

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES

11	NUMERO
21	452.926
22	FECHA DE PRESENTACION
	2-11-76

10 AI

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61M	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-METIL-2-(FENIL-OXINE- TIL)-5-NITRO-IMIDAZOLES"

71 SOLICITANTE (S)	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	HOE 75/F 120
--------------------	----------------------------	--------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana
---------------------------	---

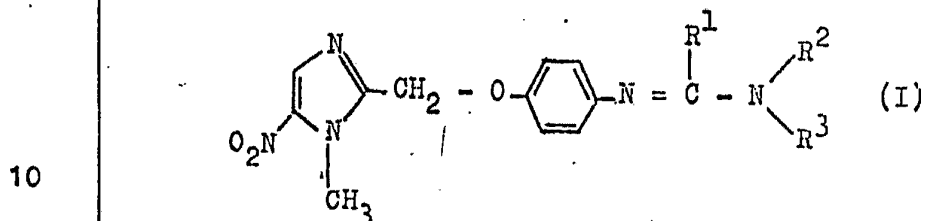
72 INVENTOR (ES)	Dr. Erhardt Winkelmann y Dr. Wolfgang Raether
------------------	---

73 TITULAR (ES)	
-----------------	--

74 REPRESENTANTE	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 64.355)
------------------	--------------------------------	--------------

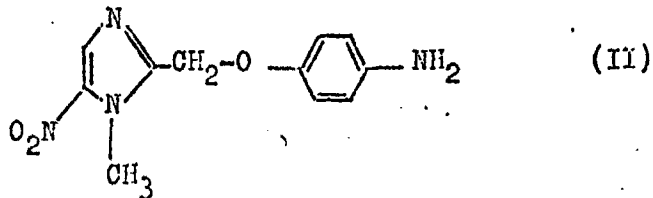
1 El 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol (Me-
tronidazol) es utilizado para combatir enfermedades proto-
zoarias, tales como tricomoniasis y amebiasis.

Objeto del invento es un procedimiento para la --
5 preparación de 1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazo-
les de la fórmula I



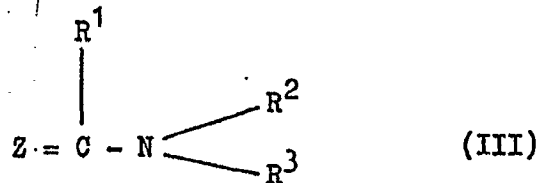
en donde R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y sig-
nifican hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado --
con 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propi-
15 lo, isopropilo, butilo o isobutilo, o en donde R^1 y R^2 , co-
mo cadena alcoholeno con tres a cinco átomos de carbono con
juntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono
del grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidi-
no, piperidino o hexametenimino, o en donde R^2 y R^3 , como
20 cadena alcoholeno con cuatro o cinco átomos de carbono con-
juntamente con el átomo de nitrógeno del grupo amidino, pue-
den ser componentes de un anillo pirrolidino, piperidino, -
morfolino o tiomorfolino, así como de las sales de estos --
compuestos (I) con un ácido fisiológicamente compatible, el
25 cual procedimiento está caracterizado porque 1-metil-2-(4--

1 --aminofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol de la fórmula II



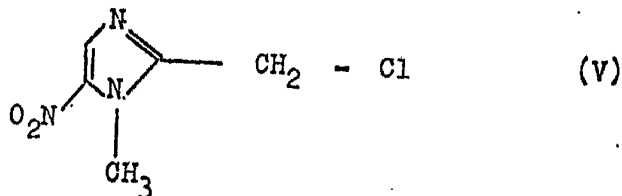
se hace reaccionar con una amida de ácido carboxílico, tioamida de ácido carboxílico, lactama o tiolactama de la fórmula III

10



15 en donde Z significa oxígeno o azufre, y R¹, R² así como R³ tienen los significados indicados, en presencia de un agente de condensación; y, eventualmente, se añade un ácido correspondiente.

