



325931

PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por :

"Procedimiento para preparar nitroimidazoles".

====:OO:====

Memoria descriptiva

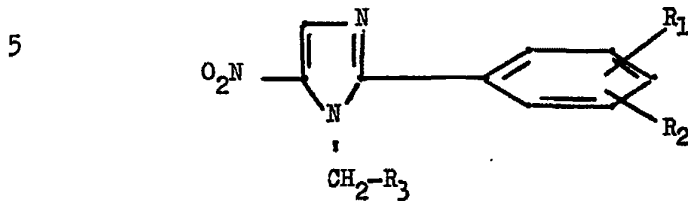
Este invento se refiere en general a un procedimiento químico original, y más concretamente a un nuevo procedimiento de hidroxialquilación, sobre todo a un procedimiento original nuevo para formar compuestos de alquilimidazol l-hidroxialquil- y l-hidroxisustituidos.

5 Igualmente concierne a compuestos nuevos empleados en la práctica de



esa hidroxialquilación.

Los 1-hidroxialquil-2-aryl-5-nitroimidazoles comprendidos en la finalidad del presente invento tienen la siguiente estructura



10 donde  $R_3$  es hidroxialquilo, hidroxilevialcoxialquilo ó hidroxilevialquilo sustituido con grupos hidroxilo, halo, carboxi, levialcoxi, aldehido, ciano, carboxiamido, levialquilarboxi ó fenoxi;

15  $R_1$  y  $R_2$  se eligen del grupo constituido por hidrógeno, halo, nitro, tienilo, furilo, cianato, ciano, tiociano, carboxi, levialquenoilo, mononucleoaril-levialquenoilo, levialcancilo, mononucleoaril-levialcancilo, carboalcoxi, halolevialquenoilo, fenildiazo, levialquilsulfinilo, levialquilsulfonilo, formilo, levialquilo simple ó sustituido con levialcaloilamino, hidroxilo, fenoxicarbonilo, levialcoxi, dilevialcoxi, dilevialquilarbamoilo, dilevialquiltioncarbamoilo, halo; levialcoxi simple ó sustituido con halo, carbamoilo y tiocarbamoilo; amino sustituido con halolevialcancilo, dilevialquilarbamoillevialquilo, levialcancilo ó mononucleoaril-alcancilo; tio sustituido con levialquilo, dilevialquiltioncarbamoilo, levialquiltioncarbamoilo, tioncarbamoilo ó levialcoxitiocarbonilo; sulfamido simple ó sustituido con levialquilo, mononucleoarilo ó mononucleoaril-levialquilo; carboxamido simple ó sustituido con levialquilo, mononucleoarilo ó mononucleoaril-levialquilo; carbamoilo simple ó sustituido con dilevialquilo; dilevialquiltio, carbamoilo.

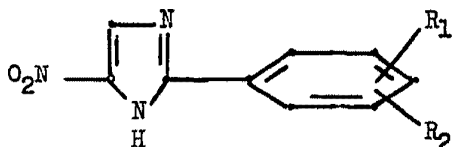
25 En todos los anteriores grupos y en los siguientes, los términos levialquilo, levialquenoilo, levialcoxilo, levialcancilo y levialquenoilo representan grupos con 1 a 5 átomos de carbono.

30



Los l-hidroalquil-2-aril-5-nitroimidazoles del presente invento muestran actividad fisiológica; en particular, algunos de ellos poseen propiedades útiles contra protozoos, helmintos y bacterias, y son especialmente eficaces frente a ciertas enfermedades, sobre todo enterohepatitis, tricomonirosis, amebiasis y PPLD, las primeras muy importantes en pavos. Algunos de estos compuestos son también activos contra ascáridos, esquistosomas y heterakis.

Las síntesis químicas de imidazoles muy sustituidos ya conocidos no han sido satisfactorias, por ser bajos sus rendimientos en los compuestos buscados. Un método posible es la hidroalquilación directa de 2-fenil (ó fenilo sustituido)-4(5)-nitroimidazol, de fórmula



II

15

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido antes. Se ha informado que pueden obtenerse ciertos l-(2-hidroalquil)-2-hidroalquil-5-nitroimidazoles por reacción directa de un 2-hidroalquil-4(5)-nitroimidazol con óxido de etileno en un ácido levulínico, como el fórmico ó el acético. Pero este procedimiento no es satisfactorio cuando el 2-sustituido es arilo simple ó sustituido, porque los rendimientos son muy bajos. Por eso prosigue la investigación encaminada a hallar una nueva síntesis.

20

Un objeto de este invento es la provisión de un método para preparar l-(hidroalquil)- ó (hidroalquilo sustituido)-2-aril- (ó arilo sustituido)-5-nitroimidazoles a partir de 2-aril- (ó arilo sustituido)-4(5)-nitroimidazoles. Otro objeto del invento es la provisión de un método nuevo y perfeccionado para obtener l-(2-hidroalquil)-2-fenil- (ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazoles a partir de 2-fenil- (ó fenilo sustituido)-4(5)-nitroimidazoles.

25

Otro objeto del invento es la provisión de un método de l-

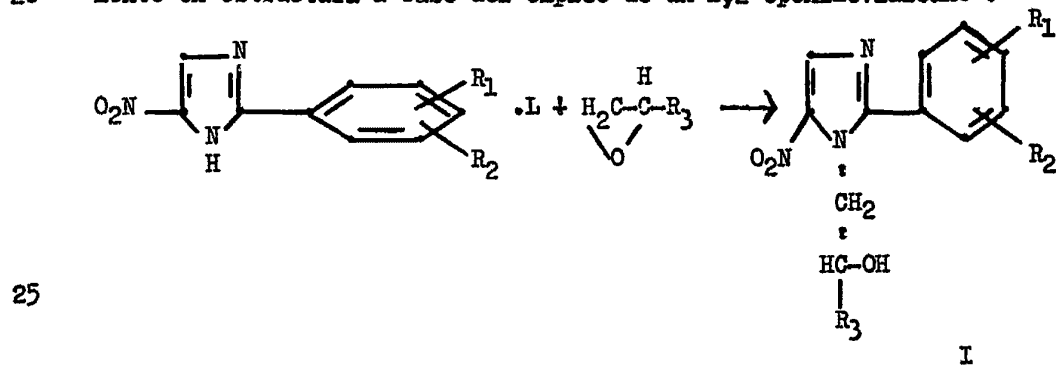
30



(hidroxialquilación) directa de 2-fenil- (ó fenilo sustituido)-4(5)-nitroimidazoles con gran rendimiento. Otro objeto más es la provisión de un procedimiento directo de hidroxialquilación en el que ésta se produce casi exclusivamente en la posición 1 del anillo de imidazol, es decir, en el átomo de nitrógeno adyacente al grupo nitro y al radical fenilo ó fenilsustituido.

Otro objeto más es la provisión de síntesis en las que un complejo de ácido Lewis de 2-aril-4(5)-nitroimidazol, y especialmente 2-fenil- (ó fenilo sustituido)-4(5)-nitroimidazol, se trata con un 1,2-epoxi- 1,3-epoxilevialcano ó levialcano sustituido. Otros objetos más detallados se apreciarán por la siguiente descripción del invento.

De conformidad con el invento, se ha comprobado ahora que se obtiene un 1-(hidroxialquil)-2-fenil- (ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazol en gran cantidad y con exclusión substancial del 4-nitroisómero, mediante reacción directa de un 1,2-epoxi- ó 1,3-epoxilevialcano ó levialcano sustituido con el complejo equimolecular de 2-aril-4(5)-nitroimidazol, en particular 2-fenil- (ó fenilo sustituido)-nitroimidazol, y un ácido Lewis. Este procedimiento se expone seguidamente en estructura a base del empleo de un 1,2-epoxilevialcano :



donde L es un ácido Lewis, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados antedichos. En vez de un 1,2-epóxido, como el óxido de 1,2-etileno, sirven otros 1,2-epóxidos, tales como epiclorohidrina, epibromohidrina, 2,3-epoxipropionilo, aldehido 2,3-epoxipropiónico, 2,3-epoxipro-

30



pionato de etilo, 1,2-epoxi-3-isopropoxipropano, 1,2-epoxi-3-fenoxi-  
propano, 2,3-epoxipropionitrilo, 2,3-epoxipropionamida, ácido 2-metil-  
2,3-epoxipropiónico y sus ésteres, ácido 2,3-epoxipropiónico y los su-  
yos. Tambien sirven 1,3-epóxidos tales como 1,3-epoxipropano, 1,3-epo-  
5 xibutano y 1,3-epoxipentano.

Quando el procedimiento del invento se desarrolla empleando  
cualquiera de los epóxidos precitados ó sus análogos en vez de 1,2-  
epoxietano, se obtiene el correspondiente 1-(hidroxialquil)-2-fenil-  
(ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazol, y los sustitutos en la posi-  
10 ción 2 del anillo de imidazol permanecen como ya se ha descrito. Los  
detalles del invento se expondrán despues con relación al uso de 1,2-  
epóxidos y a la formación consiguiente de un 1-(2-hidroxialquil)-imi-  
dazol, si bien debe entenderse que los complejos iniciales de nitro-  
imidazol y ácido Lewis y las condiciones de reacción son iguales cuan-  
15 do se emplea como sustancia reaccionante un 1,3-epóxido ó cualquiera  
de los otros epóxidos aquí mencionados.

El complejo de ácido Lewis y 2-fenil- (ó fenilo sustituido)-  
4(5)-nitroimidazol empleado en este procedimiento es una composición  
molecular obtenida poniendo en contacto el ácido Lewis con el nitro-  
20 imidazol, y consta de cantidades equimoleculares de uno y otro compo-  
nente. Los compuestos moleculares, designados aquí tambien por com-  
plejos equimoleculares, se pueden aislar y cristalizar si se quiere.  
Tienen sus propias características físicas, tales como punto de fusión  
y espectro IR.

25 Cuando el óxido reaccionante es 1,2-epoxialcano ligero, como  
1,2-epoxietano, -propano ó -butano, se produce el correspondiente 1-  
(2'-hidroxilevialquil)-imidazol, p. ej., un 1-(2'-hidroxietil)-imida-  
zol, un 1-(2'-hidroxipropil)-imidazol, ó un 1-(2'-hidroxibutil)-imi-  
dazol. Cuando el óxido reaccionante es epiclorohidrina ó epibromohi-  
30 drina, se produce el correspondiente 1-(2'-hidroxi-3'-cloropropil)-imi-



dazol ó el 1-(2'-hidroxi-3'-bromopropil)-imidazol. De manera análoga, si el óxido reaccionante es 2,3-epoxipropanol, aldehído 2,3-epoxipropiónico, 2,3-epoxipropionato de etilo, 2,3-epoxipropionitrilo, 2,3-epoxipropionamida, ácido 2,3-epoxipropiónico ó ácido 2-metil-2-epoxipropiónico, se obtienen los correspondientes 3-[imidazol-1-il]-propano-1,2-diol, aldehído 3-[imidazol-1-il]-2-hidroxi-5 propiónico, 3-[imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-hidroxi-10 propionitrilo, 3-[imidazol-1-il]-2-hidroxi-2-hidroxi-2-metilpropiónico. Similarmente, cuando se emplean como óxido reaccio- nante éteres tales como 1,2-epoxi-3-isopropoxipropano y 1,2-epoxi-3-fe- noxipropano, se obtienen los correspondientes 1-(2-hidroxi-3-isopropo- xipropil)-imidazol y 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-imidazol.

