

443349

10 DIC. 1975

P.- 61.761

HOE 74/F 374

NITRO-IMIDAZOLE

Int. Cl.ª C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República  
Federal Alemana.

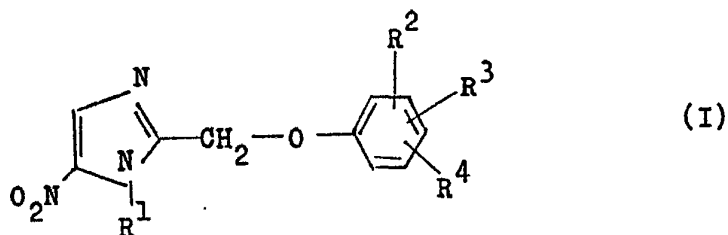
Por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-ALCOHIL-  
-2-(FENOXIMETIL)-5-NITRO-IMIDAZOLES"

15.11.75

- 1 -

El 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitro-imidazol (Metronidazol) es utilizado para combatir enfermedades protozoarias tales como trichomoniasis y amebiasis.

Objeto del invento son 1-alcohol-2-(fenoxi-  
metil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I



en donde R<sup>1</sup> significa metilo o etilo;

15 R<sup>2</sup> significa trifluorometilo, triclorometilo, nitro, ciano, metilsulfonilo o etilsulfonilo;

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, tri-  
fluorometilo, triclorometilo, ciano o nitro; y R<sup>4</sup> sig-  
nifica hidrógeno o metilo.

20 Aquí se prefieren los compuestos que en el caso de la monosustitución (R<sup>3</sup> igual a hidrógeno) lle-  
van el sustituyente R<sup>2</sup> en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo fenilo, o que en el caso de la disustitución (R<sup>3</sup> no es igual a hidrógeno) llevan 3,5-bis-trifluoro-  
25 metilo o 3,5-bis-triclorometilo, 2,4- ó 2,6-diciano y

5

2,4-, 2,6- ó 3,5-dinitro, 2-halógeno-4-nitro, 2-halógeno-6-nitro, 4-halógeno-2-nitro, 2-trifluorometil-4-nitro, 4-trifluorometil-2-nitro, 2-halógeno-4-ciano, 2-halógeno-6-ciano, 4-halógeno-2-ciano como sustituyentes en el anillo fenilo.

10

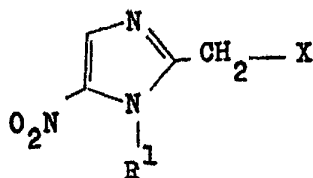
Los nuevos compuestos son activos contra diferentes protozoos, especialmente trichomonas, amebas y tripanosomas. Además, constituyen valiosos productos intermedios para otras síntesis.

Objeto del invento son además modos de procedimiento para la preparación de 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I, que están caracterizados porque

15

A.1 a) se hacen reaccionar 1-alcohol-2-metil sustituido-5-nitro-imidazoles de la fórmula II

20



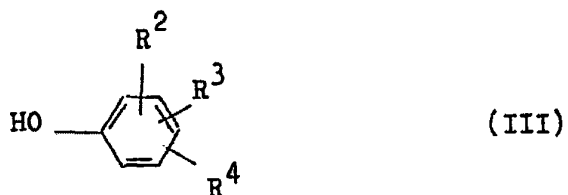
(II)

25

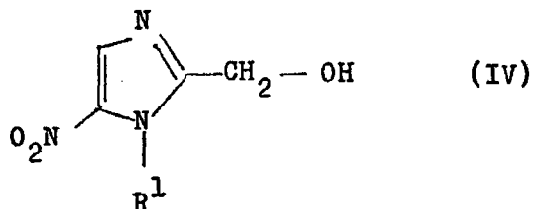
en donde R<sup>1</sup> tiene los significados indicados y X significa un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro,

15.11.75

bromo o yodo, o bien un grupo aciloxi, tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi, nitrobenzoiloxi o toluoiloxi, o bien un grupo arilsulfoniloxi, tal como bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi o nitrobenenosulfoniloxi, con fenoles de la fórmula III



15 en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados indicados; o A.1 b) se hacen reaccionar 1-alcohol-2-hidroximetil-5-nitro-imidazoles de la fórmula IV

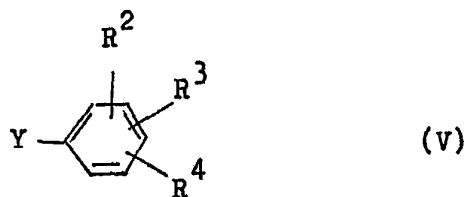


25

15.11.75

en donde  $R^1$  tiene los significados indicados, con ben  
 cenos sustituidos de la fórmula V

5



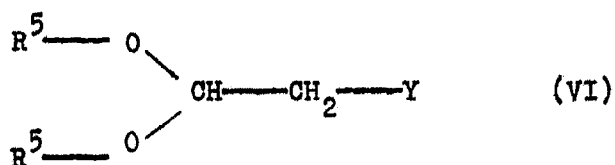
10

en donde Y significa preferiblemente halógeno, tal  
 como flúor, cloro, bromo o yodo, o además aciloxi o  
 arilsulfoniloxi, especialmente tal como se indica pre  
 cedentemente con ocasión de X, y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen  
 los significados indicados; o

15

B.1 a) se hacen reaccionar acetaldehidoacetales de  
 la fórmula VI

20

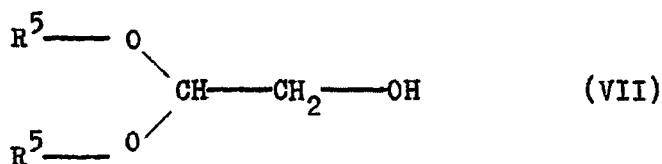


25

en donde  $R^5$  significa un grupo metilo o etilo e Y tie  
 ne los significados indicados, con fenoles de la fór  
 mula III, o

