





325273

en la que X es hidrógeno, alcoxilo inferior (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, butoxilo o n-heptoxilo, con preferencia por metoxilo), hidroxilo o halógeno; y R es hidrógeno; o bien R y X, juntos, representan un enlace simple,

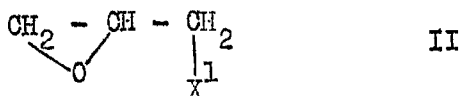
5.

a los productos de alcooilación inferior (por ejemplo, de acetilo, propionilo, isobutirilo y n-heptanoilo) de los compuestos provistos de hidroxilo de la fórmula I y a las sales de adición de ácido (por ejemplo, con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido fórmico, ácido p-toluensulfónico y ácido metansulfónico) de tales compuestos básicos.

10.

15. El invento se refiere también a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados imidazólicos que se han definido aquí. Este procedimiento consiste en hacer reaccionar 2-nitroimidazol, o una sal básica de éste, con un compuesto de la fórmula

20.



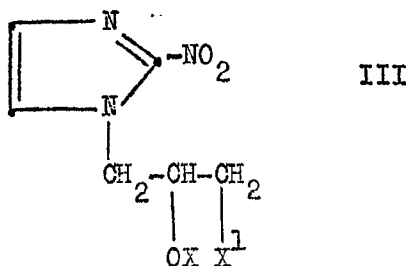
en la que X<sup>1</sup> es hidrógeno, alcoxilo inferior,



325273

hidroxilo, halógeno o un grupo sulfoniloxilo monosustituido, dissociable, para formar un compuesto de la fórmula

5.



15. en la que  $X^1$  tiene el significado ya expuesto,

20. en disociar cualquier grupo sulfoniloxilo y, si se desea, cualquier átomo de halógeno presente, con formación de un grupo 2,3-epoxipropilo, en hidrolizar o hidrogenar, si se desea, este último grupo, en someter a alcooilación inferior, si se desea, cualquier producto que contenga hidroxilo y en convertir, si se desea, el producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

El 2-nitroimidazol de partida puede prepararse, por ejemplo, copulando imidazol con una sal de p-bromofenil-



325273

5. -diazonio, por ejemplo la sal cloruro o sulfato, para formar un compuesto azo de imidazol-p-bromobenceno; el compuesto azo se reduce con hidrógeno en presencia de níquel de Raney, para producir 2-aminoimidazol, que puede ser convertido en 2-nitroimidazol por tratamiento con un nitrito de metal alcalino en medio neutro o ácido.

10. La reacción del 2-nitroimidazol con un compuesto de la fórmula II se efectúa convenientemente a temperatura del orden de unos 90°C a unos 120°C, de preferencia en presencia de un catalizador básico, como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato sódico o potásico). En alternativa, puede usarse una sal básica, como una sal alcalinometálica, por ejemplo la sal sódica del 2-nitroimidazol. Como compuestos de la fórmula II pueden usarse el óxido de propileno, 15. 1,2-epoxi-3-(alcoxi inferior)-propanos (por ejemplo, el 1,2-epoxi-3-metoxipropano y el 1,2-epoxi-3-hidroxi-propano), epihalohidrinas (por ejemplo, epiclorohidrina, epibromohidrina, epiyodohidrina y epifluorohidrina), 1,2-epoxi-3-tosiloxi (o mesiloxi)propano, etc. Productos representativos de la 20. reacción del 2-nitroimidazol, o de una sal básica suya, con los compuestos de la fórmula II son los 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-halo-2-propanoles, tales como el compuesto cloro, 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanol, y los 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(alcoxi inferior)-2-propanoles, como el com-



325273

puesto metoxi y el 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-hidróxi-2--propanol. Estos compuestos están todos abarcados por los compuestos de la fórmula I. Como intermediario de la reacción del 2-nitroimidazol con los compuestos de la fórmula II se forman también, por ejemplo el 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-tosiloxi-propano, el correspondiente derivado 3-metiloxi o 3-fenil-sulfoniloxi, o análogos.