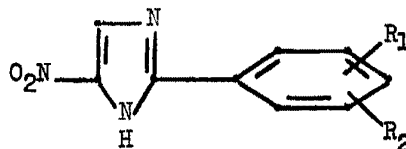
La formación del complejo equimolecular de ácido Lewis y ni- 15 troilidazol se consigue por contacto de ambos cuerpos reaccionantes, en cantidades esencialmente equimoleculares, en un disolvente adecua- do. Como no es necesario aislar el complejo cuando ha de emplearse directamente en la reacción con óxido de levialquileno, conviene mu- cho prepararlo en un disolvente que se pueda usar luego para la reac- 20 ción citada. Ejemplos de medios adecuados de reacción son ácidos le- vialifáticos, tales como fórmico, acético, propiónico ó butírico; al- coholes levialifáticos, como metanol, etanol e isopropanol; disolven- tes apróticos, como nitrometano, dicloruro de etileno, tetrametilen- sulfona y benceno; éteres como tetrahidrofurano, dioxano y éter eti- 25 lenglicoldimetílico, y ésteres como acetato de etilo. Los complejos se forman con facilidad y casi íntegramente a temperaturas de reacción del orden de -40° a 60 °C, pero los mejores resultados se obtienen en- tre unos 20° y 50 °C.

Los ácidos Lewis forman generalmente complejos con 5-nitro- 30 imidazoles, pero la solubilidad de los mismos en un disolvente inerte



que disuelva también el 5-nitroimidazol se limita a veces, y limita la cantidad de complejo formado. Por consiguiente, ciertos ácidos Lewis son especialmente adecuados para obtener un complejo equimolar, y para que éste reaccione luego con un epóxido; estos ácidos Lewis comprenden trifluoro de boro, trióxido de azufre, cloruro estánnico, tetracloruro de titanio, tricloruro de aluminio y pentacloruro de antimonio. Sin embargo, debe advertirse que los dos últimos sólo pueden emplearse en un medio aprótico. La procedencia del ácido Lewis no es esencial; p. ej., cuando se emplea el preferido, trifluoro de boro, conviene elegir el complejo con éter dietílico, conocido en el ramo por eterato de trifluoro de boro, ó el complejo de éste con ácido acético, aunque se puede utilizar el propio trifluoro de boro gaseoso.

Ejemplos de complejos equimoleculares obtenidos de acuerdo con este invento son los de trifluoro de boro ó de trióxido de azufre, cloruro estánnico, tetracloruro de titanio, tricloruro de aluminio y pentacloruro de antimonio, con un compuesto de fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antedichos.

Estos compuestos se describen como 4(5)-nitroimidazoles, de conformidad con la nomenclatura química aceptada en la práctica, porque las posiciones 4 y 5 del anillo de imidazol son equivalentes en esos particulares compuestos. Tal equivalencia se pierde, desde luego, al introducir el sustituto.

El sustituto  $R_1$  ó  $R_2$  en el radical 2-fenilo debe ser uno que no estorbe la formación del complejo de ácido Lewis, es decir, no será, p. ej., un grupo amino u otro bastante básico por sí mismo para formar complejo con el ácido Lewis.



El procedimiento de hidroxialquilación directa conforme al invento se efectúa por reacción de un 1,2-epoxi- ó 1,3-epoxialcano simple ó sustituido y el complejo de nitroimidazol y ácido Lewis es un medio adecuado. Se consiguen resultados muy satisfactorios practicando la reacción en un ácido levialifático, como fórmico, acético, propiónico ó butírico, y se prefiere emplear tales ácidos, en particular el acético. Con estos disolventes ácidos, se obtienen buenos resultados a temperaturas de reacción del orden de 15-70 °C. Alternativamente, se pueden emplear disolventes apróticos no básicos, como nitrometano, benceno, dicloruro de etileno, tetrametilensulfona, tetrahidrofurano, dioxano, éter etilenglicoldimetílico y acetato de etilo, aunque la reacción es entonces algo más lenta que en los ácidos alifáticos. El tiempo preferido para máximo rendimiento puede llegar a treinta horas.

En la reacción se utiliza un exceso molar de epóxido. Normalmente se toman 1-20 moles de óxido por mol de complejo de imidazol y ácido Lewis, con preferencia unos 5-15 moles de óxido por mol de complejo, cuando el disolvente empleado es un ácido levialcanoico. Si se utiliza un disolvente aprótico, conviene un pequeño exceso, mejor de  $1 \frac{1}{2}$  a 5 moles de óxido.

Es preferible agregar el óxido gradualmente, a ritmo adecuado para mantener la reacción dentro del margen de temperatura deseado. Cuando el disolvente de reacción es un ácido levialcanoico, la reacción es exotérmica y rápida, y termina en lo esencial al finalizar la adición de óxido de levialquileno. Pero cuando la reacción se efectúa en un medio aprótico, no hay subida apreciable de la temperatura, y la mezcla reaccionante se deja reposar a temperatura ambiente, entre 15 y 25 °C, durante unas 18 a 30 horas.

La preparación de 1-(2-hidroxietyl)-2-(fenil ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazoles, ó sea compuestos de la anterior fórmula I,



donde A es hidróxido, y B y R<sub>3</sub> son hidrógeno, por reacción del complejo de ácido Lewis con óxido de etileno, en las condiciones descritas, constituye un modo preferido de realización del invento.

5 Al final de la reacción, el 1-(2-hidroxi-levialquil ó levialquilo sustituido)-2-(fenil ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazol se separa del material de partida sin reaccionar, y se recupera por técnicas que conocen los expertos en la materia. La diferencia de acidez entre el material de partida y el 1-hidroxi-levialquil-imidazol puede aprovecharse para separar los dos compuestos de imidazol.

10 Por el procedimiento de este invento, consistente en hidroxialquilación directa de un complejo de 2-(fenil ó fenilo sustituido)-4(5)-nitroimidazol y ácido Lewis, es posible conseguir 1-(hidroxialquil)2-(fenil ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazoles en cantidades bastante mayores que las obtenibles por métodos ya conocidos. Se logran rendimientos no menores de 40 %, y en muchos casos hasta de 60-15 65 %, del material de partida consumido, al sintetizar 1-(2-hidroxi-etil)-2-(fenil ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazoles en las condiciones preferidas del invento. Se apreciará que los rendimientos dependen en cierto grado de la naturaleza del complejo inicial de imidazol y20 ácido Lewis, y de los respectivos epóxidos de levialquileno utilizados, aunque en todos los casos superan a los obtenidos por los métodos anteriormente conocidos.

Este original procedimiento es ampliamente aplicable a la síntesis de 1-(hidroxialquil)-2-R<sub>5</sub>-5-nitroimidazoles, donde R<sub>5</sub> es fenilo ó fenilo sustituido. El sustituto particular del radical fenilo25 no es un punto esencial del invento. Necesariamente ha de ser uno que no entorpezca la formación del complejo equimolar requerido de ácido Lewis y nitroimidazol empleado como material de partida. Además, conviene que sea esencialmente incapaz de reaccionar con el epóxido de levialquileno. Ejemplos representativos de compuestos obte-30



nidos por el procedimiento de este invento a partir de un complejo de ácido Lewis y el correspondiente nitroimidazol son: 1-(2'-hidroxietil)-2-(fenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-tolil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-o-tolil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-  
5 hidroxietil)-2-(p-tolil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-etilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-etilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-butilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-butilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-difenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-difenil)-  
10 -5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-etoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-isopropoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-n-butoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-n-butoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-isobutoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-metiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-metiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-etiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-n-propiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-isopropiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-NN-dimetilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-NN-dietilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-NN-diisopropilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-NN-disecbutilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-NN-di-n-pentilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-N-pirrolidincarbonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-N-morfolincarbonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-NN-dimetilsulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-NN-dimetilsulfonamidofenil)-5-ni-

15  
20  
25  
30



troimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-NN-dietyl sulfonamidofenil)-5-ni-  
troimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-NN-diisopropyl sulfonamidofenil)-  
5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-NN-disecbutyl sulfonamidofe-  
nil)-5-nitroimidazol, 1-(2-(hidroxietyl)-2-(p-NN-di-n-pentyl sulfona-  
5 midofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-N-pirrilidinil-  
sulfonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-p-N-morfolinil-  
sulfonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(m-metilsulfonil-  
fenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-etilsulfonilfenil)-5-  
nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-isopropyl sulfonilfenil)-5-ni-  
10 troimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-n-butyl sulfonilfenil)-5-nitroimi-  
dazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-secbutyl sulfonilfenil)-5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroxietyl)-2-(o-n-pentyl sulfonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-  
hidroxietyl)-2-(o-cianofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(m-  
cianofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-cianofenil)-5-ni-  
15 troimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-formilaminofenil)-5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroxietyl)-2-(o-acetilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidro-  
xietyl)-2-(p-propionilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-  
2-(p-isobutirilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(m-va-  
lerilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-n-butyl tiofe-  
20 nil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-secbutyl tiofenil)-5-ni-  
troimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol, 1-  
(2-hidroxietyl)-2-(p-clorofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-  
2-(m-fluorofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(3',4'-diolo-  
rofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-nitrofenil)-5-nitro-  
25 imidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(m-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-  
hidroxietyl)-2-(p-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-  
(3,5-dinitrofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(2,4-dinitro-  
fenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-formilfenil)-5-nitro-  
imidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-acetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-  
30 hidroxifenil)-2-(p-acetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-

325931



2-(p-propionilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-valerilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-benzoilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-carbometoxi)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(m-carboetoxi)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-carbo-n-propoxi)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-carboisopropoxi)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(p-carbo-n-butoxi)-5-nitroimidazol.

Tambien entran en la finalidad del invento: 1-(2-hidroxietyl)-2-(bencensulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(haloacilaminofenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(acilaminolevialquilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(dilevialcoximetilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(levialcoximetilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(formilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(hidroximetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(fenoxicarboniloximetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(dialquilcarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(dialquiltiocarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(dialquiltioncarbamoilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(halolevialquilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(levialquilsulfoxilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(tiocianofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(tiondilevialquilcarbamoiltiofenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(tionlevialquilocarbamoiltiofenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(tioncarbamoiltiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(levialcoxitiocarboniltiofenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(halolevialcoxifenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(carbamoillevialcoxifenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(tiocarbamoillevialcoxifenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(dialquilcarbamoiloxifenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(dialquiltioncarbamoiloxifenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-

325931<sup>1.5</sup>



2-(fenildiazofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(haloalqueni-  
nilfenil)-5-nitroimidazoles, 1-(2-hidroxietyl)-2-(tienilfenil)-5-ni-  
troimidazol, 1-(2-hidroxietyl)-2-(furilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-  
hidroxietyl)-2-(cianatofenil)-5-nitroimidazol.

5            Todos los compuestos precedentes se obtienen por reacción  
del complejo equimolecular con óxido de etileno.