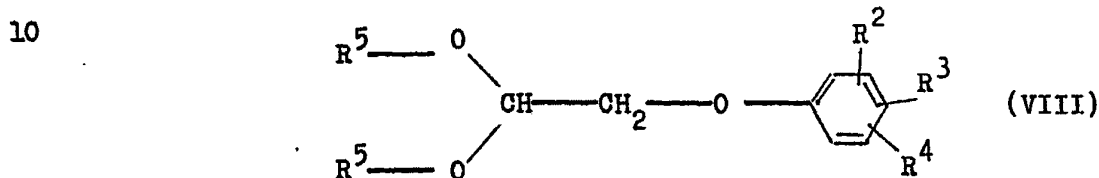
15.11.75

1 b) hidroxiacetaldehidoacetales de la fórmula VII



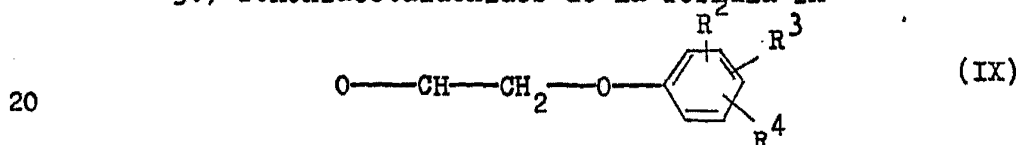
en donde  $\text{R}^5$  tiene los significados indicados, con ben  
cenos astituídos de la fórmula V, para formar

2.) fenoxiacetaldehidoacetales de la fórmula VIII



15 en donde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tienen los significados indi-  
cados, y por tratamiento con ácido fórmico acuoso se  
obtienen

3.) fenoxiacetaldehidos de la fórmula IX

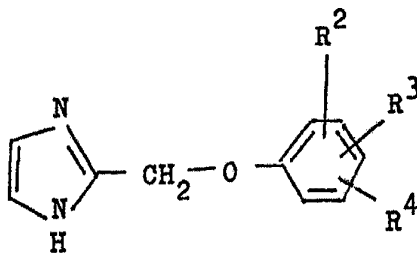


(eventualmente sin aislamiento), se les hace reaccionar  
con amoníaco acuoso y glioxal o sus derivados funciona-  
les para formar

25 4.) 2-fenoximetilimidazoles de la fórmula X

15.11.75

5



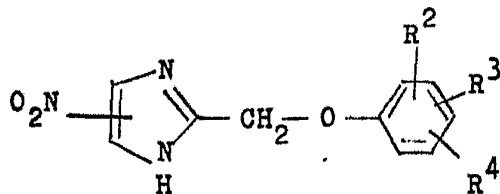
(X)

10

se les somete a nitración con ácido nítrico en presencia de agentes fijadores de agua para formar

5.) 2-fenoximetil-4(5)-nitro-imidazoles de la fórmula XI

15



(XI)

20

y se les somete a alcoholación con

6.) agentes de alcoholación tales como ésteres metílicos de ácidos arilsulfónicos, por ejemplo éster metílico de ácido toluensulfónico, tal como diazoalcanos, por ejemplo diazometano, o preferiblemente con sulfatos de

15.11.75

dialcoholo de la fórmula XII



5 para formar 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I.

Como sustancias de partida de la fórmula II entran en consideración, por ejemplo, 1-metil-, 1-etil-, -2-cloro-, -2-bromo-, -2-yodo-metil-5-nitro-imidazoles, 10 1-metil-, 1-etil-2-acetoxi-, -2-benzoiloxi-, -2-(4-nitro-benzoiloxi)-metil-5-nitro-imidazoles, 1-metil-, 1-etil-2-bencenosulfoniloxi-, -2-(4-toluenosulfoniloxi)-metil-5-nitro-imidazoles.

Como sustancias de partida de la fórmula III entran en consideración, por ejemplo, 2-, 3-, 4-trifluoro 15 metil-, -triclorometil-fenoles, 3,5-bis-trifluorometil-, -triclorometil-fenoles, 2-, 3-, 4-nitro-, -ciano-, -metilsulfonil-, -etilsulfonil-fenoles, 2,4-, 2,6-dinitro-, -diciano-fenoles, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4- 20 -nitro-, -4-ciano-fenoles, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-6-nitro-, -6-ciano-fenoles, 4-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-2-nitro-, -2-ciano-fenoles, 2-trifluorometil-4-nitro-fenol, 4-trifluorometil-2-nitro-fenol.

Como sustancias de partida de la fórmula IV 25 entran en consideración, por ejemplo, 1-metil-, 1-etil-

-2-hidroximetil-5-nitro-imidazoles.

Como sustancias de partida de la fórmula V entran en consideración, por ejemplo, 1-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-, 1-acetoxi-, -benzoiloxi-,  
5 -(4-nitrobenzoiloxi)-, 1-bencenosulfoniloxi-, -(4-toluenosulfoniloxi)-, 2-, 3-, 4-nitro-, -ciano-, -metil sulfonil-, -etilsulfonilbencenos, 2,4-, 2,6-dinitro-,  
-diciano-bencenos, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-  
10 -4-nitro-, -4-ciano-bencenos, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-nitro-, -4-ciano-bencenos, 2-flúor-,  
-cloro-, -bromo-, -yodo-6-nitro-, -6-ciano-bencenos, 4-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-2-nitro-, -2-ciano-bencenos, 2-trifluorometil-4-nitro-benceno, 4-trifluorometil-2-nitro-benceno, 1-acetoxi-, -benzoiloxi-, -(4-  
15 -nitro-benzoiloxi)-, 1-bencenosulfoniloxi-, -(4-tolueno sulfoniloxi)-, 2-, 3-, 4-trifluorometil-, -triclorometil-bencenos, 3,5-bis-trifluorometil-, -triclorometil-bencenos.

Como sustancias de partida de la fórmula VI entran en consideración, por ejemplo, cloro-, bromo-, yodo-acetaldehído-dimetil-, -dietil-acetales.

Como sustancias de partida de la fórmula VII entran en consideración, por ejemplo, hidroxí-acetaldehído-dimetil-, -dietil-acetales.

25 Como sustancias de partida de la fórmula

15.11.75

- 9 -

**POOR  
QUALITY**

VIII entran en consideración, por ejemplo, 2-, 3-, 4-trifluorometil-, -triclorometil-fenoxi-, 3,5-bis-trifluorometil-, -triclorometil-fenoxi-, 2-, 3-, 4-nitro-, -ciano-, -metilsulfonil-, -etilsulfonil-fenoxi-, 2,4-, 2,6-dinitro-, -diciano-fenoxi-, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-nitro-, -4-ciano-fenoxi-, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-6-nitro-, -6-ciano-fenoxi-, 4-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-2-nitro-, -2-ciano-fenoxi-, 2-trifluorometil-4-nitro-fenoxi-, 4-trifluorometil-2-nitro-fenoxi- acetaldehido-dimetil-, -dietil-acetales.

