



18	ES	11	NUMERO	19	A1
		21	422472		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			10 1973		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		325.223	22 de enero de 1.973		EE.UU. de A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-(FENOXIALQUILTIO)IMIDAZOLES.

71	SOLICITANTE (S)
	G.D.SEARLE & CO., entidad norteamericana.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	P.O.Box 5110, Chicago, Illinois, 60680, EE.UU. de A.

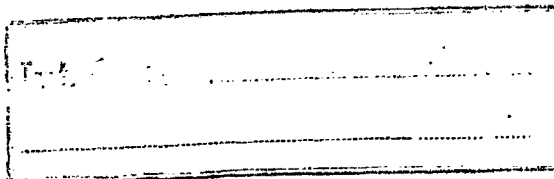
72	INVENTOR (ES)
	Robert Christopher Tweit

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO

PATENTE DE INVENCION

=====  
Case 1773-Spain.



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

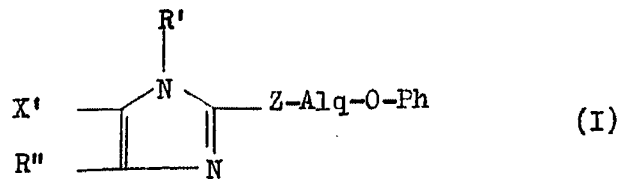
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2--(FENOXIALQUILTIO)IMIDAZOLES

=====

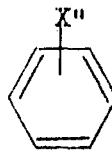
*Solicitante:* G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en  
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar 2--(fenoxialquiltio)imidazoles y congéneres de los mismos. Más particularmente, esta invención proporciona nuevos y útiles compuestos químicos de fórmula:

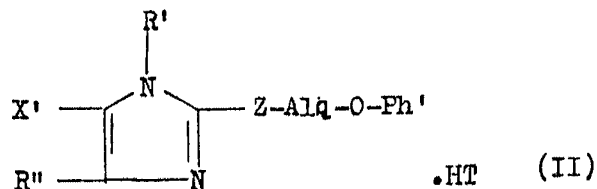


5. en la que R' es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; R'' es hidrógeno o metilo; X' es hidrógeno o nitro; Z es tio, sulfinilo o sulfonilo; Alq es alquileo de 1 a 7 átomos de carbono; y Ph es fenilo o un radical de fórmula:



10. en donde X'' representa 1 a 5 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxi, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, etilendioximetilo, dialcoximetilo en donde las porciones alcoxi contienen cada una de ellas de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxicarbonilo en donde la porción alcoxi contiene de 1 a 7 átomos de carbono y -COO-M<sup>+</sup> en donde M es un metal alcalino, un metal alcalinotérreo/2 ó amonio.

15. Equivalentes a los compuestos anteriores para los fines de esta invención, son las correspondientes sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de fórmula:



20. en donde R', R'', X', Z y Alq se definen como anteriormente; Ph' es idéntico a Ph según se ha definido anteriormente, excep-

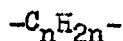
- to que Ph' no incluye las sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de amonio de los compuestos carboxi-sustituidos de fórmula (I); y T representa un equivalente de un anión, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, fosfato, sulfato, sulfamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato o similares, que, en combinación con la porción catiónica de una sal, no es ni biologicamente ni de otra forma indeseable. La preparación de estas sales se efectúa mezclando las bases correspondientes con cantidades equivalentes de los diversos ácidos inorgánicos y orgánicos fuertes definidos por HT anteriormente. Asimismo, es desde luego posible obtener los compuestos de fórmula (I) por neutralización de las sales correspondientes de fórmula (II).

- Los radicales alquilo indicados anteriormente, incluyen: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, y agrupaciones hidrocarbonadas monovalentes, saturadas, acíclicas, de cadena recta o ramificada, similares, de fórmula:



en donde n es 1 a 7.

- Los grupos alquilenos representados por Alq son: metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, 1,1-dimetiletileno, pentametileno, 2,2-dimetiltrimetileno y agrupaciones hidrocarbonadas bivalentes, saturadas, acíclicas, de cadena recta o ramificada, similares, que tienen la fórmula:



en donde n se define como anteriormente.

Las porciones alcoxi. de los sustituyentes dialcoxi-  
metilo y alcoxicarbonilo representados por X", incluyen meto-  
xi, etoxi, isopropoxi y similares.

5.

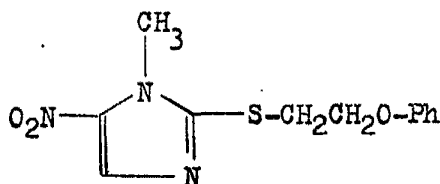
Los halógenos abarcados por X" son fluor, cloro,  
bromo y/o yodo, prefiriéndose el bromo.

10.

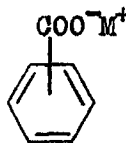
A pesar de que pueden existir hasta 5 sustituyentes,  
iguales o diferentes, sobre el núcleo fenilo definido por Ph,  
se prefiere la presencia de un solo sustituyente. La posición  
del sustituyente o sustituyentes con respecto al punto de  
unión del núcleo al átomo de oxígeno y, cuando está presente  
una pluralidad de los mismos, uno con respecto al otro, no  
constituye un factor crítico.

15.

Los compuestos preferidos de la presente invención  
tienen la fórmula general:



en la que Ph se define como anteriormente, y sus sales de  
adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables,  
en donde Ph es distinto a:



20.

en donde M se define como anteriormente.

25.

Los compuestos obtenidos por la presente invención  
son útiles en razón de sus valiosas propiedades biológicas,  
en especial debido a su actividad antigonoccal relativamente  
selectiva. Asimismo, los compuestos son también antibacteria-  
les con respecto a Erwinia sp., antiprotozoal con respecto a  
Trichomonas vaginalis y Tetrahimena pyriformis,

y antifungales con respecto a Trichophyton mentagrophytes y Verticillium albo-atrum.

