



RAN 4410/40-1

341.604

341604

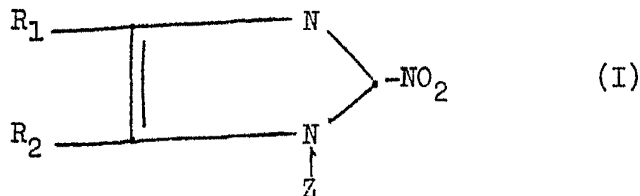
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
IMIDAZOL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de
imidazol de la fórmula I



10.

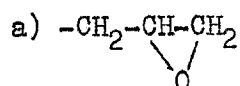
donde R_1 y R_2 son cada uno, independientemente, hi-
drógeno o alquilo inferior; Z es el grupo e) que
se expone a continuación y es Z_1 cuando uno, a
lo menos, de los símbolos R_1 y R_2 es al
quilo inferior y es Z_2 cuando R_1 y R_2 vson ambos

POOR
QUALITY

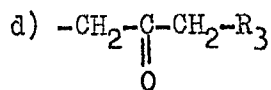
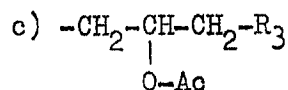
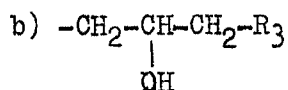


341604

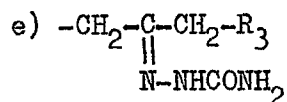
hidrógeno; Z_1 es uno de los grupos siguientes:



5.



10.



15.

en los que R_3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcóxido inferior, alquinoxido inferior, alquinoxido inferior, halo-alcóxido inferior, poli-halo-alcóxido inferior, halo-alquinoxido inferior, fenóxido o fenóxido en el que uno o más de los hidrógenos ha sido reemplazado por halógeno, alquilo inferior o alcóxido inferior; y "Ac" representa alcanoilo inferior, benzoilo o benzoilo

20.

en el que uno o más de los hidrógenos ha sido

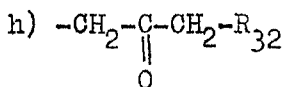
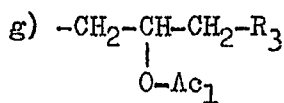
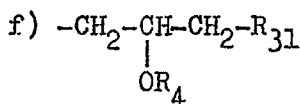


341604

reemplazado por halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior;

mientras Z_2 es uno de los grupos siguientes:

5.



10.

donde R_3 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes; R_4 es hidrógeno o alcancilo inferior; R_{31} es alquenciloxilo inferior, alquenciloxilo inferior, halo-alcóxilo inferior, polihalo-alcóxilo inferior, halo-alquenciloxilo inferior, fenoxilo o fenoxilo en el que uno o más de los

15.

hidrógenos han sido reemplazados por halógeno, por alquilo inferior o por alcoxilo inferior; R_{32} tiene el mismo significado que R_3 , salvo el dehidrógeno; y Ac_1 es benzoilo o benzoiló/en el que uno o más de los hidrógenos han sido reemplazados por halógeno, por alquilo inferior o por alcoxilo inferior,

20.

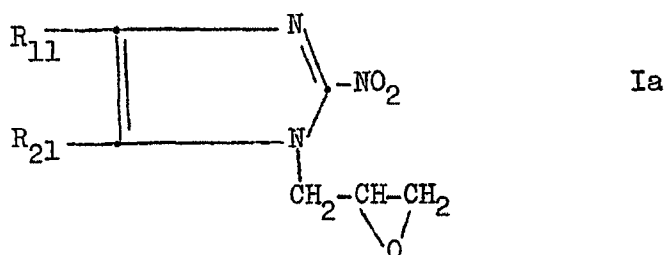
y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I anterior.

En uno de sus aspectos específicos, el invento se re-

341604



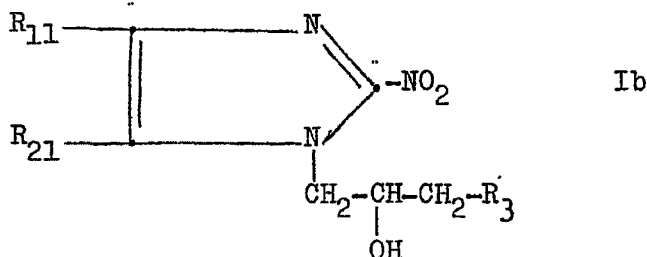
fiere a los derivados epóxidos de la fórmula general Ia



donde R_{11} y R_{21} son hidrógeno o alquilo inferior y uno por lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior,

10. y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto específico, el invento se refiere a los derivados de imidazol de la fórmula general Ib



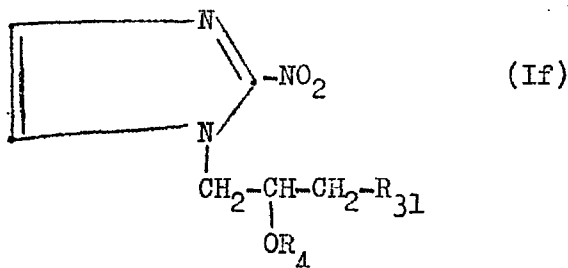
20. donde R_3 , R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los



341604

símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior,
y a sus sales aceptables farmacéuticamente, como por ejemplo
el 1-(4,5-dimetil-2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol
y el 1-(4,5-dimetil-2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanol.

5. En otro aspecto específico, el invento se refiere
a los derivados de imidazol de la fórmula general If

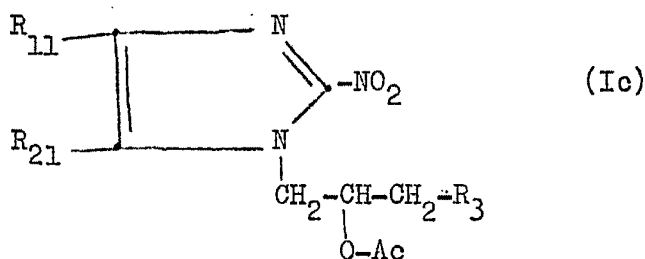


15. donde R_4 y R_{31} tienen la misma definición
que se ha expuesto antes,
y a sus sales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo
el 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2-cloroxoxi)-2-propanol, el
1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-fenoxi-2-propanol o el 1-(2-nitro-
20. -1-imidazolil)-3-(2,4-diclorofenoxi)-2-propanol.

En otro aspecto específico, el invento se refiere
a los derivados de imidazol de la fórmula general Ic

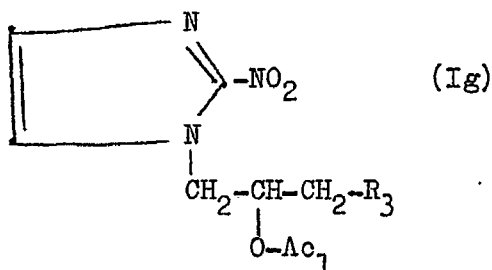


= 6 = **341604**



donde Ac, R₃, R₁₁ y R₂₁ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los símbolos R₁₁ y R₂₁ es alquilo inferior, y a sus sales aceptables farmacéuticamente.

10. En otro aspecto específico, el invento se refiere a los derivados de imidazol de la fórmula general Ig



donde R₃ y Ac₁ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

20. y a sus sales farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo el anisato de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol o

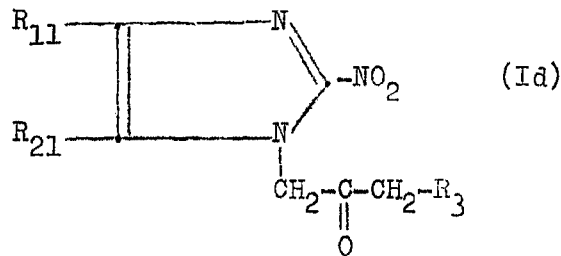


341604

el anisato de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanol.

En otro aspecto específico, el invento se refiere a los derivados de imidazol de la fórmula general Id

5.

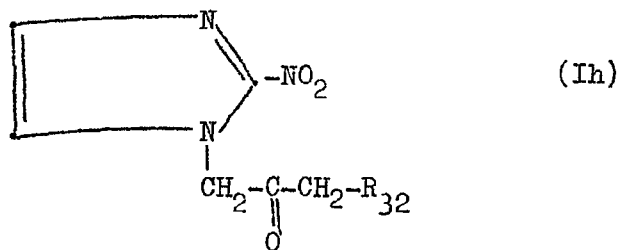


10.

donde R_3 , R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior, y a sus sales aceptables farmacéuticamente.

15.

En otro aspecto específico todavía, el invento se refiere a los derivados de imidazol de la fórmula general Ih



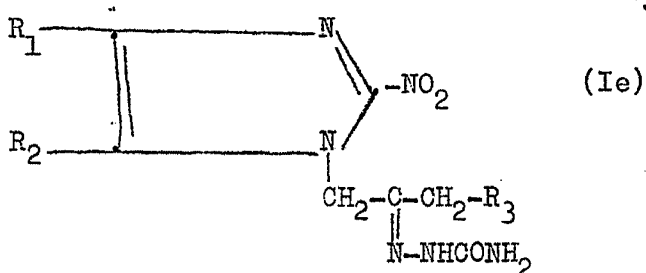


341604

donde R_{32} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

y a sus sales aceptables farmacéuticamente, como por ejemplo la 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanona o la 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanona.

En otro aspecto específico más, el invento se refiere a los derivados de imidazol de la fórmula general Ie.



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

y a sus sales aceptables farmacéuticamente, como por ejemplo la semicarbazona de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanona.

Del modo que se usan en toda esta descripción, las expresiones "halo", "halogeno" y similares denotan todos los cuatro halógenos, o sea el bromo, el cloro, el yodo y el fluor. La expresión "alquilo inferior" denota hidrocarburos alifáticos saturados que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, por ejemplo metilo,

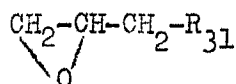


341604

- etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, etc. La expresión "alcoxilo inferior" denota grupos en los que la porción alquílica inferior tiene el mismo sentido que se ha expuesto antes. La expresión "alqueniloxilo inferior" denota un grupo etéreo de hidrocarburo alifático insaturado, que contiene de preferencia tan sólo un enlace doble, tal como viniloxilo, aliloxilo, 1,2-buteniloxilo, 2,3-buteniloxilo, etc. La expresión "alquiniloxilo inferior" denota grupos etereos de hidrocarburo alifático insaturado, que contienen por lo menos un enlace triple, tales como etiniloxilo, propiniloxilo, butiniloxilo, etc. La expresión "acilo" denota el radical ácido de un ácido orgánico, de preferencia un ácido alcanoico inferior, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, etc., o ácido benzoico o un derivado del ácido benzoico como el ácido halo-benzoico, el ácido p-metoxi-benzoico, etc.

