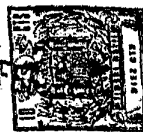


411331

-6



F.E. 18-11-75

Int. Cl. C07D/AG1K

INVENTO DE INVENCION

Case 4-8005/1+2

Memoria Descriptiva

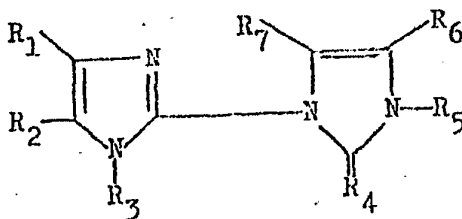
sobre:

411331

Procedimiento para la obtención de 4- y 5-nitroimidazoles

Solicitante: CIBA-GEIGY AG., entidad suiza, residente en, Basilea Suiza.

El Objeto de la presente invención son nuevos 4- y 5-nitroimidazoles de fórmula I



(I)

donde uno de los restos R_I y R_2 significa hidrógeno o alquilo



- inferior y el otro es un grupo nitro, R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, en caso dado sustituido, R_4 significa oxo ó tioxo, R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior, en caso dado sustituido, o fenilo, acilo o un resto heterocíclico y R_6 y R_7 independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente, la parte restante de un núcleo bencénico condensado, en caso sustituido, así como a procedimientos para su obtención.
- 5.
- En lo anterior y a continuación se entiende bajo un
10. resto inferior, tal como un resto de alquilo inferior, por ejemplo, un resto, tal como un resto alquilo, que no contenga más de 8 y, en especial, no más de 4 átomos de carbono.
- Alquilo inferior es, por lo tanto, octilo, heptilo, hexilo, pentilo de cadena recta o ramificada, enlazado en una
15. posición arbitraria, o, especialmente, butilo, propilo o, especialmente etilo o metilo. Alquilo inferior sustituido es, especialmente, alquilo inferior que lleva uno o varios sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Como tales sustituyentes son de mencionar, especialmente: arilo, ante todo fenilo,
20. en caso dado sustituido, el grupo hidroxilo y mercapto, halógeno, ante todo, fluor, cloro o bromo, alcoxi inferior, ante todo butoxi, propoxi, isopropoxi o, especialmente, etoxi o metoxi, alquilmercapto, tal como, por ejemplo, el grupo mercapto sustituido por alquilo inferior, ante todo, butilmercapto, propilmercapto, isopropilmercapto ó, especialmente, etil- ó metil-
25. mercapto, el grupo amino libre, los grupos amino secundarios, ante todo, los grupos anilino, en caso dado sustituidos o los grupos alquilo inferior-amino, tales como el grupo butil-, propil-, isopropil- ó, especialmente, etil- ó metil-amino, el gru-



- po amino libre, ó los grupos amino terciarios, tales como los grupos N-alquilo inferior-anilino, en caso dado sustituidos, por ejemplo, el grupo N-butil-, -propil-, -isopropil- ó, especialmente, -etil- ó -metil-anilino, ó, ante todo, los grupos
5. dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dibutil-, diisobutil-, dipropil-, diisopropil-, etilmetil- ó, especialmente, dietil- ó dimetilamino, así como, especialmente, los grupos alquilen-amino y oxa-, aza- ó tialquilenamino, tal como el grupo, en caso dado C-metilado, de pirrolidino, piperidino, morfolino,
10. tiomorfolino, 2,6-dimetiltiomorfolino, piperazino, N'-metil-piperazino ó N'- β -(hidroxietil)-piperazino, o los grupos sulfonilo, tales como los grupos arilsulfonilo, por ejemplo, los grupos bencenosulfonilo, en caso dado sustituidos, o los grupos alcano-, ante todo, alcano inferior-sulfonilo, por ejemplo, el grupo metano- ó etano-sulfonilo.
- 15.

- Acilo es, especialmente, el resto de un ácido carboxílico derivado de un resto hidrocarburo aromático o alifático, ante todo, un grupo arilo, tal como, por ejemplo, un grupo alcanilo, especialmente un grupo alcanilo inferior, tal
20. como, por ejemplo, valeroilo; isovaleroilo, pivaloilo, butirilo, isobutirilo, propionilo, formilo y, especialmente, acetilo, o el resto de un ácido sulfónico orgánico, ante todo de un ácido sulfónico aromático, tal como, por ejemplo, el ácido benceno-, tolueno- ó bromobencenosulfónico, o de un ácido sulfónico alifático, por ejemplo, el ácido metano- o etanosulfónico.
- 25.

- Bajo fenilo o benzoilo, en caso dado sustituidos, o un anillo benénico condensado, en caso dado sustituido, se entienden tanto estos mismos grupos como también los grupos fenilo, benzoilo y anillos bencénicos condensados sustituidos por
- 30.



uno, dos o mas de dos sustituyentes, iguales o diferentes, tales como alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ante todo cloro o bromo, nitro y/o trifluormetilo.

5. Como átomos de halógeno entran especialmente en consideración los átomos de fluor o bromo y, ante todo, los átomos de cloro.

10. Un resto heterocíclico es especialmente un resto heteroaromático o heteroalifático. Los restos heterocíclicos están enlazados a través de un átomo que es miembro de un anillo heterocíclico.

15. Un resto heteroarilo R_5 es, por ejemplo, un resto de uno o más núcleos de caracter aromático, que contienen como componente como mínimo un anillo heterocíclico de caracter aromático que lleva un heteroátomo. Heteroátomos adecuados son, por ejemplo, los átomos de oxígeno, azufre y/o nitrógeno.

20. Restos adecuados de esta clase son, por ejemplo, los restos que llevan un anillo de cinco miembros, que contiene como mínimo un heteroátomos, especialmente uno de los arriba mencionados, tales como los restos furilo, benzo/b/furilo, tienilo, benzo/b/tienilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 3H-pirazolilo, indazolilo, imidazolilo, ante todo los restos 2-imidazolilo que también pueden estar sustituidos en la posición 1 especialmente por acilo, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido,
25. en una de las posiciones 4 ó 5 por alquilo inferior y en las demás posiciones mencionadas por alquilo inferior o el grupo nitro, así como restos de furazanilo y triazolilo, tales como por ejemplo, los restos 1H- ó 2H-1,2,4-triazolilo, restos tiazolilo y restos tetrazolilo, asimismo los restos que muestran,
30. como mínimo, un anillo de seis miembros que contiene co-



mo mínimo un heteroátomo, especialmente uno de los arriba mencionados, tales como los restos piridilo, quinolilo, isoquinolilo, acridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, fenazinilo, 1,3,5- y 1,2,4-triazinilo.

5. Los restos heterocíclicos de caracter aromático pueden estar también sustituidos una, dos, o también varias veces, pero sin embargo, estarán preferentemente sin sustituir.

- Como sustituyentes en los átomos de carbono de los restos heteroarilo mencionados entran especialmente en consideración los grupos alcoxi inferior, tales como los grupos metoxi, etoxi, propoxi y butoxi, los grupos trifluormetilo, los grupos amino, en caso dado sustituidos, los grupos nitro, especialmente los grupos hidroxilo, los átomos de halógeno, tales como los átomos de fluor, cloro y bromo, y, ante todo, los restos alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, propilo e isopropilo, los restos rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria de butilo, pentilo y hexilo, así como los restos fenilo, en caso dado sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o el grupo trifluormetilo, y los grupos mercapto.

20. Grupos amino, en caso dado sustituidos, son por ejemplo, los grupos mono- y dialquilo inferior-amino, así como los grupos acilamino y los grupos N-acil-N-alquilo inferior-amino, tales como los grupos metil-, etil-, dimetil-, dietil-, alcanilo inferior-, por ejemplo, acetil-, N-alcanilo inferior-N-alquilo inferior-, por ejemplo, N-acetil-N-metil-, benzoil- y N-benzoil-N-metil-amino.

25. En los restos heterocíclicos, que en un átomo de nitrógeno del anillo llevan un átomo de hidrógeno, éste puede estar también sustituido por restos de alquilo inferior o res-
- 30.



tos de acilo, especialmente restos benzoilo, en caso dado sustituidos, por ejemplo, como anteriormente indicado para los restos arilo, y, ante todo, restos de alcanilo inferior, por ejemplo, propionilo, butirilo y, especialmente, restos acetilo.

