0 Hz) 8,66 (1H, s), 14,24 (1H, s ancho).

Ejemplo 15*

Preparación de 2-(2-cloro-6-nitrofeniltio)-4-nitroimidazol

Se agitó una solución en clorobenceno (6 ml) de 2-(2-cloro-6-nitrofeniltio)-1-nitroimidazol (300 mg) a 70-80°C durante 30 minutos. Se purificó el residuo obtenido por concentración de la mezcla de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 19/1), para obtener 4-nitro-2-(2-cloro-6-nitrofeniltio)imidazol (138 mg, rendimiento: 46%) como un producto en polvo amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,75 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 8,07 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 8,44 (1H, s), 13,82 (1H, s ancho).

Ejemplo 16*

Preparación de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol

Se agitaron 4-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol (500 mg) y una suspensión en N,N-dimetilformamida (1,6 ml) de (S)-4-nitrobencenosulfonato de 2-metil-2-oxiranilmetilo (513 mg), carbonato de potasio (337 mg) y fluoruro de cesio (57 mg) a temperatura ambiente durante 1,5 días. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 13/7 a 11/9), para obtener (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltio)imidazol (456 mg, rendimiento: 74%) como un producto en polvo de color amarillo claro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (3H, s), 2,54 (1H, d, J=3,5 Hz), 2,72 (1H, d, J=3,5 Hz), 4,04 (1H, d, J=14,5 Hz), 4,51 (1H, d, J=14,5 Hz), 7,42 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,17 (2H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo 17*

Preparación de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(2-nitrofeniltio)imidazol

Se agitaron 4-nitro-2-(2-nitrofeniltio)imidazol (100 mg) y una suspensión en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) de (S)-4-nitrobencenosulfonato de 2-metil-2-oxiranilmetilo (119 mg), carbonato de potasio (71 mg) y fluoruro de cesio (11 mg) a temperatura ambiente durante 3,5 días. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación

del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 11/9 a 1/1), para obtener (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(2-nitrofenil)imidazol (102 mg, rendimiento: 79%) como un producto en polvo amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (3H, s), 2,54 (1H, d, J=4,0 Hz), 2,72 (1H, d, J=4,0 Hz), 3,98 (1H, d, J=14,5 Hz), 4,51 (1H, d, J=14,5 Hz), 6,95 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 7,40 (1H, dt, J=1,0, 8,0 Hz), 7,51 (1H, dt, J=1,0, 8,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,29 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz).

Ejemplo 18*

10 Preparación de (R)-2-(2-cloro-6-nitrofenil)imidazol

Se agitaron 2-(2-cloro-6-nitrofenil)imidazol (113 mg) y una suspensión en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) de (S)-4-nitrobencenosulfonato de 2-metil-2-oxiranilmetilo (119 mg), carbonato de potasio (71 mg) y fluoruro de cesio (11 mg) a temperatura ambiente durante 3,5 días. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 11/9 a 1/1), para obtener (R)-2-(2-cloro-6-nitrofenil)imidazol (85 mg, rendimiento: 61%) como un producto pulverulento amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 2,56 (1H, d, J=4,0 Hz), 2,76 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,20 (1H, d, J=15,0 Hz), 4,53 (1H, d, J=15,0 Hz), 7,47 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 8,82 (1H, dd, J=1,0, 8,0 Hz), 7,87 (1H, s).

Ejemplo 19*

25 Preparación de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrobencenosulfonyl)imidazol

A una solución en diclorometano (4 ml) de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrofenil)imidazol (100 mg), se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (160 mg) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 14 horas. Se trató la mezcla de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: diclorometano), para obtener un producto bruto. A una solución en diclorometano (4 ml) de este producto bruto, se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (110 mg) a 0°C y se agitó después a temperatura ambiente durante 1 día. Se trató esta mezcla de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: diclorometano) y se purificó el producto bruto así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para obtener (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrobencenosulfonyl)imidazol (85 mg, rendimiento 77%) como un producto en polvo blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (3H, s), 2,56 (1H, d, J=3,9 Hz), 2,80 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,43 (1H, d, J=14,7 Hz), 5,03 (1H, d, J=14,7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,32 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,46 (2H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo 20* Preparación de 4-nitro-2-(4-nitrobencenosulfonyl)imidazol

