

374002



374002

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 852-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

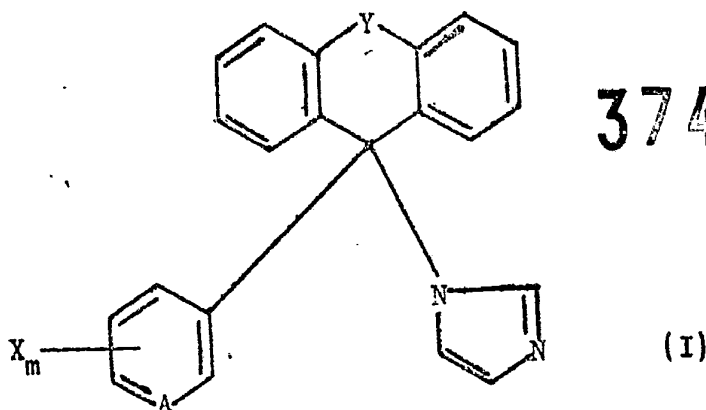
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE IMIDAZOLES
N-SUSTITUIDOS.

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk,
Alemania.

La presente invención se relaciona con un
procedimiento de producción de imidazoles N-sustituidos
y sales de los mismos, útiles como agentes farmacéuticos.

La presente invención provee imidazoles N-
sustituidos de fórmula general:

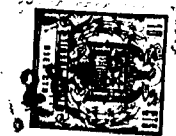
5.



374002

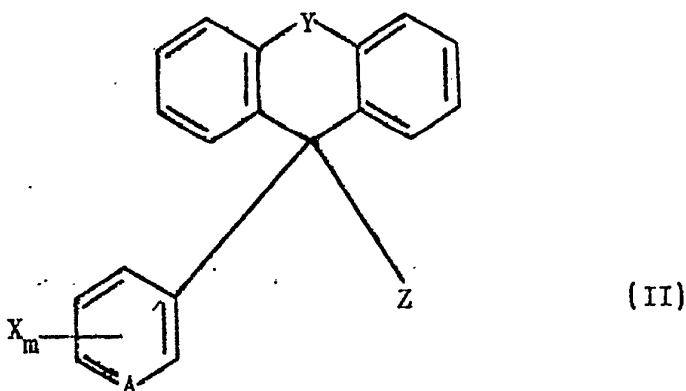
en la que X es un radical alquilo o mercaptosalquilo o un sustituyente electronegativo, Y es $-(CH_2)_n$, $-CH=CH-$, O ó S, A es nitrógeno o CH, m es 0, 1 ó 2, y n es 0, 1 ó 3, así como también sus sales.

5. Cuando X es un radical alquilo o mercaptosalquilo, contiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando es un sustituyente electronegativo puede, por ejemplo, ser halógeno (fluor, cloro, bromo, yodo), o un grupo nitro, ciano o trifluormetilo.
10. Cuando se ven a utilizar las sales como agentes farmacéuticos, deben ser por supuesto sales fisiológicamente compatibles y aceptables. Incluyen ejemplos de ácidos que dan dichas sales, los hidrácidos halogenados, ácidos fosfóricos, ácidos sulfónicos, ácidos mono- y dicarboxílicos y ácidos hidroxi-carboxílicos. Pueden mencionarse como ejemplos de ácidos orgánicos: ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico y ácido 1,5-naftalendisulfónico. Son de especial interés
20. las sales con hidrácidos halogenados, (particularmente



ácido clorhídrico), ácido láctico y ácido salicílico.