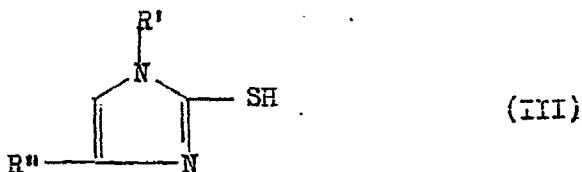
5. La utilidad antigonococal de los presentes compuestos, es evidente a partir de los resultados de un ensayo normalizado con respecto a su efecto bactericida sobre Neisseria gonorrhoeae. El ensayo se efectúa en un medio líquido suplementado con 0,1 % de agar. El medio se prepara calentando hasta el punto de ebullición una mezcla de:
- |     |                            |           |
|-----|----------------------------|-----------|
| 10. | peptona                    | 10 gm.    |
|     | extracto de carne de vaca  | 1 gm.     |
|     | dextrosa                   | 5 gm.     |
|     | cloruro sódico             | 5 gm.     |
|     | rojo fenilo                | 0,018 gm. |
|     | hidrocloruro de L-cisteina | 0,5 gm.   |
| 15. | agar                       | 1 gm.     |
- y agua destilada en cantidad suficiente para completar 1000 ml. El medio se distribuye en porciones de 9,6 ml al interior de tubos de ensayo de 20 x 125 ml con tapón de rosca, y se esteriliza mediante autoclaveado durante 15 minutos a 121°C. Los
20. tubos se enfrían entonces a temperatura ambiente, tras lo cual se añade a cada uno 0,3 ml de suero de medio Dubos, seguido en primer lugar por una dilución apropiada del compuesto del ensayo en 0,1 ml de metanol o acetona y por último por dos gotas de un cultivo de 48 horas de N. gonorrhoeae tal como
25. A.T.C.C. 19424 ó 23050 (que se puede encontrar en American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, U.S.A.). Los tubos son entonces inundados, durante 20 segundos, con 5 % de dióxido de carbono en aire, hermeticamente tapados e incubados a continuación a 37°C durante
30. 72 horas. Cada dilución del compuesto del ensayo se realiza

- por duplicado. El crecimiento del organismo produce ácido, que hace que el medio cambie de color desde rojo a amarillo. La supervivencia del organismo se comprueba mediante rallado sobre un medio nutriente adecuado. La potencia se expresa como
5. la concentración mínima a la cual no sobrevive ningún gonococi. Los compuestos representativos de la invención que han demostrado ser particularmente potentes en este ensayo, son:
10.  $2-\left\{2-(p\text{-cianofenoxi)etil/tio}\right\}-1\text{-metilimidazol}$ ,  $2-\left\{2-(p\text{-carboxifenoxi)-etil/tio}\right\}-1\text{-metil-5-nitroimidazol}$ ,  $2-\left\{2-(p\text{-cianofenoxi)-etil/tio}\right\}-1\text{-metil-5-nitroimidazol}$ , y la sal sódica de  $2-\left\{2-(p\text{-carboxifenoxi)etil/tio}\right\}-1\text{-metil-5-nitroimidazol}$ .
15. La actividad anti-protozoal de los presentes compuestos es evidente a partir de los resultados de ensayos normalizados diseñados para determinar la capacidad de los compuestos a ensayar para inhibir el crecimiento de Trichomonas vaginalis. Estos ensayos se llevan a cabo del siguiente modo. Se prepara un medio Diamond modificado mezclando 1200 partes de triptica-sa, 600 partes de extracto de levadura, 300 partes de maltosa, 60 partes de hidrocloreuro de L-cisteína, 12 partes de ácido
20. L-ascórbico, 48 partes de fosfato potásico dibásico, 48 partes de fosfato potásico monobásico y 54000 partes de agua destilada. El pH se ajusta a 6,8 con una solución al 40 % de hidróxido sódico y se incorporan 30 partes de agar. La mezcla se hierve durante 1 minuto para disolver el agar y se esteriliza entonces en un autoclave. A 80 volúmenes del medio resul-
25. tante se añaden asepticamente 20 volúmenes de suero de medio esteril Dubos. El medio resultante se inocula con 1 % en volúmen de un cultivo de 72 horas de Trichomonas vaginalis, tras lo cual se mezcla 1 ml del medio inoculado con 10 mg del compuesto del ensayo. La mezcla se incuba anaerobicamente a 37°C,
- 30.

- durante 48 horas, y se examina entonces microscópicamente con respecto a la presencia de tricomonadas móviles. En el caso de que se observen, el compuesto se considera como inactivo. Si no se observa ninguna tricomonada móvil, se diluyen en serie
5. 0,1 ml de la mezcla incubada y se mezclan con cantidades del medio inoculado suficientes para producir concentraciones de 1000, 100, 10 y 1 microgramo del compuesto del ensayo por ml, y las mezclas resultantes se incuban anaerobicamente, como antes, a 37°C durante 48 horas, tras lo cual se examinan microscópicamente con respecto a la presencia de tricomonadas móviles.
10. Se proporcionan controles mediante la incubación simultánea, idéntica a la anterior excepto la ausencia del compuesto del ensayo. Los compuestos representativos de la presente invención que han demostrado ser especialmente activos en este ensayo, son: 1-metil-5-nitro-2-{[2-(p-nitrofenoxi)etil]tio}imidazol, 2-{[2-(p-carboxifenoxi)etil]tio}-1-metil-5-nitroimidazol y su sal sódica, y 2-{[2-(p-cianofenoxi)etil]tio}-1-metil-5-nitroimidazol.

20. A la vista de sus propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención pueden combinarse con vehículos farmacéuticos y administrarse en distintas formas farmacéuticas ya conocidas, adecuadas para la administración oral, local o parenteral.

25. Los sulfuros de fórmula (I) en donde X' es hidrógeno, pueden prepararse poniendo en contacto un mercaptán de fórmula:



en la que R' y R'' se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



5. en la que Alq y Ph se definen como anteriormente e Y es bromo, cloro, yodo, toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, metanol o 2-propanol), dioxano, dimetilsulfóxido o dimetilformamida. El tiempo y la temperatura no son factores críticos y varían con los reactivos particulares empleados.
- 10.