40 A una suspensión en diclorometano (20 ml)-etanol (20 ml) de 4-nitro-2-(4-nitrofenil)imidazol (1,0 g), se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (2,0 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 8 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de hidrógeno sulfito de sodio al 5% y se agitó durante la noche. Se añadió agua y, después de agitar vigorosamente, se recogieron las materias insolubles por filtración. Se lavaron las materias sólidas así obtenidas con agua y se dispersaron y lavaron después las materias sólidas en condiciones de reflujo en metanol. Se recogieron las materias insolubles por filtración, se dispersaron y lavaron las materias sólidas así obtenidas en condiciones similares a las anteriores en diclorometano-metanol y se secaron después, para obtener 4-nitro-2-(4-nitrobencenosulfonyl)imidazol (919 mg: rendimiento 82%) como un producto pulverulento blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,25 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,48 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,58 (1H, s).

Ejemplo 21*

55 Preparación de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrobencenosulfonyl)imidazol

Se agitaron 4-nitro-2-(4-nitrobencenosulfonyl)imidazol (200 mg) y una suspensión en N,N-dimetilformamida (0,57 ml) de (S)-4-nitrobencenosulfonato de 2-metil-2-oxiranilmetilo (183 mg), carbonato de potasio (120 mg) y fluoruro de cesio (20 mg) a temperatura ambiente durante 1,5 días. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 11/9 a 1/1), para obtener (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrobencenosulfonyl)imidazol (76 mg, rendimiento: 31%) como un producto pulverulento blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (3H, s), 2,56 (1H, d, J=3,9 Hz), 2,80 (1H, d, J=3,9 Hz), 4,43 (1H, d, J=14,7 Hz), 5,03 (1H, d, J=14,7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,32 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,46 (2H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo 22*

Preparación de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol

- 5 A una solución en cloroformo (5 ml) de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (200 mg) y nitrato de tetra-n-butilamonio (230 mg), se le añadió ácido trifluoroacético anhidro (0,11 ml) a -20°C y se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de -20°C a 0°C durante 7,5 horas. Después de añadir hidróxido de sodio 1N (2 ml) a la mezcla de reacción y de agitar durante 30 minutos, se añadieron acetato de etilo y agua y se recogió entonces la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfito de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 9/1), para obtener (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (15 mg, rendimiento: 6,7%) como un producto amorfo amarillo.
- 10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,28 (3H, s), 2,54 (1H, d, J=3,5 Hz), 2,72 (1H, d, J=3,5 Hz), 4,04 (1H, d, J=14,5 Hz), 4,51 (1H, d, J=14,5 Hz), 7,42 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,17 (2H, d, J=9,0 Hz).
- 15

Ejemplo 23*

Preparación de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-2-metiltilio-4-nitroimidazol

- 20 A una solución en cloroformo (5 ml) de (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-2-metiltilioimidazol (128 mg) y nitrato de tetra-n-butilamonio (230 mg), se le añadió ácido trifluoroacético anhidro (0,11 ml) a -20°C y se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de -20°C a 0°C durante 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (2 ml), después de agitar durante 30 minutos se añadieron acetato de etilo y agua y se recogió la capa orgánica por separación. Se lavó la capa del acetato de etilo con una solución acuosa al 5% de hidrógeno sulfito de sodio, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para obtener (R)-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-2-metiltilio-4-nitroimidazol (13 mg, rendimiento: 8,3%) como un producto oleoso amarillo claro.
- 25
- 30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,36 (3H, s), 2,59 (1H, d, J=4,0 Hz), 2,73 (3H, s), 2,74 (1H, d, J=4,0 Hz), 3,92 (1H, d, J=15,0 Hz), 4,23 (1H, d, J=15,0 Hz), 7,85 (1H, s).