La invención provee un procedimiento para la producción de imidazoles N-sustituídos de fórmula general I, en el que un compuesto de fórmula:



5. en la que X, Y, A y m tienen por supuesto los significados anteriores, y Z es OH, cloro o bromo, se hace reaccionar, cuando Z es OH, después de una reacción con un agente de halogenación para convertir Z en cloro o bromo, opcionalmente en presencia de un aceptor de ácido, con por lo
10. menos la cantidad teóricamente requerida de imidazol en un disolvente orgánico polar, a 20-120°C.
El procedimiento se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 80 y 100°C.
Si el procedimiento se inicia a partir de un
15. compuesto en donde Z es OH, entonces la halogenación puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, éter, éter de petróleo, cloruro de metileno, benceno o tolueno. Todos los reactivos adecuados para la halogenación de alcoholes terciarios, pueden ser utilizados como
20. agentes de halogenación. Pueden mencionarse, en vía

- 4 - 374002



- de ejemplo: cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, bromuro de fosforilo, cloruro de acetilo y bromuro de acetilo. La halogenación normalmente se efectúa dentro de una escala de temperaturas de 0 a 100°C, preferiblemente de 10 a 30°C, y después del término de la halogenación, el disolvente se sustituye por un disolvente polar. En algunos casos, puede ser conveniente llevar a cabo la halogenación misma en un disolvente polar, seguida directamente, sin aislamiento intermedio del halogenuro formado, por la reacción con el imidazol.
- 5.
- 10.

Incluyen ejemplos de disolventes orgánicos polares, acetonitrilo, nitrometano, acetona, dietilcetona, dimetilformamida, o dimetilsulfóxido.

- Al llevar a cabo la reacción, el halogenuro de metilo tri-sustituido puede agregarse lentamente a una solución del imidazol, ya sea en solución o en forma sólida.
- 15.

- La mezcla de reacción puede trabajarse en una forma convencional, por ejemplo, mediante concentración o dilución posterior con agua.
- 20.

- En un método preferido para llevar a cabo el presente procedimiento, el compuesto de partida (II) se hace reaccionar con la cantidad teóricamente requerida de imidazol y junto con la cantidad teóricamente requerida de un aceptor de ácido. Incluyen aceptores de ácido adecuados, las bases orgánicas usuales, tales como trietilamina, piridina, dimetilbencilamina o alquilpiridina y también compuestos inorgánicos, por ejemplo carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinoterreo.
- 25.

- Algunos de los nuevos compuestos que pueden
- 30.



prepararse mediante los métodos de los ejemplos 1-3, pueden verse a partir del cuadro 1, en donde los significados de X, Y, A y \bar{m} en la fórmula (I), se indican para los diversos compuestos.

CUADRO 1

	\bar{m}	X	A	Y	p. f °C
(a)	0		CH	-	197-199
(b)	1	4-F	CH	-	156-159
(c)	1	4-Cl	CH	-	176-180
(d)	1	4-Br	CH	-	181-184
(e)	1	4-SCH ₃	CH	-	164-165
(f)	1	3-CF ₃	CH	-	134-138
(g)	1	3-Cl	CH	-	116-119
(h)	1	2-Cl	CH	-	156-158
(i)	0	H	CH	-(CH ₂) ₂ -	186-187
(k)	1	4-Cl	CH	-(CH ₂) ₂ -	216-218
(l)	1	4-F	CH	-(CH ₂) ₂ -	178-180
(m)	0		CH	-O-	160-162
(n)	0		CH	-S-	179-181
(o)	0		CH	CH=CH	208-211
(p)	1	4-F	CH	CH=CH	230-231
(q)	1	4-Cl	CH	CH=CH	231
(r)	1	4-Br	CH	CH=CH	
(s)	1	2-Cl	CH	CH=CH	210-215
(t)	1	3-CF ₃	CH	CH=CH	118-120
(u)	1	3-Cl	CH	CH=CH	199-201
(v)	1	3-CF ₃	CH	CH ₂ -CH ₂	115-118
(w)	0		3-N	-	80-85
(x)	0		3-N	CH ₂ -CH ₂	147-149
(y)	1	3-CF ₃	CH	CH ₂ -CH ₂	115-118
(z)	1	4-SCH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂	180-183
(alfa)	1	2-CH ₃	CH	-	161-163