15. Los sulfuros de fórmula (I) en donde X' es nitro, pueden prepararse por nitración de los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que X' es hidrógeno. Agentes nitrantes adecuados incluyen ácido nítrico, ácido nítrico/ácido sulfúrico, nitrato sódico o potásico/ácido sulfúrico y anhídrido acético/ácido nítrico. Alternativamente, la nitración puede efectuarse empleando sales de nitronio tales como tetrafluorborato o hexafluorofosfato de nitronio en nitrometano, tetrametilensulfona u otro disolvente inerte. Cuando el material de partida de fórmula (I) contiene un sustituyente formilo, etilendioximetilo, dialcoximetilo o alcóxicarbonilo, la elección del agente nitrante afectará a la naturaleza del producto final, por ejemplo, calentando el material de partida con ácido nítrico acuoso se produce la oxidación de los grupos antes mencionados a un grupo carboxi, mientras que el empleo de una sal de nitronio como agente nitrante, permite la retención del sustituyente formilo, formilo protegido o alcóxicarbonilo en el producto final.
- 20.
- 25.

30. Los sulfuros de fórmula (I) que contienen un sustituyente formilo pueden prepararse alternativamente a partir

- de los correspondientes compuestos en donde Ph representa un sustituyente fenilo insustituído, por medio de la síntesis de Gattermann. Esta reacción implica normalmente el tratamiento del material de partida con cianuro de hidrógeno y cloruro de hidrógeno, con o sin un catalizador de haluro ácido. En lugar del cianuro de hidrógeno, puede utilizarse cianuro de zinc u otro cianuro de metal pesado. Catalizadores adecuados son los ácidos de Lewis, tales como cloruro de zinc, cloruro estánnico o, preferiblemente, cloruro de aluminio.
- 5.
10. Alternativamente, los sulfuros formil-sustituídos de fórmula (I) pueden prepararse por hidrólisis de los correspondientes compuestos en donde el sustituyente fenilo es formilo protegido (es decir, etilendioximetilo o dialcoximetilo).
15. Otra forma para preparar los sulfuros carboxi-sustituídos de fórmula (I) comprende la oxidación suave de los correspondientes compuesto en donde el sustituyente fenilo es formilo. La oxidación puede conseguirse fácilmente burbujeando aire a través de la mezcla de reacción ó por tratamiento con óxido de plata.
20. Otro proceso aún para la preparación de los sulfuros carboxi-sustituídos de fórmula (I), comprende la hidrólisis ácida de los correspondientes compuestos ciano-sustituídos. En este proceso pueden emplearse ventajosamente ácidos fuertes, tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.
25. Otra vía para preparar los sulfuros carboxi-sustituídos de fórmula (I), comprende la hidrólisis de los correspondientes compuestos alcóxicarbonil-sustituídos. La hidrólisis puede efectuarse en presencia de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) o de una base (por ejemplo, hidróxido potásico).
30. Otro proceso más para preparar los sulfuros carboxi-

- sustituídos de fórmula (I) comprende someter los correspondientes compuestos bromo-sustituídos de fórmula (I) a las condiciones de una reacción de Grignard. Normalmente, este proceso se efectúa haciendo reaccionar el material de partida bromo-
5. sustituido con magnesio (preferentemente en tetrahidrofurano), poniendo el reactivo de Grignard resultante en contacto con dióxido de carbono y tratando la sal de magnesio resultante del ácido carboxílico con ácido mineral, para proporcionar el producto deseado.
10. Los sulfuros alcoxycarbonil-sustituídos de fórmula (I) pueden prepararse además por esterificación de los correspondientes compuestos carboxi-sustituídos. La esterificación se realiza preferiblemente poniendo en contacto el material de partida carboxi-sustituido con un alcohol de 1 a 7 átomos
15. de carbono, en presencia de más de un equivalente de un ácido fuerte, por ejemplo, HCl gaseoso. La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura de reflujo empleando un exceso del reactante alcohol como disolvente.
- Los sulfuros de fórmula (I) pueden convertirse a
20. los correspondientes sulfóxidos y sulfonas, por oxidación de forma conocida. La cantidad de agente oxidante empleado y el periodo de tiempo de reacción, determina generalmente la naturaleza del producto final. Así, por ejemplo, poniendo en contacto el sulfuro, en cloroformo, diclorometano u otro di-
25. solvente inerte, con un equivalente de ácido m-cloroperbenzóico, a temperatura ambiente o inferior, durante un corto periodo de tiempo (por ejemplo, 1 hora) se obtendrá el sulfóxido; el uso de dos o más equivalentes del perácido, en particular cuando el tiempo de contacto es prolongado (por ejemplo, 18
30. horas), proporcionará la sulfona. En lugar del ácido m-cloro-

perbenzónico, se pueden utilizar otros perácidos, por ejemplo, ácido peryódico, ácido perbenzónico o ácido peracético. Cuando se desean obtener sulfonas, la oxidación se podría efectuar alternativamente mediante el empleo de un exceso de peróxido de hidrógeno en ácido acético.

5.

Las sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos/2 y de amonio de los compuestos carboxi-sustituídos de fórmula (I) no se preparan normalmente por cualquiera de los procedimientos anteriormente explicados. En su lugar, estas sales se preparan poniendo en contacto los compuestos carboxi-sustituídos correspondientes con un equivalente de hidróxido de litio, sodio, potasio, bario, estroncio, calcio, amonio o similar, en un medio acuoso.

10.

Los materiales de partida de fórmula (IV) en la que Y es bromo, cloro o yodo, pueden prepararse poniendo en contacto un compuesto de fórmula:

15.



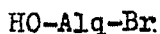
en la que Ph se define como anteriormente, con un compuesto de fórmula:

20.



en la que Alq se define como anteriormente e Y' es halógeno. Los materiales de partida de fórmula (IV), en la que Y es metanosulfoniloxi o toluenosulfoniloxi, pueden prepararse poniendo en contacto un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula:

25.



en la que Alq se define como anteriormente, seguido por el tratamiento del compuesto hidroxialquilo resultante con cloruro de tosilo o mesilo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En estos ejemplos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y los máximos de absorción infra-roja se indican en centímetros recíprocos ( $\text{cm}^{-1}$ ). Las cantidades de material se expresan en partes en peso, a menos que se diga lo contrario. La relación entre partes en peso y partes en volúmen es la misma que la existente entre gramos y ml.