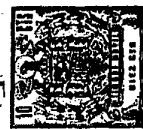
5. En los restos heterocíclicos pueden presentarse los heteroátomos oxidables también en forma de sus óxidos. Así, los átomos de azufre pueden estar especialmente S-oxidados o S-dioxidados y, ante todo, los átomos de nitrógeno N-oxidados.

10. La valencia libre de los restos heterocíclicos de carácter aromático parte especialmente de un átomo de carbono perteneciente al sistema aromático.

15. Un resto heteroalifático R_5 es, por ejemplo, un resto mono- o policíclico, de carácter alifático, que contiene como componente un anillo heterocíclico de carácter alifático, que lleva como mínimo un heteroátomo, tal como uno de los arriba mencionados.

20. Restos de esta clase adecuados son, por ejemplo, los restos que muestran como mínimo un anillo de cinco miembros que contiene como mínimo un heteroátomo, especialmente uno de los arriba mencionados, tales como restos de tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 4,4-etilentiazolilo-(2), 4,4-dihidro-tiazolilo, tetrahydrotiazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo, así como restos que llevan como mínimo un anillo de seis miembros, que contiene como mínimo un heteroátomo, especialmente uno de los arriba mencionados, tal como un resto piranilo, por ejemplo 2H- y 4H-piranilo, tetrahydropiranilo, tiopiranilo, por ejemplo 2H- y 4H-tiopiranilo, tetrahydrotiopiranilo, tetrahydropiridilo, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydropiridilo, piperidilo, 30. 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, oxazinilo, tal como 2H-1,2-,

- 7
411331



4H-1,2-, 6H-1,2-, 2H-1,3-, 4H-1,3-, 4H-1,3- y 4H-1,4-oxazinilo, morfolinilo, tiazinilo, por ejemplo, 2H-1,3-tiazinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

5. Los restos heteroalifáticos pueden estar sustituidos una, dos o también varias veces, sin embargo, preferentemente estarán sin sustituir.

10. Como sustituyentes en los átomos de carbono de los mencionados restos heteroalifáticos entran especialmente en consideración los restos alcoxi, los átomos de halógeno, los grupos hidroxilo y los grupos amino, en caso dado sustituidos, tales como los arriba mencionados y, ante todo, los restos alquilo inferiores, tales como los arriba mencionados.

15. Los átomos de nitrógeno del anillo, que llevan un átomo de hidrógeno, pueden estar sustituidos, especialmente como más arriba indicado, y los heteroátomos oxidables pueden presentarse, especialmente como arriba indicado, en forma de sus óxidos.

20. La valencia libre de los restos heteroalifáticos parte especialmente de un átomo de carbono perteneciente al heterociclo.

25. Los nuevos imidazoles poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran en especial un efecto contra las bacterias, especialmente los gérmenes gramnegativos, protozoos y vermiculos, tales como tricomonadios, chistosomas, coccidios, filarios y, ante todo, amibas, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en el hígado de hamster sanos que, artificialmente, se infecta con Entamoeba histolytica, al administrar dosis de unos 30 a unos 300 mg/kg/p.o. Los nuevos imidazoles se pueden emplear, por lo tanto, como
30. medios contra las chistosomas, filarias, tricomonadios, bacte-

411331



rias y, especialmente, contra las amibas. Además, los nuevos imidazoles se pueden emplear como productos de partida o productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente de actividad terapéutica.

5. Tiene preferencia el grupo Ia de aquellos compuestos de fórmula I en la que uno de los restos R_1 y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior y el otro es un grupo nitro, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior, en caso dado sustituido ó acilo, R_4 significa oxo o tioxo, R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior, en caso dado sustituido ó fenilo ó acilo, ó es un heteroarilo y R_6 y R_7 independientes entre si, significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente la parte restante de un núcleo bencénico condensado, en caso dado sustituido.
10. Es de destacar el grupo Ib de aquellos compuestos de fórmula I donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior y R_2 significa el grupo nitro o R_1 significa el grupo nitro y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_3 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- ó dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, alquilenamino-alquilo inferior, morfolino-, tiomorfolino, en caso dado C-metilados, ó N'-metilpiperazino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alquilo inferior-mercapto-alquilo inferior, R_4 significa oxo o tioxo, R_5 tiene uno de los significados indicados para R_3 , alcanóilo inferior o benzoilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro, ó un resto fenilo o 2-imidazolilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro, y R_6 y R_7 , independientes entre si, significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente la parte restante de un
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

9
411331



núcleo bencénico condensado, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro.

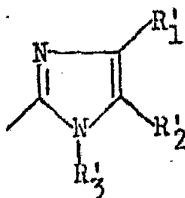
- Asimismo es de destacar el grupo Ic de aquellos compuestos de fórmula I, en la que R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior y R_2 significa el grupo nitro o R_1 significa el grupo nitro y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_3 significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo-alquilo inferior, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, alquileno inferior-amino-alquilo inferior, oxaalquileno inferior-amino-alquilo inferior, tialquileno inferior-amino-alquilo inferior, azaalquileno inferior-amino-alquilo inferior, R_4 significa oxo o tioxo, y R_5 significa un resto fenilo, en caso dado sustituido una, dos o varias veces, un resto, en caso dado sustituido, de furilo, tienilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo-(2), tetrahidro-tiazolilo-(2), pirazolilo, indazolilo, imidazolilo-(5), imidazolilo-(4), piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5- ó 1,2,4-triazinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, tiazinilo, tiomorfolinilo ó piperazinilo, un resto en caso dado C-alquilado inferior de pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino. piperazino, N'-alquilo inferior-piperazino, N'- β -hidroxietil-piperazino ó piridinio y R_6 y R_7 , independientes entre si significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente forman la parte restante de un núcleo bencénico condensado, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro, así como sus S-óxidos, sulfonas y N-óxidos.



Especialmente adecuado es el grupo Id de aquellos compuestos de fórmula I en la que R₁ significa hidrógeno o alquilo inferior y R₂ significa el grupo nitro ó R₁ significa el grupo nitro y R₂ significa hidrógeno o alquilo inferior, R₃ significa hidrógeno, hidroxí-alquilo inferior, ante todo 2-hidroxipropilo, 1- ó 2-hidroxietilo ó hidroximetilo, amino-, mono- ó dialquilo inferior-amino-, pirrolidino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino- ó N'-metilpiperazino-alquilo inferior ante todo, -metilo ó -etilo, cloro- ó bromo-alquilo inferior, ante todo -etilo, alcoxi inferior-, ante todo, metoxi- ó etoxi-alquilo inferior, R₄ significa oxo o tioxo, R₅ tiene uno de los significados indicados para R₃ ó es un resto de fórmula

5.

10.



donde R₁' significa hidrógeno o alquilo inferior, R₃' tiene uno de los significados indicados para R₃, alcancilo inferior o arilo, tal como benzilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro, R₂' significa hidrógeno o el grupo nitro y R₆ y R₇ independientes entre sí significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente forman la parte restante de un núcleo bencénico condensado, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro.

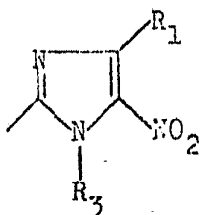
15.

20.

En los compuestos antes mencionados del grupo Id es de destacar a su vez el grupo Ie, donde R₅ significa un resto de fórmula

25.

411331



Los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados para el grupo Id y R_6 y R_7 significan hidrógeno o conjuntamente forman la parte restante de un núcleo bencénico condensado.