El invento atañe también a procedimientos para la preparación de los nuevos derivados imidazólicos de la fórmula general I que se ha definido antes, procedimientos que comprenden:

- (1) hacer reaccionar 2-nitroimidazol con un óxido de 1,2-propileno de la fórmula general IIa



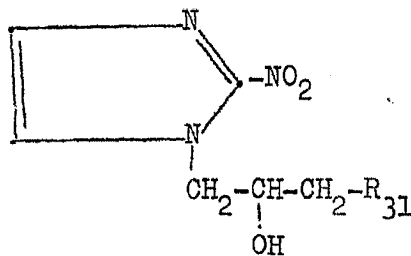
(IIa)



341604

donde R_{31} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes, para formar un alcohol de la fórmula general If-1

5.



(If-1)

10.

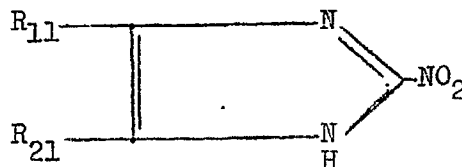
donde R_{31} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

y, si se desea, tratar con un agente de alcanoilación inferior el alcohol así obtenido, para formar un éster del mismo con ácido alcanoico inferior, o bien

15.

(2) hacer reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula general III

20.



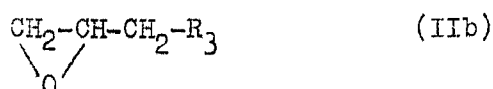
(III)



341604

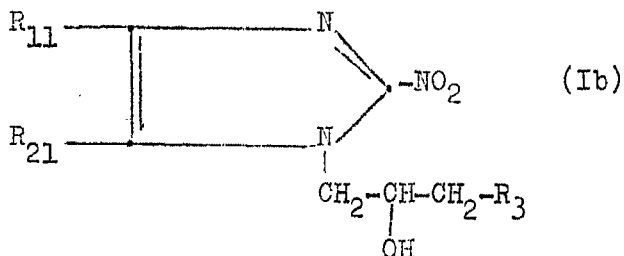
donde R_{11} y R_{21} son hidrógeno o alquilo inferior y uno por lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior, con un óxido de 1,2-propileno de la fórmula general IIb

5.



donde R_3 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes, para formar un alcohol de la fórmula general Ib

10.

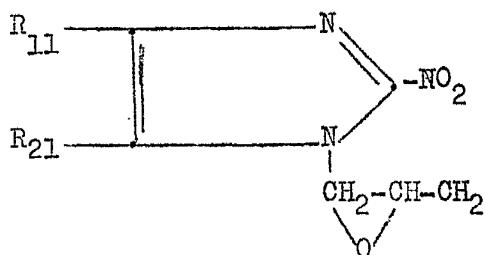


15.

donde R_3 , R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior, tratar con una base, si se desea, el derivado 3-halo así obtenido, para formar un compuesto de la fórmula general Ia

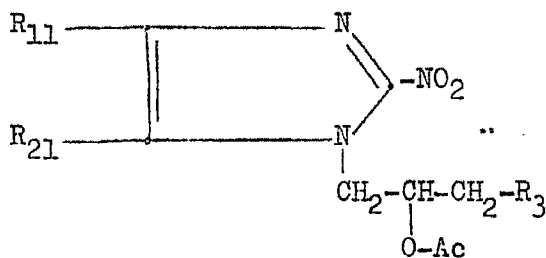


341604



10.

i
o, si se desea, acilar el alcohol de la fórmula general Ib
con un agente de alcanoilación o de benzoilación, para
formar un éster de la fórmula general Ic

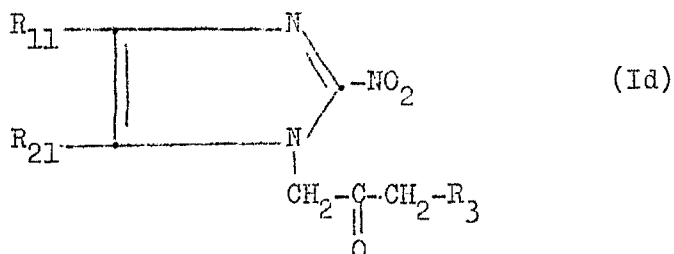


donde R_3 , R_{11} , R_{21} y Ac tienen el mismo significado
que se ha expuesto antes y uno por lo menos de los
símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior,

o, si se desea, hacer reaccionar el alcohol de la fórmula
general Ib con una solución de cromato, para formar una cetona
de la fórmula general Id



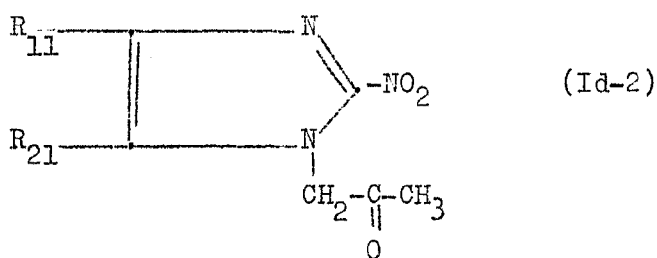
341604



donde R_3 , R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior;

o bien

10. (3) hacer reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula general III anterior con una haloacetona, para formar una cetona de la fórmula general Id-2



donde R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior;

20.

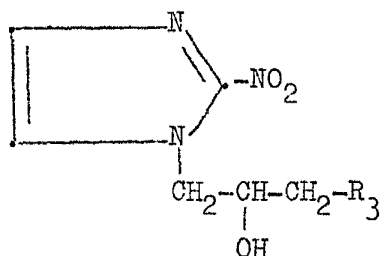


341604

o bien

(4) esterificar un alcohol de la fórmula general Ib-I

5.

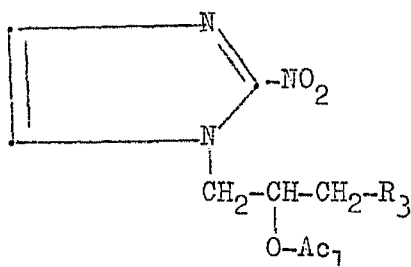


(Ib-1)

donde R₃ tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

10. para formar un éster de la fórmula general Ig

15.



(Ig)

donde R₃ y Ac₁ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

20. por acilación del alcohol de la fórmula general Ib-1 con un



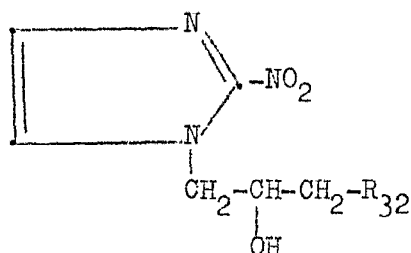
341604

agente acilante;

o bien

(5) hacer reaccionar un alcohol de la fórmula general Ih-1

5.



(Ih-1)

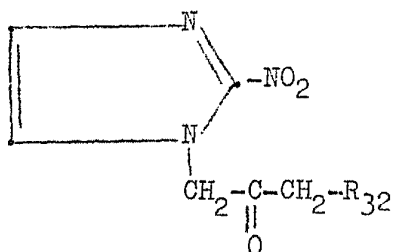
10.

donde R₃₂ tiene el mismo significado que se

ha expuesto antes,

con una solución de cromato, para formar una cetona de la fórmula general Ih

15.



(Ih)

20.

donde R₃₂ tiene el mismo significado que se ha



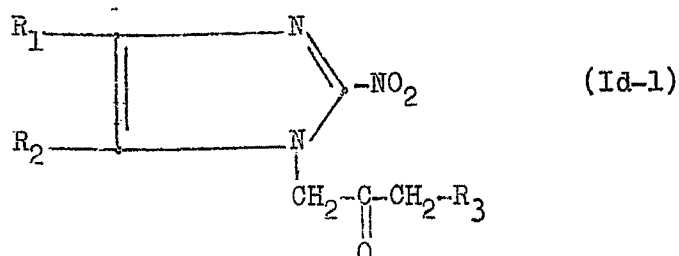
341604

expuesto antes;

o bien

(5) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general Id-1

5.

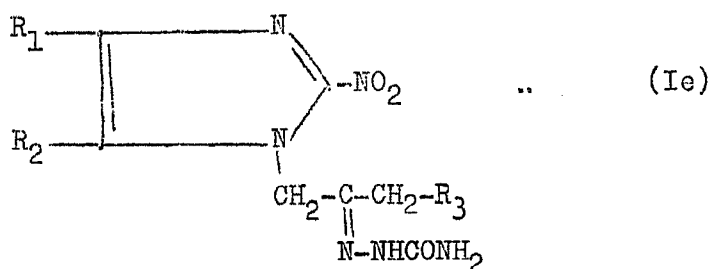


10.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

con semicarbácida c con una sal de ésta, para formar una semicarbazona de la fórmula general Ie

15.



20.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

Como ejemplos de derivados oxiránicos de las fórmulas generales IIa y IIb anteriores aptos para usar en la reac-



ción con el material de partida 2-nitroimidazólico, cabe señalar los siguientes:

- el 1,2-epoxi-3-halo-propano,
- el 1,2-epoxi-3-hidroxi-propano,
5. los 1,2-epoxi-3-alcoxi inferior-propanos (por ejemplo, el 1,2-epoxi-3-metoxi-propano, el 1,2-epoxi-3-etoxi-propano y el 1,2-epoxi-3-propoxi-propano),
- los 1,2-epoxi-3-alquenciloxilo inferior-propanos (por ejemplo, el 1,2-epoxi-3-viniloxi-propano, el 1,2-
10. -epoxi-3-aliloxi-propano y el 1,2-epoxi-3-butenil-propano),
- los 1,2-epoxi-3-(halogen-alcoxi inferior)-propanos (por ejemplo, el 1,2-epoxi-3-clorometoxi-propano, el 1,2-epoxi-3-(beta-cloroetoxi)-propano, el 1,2-epoxi-
15. -3-trifluorometoxi-propano, el 1,2-epoxi-3-(beta, beta, beta-trifluoroetoxi)-propano y el 1,2-epoxi-3-(alfa-cloro-beta-cloroetoxi)-propano),
- los 1,2-epoxi-3-(halogen-alquenciloxi inferior)-propanos (por ejemplo, el 1,2-epoxi-3-(3-yodo-2-propiniloxi)-propano),
20. el 1,2-epoxi-3-fenoxi-propano,
- el 1,2-epoxi-3-(halo-fenoxi)-propano,
- el 1,2-epoxi-3-(alquifenoxilo inferior)-propano,
- el 1,2-epoxi-3-(alcoxifenoxilo inferior)-propano
25. y análogos.