Como sustancias de partida de la fórmula IX entran en consideración, por ejemplo, 2-, 3-, 4-trifluorometil-, -triclorometil-fenoxi-, 3,5-bis-trifluorometil-, -triclorometil-fenoxi-, 2-, 3-, 4-nitro-, -ciano-, -metilsulfonil-, -etilsulfonil-fenoxi-, 2,4-, 2,6-dinitro-, -diciano-fenoxi-, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-nitro-, -4-ciano-fenoxi-, 2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-6-nitro-, -6-ciano-fenoxi-, 4-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-2-nitro-, -2-ciano-fenoxi-, 2-trifluorometil-4-nitro-fenoxi-, 4-trifluorometil-2-nitro-fenoxi-acetaldehidos.

Como derivados funcionales de glioxal entran en consideración, por ejemplo, sulfato de glioxal y disodio-bisulfito de glioxal.

Como sustancias de partida de la fórmula X en  
tran en consideración, por ejemplo, 2-(2-, 3-, 4-trifluoro  
metil-, -triclorometil-fenoximetil-, 2-(3,5-bis-trifluoro  
metil-, -triclorometil-fenoximetil-, 2-(2-, 3-, 4-nitro-,  
5 -ciano-, -metilsulfonil-, -etilsulfonil-fenoximetil-,  
2-(2,4-, 2,6-dinitro-, -diciano-fenoximetil-, 2-(2-flúor-,  
-cloro-, -bromo-, -yodo-4-nitro-, -4-ciano-fenoximetil-,  
-2-(2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-6-nitro-, -6-cia-  
no-fenoxi-metil-, 2-(4-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-  
10 -2-nitro-, -2-ciano-fenoximetil-, 2-(2-trifluorometil-  
-4-nitro-fenoxi-metilo-, 4-trifluorometil-2-nitro-fenoxi-  
metil-imidazoles.

Como sustancias de partida de la fórmula XI  
entran en consideración, por ejemplo, 2-(2-, 3-, 4-tri-  
15 fluorometil-, -triclorometil-fenoximetil-, 2-(3,5-bis-  
-trifluorometil-, -triclorometil-fenoximetil-, 2-(2-,  
3-, 4-nitro-, -ciano-, -metilsulfonil-, -etilsulfonil-  
-fenoximetil-, 2-(2,4-, 2,6-dinitro-, -diciano-fenoxi-  
metil-, 2-(2-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-nitro-,  
20 -4-ciano-fenoximetil-, 2-(2-flúor-, -cloro-, -bromo-,  
-yodo-6-nitro-, -6-ciano-fenoximetil-, 2-(4-flúor-,  
-cloro-, -bromo-, -yodo-2-nitro-, -2-ciano-fenoximetil-,  
2-(2-trifluorometil-4-nitro-fenoximetil-, 4-trifluoro-  
metil-2-nitro-fenoximetil-4(5)-nitro-imidazoles.

25 Como sustancias de partida de la fórmula XII

entran en consideración, por ejemplo, sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo.

5 Las reacciones se efectúan convenientemente en cantidades equimolares. En el caso de participantes en la reacción que sean volátiles se aconseja, no obstante, la utilización de un exceso de los mismos.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un disolvente o en un agente de reparto.

10 Para la reacción de las etapas A. la/b entran en consideración preferiblemente disolventes polares, por ejemplo alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, 2-metoxi-, 2-etoxi-etanol, éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, cetonas, tales como  
15 acetona, dietilcetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, hexametiltriamida de ácido fosfórico, dimetilsulfóxido, bases heterocíclicas tales como piridina, picolina, quinoleína, etc.  
20

Los fenoles de la fórmula III utilizados para la reacción pueden ser empleados en forma libre o en forma de sales de metales alcalinos. En el caso de la reacción de fenoles se aconseja la utilización de  
25 agentes fijadores de ácidos.

5 Como agentes fijadores de ácidos entran en consideración bases tales como trietilamina o piridina, así como carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalino-térreos así como hidróxidos y alcóxidos, tales como por ejemplo metóxidos, etóxidos o butóxidos, de dichos metales.

10 Las temperaturas de reacción pueden encontrarse en general entre 0 y 150°C, preferiblemente entre 20 y 80°C. Los tiempos de reacción, dependiendo del margen de temperaturas, pueden ser de desde unos pocos minutos hasta de algunas horas.

15 En el caso de la reacción de la etapa B.2 entran en consideración como disolventes, por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, di-isopropiléter, di-isobutiléter, amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, hexametiltriamida de ácido fosfórico, dimetilsulfóxido.

20 Los fenoles de la fórmula III utilizados para la reacción pueden emplearse en forma libre o en forma de sales de metales alcalinos. En el caso de la reacción de fenoles se aconseja la utilización de agentes fijadores de ácidos.

25 Como agentes fijadores de ácidos entran en consideración bases tales como trietilamina o piridina,

así como carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalino-térreos así como hidróxidos y alcóxidos, tales como por ejemplo metóxidos, etóxidos o butóxidos, de dichos metales.

5 Las temperaturas de reacción pueden encontrarse en general entre 20 y 150°C, preferiblemente entre 60 y 100°C.

10 Los tiempos de reacción, dependiendo del margen de temperaturas, pueden ser de desde unos pocos minutos hasta algunas horas.

En el caso de la reacción de la etapa B.3 sirve ácido fórmico acuoso en exceso como agente disolvente y diluyente.

15 Las temperaturas de reacción pueden encontrarse en general entre 20 y 150°C, preferiblemente entre 60 y 100°C.

Los tiempos de reacción, dependiendo del margen de temperaturas, pueden ser de desde una hasta varias horas.

20 En el caso de la reacción de la etapa B.4 entran en consideración como disolventes mezclas de agua y alcoholes, tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol o isopropanol, con el fin de garantizar una disolución homogénea de los participantes en la  
25 reacción, fenoxiacetaldehidos de la fórmula IX, glicoxal y amoníaco.

Las temperaturas de reacción se encuentran entre 0 y 50°C; ventajosamente la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente. Los tiempos de reacción son de desde unos pocos minutos hasta de algunas horas.

5

Para la reacción de la etapa B.5 sirven los participantes en la reacción ácido nítrico/ácido sulfúrico como disolventes y agentes de reparto. Como agente fijador de agua pueden servir anhídrido de ácido acético, pentóxido de fósforo o trióxido de azufre (oleum). La nitración se lleva a cabo a -10° hasta 50°, ventajosamente a -10° hasta 0°C. Ventajosamente, en este caso se evita un gran exceso de ácido nítrico o en lugar de ácido nítrico concentrado se emplean sales de metales alcalinos del ácido nítrico.