5. Especialmente adecuado es asimismo el grupo If de aquellos compuestos de fórmula I en la que R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior y R_2 significa el grupo nitro o R_1 significa el grupo nitro y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_3 significa hidroxi-alquilo inferior o alquilo inferior, R_4 significa oxo o tioxo, y R_5 significa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, propionilo, butirilo, acetilo, formilo, fenilo, o-, m- ó p-fluorfenilo, 4-tiazolilo, 2-tiazolil-, 4,5-dimetiltiazolilo-(2), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta-tiazolilo-(2), 5-amino-1,3,4-tiadiazolilo-(2), 4,5-dihidro-tiazolilo-(2), tetrahidro-tiazolilo-(2), 4-acetil-tiazolilo-(2), 5-acetil-tiazolilo-(2), 5-metilsulfonil-tiazolilo-(2), piridilo-(2), piridilo-(3), piridilo-(4), 4,6-dimetil-piridilo-(2), 3,5-dimetil-piridilo-(2), pirimidinilo-(2), pirimidinilo-(5), 2,6-dihidroxi-pirimidinilo-(4), 2,4-dimetil-pirimidinilo-(5), 4,6-dimetil-pirimidinilo-(2), pirrolidinilo-(2), piperidilo-(3), imidazolilo-(2), imidazolilo-(4), imidazolilo-(5), 1,3,4-tiadiazolilo-(2), 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo-(2), 5-etil-1,3,4-tiadiazolilo-(2), pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, en caso dado con C-alquilo inferior, por ejemplo, el resto 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, N'-alquilo inferior-piperazino, N'-β -
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

411331



- hidroxietil-piperazino ó piridino, y R_6 y R_7 , independientes entre si, significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente forman la parte restante de un núcleo bencénico condensado, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo y/o nitro, así como sus S-óxidos, sulfonas y N-óxidos.
- 5.
- Ante todo es adecuado, sin embargo, el grupo Ig de aquellos compuestos de fórmula I donde R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior y R_2 significa el grupo nitro ó R_1 significa el grupo nitro y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, R_4 significa oxo o tioxo, R_3 y R_5 , independientes entre si, significan hidrógeno, alquilo inferior, 2-hidroxietilo ó -propilo, hidroximetilo, 2-dialquilo inferior-amino-etilo ó -propilo ó dialquilo inferior-amino-metilo y R_5 también puede significar alcanoilo inferior, y R_6 y R_7 , independientes entre si, significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente forman la parte restante de un núcleo bencénico condensado.
- 10.
- 15.
- De los compuestos antes mencionados del grupo Ig es de destacar a su vez el grupo Ih donde R_1 significa hidrógeno o metilo y R_2 significa el grupo nitro o R_1 significa el grupo nitro y R_2 significa hidrógeno o metilo, R_4 significa oxo o tioxo, R_3 y R_5 , independientes entre si, significan alquilo inferior, hidroximetilo ó hidroxietilo y R_5 también puede ser alcanoilo inferior y R_6 y R_7 significan hidrógeno.
- 20.
- Ante todo es, sin embargo, también adecuado el grupo Ii de aquellos compuestos de fórmula I en la que R_1 significa hidrógeno o metilo y R_2 significa el grupo nitro, ó R_1 significa el grupo nitro y R_2 significa hidrógeno o metilo, R_3 significa 2-hidroxietilo o metilo, R_4 significa oxo o tioxo, R_5 significa hidrógeno, metilo, hidroximetilo, propionilo, aceti-
- 25.
- 30.



411331

- lo, formilo, fenilo, p-fluorfenilo, tiazolilo-(2), 4,5-dimetil-tiazolilo-(2), 5,6-dihidro-4H-ciclopenta-tiazol-(2), 5-acetil-tiazolilo-(2), 5-metilsulfonil-tiazolilo-(2), piridilo-(2), 4,6-dimetil-piridilo-(2), pirimidinilo-(2), pirimidinilo-(5),
- 5. 4,6-dimetil-pirimidinilo-(2), 2,4-dimetil-pirimidinilo-(5), pirrolidinilo-(2), piperidilo-(3), imidazolilo-(2), imidazolilo-(4), imidazolilo-(5), 1,3,4-tiadiazolilo-(2), 5-etil-1,3,4-tiadiazolilo-(2), un resto pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 2,6-dimetil-tiomorfolino, piperazino, N'-metil-piperazino, N'-β-hidroxi-etil-piperazino o piridinio, así como sus s-óxidos, sulfonas y N-óxidos.
- 10.

Una mención muy especial merece sin embargo el grupo 1j de aquellos compuestos de fórmula I donde R₁ significa hidrógeno y R₂ significa el grupo nitro o R₁ significa el grupo nitro y R₂ significa hidrógeno, R₃ significa hidrógeno o, ante todo, alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, R₄ significa oxo o, ante todo, tioxo, R₅ significa alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, ante todo, metilo o fenilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi, cloro, bromo, trifluor-

- 15. metilo, ante todo sin embargo insustituido, y R₆ y R₇ significan hidrógeno, tales como

- la 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-benzimidazol-2-(3H)-ona,
- la 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-benzimidazol-2-(3H)-tione,
- 25. la 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-ona, y muy especialmente,
- la 1-fenil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-tione,
- 30. la 1-metil-2-(1-metil-4-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-ti-

411331



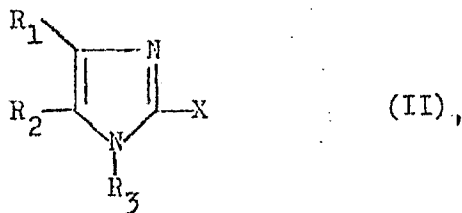
ona, así como

la 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-ti-
ona,

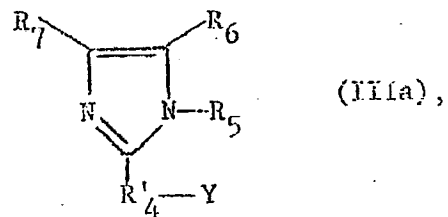
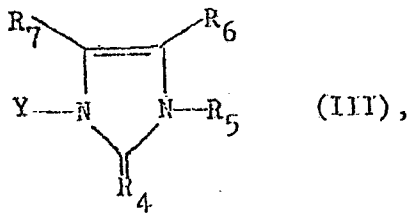
- 5. que en el hígado de hamster sanos, infectados artificialmente con Entamoeba histolytica, en administración de dosis entre 50 y 100 mg/kg/p.o. produce una clara libertad de abscesos.

Los nuevos 4- ó 5-nitroimidazoles de fórmula I se ob-
tienen según métodos en si conocidos.

- 10. Así se pueden obtener los nuevos 4- ó 5-nitro-imida-
zoles, por ejemplo, condensando un compuesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula III ó un compuesto tautomero de fórm-
mula IIIa



- 15. donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los significados indi-
cados, R'₄ significa un átomo de oxígeno o, ante todo, un átomo
de azufre, y X e Y son restos dissociables dejando un enlace di-
recto, es decir, dissociando X e Y dejando un enlace directo.

- 20. Así puede ser uno de los restos X e Y, ante todo Y,
un resto catiónicamente dissociable, por ejemplo, un átomo de
metal, por ejemplo, un átomo de metal alcalino o de metal al-
calino-térreo, o especialmente un átomo de hidrógeno y el otro,



especialmente X, un resto intercambiable.

5. Un resto intercambiable es, por ejemplo, un grupo hidroxilo eterizado, capaz de reacción, un grupo mercapto libre o eterado, un grupo amónico o, especialmente, un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, o un grupo sulfonilo.

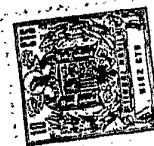
10. Un grupo hidroxilo eterizado, capaz de reacción, es por ejemplo, un grupo hidroxilo eterizado con un alcohol aromático o alifático, ante todo un alcohol alifático inferior, tal como un grupo fenoxi en caso dado sustituido, o un grupo alcoxi, ante todo un grupo alcoxi inferior, especialmente metoxi o etoxi.

15. Un grupo mercapto eterizado es, por ejemplo, un grupo fenilmercapto o bencilmercapto, en caso dado sustituido, o especialmente un grupo alquilo inferior-mercapto, tal como el grupo etil- ó metil-mercapto.

20. Un grupo amónico es especialmente un grupo amonio cuaternario, ante todo un grupo tri-alquilo inferior-amónico, por ejemplo, el grupo trimetil- ó trietil-amónico o el catión de una base de nitrógeno aromática, por ejemplo, el grupo piridinio o quinolinio.

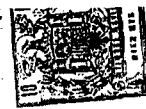
25. Un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxilo esterificado por un ácido inorgánico fuerte u orgánico, ante todo un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, o un ácido sulfónico orgánico, especialmente un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido p-bromobencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, o un ácido alcano-, ante todo alcano inferior-sulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico, etanosulfónico o un ácido sulfónico olefínico, por ejemplo, ácido etenosulfónico.
- 30.