341604

- La reacción con los derivados de oxirano IIa y IIb para formar alcoholes de las fórmulas generales If-1 y Ib, respectivamente, puede efectuarse adecuadamente a temperatura elevada, preferentemente a temperatura del orden de unos 50°C a unos 150°C y preferentemente en presencia de un agente neutralizador de ácido, como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico), un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato sódico o potásico), o una amina (como el amoníaco), o, si se desea, en ausencia de agente neutralizador de ácido. El oxirano puede servir de disolvente, o bien puede emplearse como tal un alcohol como el etanol. También puede usarse como disolvente el agua.
- Los epóxidos de la fórmula Ia pueden prepararse tratando un derivado 3-halo correspondiente (es decir, un compuesto de la fórmula Ib en el que R₃ es halógeno) con una base (por ejemplo, hidróxido sódico).
- Los ésteros de las fórmulas Ic y Ig, lo mismo que los ésteros de los alcoholes If-I, pueden prepararse tratando el correspondiente alcohol de las fórmulas Ib, Ib-1 o If-1, respectivamente, con cualquiera de los agentes de acilación convencionales, tales como ácido alcanoico inferior, ácido benzoico, ácido benzoico sustituido, ácido bencensulfónico, ácido p-toluenesulfónico y sus derivados formadores de ésteros, como los correspondientes anhídridos o haluros de ácido (por
5.
10.
15.
20.
25.



341604

ejemplo, cloruros de ácido).

5. Los compuestos de la fórmula Id-2 pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula III con una haloacetona (por ejemplo, cloroacetona) en presencia de un alcóxido inferior de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico o etóxido potásico), preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo).

10. Los compuestos de la fórmula Ih pueden prepararse por reacción de un alcohol de la fórmula Ih-1 en un disolvente cetónico, como la cetona en presencia de una solución de cromato. La reacción se efectúa preferentemente alrededor de la temperatura ambiente, aunque pueden emplearse también temperaturas más altas o más bajas, por ejemplo temperaturas del orden de 0° a 100°C aproximadamente.

20. Los compuestos de la fórmula Ie se preparan a partir de compuestos de la fórmula Id-1 por reacción con semicarbámina o con una sal de ella apropiada, en presencia de un acetato de metal alcalino (por ejemplo, trihidrato de acetato sódico). La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol etanol), y de preferencia se lleva a cabo a temperatura elevada, entre más o menos la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

25. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido con ácidos aceptables farmacéuticamente son

341604



- útiles como agentes antimicrobianos. Resultan particularmente útiles contra las bacterias, los hongos, los fermentos patógenos y los protozos, por ejemplo contra la Trichomonas vaginalis, Trichomonas foetus, Histomonas meleagridis,
5. Endamoeba histolytica, los Trypanosomas (por ejemplo, T. cruzi, T. rhodesiense, T. congolense, etc.) y por lo tanto pueden usarse como germicidas, agentes antiprotozoarias (por ejemplo, trichomonacidas, histomonacidas, tripanosomacidas, etc.) y agentes para el tratamiento de las infecciones por fermentos
10. patógenos.

- Los alcoholes de las fórmulas Ib y If-1 tienen aptitud particularmente buena para el tratamiento de las infecciones protozoarias, por ejemplo la tricomoniasis y la histomoniasis; y aquellos en los que R_3 y R_{31} , respectivamente, son
15. hidrógeno, hidroxilo, halo (por ejemplo, cloro, bromo, fluor o yodo), alcóxilo (en especial metóxilo) y haloalcóxilo, constituyen un grupo preferido.

- Para el uso en el tratamiento de las enfermedades infecciosas tales como la tricomoniasis, la tripanosomiasis,
20. la histomoniasis, etc. los compuestos de este invento pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica. Se los puede formular en formas de dosificación farmacéutica convencionales, mezclados con materiales de vehículo inertes, orgánicos o inorgánicos, que sean aptos para aplicación
25. enteral, parenteral o tópica, como por ejemplo agua, gelati-



341604

- na, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceite vegetal, goma arábiga, polialquilenglicoles, vaselina, etc., u otros excipientes convencionales. Se los puede preparar en forma de pastillas, grageas, supositorios, cápsulas,
5. pomadas o cremas. o en forma líquida, como soluciones, suspensiones y emulsiones. Pueden contener otros aditivos, tales como agentes de preservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores, o se los
10. puede formular con otros materiales de utilidad terapéutica. Las dosis orales típicas de los nuevos compuestos de este invento y de sus sales abarcan desde unos 10 hasta unos 100 mg por kg de peso corporal, aunque pueden usarse también dosis más altas o mas bajas ajustadas a los requerimientos
15. individuales y de la especie.

- Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de este invento, o sea los compuestos de la fórmula I, se preparan por reacción con ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos, como el ácido oxálico, el ácido
20. acético, el ácido láctico y el ácido tartárico. Las sales de adición de ácido no aceptables farmacéuticamente pueden ser convertidas en sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente por neutralización seguida por reacción con un
25. ácido farmacéuticamente aceptable apropiado.



341604

Los nuevos productos de este invento y su empleo se comprenderá más plenamente con los ejemplos que siguen. Estos ejemplos tienen por fin ilustrar el invento y no deben entenderse en sentido limitado.