20 Los compuestos de partida de la fórmula II pueden ser preparados por reacción de 1-metil-2-clorometil-5-nitroimidazoles de la fórmula V



1 con 4-acilaminofenoles o con sus sales de metales alcalinos
y por saponificación del producto de condensación resultan-
te, para formar la amina libre.

5 Por su parte, los compuestos de la fórmula V pue-
den ser preparados por reacción de 1-metil-2-hidroximetil--
-5-nitro-imidazol con los correspondientes cloruros de áci-
do.

10 Como sustancias de partida de la fórmula III (ami-
das de ácidos carboxílicos y tioamidas de ácidos carboxíli-
cos) pueden entrar en consideración por ejemplo formamida,
tioformamida, N-metil-, N-etil-, N-propil-, N-isopropil-, -
N-butil-, N-isobutil-, N,N-dimetil-, N,N-dietil-, N,N-dipro-
pil-, N,N-diisopropil-, N,N-dibutil-, N,N-diisobutil-forma-
midas, -tioformamidas, -acetamidas, -tioacetamidas, -propio-
15 namidas, -tiopropionamidas, -butiramidas, -tiobutiramidas,
-valeramidas, -tiovaleramidas, y además N-formil-, N-ace-
-til-, N-propionil-, N-butilil-, N-valeril- pirrolidinas, --
-piperidinas, -morfolinas, -tiomorfolinas.

20 Como otras sustancias de partida de la fórmula --
III (lactamas y tiolactamas) entran en consideración, por -
ejemplo, butirolactama (pirrolidona-2), valerolactama (pipe-
ridona-2), caprolactama (2-oxohexametilenimina), butirotio-
lactama, valerotiolactama, caprotiolactama, N-metil-, N- -
-etil-, N-propil-, N-butil-butirolactamas, -valerolactamas,
25 -caprolactamas, -butirotiolactamas, -valerotiolactamas y ca

1 -protiolactamas.

Las reacciones de acuerdo con el procedimiento de preparación se llevan a cabo convenientemente en cantidades equimolares de las correspondientes sustancias de partida.

5 En el caso de presentarse participantes volátiles en la -- reacción se aconseja, no obstante, la utilización de un ex- ceso de las mismas. Las reacciones se llevan a cabo ventaja- samente en un disolvente o agente de reparto, pero determi- nadas reacciones se pueden llevar a cabo también sin disol- 10 vente ni agente de reparto, tal como se explica seguidamen- te.

En calidad de disolventes o agentes de reparto en- tran en consideración, por ejemplo: hidrocarburos aromáti- cos, eventualmente halogenados, tales como benceno, toluene- 15 no, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno, hidrocarburos alifáticos clorados, tales como cloruro de me- tileno, cloroformo, éteres alifáticos, tales como diisopro- piléter, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter, - dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano.

20 Es especialmente ventajoso utilizar en exceso las amidas de ácidos carboxílicos o lactamas de la fórmula III que se emplean para la reacción. El exceso puede ser recupe- rado eventualmente cuando se efectúa el tratamiento de la - carga de reacción.

25 Las reacciones de acuerdo con el procedimiento se

1 - llevan a cabo ventajosamente en presencia de un agente de -
condensación. En calidad de agentes de condensación entran
en consideración preferiblemente halogenuros de ácidos inor-
gánicos y orgánicos, por ejemplo cloruro de tionilo, triclo-
5 ruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fós-
foro, ácido clorosulfónico, fosgeno, cloruro de oxalilo, é^s
teres alcohólicos de ácido clorofórmico, cloruro de benzoi-
lo, cloruro de ácido bencenosulfónico, cloruro de ácido - -
4-toluenosulfónico.