10. Cuando el radical  $X^1$ , en los compuestos de la fórmula III, es un grupo sulfoniloxilo monosustituido disociable (tal como tosiloxilo, mesiloxilo o fenilsulfoniloxilo), se disocia con formación de 1-(2,3-epoxi propil)-2-nitroimidazol. Esta reacción se efectúa de preferencia con ayuda de un hidróxido acuoso de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico acuoso. También pueden disociarse los átomos de haló-  
15. geno cuando están presentes como  $X^1$ , con formación de 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol, empleando en esencia las mismas condiciones de reacción.

20. El 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol formado según aquí se ha expuesto puede ser sometido a hidrólisis o hidrogenación, lo que da el correspondiente 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(hidróxi, alcoxi inferior o halo)-2-propanol o 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanol, según sea el caso. La hidrólisis con un ácido mineral fuerte que contenga oxígeno, de preferencia ácido sulfúrico acuoso diluido, da



325273

- l-(2-nitro-1-imidazolil)-2,3-propandiol. Cuando se emplea como agente hidrolizante un alcohol inferior, se obtiene l-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(alcoxi inferior)-2-propanol, mientras que, viceversa, cuando se emplea un haluro de hidrógeno, se obtiene l-(2-nitro-1-imidazolil)-3-halo-2-propanol, idéntico a los compuestos formados previamente. La hidrogenación del l-(2,3-epoxi propil)-2-nitroimidazol puede efectuarse con ayuda de hidrógeno molecular, en presencia de un catalizador de hidrogenación, como el níquel de Raney, el negro de platino, el carbón paladiado, etc., y da l-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanol.
- 5.
- 10.

- Los productos de la reacción que contenga hidroxilo pueden someterse a alcooilación inferior con un ácido alcanoico inferior o un derivado de éste que forme éster, como el correspondiente haluro de ácido (por ejemplo, el cloruro) o el anhídrido de ácido. Ejemplos de agentes de alcooilación inferior que pueden emplearse en este invento son el cloruro de acetilo, el anhídrido acético, el cloruro de propionilo, el cloruro de isobutirilo y el cloruro de n-heptanoilo.
- 15.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I anterior y sus productos de alcooilación inferior, así como las sales medicinalmente aceptables de adición de ácido de estos compuestos, son activos contra las bacterias, los fermentos patógenos y



325273

- los protozoos y resultan útiles como germicidas, agentes antiprotozoarios y agentes para el tratamiento de las infecciones por fermentos patógenos, por ejemplo por *Trichomonas vaginalis*, *Histomonas malegradis*, etc. Se los puede usar como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral), parentérica o tópica. Para componer los preparados pueden emplearse
5. sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden
  10. tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias coadyuvantes, como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.

Los preparados farmacéuticos mencionados pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica, según se



## 325273

requiera. La dosificación oral típica abarca de unos 20 a unos 60 mg por kg de peso corporal del paciente, con dosis ajustada a la especie y a los requerimientos individuales.

- Los compuestos preferidos son el 1-(2-nitro-1-
5. -imidazolil)-3-(cloro o bromo)-2-propanol y el 1-(2,3-epoxi-propil)-2-nitroimidazol. Estos compuestos se caracterizan por una actividad de orden sorprendentemente elevado contra la *Trichomonas vaginalis* por ejemplo.

### 10. EJEMPLO 1.

- Se agita y calienta una mezcla de 52,3 g (462 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado, en polvo, 31,5 cc de epíclorohidrina y 5,25 g de carbonato potásico anhidro.
15. Al iniciarse la ebullición, se cerró la camisa calefactora, pero se la dejó colocada y la mezcla reaccional hirvió vivamente durante 10 minutos. Se filtró la mezcla caliente y se lavó con etanol hirviente el material insoluble. Del filtrado refrigerado se obtuvieron 65,3 g de producto bruto. Se
20. recristalizó éste en 1100 cc de etanol hirviente y se obtuvieron 59,1 g de cristales amarillos, de punto de fusión 156-158°. Se evaporó hasta sequedad el filtrado de epíclorohidrina, y los 12,5 g de materia sólida resultantes se recristalizaron en etanol utilizando carbón. Los filtrados de



# 325273

etanol de la recristalización del producto bruto se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se recristalizó en etanol utilizando carbón. El sólido cristalino y amarillo, 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol, obtenido de estas 5. operaciones fundió a 156-158°.