411331



Un grupo sulfonilo es especialmente uno de un ácido sulfónico orgánico, especialmente de un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido p-bromobenzenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, de un ácido alcano-,
5. ante todo alcano inferior-sulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico o etanosulfónico, o de un ácido sulfónico olefínico, por ejemplo, ácido etenosulfónico.

La reacción se puede realizar en la forma usual. Así se trabaja en la reacción de un compuesto de fórmula II, donde
10. X significa un resto intercambiable, por ejemplo, uno de los restos intercambiables mencionados, con un compuesto de fórmula III o bien IIIa, donde Y significa hidrógeno, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, o el
15. compuesto de fórmula III o bien IIIa, se hace reaccionar en forma de una sal, por ejemplo, de una sal metálica, tal como de una sal alcalina o alcalino-térrea, que se puede obtener por ejemplo, de un compuesto de fórmula III o bien IIIa y una base fuerte, por ejemplo, de una amina, un compuesto hidrocarburo, un alcoholato, el hidróxido o especialmente el hidruro
20. de un metal, por ejemplo, de un metal alcalino, tal como del litio, del potasio o, ante todo, del sodio, o de un metal alcalino-térreo, tal como del magnesio o del calcio, o de este mismo, y se puede emplear sin aislamiento. Agentes de condensación básicos son, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos, tales como el hidróxido sódico, potásico y cálcico,
25. o las bases de nitrógeno terciarias orgánicas, tales como las trialkilaminas, por ejemplo, trietil- o trimetilamina, o de bases de nitrógeno aromáticas, por ejemplo, piridina o quinolina. También se puede emplear, además, un exceso del compuesto de
30. fórmula III o bien IIIa, especialmente cuando R₅ no es hidróge-



no. Ventajosamente se trabaja a temperatura más elevada y/o en presencia de un disolvente inerte, especialmente de un disolvente inerte polar, por ejemplo, acetonitrilo, sulfóxido dimetílico, tetrametilúrea, de un éter de punto de ebullición más alto, por ejemplo, de dioxano, difeniléter, diisopropiléter, de un éter del etilenglicol o de tetrahidrofurano, de agua, de un alcohol de punto de ebullición más alto, de una de las bases de nitrógeno mencionadas o, especialmente de dimetilformamida.

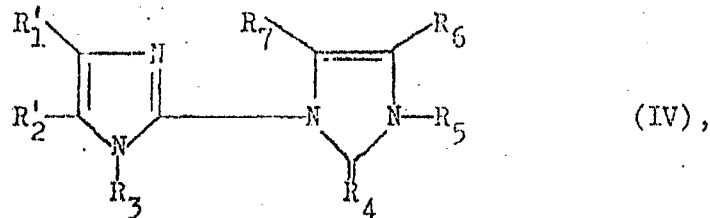
5.

10.

Si se parte de compuestos de fórmulas III, o bien IIIa, donde Y y R₅ significan hidrógeno, se pueden obtener, mediante selección adecuada de las condiciones de reacción y empleando cantidades dos veces molares de un compuesto de fórmula II, tanto las 1-mono-(4- ó 5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-onas ó -tionas así como también las 1,3-bis-(4- ó 5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-onas ó -tionas de fórmula I.

15.

Además, los nuevos 4- ó 5-nitro-imidazoles se pueden obtener, por ejemplo, nitrando un compuesto de fórmula IV



20.

donde R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los significados indicados y como mínimo uno de los restos R₁ y R₂ significa hidrógeno y el puede ser también alquilo inferior.

25.

La nitración se puede efectuar en la forma conocida en la química de los imidazoles, por ejemplo, con ácido nítrico, con ácido nítrico y un ácido carboxílico, tal como ácido acético, con ácido nítrico y el anhídrido de un ácido carboxí-



411331

- lico, tal como anhídrido acético, con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico, tal como del ácido acético, mediante tratamiento térmico y/o ácido de una sal de adición de ácido nítrico al compuesto a nitrar, con tetróxido de dinitrógeno o un derivado adecuado del mismo, por ejemplo, con borotri fluoruro de tetróxido de dinitrógeno, especialmente en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un nitrohidrocarburo, tal como un nitroalcano, por ejemplo, en nitrometano, o con tetróxido de dinitrógeno, por ejemplo, en acetonitrilo, o con compuestos N-nitro adecuados.
- 5.
- 10.

Compuestos N-nitro adecuados son, por ejemplo, las nitroamidas, tales como los nitrouretanos, las nitro-guanidinas, el nitro-biuret y las nitro-úreas, por ejemplo, la etilendi nitroúrea (véase J. org. Chem. 1952, 1886-1894).

- 15.
- Si se parte de una 3-(2-imidazolil)-4-imidazolin-2-ona ó -tiona sin sustituir en la posición 1, se pueden transponer las 1-nitro-3-(2-imidazolil)-4-imidazolin-2-onas ó -tionas, formadas intermediariamente, intramolecularmente a las 1-(4- ó 5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-onas o -tionas deseadas, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorosulfónico (véase la publicación de la solicitud de patente alemana 1.963.749).
- 20.

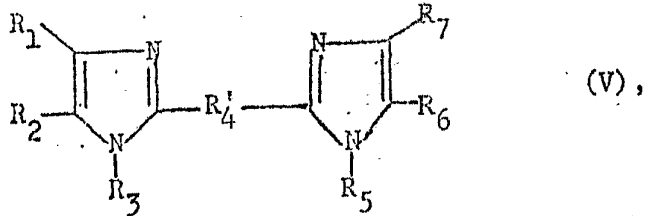
- En las nitraciones pueden estar presentes medios ácidos, tales como ácido acético, en primer lugar ácido mineral, ante todo ácido sulfúrico, preferentemente en forma concentrada.
- 25.

- El tratamiento ácido de una sal de adición de ácido nítrico se efectúa preferentemente a temperatura más elevada, convenientemente entre 40 y 100°C, por ejemplo, a 60-80°. El producto deseado se puede aislar según métodos conocidos, por
- 30.



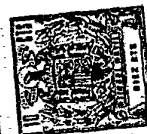
ejemplo, vertiendo la mezcla de reacción sobre hielo o en agua de hielo.

Además, los nuevos 4- ó 5-nitro-imidazoles se obtienen, por ejemplo, isomerizando un compuesto de fórmula V



5. donde R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 y R_7 tienen los significados indicados y R_4 significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.
- La isomerización se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, térmicamente. Preferentemente se trabaja aquí a temperatura más elevada, por ejemplo, entre 50 y 250°C y en presencia de un catalizador, tal como cantidades catalíticas de un halógeno, especialmente de yodo, o de un agente de condensación básico, tal como de un hidróxido alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, de hidróxido sódico, potásico y cálcico, o de una sal de metal alcalino o alcalino-térreo de un compuesto
10. de fórmula III o bien IIIa, ó de una base de nitrógeno terciaria orgánica, tal como de una trialkilamina, por ejemplo, de trietil- ó trimetilamina, ó de una base de nitrógeno aromática, por ejemplo, de piridina ó quinolina, especialmente de un hidruro de metal alcalino ó amida de metal alcalino. Ventajosamente se efectúa la isomerización en un disolvente inerte, preferentemente en un disolvente polar inerte, por ejemplo, en acetonitrilo, sulfóxido dimetílico, tetrametilúrea, en un éter de punto de ebullición más alto, tal como dioxano, difeniléter, diisopropiléter, en un éter del etilenglicol o tetrahidrofura-
- 15.
- 20.

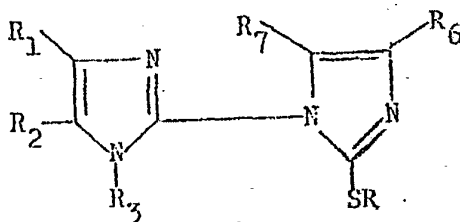
411331



no, en agua, en un alcohol superior, en una base de nitrógeno terciaria orgánica, tal como en una trialquilamina, por ejemplo, en trietil- ó trimetilamina, o en una base de nitrógeno aromática, por ejemplo, en piridina o quinolina.

5.