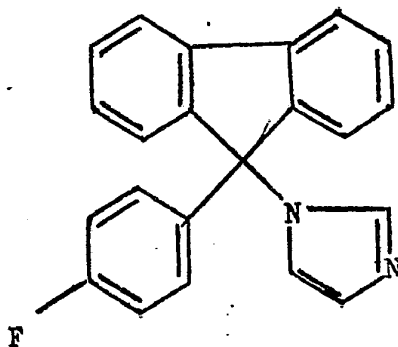
374002



- 6 -

EJEMPLO 19-(4-fluorfenil)-9-imidazolil-fluoreno

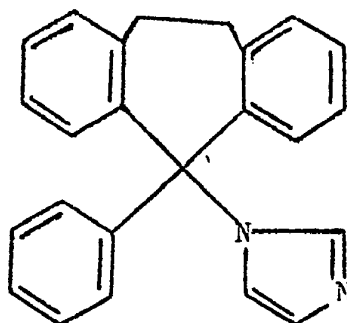
- Se disolvieron 27,6 g (0,1 moles) de 9-(4-fluorfenil)-fluorenol-9, en 250 ml de cloruro de metileno seco, y se mezclaron a temperatura ambiente con 13,0 g (0,11 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla se dejó reposar durante 30 minutos, después se hirvió bajo reflujo durante 5 minutos y se concentró. El residuo sólido se lavó con un poco de acetona y se secó. Se introdujeron porciones del 9-(4-fluorfenil)-9-clorofluoreno obtenido en esta forma, a una solución a 80°C de 20 g de imidazol en 150 ml de acetonitrilo anhidro. Después de 10 minutos, la solución caliente se filtró, se concentró y el residuo se mezcló con agua. Después de filtración por succión y trituración del residuo con éter, se obtuvieron 31 g de un producto amarillento crudo. La recristalización en etanol produjo 18,0 g (55%) de cristales incoloros de fórmula:



(III)

p.f. 156-159°C

EJEMPLO 25-fenil-5-imidazolil- α , δ -dibenzocicloheptano



(IV)

- Se agregaron en porciones 15,2 g (0,05 moles) de 5-fenil-5-cloro- α, δ -dibenzocicloheptano, a una solución en ebullición de 6,8 g (0,10 moles) de imidazol seco en acetonitrilo. La mezcla se enfrió durante 10 minutos, y después se enfrió a 0°C. Después de la adición de 100 ml de éter, se filtró con succión. El residuo se lavó primero con agua y después con 100 ml de éter. Los filtrados etéreos combinados se sacudieron tres veces con porciones de 200 ml de agua, después se secaron y se concentraron. El residuo se mezcló con un poco de etanol, se enfrió, se filtró con succión, se lavó con un poco de éter frío, se combinó con el residuo del filtro obtenido primero, y se secó. El rendimiento total del compuesto de la fórmula anterior: 13,1 g (78%): hojuelas blancas de un p.f. de 186-187°C.

- El compuesto de partida se obtuvo como sigue: Se suspendieron 28,6 g (0,10 moles) de 5-fenil-5-hidroxi- α, δ -dibenzocicloheptano, en 100 ml de cloruro de metileno seco, y se mezclaron con 13,8 g (0,12 moles) de cloruro de tionilo. Un desprendimiento de SO₂ vigoroso se

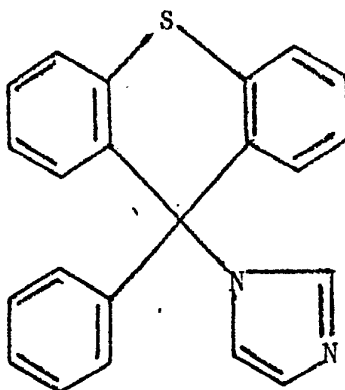


5. inició después de unos cuantos minutos. La mezcla se dejó reposar durante 30 minutos, después hirvió durante 5 minutos y se concentró. El residuo se recrystalizó en petróleo ligero. Se obtuvieron 24,4 g (80%) de 5-fenil-5-cloro- α,δ -dibenzocicloheptano de p.f. de 115°C (descomposición).