10

15

La duración de la nitración, dependiendo de la temperatura de reacción, es de desde unos pocos minutos hasta de algunas horas.

Para la reacción de la etapa B.6 entran en consideración preferiblemente disolventes apróticos, por ejemplo éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, etc. No obstante, la reacción de alcoholación se puede llevar a cabo también sin disolvente. En este

20

25

15.11.75

caso sirve como agente diluyente sulfato de dialcoholo en exceso.

5 Las temperaturas de alcoholación son de desde 50 hasta 150°C, preferiblemente de 80 a 110°C. Los tiempos de reacción son de desde unos pocos minutos hasta de algunas horas.

10 El aislamiento de los productos del procedimiento se efectúa de acuerdo con métodos usuales, separando por destilación el disolvente utilizado o diluyendo con agua la solución de reacción. Eventualmente puede efectuarse una purificación mediante recristalización en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes apropiados.

15 Los 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I son apropiados para combatir enfermedades protozoarias en hombres y en animales, tal como son provocadas, por ejemplo, por infecciones con *T. vaginalis*, *E. histolytica*, y *I. cruci*, *T. brucci*, *T. congolense*. Los nuevos productos del procedimiento pueden ser administrados por vía oral o por vía local. La administración por vía oral se efectúa usualmente  
20 en forma de preparados farmacéuticos tales como tabletas o cápsulas, que por cada dosis diaria contienen aproximadamente 10 a 750 mg de la sustancia activa,  
25 preferiblemente 30 a 300 mg de la sustancia activa,

con una adición habitual de excipientes, diluyentes y/o agentes extendedores. Para la administración por vía local pueden utilizarse jaleas, cremas, pomadas o supositorios.

5 Los nuevos productos del procedimiento se caracterizan, además de por una buena compatibilidad, por un seguro efecto "in vivo" frente a trichomonas y amebas, claramente superior al del preparado comparativo conocido Metronidazol.

10 Los productos del procedimiento son apropiados especialmente para el tratamiento del Fluor genitalis. Para el tratamiento por vía local son transformados preferiblemente en supositorios vaginales (óvulos) o tabletas vaginales, que contienen la sustancia  
15 activa en una cantidad de 150 a 500 mg por unidad de dosificación.

Ejemplos de preparación

Modo de procedimiento A1 a)

Ejemplo 1:

20 1-metil-2-(4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol

10,6 g (0,06 moles) de 1-metil-2-clorometil-  
-5-nitro-imidazol son disueltos en 30 ml de dimetilace-  
tamida y son añadidos, con agitación, de una sola vez  
a una suspensión de 9,6 g (0,06 moles) de sal sódica  
25 de 4-nitrofenol en 20 ml de dimetilacetamida. Luego se

calienta la mezcla de reacción a 70-80°C durante 30 minutos con agitación en un baño de vapor, pasando la totalidad a disolución y comenzando a separarse cloro de sodio. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la solución de reacción es vertida sobre hielo/agua, el precipitado separado es filtrado con succión, lavado con agua y recristalizado con etanol con adición de carbón.

5

10

De este modo se obtienen 14 g = 84% de la teoría, de 1-metil-2-(4-nitrofenoxi-metil)-5-nitroimidazol en forma de cristales de color crema con un punto de fusión de 150°C.

#### Ejemplo 2:

#### 1-metil-2-(4-cianofenoximetil)-5-nitroimidazol

15

20

10,6 g (0,06 moles) de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazol son calentados a 50-60°C, con agitación, durante 2 horas, con 7,1 g (0,06 moles) de 4-cianofenol en presencia de 5,6 g (0,04 moles) de carbonato de potasio suspendidos en 50 ml de dimetilacetamida, y son sometidos a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1.

25

De esta manera se obtienen 12,5 g = 81% de la teoría, de 1-metil-2-(4-ciano-fenoximetil)-5-nitroimidazol en forma de cristales de color crema con un punto de fusión de 130°C.

15.11.75

Ejemplo 3:

1-metil-2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol

17, 6 g (0,1 moles) de 1-metil-2-clorometil-5-  
-nitro-imidazol son calentados como se especifica con  
5 mayor detalle en el Ejemplo 2, con 17,2 g (0,1 moles)  
de 4-metilsulfonilfenol en 50 ml de dimetilacetamida  
durante 2 horas a 50-60°C en presencia de 13,8 g (0,1  
moles) de carbonato de potasio, con buena agitación.  
De este modo, después del tratamiento descrito en el  
10 Ejemplo 1, se obtienen de este modo 22,5 g = 73% de la  
teoría, de 1-metil-2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-5-  
-nitro-imidazol en forma de cristales blancos con un  
punto de fusión de 157°C.

El 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol uti  
15 lizado como sustancia de partida es preparado de acuer  
do con la DOS 1.595.929 por reacción de 1-metil-2-hi  
droximetil-5-nitro-imidazol (véase DOS 1.470.102) por  
medio de cloruro de tionilo.

El 4-metilsulfonilfenol utilizado como sus  
20 tancia de partida es preparado a partir de 4-metiltio  
-fenol por oxidación con peróxido de hidrógeno en áci  
do acético glacial.

De igual manera, con buen rendimiento se ob  
tienen:

25 4) 1-metil-2-(2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol, de  
punto de fusión 149°C, a partir de 1-metil-2-cloro  
metil-5-nitro-imidazol y 2-nitro-fenol.

- 5) 1-metil-2-(3-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol, de punto de fusión 153°C, a partir de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol y 3-nitro-fenol.
- 5 6) 1-metil-2-(2-cloro-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol, de punto de fusión 138°C, a partir de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol y 2-cloro-4-nitro-fenol.
- 10 7) 1-metil-2-(4-cloro-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol, de punto de fusión 179°C, a partir de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol y 4-cloro-2-nitro-fenol.