Los nuevos 4- ó 5-nitroimidazoles de fórmula I, donde R_4 significa oxo y R_5 significa hidrógeno, se pueden obtener además, por ejemplo, hidrolizando, en un compuesto de fórmula VI



10.

donde R_1, R_2, R_3, R_6 y R_7 tienen los significados antes indicados y R significa alquilo inferior, el grupo -SR al grupo oxo.

15.

En la hidrólisis de los grupos mencionados se trabaja en la forma usual, por ejemplo, bajo condiciones ácidas en solución acuosa o en un disolvente acuoso, preferentemente polar, tal como uno de los disolventes mencionados con grupos funcionales polares y, ventajosamente a temperatura más elevada. Como ácidos se emplean ventajosamente un ácido de protones inorgánico u orgánico, o un intercambiador de iones ácido.

20.

Es ventajosa, especialmente, la hidrólisis en presencia de sales u óxidos de metal pesado que con los mercaptanos forman mercáptidos de difícil solubilidad, o, especialmente, en presencia de un agente de oxidación. Agentes de oxidación adecuados son, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, permanganato potásico y los perácidos, por ejemplo, los parácidos alifáticos o aromáticos, tales como ácido peracético ó ácido perbenzoico.

25.

Ventajosamente se trabaja en un disolvente polar, acuoso,



por ejemplo, ácido acético-agua y, convenientemente, a temperaturas de unos 20 a 120°C.

En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del margen de la definición de los productos finales, introducir, modificar o dissociar sustituyentes.

5.

Así se pueden, los compuestos obtenidos que contienen como mínimo un átomo de hidrógeno sustituible, enlazado a un átomo de carbono aromático, sustituir en forma en sí conocida, por ejemplo, nitrar en la forma conocida.

10.

En la nitración de imidazoles de fórmula IV se puede introducir, según las condiciones del procedimiento y los productos de partida, además del grupo nitro en la posición 4 ó 5 del anillo imidazólico, también uno o más de un grupo nitro en el resto en la posición 2. Así se puede efectuar por

15.

ejemplo, selectivamente la nitración de una 1,3-bis-(2-imidazolil)-4-imidazolin-2-ona ó -tione. Según las condiciones de reacción y la fuerza del agente de nitración se pueden nitrar ambos anillos imidazólicos o solamente uno de los anillos imidazólicos en la posición 4 y/o 5.

20.

Además, los compuestos obtenidos, que contienen como mínimo un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono aromático, se pueden halogenar en forma en sí conocida por reacción con un halógeno elemental, por ejemplo, con cloro o bromo. Aquí se trabaja bajo las condiciones usuales, preferentemente

25.

en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, tetraclorometano, o de un éter, ventajosamente en presencia de un catalizador, tal como de un ácido Lewis, por ejemplo, de un haluro del boro o del aluminio o de un metal de transición, por ejemplo, del hierro, cobre, zinc, o en presen-

30.

cia de metales de efecto catalítico, finamente distribuidos, por



ejemplo, de uno de los metales mencionados, especialmente de hierro. Además, los compuestos mencionados se pueden alquilar en forma en si conocida, por ejemplo, haciéndolos reaccionar con un derivado capaz de reacción de un hidrocarburo, por ejemplo, de un alcohol esterizado capaz de reacción, en forma mencionada, ante todo de un alcanol. Aquí se trabaja ventajosamente en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, tetraclorometano o tricloroetano, un hidrocarburo adecuado, tal como un alcano, o un éter adecuado, tal como diisopropiléter, a temperatura más elevada y, ventajosamente, en presencia de un ácido Lewis usual para esto, tal como uno de los ácidos Lewis mencionados, de un haluro, especialmente del cloruro del aluminio, del estaño o del zinc.

Los compuestos obtenidos, donde como mínimo uno de los sustituyentes R_3 y R_5 es hidrógeno, se pueden sustituir en forma conocida por un sustituyentes R_3 y/o R_5 , por ejemplo para la obtención de compuestos en los cuales el sustituyente R_3 y/o R_5 es un grupo alquilo, aralquilo o arilo, donde los heteroátomos, en caso dado existentes, están separados, como mínimo, por 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno del anillo, por reacción con ésteres capaces de reacción de alcoholes de las fórmulas R_3-OH y/o R_5-OH . Los ésteres reaccionables son aquí aquellos con ácidos inorgánicos fuertes o ácidos sulfónicos fuertes, ante todo con hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o ácido sulfúrico, o ácidos aril- o alcansulfónicos, ante todo ácidos fenil-, tal como toluensulfónico. Aquí se trabaja en forma en si conocida, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto a alquilar en forma de una sal metálica, tal como de metal alcalino, o en presencia de un agente de condensación básico, especialmente



de un agente de condensación formador de sales metálicas, tal como de una amida, del hidruro, de un compuesto hidrocarburo, del hidróxido, de un alcoholato o carbonato de un metal alcalino.

5. La introducción del resto R_3 y/o R_5 de la clase mencionada se puede efectuar, sin embargo, también, en caso dado, por tratamiento con un compuesto diazoico de fórmula



10. donde R'_O corresponde, hasta el doble enlace con el nitrógeno, al resto alcohólico R_3 ó R_4 .

Los compuestos en los cuales R_3 y/o R_5 significan un grupo hidroxilo o un resto metilo, que lleva un grupo amino libre o sustituido, especialmente un resto hidroximetilo o sec.

15. ó terc.aminometilo, se obtienen por reacción con formaldehído, en caso dado, en presencia de amoniaco o aminas.

La introducción del grupo hidroximetilo se efectúa mediante simple reacción con formaldehído, en caso dado en forma de un donador de formaldehído, tal como 1,3,5-trioxano o paraformaldehído, ventajosamente, en presencia de un agente de condensación básico, tal como un hidróxido o carbonato alcalino, o aminas terciarias o hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como trietilamina o hidróxido amónico benziltrimetilico.

20. La introducción del grupo aminometilo se efectúa convenientemente según una reacción de Mannich, por ejemplo, con formaldehído, empleando una sal del amoniaco o amina. El formaldehído se puede emplear también aquí en forma de un donador, tal como 1,3,5-trioxano o paraformaldehído, en caso dado en presencia de un ácido.

30. Si se ha de introducir un resto 2-hidroxi-alquilo inferior, por ejemplo, el resto 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo,

411331

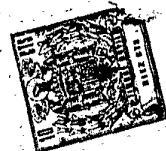


entonces el compuesto obtenido se puede hacer reaccionar con un 1,2-epoxialcano, por ejemplo, con óxido etilénico u óxido propilénico.

5. En la N-sustitución de los compuestos de fórmula I, donde R_3 significa hidrógeno, se ha de observar que a base de la conocida tautomería de los imidazoles 4(5)-sustituídos, según los medios empleados y las condiciones de reacción, se pueden obtener opcionalmente compuestos 4-nitro- ó 5-nitro-2-imidazolilo de fórmula I o mezclas de ambos isómeros. Así se puede obtener, por ejemplo, en la reacción de un 4(5)-nitroimidazol 1-insustituído de fórmula I con un éster capaz de reacción de un alcohol R_3-OH , por ejemplo, con un haluro alquílico, sulfato alquílico o sulfonato de alquilo, en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una amina, del hidruro, del hidróxido, de un alcoholato o de un compuesto hidrocarburo de un metal alcalino, principalmente los 4-nitro-isómeros. For otra parte se obtienen, por ejemplo, al realizar la alquilación bajo condiciones neutras o ácidas, tal como en la reacción de un 4(5)-nitro-imidazol, insustituído en la posición 1, con un 1,2-epoxialcano en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, de un ácido carboxílico alifático inferior, principalmente el isómero 5-nitro.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos mencionados, que contienen como mínimo un átomo de nitrógeno sustituible, se pueden, además, acilar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un agente de acilación usual, tal como un derivado reactivo de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido benzoico, en caso dado sustituido, ó de un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, del ácido acético, o de un ácido sulfónico orgánico, especialmente de uno de los ácidos sulfónicos mencionados. Para la
- 25.
- 30.

411331



acilación es especialmente adecuado el anhídrido, o el ceteno, de uno de los ácidos mencionados o el anhídrido mixto de los mismos con un ácido inorgánico fuerte, tal como un ácido de halógeno, especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico, o de un ácido orgánico, o de una amida activada o de un éster activado de uno de los ácidos mencionados.