5. EJEMPLO 1

Se sometieron a reflujo, durante 10 minutos, 5 gramos de 4,5-dimetil-2-nitroimidazol, 0,50 g de carbonato potásico anhidro y 30 cc de epoclorohidrina. Se filtro la solución caliente y se lavó el sólido insoluble con tres porciones de 5 cc de etanol hirviente. Se evaporó la solución en vacío, hasta sequedad, y se recrystalizó el sólido en etanol, lo que dio cristales fundentes a 162-163,5°. Recrystalizando éstos en 90 cc de acetato de etilo, se obtuvo 1-(4,5-dimetil-2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol, en forma de cristales, de punto de fusión 165,5-166,5°. $n_{D}^{20} = 1,485$, $n_{D}^{25} = 1,480$, $n_{D}^{30} = 1,475$, $n_{D}^{35} = 1,470$, $n_{D}^{40} = 1,465$, $n_{D}^{45} = 1,460$, $n_{D}^{50} = 1,455$, $n_{D}^{55} = 1,450$, $n_{D}^{60} = 1,445$, $n_{D}^{65} = 1,440$, $n_{D}^{70} = 1,435$, $n_{D}^{75} = 1,430$, $n_{D}^{80} = 1,425$, $n_{D}^{85} = 1,420$, $n_{D}^{90} = 1,415$, $n_{D}^{95} = 1,410$, $n_{D}^{100} = 1,405$, $n_{D}^{105} = 1,400$, $n_{D}^{110} = 1,395$, $n_{D}^{115} = 1,390$, $n_{D}^{120} = 1,385$, $n_{D}^{125} = 1,380$, $n_{D}^{130} = 1,375$, $n_{D}^{135} = 1,370$, $n_{D}^{140} = 1,365$, $n_{D}^{145} = 1,360$, $n_{D}^{150} = 1,355$, $n_{D}^{155} = 1,350$, $n_{D}^{160} = 1,345$, $n_{D}^{165} = 1,340$, $n_{D}^{170} = 1,335$, $n_{D}^{175} = 1,330$, $n_{D}^{180} = 1,325$, $n_{D}^{185} = 1,320$, $n_{D}^{190} = 1,315$, $n_{D}^{195} = 1,310$, $n_{D}^{200} = 1,305$, $n_{D}^{205} = 1,300$, $n_{D}^{210} = 1,295$, $n_{D}^{215} = 1,290$, $n_{D}^{220} = 1,285$, $n_{D}^{225} = 1,280$, $n_{D}^{230} = 1,275$, $n_{D}^{235} = 1,270$, $n_{D}^{240} = 1,265$, $n_{D}^{245} = 1,260$, $n_{D}^{250} = 1,255$, $n_{D}^{255} = 1,250$, $n_{D}^{260} = 1,245$, $n_{D}^{265} = 1,240$, $n_{D}^{270} = 1,235$, $n_{D}^{275} = 1,230$, $n_{D}^{280} = 1,225$, $n_{D}^{285} = 1,220$, $n_{D}^{290} = 1,215$, $n_{D}^{295} = 1,210$, $n_{D}^{300} = 1,205$, $n_{D}^{305} = 1,200$, $n_{D}^{310} = 1,195$, $n_{D}^{315} = 1,190$, $n_{D}^{320} = 1,185$, $n_{D}^{325} = 1,180$, $n_{D}^{330} = 1,175$, $n_{D}^{335} = 1,170$, $n_{D}^{340} = 1,165$, $n_{D}^{345} = 1,160$, $n_{D}^{350} = 1,155$, $n_{D}^{355} = 1,150$, $n_{D}^{360} = 1,145$, $n_{D}^{365} = 1,140$, $n_{D}^{370} = 1,135$, $n_{D}^{375} = 1,130$, $n_{D}^{380} = 1,125$, $n_{D}^{385} = 1,120$, $n_{D}^{390} = 1,115$, $n_{D}^{395} = 1,110$, $n_{D}^{400} = 1,105$, $n_{D}^{405} = 1,100$, $n_{D}^{410} = 1,095$, $n_{D}^{415} = 1,090$, $n_{D}^{420} = 1,085$, $n_{D}^{425} = 1,080$, $n_{D}^{430} = 1,075$, $n_{D}^{435} = 1,070$, $n_{D}^{440} = 1,065$, $n_{D}^{445} = 1,060$, $n_{D}^{450} = 1,055$, $n_{D}^{455} = 1,050$, $n_{D}^{460} = 1,045$, $n_{D}^{465} = 1,040$, $n_{D}^{470} = 1,035$, $n_{D}^{475} = 1,030$, $n_{D}^{480} = 1,025$, $n_{D}^{485} = 1,020$, $n_{D}^{490} = 1,015$, $n_{D}^{495} = 1,010$, $n_{D}^{500} = 1,005$, $n_{D}^{505} = 1,000$, $n_{D}^{510} = 0,995$, $n_{D}^{515} = 0,990$, $n_{D}^{520} = 0,985$, $n_{D}^{525} = 0,980$, $n_{D}^{530} = 0,975$, $n_{D}^{535} = 0,970$, $n_{D}^{540} = 0,965$, $n_{D}^{545} = 0,960$, $n_{D}^{550} = 0,955$, $n_{D}^{555} = 0,950$, $n_{D}^{560} = 0,945$, $n_{D}^{565} = 0,940$, $n_{D}^{570} = 0,935$, $n_{D}^{575} = 0,930$, $n_{D}^{580} = 0,925$, $n_{D}^{585} = 0,920$, $n_{D}^{590} = 0,915$, $n_{D}^{595} = 0,910$, $n_{D}^{600} = 0,905$, $n_{D}^{605} = 0,900$, $n_{D}^{610} = 0,895$, $n_{D}^{615} = 0,890$, $n_{D}^{620} = 0,885$, $n_{D}^{625} = 0,880$, $n_{D}^{630} = 0,875$, $n_{D}^{635} = 0,870$, $n_{D}^{640} = 0,865$, $n_{D}^{645} = 0,860$, $n_{D}^{650} = 0,855$, $n_{D}^{655} = 0,850$, $n_{D}^{660} = 0,845$, $n_{D}^{665} = 0,840$, $n_{D}^{670} = 0,835$, $n_{D}^{675} = 0,830$, $n_{D}^{680} = 0,825$, $n_{D}^{685} = 0,820$, $n_{D}^{690} = 0,815$, $n_{D}^{695} = 0,810$, $n_{D}^{700} = 0,805$, $n_{D}^{705} = 0,800$, $n_{D}^{710} = 0,795$, $n_{D}^{715} = 0,790$, $n_{D}^{720} = 0,785$, $n_{D}^{725} = 0,780$, $n_{D}^{730} = 0,775$, $n_{D}^{735} = 0,770$, $n_{D}^{740} = 0,765$, $n_{D}^{745} = 0,760$, $n_{D}^{750} = 0,755$, $n_{D}^{755} = 0,750$, $n_{D}^{760} = 0,745$, $n_{D}^{765} = 0,740$, $n_{D}^{770} = 0,735$, $n_{D}^{775} = 0,730$, $n_{D}^{780} = 0,725$, $n_{D}^{785} = 0,720$, $n_{D}^{790} = 0,715$, $n_{D}^{795} = 0,710$, $n_{D}^{800} = 0,705$, $n_{D}^{805} = 0,700$, $n_{D}^{810} = 0,695$, $n_{D}^{815} = 0,690$, $n_{D}^{820} = 0,685$, $n_{D}^{825} = 0,680$, $n_{D}^{830} = 0,675$, $n_{D}^{835} = 0,670$, $n_{D}^{840} = 0,665$, $n_{D}^{845} = 0,660$, $n_{D}^{850} = 0,655$, $n_{D}^{855} = 0,650$, $n_{D}^{860} = 0,645$, $n_{D}^{865} = 0,640$, $n_{D}^{870} = 0,635$, $n_{D}^{875} = 0,630$, $n_{D}^{880} = 0,625$, $n_{D}^{885} = 0,620$, $n_{D}^{890} = 0,615$, $n_{D}^{895} = 0,610$, $n_{D}^{900} = 0,605$, $n_{D}^{905} = 0,600$, $n_{D}^{910} = 0,595$, $n_{D}^{915} = 0,590$, $n_{D}^{920} = 0,585$, $n_{D}^{925} = 0,580$, $n_{D}^{930} = 0,575$, $n_{D}^{935} = 0,570$, $n_{D}^{940} = 0,565$, $n_{D}^{945} = 0,560$, $n_{D}^{950} = 0,555$, $n_{D}^{955} = 0,550$, $n_{D}^{960} = 0,545$, $n_{D}^{965} = 0,540$, $n_{D}^{970} = 0,535$, $n_{D}^{975} = 0,530$, $n_{D}^{980} = 0,525$, $n_{D}^{985} = 0,520$, $n_{D}^{990} = 0,515$, $n_{D}^{995} = 0,510$, $n_{D}^{1000} = 0,505$, $n_{D}^{1005} = 0,500$, $n_{D}^{1010} = 0,495$, $n_{D}^{1015} = 0,490$, $n_{D}^{1020} = 0,485$, $n_{D}^{1025} = 0,480$, $n_{D}^{1030} = 0,475$, $n_{D}^{1035} = 0,470$, $n_{D}^{1040} = 0,465$, $n_{D}^{1045} = 0,460$, $n_{D}^{1050} = 0,455$, $n_{D}^{1055} = 0,450$, $n_{D}^{1060} = 0,445$, $n_{D}^{1065} = 0,440$, $n_{D}^{1070} = 0,435$, $n_{D}^{1075} = 0,430$, $n_{D}^{1080} = 0,425$, $n_{D}^{1085} = 0,420$, $n_{D}^{1090} = 0,415$, $n_{D}^{1095} = 0,410$, $n_{D}^{1100} = 0,405$, $n_{D}^{1105} = 0,400$, $n_{D}^{1110} = 0,395$, $n_{D}^{1115} = 0,390$, $n_{D}^{1120} = 0,385$, $n_{D}^{1125} = 0,380$, $n_{D}^{1130} = 0,375$, $n_{D}^{1135} = 0,370$, $n_{D}^{1140} = 0,365$, $n_{D}^{1145} = 0,360$, $n_{D}^{1150} = 0,355$, $n_{D}^{1155} = 0,350$, $n_{D}^{1160} = 0,345$, $n_{D}^{1165} = 0,340$, $n_{D}^{1170} = 0,335$, $n_{D}^{1175} = 0,330$, $n_{D}^{1180} = 0,325$, $n_{D}^{1185} = 0,320$, $n_{D}^{1190} = 0,315$, $n_{D}^{1195} = 0,310$, $n_{D}^{1200} = 0,305$, $n_{D}^{1205} = 0,300$, $n_{D}^{1210} = 0,295$, $n_{D}^{1215} = 0,290$, $n_{D}^{1220} = 0,285$, $n_{D}^{1225} = 0,280$, $n_{D}^{1230} = 0,275$, $n_{D}^{1235} = 0,270$, $n_{D}^{1240} = 0,265$, $n_{D}^{1245} = 0,260$, $n_{D}^{1250} = 0,255$, $n_{D}^{1255} = 0,250$, $n_{D}^{1260} = 0,245$, $n_{D}^{1265} = 0,240$, $n_{D}^{1270} = 0,235$, $n_{D}^{1275} = 0,230$, $n_{D}^{1280} = 0,225$, $n_{D}^{1285} = 0,220$, $n_{D}^{1290} = 0,215$, $n_{D}^{1295} = 0,210$, $n_{D}^{1300} = 0,205$, $n_{D}^{1305} = 0,200$, $n_{D}^{1310} = 0,195$, $n_{D}^{1315} = 0,190$, $n_{D}^{1320} = 0,185$, $n_{D}^{1325} = 0,180$, $n_{D}^{1330} = 0,175$, $n_{D}^{1335} = 0,170$, $n_{D}^{1340} = 0,165$, $n_{D}^{1345} = 0,160$, $n_{D}^{1350} = 0,155$, $n_{D}^{1355} = 0,150$, $n_{D}^{1360} = 0,145$, $n_{D}^{1365} = 0,140$, $n_{D}^{1370} = 0,135$, $n_{D}^{1375} = 0,130$, $n_{D}^{1380} = 