De manera análoga, cuando se emplean otros epóxidos de alqui-  
leno en vez del de 1,2-etileno, se obtienen los correspondientes 1-  
(hidroxi-alquilsustituido)-4(5)-nitroimidazoles. En esta clase se in-  
10 cluyen: epilolorohidrina, epibromohidrina, 1,2-epoxipropano, 1,2-epo-  
xibutano, 1,2-epoxipentano, 2,3-epoxipropanol, aldehído 2,3-epoxipro-  
piónico, 2,3-epoxipropionato de etilo, 2,3-epoxipropionitrilo, 2,3-e-  
poxipropionamida, ácido 2,3-epoxipropiónico, ácido 2-metil-2-epoxipro-  
piónico, 1,2-epoxi-3-isopropoxipropano, y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano.

15            Los siguientes ejemplos son ilustrativos, sin idea ninguna  
de limitación.

EJEMPLO 1

\*\*\*\*\*

A 20 ml de ácido acético glacial se añaden 2,07 g (0,01 mol)  
20 de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y 1,5 g (0,01 mol) de eterato  
de trifluoro de boro. La solución se temple a unos 30 °C, y se agita  
vigorosamente mientras se le agrega óxido de etileno gaseoso de una  
bureta de gas. Se carga un total de 3660 ml (0,163 mol) de óxido de  
etileno gaseoso en dos horas, manteniendo la temperatura de reacción  
25 a unos 30-40 °C. Terminada la adición de óxido de etileno, se reti-  
ra ácido acético por destilación en vacío, y el residuo se disuelve  
en unos 150 ml de cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con  
cuatro porciones de 20 ml de hidróxido de amonio 4n, y una vez con  
agua. Se combinan las aguas amónicas, se lavan de nuevo con cloro-  
30 formo, y se ajustan a pH 3 con 15-17 ml de ácido clorhídrico concen-

325931<sup>15</sup> AB



trado. Se precipita 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol, y se recupera por filtración; se obtienen 477 mg del material de partida.

Se reúnen las soluciones clorofórmicas, se desecan sobre sulfato sódico, y se concentran hasta sequedad en vacío. El residuo resultante se disuelve en 50 ml de cloroformo y se extrae con cuatro porciones de 25 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Se reúnen los extractos ácidos, se calientan 90 minutos en un baño de vapor, se enfrían, y se ajustan a un pH 3 con unos 20 ml de hidróxido sódico 1,1,7n. Precipita 1-(2-hidroxi-etil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol. La mezcla se enfría; el sólido se separa por filtración y se seca, para obtener 1,06 g de producto, p. fus. 163-165 °C.

Se consiguen otros 190 mg de producto alcalinizando el líquido primario ácido, y extractándolo dos veces con volúmenes iguales de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se desecan, se concentran hasta sequedad, y dan un residuo cristalino.

Puede prescindirse de calentar los extractos ácidos de la solución clorofórmica, sin que se altere el resultado.

EJEMPLO 2  
=====

Una mezcla de 10,35 g (0,05 mol) de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y 6,5 ml (0,05 mol) de éterato de trifluoro de boro en 100 ml de ácido acético glacial, se agita a 25-30 °C en un baño de agua. A esta solución se agrega, en 75 minutos, agitando, otra de 25 ml (0,5 mol) de óxido de etileno líquido en 25 ml de hexano, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla reaccionante a 30-35 °C. Terminada la adición de óxido de etileno, se concentra la mezcla en vacío, para eliminar ácido acético y otro material de bajo punto de ebullición. El residuo se disuelve en 400 ml de cloroformo, y la solución resultante se extrae con cuatro porciones de 100 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se reúnen y se acidifi-

325931



can a un pH 4 con 75 ml de ácido clorhídrico concentrado. Precipitan 2,78 g de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recuperan por filtración.

5 La solución clorofórmica obtenida se lava con agua, y luego se extracta con cuatro porciones de 125 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Se reúnen los extractos ácidos, se calientan 90 minutos en un baño de vapor, se enfría a temperatura ambiente, y se ajustan por último a un pH 4 con 95 ml de hidróxido sódico 11,7n. Precipita 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol. La mezcla se enfría, y el material 10 sólido se recupera por filtración y se seca, para obtener 5,88 g de 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol, p.fus. 160-163 °C.

### EJEMPLO 3

=====

Se añaden en 40 minutos 12,5 ml (0,25 mol) de óxido de etileno 15 no líquido a una mezcla agitada de 5,17 g (0,025 mol) de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,0025 mol) de eterato de trifluoruro de boro con 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, se mantiene a 32-35 °C la temperatura de la mezcla reaccionante. Al final de la adición, se concentra la mezcla a presión reducida hasta sequedad, y se disuelve el residuo en 200 ml de 20 cloroformo. La solución clorofórmica se extracta con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan, se reúnen, y se lavan con 100 ml de cloroformo; luego se acidifican a presión reducida hasta pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol se recupera por 25 filtración, se seca, y da 1,40 g de peso.

Las soluciones y líquidos clorofórmicos se reúnen, y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen, y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido 30 sódico 11,2n. Precipita 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-5-



nitroimidazol. Se enfría la mezcla; el sólido se retira por filtración, se seca, y da 2,7 g de producto, p. fus. 160-165 °C. La recristalización en benceno eleva el p. fus. a unos 165-168 °C.

EJEMPLO 4

=====

5

A) Se añade 0,32 ml (0,0025 mol) de eterato de trifluoro de boro a una mezcla de 0,472 g (0,0025 mol) de 2-fenil-4(5)-nitroimidazol y 10 ml de ácido acético. Se añade directamente óxido de etileno gaseoso a la solución resultante, hasta que la temperatura de la mezcla llegue a 55-60 °C. Se interrumpe luego la adición, y la mezcla se enfría a unos 40 °C. En condiciones similares se hacen tres adiciones más de óxido de etileno acuoso; las cuatro adiciones separadas requieren alrededor de una hora. Después se concentra la mezcla reaccionante hasta sequedad, a presión reducida, y el residuo se disuelve en una mezcla de 15 ml de agua, 75 ml de acetato de etilo y 10 ml de hidróxido sódico 2,5n. La solución acuosa se separa, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y da 0,13 g de 2-fenil-4(5)-nitroimidazol.

10

15

20

25

La solución etilacética se evapora hasta consistencia oleosa con hexano, y se extrae con éter etílico. El extracto obtenido se evapora hasta sequedad, y el residuo se disuelve en un volumen mínimo de benceno. Se añade lentamente hexano a la solución bencénica, hasta que comienza la cristalización. El 1-(2-hidroxietil)-2-fenil-5-nitroimidazol cristalino así obtenido se retira por filtración, se seca, y da 0,056 g. Recristalizando en benceno-hexano, el producto funde a 123-127 °C.

30

B) El experimento descrito en la parte A anterior se repite empleando 0,37 ml (0,0028 mol) de eterato de trifluoro de boro. Se añade en 40 minutos un total de 640 ml (0,026 mol) de óxido de etileno. Al término de este lapso, se retira en vacío el ácido acético, y se añade al residuo una mezcla de 60 ml de acetato de etilo y 10 ml de



hidróxido sódico 2,5n. La capa alcalina acuosa se separa, se acidifica con ácido clorhídrico, y precipita 2-fenil-4(5)-nitroimidazol, en cantidad de 0,304 g.

5 El extracto etilacético se evapora hasta sequedad, y se extrae con benceno. Se añade lentamente hexano al filtrado bencénico, y precipita 1-(2-hidroxietil)-2-fenil-5-nitroimidazol. El producto se separa por filtración, y se recristaliza primero en hexano y después en benceno, para obtener material sustancialmente puro, p. fus. 122-124,5°C.

10 EJEMPLO 5

=====

A una solución agitada de 0,518 g (0,0025 mol) de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y 0,32 ml (0,0025 mol) de éterato de trifluoro de boro y 10 ml de ácido acético, se añaden 960 ml (0,039 mol) de óxido de etileno gaseoso, en 1-3/4 horas. Al terminar este lapso, 15 se retira el ácido acético por evaporación a presión reducida, y al residuo obtenido se añaden agua, cloroformo e hidróxido sódico diluido. El extracto alcalino acuoso se separa y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Precipita 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recoge por filtración, en cantidad de 0,127 g.

20 El extracto en cloroformo se concentra hasta sequedad, y da 0,361 g de 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol, p.fus. 148-161 °C. Por recristalización en benceno, se obtiene 0,2 g de material sustancialmente puro, p. fus. 164-167 °C.

25 EJEMPLO 6

=====

Se añade 0,16 ml de éterato de trifluoro de boro a una suspensión compuesta de 0,23 g de 2-fenil-4(5)-nitroimidazol en 10 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla resultante se deja reposar dos días a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se separa por filtración 30 el producto, y se seca. El sólido así obtenido es el complejo

325931/5



equimolecular de trifluoro de boro y 2-fenil-4(5)-nitroimidazol, p.fus. 148-161 °C.

EJEMPLO 7

=====

5 Se añade 0,08 ml de eterato de trifluoro de boro a una mezcla de 0,129 g de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y 5 ml de nitrometano. La solución queda diáfana en unos 10 minutos; luego se evapora hasta sequedad en vacío, y al residuo se añaden 5 ml de 1,2-dicloroetano. Al cabo de poco tiempo, cristaliza lentamente el complejo equimolar de trifluoro de boro y 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca. El complejo se descompone dentro de un margen de 154-200 °C.

15 De acuerdo con la técnica anterior, pero comenzando con trióxido de azufre, cloruro estánnico, tetracloruro de titanio, tricloruro de aluminio y pentacloruro de antimonio, en vez de eterato de trifluoro de boro, se obtiene el complejo equimolar de trióxido de azufre, 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y cloruro estánnico, 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y tetracloruro de titanio, 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y tricloruro de aluminio, y 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y pentacloruro de antimonio, respectivamente.