## EJEMPLO 2.

Se agitaron a la temperatura ambiente 250 cc de 10. solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y se añadieron y batieron en la suspensión 38,13 g (135 milimoles) de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol finamente pulverizado. El sólido se disolvió en uno a dos minutos y al 15. cabo de dos o tres minutos empezó a formarse un nuevo sólido cristalino. Se agitó la lechada a la temperatura ambiente, por 5 a 15 minutos y luego se la enfrió en un baño de hielo seco, hasta que empezó a congelarse. Se filtró la mezcla y se lavó la materia sólida con 40 cc de agua destilada, 20. enfriada con hielo, se la suspendió en 50 cc de agua destilada enfriada con hielo, se volvió a filtrar, se lavó por dos veces con 40 cc de agua destilada enfriada con hielo y se secó. El sólido cristalino y de color amarillo pálido peso 24,84 g y fundió a 53-55°. Resultó suficientemente puro <sup>para</sup> uso sintético. El filtrado acuoso combinado y las lavazas se extrajeron con 2 porciones de 600 cc de cloroformo.



325273

- mo y, evaporando el cloroformo a la temperatura ambiente, se obtuvieron 4,82 g de sólido cristalino. Se disolvió éste en 50 cc de agua destilada, a 60°, se trató la solución con carbón y se refrigeró el filtrado, con lo que se obtuvieron
5. 3,15 g de cristales casi incoloros de 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol, de punto de fusión 53,5-55°.

EJEMPLO 3.

10. Se agitó y calentó a 80-90°, durante 15 minutos, una mezcla de 5,00 g (29,6 milimoles) de 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol y 30 cc de ácido bromhídrico al 47%. Se enfrió y neutralizó la mezcla a temperatura inferior a 0° por adición lenta de 14 cc de amoníaco acuoso concentrado,
15. con agitación. El sólido que se formó fue filtrado y lavado con cinco porciones de 5 cc de agua destilada y luego se secó, lo que dió 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-bromo-2-propanol. Recristalizando este producto en 80 cc de etanol absoluto, se obtuvieron cristales de color amarillo pálido y punto de
20. fusión 149-150°.

EJEMPLO 4.

En una autoclave agitadora, se calentó a 90-113°, durante 2 3/4 horas y bajo 700 libras de presión de nitró-



325273

- geno, una mezcla de 5,00 g (44,2 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado, en polvo, 0,60 g (4,3 milimoles) de carbonato potásico anhidro y alrededor de 75 a 100 cc de óxido de propileno. El 2-nitroimidazol se disolvió y el producto
5. permaneció en solución a la temperatura ambiente. Se filtró el  $K_2CO_3$  y se eliminó el óxido de propileno en vacío, obteniéndose un aceite ambarino que poco a poco se solidificó parcialmente con el enfriamiento. Se suspendió este aceite en 20 cc de benceno, a la temperatura ambiente, se filtró y
  10. se lavó con 10 cc de benceno, lo que dió 4,02 g de sólido bruto. Se recristalizó este sólido bruto en 20 cc de etanol absoluto hirviente y se obtuvieron cristales rechonchos y de color amarillo pálido de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanol, de punto de fusión 119,5-121°, en dos cosechas.
  - 15.

EJEMPLO 5.

- Se agitó e hirvió (109-114°) durante 8 minutos una mezcla de 8,23 g (72,7 milimoles) de 2-nitroimidazol sublimado, en polvo, 0,84 g (6,1 milimoles) de carbonato potásico anhidro y 49 cc de 1,2-epoxi-3-metoxipropano, se filtró en caliente y se lavó el  $K_2CO_3$  con etanol absoluto caliente. Se evaporaron el filtrado y las lavazas en vacío (0,3 mm de Hg, temperatura del baño 30-40°), hasta obtener un sólido húmedo.
- 20.