5.

EJEMPLO 1

10.

Una mezcla de 57 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 100 partes de  $\beta$ -bromofenetol y 400 partes de metanol, se calienta al punto de ebullición bajo reflujo durante 6 horas, tras lo cual se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se mezcla con 3 volúmenes de agua, añadiéndose entonces una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico, en cantidad suficiente para alcanzar la neutralidad. La mezcla resultante se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se recibe en benceno. La solución bencénica se cromatografía sobre gel de sílice, empleando benceno y mezclas del mismo con cantidades incrementadas de acetato de etilo, como disolventes de desarrollo. A partir de un eluado que comprende 15 % en volúmen de acetato de etilo en benceno, y tras la evaporación del disolvente, se obtiene como residuo el 1-metil-2-[(2-fenoxietil)tio]imidazol. El producto exhibe máximos de absorción infrarroja característicos, en cloroformo, en aproximadamente 1465, 1495, 1590, 1600 y  $3000 \text{ cm}^{-1}$ .

15.

20.

25.

EJEMPLO 2

30.

Una mezcla de 57 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 115 partes de 4-bromobutilfeniléter y 400 partes de 2-propanol,

se calienta y agita a 90°C durante la noche. Tras enfriar, se forma un sólido. El producto así aislado es el hidrobromuro de 1-metil-2-[(4-fenoxibutil)tio]imidazol, que funde a 114-115°C aproximadamente.

5.

A una solución de 10 partes de hidrobromuro de 1-metil-2-[(4-fenoxibutil)tio]imidazol en 100 partes de agua, se añade suficiente solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, para llevar el pH a 7. La mezcla resultante se extrae con éter etílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es 1-metil-2-[(4-fenoxibutil)tio]imidazol.

10.

#### EJEMPLO 3

A una solución de 27 partes de 1-metil-2-[4-(fenoxibutil)tio]imidazol en 375 partes de cloroformo, se añaden, a unos 5°C, en porciones con agitación, 51 partes de ácido n-cloroperbenzónico de una pureza de 67,5 %. La mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 días, tras lo cual se filtra. El filtrado se lava con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es 1-metil-2-[(4-fenoxibutil)sulfonil]imidazol que, cristalizado en acetona, funde a 111,5 - 113,5°C.

15.

20.

#### EJEMPLO 4

Una mezcla de 23 partes de 4-metilimidazol-2-tiol, 56 partes de p, β-dibromofenetol y 160 partes de 2-propanol, se calienta a 90°C durante la noche. Después de enfriar, se introduce éter etílico hasta alcanzarse el punto de turbidez. El precipitado formado se filtra y se seca en aire. El producto así aislado es el hidrobromuro de 2-[(2-(p-bromofenoxi)etil)tio]-4-metilimidazol que funde a 137-138°C aproximadamente.

25.

30.

EJEMPLO 5

5. Una mezcla de 57 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 140 partes de  $\alpha, \beta$ -dibromofenetol y 400 partes de 2-propanol, se calienta a 90°C durante la noche, tras lo cual se separa el disolvente por destilación en vacío y se introduce una pequeña cantidad de acetona, seguido por éter etílico en una cantidad suficiente para conseguir la precipitación incipiente. El precipitado formado es hidrobromuro de 2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(p-bromo-} \\ \text{fenoxi)etil} \end{array} \right\} \text{-1-metilimidazol que, filtrado y secado en}$

10. aire, funde a 132 - 134°C.

Una solución de aproximadamente 14 partes de hidrobromuro de 2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(p-bromofenoxi)etil} \end{array} \right\} \text{-1-metilimidazol en}$  100 partes de agua, se neutraliza con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico. La mezcla resultante se extrae con éter etílico. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo sólido, que funde a 75-78°C, es 2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(p-bromofeno-} \\ \text{xi)etil} \end{array} \right\} \text{-1-metilimidazol.}$

15.

EJEMPLO 6

20. Una mezcla de 53 partes de 2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(p-bromofenoxi)-} \\ \text{etil} \end{array} \right\} \text{-1-metilimidazol, 71 partes de ácido nítrico concen-}$  trado y 125 partes de agua, se calienta durante 6 horas, vertiéndose entonces sobre 1000 partes de hielo. La mezcla resultante se neutraliza con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico. Tras la extracción con diclorometano, secado del extracto sobre sulfato sódico anhidro y separación del disolvente por destilación en vacío, se obtiene el 2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{2-(p-bromo-} \\ \text{fenoxi)etil} \end{array} \right\} \text{-1-metil-5-nitroimidazol en bruto. El produc-}$

25. to se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 2 % en volumen de etanol en benceno. La evaporación del

30.

disolvente proporciona el 2-{[2-(p-bromofenoxi)etil]tio}-1-metil-5-nitroimidazol que funde a 104-105°C aproximadamente.

EJEMPLO 7

5. A una solución de 63 partes de 2-{[2-(p-bromofenoxi)etil]tio}-1-metilimidazol en 450 partes de cloroformo, mantenida a unos 5°C, se añade lentamente 51 partes de ácido m-cloroperbenzónico al 67,5 %. El sólido formado se separa por filtración. El filtrado se lava con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro
10. y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo, triturado con éter etílico, proporciona el 2-{[2-(p-bromofenoxi)etil]sulfinil}-1-metilimidazol que funde a 83 - 84,5°C.

EJEMPLO 8

15. Una mezcla de 275 partes de 1,7-dibromoheptano, 160 partes de o-nitrofenol, 42 partes de hidróxido sódico y 750 partes de agua, se calienta con agitación al punto de ebullición bajo reflujo, durante 24 horas. Después de enfriar, la fase orgánica se separa y diluye con dos volúmenes de diclorometano. La solución resultante se lava con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es 7-bromoheptil-o-nitrofeniléter.
- 20.