5.

Esteres activados son, por ejemplo, los ésteres con estructuras atraedoras de electrones, tales como los ésteres del fenol, tiofenol, p-nitrofenol, alcohol cianometílico y similares. Amidas activadas son, por ejemplo, los derivados N-acíclicos de pirazoles, tal como 3,5-dimetilpirazol o imidazoles, tales como el mismo imidazol. Según la naturaleza del componente de acilación puede ser conveniente el empleo de un agente de condensación. Así favorecen las carbodiimidas disustituidas la

10.

reacción de los ácidos, /bases, tales como aminas terciarias, por ejemplo, trialquilo inferior-amino, N,N-dialquilo inferior-anilinas o bases de nitrógeno terciarias aromáticas, tales como piridina o quinolina, o bases inorgánicas, tales como los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo, el hidróxido sódico, potásico o cálcico o el carbonato sódico, potásico o cálcico o el bicarbonato sódico potásico o cálcico, o los iones de acilato, la reacción de los anhídridos y haluros de ácidos.

15.

20.

Además, un compuesto de fórmula I, donde R₅ significa hidrógeno, se puede transformar por reacción con un compuesto de fórmula II en una 1,3-(4-6 5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolín-2-ona ó -tiona simétrica o, si se desea, asimétrica.

25.

Además, en los compuestos obtenidos, se pueden modificar los sustituyentes. Así se pueden transformar los compuestos hidroxílicos obtenidos, por reacción con un derivado reacti-

30.

411331



- vo de un hidrocarburo, tal como un alcohol esterizado, capaz de reacción, en la forma mencionada, ante todo un alcanol, en compuestos alcoxi. Aquí se trabaja en la forma usual, por ejemplo, como se ha indicado para la alquilación de compuestos con átomos de nitrógeno sustituibles. Para la O-alquilación de los compuestos obtenidos con grupos oxo enolizables son especialmente adecuados también los cetales, tales como el 2,2-dimetoxipropano u ortoéster; por ejemplo, el éster del ácido ortoformico.
5. Además, los compuestos mencionados se pueden transformar también por reacción con un agente de halogenación usual, tal como uno de los mencionados, por ejemplo, un hidrácido halogenado, ante todo el ácido clorhídrico o bromhídrico, o con un haluro, ante todo un cloruro o bromuro del ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico o del ácido fosforoso, en compuestos de halógeno, especialmente en compuestos de cloro o de bromo.
- 10.
- 15.

- En los compuestos obtenidos, que contienen como mínimo un grupo halogeno-alquilo, especialmente un grupo halogeno-alquilo inferior, se pueden transformar estos, además, en la forma usual, por ejemplo, por reacción con una amina, preferentemente en un disolvente inerte, tal como un disolvente con grupos funcionales polares, por ejemplo, un éter, ante todo un dialquilo inferior-éter o un éter cíclico, un alcohol, ante todo un alcanol inferior, un N,N-dialquilo-, ante todo N,N-dimetil-carboxilamida, ante todo dimetilformamida o dimetilacetamida, una tetraalquilúrea, ante todo tetrametilúrea, hexametilfosforotriamida o sulfóxido dimetílico, ventajosamente en presencia de un agente de condensación básico, tal como uno de los mencionados, o con una sal metálica, especialmente una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica o ptásica, una amina,
- 20.
- 25.
- 30.



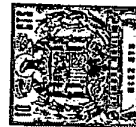
- en un grupo aminoalquilo. Además, los grupos halogenoalquilo se pueden transformar en la forma usual en un grupo mercaptoalquilo, por ejemplo, por reacción con sulfuro de hidrógeno o, especialmente con un derivado adecuado del mismo, tal como tioúrea o, especialmente, una sal de un ácido tiocarboxílico, tal como un tiolacetato alcalino y, en caso dado, liberación del grupo mercapto según métodos usuales, por ejemplo, por hidrólisis de una sal isotiurónica obtenida primariamente o por reacción de un tioléter obtenido primariamente, especialmente con un alcohol inferior en presencia de un alcoholato inferior de metal alcalino.
- 5.
- 10.

- En forma similar, en si conocida, se puede transformar un compuesto halógeno-alquílico, por ejemplo, por reacción con un mercáptido de metal, ante todo un mercaptido alcalino, que se puede obtener también bajo las condiciones de reacción de un mercaptano, especialmente un mercaptano de alquilo inferior y una base fuerte, tal como un hidróxido o alcoholato de metal alcalino, in situ y emplear sin aislamiento, en un compuesto alquil-mercapto-alquílico.
- 15.

- En los compuestos obtenidos, en los cuales R_4 es tioxo, se puede transformar R_4 en la forma usual en el grupo oxo, especialmente según métodos de hidrólisis conocidos, por ejemplo, por tratamiento del compuesto tioxo obtenido con un medio alcalino, tal como un hidróxido alcalino, en presencia de un agente de oxidación, tal como peróxido de hidrógeno.
- 20.
- 25.

- En los compuestos obtenidos, en los cuales R_4 significa oxo, este se puede transformar en la forma usual en el grupo tioxo, especialmente por tratamiento del compuesto oxo obtenido con sulfuros adecuados, tales como pentasulfuro de fósforo, sulfuro de aluminio, disulfuro de silicio o sulfuro de
- 30.

411331



boro.

Los compuestos de fórmula I, que como resto R_2 contienen un grupo nitro, se pueden transformar en forma sorprendente en los correspondientes 4-nitro-imidazoles, es decir,

5. aquellos compuestos de fórmula I que como resto R_1 contienen un grupo nitro. Esta transposición se efectúa en forma novedosa por reacción de un yoduro alcalino, especialmente yoduro potásico, preferentemente en exceso molar, así como en presencia de un disolvente inerte, ante todo de un disolvente con grupos funcionales polares, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido dimetílico, acetonitrilo o hexametilfosforotriamida.
- 10.

La transposición de los compuestos R_2 -nitro en compuestos R_1 -nitro de fórmula I se puede efectuar asimismo por reacción de un yoduro que corresponde al resto R_3 , R_3I , tal como por ejemplo, reacción de yoduro metílico sobre compuestos

15. de fórmula I que como resto R_3 contienen un grupo metilo. En esta transposición se cuaterniza el átomo de nitrógeno insustituido del anillo imidazólico. A continuación se piroliza la sal cuaternaria. Esta transposición se efectúa asimismo, por ejemplo, en presencia de un disolvente inerte, preferentemente los arriba descritos.

20.

- Además, los productos finales obtenidos se pueden transformar en otros productos finales por disociación de los sustituyentes. Así se puede, en los compuestos obtenidos, que llevan como mínimo un grupo acilo enlazado a un átomo de nitrógeno, sustituir éste por hidrógeno en la forma usual, por ejemplo, por hidrólisis; preferentemente en un disolvente acuoso, tal como uno de los mencionados, en presencia de un ácido fuerte, especialmente de un ácido inorgánico fuerte, tal como uno
25. de los mencionados o de una base fuerte, tal como una de las
- 30.



411331

mencionadas y, convenientemente, a temperatura más elevada.

Las ulteriores transformaciones se pueden realizar individualmente o en combinación y en secuencia arbitraria. En las distintas operaciones se ha de prestar atención a que no sean atacados otros grupos funcionales.

5.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro del alcance de la presente invención, de sus sales de adición de ácido. Se pueden

10.

obtener por ejemplo, las sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- o polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar, en forma en si conocida, en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como

15.

alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como ta-

20.

les ácidos sean mencionados por ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico,

25.

glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleínico, hidromaleínico o pirúvico; los ácidos fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido emboico, los ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilen-

30.

sulfónico; los ácidos halogenobencenosulfónicos, toluenosulfó-



nico, naftalinsulfónico o sulfánílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

5. Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de estas sales de nuevo las bases. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado, también las sales correspondientes.

10. La invención se refiere también a aquellas formas de realización del procedimiento según las cuales un procedimiento se interrumpe en una etapa o en la cual se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda o, especialmente, se forma bajo las condiciones de reacción.

15. Según el número de átomos de carbono asimétricos y de la clase de los productos de partida y de los métodos de trabajar, se pueden presentar los nuevos compuestos como mezclas de racematos, como racematos o como antípodas ópticos.