De igual manera con buen rendimiento, se obtienen:

- 15 8) 1-metil-2-(2-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 9) 1-metil-2-(2-triclorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 10) 1-metil-2-(3-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol, p. de f. 80°C
- 20 11) 1-metil-2-(3-triclorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 12) 1-metil-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol, p. de f. 95°C
- 13) 1-metil-2-(4-triclorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 25 14) 1-metil-2-(3,5-bis-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol, p. de f. 102°C

- 15) 1-metil-2-(3,5-bis-triclorometilfenoximetil)-5-ni-  
tro-imidazol
- 5 16) 1-metil-2-(2,4-dinitrofenoximetil)-5-nitro-imida-  
zol, punto de fusión 196°C, a partir de 1-metil-2-  
clorometil-5-nitro-imidazol y 2,4-dinitrofenol
- 17) 1-metil-2-(2,6-dinitrofenoximetil)-5-nitro-imida-  
zol
- 18) 1-metil-2-(3,5-dinitrofenoximetil)-5-nitro-imida-  
zol
- 10 19) 1-metil-2-(2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol,  
punto de fusión 192°C, a partir de 1-metil-2-clo-  
rometil-5-nitro-imidazol y 2-cianofenol.
- 20) 1-metil-2-(3-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol,  
punto de fusión 155°C, a partir de 21) 1-metil-2-  
15 -2 clorometil-5-nitro-imidazol y 3-cianofenol
- 22) 1-metil-2-(2,4-dicianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 23) 1-metil-2-(2,6-dicianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 24) 1-metil-2-(2-metilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imi-  
dazol
- 20 25) 1-metil-2-(3-metilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imi-  
dazol
- 26) 1-metil-2-(2-etilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imida-  
zol
- 25 27) 1-metil-2-(3-etilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imida-  
zol

- 28) 1-metil-2-(4-etilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 29) 1-metil-2-(2-flúor-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 5 30) 1-metil-2-(2-bromo-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 31) 1-metil-2-(2-yodo-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 32) 1-metil-2-(2-flúor-4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 10 33) 1-metil-2-(2-cloro-4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 34) 1-metil-2-(2-bromo-4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 15 35) 1-metil-2-(2-flúor-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 36) 1-metil-2-(2-cloro-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 37) 1-metil-2-(2-bromo-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 20 38) 1-metil-2-(2-yodo-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 39) 1-metil-2-(2-flúor-6-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 25 40) 1-metil-2-(2-cloro-6-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol

- 41) 1-metil-2-(2-bromo-6-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 42) 1-metil-2-(4-flúor-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 5 43) 1-metil-2-(4-bromo-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 44) 1-metil-2-(4-yodo-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 10 45) 1-metil-2-(4-flúor-2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 46) 1-metil-2-(4-cloro-2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 47) 1-metil-2-(4-bromo-2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 15 48) 1-metil-2-(2-trifluorometil-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 153°C, a partir de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitro-imidazol y 2-trifluorometil-4-nitro-fluorobenceno
- 20 49) 1-etil-2-(4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 143°C, a partir de 1-etil-2-clorometil-5-nitro-imidazol y 4-cianofenol.

De igual manera, con buen rendimiento, se obtienen:

- 50) 1-etil-2-(2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 25 51) 1-etil-2-(3-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol

15.11.75

- 52) 1-etil-2-(2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
53) 1-etil-2-(3-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
54) 1-etil-2-(4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
55) 1-etil-2-(2-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
56) 1-etil-2-(2-triclorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
57) 1-etil-2-(3-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
58) 1-etil-2-(3-triclorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
59) 1-etil-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
60) 1-etil-2-(4-triclorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
61) 1-etil-2-(3,5-bis-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
62) 1-etil-2-(3,5-bis-triclorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
63) 1-etil-2-(2,4-dinitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
64) 1-etil-2-(2,6-dinitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
65) 1-etil-2-(3,5-dinitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
66) 1-etil-2-(2,4-dicianofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
67) 1-etil-2-(2,6-dicianofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
68) 1-etil-2-(2-metilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol

- 69) 1-etil-2-(3-metilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 70) 1-etil-2-(4-metilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 5 71) 1-etil-2-(2-etilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 72) 1-etil-2-(3-etilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 73) 1-etil-2-(4-etilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 10 74) 1-etil-2-(2-flúor-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 75) 1-etil-2-(2-cloro-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 15 76) 1-etil-2-(2-bromo-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 77) 1-etil-2-(2-yodo-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 20 78) 1-etil-2-(2-flúor-4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 79) 1-etil-2-(2-cloro-4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 80) 1-etil-2-(2-bromo-4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 25 81) 1-etil-2-(2-flúor-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol

- 82) 1-etil-2-(2-cloro-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 83) 1-etil-2-(2-bromo-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 5 84) 1-etil-2-(2-yodo-6-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 85) 1-etil-2-(2-flúor-6-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 86) 1-etil-2-(2-cloro-6-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 10 87) 1-etil-2-(2-bromo-6-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 88) 1-etil-2-(4-flúor-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 15 89) 1-etil-2-(4-cloro-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 90) 1-etil-2-(4-bromo-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 91) 1-etil-2-(4-yodo-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 20 92) 1-etil-2-(4-flúor-2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 93) 1-etil-2-(4-cloro-2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 25 94) 1-etil-2-(4-bromo-2-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol

15.11.75

- 95) 1-etil-2-(2-trifluorometil-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 96) 1-etil-2-(3-trifluorometil-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 5 97) 1-etil-2-(4-trifluorometil-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol
- 98) 1-metil-2-(3-metil-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 130°C, a partir de 17,6 g (0,1 moles) de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol (MCNI) y 15,3 g (0,1 moles) de 3-metil-4-nitrofenol.
- 10 99) 1-metil-2-(3-metil-4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 124°C, a partir de 17,6 g (0,1 moles) de MCNI y 13,3 g (0,1 moles) de 3-metil-4-cianofenol.
- 15 100) 1-metil-2-(3-metil-4-metilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 141°C, a partir de 17,6 g (0,1 moles) de MCNI y 18,6 g (0,1 moles) de 3-metil-4-metilsulfonilfenol.

20 La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 2 en 50 ml de dimetilacetamida, por calentamiento durante 2 horas a 50-60°C en presencia de 13,8 g (0,1 moles) de carbonato de potasio.

25

15.11.75

Modo de procedimiento A 1 b)

Ejemplos

101) 1-metil-2-(4-trifluorometil-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol

5                   15,7 g (0,1 moles) de 1-metil-2-hidroximetil-  
-5-nitro-imidazol y 21,0 g (0,1 moles) de 2-nitro-4-tri-  
fluorometil-fluorobenceno, disueltos en 100 ml de butano  
na-2, son mezclados con 15 g de trietilamina y calenta-  
dos durante 2 horas sobre un baño de vapor. El producto  
10                   cristalizado, obtenido al enfriar la solución, es filtra-  
do con succión, lavado con agua y recristalizado en un  
poco de isopropanol con adición de carbón. De este modo  
se obtienen 25 g = 72% de la teoría, de 1-metil-2-(4-tri-  
fluorometil-2-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol en for-  
15                   ma de cristales amarillentos con un punto de fusión de  
126°C.