25. Una mezcla de 228 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 630 partes de 7-bromoheptil-o-nitrofeniléter y 400 partes de 2-propanol, se calienta a 90°C durante 18 horas. El disolvente se separa entonces por destilación en vacío. El aceite residual se lava con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico y se filtra luego para dar 1-metil-2-{[7-(o-nitrofenoxi)heptil]tio}imidazol.
- 30.

EJEMPLO 9

5. Una mezcla de 74 partes de 1-metil-2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{7-(o-nitro-} \\ \text{fenoxi)heptil/tio} \end{array} \right\}$ imidazol, aproximadamente 100 partes de ácido nítrico concentrado y 50 partes de agua, se calienta a 90°C hasta que disminuye sustancialmente el desprendimiento de humos marrones, tras lo cual se vierte en 5 volúmenes de agua. Se introduce entonces una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico en una cantidad suficiente para conseguir la neutralidad y la mezcla así obtenida se extrae con diclorometano.
10. El extracto de diclorometano se diluye con un volumen igual de benceno, se destila el diclorometano y la solución restante se cromatografía sobre gel de sílice, empleando mezclas de benceno con cantidades incrementadas de acetato de etilo como disolvente de desarrollo. Los eluados que comprenden 5 % en
15. volumen de acetato de etilo en benceno, contienen inicialmente 1,7-bis(o-nitrofenoxi)heptano. Los ulteriores eluados de esta composición, tras separar el disolvente por destilación en vacío y triturar el residuo con éter, proporcionan el
20. 1-metil-5-nitro-2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{7-(o-nitrofenoxi)heptil/tio} \end{array} \right\}$ imidazol que funde a 66 - 68°C.

EJEMPLO 10

25. A una solución de 20 partes de 1-metil-5-nitro-2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{7-(o-nitrofenoxi)heptil/tio} \end{array} \right\}$ imidazol en 750 partes de cloroformo, mantenida con agitación a unos 5°C, se añaden 13 partes de ácido m-cloroperbenzónico de 67,5 % de pureza. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, tras lo cual se lava con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y finalmente se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo, un aceite,
- 30.

es el 1-metil-5-nitro-2- $\left\{ \left[ 7-(o\text{-nitrofenoxi})\text{heptil} \right] / \text{sulfinil} \right\}$ imidazol.

EJEMPLO 11

5. Doblando la cantidad de ácido m-cloroperbenzóico empleada en el ejemplo 10 y procediendo por otra parte según el procedimiento de dicho ejemplo, se obtiene el 1-metil-5-nitro-2- $\left\{ \left[ 7-(o\text{-nitrofenoxi})\text{heptil} \right] / \text{sulfonil} \right\}$ imidazol, que se purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice, empleando benceno como disolvente. El eluado inicial es un material clorado. La evaporación del disolvente de los eluados posteriores, proporciona el 1-metil-5-nitro-2- $\left\{ \left[ 7-(o\text{-nitrofenoxi})\text{heptil} \right] / \text{sulfonil} \right\}$ imidazol como residuo.
- 10.

EJEMPLO 12

15. Una mezcla de 57 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 123 partes de  $\beta$ -bromo-p-nitrofenetol y 600 partes de dioxano, se calienta a 90°C durante 12 horas. El disolvente se elimina en el proceso. El residuo consiste en hidrobromuro de 1-metil-2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-nitrofenoxi})\text{etil} \right] / \text{tio} \right\}$ imidazol que funde a 163-166°C.

20. Una solución de 35 partes de hidrobromuro de 1-metil-2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-nitrofenoxi})\text{etil} \right] / \text{tio} \right\}$ imidazol en una cantidad mínima de agua caliente, se neutraliza con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico. El aceite separado solidifica tras el enfriamiento. El producto sólido, aislado por filtración y secado en aire, es el 1-metil-2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-nitrofenoxi})\text{etil} \right] / \text{tio} \right\}$ -imidazol.
- 25.

EJEMPLO 13

30. Una solución de aproximadamente 28 partes de 1-metil-2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-nitrofenoxi})\text{etil} \right] / \text{tio} \right\}$ imidazol en 42 partes de ácido nítrico concentrado y 20 partes de agua, se calienta a

- unos 90°C durante 45 minutos, vertiéndose entonces en 10 volúmenes de hielo. Se introduce luego una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico en una cantidad suficiente para conseguir la neutralidad. La mezcla resultante se extrae con diclorometano. Los extractos son combinados, concentrados hasta el punto de la precipitación incipiente por destilación, tratados con carbón vegetal decolorante y filtrados finalmente. A partir del filtrado, y tras enfriar, precipita el 1-metil-5-nitro-2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-nitrofenoxi)etil} \right] \text{tio} \right\}$ imidazol. Aislado por filtración y recristalizado en acetona, el producto funde a 137,5 - 138,5°C aproximadamente.

EJEMPLO 14

- Una mezcla de 250 partes de p-cianofenol, 630 partes de 1,2-dibromoetano, 84 partes de hidróxido sódico y 1250 partes de agua, se calienta con agitación hasta el punto de ebullición bajo reflujo, durante 5 horas y media, tras lo cual se enfría. La fase orgánica se separa entonces, se lava con una solución acuosa al 2 % de hidróxido sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y por último se diluye con hexano suficiente para inducir la precipitación. El sólido precipitado se filtra y se recristaliza en 2-propanol para dar  $\beta$ -bromo-p-cianofenetol, que funde a 56 - 58°C.

- Una mezcla de 16 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 33 partes de  $\beta$ -bromo-p-cianofenetol y 120 partes de 2-propanol, se agita y calienta a 90°C durante la noche. Tras enfriar, se presenta la precipitación. El precipitado se filtra y recristaliza en una mezcla de metanol y 2-propanol, para dar el hidrobromuro de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-cianofenoxi)etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol, que funde a 179,5 - 182°C.

- Se disuelven aproximadamente 34 partes de hidrobromu

5. ro de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-cianofenoxi)etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol en una cantidad mínima de agua caliente. La solución resultante se neutraliza con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico. El precipitado sólido consiste en 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-cianofenoxi)etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol que, filtrado y secado en aire, funde a 85 - 85,5°C aproximadamente.