25 Del mismo modo que en la técnica anterior, empleando cualquiera de los ácidos Lewis enumerados, se obtiene el correspondiente complejo equimolecular de ácido Lewis y 4(5)-nitroimidazol al reemplazar 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-bencensulfonamido-  
 26 fenil)-4(5)nitroimidazol, 2-(formilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(hidroximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(fenoxycarboniloximetilfenil)-  
 27 4(5)-nitroimidazol, 2-(p-carboxamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tiocianofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(fenildiazofenil)-4(5)-nitroimidazol,  
 30 2-(tienilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(furilfenil)-4(5)-nitroimidazol,



midazol, y 2-(cianatofenil)4(5)-nitroimidazol, ó un 2-(haloacilamino-  
fenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(acilaminolevialquilfenil)-4(5)-nitroimi-  
dazol, 2-(carboxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dilevialcoximetilfenil)  
-4(5)-nitroimidazol, 2-(levialcoximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-  
5 (dialquilcarbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dialquiltio-  
carbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dialquiltiocarbamoil-  
fenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(halolevialquilfenil)-4(5)-nitroimidazol,  
2-(levialquilsulfoxilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tiondilevialquil-  
carbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tionlevialquilocarbamoiltio-  
10 fenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tioncarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimida-  
zol, 2-(levialcoxitiocarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(halole-  
vialcoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(carbamoil-levialcoxifenil)-4(5)-  
nitroimidazol, 2-(tiocarbamoil-levialcoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-  
(tiocarbamoil-levialcoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dialquilcarba-  
15 moiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dialquiltioncarbamoiloxifenil)-  
4(5)-nitroimidazol, 2-(haloalquenilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-  
fluorofenil)4(5)-nitroimidazol, 2-(m-nitrofenil)-4(5)-nitroimidazol,  
2-(p-nitrofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(3,5-dinitrofenil)-4(5)-nitro-  
imidazol, 2-(2,4-dinitrofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-formilfenil)-  
20 4(5)-nitroimidazol, 2-(o-nitrofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-ciano-  
fenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-cianofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-  
formilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-acetilaminofenil)-4(5)-ni-  
troimidazol, 2-(o-cianofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-sulfamidofenil)  
-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-NN-diethylsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimida-  
25 zol, 2-(p-NN-diisopropilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-  
NN-diisobutilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN, di-n-pen-  
tilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-N-morfolinilsulfonilfe-  
nil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-N-morfolinilsulfonil)4(5)-nitroimidazol,  
2-(p-NN-dimetilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-metiltiofe-  
30 nil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-etiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-



n-propiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-isopropiltiofenil)-4(5)-  
nitroimidazol, 2-(p-metiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-isopropio-  
nilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-secbutirilaminofenil)-4(5)-ni-  
troimidazol, 2-(m-valerilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-n-butyl-  
5 tiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-secbutiltiofenil)-4(5)-nitroimida-  
zol, 2-(p-propionilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-etilsulfonil-  
fenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-isopropilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimi-  
dazol, 2-(o-n-butilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-secbutil-  
sulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-n-pentilsulfonilfenil)-4(5)-  
10 nitroimidazol, 2-(m-metilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-ace-  
tilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-propionilfenil)-4(5)-nitroimidazol,  
2-(o-valerilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-benzoilfenil)-4(5)-nitro-  
imidazol, 2-(p-carbometoxi)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-carboetoxi)-4(5)-  
nitroimidazol, 2-(p-carbo-n-propoxi)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-carboiso-  
15 propoxi)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-carbo-n-butoxi)-4(5)-nitroimidazol,  
2-(o-acetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-carboxiamidofenil)-4(5)-ni-  
troimidazol, 2-(p-NN-diisopropilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol,  
2-(p-NN-disecbutilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN-di-n-  
pentilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-N-pirrolidinilcarbo-  
20 nilfenil)4(5)-nitroimidazol, 2-(p-N-morfolinilcarbonilfenil)-4(5)-ni-  
troimidazol, y 2-(o-NN-diethylcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol.

EJEMPLO 8

=====

Se conecta a una bureta de gas una solución del complejo de  
25 trifluoro de boro y 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con  
0,544 g (0,0026 mol) de 2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol y 0,30 ml  
(0,0024 mol) de eterato de trifluoro de boro en 10 ml de nitrometano,  
y se añade óxido de etileno a la solución agitada, durante tres horas  
a 55-60 °C. Terminada la adición de gas, la mezola reaccionante se  
30 evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml. de

325931



agua, y se alcaliniza con solución acuosa diluida de hidróxido sódico. Esta mezcla se extrae con 75 ml de cloroformo. Después se acidifica la solución alcalina, para precipitar 0,366 g de material de partida sin reaccionar. El extracto clorofórmico se evapora hasta sequedad, y da 0,108 g de 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 9

\*\*\*\*\*

Una mezcla de 3,1 g (0,015 mol) de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y 2,25 g (0,015 mol) de éterato de trifluoro de boro en 50 ml de nitrometano, se agita a temperatura ambiente hasta que se disuelve el sólido. Una pequeña cantidad de sólido floculento se separa por filtración, y se agrega otro pequeño volumen de nitrometano al filtrado. Luego se concentra el filtrado claro hasta sequedad, a presión reducida, y da un residuo cristalino del complejo de trifluoro de boro y 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol.

Este sólido se disuelve en 30 ml de ácido acético glacial. A la solución resultante se añade a gotas en 30 minutos, agitando, una solución de 7,5 ml de óxido de etileno líquido en 7,5 ml de n-hexano. La temperatura de la mezcla reaccionante se mantiene a unos 32-34 °C. Al final de la adición, se retira el disolvente a presión reducida, y el residuo se disuelve en unos 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extrae con cuatro porciones de 40 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se lavan de nuevo una vez con cloroformo, y se ajustan a pH 4-5 con ácido clorhídrico concentrado; precipita 0,79 g de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol, y se recupera por filtración.

La solución clorofórmica se extrae con cuatro porciones de 40 ml de ácido clorhídrico 2,5n. Los extractos ácidos se reúnen y ajustan a pH 5 con hidróxido sódico 11,7n. Precipita 1-(2-hidroxietil)-

- 22 - 325931



2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol, y se recupera por filtración, se lava y se seca, en cantidad de 1,71 g. p. fus. 159-162 °C.

#### EJEMPLO 10

\*\*\*\*\*

5           Se mezclan 5,17 g de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y  
3,75 g de eterato de etilo y trifluoro de boro, en 50 ml de ácido acé-  
tico glacial. Esta mixtura se agita unos minutos a 25 °C, y luego se  
le añade otra de 14,4 g de óxido de 1,2-butileno en 32 ml de hexano  
en 2½-3 horas, manteniendo entretanto la temperatura a 25-30 °C. Des-  
10       pues se concentra la mezola en reacción, para eliminar el disolvente,  
y el residuo se disuelve en unos 200 ml de cloroformo. Se extracta la  
solución clorofórmica con cuatro porciones de 60 ml de hidróxido de  
amonio 4n. Los extractos amónicos reunidos se acidifican a presión  
reducida a pH 5, con unos 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. El  
15       sólido resultante se recupera por filtración, y se seca.

La solución clorofórmica se extracta con cuatro porciones de  
60 ml de ácido clorhídrico 2,5n, y los extractos ácidos reunidos se  
ajustan a pH 5, a presión reducida, con unos 40 ml de hidróxido sódico  
concentrado. El producto sólido así obtenido se recupera por fil-  
20       tración a temperatura ambiente, se lava, se seca, y da 1-(2-hidroxibutil)-  
-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol sustancialmente puro, p. fus. 111-  
112 °C.

#### EJEMPLO 11

\*\*\*\*\*

25           Repitiendo el procedimiento del ejemplo 10, con 11,6 g de  
óxido de 1,2-propileno en vez de óxido de butileno, y añadiendo el  
óxido en 90 minutos, se obtiene 1-(2-hidroxipropil)-2-(p-fluorofenil)-  
5-nitroimidazol, p. fus. 135-138 °C. Al recrystalizar en etanol acuo-  
so, el p. fus. se eleva a 142-143 °C.

15 325931



EJEMPLO 12

\*\*\*\*\*

Una mezcla de 0,52 g de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol y 0,375 g de eterato de trifluoro de boro en 5 ml de ácido acético glacial, se agita a temperatura ambiente unos minutos, y se le añaden  
5 luego 1,4 ml de óxido de 1,3-trimetileno y 0,6 ml de hexano. El óxido se añade en unos treinta minutos, manteniendo la temperatura a 26-29 °C. La mezcla se concentra seguidamente hasta sequedad, a presión reducida, y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución cloro-  
10 fórmica se extracta con cuatro porciones de 6 ml de hidróxido de amonio 4n, y luego con cuatro porciones de 6 ml de ácido clorhídrico 2,5n. Estos extractos ácidos se reúnen, y se ajustan a pH 5, a presión reducida, con hidróxido sódico concentrado. Se enfría la suspensión, y el sólido retirado por filtración da 1-(3-hidroxiopropil)-2-(p-fluorofenil)-  
15 5-nitroimidazol, p. fus. 97-102 °C. Recristalizando en etanol y agua a 1:2, el p. fus. sube a unos 110-113 °C.

EJEMPLO 13

\*\*\*\*\*

Se obtiene 1- $\sqrt{2}$ -( $\beta$ -hidroxietoxi)-etil-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol del siguiente modo: Se disuelven en 25 ml de cloroformo 512 mg de 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol obtenidos por el procedimiento del ejemplo 2, pero no purificados por cristalización, y se cargan en una columna (23 x 90 mm) de 25 g de sílice gelatinosa suspendidos en éter etílico. La columna se revela con benceno, y despues con éter. La elución con éter da dos bandas de producto. El primero, más rápido, es 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-  
25 5-nitroimidazol sustancialmente puro; la segunda banda, más estrecha, se eluye con acetona. El eluato acetónico se concentra hasta sequedad, y da un residuo oleoso, que se cristaliza. Este producto se recristaliza en un volumen mínimo de acetato de etilo, empleando una  
30 pequeña cantidad de carbón vegetal descolorante. Despues de retirar

3259351



el carbón vegetal, se enfría la solución etilacética durante la noche, y se recupera el producto sólido por filtración. Se lava con acetato de etilo y hexano, se seca, y da 1- $\sqrt{2}$ -( $\beta$ -hidroxietoxi)-etil-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol, p. fus. 107-108 °C. Este producto se  
5 puede purificar más por recristalización en etanol. Muestra actividad antiparasitaria contra la enterohepatitis y la tricoomoniasis.

EJEMPLO 14

=====

Una solución del complejo de tricloruro de aluminio y 2-(o-  
10 nitrofenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,608 g (0,0026 mol) de 2-(o-nitrofenil)-5-nitroimidazol y 0,32 g (0,0024 mol) de tricloruro de aluminio, en 10 ml de dioxano, se conecta a una bureta de gas, y a la solución agitada se añade óxido de etileno durante 24 horas, a  
15 15-25 °C. Terminada la adición de gas, la mezcla en reacción se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso diluido. Esta mixtura se extrae con 75 ml de cloroformo. La solución alcalina se acidifica después, para precipitar el material de partida sin reaccionar. El extracto clorofórmico se evapora hasta sequedad, y da 1-(2-hidroxie-  
20 til)-2-(o-nitrofenil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con esta técnica, pero empleando 2-(m-nitrofenil)-  
4(5)-nitroimidazol, 2-(p-nitrofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(3,5-dini-  
trofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(2,4-dinitrofenil)-4(5)-nitroimidazol,  
y 2-(o-formilfenil)-4(5)-nitroimidazol, en lugar de 2-(o-nitrofenil)-  
25 4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-hidroxietil)-  
2-(m-nitrofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-nitrofenil)-  
5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(3,5-dinitrofenil)-5-nitroimi-  
dazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(2,4-dinitrofenil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-  
hidroxietil)-2-(o-formilfenil)-5-nitroimidazol.