325273

Se suspendió este sólido en 40 cc de etanol absoluto, se le filtró y se le lavó con dos porciones de 5 cc de etanol. Se eliminó el etanol y quedó un material coloreado y pegajoso. El producto bruto pesó 10,47 g. Recristalizándose en 100 cc de etanol absoluto, se obtuvieron cristales blancuzcos de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanol, de punto de fusión 110-111°.

EJEMPLO 6.

10.

Se calentó a 60-65°, durante 15 minutos y con agitación, una solución de 8,00 g (47,2 milimoles) de 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol en 48 cc de ácido sulfúrico 6-n. Se enfrió la solución y se la neutralizó a pH 7 a temperatura inferior a 0°, por adición lenta de 18 cc de amoníaco acuoso concentrado, con agitación. Se extrajo la solución con dos porciones de 500 cc de acetato de etilo y se eliminó el disolvente en vacío, lo que dió 3-(2-nitro-1-imidazolil)-1,2-propanidol bruto. Recristalizando éste en 60 cc de etanol absoluto (carbón), se obtuvo un sólido cristalino, de punto de fusión 105-107°.

15.

20.



325273

EJEMPLO 7.

5. Se sometió a agitación y reflujo a 84-120°, durante 17 minutos, 2-nitroimidazol sublimado, en polvo (5,20 g), más 0,52 g de  $K_2CO_3$  anhidro, 10 cc de etanol absoluto y 9,9 cc de epiyodohidrina. Se diluyó la solución caliente hasta unos 50 cc, con etanol caliente, se filtró para separar el  $K_2CO_3$  y un polvo amarillo y se enfrió para obtener una materia sólida cristalina, 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-
10. -yodo-2-propanol, de punto de fusión 135-138°. Se recristalizó el material bruto en etanol absoluto y se obtuvieron cristales de punto de fusión 136,5-138°.

EJEMPLO 8.

15. Se sometió a agitación y reflujo 2-nitroimidazol sublimado, en polvo (2,00 g), mas 0,20 g de  $K_2CO_3$  anhidro y 5,0 cc de epifluorohidrina, hasta que la materia solida se hubo disuelto, excepto el  $K_2CO_3$  (52 minutos). Se diluyó la
20. solución con 10 cc de etanol absoluto hirviente, se la filtró y se la enfrió, con lo que se obtuvo un producto bruto. Se recristalizó el material bruto en etanol y se obtuvieron cristales casi incoloros de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-fluoro-2-propanol, de punto de fusión 139,5-140°.



325273

EJEMPLO 9.

- Se sometió a reflujo durante 15 minutos 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol en polyo (1,08 g) más
5. 10 cc de anhídrido acético. (En cuanto se observaron en el condensador vapores de óxido de nitrógeno, se detuvo la reacción). Se eliminó el anhídrido acético en vacío (bomba de aceite), se añadieron 5 cc de etanol absoluto y se eliminaron en vacío. Luego se agregaron 5 a 8 cc de etanol absoluto y
  10. se recogió el sólido que se formó (punto de fusión, 151-153,5°, presumiblemente material de partida). Se evaporó el etanol y se disolvió la goma resultante en 5 cc de  $\text{CHCl}_3$ , se filtró, se agregaron 4 cc de hexano y se enfrió la mezcla. Se formó un alquitrán. Se decantó el líquido sobrenadante y se agregaron 2 cc de hexano. Se formó un aceite. Se calentó la mezcla, se la filtró y se dejó enfriar el filtrado de color amarillo claro, lo que dió un aceite. Se decantó el disolvente y se secó el aceite (1,3 mm, 80°) durante 1 hora. Se obtuvo así acetato de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-
  20. -propanol.

325273<sup>6</sup>



EJEMPLO 10.

	<u>Formulación para cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	Compuesto de la fórmula I	25 mg
5.	Lactosa	143 mg
	Almidón de maíz	37 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	210 mg.

10.

Procedimiento:

15. Se mezclan, en una mezcladora apropiada, la materia activa, la lactosa y el almidón de maíz. Se combina todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora. El polvo combinado se devuelve a la mezcladora, se añade el talco y se mezcla a fondo. La mezcla se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.



325273

EJEMPLO 11.