0,125$, $n_{D}^{1385} = 0,120$, $n_{D}^{1390} = 0,115$, $n_{D}^{1395} = 0,110$, $n_{D}^{1400} = 0,105$, $n_{D}^{1405} = 0,100$, $n_{D}^{1410} = 0,095$, $n_{D}^{1415} = 0,090$, $n_{D}^{1420} = 0,085$, $n_{D}^{1425} = 0,080$, $n_{D}^{1430} = 0,075$, $n_{D}^{1435} = 0,070$, $n_{D}^{1440} = 0,065$, $n_{D}^{1445} = 0,060$, $n_{D}^{1450} = 0,055$, $n_{D}^{1455} = 0,050$, $n_{D}^{1460} = 0,045$, $n_{D}^{1465} = 0,040$, $n_{D}^{1470} = 0,035$, $n_{D}^{1475} = 0,030$, $n_{D}^{1480} = 0,025$, $n_{D}^{1485} = 0,020$, $n_{D}^{1490} = 0,015$, $n_{D}^{1495} = 0,010$, $n_{D}^{1500} = 0,005$, $n_{D}^{1505} = 0,000$, $n_{D}^{1510} = -0,005$, $n_{D}^{1515} = -0,010$, $n_{D}^{1520} = -0,015$, $n_{D}^{1525} = -0,020$, $n_{D}^{1530} = -0,025$, $n_{D}^{1535} = -0,030$, $n_{D}^{1540} = -0,035$, $n_{D}^{1545} = -0,040$, $n_{D}^{1550} = -0,045$, $n_{D}^{1555} = -0,050$, $n_{D}^{1560} = -0,055$, $n_{D}^{1565} = -0,060$, $n_{D}^{1570} = -0,065$, $n_{D}^{1575} = -0,070$, $n_{D}^{1580} = -0,075$, $n_{D}^{1585} = -0,080$, $n_{D}^{1590} = -0,085$, $n_{D}^{1595} = -0,090$, $n_{D}^{1600} = -0,095$, $n_{D}^{1605} = -0,100$, $n_{D}^{1610} = -0,105$, $n_{D}^{1615} = -0,110$, $n_{D}^{1620} = -0,115$, $n_{D}^{1625} = -0,120$, $n_{D}^{1630} = -0,125$, $n_{D}^{1635} = -0,130$, $n_{D}^{1640} = -0,135$, $n_{D}^{1645} = -0,140$, $n_{D}^{1650} = -0,145$, $n_{D}^{1655} = -0,150$, $n_{D}^{1660} = -0,155$, $n_{D}^{1665} = -0,160$, $n_{D}^{1670} = -0,165$, $n_{D}^{1675} = -0,170$, $n_{D}^{1680} = -0,175$, $n_{D}^{1685} = -0,180$, $n_{D}^{1690} = -0,185$, $n_{D}^{1695} = -0,190$, $n_{D}^{1700} = -0,195$, $n_{D}^{1705} = -0,200$, $n_{D}^{1710} = -0,205$, $n_{D}^{1715} = -0,210$, $n_{D}^{1720} = -0,215$, $n_{D}^{1725} = -0,220$, $n_{D}^{1730} = -0,225$, $n_{D}^{1735} = -0,230$, $n_{D}^{1740} = -0,235$, $n_{D}^{1745} = -0,240$, $n_{D}^{1750} = -0,245$, $n_{D}^{1755} = -0,250$, $n_{D}^{1760} = -0,255$, $n_{D}^{1765} = -0,260$, $n_{D}^{1770} = -0,265$, $n_{D}^{1775} = -0,270$, $n_{D}^{1780} = -0,275$, $n_{D}^{1785} = -0,280$, $n_{D}^{1790} = -0,285$, $n_{D}^{1795} = -0,290$, $n_{D}^{1800} = -0,295$, $n_{D}^{1805} = -0,300$, $n_{D}^{1810} = -0,305$, $n_{D}^{1815} = -0,310$, $n_{D}^{1820} = -0,315$, $n_{D}^{1825} = -0,320$, $n_{D}^{1830} = -0,325$, $n_{D}^{1835} = -0,330$, $n_{D}^{1840} = -0,335$, $n_{D}^{1845} = -0,340$, $n_{D}^{1850} = -0,345$, $n_{D}^{1855} = -0,350$, $n_{D}^{1860} = -0,355$, $n_{D}^{1865} = -0,360$, $n_{D}^{1870} = -0,365$, $n_{D}^{1875} = -0,370$, $n_{D}^{1880} = -0,375$, $n_{D}^{1885} = -0,380$, $n_{D}^{1890} = -0,385$, $n_{D}^{1895} = -0,390$, $n_{D}^{1900} = -0,395$, $n_{D}^{1905} = -0,400$, $n_{D}^{1910} = -0,405$, $n_{D}^{1915} = -0,410$, $n_{D}^{1920} = -0,415$, $n_{D}^{1925} = -0,420$, $n_{D}^{1930} = -0,425$, $n_{D}^{1935} = -0,430$, $n_{D}^{1940} = -0,435$, $n_{D}^{1945} = -0,440$, $n_{D}^{1950} = -0,445$, $n_{D}^{1955} = -0,450$, $n_{D}^{1960} = -0,455$, $n_{D}^{1965} = -0,460$, $n_{D}^{1970} = -0,465$, $n_{D}^{1975} = -0,470$, $n_{D}^{1980} = -0,475$, $n_{D}^{1985} = -0,480$, $n_{D}^{1990} = -0,485$, $n_{D}^{1995} = -0,490$, $n_{D}^{2000} = -0,495$, $n_{D}^{2005} = -0,500$, $n_{D}^{2010} = -0,505$, $n_{D}^{2015} = -0,510$, $n_{D}^{2020} = -0,515$, $n_{D}^{2025} = -0,520$, $n_{D}^{2030} = -0,525$, $n_{D}^{2035} = -0,530$, $n_{D}^{2040} = -0,535$, $n_{D}^{2045} = -0,540$, $n_{D}^{2050} = -0,545$, $n_{D}^{2055} = -0,550$, $n_{D}^{2060} = -0,555$, $n_{D}^{2065} = -0,560$, $n_{D}^{2070} = -0,565$, $n_{D}^{2075} = -0,570$, $n_{D}^{2080} = -0,575$, $n_{D}^{2085} = -0,580$, $n_{D}^{2090} = -0,585$, $n_{D}^{2095} = -0,590$, $n_{D}^{2100} = -0,595$, $n_{D}^{2105} = -0,600$, $n_{D}^{2110} = -0,605$, $n_{D}^{2115} = -0,610$, $n_{D}^{2120} = -0,615$, $n_{D}^{2125} = -0,620$, $n_{D}^{2130} = -0,625$, $n_{D}^{2135} = -0,630$, $n_{D}^{2140} = -0,635$, $n_{D}^{2145} = -0,640$, $n_{D}^{2150} = -0,645$, $n_{D}^{2155} = -0,650$, $n_{D}^{2160} = -0,655$, $n_{D}^{2165} = -0,660$, $n_{D}^{2170} = -0,665$, $n_{D}^{2175} = -0,670$, $n_{D}^{2180} = -0,675$, $n_{D}^{2185} = -0,680$, $n_{D}^{2190} = -0,685$, $n_{D}^{2195} = -0,690$, $n_{D}^{2200} = -0,695$, $n_{D}^{2205} = -0,700$, $n_{D}^{2210} = -0,705$, $n_{D}^{2215} = -0,710$, $n_{D}^{2220} = -0,715$, $n_{D}^{2225} = -0,720$, $n_{D}^{2230} = -0,725$, $n_{D}^{2235} = -0,730$, $n_{D}^{2240} = -0,735$, $n_{D}^{2245} = -0,740$, $n_{D}^{2250} = -0,745$, $n_{D}^{2255} = -0,750$, $n_{D}^{2260} = -0,755$, $n_{D}^{2265} = -0,760$, $n_{D}^{2270} = -0,765$, $n_{D}^{2275} = -0,770$, $n_{D}^{2280} = -0,775$, $n_{D}^{2285} = -0,780$, $n_{D}^{2290} = -0,785$, $n_{D}^{2295} = -0,790$, $n_{D}^{2300} = -0,795$, $n_{D}^{2305} = -0,800$, $n_{D}^{2310} = -0,805$, $n_{D}^{2315} = -0,810$, $n_{D}^{2320} = -0,815$, $n_{D}^{2325} = -0,820$, $n_{D}^{2330} = -0,825$, $n_{D}^{2335} = -0,830$, $n_{D}^{2340} = -0,835$, $n_{D}^{2345} = -0,840$, $n_{D}^{2350} = -0,845$, $n_{D}^{2355} = -0,850$, $n_{D}^{2360} = -0,855$, $n_{D}^{2365} = -0,860$, $n_{D}^{2370} = -0,865$, $n_{D}^{2375} = -0,870$, $n_{D}^{2380} = -0,875$, $n_{D}^{2385} = -0,880$, $n_{D}^{2390} = -0,885$, $n_{D}^{2395} = -0,890$, $n_{D}^{2400} = -0,895$, $n_{D}^{2405} = -0,900$, $n_{D}^{2410} = -0,905$, $n_{D}^{2415} = -0,910$, $n_{D}^{2420} = -0,915$, $n_{D}^{2425} = -0,920$, $n_{D}^{2430} = -0,925$, $n_{D}^{2435} = -0,930$, $n_{D}^{2440} = -0,935$, $n_{D}^{2445} = -0,940$, $n_{D}^{2450} = -0,945$, $n_{D}^{2455} = -0,950$, $n_{D}^{2460} = -0,955$, $n_{D}^{2465} = -0,960$, $n_{D}^{2470} = -0,965$, $n_{D}^{2475} = -0,970$, $n_{D}^{2480} = -0,975$, $n_{D}^{2485} = -0,980$, $n_{D}^{2490} = -0,985$, $n_{D}^{2495} = -0,990$, $n_{D}^{2500} = -0,995$, $n_{D}^{2505} = -1,000$, $n_{D}^{2510} = -1,005$, $n_{D}^{2515} = -1,010$, $n_{D}^{2520} = -1,015$, $n_{D}^{2525} = -1,020$, $n_{D}^{2530} = -1,025$, $n_{D}^{2535} = -1,030$, $n_{D}^{2540} = -1,035$, $n_{D}^{2545} = -1,040$, $n_{D}^{2550} = -1,045$, $n_{D}^{2555} = -1,050$, $n_{D}^{2560} = -1,055$, $n_{D}^{2565} = -1,060$, $n_{D}^{2570} = -1,065$, $n_{D}^{2575} = -1,070$, $n_{D}^{2580} = -1,075$, $n_{D}^{2585} = -1,080$, $n_{D}^{2590} = -1,085$, $n_{D}^{2595} = -1,090$, $n_{D}^{2600} = -1,095$, $n_{D}^{2605} = -1,100$, $n_{D}^{2610} = -1,105$, $n_{D}^{2615} = -1,110$, $n_{D}^{2620} = -1,115$, $n_{D}^{2625} = -1,120$, $n_{D}^{2630} = -1,125$, $n_{D}^{2635} = -1,130$, $n_{D}^{2640} = -1,135$, $n_{D}^{2645} = -1,140$, $n_{D}^{2650} = -1,145$, $n_{D}^{2655} = -1,150$, $n_{D}^{2660} = -1,155$, $n_{D}^{2665} = -1,160$, $n_{D}^{2670} = -1,165$, $n_{D}^{2675} = -1,170$, $n_{D}^{2680} = -1,175$, $n_{D}^{2685} = -1,180$, $n_{D}^{2690} = -1,185$, $n_{D}^{2695} = -1,190$, $n_{D}^{2700} = -1,195$, $n_{D}^{2705} = -1,200$, $n_{D}^{2710} = -1,205$, $n_{D}^{2715} = -1,210$, $n_{D}^{2720} = -1,215$, $n_{D}^{2725} = -1,220$, $n_{D}^{2730} = -1,225$, $n_{D}^{2735} = -1,230$, $n_{D}^{2740} = -1,235$, $n_{D}^{2745} = -1,240$, $n_{D}^{2750} = -1,245$, $n_{D}^{2755} = -1,250$, $n_{D}^{2760} = -1,255$, $n_{D}^{2765} = -1,260$, <