EJEMPLO 15

10. Una solución de 79 partes de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-cianofenoxi)etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol en unas 140 partes de ácido nítrico concentrado y 225 partes de agua, se calienta a 90°C durante 1 hora, tras lo cual se introducen 110 partes más de ácido nítrico concentrado y se calienta a 90°C, lo cual supone 3 horas más. El exceso de ácido se neutraliza con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico y la mezcla resultante se
15. extracta con diclorometano. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se refluje en benceno y se cromatografía sobre gel de sílice, empleando como disolvente de desarrollo benceno y cantidades incrementadas del mismo con etanol. A
20. partir de un eluado que comprende 5 % en volumen de etanol en benceno, y tras la evaporación del disolvente y cristalización del residuo en una mezcla de acetona y éter etílico, se obtiene el 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-cianofenoxi)etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol, que funde a 142,5 - 145°C aproximadamente.

25. EJEMPLO 16

- A una solución de 22 partes de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-cianofenoxi)etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol en 375 partes de cloroformo, mantenida a unos 5°C, se añaden lentamente, con agitación, 19 partes de ácido m-cloroperbenzónico de 97,5 % de pureza.
30. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a tem-

- peratura ambiente, tras lo cual se filtra. El filtrado se cromatografía sobre gel de sílice empleando cloroformo como disolvente de desarrollo. Los eluados iniciales que contienen impurezas se desechan. El 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-cianofenoxi)etil} \right] \text{sulfinil} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol que funde a 159,5 - 161°C, se obtiene por evaporación del disolvente de los posteriores eluados y recristalización del residuo en acetona.

EJEMPLO 17

- Una mezcla de 239 partes de 1-metilimidazol-2-tiol, 486 partes de 4-(2-bromoetoxi)benzaldehído y unas 1.300 partes de metanol, se calienta al punto de ebullición bajo reflujo, durante 6 horas. El disolvente se elimina por destilación en vacío y el residuo se mezcla con 3 volúmenes de agua. Esta mezcla se neutraliza con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y la mezcla así obtenida se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se recibe en benceno y se cromatografía sobre gel de sílice, empleando benceno y mezclas del mismo con cantidades incrementadas de acetato de etilo, como disolvente de desarrollo. A partir de los eluados que comprenden 15 y 20 % en volumen de acetato de etilo en benceno, y tras la evaporación del disolvente, se obtienen 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-formilfenoxi)-etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol como residuo.

25. EJEMPLO 18

- Una mezcla de 8 partes de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-formilfenoxi)-etil} \right] \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol, 78 partes de ácido nítrico concentrado y 22 partes de agua, se calienta durante 2 horas y se vierte luego en 5 volúmenes de agua. Se forma una goma que se separa y tritura con acetona. El sólido resultante se filtra

y se recristaliza en ácido acético, para dar 2-{2-(p-carboxifenoxi)etil}tio-1-metil-5-nitroimidazol que funde a unos 212 - 213,5°C.

EJEMPLO 19

5. Una mezcla de 37 partes de 1-hexilimidazol-2-tiol, 45 partes de β-bromo-p-cianofenetol y 200 partes de 2-propanol, se calienta a 95°C durante 18 horas, tras lo cual el disolvente se separa por destilación en vacío y el residuo se recibe en 500 partes de agua. La solución resultante se neutraliza con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico.
10. La mezcla bifásica resultante se extrae con diclorometano. El extracto diclorometánico se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se recibe en benceno y la solución bencénica se cromatografía sobre gel de sílice, empleando como disolvente de desarrollo benceno y mezclas del mismo con cantidades incrementadas de acetato de etilo. A partir de un eluado que comprende 2 % en volumen de acetato de etilo en benceno, y tras la evaporación del disolvente, se obtiene 2-{2-(p-cianofenoxi)etil}tio-1-hexilimidazol, como residuo.
15. Una solución de 46 partes de 2-{2-(p-cianofenoxi)etil}tio-1-hexilimidazol en unas 130 partes de ácido sulfúrico al 75 %, se agita continuamente a la vez que se calienta a 150°C durante 2 horas y entonces a 190°C durante 2 horas más.
20. La mezcla resultante se enfría y se vierte entonces sobre 10 volúmenes de hielo. La mezcla así obtenida se extrae con diclorometano. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa entonces el disolvente por destilación en vacío, dejando como residuo el 2-{2-(p-carboxifenoxi)etil}tio-1-hexilimidazol.
- 25.
- 30.

EJEMPLO 20

5. La sustitución del 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-formilfenoxi)etil} \right] / \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol, del ejemplo 18, por 10 partes de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-carboxifenoxi)etil} \right] / \text{tio} \right\}$ -1-hexilimidazol, proporciona, y mediante el procedimiento allí detallado, el 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-carboxifenoxi)etil} \right] / \text{tio} \right\}$ -1-hexil-5-nitroimidazol.

EJEMPLO 21

10. Una mezcla de 100 partes de 1,5-dibromo-3-metilpentano, 24 partes de m-hidroxibenzaldehído, 8 partes de hidróxido sódico y 250 partes de agua, se agita y calienta al punto de ebullición bajo reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas, tras lo cual se introducen 1000 partes más de agua y la mezcla resultante se destila con vapor de agua para separar el exceso de dibromometilpentano. El destilado se deja enfriar y el material orgánico presente en el mismo se separa, se lava bien con agua y se seca en aire. La cristalización fraccionada en 2-propanol, proporciona el subproducto menos soluble, 1,5-bis(m-formilfenoxi)-3-metilpentano, así como el 5-bromo-3-metilpentil-3-formilfeniléter deseado.

15. La sustitución del 4-(2-bromoetoxi)benzaldehído del ejemplo 17 por 605 partes de 5-bromo-3-metilpentil-3-formilfeniléter, y mediante el procedimiento allí detallado, se obtiene el 2- $\left\{ \left[ 5-(m\text{-formilfenoxi})-3\text{-metilpentil} \right] / \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol.