10 Si en la reacción de acuerdo con el procedimiento
se emplean tioamidas de ácidos carboxílicos o tiolactamas,
se aconseja la utilización conjunta de un agente fijador de
azufre. En calidad de agentes fijadores de azufre entran en
consideración, por ejemplo, óxidos de metales pesados, ta--
les como óxido de mercurio y óxido de plomo.

15 Los componentes de reacción de acuerdo con el pro-
cedimiento son hechos reaccionar convenientemente en canti-
dades equimolares. Los tres componentes mencionados en últi-
mo término, especialmente las amidas de ácidos carboxílicos
y las tioamidas de ácidos carboxílicos, lactamas y tiolacta-
20 mas, pueden utilizarse ventajosamente también en un exceso.

Las temperaturas de reacción se encuentran entre
0 y 100°C, preferiblemente entre 25 y 80°C.

Los tiempos de reacción dependiendo del margen de
temperaturas, son desde unos pocos minutos hasta de algunas
-25 horas.

10-11-77

1 Los productos de reacción de acuerdo con el proce-
dimiento se presentan en forma de sus sales. Pueden ser ais-
lados como tales o, eventualmente mediante alcalinización -
de las soluciones acuosas, pueden ser transformados en las
5 bases libres.

 Para la alcalinización se utilizan usualmente ba-
ses fuertes, tales como amoníaco, carbonato de sodio, carbo-
nato de potasio, sosa cáustica, potasa cáustica o sus solu-
ciones acuosas. Las bases puestas en libertad pueden ser --
10 transformadas a su vez en sales con ácidos fisiológicamente
compatibles.

 En calidad de ácidos fisiológicamente compatibles
entran en consideración, por ejemplo, hidrácidos halogona--
dos, especialmente ácido clorhídrico, además ácido sulfúri-
co, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
15 láctico, ácido tartárico.

 En caso necesario se puede efectuar una purifica-
ción de los productos del procedimiento mediante recristali-
zación en un disolvente apropiado o en una mezcla de disol-
ventes apropiados.

20 Los nuevos compuestos de la fórmula I son bien --
compatibles y son apropiados para combatir enfermedades pro-
tozoarias en hombres y en animales, tal como se provocan --
por ejemplo por infecciones con *Trichomonas vaginalis* y *En-*
tamoeba histolytica. Además de ello actúan contra helmintos
25 y contra ectoparásitos tales como garrapatas.

1 Los nuevos compuestos pueden ser administrados por
vía oral o por vía local. La administración por vía oral se
efectúa en preparados farmacéuticamente usuales, por ejemplo
5 en forma de tabletas o cápsulas, que por cada dosis diaria
contienen aproximadamente 10 a 750 mg de la sustancia acti-
va en mezcla con una sustancia excipiente habitual y/o con
un agente de constitución habitual. Para la administración
por vía local pueden utilizarse por ejemplo jaleas, cremas,
pomadas o supositorios.

10

EJEMPLOS DE PREPARACION

Ejemplo 1

1.1) 1-metil-2-(4-dimetilamino-metilenimino-fenil-oximetil)-
-5-nitro-imidazol

15

248 g (1 mol) de 1-metil-2-(4-aminofenil-oxime- --
til)-5-nitro-imidazol son disueltos en 1.250 ml de dimetil-
formamida. A esta mezcla se añaden gota a gota con agita- --
ción a 30-40°C 154 g (1 mol) de oxiclóruo de fósforo. Des-
pués de ello se continúa agitando durante 2 horas más a --
25°C. El producto final es precipitado en forma de sal por
20 adición de 2,5 litros de cloruro de metileno con agitación,
es filtrado con succión, lavado con cloruro de metileno, so-
metido a succión hasta sequedad, disuelto en agua, alcalini-
zado con amoníaco acuoso concentrado, y la base libre es ex-
traída por agitación varias veces con cloruro de metileno.