Ejemplo 24*

- 35 Preparaciones de 1-(2-cianoetil)-5-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol y 1-(2-cianoetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol

A una solución en cloroformo de 1-(2-cianoetil)-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (250 mg) y nitrato de tetra-n-butilamonio (333 mg), se le añadió ácido trifluoroacético anhidro (0,16 ml) a -10°C y se agitó luego la mezcla de reacción a 0°C durante 6,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción hidróxido de sodio 1N (2,4 ml), después de agitar durante 30 minutos se añadieron acetato de etilo y agua y se recogió después la capa orgánica por separación de líquidos. Se lavó el acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo = 3/2 a 11/9 a 2/3), para obtener 1-(2-cianoetil)-5-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (36 mg, rendimiento: 12%) como un producto oleoso amarillo y 1-(2-cianoetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (29 mg, rendimiento: 10%) como un producto oleoso violeta.

40

45

(1) Compuesto 5-nitro: ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 2,99 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,82 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,64 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,24 (2H, d, J=9,0 Hz).

(2) Compuesto 4-nitro: ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 2,84 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,43 (2H, t, J=6,5 Hz), 7,43 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,09 (1H, s), 8,21 (2H, d, J=9,0 Hz).

50

Ejemplo 25*

Preparación de 4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol

- 55 A una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 1-(2-cianoetil)-5-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (36 mg), se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (0,02 ml) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (0,2 ml), agua y acetato de etilo y se recogió entonces la capa orgánica por separación de líquidos. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó después sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 4/1), para obtener 4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (27 mg, rendimiento 91%) como un producto en polvo de color amarillo claro.
- 60
- ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 7,44 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,18 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,63 (1H, s), 14,24 (1H, s ancho).
- 65

Ejemplo 26*

Preparación de 4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol

5 A una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 1-(2-cianoetil)-4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (27 mg), se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7 (0,02 ml) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N (0,7 ml), agua y acetato de etilo y se recogió luego la capa orgánica por separación de líquidos. Se lavó la capa del acetato de etilo con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó el residuo obtenido por
10 eliminación del solvente mediante destilación por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 9/1), para obtener 4-nitro-2-(4-nitrofeniltilio)imidazol (13 mg, rendimiento 58%) como un producto pulverulento de color marrón rojizo.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 7,44 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,18 (2H, d, J=9,0 Hz), 8,63 (1H, s), 14,24 (1H, s ancho).

Ejemplo 27*

Preparación de (S)-2-bromo-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol

20 Se agitó una suspensión de 2-bromo-4-nitroimidazol (100 g), (R)-4-nitrobenzenosulfonato de 2-metil-2-oxiranilmetilo (142,4 g), carbonato de potasio (93,6 g) y fluoruro de cesio (15,8 g) en N,N-dimetilformamida (420 ml) a 35 - 40°C durante 26 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (1,2 litros) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (1 litro). Se combinaron las capas de acetato de etilo entre sí, se lavaron dos veces con agua (1,2 litros), se volvieron a lavar con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (800 ml) y se secaron después sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar a presión reducida, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el
25 residuo así obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para obtener (S)-2-bromo-1-(2-metil-2-oxiranilmetil)-4-nitroimidazol (112,3 g, rendimiento: 82%) como un producto pulverulento amarillo.

Punto de fusión: 93,0 - 94,0°C.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 1,38 (3H, s), 2,61 (1H, d, J=4,0 Hz), 2,78 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,00 (1H, d, J=14,9 Hz), 4,38 (1H, d, J=14,9 Hz), 7,92 (1H, s).

Pureza óptica: 96,4% e.e.

Se determinó la pureza óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

35 Columna: CHIRALPAK AD (4,6 mm φ × 250 mm)

[fabricada por Daicel Chemical Industries, Inc.]

Lecho móvil: n-hexano/etanol = 4/1

Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Longitud de onda de detección: 254 nm.