	<u>Formulación para pastillas</u>	<u>Por pastilla</u>
	Compuesto de la fórmula I	25,0 mg
5.	Lactosa	93,5 mg
	Almidón de maiz	70,5 mg
	Almidón de maiz pregelatinizado	8,0 mg
	Estearato cálcico	3,0 mg
		-----
10.		Peso total 200,0 mg

Procedimiento:

15. En una mezcladora de tamaño apropiado, se mezclan la materia activa, la lactosa, el almidón de maiz y el almidón de maiz pregelatinizado. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora. Se devuelve luego la mezcla a la mezcladora y se la humedece con agua hasta formar una pasta espesa. La masa húmeda se pasa por un tamiz y los gránulos húmedos se secan en bandejas forradas de papel, a 45°C. Se devuelven los gránulos secos a la mezcladora, se añade el estearato cálcico y se mezcla bien. Se comprimen los gránulos en pastillas de 200

20.

325273



mg de peso empujando troqueles cóncavos normales de unos 8 mm de diámetro.

EJEMPLO 12.

	<u>Formulación parenteral</u>	<u>Por cc</u>
5.	Compuesto de la fórmula I	5,1 mg
	Propilenglicol	0,4 cc
	Alcohol bencílico (exento de benzaldehído)	0,015 cc
	Etanol (anhidro)	0,10 cc
10.	Benzoato sódico	48,8 mg
	Acido benzoico	1,2 mg
	Agua para inyección c.s.	1,0 mg.
15.	<u>Procedimiento (para 10,000 cc):</u>	

Se disuelven en 150 cc de alcohol bencílico 51 g de la materia activa y se añaden 4,000 cc de propilenglicol y 1,000 cc de etanol. Se disuelven en la mezcla anterior 12 g de ácido benzoico y se añaden a esto 488 g de benzoato sódico

32527



5. disueltos en 3,000 cc de agua para inyección. Se ajusta la solución del volumen final de 10,000 cc con agua para inyección. Se filtra la solución en una bujía filtrante porosa, se la envasa en ampollas de tamaño apropiado, se gasifica con N<sub>2</sub> y se cierran las ampollas. Luego se depositan éstas en la autoclave a 0,7 kg/cm<sup>2</sup> durante 30 minutos.

EJEMPLO 13.

	<u>Formulación para supositorios</u>	<u>Por supositorio de 1,3 g</u>
10.	Compuesto de la fórmula I	0,010 g
	Manteca de cacao sintética, refinada, derivada de nuez de coco	1,245 g
	Cera de carnauba	0,045 g

15. Procedimiento:

20. Se funden la manteca de cacao y la cera de carnauba en un recipiente forrado de vidrio y de tamaño apropiado, se mezclan bien y se enfrían hasta 45°C. Se añade la materia activa que se ha reducido previamente a polvo fino y sin grumos y se agita hasta dispersión completa y uniforme. Se vierte la mezcla en moldes de supositorios, para formar supositorios de

325273



1,3 g de peso cada uno. Se secan los supositorios de los moldes y se enfrían. Luego se los envuelve individualmente en papel de cera para embalaje.

EJEMPLO 14.

	<u>Crema tópica</u>	<u>Por 100 g de crema</u>
5.	Compuesto de la fórmula I	5,1 gm
	Acido esteárico	15,0 gm
	Aceite mineral ligero	1,5 gm
10.	Monoestearato de sorbitan	2,5 gm
	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,08 gm
15.	p-Hidroxibenzoato de propilo	0,02 gm
	Solución de sorbitol N.F.	5,00 gm
	Monoestearato de polioxietilensorbitan	1,69 gm
20.	Agua destilada	72,5 gm.



325273

Procedimiento:

- En un caldero de acero inoxidable, de tamaño apropiado, con camisa y agitador, se funden conjuntamente, a unos 75°C el ácido esteárico, el aceite mineral, el monoestearato de sorbitan y los p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo. A la mezcla fundida se añade una suspensión de la materia activa en una solución de monoestearato de polioxietilensorbitan, sorbitol N.F. y agua destilada. Se agita la mezcla a 75°C hasta uniformidad y se reduce la temperatura gradualmente, con agitación continua. Cuando la temperatura llega a 48°C, se traslada la crema a recipientes de almacenamiento. Se envasa la crema en tubos de estaño forrados de cera (también pueden usarse tarros de vidrio opalino).
- 5.
- 10.