341604

filtró la solución caliente. Con la refriheración, se formaron cristales de punto de fusión 119,5-120,5°. Recristalizando éstos en 10 cc de etanol, se obtuvo 1-(4,5-dimetil-2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanol en cristales, de punto de fusión 120-121°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0,1\text{-n}} = 371$ milimicras, $\epsilon = 12,000$.

EJEMPLO 3

Se sometió a reflujo y agitación una mezcla de 50,0 g de 2-nitroimidazol sublimado, 5,00 g de carbonato potásico anhidro, 420 cc de etanol absoluto y 101 cc de 1,2-epoxi-3-(2-cloroetoxi)-propano. Al cabo de 50 minutos la solución apareció límpida y, después de 20 a 30 minutos más de reflujo, se filtró la solución en caliente. Los cristales que se formaron se separaron por filtración, se lavaron con 75 cc de etanol absoluto, se secaron y se recristalizaron en 700 cc de etanol absoluto hirviente (25 g de carbón), lo que dió cristales finos, casi incoloros, de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2-cloroetoxi)-2-propanol, de punto de fusión 95,5-96,5°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 314$ milimicras. $\epsilon = 7200$.

20.



341604

EJEMPLO 4

Se sometió a reflujo y agitación una mezcla de 5,07 g de 2-nitroimidazol sublimado, 0,51 g de carbonato potásico anhidro, 10,0 cc de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano y 50 cc de etanol absoluto. Al cabo de 1 hora y 20 minutos de reflujo, la solución apareció límpida, salvo por el K_2CO_3 . Después de 15 minutos más de reflujo, se filtró la solución y se refrigeró el filtrado. Se recogió el sólido formado, se lavó con 2 x 10 cc de etanol absoluto y se secó. Recristalizando el producto en 100 cc de etanol absoluto hirviendo (carbón), se obtuvo 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-fenoxi-2-propanol, en forma de cristales de punto de fusión $142,5-143,5^\circ$ $n_{D}^{EtOH} = 269$, $n_{max} = 276$ y 314 milimicras, $\epsilon = 3600, 3900$ y 7200.

EJEMPLO 5

Una mezcla de 10,0 g de 2-nitroimidazol sublimado, 100 cc de etanol absoluto, 1,00 g de K_2CO_3 anhidro y 26,2 cc de 1,2-epoxi-3-(2,4-diclorofenoxi)-propano se sometió a reflujo y agitación hasta que el espectro ultravioleta de la mezcla reaccional en NaOH 0,1-n mostró un máximo en 328 milimicras y no mostró ningún signo de inflexión alrededor de las 370 milimicras. Se filtró la mezcla caliente, se lavó el sólido insoluble, con etanol caliente y se lesecó. El filtrado se refrigeró para obtener producto adicional. Recristalizando el



341604

producto total en 700 cc de etanol absoluto hirviendo (carbón), se obtuvo 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2,4-diclorofenoxy)-2-propanol, en forma de cristales de punto de fusión 160-162°.

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}} = 292 \text{ y } 313 \text{ milimicras, } \epsilon = 7700 \text{ y } 8000.$

5. EJEMPLO 6

Se sometió a reflujo y agitación una mezcla de 10,0 g de 2-nitroimidazol sublimado, 100 cc de etanol absoluto, 26,6 cc de 1,2-epoxi-3-(2-clorofenoxy)-propano y 100 g de K_2CO_3 anhidro, hasta que la solución se volvió límpida, salvo por el K_2CO_3 , lo que ocurrió a los 45 minutos, y luego por 15 minutos más. Se filtró la mezcla reaccional caliente y, refrigerando el filtrado durante la noche, se obtuvo un producto de color claro. Cristalizando este producto en 300 cc de etanol hirviendo (carbón), se obtuvo 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2-clorofenoxy)-2-propanol, en forma de cristales, de punto de fusión 130-132°. $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}} = 281 \text{ y } 313 \text{ milimicras, } \epsilon = 4600 \text{ y } 6300.$

EJEMPLO 7

Una mezcla de 10,0 g de 2-nitroimidazol sublimado, 1,00 g de K_2CO_3 anhidro, 100 cc de etanol absoluto y 21,5 cc de 1,2-epoxi-3-aliloxipropano se sometió a reflujo y agitación



341604

durante $1\frac{1}{2}$ horas, con lo que se obtuvo 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-aliloxi-2-propanol en forma de cristales, de punto de fusión 57,5-58,5°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 318$ milimicras, $\Sigma = 5500$.

EJEMPLO 8

5. A una solución de 1,00 g de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-aliloxi-2-propanol en 100 cc de CHCl_3 se añadió una solución de 0,30 cc de bromo en 5,5 cc de CHCl_3 , a gotas, a la temperatura ambiente y agitando, por tanto tiempo como el bromo se decoloró rápidamente. Se necesitaron alrededor de 4,5 cc de bromo: Luego se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos, se filtró la solución empañada y se dejó evaporar el filtrado en una cubeta plana. Con la elaboración final se obtuvieron cristales escamosos incoloros de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2,3-dibromopropoxi)-2-propanol, de punto de fusión 71-73°.
- 10.
15. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 317$ milimicras, $\Sigma = 8200$.

EJEMPLO 9

20. Una mezcla de 10,00 g de 2-nitro-imidazol sublimado, 1,10 g de K_2CO_3 anhidro, 100 cc de etanol absoluto y 23,0 cc de 1,2-epoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-propano se agitó magnéticamente y se mantuvo en reflujo durante 1.1/3 horas, con lo que se obtuvo 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-



341604

-propanol, en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 95-96,5°. $d_{iPrOH}^{max} = 315$ milimicras, $E = 7500$.

EJEMPLO 10

5. A una solución enfriada de 15,0 g de hidróxido sódico en 150 cc de agua destilada, se añadieron 50,8 g de alcohol 3-yodopropargílico y 28,0 cc de epíclorohidrina y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se separaron las fases y se calentó en vacío (0,3 mm, baño a 60°) la capa orgánica inferior, para eliminar el agua y la epíclorohidrina. El producto así obtenido, 1,2-epoxi-3-(3-yodo-2-propiniloxi)-propano, se secó y se utilizó sin más purificación.

10. Se sometió a reflujo y agitación durante una hora una mezcla de 7,01 g de 2-nitroimidazol sublimado, 0,69 g de carbonato potásico anhidro, 48,6 g de 1,2-epoxi-3-(3-yodo-2-propiniloxi)-propano y 100 cc de etanol absoluto. Se obtuvo así 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(3-yodo-2-propiniloxi)-2-propanol, en forma de cristales, de punto de fusión 103-104°. $d_{iPrOH}^{max} = 315$ milimicras, $E = 7200$.

20.



341604

EJEMPLO 11

- Se disolvió en 60 cc de piridina anhidra cloruro de anisoilo (3,0 g) y se enfrió la solución hasta 5°. Luego se añadieron 3,0 g de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol. Se dejó reposar la solución en un baño de hielo durante 2 horas y luego se sejó que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la solución en vacío hasta obtener un aceite, se sacudió éste a fondo con una mezcla de acetato de etilo y de carbonato sódico acuoso saturado, se separó la capa orgánica y se la extrajo consecutivamente con solución saturada de Na₂CO₃, con ácido clorhídrico 1-n y con agua destilada. Se secó sobre sulfato magnésico anhidro la capa de acetato de etilo y se la concentró en vacío hasta un aceite. Se disolvió éste en 10-15 cc de benceno y, con el reposo, se formaron cristales de punto de fusión 97,5-101°. Cristalizando éstos dos veces más en etanol absoluto, se obtuvo anisato de 1-(2-nitro-1-imidazolil-3-cloro-2-propanol, en forma de cristales, de punto de fusión 106-107,5°. λ EtOH = 258 y 312 milimicras, ϵ = max
5. -propanol. Se dejó reposar la solución en un baño de hielo durante 2 horas y luego se sejó que se calentara hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la solución en vacío hasta obtener un aceite, se sacudió éste a fondo con una mezcla de acetato de etilo y de carbonato sódico acuoso saturado, se separó la capa orgánica y se la extrajo consecutivamente con solución saturada de Na₂CO₃, con ácido clorhídrico 1-n y con agua destilada. Se secó sobre sulfato magnésico anhidro la capa de acetato de etilo y se la concentró en vacío hasta un aceite. Se disolvió éste en 10-15 cc de benceno y, con el reposo, se formaron cristales de punto de fusión 97,5-101°. Cristalizando éstos dos veces más en etanol absoluto, se obtuvo anisato de 1-(2-nitro-1-imidazolil-3-cloro-2-propanol, en forma de cristales, de punto de fusión 106-107,5°. λ EtOH = 258 y 312 milimicras, ϵ = max
10. saturado, se separó la capa orgánica y se la extrajo consecutivamente con solución saturada de Na₂CO₃, con ácido clorhídrico 1-n y con agua destilada. Se secó sobre sulfato magnésico anhidro la capa de acetato de etilo y se la concentró en vacío hasta un aceite. Se disolvió éste en 10-15 cc de benceno y, con el reposo, se formaron cristales de punto de fusión 97,5-101°. Cristalizando éstos dos veces más en etanol absoluto, se obtuvo anisato de 1-(2-nitro-1-imidazolil-3-cloro-2-propanol, en forma de cristales, de punto de fusión 106-107,5°. λ EtOH = 258 y 312 milimicras, ϵ = max
15. de benceno y, con el reposo, se formaron cristales de punto de fusión 97,5-101°. Cristalizando éstos dos veces más en etanol absoluto, se obtuvo anisato de 1-(2-nitro-1-imidazolil-3-cloro-2-propanol, en forma de cristales, de punto de fusión 106-107,5°. λ EtOH = 258 y 312 milimicras, ϵ = max
20. 19,800 y 7500.



341604

EJEMPLO 12

Se refrigeró hasta 5° en un baño de hielo una solución de 9,00 g de cloruro de anisole en 180 cc de piridina. Luego se añadieron 9,00 g de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-
5. -metoxi-2-propanol y se dejó reposar la solución en el baño de hielo durante 1,½ horas. Evaporando la solución en vacío, se obtuvo un aceite junto con sólidos. Este producto se disolvió en una mezcla de 100 cc de acetato de etilo y 50 cc de ácido clorhídrico l-n. Se separaron las capas y se extrajo
10. la capa de acetato de etilo, sucesivamente, con ácido clorhídrico l-n, solución de Na₂CO₃ saturada y agua. Se secó la capa de acetato de etilo y se la concentró en vacío hasta obtener un aceite. Se trituró este aceite con éter y, recristalizando en metanol los cristales que se formaron, se obtuvo
15. anisato de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanol, en forma de cristales de punto de fusión 73-75°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{iPrOH}} = 258$ y 313 milimicras, $\epsilon = 19300$ y 7200.