40

Ejemplo 28*

Preparación de 2-bromo-1-[3-(t-butildimetilsilaniloxy)-2-(tetrahidropiran-2-iloxy)propil]-4-nitroimidazol

45 Se disolvieron 2-bromo-4-nitroimidazol (7,63 g) y 1-(terc-butildimetilsilaniloxy)-3-cloro-2-(tetrahidropiran-2-iloxy)propano (12 g) en N,N-dimetilformamida (80 ml), se añadieron entonces carbonato de potasio (6,6 g) y yoduro de sodio (6,3 g) y se calentó y agitó la mezcla de reacción a 110°C durante 12 horas. Se añadió agua helada (240 ml), se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml) y se combinaron los extractos entre sí y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), y se secaron después sobre sulfato de magnesio anhidro.
50 Después de filtrar a presión reducida, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 100/1), para obtener 2-bromo-1-[3-(t-butildimetilsilaniloxy)-2-(tetrahidropiran-2-iloxy)propil]-4-nitroimidazol (12,69 g, rendimiento: 68,7%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ(ppm): 0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,91 (4,5H, s), 0,93 (4,5H, s), 1,39-1,80 (6H, m), 3,35-4,45 (8,5H, m), 4,65-4,68 (0,5H, m), 7,90 (0,5H, s), 8,01 (0,5H, s).

55 EI (m/z) M⁺ = 464.

Ejemplo 29*

Preparación de 2-bromo-1-[3-hidroxi-2-(tetrahidropiran-2-iloxy)propil]-4-nitroimidazol

60

A una solución en tetrahidrofurano (120 ml) de 2-bromo-1-[3-(t-butildimetilsilaniloxy)-2-(tetrahidropiran-2-iloxy)propil]-4-nitroimidazol (12,7 g), preparado en el Ejemplo 28, se le añadió una solución 1M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (30 ml) en condiciones de agitación y refrigeración con hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el
65 residuo con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró el residuo a presión reducida y se purificó el residuo así

obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo = 10/1), para obtener 2-bromo-1-[3-hidroxi-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-4-nitroimidazol (8,51 g, rendimiento: 89%) como un producto líquido incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,50-1,94 (6H, m), 3,38-4,31 (8,5H, m), 4,67-4,71 (0,5H, m), 7,87 (0,5H, s), 8,01 (0,5H, s). EI (m/z) M^+ = 350.

5

Ejemplo 30*

Preparación de 1-[3-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-2-cloro-4-nitroimidazol

10 Se forma similar al Ejemplo 28, se sintetizó el compuesto objeto a partir de 2-cloro-4-nitroimidazol (2,15 g) y 1-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-cloro-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propano (12 g), para obtener 1-[3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-2-cloro-4-nitroimidazol (3,03 g, rendimiento: 74,3%) como un producto líquido incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,08 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,91 (4,5H, s), 0,92 (4,5H, s), 1,46-1,80 (6H, m), 3,40-4,45 (8,5H, m), 4,65-4,68 (0,5H, m), 7,84 (0,5H, s), 7,96 (0,5H, s).

15

Ejemplo 31*

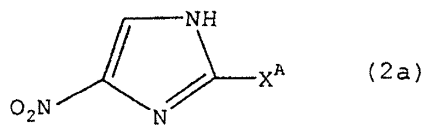
Preparación de 2-cloro-1-[3-hidroxi-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-4-nitroimidazol

20 De forma similar al Ejemplo 29, se sintetizó el compuesto objeto a partir de 1-[3-(t-butildimetilsilaniloxi)-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-2-cloro-4-nitroimidazol (3,03 g), para obtener 2-cloro-1-[3-hidroxi-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-4-nitroimidazol (1,96 g, rendimiento: 89%) como un producto líquido incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,44-1,90 (6H, m), 3,37-4,25 (8,5H, m), 4,65-4,70 (0,5H, m), 7,84 (0,5H, s), 7,97 (0,5H, s).

REIVINDICACIONES

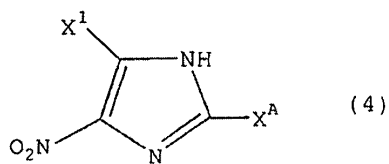
1. Un método para preparar un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (2a):

5



donde X^{A} es un átomo de halógeno, **caracterizado por** reducir un compuesto 4-nitroimidazol representado por la fórmula general (4):

10



donde X^{A} y X^1 son cada uno un átomo de halógeno.