25

Los extractos reunidos son secados con sulfato de sodio, --

1 -- concentrados por evaporación, y el residuo es recristaliza-
do en alcohol añadiendo carbón. De este modo se obtienen --
252 g (83% de la teoría) de 1-metil-2-(4-dimetilamino-me-
tilenimino-fenil-oximetil)-5-nitro-imidazol en forma de --
5 cristales amarillos con un punto de fusión de 145°C.

A partir de la base libre se puede preparar de mo-
do usual, con cantidades equimolares de ácido clorhídrico -
alcohólico, el clorhidrato con un punto de fusión de 137°C
en forma de cristales débilmente amarillentos.

10 El 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitro-imi-
dazol utilizado como sustancia de partida (cristales de co-
lor rojo naranja, punto de fusión 152°C) puede ser prepara-
do con un rendimiento de 85% por saponificación de 1-metil-
-2-(4-acetaminofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol por medio -
15 de ácido sulfúrico al 40% (durante 2 horas, 80 - 90°C).

El 1-metil-2-(4-acetaminofenil-oximetil)-5-nitro-
-imidazol (cristales de color amarillo pálido, punto de fu-
sión 163°C), utilizado para la preparación de la sustancia
de partida, puede ser preparado con un rendimiento de 95% -
20 por reacción de cantidades equimolares de 4-acetamino-fenol
con 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imidazol en dimetilformami-
da (1 hora a 30-40°C) en presencia de carbonato de potasio.

La preparación de 1-metil-2-clorometil-5-nitro- -
-imidazol está descrita en la DOS 1.595.929; se efectúa ha-
25 ciendo reaccionar el compuesto 1-metil-2-hidroximetílico --

1 con cloruro de tionilo. En lugar de 1-metil-2-clorometil-5-
-nitro-imidazol pueden utilizarse también 1-metil-2-benzoi-
loximetil-5-nitro-imidazol o 1-metil-2-(4-nitrobenzoiloxime-
5 til)-5-nitro-imidazol, que se obtienen a partir del compues-
to 1-metil-2-hidroximetílico con cloruro de benzoílo o con
cloruro de 4-nitro-benzoílo.

De acuerdo con el procedimiento descrito en el --
ejemplo 1 se obtienen:

10 1.2) A partir de 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitro-
-imidazol (APNI) y formamida, el 1-metil-2-(4-amino-metile-
nimino-fenil-oximetil)-5-nitro-imidazol.

1.3) A partir de APNI y N-metilenformamida, el 1-metil-2- --
-(4-metilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida- --
zol.

15 1.4) A partir de APNI y N-etilformamida, el 1-metil-2-(4- --
-etilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

1.5) A partir de APNI y N-n-propilformamida, el 1-metil-2--
-(4-n-propilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-
zol.

20 1.6) A partir de APNI y N-isopropilformamida, el 1-metil-2--
-(4-isopropilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi-
dazol.

1.7) A partir de APNI y N-n-butilformamida, el 1-metil-2-(4-
-n-butilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

25 1.8) A partir de APNI y N-isobutilformamida, el 1-metil-2--

- 1 --(4-isobutilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 5 1.9) A partir de APNI y N-dietilformamida, el 1-metil-2-(4-dietilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol, de punto de fusión 120°C (clorhidrato, punto de fusión -- 164°C).
- 10 1.10) A partir de APNI y N-di-n-propilformamida, el 1-metil-2-(4-di-n-propilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 15 1.11) A partir de APNI y N-diisopropilformamida, el 1-metil-2-(4-diisopropilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.12) A partir de APNI y N-di-n-butylformamida, el 1-metil-2-(4-di-n-butylamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro--imidazol.
- 20 1.13) A partir de APNI y N-diisobutilformamida, el 1-metil-2-(4-diisobutilamino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro--imidazol.
- 1.14) A partir de APNI y N-formilpirrolidina, el 1-metil-2--(4-pirrolidino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida--zol de punto de fusión 135°C.
- 25 1.15) A partir de APNI y N-formilpiperidina, el 1-metil-2--(4-piperidino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 104°C.
- 1.16) A partir de APNI y N-formilmorfolina, el 1-metil-2- -

