



ESPAÑA

18	ES	11	456117	10	A2
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			21-2-1.977		

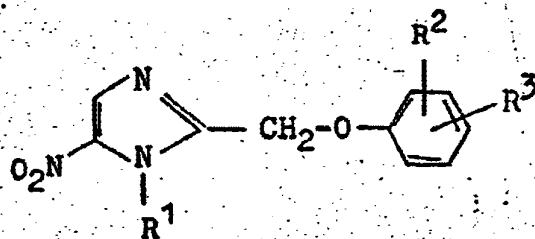
P. - 64.899
HOE 76/F 034

1er CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 07 789.4	26-2-76	Rep. Federal Alemana.
Int C: <u>LO7D 233/94</u>		
37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	E02D	Nº443.349
40 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 443.349, presentada el 10 de Diciembre de 1.975, por: "Procedimiento para la preparación de 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles".		
41 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
42 INVENTOR (ES)		
Dr. Erhardt Winkelmann		
43 TITULAR (ES)		
44 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

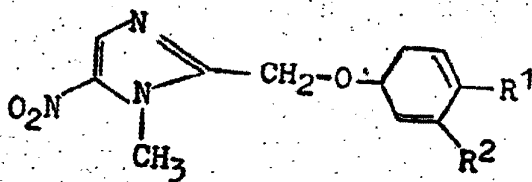
LFG

Objeto de la solicitud de patente principal
Nº 443.349 son 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles
de la fórmula,



10 en donde R¹ significa metilo o etilo; R² significa trifluoro
metilo, triclorometilo, nitro, ciano, metilsulfonilo o etil-
sulfonilo; y R³ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yo
do, trifluorometilo, triclorometilo, nitro o ciano, un proced
dimiento para la preparación de estos compuestos, agentes
farmacéuticos que los contienen, y su utilización.

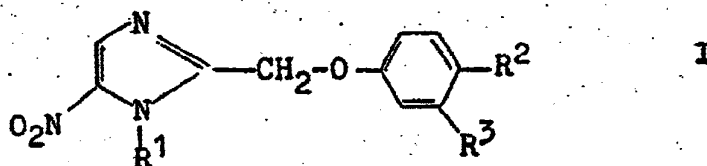
15 Objeto de la solicitud de patente de adición
alemana P 26 07 790.7 son 1-metil-2-(fenoximetil)-5-nitro-
imidazoles de la fórmula,



25 en donde R¹ significa nitro, ciano, metilsulfonilo o etilsulfo
nilo; y R² significa metilo o halógeno, un procedimiento para
la preparación de estos compuestos, agentes farmacéuticos que los

1 contienen y su utilización.

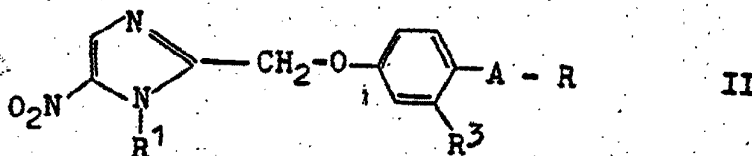
Como una mejora del objeto de la solicitud -
de patente 443,349 se ha encontrado ahora un procedimiento para la
preparación de 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles de la -
5 fórmula I,



10

en donde R¹ significa metilo; R² significa metilsulfonilo o etilsul-
fonilo; y R³ significa hidrógeno, metilo o halógeno tal como flúor,
cloro, bromo o yodo, el cual está caracterizado porque se oxidan -
1-metil-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles de la fórmula II,

15



20 en donde A significa un átomo de azufre o un grupo sulfóxido (-SO-);
R significa metilo o etilo; R¹ significa metilo; y R³ significa hi-
drógeno, metilo o halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo.

Los 1-metil-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazo-
les de la fórmula II, utilizados como sustancias de partida, son ob-
25 jeto de la solicitud de patente número 449,589 (HDE 75/P 183 K). Pág

1 den ser preparados a partir de 1-metil-2-clorometil-5-nitro-imida-
zol (que puede obtenerse según las DOS 1.595.929 y DOS 1.470.102)
y de alcoholmercaptofenoles o alcohol-sulfínifenoles eventualmente
5 sustituidos (que pueden obtenerse a partir de los correspondientes
mercaptofenoles y sulfato de dialcoholo y eventualmente por subsi-
guiente oxidación con ácido perbenzoico) en dimetilformamida y en
presencia de carbonato de potasio.

Como sustancias de partida de la fórmula II -
entran en consideración, por ejemplo:

- 10 1-metil-2-(4-metiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(4-etiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(3-metil-4-metiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(3-metil-4-etiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(3-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-metiltio-fenoximetil)-
15 -5-nitro-imidazol
1-metil-2-(3-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-etiltio-fenoximetil)-
-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(4-metilsulfínif-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(4-etilsulfínif-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
20 1-metil-2-(3-metil-4-metilsulfínif-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(3-metil-4-etilsulfínif-fenoximetil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(3-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-metilsulfínif-fenoxi-
metil)-5-nitro-imidazol
1-metil-2-(3-flúor-, -cloro-, -bromo-, -yodo-4-etilsulfínif-fenoxi-
25 metil)-5-nitro-imidazol.