EJEMPLO 3

10-fenil-10-imidazoliltioxanteno

10. Se hirvieron durante 1 hora, 29,0 g (0,10 moles) de 10-fenil-10-hidroxitioxanteno, con 40 g de cloruro de acetilo en 100 ml de éter de petróleo seco (40/60). La solución clara se decantó de una pequeña cantidad de un precipitado oleoso y se concentró. El residuo se recuperó con 200 ml de acetonitrilo seco, y la mezcla se hirvió
15. bajo reflujo durante 3 horas con 13,6 g de imidazol seco. La mezcla se concentró subsecuentemente, el residuo se mezcló con agua, se filtró con succión y se secó. El producto crudo se recrystalizó en ciclohexano. Rendimiento:
20. 17,5 g (57%) de 10-fenil-10-imidazoliltioxanteno de p.f. de 179-181°C.



(V)

Se lograron los mismos resultados cuando los cloruros fueron reemplazados por bromuros, como compuestos de partida.

5. Los imidazoles N-sustituídos libres se convirtieron a sus sales en la forma usual, por ejemplo, calentando en acetonitrilo con un poco más de la cantidad estequiométricamente requerida del ácido correspondiente y aislamiento subsecuente. Los clorhidratos se obtuvieron aconsejablemente haciendo pasar ácido clorhídrico a la solución del derivado de imidazol, por ejemplo en tetracloruro de carbono.
- 10.

Las siguientes sales de los compuestos (c), (e), (k) y (l) tienen los puntos de fusión establecidos:

- | | | | | |
|-----|-------------|---------|-------------------|------------------|
| | fumarato | de (c): | 182°C | (descomposición) |
| | clorhidrato | de (e): | empezando a 90°C; | (descomposición) |
| 15. | tartrato | de (k): | 186°C; | (descomposición) |
| | salicilato | de (l): | 137°C-
138°C | |

374002

28



Los nuevos imidazoles N-substituidos, son agentes farmacéuticos valiosos. Su efectividad microbiológica puede verse a partir de la descripción siguiente.

- In vitro en Sabouraud's Milieu d'Epreuve y en el caldo de extracto de carne/glucosa, los nuevos compuestos exhiben una buena acción fungistática contra los hongos patogénicos del ser humano, tales como:
- 5. especies Trichophyton, especialmente Trich. ment.,
Trich. rubrum, Epidermophyton floccosum.
 - 10. especies Microsporon, especialmente M. canis, M. felineum y M. audouini.
Especies Candida, especialmente Candida albicans.
Además hongos gemíparos, especialmente especies Cryptococci, Histoplasma y Coccidioides.
 - 15. Aspergilles, especialmente A. fumigatus, A. niger y A. nidulans.
Especies Penicillium, especialmente Pen. commune.
Chromomycetes (Hormodendrum y Phialophora).
 - 20. Las concentraciones de inhibición mínimas, contra algunos de los hongos anteriores, se dan en el cuadro 2 (en donde los compuestos son los compuestos indicados del cuadro 1).