- 1 --(4-morfolino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol
de punto de fusión 145°C.
- 1.17) A partir de APNI y N-formiltiomorfolina, el 1-metil--
5 --2-(4-tiomorfolino-metilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi-
dazol.
- 1.18) A partir de 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitro
-imidazol (APNI) y acetamida, el 1-metil-2-(4-amino-1-etile
nimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.19) A partir de APNI y N-metilacetamida, el 1-metil-2-(4-
10 --metilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.20) A partir de APNI y N-etilacetamida, el 1-metil-2-(4--
--etilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.21) A partir de APNI y N-n-propilacetamida, el 1-metil-2-
--(4-n-propil-amino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi
15 dazol.
- 1.22) A partir de APNI y N-isopropilacetamida, el 1-metil--
--2-(4-isopropilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro--
imidazol.
- 1.23) A partir de APNI y N-n-butilacetamida, el 1-metil-2--
20 --(4-n-butil-amino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi-
dazol.
- 1.24) A partir de APNI y N-isobutilacetamida, el 1-metil-2-
--(4-isobutilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi-
dazol.
- 25 1.25) A partir de APNI y N-dimetilacetamida, el 1-metil-2--

- 1 --(4-dimetilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 137°C.
- 1.26) A partir de APNI y N-dietilacetamida, el 1-metil-2--
5 --(4-dietilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol de punto de fusión 92°C.
- 1.27) A partir de APNI y N-di-n-propilacetamida, el 1-metil-
--2-(4-di-n-propilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-
imidazol.
- 1.28) A partir de APNI y N-diisopropilacetamida, el 1-metil-
10 --2-(4-diisopropilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-
imidazol.
- 1.29) A partir de APNI y N-di-n-butylacetamida, el 1-metil-
--2-(4-di-n-butylamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-
imidazol.
- 15 1.30) A partir de APNI y N-diisobutilacetamida, el 1-metil-
--2-(4-diisobutilamino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-
imidazol.
- 1.31) A partir de APNI y N-acetilpirrolidina, el 1-metil-2-
--(4-pirrolidino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-
20 zol.
- 1.32) A partir de APNI y N-acetilpiperidina, el 1-metil-2-
--(4-piperidino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-
zol.
- 1.33) A partir de APNI y N-acetilmorfolina, el 1-metil-2-
25 --(4-morfolino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.

- 1 1.34) A partir de APNI y N-acetiltiomorfolina, el 1-metil-2-
-(4-tiomorfolino-1-etilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-
zol.
- 5 1.35) A partir de 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitro-
-imidazol (APNI) y propionamida, el 1-metil-2-(4-amino-1-
-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imidazol.
- 1.36) A partir de APNI y N-metilpropionamida, el 1-metil-2-
-(4-metilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-
zol.
- 10 1.37) A partir de APNI y N-etilpropionamida, el 1-metil-2-
-(4-etilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imida-
zol.
- 1.38) A partir de APNI y N-n-propilpropionamida, el 1-metil-
-2-(4-n-propilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-
-imidazol.
- 15 1.39) A partir de APNI y N-isopropilpropionamida, el 1-me-
-til-2-(4-isopropilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-ni-
tro-imidazol.
- 1.40) A partir de APNI y N-n-butilpropionamida, el 1-metil-
-2-(4-n-butilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-
imidazol.
- 20 1.41) A partir de APNI y N-isobutilpropionamida, el 1-metil-
-2-(4-isobutilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-
-imidazol.
- 25 1.42) A partir de APNI y N-dimetilpropionamida, el 1-metil-

1 --2-(4-dimetilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro--
-imidazol de punto de fusión 115°C.

1.43) A partir de APNI y N-dietilpropionamida, el 1-metil--
5 --2-(4-dietilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro- -
-imidazol.