EJEMPLO 15

=====

Una solución del complejo de tetracloruro de titanio y 2-(o-  
cianofenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,556 g (0,0026 mol) de  
2-(o-cianofenil)-5-nitroimidazol y 0,46 g (0,0024 mol) de tetracloru-  
5 ro de titanio, en 10 ml de éter dimetílico de etilenglicol, se conec-  
ta a una bureta de gas, y se añade a la solución agitada óxido de eti-  
leno, durante 24 horas, a 15-25 °C. Terminada la adición de gas, se  
evapora la mezcla reaccionante hasta sequedad en vacío. El residuo se  
diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con hidróxido de sodio acuo-  
10 so diluido. Esta mezcla se extrae con 75 ml de cloroformo. La so-  
lución alcalina se acidifica luego, para precipitar material de parti-  
da sin reaccionar. El extracto cloroformico, evaporado hasta sequedad  
da 1-(2-hidroxietyl)-2-(o-cianofenil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con este procedimiento, pero reemplazando el 2-(o-  
15 cianofenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(m-cianofenil)-4(5)-nitroimidazol,  
2-(p-cianofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-formilaminofenil)-4(5)-nitro-  
imidazol y 2-(o-acetilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los  
correspondientes 1-(2'-hidroxietyl)-2-(m-cianofenil)-5-nitroimidazol,  
1-(2'-hidroxietyl)-2-(p-cianofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietyl)  
20 -2-(p-formilaminofenil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-hidroxietyl)-2-(o-ace-  
tilaminofenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 16

=====

Una solución del complejo de cloruro estánnico y 2-(p-NN-dime-  
25 tilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,770 g (0,0026  
mol) de 2-(p-NN-dimetilsulfonamidofenil)-5-nitroimidazol y 0,64 g  
(0,0024 mol) de cloruro estánnico, en 10 ml de benceno y éter dietil-  
englicoldimetílico, se conecta a una bureta de gas, y a la solución  
agitada se añade durante 24 horas óxido de etileno, a 15-25 °C. Ten-  
30 minada la adición de gas, se evapora la mezcla reaccionante hasta se-

325931<sup>5</sup> ADP



5 quedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso diluido. Esta mezcla se extrae con 75 ml de cloroformo. La solución alcalina se acidifica luego, para precipitar material de partida sin reaccionar. El extracto cloroformico se evapora hasta sequedad, y da 1-(2-hidroxi-etil)-2-(p-NN-dimetilsulfonamidofenil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con 2-(o-sulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-bencensulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-NN-dietilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN-diisopropilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN-disecbutilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN-di-n-pentilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-N-pirrolidinilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, y 2-(p-N-morfolinilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, en lugar de 2-(p-NN-dimetilsulfonamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(o-sulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(m-bencensulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(o-NN-dietilsulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(p-NN-diisopropilsulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(p-NN-disecbutilsulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(p-NN-di-n-pentilsulfonamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(p-N-pirrolidinilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(p-N-morfolinosulfonilfenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 17

=====

25 Una solución del complejo de trióxido de azufre y 2-(p-metiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,611 g (0,0026 mol) de 2-(p-metiltiofenil)-5-nitroimidazol y 0,19 g (0,0024 mol) de trióxido de azufre, en 10 ml de dioxano, se conecta a una bureta de gas, y se añade óxido de etileno a presión a la solución agitada, durante 24 ho-

30

325931



ras a 20-30 °C. Terminada la adición de gas, la mezcla reaccionante se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso diluido. Esta mixtura se extrae con 75 ml de cloroformo. La solución alcalina se acidifica luego, para precipitar material de partida sin reaccionar. El extracto cloroformico se evapora hasta sequedad, y da 1-(2-hidroxi-etil)-2-(p-metil-tiofenil)-5-nitroimidazol.

De acuerdo con este procedimiento, pero reemplazando el 2-(p-metil-tiofenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(m-metil-tiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-etil-tiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-n-propil-tiofenil)-4(5)-nitroimidazol y 2-(p-isopropil-tiofenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(m-metil-tiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(p-etil-tiofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(m-n-propil-tiofenil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-hidroxi-etil)-2-(p-isopropil-tiofenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 18  
=====

Una solución del complejo de trifluoro de boro y 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,544 g (0,0026 mol) de 2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol y 0,30 ml (0,0024 mol) de éterato de trifluoro de boro, en 10 ml de éter etílico-etanol a 1:1, se conecta a una bureta de gas, y se añade óxido de etileno a presión a la solución agitada, durante 24 horas a 20-30 °C. Terminada la adición de gas, la mezcla en reacción se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso diluido. Esta mixtura se extrae con 75 ml de cloroformo. La solución alcalina se acidifica luego, para precipitar material de partida sin reaccionar. El extracto cloroformico se evapora hasta sequedad, y da 1-(2-hidroxi-etil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol, p. fus. 140-160 °C. Este producto se calienta 90 minutos en

325931



un baño de vapor con 4 ml de ácido clorhídrico 2,5n. La solución ácida se neutraliza con una base y precipita 1-(2-hidroxietil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol. El producto se aísla por filtración, y se seca para obtener el buscado.

5

EJEMPLO 19

\*\*\*\*\*

Una solución del complejo de tetracloruro de titanio y 2-(p-propionilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,67 g (0,0026 mol) de 2-(p-propionilaminofenil)-5-nitroimidazol y 0,45 g (0,0024 mol) de tetracloruro de titanio, en 50 ml de acetato de etilo, se conecta a una bureta de gas, y a la solución agitada se añade a presión óxido de etileno durante 24 horas a 20-30 °C. Terminada la adición de gas, la mezcla en reacción se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso diluido. Esta mixtura se extracta con 75 ml de cloroformo. La solución alcalina se acidifica luego, para precipitar material de partida sin reaccionar. El extracto clorofórmico se evapora hasta sequedad, y da 1-(2-hidroxietil)-2-(p-propionilaminofenil)-5-nitroimidazol.

20

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con 2-(m-isopropionilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-secbutirilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-valerilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-n-butiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, y 2-(o-secbutiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, en lugar de 2-(p-propionilaminofenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-isopropionilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-secbutirilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-valerilaminofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-n-butiltiofenil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-secbutiltiofenil)-5-nitroimidazol.

25

325931



EJEMPLO 20

\*\*\*\*\*

Una solución del complejo de cloruro estánico y 2-(*m*-metilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,694 g (0,0026 mol) de 2-(*m*-metilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol y 0,54 g (0,0024 mol) de cloruro estánico, en 10 ml de tetrametilensulfona, se conecta a una bureta de gas, y se añade a la solución agitada etileno a presión durante 24 horas a 20-30 °C. Terminada la adición de gas, la mezcla en reacción se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso diluido. Esta mezcla se extrae con 75 ml de cloroformo. La solución alcalina se acidifica luego para precipitar el material de partida sin reaccionar. El extracto cloroformico se evapora hasta sequedad, para obtener 1-(2-hidroxietil)-2-(*m*-metilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol.

De conformidad con este procedimiento, pero comenzando con 2-(*p*-etilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(*p*-isopropilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(*o-n*-butilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(*p*-secbutilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol y 2-(*o-n*-pentilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol en vez de 2-(*m*-metilsulfonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-hidroxietil)-2-(*p*-etilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(*p*-isopropilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(*o-n*-butilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(*p*-secbutilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-hidroxietil)-2-(*o-n*-pentilsulfonilfenil)-5-nitroimidazol.

25

EJEMPLO 21

\*\*\*\*\*

Una solución del complejo de pentacloruro de antimonio y 2-(*o*-acetilfenil)-4(5)-nitroimidazol obtenido con 0,60 g (0,0026 mol) de 2-(*o*-acetilfenil)-5-nitroimidazol y 0,72 g (0,0024 mol) de pentacloruro de antimonio, en 10 ml de dicloruro de etileno y nitrometano

30



a 1:1, se conecta a una bureta de gas, y a la solución agitada se añade a presión óxido de etileno durante 24 horas a 15-25 °C. Terminada la adición de gas, la mezcla reaccionante se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se diluye con 10 ml de agua, y se alcaliniza con

5 hidróxido sódico acuoso diluido. La mezcla se extrae con 75 ml de cloroformo. La solución alcalina se acidifica luego para precipitar el material de partida sin reaccionar. El extracto cloroformico se evapora hasta sequedad, y da 1-(2-hidroxietil)-2-(o-acetilfenil)-5-nitroimidazol.

10 De conformidad con este procedimiento, pero comenzando con 2-(p-acetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-propionilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-valerilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-benzoilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-carbometoxi)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-carboetoxi)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-carbo-n-propoxi)-4(5)-nitroimidazol,

15 y 2-(o-carboisopropoxi)-4(5)-nitroimidazol, en lugar de 2-(o-acetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-acetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-propionilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-valerilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-benzoilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-carbometoxi)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(m-carboetoxi)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-carbo-n-propoxi)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxietil)-2-(o-carboisopropoxi)-5-nitroimidazol y 1-(2'-hidroxietil)-2-(p-carbo-n-butoxi)-5-nitroimidazol.

25

EJEMPLO 22

=====

Se añaden en 40 minutos 14,5 g (0,25 mol) de 1,3-epoxipropano líquido a una mezcla agitada de 6,50 g (0,025 mol) de 2-(p-NN-dimetilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol y 2,0 g (0,025 mol) de trióxido de azufre en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición

30



de epoxipropano, la temperatura de la mezola reaccionante se mantiene a 25-35 °C. Al final de la misma, se concentra la mixtura a presión reducida hasta sequedad, y se disuelve el residuo en 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extrae con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Se separan los extractos amónicos, se reúnen, y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidifican a pH 5, a presión reducida, con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(p-NN-dimetilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca.

Las soluciones y aguas clorofórmicas se reúnen y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Se reúnen los extractos ácidos, y se ajustan a un pH 5 con 42 ml. de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 1-(3-hidroxi-propil)-2-(p-NN-dimetilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol. Se enfría la mezcla, y el sólido se separa por filtración y se seca.

Siguiendo esta técnica, pero comenzando con 2-(p-carboxiamidofenil)4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN-diisopropilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN-disecbutilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-NN-di-n-pentilcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-N-pirrolidinilcarbonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, y 2-(p-N-morfolinilcarbonilfenil)-4(5)-nitroimidazol, en lugar de 2-(o-NN-diethylcarboxiamidofenil)-4(5)-nitroimidazol se obtienen los correspondientes 1-(3-hidroxi-propil)-2-carboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(3-hidroxi-propil)-2-(p-NN-diisopropilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(3-hidroxi-propil)-2-(p-NN-disecbutilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(3-hidroxi-propil)-2-(p-NN-di-n-pentilcarboxiamidofenil)-5-nitroimidazol, 1-(3-hidroxi-propil)-2-(p-N-pirrolidinilcarbonilfenil)-5-nitroimidazol y 1-(3-hidroxi-propil)-2-(p-N-morfolinilcarbonilfenil)-5-nitroimidazol.

De conformidad con el procedimiento anterior, pero empleando 1,3-epoxibutano en vez de 1,3-epoxipropano, se obtiene el correspondien-



15 32

te 1-(3-hidroxi**butil**)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 23

=====

Se añaden en 40 minutos 21,5 g (0,25 mol) de óxido de 1,2-  
5 pentileno líquido a una mezcla agitada de 5,07 g (0,025 mol) de 2-(m-  
tolilfenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de tri-  
fluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición  
de óxido de etileno, se mantiene la temperatura de la mezcla reaccio-  
nante a 20-35 °C. Al final de la adición, la mezcla se concentra a  
10 presión reducida hasta sequedad, y se disuelve el residuo en 200 ml  
de cloroformo. La solución clorofórmica se extracta con cuatro porcio-  
nes de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se se-  
paran, se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidi-  
fican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado.  
15 Precipita 2-(m-tolilfenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por fil-  
tración y se seca.