374002

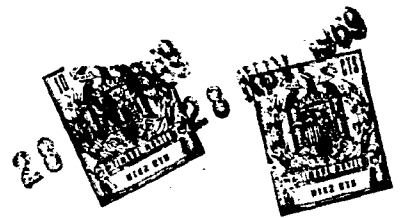
374002

CUADRO 2

Compuesto	Trichoph. ment. y Microsporon canis		Candida alb.		Asperg. niger	Penicillin
	con suero	sin suero	con suero	sin suero		
(a)	<4 gamme	<4 gamme	10-4 gamme	<4 gamme	<4 gamme	<4 gamme
(b)	<4 gamme	<4 gamme	100 gamme	4-10 gamme	<4 gamme	<4 gamme
(c)	<4 gamme	<4 gamme	40 gamme	4 gamme	10 gamme	<4 gamme
(d)	<10 gamme	<4 gamme	20 gamme	<4 gamme	<4 gamme	4
(e)	<4 gamme	<4 gamme	100 gamme	10 gamme	100 gamme	100 gamme
(f)	<4 gamme	<4 gamme	20 gamme	<4 gamme	<4 gamme	<4 gamme
(g)	<4 gamme	<4 gamme	40 gamme	<4 gamme	4 gamme	<4 gamme
(h)	<4 gamme	<4 gamme	20 gamme	<4 gamme	<4 gamme	4 gamme
(i)	<4 gamme	<4 gamme	40 gamme	<4 gamme	<4 gamme	4 gamme
(k)	<4 gamme	<4 gamme	4 gamme	4 gamme	-	-
(l)	10 gamme	<4 gamme	100 gamme	100 gamme	<4 gamme	10 gamme
(m)	>100 gamme	>100 gamme	100 gamme	20 gamme	-	100 gamme
(n)	>100 gamme	>40 gamme	40 gamme	40 gamme	-	100 gamme
(w)	<4 gamme	<4 gamme	100 gamme	40 gamme	100 gamme	20 gamme
(v)	10 gamme	4 gamme	4 gamme	10 gamme	-	40 gamme
(x)	10 gamme	<4 gamme	10 gamme	10 gamme	-	40 gamme

374002

Compuesto	Trichoph. ment. y Microsporon canis		Candi con sue
	con suero	sin suero	
(a)	<4 gamme	<4 gamme	10-4 ga
(b)	<4 gamme	<4 gamme	100 gan
(c)	<4 gamme	<4 gamme	40 gan
(d)	<10 gamme	<4 gamme	20 gan
(e)	<4 gamme	<4 gamme	100 gan
(f)	<4 gamme	<4 gamme	20 gan
(g)	<4 gamme	<4 gamme	40 gan
(h)	<4 gamme	<4 gamme	20 gan
(i)	<4 gamme	<4 gamme	40 gan
(k)	<4 gamme	<4 gamme	4 gam
(l)	10 gamme	<4 gamme	100 gam
(m)	>100 gamme	>100 gamme	100 gam
(n)	>100 gamme	>40 gamme	40 gam
(w)	<4 gamme	<4 gamme	100 gam
(v)	10 gamme	4 gamme	4 gam
(x)	10 gamme	<4 gamme	10 gam



374002

CUADRO 2

3 ero	<u>Candida alb.</u>		<u>Asperg.niger</u>	<u>Penicillin</u>
	con suero	sin suero		
amme	10-4 gamme	<4 gamme	<4 gamme	<4 gamme
amme	100 gamme	4-10. gamme	<4 gamme	<4 gamme
amme	40 gamme	4 gamme	10 gamme	<4 gamme
amme	20 gamme	<4 gamme	<4 gamme	4
amme	100 gamme	10 gamme	100 gamme	100 gamme
amme	20 gamme	<4 gamme	<4 gamme	<4 gamme
amme	40 gamme	<4 gamme	4 gamme	<4 gamme
amme	20 gamme	<4 gamme	<4 gamme	4 gamme
amme	40 gamme	<4 gamme	<4 gamme	4 gamme
amme	4 gamme	4 gamme	-	-
amme	100 gamme	100 gamme	<4 gamme	10 gamme
amme	100 gamme	20 gamme	-	100 gamme
amme	40 gamme	40 gamme	-	100 gamme
amme	100 gamme	40 gamme	100 gamme	20 gamme
amme	4 gamme	10 gamme	-	40 gamme
amme	10 gamme	10 gamme	-	40 gamme

374002



In vivo, las preparaciones se aplicaron terapéuticamente como sigue:

5. (1) En un experimento llevado a cabo sobre ratones blancos infectados con Candida. Cuando se administraron oralmente dosis de 50-100 mg/kg. de peso del cuerpo una vez o dos diariamente, más del 80% de los animales sobrevivió a la infección, mientras que el 95-100% de los animales de control infectados no tratados, murió debido a la infección 6 días después. Los compuestos (a), (d) y (f) del cuadro 1, fueron especialmente efectivos en esta disposición experimental.