EJEMPLO 13

20. Se disolvieron en 200 cc de acetona hirviente 8 gramos de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-cloro-2-propanol y se enfrió la solución hasta 29°. Agitando, se añadieron 10,0 cc de solución de CrO₃. (La solución de CrO₃ utilizada en esta



341604

- preparación contenía 266,7 g/litro de CrO_3 y 230 cc de H_2SO_4 concentrado, diluidos con agua hasta 1 litro; así pues, 1 cc contenía 2,67 milimoles de CrO_3 , lo que equivale a 4 milimoles de $-\text{CHOH}-$). La temperatura se remontó hasta $36,5^\circ$ en el
5. curso de 15 minutos y luego decayó. A los 20 minutos, los 30 minutos y los 50 minutos (tiempos de reacción total) se añadieron porciones de $3 \frac{1}{3}$ cc de solución de CrO_3 . Se agitó la mezcla reaccional por un total de $1 \frac{1}{2}$ horas y se le añadieron 200 cc de agua destilada. Luego se enfrió la solución hasta 20°
10. y se la neutralizó a pH 7,0 por adición lenta de 9 cc de solución concentrada de amoníaco. Se filtró el sólido formado y se extrajo el filtrado con 700 cc de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó y se evaporó en vacío de aspirador de agua, hasta obtener un aceite. Se solidificó
15. este aceite por trituración con éter y se recogió el sólido. Se disolvió éste en 300 cc de benceno hirviente, se decantó y se dejó reposar el decantado durante una hora más o menos. Después de filtrar, se obtuvieron cristales de
20. fusión $91,5-93^\circ$. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 313$ milimicras, $\epsilon = 7400$.



341604

EJEMPLO 14

A una solución agitada de 12,25 g de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanol en 300 cc de acetona, a 21°, se añadieron 15 cc de solución de CrO₃ como la descrita en el Ejemplo 13.

5.

La temperatura se remontó hasta 35° en un periodo de 10 minutos y luego decayó. A continuación, a los 20 minutos y a los 35 minutos (tiempos de reacción total), se añadieron porciones de 5 cc de solución de CrO₃. Se agitó la mezcla reaccional por un total de una hora. se la enfrió en un baño de hielo y se le añadieron 300 cc de agua destilada.

10.

Luego se enfrió la solución hasta 18° y se la neutralizó a pH 5 por adición a gotas de 8 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco, mientras se agitaba, Se filtró la solución empañada y se extrajo el filtrado con 1200cc de acetato de etilo. Se secó la capa orgánica, se la filtró y se evaporó el filtrado en vacío, lo que dió un aceite. Se añadieron 60 cc de éter y el aceite se solidificó pronto. Se molió este sólido en un mortero, con el éter, se filtro

15.

y se recristalizó en 100 cc de benceno hirviente, lo que dió 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanona, en forma de cristales de punto de fusión 65-66°. $n_{D}^{20} = 1.450$

20.

milimicras, $E = 7300$.

$$n_{D}^{20} \text{ EtOH} = 1.450$$
$$n_{D}^{20} \text{ max} = 1.450$$



341604

EJEMPLO 15

5. A una solución agitada de 10,16 g de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2-cloroetoxi)-2-propanol en 250 cc de acetona, a 20°, se añadieron 10 cc de solución de CrO₃ como la descrita en el Ejemplo 13. La temperatura se remontó hasta 32° en un período de 8 minutos. A continuación se añadieron, a los 17 minutos y a los 46 minutos (tiempo de reacción total), porciones de 3 1/3 cc de solución de CrO₃. Se agitó la mezcla reaccional por un total de 1 1/4 horas, se la enfrió en un baño de hielo y se le añadieron 250 cc de agua destilada. Después de la elaboración final, se obtuvo 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2-cloroetoxi)-2-propanona cristalina, de punto de fusión 69,5-71°. $n_{D}^{20} = 1,450$ (EtOH) = 315 milimicras, $E = 7300$.
- 10.

15. EJEMPLO 16

20. Se disolvió en 90 cc de etanol caliente 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanona (9,05 g) y se añadieron a la solución 90 cc de agua destilada. Luego se agregaron 9,05 g de clorhidrato de semicarbácida (agitando hasta disolución) y a continuación 13,6 g de trihidrato de acetato sódico (agitando hasta disolución). Se calentó la solución y a 45° empezaron a formarse cristales. Se agitó la mezcla a proximi-



341604

- dad de ebullición, durante 15 minutos, y luego se la refrigeró. Se recogieron las agujas formadas, se lavaron con $H_2O:EtOH$ (1:1) y se secaron; punto de fusión, 222-223° (con descomposición). Recristalizando una pequeña muestra en etanol hirviente, se obtuvo semicarbazona de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanona, en forma de cristales finos, de punto de fusión 224-225° (con descomposición) $n_{D}^{EtOH} = 310$ milimicras, $E = 4500$.

EJEMPLO 17

10. A una solución de 0,40 g de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanona en 5 cc de etanol se añadieron 5 cc de agua y luego se agregaron 0,40 g de clorhidrato de semicarbazona (agitando hasta disolución) seguidos por 0,60 g de trihidrato de acetato sódico (agitando hasta disolución).
15. Se calentó la solución cerca del punto de ebullición durante 15 minutos (no se formó sólido) y se la depositó en el refrigerador por una noche. Se separó el sólido formado, se le lavó con 3 cc y luego 2 cc de $EtOH:H_2O$ (1:1) y se le secó; punto de fusión, 181-183° (con descomposición). Recristalizando en 35 cc de etanol hirviente, se obtuvieron escamitas brillantes de semicarbazona de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-metoxi-2-propanona, de punto de fusión 186-187° (con descomposición). $n_{D}^{EtOH} = 314$ milimicras, $E = 7000$.



341604

EJEMPLO 18

- A una solución de 0,90 g de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2-cloroetoxi)-2-propanona en 10 cc de etanol se añadieron 10 cc de agua y luego 0,90 g de clorhidrato de semicarbácida
5. (agitando hasta disolución) seguidos por 1,35 g de trihidrato de acetato sódico (agitando hasta disolución). Después de la elaboración final, se obtuvo semicarbazona de 1-(2-nitro-1-imidazolil)-3-(2-cloroetoxi)-2-propanona, en forma de agujas finas e incoloras, de punto de fusión 156,5-157°. $\epsilon_{\text{EtOH}}^{\text{max}} =$
10. 316 milimicras, $E = 7000$.

EJEMPLO 19

Este ejemplo ilustra formulaciones farmacéuticas típicas que incorporan como ingrediente activo los nuevos compuestos de este invento.

15.	<u>Formulación para cápsulas</u>	<u>Por cápsula</u>
	Ingrediente activo	25 mg
	Lactosa	143 mg
	Almidón de maíz	37 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
20.	Peso total	210 mg



341604

<u>Formulación para pastillas</u>		<u>Por pastilla</u>
	Ingrediente activo	25,0 mg
	Lactosa	93,5 mg
	Almidón de maiz	70,5 mg
5.	Almidón de maiz pregelatinizado	8,0 mg
	Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
	Peso total	202,0 mg
 <u>Formulación parenteral</u>		 <u>Por cc.</u>
	Ingrediente activo	5,1 mg
10.	Propilenglicol	0,4 cc
	Alcohol bencílico (sin benzaldhido)	0,015 cc
	Etanol (anhidro)	0,10 cc
	Benzoato sódico	48,8 mg
	Acido benzoico	1,2 mg
15.	Agua para inyección c.s. hasta	1,0 cc
 <u>Formulación para supositorios</u>		 <u>Por supositorio de 1,3 g</u>
	Ingrediente activo	0,010 g
	Manteca de cacao sintética refinada, derivada del coco	1,245 g
20.	Cera de carnauba	0,045 g



341604

Crema t3pica

Por 100 g de
crema

Ingrediente activo	5,1 g
Acido esteárico	15,0 g
Aceite mineral ligero	1,5 g
5. Monoestearato de sorbitán	2,5 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,08 g
p-Hidroxibenzoato de propilo	0,02 g
Soluci3n de sorbitol, N.F.	5,00 g
Monoestearato de polioxietilensorbitan	1,69 g
10. Agua destilada	72,5 g



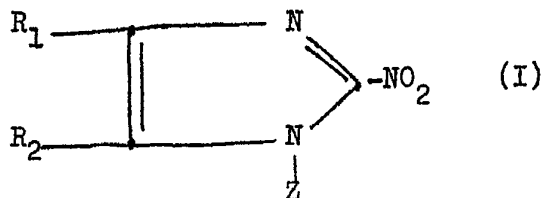
341604

= 37 =

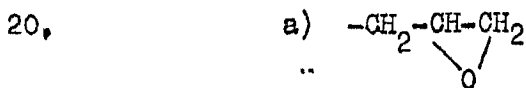
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 556.585 del 10 de Junio de 1966.

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula general I

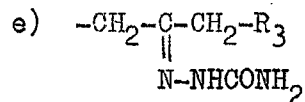
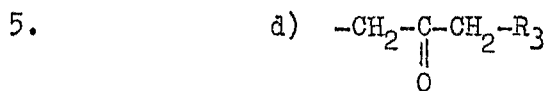
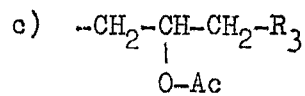
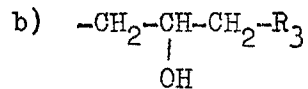


- 15. donde R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior; Z es el grupo e) que se expone a continuación y es Z₁ cuando uno a lo menos de los símbolos R₁ y R₂ es alquilo inferior, mientras que es Z₂ cuando R₁ y R₂ son ambos hidrógeno; Z₁ es uno de los grupos siguientes:



= 38 =

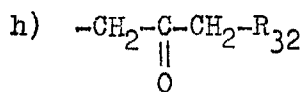
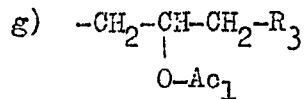
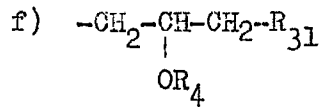
341604



10. donde R₃ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alquenciloxilo inferior, alquenciloxilo inferior, halo-alcoxilo inferior, polihalo-alcoxilo inferior, halo-alquenciloxilo inferior, fenoxilo o fenoxilo en el que uno o más de los hidrógenos han sido reemplazado por halógeno, por alquilo inferior o por alcoxilo inferior; y Ac representa alcancilo inferior, benzoilo o benzoilo en el que uno o más de los hidrógenos han sido reemplazados por halógeno, por alquilo inferior o por alcoxilo inferior,
15. mientras que
20. Z₂ es uno de los grupos siguientes:



341604



5.