Las soluciones y aguas clorofórmicas se reúnen y se extractan  
con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos  
ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico  
20 11,2n. Precipita 1-(2-hidroxi**pentil**)-2-(m-tolilfenil)-5-nitroimidazol;  
la mezcla se enfría, y el sólido se separa por filtración y se seca.

De acuerdo con esta técnica, pero reemplazando el 2-(m-tolil)-  
4(5)-nitroimidazol por 2-(o-tolil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-tolil)-4(5)-  
nitroimidazol, 2-(o-etilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-etilfenil)-4  
25 (5)-nitroimidazol, 2-(o-butilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-butilfenil)-  
4(5)-nitroimidazol, 2-(p-difenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-difenil)-  
4(5)-nitroimidazol, 2-(p-metoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(m-metoxi-  
fenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-metoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-  
etoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-isopropoxifenil)-4(5)-nitroimida-  
30 zol, 2-(o-n-butoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-n-butoxifenil)-4(5)-



nitroimidazol y 2-(p-secbutoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2'-hidroxipentil)-2-(o-tolil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-tolil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(o-etilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-etilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(o-butilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-butilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-difenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(m-difenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(m-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(o-metoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-etoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-isopropoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(o-n-butoxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-n-butoxifenil)-5-nitroimidazol y 1-(2'-hidroxipentil)-2-(p-secbutoxifenil)-5-nitroimidazol.

15

EJEMPLO 24

\*\*\*\*\*

Se añaden en 40 minutos 17,8 g (0,25 mol) de 2,3-epoxipropionamida a una mezcla agitada de 7,07 g (0,025 mol) de 2-(m-cloroacetamidofenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla en reacción se mantiene a 20-35 °C. Al final de la adición, la mezcla se concentra a presión reducida hasta sequedad, y se disuelve el residuo en 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extracta con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(m-cloroacetamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca.

30

Las soluciones y líquidos clorofórmicos se reúnen y se extrao-



tan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 1- $\sqrt{2}$ '-(m-cloroacetamidofenil)-5-nitroimidazol/ $\sqrt{il}$ -3-hidroxi-  
 5 propionamida; la mezcla se enfría, y el sólido se separa por filtración y se seca.

De acuerdo con esta técnica, pero comenzando con 2-(cloropropionamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(trifluoroacetamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(propionamidometilfenil)-4(5)-nitroimidazol y 2-(valeriamidoetiletifenil)-4(5)-nitroimidazol, en lugar de 2-(m-cloroacetamidofenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes  
 10 1- $\sqrt{2}$ '-(cloropropionamidofenil)-5'-nitroimidazol/ $\sqrt{il}$ -3-hidroxi-  
 propionamida, 1- $\sqrt{2}$ '-(trifluoroacetamidofenil)-5'-nitroimidazol/ $\sqrt{il}$ -3-hidroxi-  
 propionamida, 1- $\sqrt{2}$ '-(propionamidometilfenil)-5'-nitroimidazol/ $\sqrt{il}$ -3-hidroxi-  
 15 propionamida y 1- $\sqrt{2}$ '-valeriamidoetilfenil)-5'-nitroimidazol/ $\sqrt{il}$ -3-  
 hidroxipropionamida.

EJEMPLO 25  
 =====

Se añaden en 40 minutos 25,5 g (0,25 mol) de 2,3-epoxipropionato de metilo a una mezcla agitada de 5,85 g (0,025 mol) de 2-(m-carboxifenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla en reacción se mantiene a 20-35 °C. Al final de la adición, la mezcla se concentra a presión reducida hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 200 ml de  
 25 cloroformo. La solución clorofórmica se extracta con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan, se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(m-carboxifenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por  
 30 filtración y se seca.



Las soluciones y lavaduras clorofórmicas se reúnen y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 3-hidroxipropionato de 1- $\sqrt{2}$ '-(m-carboxifenil)-5'-nitroimidazolil-etilo. La mezcla se enfría y el sólido se separa por filtración y se seca.

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con 2-(formilfenil)-4(5)-nitroimidazol ó 2-(cianatofenil)-4(5)-nitroimidazol en vez de 2-(m-carboxifenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 3-hidroxipropionato de 1- $\sqrt{2}$ '-(formilfenil)-5'-nitroimidazolil-etilo y 3-hidroxipropionato de 1- $\sqrt{2}$ '-(cianatofenil)-5'-nitroimidazolil-etilo.

Con la misma técnica, pero empleando 2,3-epoxipropionato de etilo, 2,3-epoxipropionato de propilo, 2,3-epoxipropionato de butilo y 2,3-epoxipropionato de pentilo en lugar de 2,3-epoxipropionato de metilo, y empleando cualquiera de los 4(5)-nitroimidazoles antes mencionados, se obtiene el correspondiente 3-hidroxipropionato de 1- $\sqrt{2}$ '-sustituido-5'-nitroimidazolillevialquilo

EJEMPLO 26

=====

Se añaden en 40 minutos 17,8 g (0,25 mol) de 2,3-epoxipropionamida a una mezcla agitada de 7,03 g (0,025 mol) de 2-(m-tioncarbamoliltiopentil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla en reacción se mantiene a 20-35 °C. Al final de la adición, la mezcla se concentra a presión reducida hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extracta con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan, se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se aci-

325931<sup>5</sup> AB2



difican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(m-tioncarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recoge por filtración y se seca.

Se reúnen las soluciones y lavaduras clorofórmicas, y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 1- $\sqrt{2}$ '-(m-tioncarbamoiltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida. La mezcla se enfría, y el líquido se recoge por filtración y se seca.

10 Con esta técnica, pero reemplazando el 2-(m-tioncarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(tiondimetilcarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tiondietilcarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tiondipropilcarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tionbutilcarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tionpentilcarbamoiltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(propoxitiocarboniltiofenil)-4(5)-nitroimidazol y 2-(metoxitiocarboniltiofenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen las correspondiente 1- $\sqrt{2}$ '-(tiondimetilcarbamoiltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida, 1- $\sqrt{2}$ '-(tiondietilcarbamoiltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida, 1- $\sqrt{2}$ '-(tiondipropilcarbamoiltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida, 1- $\sqrt{2}$ '-(tionbutilcarbamoiltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida, 1- $\sqrt{2}$ '-(tionpentilcarbamoiltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida, 1- $\sqrt{2}$ '-(propoxitiocarboniltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida y 1- $\sqrt{2}$ '-(metoxitiocarboniltiofenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxipropionamida.

EJEMPLO 27

=====

Se añaden en 40 minutos 17,3 g (0,25 mol) de 2,3-epoxipropionitrilo a una mezcla agitada de 7,05 g (0,025 mol) de 2-(p-distoximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de tri-



fluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla reaccionante se mantiene a 20-35 °C. Al final de la adición, la mezcla se concentra a presión reducida hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extrae con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(p-dietoximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recoge por filtración y se seca.

Las soluciones y lavaduras clorofórmicas se reúnen y extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen, y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 1- $\sqrt{2}$ '-(p-dietoximetilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-15 propionitrilo. La mezcla se enfría, y el sólido se separa por filtración y se seca.

De conformidad con el procedimiento anterior, pero reemplazando 2-(p-dietoximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(fenoxicarboniloxi-20 metilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dipropoxibutilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(metoxietilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(butoximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(trifluorometilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(cloro-25 metilfenil)-4(5)-nitroimidazol y 2-(tricloroetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1- $\sqrt{2}$ '-fenoxicarboniloximetilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-25 propionitrilo, 1- $\sqrt{2}$ '-(dipropoxibutilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-30 propionitrilo, 1- $\sqrt{2}$ '-(metoxietilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-30 propionitrilo, 1- $\sqrt{2}$ '-(butoximetilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-30 propionitrilo, 1- $\sqrt{2}$ '-(trifluorometilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-30 propionitrilo, 1- $\sqrt{2}$ '-(clorometilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-30 propionitrilo, y 1- $\sqrt{2}$ '-(tricloroetilfenil)-5'-nitroimidazol/il-3-hidroxi-30 propionitrilo.

325931



EJEMPLO 28

=====

Se añaden en 40 minutos 21,5 g (0,25 mol) de ácido 2-metil-1,2-epoxipropiónico a una mezola agitada de 5,97 g (0,025 mol) de 2-(o-clorometoxifenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de ete-  
5 rato de trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla en reacción se mantiene a 20-35 °C. Al final de la adición, la mezcla se concentra a presión reducida hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extracta con  
10 cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan, se reúnen, y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(o-clorometoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca.

15 Las soluciones y líquidos clorofórmicos se reúnen y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen, y se ajustan a pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita ácido 1- $\sqrt{2}$ '-(o-clorometoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-hidroxi-  
20 propiónico; la mezcla se enfría, y el sólido se separa por filtración y se seca.

De acuerdo con esta técnica, pero sustituyendo 2-(o-clorometoxifenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(bromoetoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(cloropropoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(carbamoilbutoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(carbamoiletoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tioncarbamoiletoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(tioncarbamoilbutoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(butoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, y 2-(propionoxifenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes ácidos 1- $\sqrt{2}$ '-(bromoetoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-  
25 -hidroxipropiónico, 1- $\sqrt{2}$ '-(cloropropoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-hidroxi-  
30 propiónico, 1- $\sqrt{2}$ '-(carbamoilbutoxifenil)-5'-nitroimi-

325931



dazol/il-2-metil-2-hidroxipropiónico, 1- $\sqrt{2}$ '-(carbamoilettoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-hidroxipropiónico, 1- $\sqrt{2}$ '-(tioncarbamoilettoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-hidroxipropiónico, 1- $\sqrt{2}$ '-(tioncarbamoilbutoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-hidroxipropiónico, 1- $\sqrt{2}$ '-(butoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-hidroxipropiónico, y 1- $\sqrt{2}$ '-(propionoxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-metil-2-hidroxipropiónico.

EJEMPLO 29

\*\*\*\*\*

10 Se añaden en 40 minutos 33,5 g (0,25 mol) de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano a una mezcla agitada de 5,68 g (0,025 mol) de 2-(p-propenilfenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla reaccionante se mantiene a 20-35 °C. Al final de la adición, se concentra la mezcla a presión reducida hasta sequedad, y se disuelve el residuo en 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extracta con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan, se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(p-propenilfenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca.

25 Las soluciones y lavaduras clorofórmicas se reúnen y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(p-propenilfenil)-5-nitroimidazol; la mezcla se enfría, y el sólido se separa por filtración y se seca.

30 De acuerdo con esta técnica, pero reemplazando 2-(p-propenilfenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(butenilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-

325931

15 ABR



(pentenilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(cloroetenilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(trifluoroetenilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(fenildiazofenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(furalfenil)-4(5)-nitroimidazol, y 2-(tienilfenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(butenilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(pentenilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(cloroetenilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(trifluoroetenilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(fenildiazofenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(furalfenil)-5-nitroimidazol, y 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(tienilfenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 30

=====

Se añaden en 40 minutos 25,0 g (0,25 mol) de 1-epoxi-3-isopropoxipropano a una mezcla agitada de 6,18 g (0,025 mol) de 2-(tiocianofenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla en reacción se mantiene a 20-35 °C. Al final de la adición, la mezcla se concentra a presión reducida hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 200 ml de cloroformo. Se extracta la solución clorofórmica con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo. Luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(tiocianofenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca.