1.44) A partir de APNI y N-di-n-propilpropionamida, el 1-me
til-2-(4-di-n-propilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-
-nitro-imidazol.

1.45) A partir de APNI y N-diisopropilpropionamida, el 1-me
10 til-2-(4-di-isopropilamino-1-propilenimino-feniloximetil)--
-5-nitro-imidazol.

1.46) A partir de APNI y N-di-n-butilpropionamida, el 1-me
til-2-(4-di-n-butilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5--
-nitro-imidazol.

1.47) A partir de APNI y N-diisobutilpropionamida, el 1-me
15 til-2-(4-di-isobutilamino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-
-nitro-imidazol.

1.48) A partir de APNI y N-propionilpirrolidina, el 1-metil
20 -2-(4-pirrolidino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro- -
-imidazol.

1.49) A partir de APNI y N-propionilpiperidina, el 1-metil-
-2-(4-piperidino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi
dazol.

1.50) A partir de APNI y N-propionilmorfolina, el 1-metil--
25 -2-(4-morfolino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro-imi-

1 -dazol.

1.51) A partir de APNI y N-propioniltiomorfolina, el 1-metil-2-(4-tiomorfolino-1-propilenimino-feniloximetil)-5-nitro--imidazol.

5 1.52) A partir de APNI y pirrolidona-2 (butirolactama), el 1-metil-2-[4-(pirrolidon-2-imino)-feniloximetil]-5-nitro--imidazol.

10 1.53) A partir de APNI y 1-metilpirrolidona-2, el 1-metil-2-[4-(1-metilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil]-5-nitro--imidazol de punto de fusión 130°C.

1.54) A partir de APNI y 1-etilpirrolidona-2, el 1-metil-2-[4-(1-etilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil]-5-nitro-imidazol.

15 1.55) A partir de APNI y 1-propilpirrolidona-2, el 1-metil-2-[4-(1-propilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil]-5-nitro--imidazol.

1.56) A partir de APNI y 1-butilpirrolidona-2, el 1-metil-2-[4-(1-butilpirrolidon-2-imino)-feniloximetil]-5-nitro--imidazol.

20 1.57) A partir de APNI y piperidona-2 (valerolactama), el 1-metil-2-[4-(piperidon-2-imino)-feniloximetil]-5-nitro-imidazol de punto de fusión 141°C.

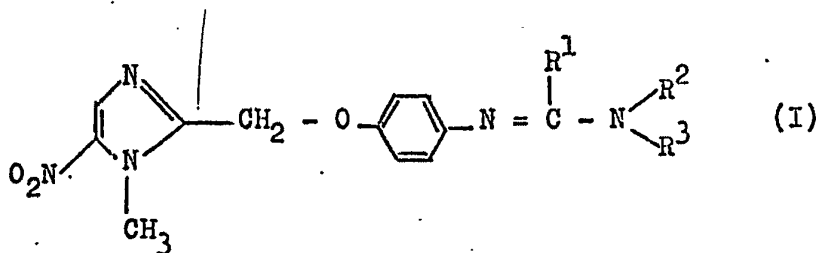
25 1.58) A partir de APNI y 1-metilpiperidona-2, el 1-metil-2-[4-(1-metilpiperidon-2-imino)-feniloximetil]-5-nitro-imidazol.