20. Las mezclas de racematos se pueden separar en base de sus propiedades físicas de los componentes, en forma conocida, en los racematos puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

25. La separación de los racematos obtenidos en los antípodas ópticos se puede efectuar en forma en sí conocida. Los racematos obtenidos se pueden transformar, por ejemplo, en és-

30.



5. teres de ácidos ópticamente activos o preferentemente en sales con ácidos ópticamente activos. Ácidos ópticamente activos especialmente usados son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluitartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camférico, ácido camfersulfónico, ácido bromocamfersulfónico y ácido quínico.

10. Las mezclas obtenidas de sales diastereoisómeras se separan en base de sus diferencias físico-químicas, por ejemplo, de la solubilidad, capacidad de cristalización, etc. en las distintas sales y de las sales se liberan los antípodos ópticamente activos. Además, un racemato obtenido en forma de sal se puede reaccionar con una sal compleja de metal ópticamente activa, o un racemato obtenido en forma libre con un hidróxido complejo de metal ópticamente activo, y separar el producto de menor solubilidad y liberar el compuesto ópticamente puro. Complejos de metal ópticamente activos adecuados son, por ejemplo, los compuestos complejos de cobalto-nitrato ópticamente activos.

20. Los racematos obtenidos se pueden separar también por cristalización fraccionada, en caso dado en un disolvente ópticamente activo, o por cromatografía, especialmente cromatografía de capa delgada, en un material soporte ópticamente activo o con ayuda de microorganismos en los antípodos ópticamente activos.

25. Las mezclas de los compuestos diastereómeros se separan en la forma usual en base de sus diferencias físico-químicas, tales como aquellas de la solubilidad, los puntos de ebullición, etc., por ejemplo, por cristalización fraccionada o destilación, en los compuestos isómeros puros. Aquí se aisla
30. ventajosamente el isomero puro farmacológicamente más eficaz,



especialmente el antípoda más eficaz, o bien el menos tóxico.

Según la presente invención se pueden obtener también los productos finales en forma de los racematos puros, o bien antipodas ópticos, si se emplean productos de partida que contienen átomos de carbono, uno o varios, asimétricos, en forma de los racematos puros o bien antipodas ópticos.

5.

Los productos de partida son conocidos o, siempre que sean nuevos, se pueden obtener según métodos en si conocidos.

Convenientemente se emplean para realizar las reacciones

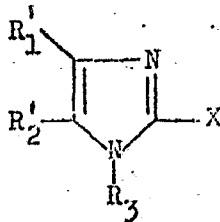
10.

según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los productos finales especialmente mencionados al principio o productos finales especialmente descritos y destacados.

Los imidazoles insustituídos en la posición 4 ó 5,

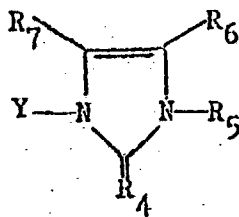
15.

mencionados como productos de partida, de fórmula IV, se obtienen, por ejemplo, condensando un compuesto de fórmula

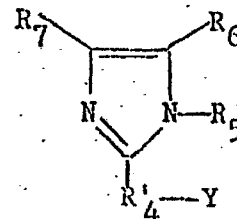


(VII),

con un compuesto de fórmula III o bien IIIa



(III),



(IIIa),

411331



en las que R'_1 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 tienen los significados indicados, R'_4 significa un átomo de oxígeno o, ante todo, un átomo de azufre y X e Y significan restos dissociables dejando un enlace directo.

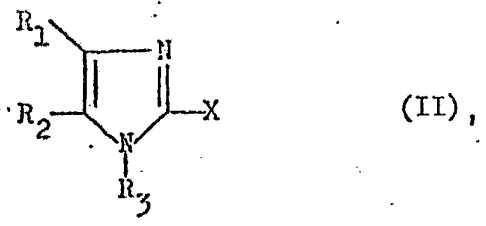
5. La reacción se puede efectuar en la forma usual. Así se trabaja, por ejemplo, partiendo de productos de partida donde X significa un resto intercambiable, especialmente uno de los restos X mencionados, e Y significa hidrógeno, ventajosamente en presencia de un agente de condensación básico, o el
10. compuesto de fórmula III o bien IIIa se hace reaccionar en forma de un derivado N-metálico, tal como por ejemplo, de un derivado de metal alcalino, que se obtiene, por ejemplo, de un compuesto de fórmula III o bien IIIa y de una base fuerte, por ejemplo, de una amida, de un compuesto hidrocarburo, de un alcoholato, del hidróxido o especialmente del hidruro de un metal
15. alcalino, tal como del litio, del potasio o, ante todo, del sodio, o éste mismo, y se puede seguir empleando sin aislamiento. Agentes de condensación básicos son, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos o alcalino-térreos, tales como el hidróxido de
20. sodio, potasio y calcio, o bases de nitrógeno terciarias orgánicas, tales como trialkilaminas, por ejemplo, trietil- o trimetilamina, o bases de nitrógeno aromáticas, por ejemplo, piridina o quinolina. Además, también se puede emplear un exceso del compuesto de fórmula III o bien IIIa, especialmente cuando
25. R_5 no es hidrógeno. Ventajosamente se trabaja a temperatura más elevada y/o en presencia de un disolvente inerte, especialmente de un disolvente inerte con grupos polares, por ejemplo, acetonitrilo, sulfóxido dimetílico, tetrametilenúrea, de un éter de punto de ebullición más alto, tal como dioxano, difeniléter, diisopropiléter, éter del etilenglicol y tetrahidrofu-
- 30.



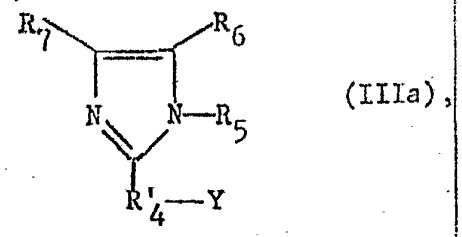
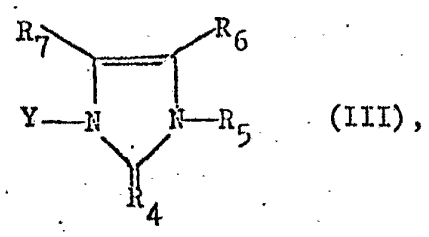
rano, de agua, de un alcohol superior, una de las bases de nitrógeno mencionadas o especialmente de dimetilformamida.

Además, los 4- ó 5-nitroimidazoles de fórmula V, mencionados como productos de partida, se pueden obtener, por ejemplo, condensando un compuesto de fórmula II

5.



con un compuesto de fórmulas III ó bien IIIa



10. donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los significados antes indicados, R₄' significa un átomo de oxígeno o, ante todo, un átomo de azufre y X e Y son restos disociables dejando un enlace directo.

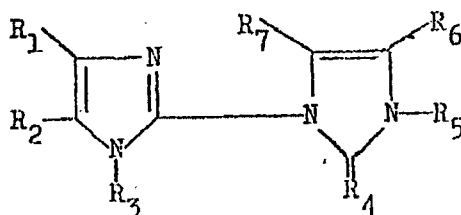
15. La reacción se puede efectuar en la forma usual. Así se trabaja, por ejemplo, cuando se parte de productos de partida donde X es un resto intercambiable, especialmente uno de los restos X mencionados, e Y es hidrógeno, preferentemente en presencia de un agente de condensación básico, o bien el compuesto de fórmula IIIa o bien III se hace reaccionar en forma de derivado N-metálico, tal como por ejemplo, de un derivado de metal alcalino, que se obtiene, por ejemplo, de un compues-

20.



- to de fórmula III o bien IIIa y de una base fuerte, por ejemplo, de una amida, de un compuesto hidrocarburo, de un alcoholato, del hidróxido o especialmente del hidruro de un metal alcalino, tal como del litio, del potasio o, ante todo, del sodio,
5. o de este mismo, y que se puede emplear sin aislamiento. Agentes de condensación básicos son, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos ó alcalino-térreos, tales como hidróxido de sodio, potasio y calcio ó bases de nitrógeno terciarias orgánicas, tales como trialquilaminas, por ejemplo, trietil- o trimetilamina
10. o bases de nitrógeno aromáticas, por ejemplo, piridina o quinolina. Ventajosamente se trabaja a temperatura más elevada y/o en presencia de disolventes inertes, especialmente de un disolvente inerte con grupos polares, por ejemplo, acetonitrilo, sulfóxido dimetílico, formamida dimetílica, tetrametilúrea, de un
15. éter de punto de ebullición más alto, tal como difeniléter, diisopropiléter y éter del etilenglicol, de agua, de un alcohol superior, de una de las mencionadas bases de nitrógeno o especialmente de tetrahydrofurano o dioxano.