Las soluciones y lavaduras clorofórmicas se reúnen, y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(p-



tiocianofenil)-5-nitroimidazol. La mezcla se enfría, y el sólido se separa por filtración y se seca.

Por la misma técnica, pero reemplazando el 2-(p-tiocianofenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(tiocarbamoiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dimetilcarbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(diethylcarbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dipropoxycarbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dimetiltioncarbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(diethyltioncarbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, y 2-(dipropoxitioncarbamoiloximetilfenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(tiocarbamoiloxifenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(dimetilcarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(diethylcarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(dipropoxycarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(dimetiltioncarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(diethyltioncarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazol, y 1-(2-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(dipropoxitioncarbamoiloximetilfenil)-5-nitroimidazol.

20

EJEMPLO 31

=====

Se añaden en 40 minutos 18,5 g (0,25 mol) de 2,3-epoxipropanol a una mezcla agitada de 6,5 g (0,025 mol) de 2-(m-metilsulfinilfenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de eterato de trifluoruro de boro y 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla reaccionante se mantiene a 20-35 °C. Terminada la adición, se concentra la mezcla a presión reducida hasta sequedad, y se disuelve el residuo en 200 ml de cloroformo. La solución cloroformica se extrae con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan,

30

32593.1



se reúnen, y se lavan con 100 ml de cloroformo; luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico concentrado. Precipita 2-(m-metilsulfinilfenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca.

5 Las soluciones y líquidos clorofórmicos se reúnen y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita 1-(2,3-dihidroxi-  
propil)-2-(m-metilsulfinilfenil)-5-nitroimidazol. La mezcla se enfría, y el sólido se separa por filtración y se seca.

10 De conformidad con esta técnica, pero sustituyendo el 2-(m-metilsulfinilfenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(etilsulfinilfenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(butilsulfinilfenil)-4(5)-nitroimidazol, y 2-(pentilsulfinilfenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes  
15 1-(2,3-dihidroxi-  
propil)-2-(etilsulfinilfenil)-5-nitroimidazol, 1-(2,3-dihidroxi-  
propil)-2-(butilsulfinilfenil)-5-nitroimidazol, y 1-(2,3-dihidroxi-  
propil)-2-(pentilsulfinilfenil)-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 32

=====

20 Se añaden en 40 minutos 18,0 g (0,25 mol) de aldehído 2,3-epoxipropiónico a una mezcla agitada de 6,92 g (0,025 mol) de 2-(p-dimetilcarbamoiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol y 3,25 ml (0,025 mol) de esterato de trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial. Durante la adición de óxido de etileno, la temperatura de la mezcla reaccionante se mantiene a 20-35 °C. Terminada la adición, se concentra la mezcla a presión reducida hasta sequedad, y se disuelve el residuo en 200 ml de cloroformo. La solución clorofórmica se extrae con cuatro porciones de 50 ml de hidróxido de amonio 4n. Los extractos amónicos se separan, se reúnen y se lavan con 100 ml de cloroformo;  
25 luego se acidifican a presión reducida a pH 5 con ácido clorhídrico  
30



concentrado. Precipita 2-(dimetilcarbamoiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol, que se recupera por filtración y se seca.

Las soluciones y líquidos clorofórmicos se reúnen y se extractan con cuatro porciones de 62 ml de ácido clorhídrico 2,2n. Los extractos ácidos se reúnen y se ajustan a un pH 5 con 42 ml de hidróxido sódico 11,2n. Precipita aldehído 1- $\sqrt{2}$ -(p-dimetilcarbamoiloxifenil)-5-nitroimidazol/il-2-hidroxipropiónico. Se enfría la mezcla, y el sólido se separa por filtración y se seca.

Por el mismo procedimiento, pero sustituyendo el 2-(dimetilcarbamoiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol por 2-(dibutilcarbamoiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol, 2-(dietiltioncarbamoiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol y 2-(dipentiltioncarbamoiloxifenil)-4(5)-nitroimidazol, se obtienen los correspondientes aldehídos 1- $\sqrt{2}$ '-(dibutilcarbamoiloxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-hidroxipropiónico, 1- $\sqrt{2}$ '-(dietiltioncarbamoiloxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-hidroxipropiónico, y 1- $\sqrt{2}$ '-(dipentiltioncarbamoiloxifenil)-5'-nitroimidazol/il-2-hidroxipropiónico.

EJEMPLO 33

=====

Una solución de 2,7 g (0,025 mol) de 2-p-fluorofenil-4(5)-nitroimidazol y 3,75 g (3,3 ml, 0,025 mol) de eterato de etilo y trifluoruro de boro en 50 ml de ácido acético glacial, se agita a 25 °C y se añaden en 40-45 minutos 18,5 g (0,02 mol) de epíclorohidrina, agitando. La temperatura de la mezcla reaccionante se eleva a unos 30 °C. Se concentra la mezcla a presión reducida; se disuelve el residuo en cloroformo, se extrae con hidróxido de amonio acuoso 4n, y se vuelve a lavar una vez con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se reúnen y se lavan con ácido clorhídrico acuoso 2,5n. El extracto ácido se somete a presión reducida para eliminar el cloroformo aún disuelto, y la acidez de la solución se ajusta a un pH 5, añadiendo solución acuosa de hidróxido sódico a 50 %. Se separa 3- $\sqrt{2}$ -



(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-1-cloropropan-2-ol en forma de goma, que puede recristalizarse en alcohol acuoso; p. fus. 128-131 °C.

De acuerdo con este procedimiento, pero empleando como óxido reaccionante epibromohidrina, 2,3-epoxipropanoal, aldehído 2,3-epoxi-  
 5 propiónico, 2,3-epoxipropionato de etilo, 2,3-epoxipropionitrilo, 2,3-epoxipropionamida, ácido 2,3-epoxipropiónico, ácido 2-metil-2-epoxipropiónico, 1,2-epoxi-3-isopropoxipropano y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, en vez de epiclorohidrina, se obtienen los correspondientes 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-1-bromopropan-2-ol, 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-propan-1,2-diol, aldehído 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxipropiónico, 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxipropionato de etilo, 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxipropionitrilo, 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxipropionamida, ácido 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxipropiónico, ácido 3- $\sqrt{2}$ -(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropiónico, 1-(2'-hidroxi-3-isopropoxipropil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol, y 1-(2'-hidroxi-3-fenoxipropil)-2-(p-fluorofenil)-5-nitroimidazol.

Los anteriores ejemplos ilustran con detalle la preparación de ciertos 1-(hidroxialquil)-2-fenil (ó fenilo sustituido)-5-nitroimidazoles específicos, por el procedimiento de hidroxialquilación directa del invento. Otros compuestos cuya síntesis en cantidad ventajosa hace posible este original método, del cual son ejemplos típicos los enumerados en la descripción precedente, se preparan de modo análogo, a partir del epóxido adecuado y el complejo equimolecular de ácido Lewis y nitroimidazol.

Los materiales de partida utilizados en el procedimiento de este invento se obtienen a expensas de benzonitrilo simple ó sustituido, convirtiendo el nitrilo en bencimidato, y haciendo reaccionar este compuesto con aminoacetaldehído-dietilacetal, para producir un



2-fenil (ó fenilo sustituido)-imidazol. Este último se trata luego con ácido nítrico y aldehído acético para formar el 2-fenil (ó fenilo sustituido)-4(5)-nitroimidazol. Este método se expone más adelante para la síntesis de 2-(p-fluorofenil)-4(5)-nitroimidazol, pero es aplicable asimismo para obtener otros materiales de partida :

5 A 1 litro de etanol saturado con cloruro de hidrógeno, se añaden 75 g de p-fluorobenzonitrilo. La solución resultante se deja en reposo durante la noche en un baño de hielo. Luego se evapora el etanol en vacío, y se forma clorhidrato de 4-fluorobencimidato de etilo.

10 A 10 g del iminoéter en 10 ml de etanol se añaden 6,65 g de aminoacetaldehído-dietilacetal en 10 ml de metanol. La solución resultante se deja reposar 24 horas a temperatura ambiente, y se evapora después en vacío. Al residuo oleoso se añade a gotas ácido sulfúrico concentrado (14,5 g), agitando, en un baño de hielo. La mezcla  
15 se calienta despacio a temperatura ambiente, y se enfría sobre hielo e hidróxido sódico concentrado; luego se extrae con cloroformo, y se evapora. Se disuelve el residuo en benceno caliente, se trata con carbón vegetal, y se evapora hasta sequedad. El residuo oleoso se disuelve en acetona, se trata con carbón vegetal, se filtra aún templado  
20 y se evapora hasta reducido volumen. Luego se añade benceno, se evapora, y el residuo, enfriado sobre hielo, da cristales de 2-(4'-fluorofenil)-imidazol, p. fus. 196-198 °C.

Se añaden 6 g de 2-(4'-fluorofenil)-imidazol a 1,7 ml de ácido nítrico concentrado en 75 ml de anhídrido acético, en un baño de  
25 hielo. La mezcla reaccionante se calienta sobre vapor durante treinta minutos, se vierte sobre hielo machacado, y se filtra el sólido resultante. La recristalización en acetona-éter da 2-(4'-fluorofenil)-4-nitroimidazol, p. fus. 224-225 °C.

Alternativamente, los materiales de partida se pueden obtener  
30 mediante reacción de benzaldehído simple ó sustituido con glioxal, pa-

325931  
5 ABR.



ra producir 2-fenil (ó fenilo sustituido)-imidazol, y tratando esta última sustancia con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico fumante. Este método se expone a continuación para preparar 2-(o-nitrofenil)-4(5)-nitroimidazol, y es aplicable a la obtención de otros materiales de partida.

A 250 ml de etanol y 33 ml de glioxal a 30 % se añaden 15,1 g de o-nitrobenzaldehido. La mezcla se agita rápidamente, y se añaden 600 ml de hidróxido de amonio, agitando. La agitación se prolonga 72 horas a temperatura ambiente, y luego se evapora el etanol en vacío. Se extracta la mezcla con dos porciones de 1 litro de cloroformo. Se reúnen los extractos clorofórmicos, y se extractan con tres porciones de 250 ml de ácido clorhídrico 2,5n. Los extractos ácidos se alcalinizan con hidróxido sódico 11,6n, y se extractan despues con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca, se filtra y se evapora hasta sequedad, y da 2-(2'-nitrofenil)-imidazol, p. fus. 191-192 °C.

Se añaden en pequeñas porciones 375 mg de 2-(2'-nitrofenil)-imidazol a 0,1 ml de ácido nítrico (1,5) en 5 ml de ácido sulfúrico fumante a 30 %. La mezcla en reacción se agita 25 minutos en un baño de hielo, y se calienta 20 minutos sobre vapor. Despues de enfriar la mezcla reaccionante, se vierte sobre hielo machacado, y el material cristalino formado se filtra y se lava con agua. La recristalización en acetato de etilo da 2-(2'-nitrofenil)-4-imidazol, p. fus. 242-243°C.