- 1 1.59) A partir de APNI y 1-etilpiperidona-2, el 1-metil-2--
- $\overline{4}$ -(1-etilpiperidon-2-imino)-feniloximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imida-
zol.
- 5 1.60) A partir de APNI y 1-propilpiperidona-2, el 1-metil--
-2- $\overline{4}$ -(1-propilpiperidon-2-imino)-feniloximetil $\overline{7}$ -5-nitro- -
-imidazol.
- 1.61) A partir de APNI y 1-butilpiperidona-2, el 1-metil-2-
- $\overline{4}$ -(1-butilpiperidon-2-imino)-feniloximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imida
zol.
- 10 1.62) A partir de APNI y 2-oxohexametilenimina (caprolacta-
ma), el 1-metil-2- $\overline{4}$ -(2-oxohexametilenimino-2-imino)-fenil-
-oximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imidazol.
- 15 1.63) A partir de APNI y 1-metil-2-oxohexametilenimina, el
1-metil-2- $\overline{4}$ -(1-metil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-fenilo
ximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imidazol.
- 1.64) A partir de APNI y 1-etil-2-oxohexametilenimina, el -
1-metil-2- $\overline{4}$ -(1-etil-oxohexametilenimino-2-imino)-feniloxi-
metil $\overline{7}$ -5-nitro-imidazol.
- 20 1.65) A partir de APNI y 1-propil-2-oxohexametilenimino, el
1-metil-2- $\overline{4}$ -(1-propil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-feni-
loximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imidazol.
- 1.66) A partir de APNI y 1-butil-2-oxohexametilenimina, el
1-metil-2- $\overline{4}$ -(1-butil-2-oxohexametilenimino-2-imino)-fenilo
ximetil $\overline{7}$ -5-nitro-imidazol.

REIVINDICACIONES

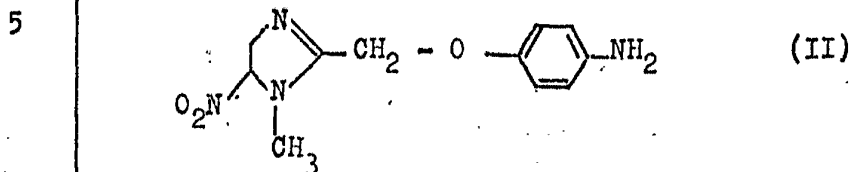
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1-metil-2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula I

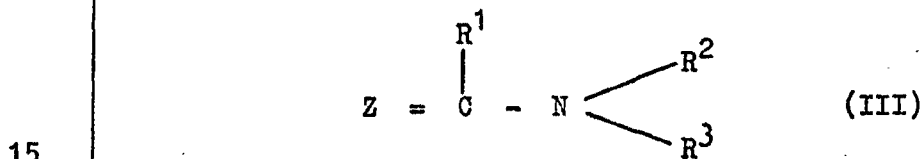


en donde R¹, R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y pueden significar hidrógeno, alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, o en donde R¹ y R², como cadena alcoholeno conjuntamente con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del grupo amidino, son componentes de un anillo pirrolidino, piperidino o hexametenimino, o en donde R² y R³, como cadena alcoholeno conjuntamente con el átomo de nitrógeno del grupo amidino, pueden ser componentes de un anillo pirrolidino, piperidino, morfolino o tio--morfolino, así como de las sales de estos compuestos (I) --

1 con un ácido fisiológicamente compatible, caracterizado por
 que 1-metil-2-(4-aminofenil-oximetil)-5-nitro-imidazol de -
 la fórmula II



10 se hace reaccionar con una amida de ácido carboxílico, tio-
 amida de ácido carboxílico, lactama o tiolactama de la fór-
 mula III



en donde Z significa oxígeno o azufre y R¹, R² así como R³
 tienen los significados indicados, en presencia de un agen-
 te de condensación, y la base de la fórmula I así obtenida
 se transforma eventualmente con un ácido fisiológicamente -
 compatible en la correspondiente sal.

20 2ª.- Procedimiento para la preparación de 1-metil-
 -2-(fenil-oximetil)-5-nitro-imidazoles.

25

10117

1

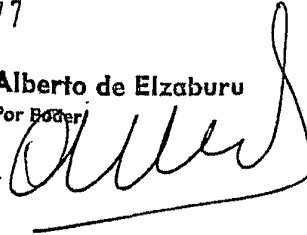
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 15. NOV. 1977

P.A. **Alberto de Elizaburu**
Por Poder



10117 .

F C M