                  En lugar de butanona-2 como medio de reacción,  
se puede utilizar también dimetilformamida, y en lugar  
de la base auxiliar trietilamina, se puede utilizar car-  
20                   bonato de potasio con igual rendimiento del producto fi-  
nal. El tiempo de reacción es entonces sólo de 5 minutos  
a una temperatura de 120°C.

                  De acuerdo con el modo de procedimiento A.  
1 b) descrito se preparan de manera análoga también to-  
25                   dos los compuestos especificados en el modo de procedi-

miento A. 1 a), preferiblemente con Y = flúor en la fórmula V;

5 102) 1-metil-2-(2-trifluorometil-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 153°C, a partir de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitro-imidazol y 2-trifluorometil-4-nitro-fluorobenceno.

103) 1-metil-2-(4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
Punto de fusión 150°C, a partir de 15,7 g (0,1 moles) de 1-metil-2-hidroximetil-5-nitro-imidazol (MHNI) y 14,1 g (0,1 moles) de 4-nitro-fluorobenceno.

104) 1-metil-2-(4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
Punto de fusión 130°C, a partir de 15,7 g (0,1 moles) de MHNI y 12,1 g (0,1 moles) de 4-cianofluorobenceno.

15 105) 1-metil-2-(2-cloro-4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol  
Punto de fusión 138°C, a partir de 15,7 g (0,1 moles) de MHNI y 17,6 g (0,1 moles) de 2-cloro-4-nitrofluorobenceno.

20 106) 1-metil-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol  
Punto de fusión 95°C, a partir de 15,7 g (0,1 moles) de MHNI y 16,4 g (0,1 moles) de 4-trifluorometilfluorobenceno.

25 107) 1-metil-2-(4-metilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol

Punto de fusión 157°C, a partir de 15,7 g (0,1 moles) de MHNI y 17,4 g (0,1 moles) de 4-metilsulfonilfluorobenceno.

Modo de procedimiento B

5

Ejemplos

108) 1-metil-2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-  
-imidazol

4-metiltio-fenoxiacetaldehidodietilacetal

10 (Fórmula VIII, R<sup>2</sup> = hidrógeno, R<sup>3</sup> = grupo 4-  
-metiltio, R<sup>4</sup> = etilo).

15 152,5 g (1 mol) de cloroacetaldehidodietilacetal son calentados sobre un baño de vapor a 100°C durante 6 horas con 162 g (1 mol) de sal sódica de 4-metil  
tiosfenol en 200 ml de dimetilacetamida (análogamente a  
Comptes Rendus 194, 617 (1932). Tras filtrar con succión  
la sal común precipitada, el disolvente es separado por  
destilación a presión reducida. Se obtiene 4-metiltio-  
fenoxiacetaldehidodietilacetal como residuo oleoso, que  
es hecho reaccionar ulteriormente de modo directo.

20 4-metiltio-fenoxiacetaldehido

(Fórmula IX, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> como arriba)

25 El compuesto arriba mencionado es calentado  
a 100°C durante 1,5 horas con ácido fórmico al 70% en  
exceso. Tras separar por destilación el ácido fórmico  
bajo presión reducida, se obtiene el aldehido bruto en

15.11.75

forma de aceite y se continúa el tratamiento con éste.

2-(4-metiltio-fenoximetil)-imidazol

(Fórmula X; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> como arriba)

5 182 g (1 mol) de 4-metiltio-fenoxiacetalde-  
hido (producto bruto) son disueltos en 600 ml de etanol,  
se agregan 184 g de solución acuosa al 39% de glioxal,  
se mezclan con 284 ml de amoníaco acuoso al 25%, y la  
mezcla de reacción se deja reposar a la temperatura am-  
biente durante 18 horas. Tras concentrar por evaporación  
10 bajo presión reducida a 70°C, el residuo es diluido con  
400 ml de agua y es ajustado a pH 1, al tiempo que se en-  
fría, con ácido clorhídrico acuoso al 36%. La solución  
es extraída por agitación con cloroformo, la fase ácida  
es separada, mezclada con carbón activo, filtrada, alca-  
15 linizada con amoníaco acuoso al 25%, extraída por agita-  
ción tres veces con cloroformo, los extractos en cloro-  
formo reunidos son lavados con agua, secados sobre sul-  
fato de sodio y concentrados por evaporación. El resi-  
duo oleoso solidifica en forma cristalina.

20 2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-imidazol

(Fórmula X, R<sup>2</sup> = hidrógeno, R<sup>3</sup> = grupo metil-  
sulfonilo)

A 110 g (0,5 moles) de 2-(4-metiltio-fenoxi-  
metil)-imidazol disueltos en 1000 ml de ácido acético  
25 glacial se añaden gota a gota con agitación 115 g (1 mol)

de peróxido de hidrógeno al 35%. La reacción exotérmica es mantenida a 35-40°C mediante regulación de la velocidad de adición gota a gota. Cuando se ha añadido gota a gota la totalidad, la mezcla de reacción es dejada reposar a la temperatura ambiente durante 15 horas. Luego el ácido acético glacial se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo es recristalizado en isopropanol con adición de carbón.

2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-4(5)-nitro-imidazol

(Fórmula XI, R<sup>2</sup> = hidrógeno, R<sup>3</sup> = grupo 4-metilsulfonilo)

25,2 g (0,1 moles) de 2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-imidazol son incorporados con agitación, como máximo a 15°C, en una mezcla preparada a 0-5°C de 93 ml de anhídrido de ácido acético y 16,7 ml de ácido sulfúrico al 95%. A esta solución de reacción se añaden gota a gota, con agitación a -5 hasta -8°C, al tiempo que se enfría con hielo-sal común, 9,3 ml de ácido nítrico al 100%. Después de ello se agita durante 15 minutos a -5°C y a continuación la solución de reacción se vierte sobre 300 g de hielo. Después de reposar durante 1 hora el precipitado es filtrado con succión, disuelto en cloroformo, cromatografiado sobre gel de sílice, el eluato es concentrado por evaporación y el residuo es recristalizado en etanol con adición de carbón.

1-metil-2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol

(Producto final según la fórmula I,  $R^1$  = metilo,  $R^2$  = hidrógeno,  $R^3$  = grupo 4-metilsulfonilo).

5 29,7 g (0,1 moles) de 2-(4-metilsulfonil-fenoximetil)-4(5)-nitro-imidazol son calentados a 90°C durante 15 minutos con 29,2 g (0,23 moles) de sulfato de dimetilo. Después del enfriamiento se diluye con 200 ml de agua, se añaden en porciones 20 g (0,23 moles) de bicarbonato de sodio, el precipitado formado se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza en isopropanol con adición de carbón. Se obtiene 1-metil-2-(4-metilsulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 155°C.