Cualquier variante de la descripción que precede, si concuerda con el presente invento, se considera incluida dentro del alcance de las reivindicaciones.

N O T A  
=====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles, y más concretamente 1 (A-hidroxialquil)-2-aril- o 2-aril sustituido-5-nitroimi-



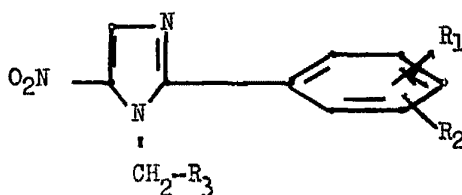
dazoles, el cual comprende la reacción sucesiva de un 2-aril- o 2-aril-sustituido-4(5)-nitroimidazol con un ácido Lewis y un compuesto elegido del grupo que componen 1,A-epoxilevialcanos y 1,A-epoxilevialcanos sustituidos, en que A es 2 ó 3.

5                    2. - Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se emplean cantidades sustancialmente equimoleculares de 2-aril-4(5)-nitroimidazol y de ácido Lewis.

10                    3. - Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el complejo equimolecular de ácido Lewis y 2-aril-4(5)-nitroimidazol se aísla primero y se trata luego con el epóxido.

15                    4. - Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el epóxido es 1,2-epoxietano, 1,2-epoxipropano, 1,2-epoxibutano, 1,3-epoxipropano, 1,3-epoxibutano, 1,2-epoxipentano, epiclorohidrina, epibromohidrina, 2,3-epoxipropanol, aldehído 2,3-epoxipropiónico, 2,3-epoxipropionato de etilo, 2,3-epoxipropionitrilo, 2,3-epoxipropionamida, ácido 2,3-epoxipropiónico, ácido 2-metil-1,2-epoxipropiónico, 1,2-epoxi-3-isopropoxipropano, y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano.

20                    5. - Procedimiento según la reivindicación 1, para preparar un 1(A-hidroalquil)-2-aril-5-nitroimidazol de la siguiente fórmula de estructura :



25                    donde R<sub>3</sub> es hidroxilevialquilo, hidroxilevialcoxialquilo ó hidroxilevialquilo sustituido con grupos hidroxí, halo, carboxi, levialcoxi, aldehído, ciano, carboxiamidolevialquilarboxi ó fenoxi; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se eligen del grupo constituido por hidrógeno, halo, nitro, tienilo, furilo, cianato, ciano, tiociano, carboxi, levialquenoilo, levialcanoilo,

30

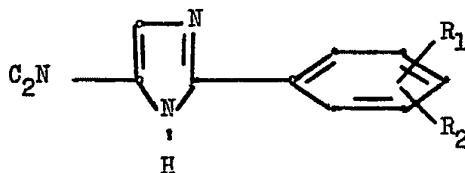
325931

- 48 -

15



mononucleoaril-levialcanoilo, mononucleoaril-levialquenoilo, carboal-  
 coxi, halolevialquenilo, fenildiazo, levialquilsulfinilo, levialquil-  
 sulfonilo, heterociclocarbonilo, formilo, heterociclosulfonilo; levial-  
 quilo y levialquilo cuando los sustitutos son grupos levialcanoilamino,  
 5 hidroxil, fenoxicarbonilo, dilevialcoxi, levialcoxi, dilevialquilcar-  
 bamoiloxi, dilevialquiltioncarbamoiloxi, halo; levialcoxi y levialcoxi  
 cuando los sustitutos con grupos halo, carbamoilo y tiocarbamoilo; ami-  
 no sustituido cuando los sustitutos son halolevialcanoilo, dilevialquil-  
 carbamoil-levialquilo, levialcanoilo, mononucleoaril-levialcanoilo; tio  
 10 sustituido cuando los sustitutos son levialquilo, dilevialquiltioncar-  
 bamoiloxi, levialquiltioncarbamoiloxi, tioncarbamoiloxi, levialcoxitiocarbo-  
 nilo; sulfonamido y sulfonamido sustituido cuando los sustitutos son  
 levialquilo, mononucleoarilo, mononucleoaril-levialquilo; carboxiamido  
 y carboxiamido sustituido cuando los sustitutos son levialquilo, mono-  
 15 nucleoarilo y mononucleoaril-levialquilo; carbamoiloxi y carbamoiloxi  
 sustituido cuando los sustitutos son dilevialquilo; y dilevialquiltio-  
 carbamoiloxi; donde los términos levialquilo, levialquenilo, levialco-  
 xilo, levialcanoilo y levialquenoilo representan grupos con 1 a 5 áto-  
 mos de carbono; cuyo procedimiento comprende la reacción de un compues-  
 20 to de estructura



25 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antedicho, con un ácido Lewis, se-  
 guido de un compuesto elegido del grupo que componen 1,2-epoxietano,  
 1,2-epoxipropano, 1,2-epoxibutano, 1,3-epoxipropano, 1,3-epoxibutano,  
 1,2-epoxipentano, epiclorohidrina, epibromohidrina, 2,3-epoxipropanol,  
 aldehído 2,3-epoxipropiónico, 2,3-epoxipropionato de etilo, 2,3-epoxi-  
 30 propionitrilo, 2,3-epoxipropionamida, ácido 2,3-epoxipropiónico, ácido

15 ABR 1966



2-metil-1,2-epoxipropiónico, 1,2-epoxi-3-isopropoxipropano, y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano.

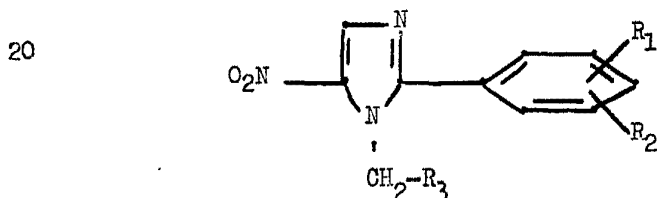
6. - Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el ácido Lewis es trifluoruro de boro, trióxido de azufre, cloruro estánico, tetracloruro de titanio, tricloruro de aluminio y pentacloruro de antimonio.

7. - Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción se desarrolla en un disolvente aprótico.

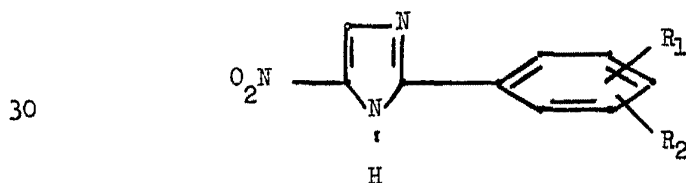
8. - Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente es éter etílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietilenglicoldimetílico, éter etilenglicoldimetílico, acetato de etilo, nitrometano, benceno, dicloruro de etileno ó tetrametilensulfona.

9. - Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el ácido Lewis es trifluoruro de boro, trióxido de azufre, cloruro estánico ó tetracloruro de titanio, y la reacción se desarrolla en un ácido levialifático.

10. - Procedimiento según la reivindicación 5, para preparar un compuesto de fórmula



donde  $R_1$  es hidrógeno;  $R_2$  es p-fluoro, m-fluoro, p-ciano, m-ciano, p-carboxiamido, m-carboxiamido, p-nitro, m-nitro, o-nitro, p-cloro, m-cloro, hidrógeno, p-trifluorometilo; y  $R_2$  es hidroxilevialquilo, hidroxietoximetileno ó hidroxilevialquilo halo-sustituido; el cual comprende la reacción de un compuesto de



325931

- 50 -

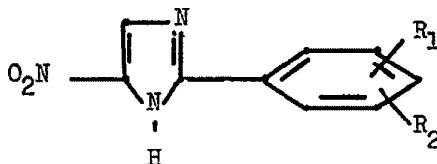
15 ABR.



con un ácido Lewis elegido del grupo que componen trifluoruro de boro, trióxido de azufre, cloruro estánnico, tetracloruro de titanio, tri-  
cloruro de aluminio y pentacloruro de antimonio, seguido de un epóxi-  
do elegido del grupo que forman 1,2-epoxietano, 1,2-epoxipropano, 1,2-  
5 epoxibutano, 1,3-epoxipropano y epiclorohidrina.

11. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles, y más con-  
cretamente para preparar un complejo equimolecular de un ácido Lewis  
y un compuesto de fórmula

10



donde  $R_1$  y  $R_2$  se eligen del grupo formado por hidrógeno, halo, nitro,  
15 tienilo, furilo, cianato, ciano, tiociano, carboxi, levialquenoilo,  
levialcanoilo, mononucleoaril-levialquenoilo, mononucleoaril-levialca-  
noilo, carboalcoxi, halolevialquenoilo, fenildiazó, levialquilsulfini-  
lo, levialquilsulfonilo, heterociclocarbonilo, formilo y heterociclo-  
sulfonilo; levialquilo y levialquilo sustituido cuando los sustitutos  
20 son levialquenoilamino, hidroxilo, fenoxicarbonilo, dilevialcoxilo,  
levialcoxilo, dilevialquiltioncarbamoilo, dilevialquiltioncarbamoilo  
y halo; levialcoxi y levialcoxi sustituido cuando los sustitutos son  
halo, carbamoilo y tiocarbamoilo; amino sustituido cuando los susti-  
tutos son halolevialcanoilo, dilevialquiltioncarbamoilo-levialquilo, levial-  
25 canoilo y mononucleoaril-levialcanoilo; tio sustituido cuando los sus-  
titutos son levialquilo, dilevialquiltioncarbamoilo, levialquiltion-  
carbamoilo, tioncarbamoilo y levialcoxitiocarbonilo; sulfonamido y  
sulfonamido sustituido cuando los sustitutos son levialquilo, mononu-  
cleoarilo y mononucleoaril-levialquilo; carboxiamido y carboxiamido  
30 sustituido cuando los sustitutos son levialquilo, mononucleoarilo y

325931 - 51 -

15 ABR



mononucleoaril-levialquilo; carbamoiloxi y carbamoiloxi sustituido  
cuando los sustitutos son dilevialquilo; y dilevialquiltio carbamoilo-  
loxi; donde los términos levialquilo, levialquenoilo, levialcooxi, le-  
vialcanoilo y levialquenoilo representan grupos con 1-5 átomos de  
5 carbono; el cual comprende poner en contacto íntimo un ácido Lewis y  
un compuesto de la fórmula de estructura citada anteriormente.

12. - Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el  
ácido Lewis es trifluoruro de boro, trióxido de azufre, tetracloruro  
de estaño, tetracloruro de titanio, tricloruro de aluminio y penta-  
10 cloruro de antimonio.

13. - Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la  
reacción se desarrolla en un disolvente aprótico.

14. - Procedimiento según la reivindicación 12, donde el di-  
solvente es éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter etilen-  
15 glicoldimetílico, acetato de etilo, nitrometano, benceno, dicloruro  
de etileno ó tetrametilensulfona.

15. - Procedimiento según la reivindicación 11, donde el áci-  
do Lewis es trifluoruro de boro, trióxido de azufre, tetracloruro de  
estaño ó tetracloruro de titanio, y la reacción se desarrolla en un  
20 ácido levialifático.

16. - Procedimiento para preparar nitroimidazoles.

Esta memoria consta de cincuenta y una páginas, escritas por  
una sola cara.

BARCELONA,

P. A.

15 ABR 1966