20. EJEMPLO 22

25. La sustitución de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-formilfenoxi)etil} \right] / \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol, empleado en el ejemplo 18, por unas 10 partes de 2- $\left\{ \left[ 5-(m\text{-formilfenoxi})-3\text{-metilpentil} \right] / \text{tio} \right\}$ -1-metilimidazol, proporciona, por el procedimiento allí detallado, el 2- $\left\{ \left[ 5-(m\text{-carboxifenoxi})-3\text{-metilpentil} \right] / \text{tio} \right\}$ -1-metil-5-nitroimi-

30.

dazol.

EJEMPLO 23

5. A una mezcla de 1 parte de 2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(p-carboxi-fenoxi)etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol con 5 partes de agua, se añade justamente suficiente solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico, para inducir la solución. El agua se separa entonces por destilación en vacío y el residuo se tritura con acetona. La mezcla resultante se filtra. El producto sólido así aislado es la sal sódica de 2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(p-cianofenoxi)etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol.
- 10.

EJEMPLO 24

15. La sustitución del 2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(p-cianofenoxi)etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ -1-hexilimidazol, empleado en el segundo párrafo del ejemplo 19, por una cantidad equivalente de 2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(p-cianofenoxi)etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol, proporciona, mediante el procedimiento allí detallado, el 2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(p-carboxifenoxi)-etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol, que funde a unos 212-213°C.

EJEMPLO 25

20. Sustituyendo el p-cianofenol empleado en el primer párrafo del ejemplo 14, por una cantidad equivalente de p-metilfenol, m-clorofenol y 4-bromo-5-cloro-2-nitrofenol, proporciona, mediante los procedimientos sucesivos detallados en dicho ejemplo, 1-metil-2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(p-metilfenoxi)etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ imidazol, 2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(m-clorofenoxi)etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ -1-metilimidazol y 2- $\left\{ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\}$ -(4-bromo-5-cloro-2-nitrofenoxi)etil/tio $\left. \vphantom{\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}} \right\}$ -1-metilimidazol, respectivamente.
- 25.

EJEMPLO 26

30. La sustitución del  $\beta$ -bromo-p-cianofenetol empleado en el segundo párrafo del ejemplo 14, por una cantidad equivalente de fenil-2-toluenosulfoniloxietiléter, proporciona,

mediante el procedimiento allí detallado, el 1-metil-2-[(2-fenoxietil)tio]imidazol, idéntico al producto del ejemplo 1.

EJEMPLO 27

5. A una solución de 32 partes de 1-metil-5-nitro-2-[(2-fenoxietil)tio]imidazol, preparado por nitración de 1-metil-2-[(2-fenoxietil)tio]imidazol, en 88 partes de benceno, se añaden, con enfriamiento, 14 partes de cianuro de hidrógeno seco y 30 partes de cloruro de aluminio. Se pasa gas de cloruro de hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4
10. horas a 35°C. La mezcla se deja reposar entonces a dicha temperatura, durante 18 horas, y se vierte entonces en una mezcla de ácido clorhídrico e hielo. La capa orgánica que contiene 2-[(2-(p-formilfenoxi)etil)tio]-1-metil-5-nitroimidazol en bruto, se separa y se lava con agua. Se burbujea entonces oxígeno a través de la solución durante 24 horas aproximadamente.
15. El precipitado formado se separa por filtración para dar 2-[(2-(p-carboxifenoxi)etil)tio]-1-metil-5-nitroimidazol que, después de una recristalización adecuada, funde a 212 - 213,5°C.

20. EJEMPLO 28

- Una solución de 35 partes de 2-[(2-(p-bromofenoxi)etil)tio]-1-metil-5-nitroimidazol en 890 partes de tetrahidrofurano seco, se añade lentamente a una mezcla de 2,5 partes de virutas de magnesio, una traza de yodo y 89 partes de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se refluye durante
25. 1 hora aproximadamente, se enfría entonces y se vierte en un gran exceso de dióxido de carbono sólido. Una vez evaporado el dióxido de carbono sólido, se añade ácido clorhídrico acuoso. La evaporación del disolvente por destilación a presión
30. reducida y separación del precipitado resultante por filtra-

ción, proporciona 2- $\left\{ \sqrt{2} \text{-(p-carboxifenoxi)etil/tio} \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol que, después de una recristalización adecuada, funde a unos 212 - 213,5°C.

EJEMPLO 29

5. Se combinan 81,4 partes de ácido p-(2-bromoetoxi)-benzónico, 38 partes de 1-metilimidazol-2-tiol y 285 partes de N,N-dimetilformamida, calentándose entonces a 90°C durante 36 horas. Se añaden entonces 33,7 partes de trietilamina y la mezcla se deja reposar durante 72 horas a temperatura ambiente.
10. La mezcla se filtra entonces, se diluye el filtrado con 284 partes de éter etílico y se enfría, separándose el sólido formado por filtración para dar el 2- $\left\{ \sqrt{2} \text{-(p-carboxifenoxi)etil/tio} \right\}$ -1-metilimidazol que funde a 183,5 - 186°C aproximadamente.

15. La repetición del procedimiento anterior empleando una cantidad equivalente de éster etílico de ácido p-(2-bromoetoxi)benzónico en lugar del ácido p-(2-bromoetoxi)benzónico, proporciona el 2- $\left\{ \sqrt{2} \text{-(p-etoxicarbonilfenoxi)etil/tio} \right\}$ -1-metilimidazol.

20. EJEMPLO 30

- Se disuelven 229 partes de 4-(2-bromoetoxi)benzaldehído en 296 partes de metanol y 1 parte de cloruro de hidrógeno gaseoso se burbujó al interior de la solución resultante. Al final de 5 días, se añade una solución de metóxido sódico en metanol, con agitación, hasta que la solución es justamente alcalina. La separación del metanol bajo presión reducida, proporciona el 4-(2-bromoetoxi)-1-(dimetoximetil)benzeno.