1 son desde unos pocos minutos hasta algunas horas.

El aislamiento de los productos del procedimiento se efectúa por dilución con agua de la solución de reacción con simultánea precipitación, o mediante concentración por evaporación del disolvente orgánico en vacío. Eventualmente se puede efectuar una purificación por recristalización en un disolvente apropiado o en una mezcla de disolventes apropiados.

Ejemplo 1

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

10 27,9 g (0,1 moles) de 1-metil-2-(4-metiltio-
-fenoximetil)-5-nitro imidazol (punto de fusión 116°C) son disueltos
en 250 ml de ácido acético glacial y se añaden gota a gota con agita-
ción a la temperatura ambiente 24,3 g (0,25 moles) de peróxido de hi-
drógeno de 35%. Mediante la reacción exotérmica se efectúa una sub-
15 da de temperatura a aproximadamente 45°C. Después de ello se continúa
calentando con agitación a 60°C durante 1 hora más. Después de enfriar
a la temperatura ambiente la carga de reacción es vertida sobre 800
ml de mezcla de hielo/agua, se filtra con succión el precipitado, se
lava con agua y se recristaliza en isopropanol con adición de carbón
20 activo. De este modo se obtienen 29 g = 93% de la teoría de 1-metil-
-2-(4-metil-sulfonilfenoximetil)-5-nitro-imidazol en forma de crista-
les amarillentos con un punto de fusión de 157°C.

En lugar de la sustancia de partida 1-metil-
-2-(4-metiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol se puede utilizar tam-
25 bién el correspondiente sulfóxido, 1-metil-2-(4-metilsulfinil-fenoxi

1 metil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 130°C). Entonces es suficiente la utilización de la mitad de la cantidad de peróxido de hidrógeno.

De igual manera pueden prepararse:

- 5 1-metil-2-(4-etilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 132°C, por oxidación de 1-metil-2-(4-etiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 90°C) o de 1-metil-2-(4-etil-sulfinil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 103°C).
- 10 1-metil-2-(3-metil-4-metilsulfonil-fenoximetil)-5-nitroimidazol, punto de fusión 141°C, por oxidación de 1-metil-2-(3-metil-4-metiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 108°C) o de 1-metil-2-(3-metil-4-metilsulfinil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 121°C).
- 15 1-metil-2-(3-metil-4-etilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol, punto de fusión 115°C, por oxidación de 1-metil-2-(3-metil-4-etiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 80°C) o de 1-metil-2-(3-metil-4-etilsulfinil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol (punto de fusión 95°C.)
- 20 1-metil-2-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol, por oxidación de 1-metil-2-(3-cloro-4-metiltio-fenoximetil)-5-nitro-imidazol o de 1-metil-2-(3-cloro-4-metilsulfinil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol.
- 25 1-metil-2-(3-cloro-4-etilsulfonil-fenoximetil)-5-nitro-imidazol por oxidación de 1-metil-2-(3-cloro-4-etiltio-fenoximetil)-ni-

1 tro-imidazol o de 1-metil-2-(3-cloro-4-etilsulfinil-fenoxi-me
til)-5-nitro-imidazol.

5

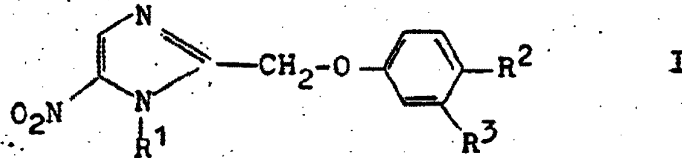
- REIVINDICACIONES -

10

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

15 19.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 443.349, presentada el 10 de Diciembre de 1.975, por: "Procedimiento para la preparación de 1-alcohol-2-(fenoximetil)-5-nitro-imidazoles", refiriéndose dichas mejoras a la preparación de dichos compuestos, de la fórmula I

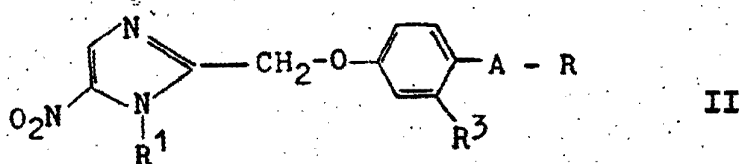
20



25

1 en donde R^1 significa metilo; R^2 significa metilsulfonilo o etil
sulfonilo; y R^3 significa hidrógeno, metilo o halógeno, que están
caracterizadas porque se oxidan 1-metil-2-(fenoximetil)-5-nitro-
-imidazoles de la fórmula II

5



10

en donde A significa un átomo de azufre o un grupo sulfóxido —
(-SO-); R significa metilo o etilo; R^1 significa metilo; y R^3
significa hidrógeno, metilo o halógeno.

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la
15 patente principal nº 443.349, presentada el 10 del 12 de 1975, -
por : "Procedimiento para la preparación de 1-alcohol-2-(fenoxi
metil)-5-nitro-imidazoles".

20

25

1

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

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

5

Madrid, 21. FEB. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburt
Por Pedro

10

15

20

25

21017

-10-

MIM