10 109) 1-metil-2-(4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol

15 4-nitrofenoxiacetaldehidodietilacetal a partir de cloroacetaldehidodietilacetal y sal sódica de 4-nitrofenol.

20 4-nitrofenoxiacetaldehido a partir del compuesto anterior por reacción con ácido fórmico en exceso.

2-(4-nitrofenoximetil)-imidazol a partir del compuesto anterior por reacción con glioxal y amoníaco.

25 2-(4-nitrofenoximetil)-4(5)-nitro-imidazol a partir del compuesto anterior por nitración mediante ácido nítrico concentrado en ácido sulfúrico concentrado y

anhídrido de ácido acético, y subsiguiente purificación por cromatografía.

5 1-metil-2-(4-nitrofenoximetil)-5-nitro-imidazol a partir del compuesto anterior por metilación mediante sulfato de dimetilo.

110) 1-metil-2-(4-cianofenoximetil)-5-nitro-imidazol

4-cianofenoxiacetaldehidodietilacetal a partir de cloroacetaldehidodietilacetal y sal sódica de 4-cianofenol.

10 4-cianofenoxiacetaldehído a partir del compuesto anterior por reacción con ácido fórmico en exceso.

2-(4-cianofenoximetil)-imidazol a partir del compuesto anterior por reacción con glioxal y amoníaco.

15 2-(4-cianofenoximetil)-4(5)-nitro-imidazol a partir del compuesto anterior por nitración mediante ácido nítrico concentrado en ácido sulfúrico concentrado y anhídrido de ácido acético, y subsiguiente purificación por cromatografía.

20 111) 1-metil-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-5-nitro-imidazol

4-trifluorometilfenoxiacetaldehidodietilacetal a partir de cloroacetaldehidodietilacetal y sal sódica de 4-trifluorometilfenol.

25 4-trifluorometilacetaldehído a partir del

compuesto anterior por reacción con ácido fórmico en exceso.

5 2-(4-trifluorometilfenoximetil)-imidazol a partir del compuesto anterior por reacción con glioxal y amoníaco.

10 2-(4-trifluorometilfenoximetil)-4(5)-nitroimidazol a partir del compuesto anterior por nitración mediante ácido nítrico concentrado en ácido sulfúrico concentrado y anhídrido de ácido acético, y subsiguiente purificación por cromatografía.

1-metil-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-5-nitroimidazol a partir del compuesto anterior por metilación mediante sulfato de dimetilo.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 16 de Diciembre de 1974, bajo el número P 24 59 395.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

15.11.75

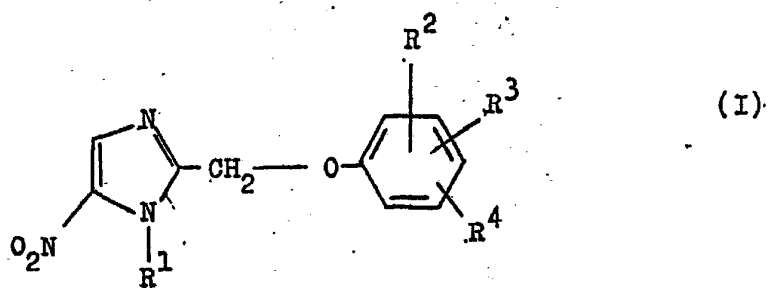
## REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de 1-alcoholil-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I

15



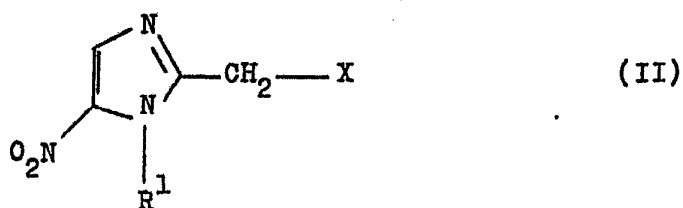
20

en donde R<sup>1</sup> significa metilo o etilo, R<sup>2</sup> significa trifluorometilo, triclorometilo, nitro, ciano, metilsulfonilo o etilsulfonilo, R<sup>3</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, triclorometilo,

25

ciano o nitro, y  $R^4$  significa hidrógeno o metilo, caracterizado porque se hacen reaccionar 1-alcohol-2-metil sustituido -5-nitro-imidazoles de la fórmula II

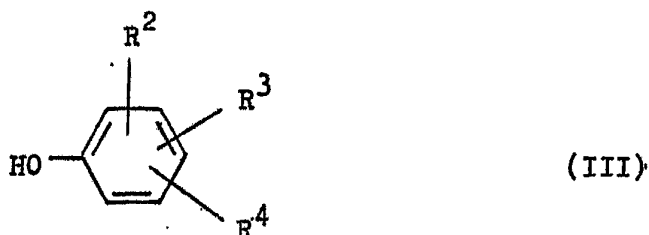
5



10

en donde  $R^1$  tiene los significados indicados y X significa un átomo de halógeno, un grupo aciloxi o un grupo arilsulfoniloxi, con fenoles de la fórmula III

15

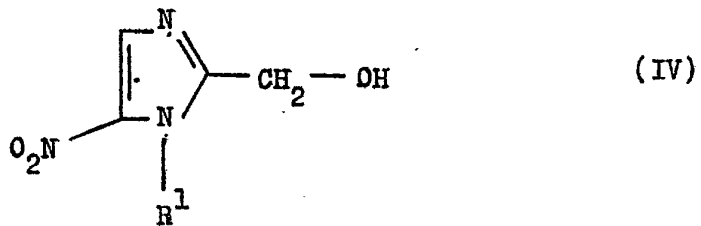


20

en donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los significados indicados; o se hacen reaccionar 1-alcohol-2-hidroximetil-5-nitro-  
-imidazoles de la fórmula IV

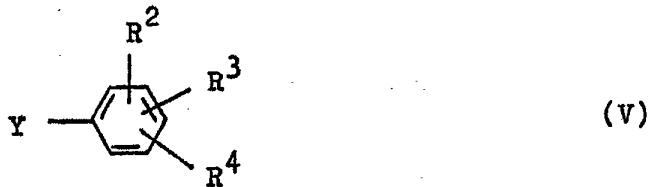
25

5



10 en donde R<sup>1</sup> tiene los significados indicados, con bence  
nos sustituidos de la fórmula V