10.

15.

20.

donde R_3 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes; R_4 es hidrógeno o alcancilo inferior; R_{31} es alquenciloxilo inferior, alquenciloxilo inferior, halo-alcóxilo inferior, polihalo-alcóxilo inferior, halo-alquenciloxilo inferior, fenóxilo o fenóxilo en el que uno o más de los hidrógenos han sido reemplazados por halógeno, por alquilo inferior o por alcóxilo inferior; R_{32} tiene el mismo significado que R_3 , salvo el de hidrógeno; y Ac_1 es benzoilo o benzoilo en el que uno o más de los hidrógenos han sido reemplazados por halógeno, por alquilo inferior o por alcóxilo inferior,

y de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I anterior, procedimiento que comprende:

- (1) hacer reaccionar 2-nitroimidazol con un óxido de 1,2-propileno de la fórmula general IIIa

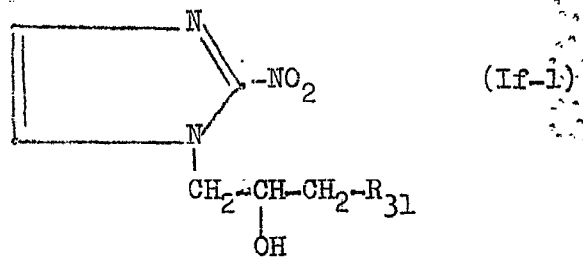


341604



donde R_{31} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,

5. para formar un alcohol de la fórmula general If-I



10.

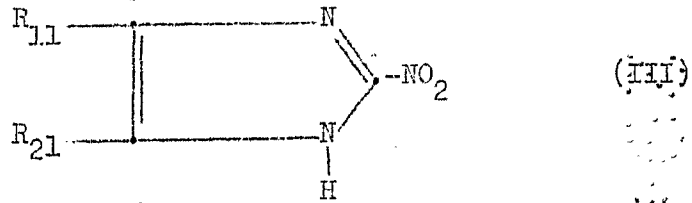
donde R_{31} tiene el mismo significado que antes, y, si se desea, tratar con un agente de alcooilación inferior el alcohol así obtenido, para formar un éster del mismo con ácido alcanoico inferior;

15. o bien

(2) hacer reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula general III



341604



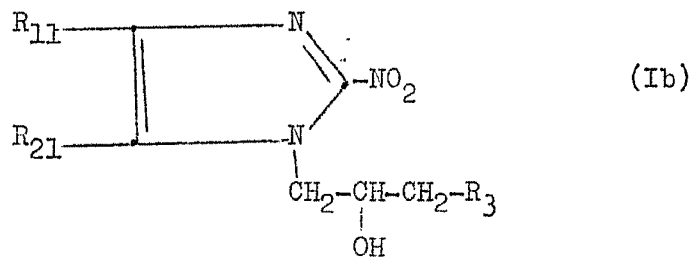
5. donde R_{11} y R_{21} son hidrógeno o alquilo inferior y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior,
 con un óxido de 1,2-propileno de la fórmula general IIb



10.

- donde R_3 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,
 para formar un alcohol de la fórmula general Ib

15.



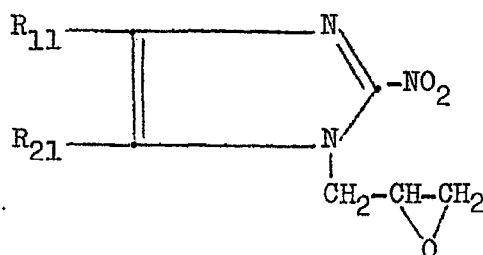


341604

donde R_3 , R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior,

tratar con una base, si se desea, el derivado 3-halo así obtenido, para formar un compuesto de la fórmula general Ia

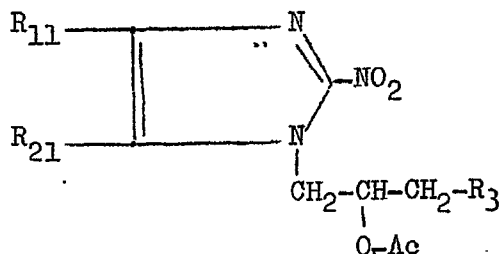
10.



(Ia)

15. o, si se desea, acilar el alcohol de la fórmula general Ib con un agente de alcanoilación o de benzoilación, para formar un éster de la fórmula general Ic

20.



(Ic)

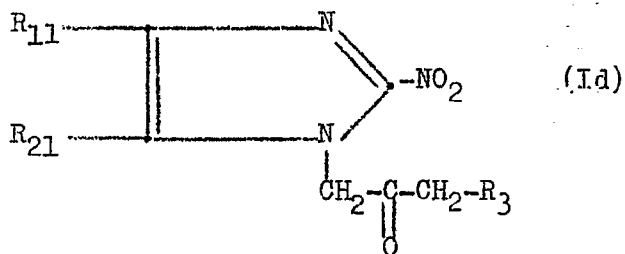


341604

donde R_3 , R_{11} , R_{21} y Ac tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior,

- 5. o, si se desea, hacer reaccionar el alcohol de la fórmula general Ib con una solución de cromato, para formar una cetona de la fórmula general Id

10.



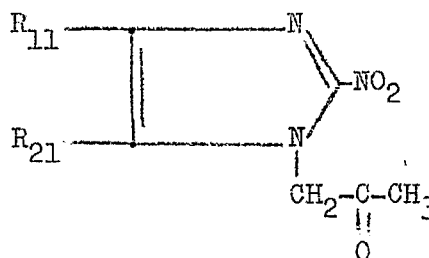
- 15. donde R_3 , R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior;

o bien

- (3) hacer reaccionar un 2-nitroimidazol de la fórmula III anterior con una haloacetona, para formar una cetona de la fórmula general Id-2



341604

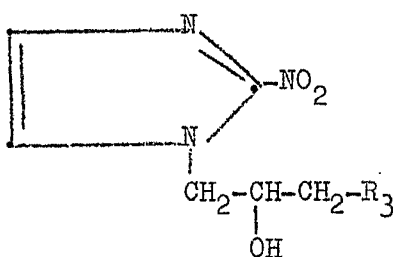


5.

donde R_{11} y R_{21} tienen el mismo significado que antes y uno a lo menos de los símbolos R_{11} y R_{21} es alquilo inferior;

o bien

10. (4) esterificar un alcohol de la fórmula general Ib-1

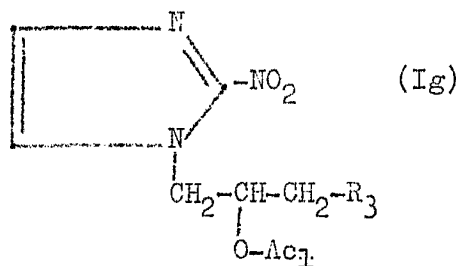


15.

donde R_3 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,
para formar un éster de la fórmula general Ig



341604



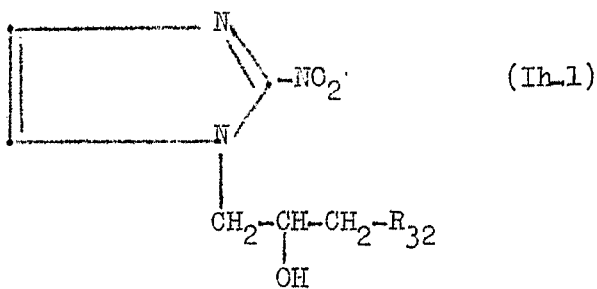
5.

donde R_3 y Ac_1 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

por acilación del alcohol de la fórmula general Ib-1 con un agente acilante;

10. o bien

(5) hacer reaccionar un alcohol de la fórmula general Ih-1



15.

20.

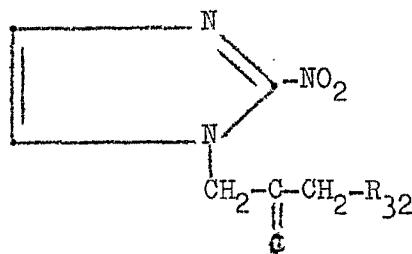
donde R_{32} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes,



341604

con una solución de cromato, para formar una cetona de la fórmula general Ih

5.



(Ih)

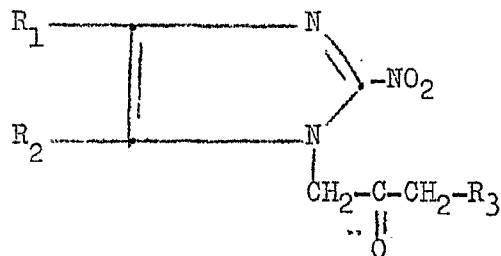
10.

donde R_{32} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes;

o bien

(6) hacer reaccionar una cetona de la fórmula general Id-1

15.



(Id-1)

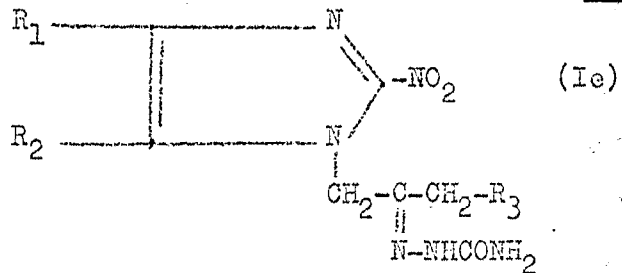
20.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

341604

341604

con semicarbocida o con una sal de ésta, para formar una semicarbazona de la fórmula general Ie



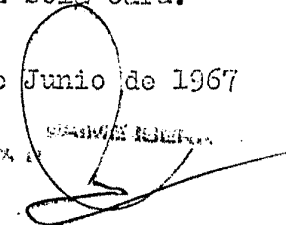
10. donde R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

2. Un procedimiento para la preparación de derivados de imidazol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 47 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Junio de 1967

p.a.



FARMACIA JOSÉ RODRIGUEZ