- La sustitución del  $\beta$ -bromo-p-cianofenetol empleado en el segundo párrafo del ejemplo 14, por una cantidad equiva-
- 30.

lente de 4-(2-bromooctoxi)-1-(dimetoximetil)benzeno, proporciona, por el procedimiento detallado en los párrafos segundo y tercero de dicho ejemplo, el 2-{2-(p-dimetoximetilfenoxi)etil/tio}-1-metilimidazol.

5. La sustitución del 2-{2-(p-formilfenoxi)etil/tio}-1-metilimidazol empleado en el ejemplo 18, por una cantidad equivalente de 2-{2-(p-dimetoximetilfenoxi)etil/tio}-1-metilimidazol, proporciona, por el procedimiento allí detallado, el 2-{2-(p-carboxifenoxi)etil/tio}-1-metil-5-nitroimidazol, que funde a 212-213,5°C aproximadamente.
- 10.

EJEMPLO 31

Se disuelven 5 partes de 2-{2-(p-etoxicarbonilfenoxi)etil/tio}-1-metilimidazol en 200 partes en volumen de tetrametilensulfona y se añaden 2 partes de tetrafluorborato de nitronio. La solución se calienta a 40°C durante unas 3 horas, vertiéndose entonces en 500 partes de agua conteniendo 6,3 partes de bicarbonato sódico. El sólido formado se separa y se seca, proporcionando de este modo el 2-{2-(p-etoxicarbonilfenoxi)etil/tio}-1-metil-5-nitroimidazol.

15.

EJEMPLO 32

Se disuelven 5 partes de 2-{2-(p-etoxicarbonilfenoxi)etil/tio}-1-metil-5-nitroimidazol en 48 partes de N,N-dimetilformamida y se añaden 20 partes en volumen de solución acuosa 2N de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se calienta entonces a 90°C durante 4 horas, se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso a pH 4 y se diluye con agua. El sólido formado se separa, proporcionando 2-{2-(p-carboxifenoxi)etil/tio}-1-metil-5-nitroimidazol que funde a 212 - 213,5°C aproximadamente después de la purificación adecuada.

20.

25.

30.

EJEMPLO 33

5. Se combinan 5 partes de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-carboxifenoxi)etil} \right] \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol con 200 partes de metanol y 1 parte de cloruro de hidrógeno gaseoso se burbujea en el interior de la mezcla de reacción. La mezcla se refluye entonces hasta que la cromatografía de capa delgada indica que la reacción se ha completado. Entonces, se añade una solución acuosa de carbonato sódico en una cantidad suficiente para conseguir la neutralidad y se separan 160 partes de metanol por destilación a presión reducida. Se añade agua y el sólido formado se separa por filtración. Se obtiene así el 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-metoxicarbonilfenoxi)etil} \right] \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol.
- 10.

EJEMPLO 34

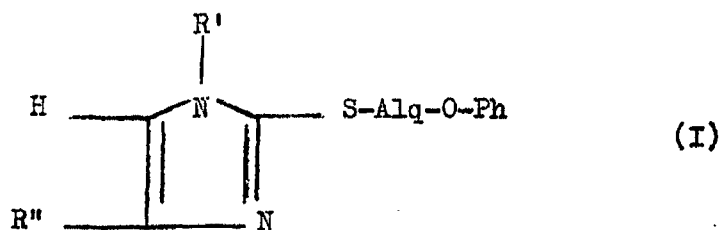
15. La sustitución del 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-formilfenoxi)etil} \right] \right\}$ -1-metilimidazol, empleado en el ejemplo 18, por una cantidad equivalente de 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-carboxifenoxi)etil} \right] \right\}$ -1-metilimidazol proporciona, por el procedimiento allí detallado, el 2- $\left\{ \left[ 2-(p\text{-carboxifenoxi)etil} \right] \right\}$ -1-metil-5-nitroimidazol que funde a 212-213,5°C aproximadamente.

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

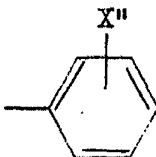
25.

REIVINDICACIONES

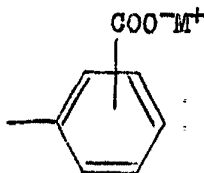
- 1.- Procedimiento para preparar 2-(fenoxialquiltio)imidazoles, de fórmula general:



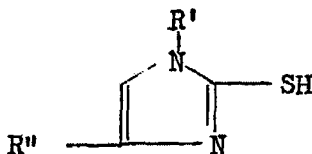
en la que R' es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; R'' es hidrógeno o metilo; Alq es alquileno de 1 a 7 átomos de carbono; y Ph es fenilo o un radical de fórmula:



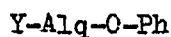
en donde X'' representa de 1 a 5 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, elegidos del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, formilo, carboxi, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, etilendioximetilo, dialcoximetilo en donde las porciones alcoxi contienen cada una de ellas de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo en donde la porción alcoxi contiene de 1 a 7 átomos de carbono, y  $\text{---COO}^-\text{M}^+$  en donde M es un metal alcalino, metal alcalinotérreo/2 o amonio; y las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde Ph es distinto a



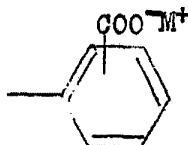
en donde M se define como anteriormente; caracterizado porque se hace reaccionar un mercaptan de fórmula;



5 en la que R' y R'' se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



en donde Alq y Ph se definen como anteriormente, excepto que Ph no puede ser



10 en donde M se define como anteriormente e Y es bromo, cloro, yodo, toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi, para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (I).

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-metilimidazol-2-tiol con  $\beta$ -bromo-p-cianofenetol.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-metilimidazol-2-tiol con p,  $\beta$ -dibromofenetol.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-metilimidazol-2-tiol con 4-(2-bromoetoxi)benzaldehído.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 1-metilimidazol-2-tiol con ácido p-(2-bromoetoxi)benzoico.

6.- Procedimiento para preparar 2-(fenoxialquiltio)imidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 16 MAR. 1976

G.D. SEARLE & CO

**L. NÚÑEZ ACEBO Y NUÑEZ**  
S. S. Filiales L. Geigy Farmacias