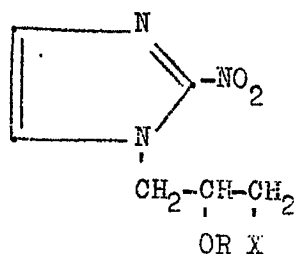


N O T A

325273

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 447 087 del 9 de abril de 1965:

1. Un procedimiento para preparar derivados de imidazol, de la fórmula
- 5.



I

en la que X es hidrógeno, alcoxilo inferior, hidroxilo o halógeno y R es hidrógeno; o bien R y X, juntos, representan un enlace simple,

10. los productos de alcanoilación inferior de los compuestos de la fórmula I que contienen hidroxilo y las sales de adición de ácido de los compuestos básicos, que consiste en

325273



hacer reaccionar 2-nitroimidazol, o una sal básica de éste, con un compuesto de la fórmula



5. en la que  $X^1$  tiene el significado expuesto antes,

10. disociar cualquier grupo sulfoxilo y, si se desea, cualquier átomo de halógeno presente, con formación de un grupo 2,3-epoxipropilo, hidrolizar o hidrogenar, si se desea, este último grupo, someter a alcooilación inferior, si se desea, cualquier producto que contenga hidroxilo y convertir, si se desea, el producto básico de la reacción en una sal de adición de ácido.

15. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con un compuesto de la fórmula II expuesta en la reivindicación 1, en la que  $X^1$  es hidrógeno, alcoilo inferior o halógeno, para formar un compuesto de la fórmula I expuesta en la reivindicación 1, en la que  $X$  es hidrógeno, alcoxi inferior o halógeno y

325273



R es hidrógeno, o bien R y X, juntos, representan un enlace simple.

5. 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con una epihalohidrina, en presencia de un catalizador básico, y tratarse el producto resultante con un hidróxido acuoso de metal alcalino, para formar 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol.
10. 4. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con una epihalohidrina, en presencia de un catalizador básico, y esterificarse el producto resultante con un ácido alcanoico inferior o un derivado de éste que forme ésteres.
15. 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con una epihalohidrina, para formar un 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-halo-2-propanol, después de lo cual, si se desea, se disocia haluro de hidrógeno de este último compuesto y el 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol resultante se somete a hidrólisis con un haluro de hidrógeno para volver a formar un
20. 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-halo-2-propanol.

325273



6. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con epíclorohidrina, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol.
5. 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con epíclorohidrina, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol, después de lo cual se disocia cloruro de hidrógeno de este último compuesto, para formar 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol.
- 10.
8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 y 5, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con epíclorohidrina, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol, después de lo cual, en sucesión, se disocia de este último compuesto cloruro de hidrógeno, para formar 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol, y el compuesto últimamente formado se somete a hidrólisis con bromuro de hidrógeno, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-bromo-2-propanol.
- 15.
9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con óxido de propileno, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanol.
- 20.



325273

10. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con 1,2-epoxi-3-metoxipropano, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanol.
5. 11. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con epiclorohidrina, después de lo cual se disocia del producto resultante cloruro de hidrógeno y el 1-(2,3-epoxipropil)-2-nitroimidazol así obtenido se hidroliza con ácido sulfúrico,
10. formando 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2,3-propandiol.
12. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con epiyodohidrina, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-yodo-2-propanol.
15. 13. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con epifluorohidrina, para formar 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-fluoro-2-propanol.
20. 14. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por hacerse reaccionar 2-nitroimidazol con epiclorohidrina y hacerse reaccionar el 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol resultante con anhídrido acético, para formar acetato de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol.



325273

15. Un procedimiento para preparar derivados de imidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 26 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de abril de 1966

p.a.

JAIME ISERN  
P. P. *Jose Rodriguez*

Firmado: JOSE RODRIGUEZ