10. (2) En un experimento llevado a cabo sobre ratones blancos infectados con Trichophyton quinckeanum, se trató la dermatomicosis Quinckeanum típica con los compuestos (a), (d) y (f) con 2 mg/ratón oralmente por día (100 mg/kg.). El curso de la dermatomicosis se acortó substancialmente mediante esta terapia; en un experimento profiláctico, el desarrollo de la infección podría ser suprimido con la dosis anteriormente indicada.

15. (3) Cuando se aplica localmente a cobayos infectados con Trich. ment., tienen una buena acción terapéutica, particularmente por ejemplo, los compuestos (a), (f), (g) y (k) disueltos al 1% en dimetilsulfóxido/glicerol.

20. Para los seres humanos, las cantidades de dosis en promedio, son de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg/kg de peso del cuerpo, preferiblemente de 30 a aproxima-



374002

damente 50 mg./kg. de peso del cuerpo, dados a intervalos de hasta 12 horas durante un período de aproximadamente 12 a aproximadamente 20 días.

- Puede algunas veces ser necesario desviarse de -
5. las cantidades anteriormente mencionadas, dependiendo por ejemplo del método de aplicación, la reacción individual al medicamento, su formulación y el momento o intervalo en el cual se administra. Puede de esta manera ser suficiente en algunos casos operar con menos de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos el límite superior indicado puede tener que excederse. Si se administran cantidades más grandes, puede ser aconsejable distribuir éstas en varias dosis individuales en el día.
- 10.

- Los agentes quimioterapéuticos pueden utilizarse
15. como tales o en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables. Las formas adecuadas de aplicación, en combinación con varios portadores inertes son las siguientes: tabletas, cápsulas, polvos, aspersiones, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares.-

20. Dichos portadores comprenden diluyentes sólidos cargados, un medio acuoso estéril, disolventes orgánicos no tóxicos y similares. Las tabletas y similares propuestas para empleo oral, pueden por supuesto, proveerse con aditivos - edulcorantes y sustancias similares. El compuesto terapéuticamente activo debe normalmente estar presente en una con-
- 25.



centración de 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, en cantidades que son suficientes para lograr la escala de dosis mencionada anteriormente.

5. Para aplicación oral, las tabletas pueden obviamente también contener aditivos, tales como nitrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con varios otros aditivos, tales como almidón (preferentemente almidón de patata) y similares, y agentes de aglutinación tales como polivinilpirrolidone, gelatina y similares. Los lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, pueden también utilizarse concurrentemente para la producción de las tabletas. En el caso de los elixires y/o suspensiones acuosas que se proponen para empleo oral, la sustancia activa puede proveerse con varios
10. agentes que mejoren el sabor, sustancias de coloreo, emulsificantes y/u otros diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y combinaciones o compuestos similares.
- 15.

20. En el caso de aplicación parenteral, pueden emplearse soluciones de las sustancias activas en aceite de eñonjolí o de cacahuete, o en N,N-dimetilformamida o propilenglicol acuoso, así como también soluciones acuosas estériles en el caso de compuestos solubles en agua. Las soluciones acuosas de esta clase deben ser tamponadas en la forma usual, si es necesario; además, el diluyente líquido debe hacerse isotónico desde el principio, mediante la adición de la cantidad necesaria de sal o glu-
- 25.



cosa. Dichas soluciones acuosas son particularmente adecuadas para inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales. Los medios acuosos estériles de esta clase, pueden prepararse en la forma conocida.

5. Para aplicación tópica (v.gr. soluciones, cremas, ungüentos), preferiblemente se utiliza una concentración de aproximadamente 0,5 a 10%.

10. En el caso de ratones, ratas, conejos, perros y gatos la DL_{50} de los compuestos anteriores varía de 500 a 900 mg/kg de peso del cuerpo, cuando se administran oralmente.

15. La invención por lo tanto, también provee una composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de los nuevos compuestos activos en mezcla con un portador o diluyente líquido o sólido.

20. La invención además provee un medicamento en forma de unidad de dosis que comprende por lo menos uno de los nuevos compuestos activos, ya sea sólo o en mezcla con un portador o diluyente sólido o líquido. El medicamento puede incluir una envoltura protectora que contiene el compuesto activo y, si se desea, el diluyente o portador.