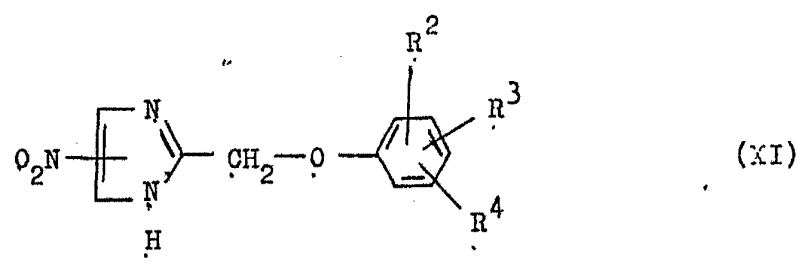
15



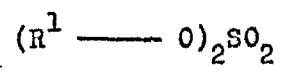
20 en donde Y significa preferiblemente halógeno, y además  
aciloxi o arilsulfoniloxi, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los sig  
nificados indicados; o 2-fenoximetil-4-(5)-nitro-imida  
zoles de la fórmula XI

25

5



10 y se somete a alcoholación con agentes de alcoholación, preferiblemente con sulfatos de dialcoholo de la fórmula XII



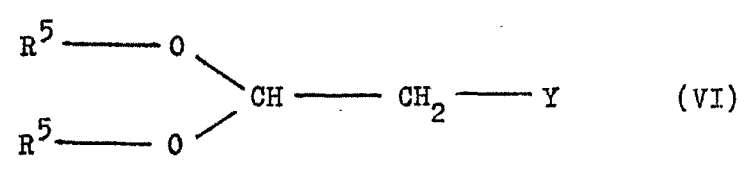
15

teniendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> los significados antes indicados.

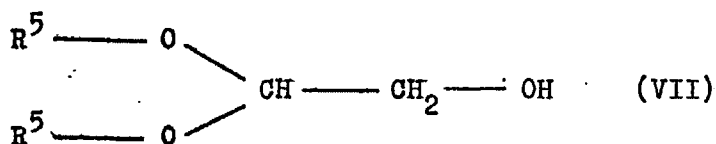
20

2ª.- Procedimiento para la preparación de 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hacen reaccionar acetaldehidoacetales de la fórmula VI

25



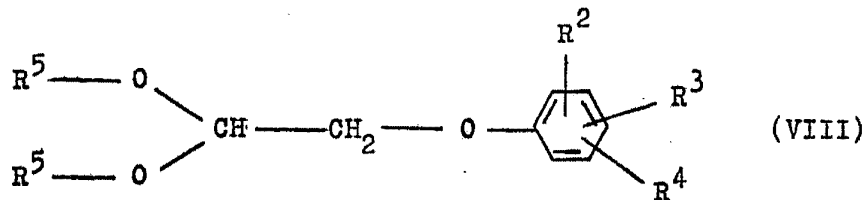
5 en donde R<sup>5</sup> significa un grupo metilo o etilo e Y tiene los significados indicados en la reivindicación 2ª, con fenoles de la fórmula III en la reivindicación 2ª, o se hacen reaccionar hidroxiacetaldehidoacetales de la fórmula VII



10

en donde R<sup>5</sup> tiene los significados indicados, con benzenos sustituidos de la fórmula V, en la reivindicación 2ª, para formar fenoxiacetaldehidoacetales de la fórmula VIII

15

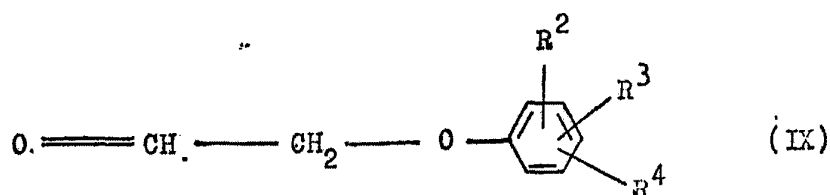


20

en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados, y por tratamiento con ácido fórmico acuoso se obtienen de ellos fenoxiacetaldehidos de la fórmula IX

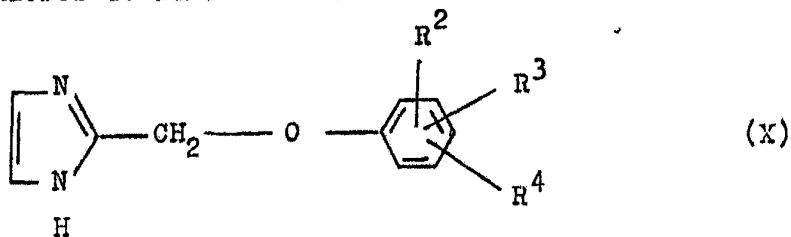
25

5



se hacen reaccionar éstos con amoníaco acuoso y glioxal  
o sus derivados funcionales, para formar 2-fenoximetil-i  
midazoles de la fórmula X

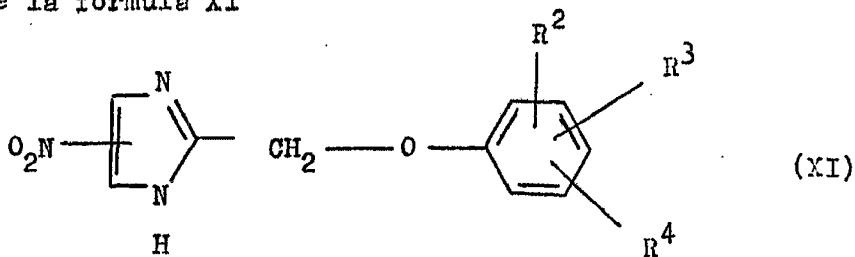
10



15

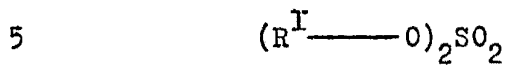
a continuación se someten estos compuestos a nitración  
con ácido nítrico, en presencia de agentes fijadores de  
agua, para formar 2-fenoximetil-4-(5)-nitro-imidazoles  
de la fórmula XI

20



25

y se someten los compuestos de la fórmula XI a alcoholación con agentes de alcoholación, preferiblemente con sulfatos de dialcoholo de la fórmula XII



en donde  $R^I$  tiene los significados antes indicados.

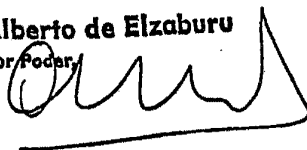
10 3ª.- Procedimiento para la preparación de 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 18. NOV. 1975  
P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poderes

20 

25

21-10-76

- 42 -

MEB.-