25. La expresión "medicamento en forma de unidad de dosis" según se utiliza en la presente especificación, significa un medicamento según se definió antes en la forma de

374002



- porciones discretas, conteniendo cada una, una dosis unitaria, o un múltiplo o submúltiplo de una dosis unitaria del compuesto o los compuestos activos. Dichas porciones, pueden, por ejemplo, estar en forma coherente monolítica, tal
5. como tabletas, supositorios, píldoras o grageas, en forma recubierta u oculta, tales como polvos recubiertos, obleas, sachets o cápsulas; en ampollas ya sea libres o como una solución estéril adecuada para inyección parenteral; o en
10. cualquier otra forma conocida en el arte.

- Junto con la actividad antimicótica, los compuestos muestran una actividad contra los protozoarios patogénicos, v.gr. Tripanosoma, tricomonas, Entamoeba histolítica, -
15. parásitos de la malaria, Toxoplasma y contra virus y bacterias, v.gr. Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, E. coli.

- Además, los compuestos activan la granulación en la cicatrización de heridas y muestran una actividad hipocolesterinémica..
- 20.

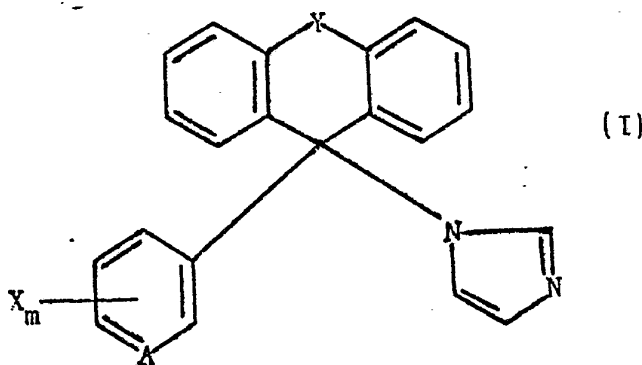
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
25. así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el inven.



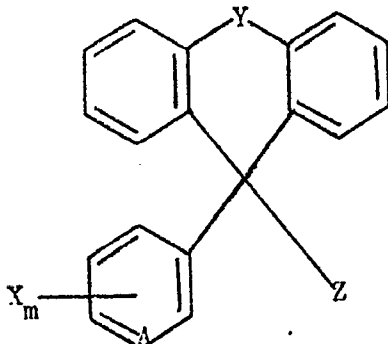
to corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con el número y fecha siguiente: P 18 11 654.6 de 29 de noviembre de 1.968, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE IMIDAZOLES N-SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para la producción de imidazoles N-sustituidos, de fórmula



15. en la que X es un radical alquilo ó mercaptoalquilo o un sustituyente electronegativo, Y es $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$, O ó S, A es nitrógeno o CH, m es 0, 1 ó 2, y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula:

374002



(II)

5. en la que A, X, Y y m se definen como anteriormente y Z es OH, cloro o bromo, se hace reaccionar, cuando Z es OH, después de una reacción con un agente de halogenación, para convertir Z en cloro o bromo, opcionalmente en presencia de un aceptor de ácido, con por lo menos la cantidad teóricamente requerida de imidazol en un disolvente orgánico polar, a 20 - 120°C.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción con el imidazol se efectúa a 80 - 100°C.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el disolvente orgánico polar es uno elegido del grupo consistente en acetonitrilo, nitrometano, acetona, dietilcetona, dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula (II) se agrega lentamente a una solución del imidazol.

20. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque cuando Z



es OH el agente de halogenación es uno elegido entre cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, bromuro de fosforilo, cloruro de acetilo y bromuro de acetilo.

5. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque cuando Z es OH, la reacción con el agente de halogenación se efectúa a 10 - 30°C.

10. 7.- Procedimiento para la producción de imidazoles N-sustituídos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 NOV. 1959
FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
SOMER ACEBO Y MOYER
F. A. Firmador: F. Hernández Ruiz