- Según los productos de partida empleados y las condiciones del procedimiento se obtienen además de los 4- ó 5-nitroimidazoles mencionados como productos de partida de fórmula V, también los 4- ó 5-nitroimidazoles según la presente invención de fórmula I
- 20.



(I),



Mediante selección adecuada de las condiciones de reacción se puede aumentar o reducir el rendimiento en estos productos finales según la presente invención. Además, por lo general, no es necesario separar estos antes de la realización de la reacción de isomerización descrita.

5. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o en caso dado en forma de sus sales, especialmente de las sales de aplicación terapéutica, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, por ejemplo, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos productos en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, propilenglicoles, vaselina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsionantes, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Pueden contener, asimismo, otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se pueden preparar según los métodos usuales. La dosificación de los nuevos compuestos puede variar según el compuesto y las necesidades individuales del paciente. Las dosis diarias usuales para un ser de sangre caliente de unos 75 kg se encuentra entre unos 0,25 y 1,0 g.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o de aditivos a los piensos. Aquí se emplean por ejemplo, los medios de carga y diluyentes o bien piensos usuales.

5.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

10.

Ejemplo 1

En una suspensión de 4,8 g de hidruro de sodio al 50 % en 100 cc de dimetilformamida se gotea, en el plazo de 15 minutos, bajo agitación, a 20 a 30°C, una solución de 11,4 g de 2-mercapto-1-metil-imidazol en 60 cc de dimetilformamida. La solución obtenida se gotea entonces, en el plazo de 30 minutos, bajo agitación, a 20 a 30°C en una solución de 20,5 g de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitro-imidazol en 80 cc de dimetilformamida. A continuación se sigue agitando aún durante una hora a 100° y la mezcla de reacción se evapora. El residuo de evaporación se agita con 200 cc de cloruro metilénico y 200 cc de agua, el extracto cloruro metilénico se separa, se lava con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. El residuo de evaporación da, después de recrystalizar dos veces en éster acético, el 1-metil-2-((1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-mercapto)-imidazol puro del p.f. 123 - 124°

15.

20.

25.

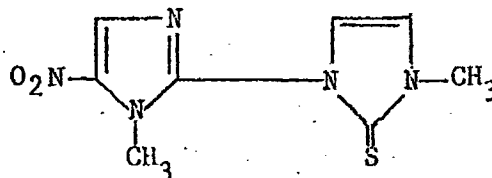
Las lejías madre reunidas de la cristalización se evaporan y se separa en una columna de cromatografía de 50 mm de diámetro llena con 550 g de gel de sílice. Se eluye aquí con cloruro metilénico y se recogen fracciones, cada una de 600 cc. Las fracciones 17 a 24 se reúnen, se evapora y se recrystaliza

30.



411331

en 85 cc de etanol absoluto. Se obtiene así la 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-tiona pura de fórmula



del p.f. 180 - 181°.

5. Las partes de 1-metil-2-[(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-mercapto]-imidazol que aun se encuentran en la columna se pueden eluir con cloroformo y, después de evaporar, reunir con la cantidad principal.

Ejemplo 2

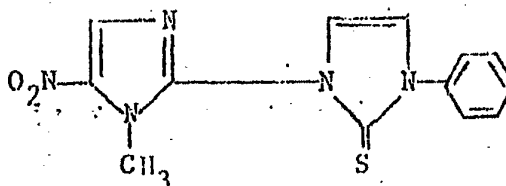
10. Una solución de 12,0 g de 1-metil-2-[(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-mercapto]-imidazol en 80 cc de dimetilformamida se mezcla con 0,3 g de hidruro de sodio al 50 % y bajo agitación se calienta durante 5 horas a 90-100°. Después se evapora la mezcla de reacción y el residuo de evaporación se recoge en 150 cc de cloruro etilénico. La solución obtenida se lava cinco veces, cada una con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se evapora y se cromatografía en una columna de 40 mm de diámetro llena con 300 g de gel de sílice. Se eluye con cloruro metilénico y se recogen fracciones de 600 cc. Las fracciones 9 a 12 se reúnen y se cristaliza en 200 cc de etanol. Se obtiene así la 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-tiona pura del p.f. 180 - 181°, que es idéntica al producto obtenido según el ejemplo 1.



411331

Ejemplo 3

5. Una solución de 7,5 g de 1-fenil-2-[(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-mercapto]-imidazol en 75 cc de dimetilformamida se mezcla con 0,2 g de hidruro de sodio al 50 % y bajo agitación se calienta durante 20 horas a 90 - 100°. Después se evapora la mezcla de reacción y el residuo de evaporación se recoge en 150 cc de cloruro etilénico y se agita cinco veces, cada una con 50 cc de agua. El extracto cloruro metilénico se seca con sulfato de magnesio anhidro, se evapora y el residuo de evaporación se cromatografía en una columna de 40 mm de diámetro llena con 300 g de gel de sílice. Se eluye con cloruro metilénico y se recogen fracciones de unos 500 cc. Las fracciones nº 12 a 15 se reúnen y se recristaliza en 400 cc de alcohol. Se obtiene así la 1-fenil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-tiona de fórmula
- 10.
- 15.



del p.f. 204 - 205°.

20. El 1-fenil-2-[(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-mercapto]-imidazol empleado como producto de partida se puede obtener, por ejemplo, por condensación de 1-metil-2-metilsulfonil-5-nitroimidazol con 1-fenil-2-mercaptoimidazol en dioxano bajo empleo de hidruro sódico. Este funde a 160 - 161° (en 2-etoxietanol).

Ejemplo 4

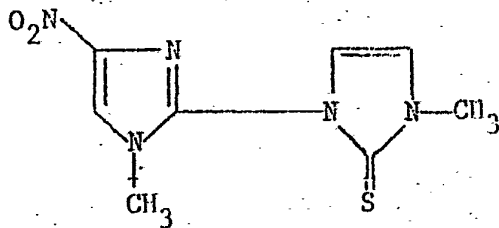
25. 11,5 g de 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-



40
411331

imidazolin-2-tiona, 30 g de yoduro potásico y 160 cc de dimetilformamida se calientan durante 15 horas bajo reflujo. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 1000 cc de agua, el producto precipitado se separa por succión y primeramente se lava con agua y después con isopropanol. El producto en bruto así obtenido, que funde a 236 - 238°, se recrystaliza en 225 cc de 2-etoxietanol. Se obtiene así la 1-metil-3-(1-metil-4-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-tiona de fórmula

5.



10.

del p.f. 241 - 243°.

Ejemplo 5

Tabletas conteniendo 250 mg de sustancia activa se obtienen en la forma usual, por ejemplo, en la siguiente composición por tableta:

15.

Composición

1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imidazolin-2-tiona	250 mg
Lactosa	36 mg
Fécula de trigo	100 mg
20. Acido silícico coloide	16 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	<hr/>
	420 mg

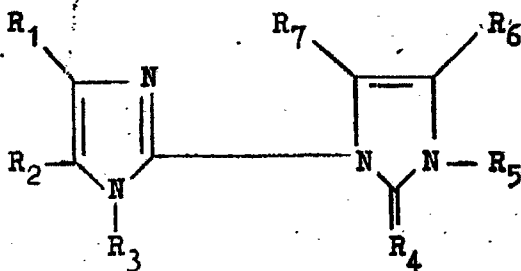
Preparación

La 1-metil-3-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-imida-



- zolin-2-tiona se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y con ácido silícico coloide y la mezcla se pasa a través de un tamíz, obteniéndose una mezcla de los polvos. Otra parte de la fécula de trigo se engruda en el baño María con cinco veces su cantidad de agua y la mezcla de polvos se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.
5. La masa plástica se pasa a través de un tamíz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado secado se vuelve a pasar a través de un tamíz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, talco y estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 420 mg de peso (con muesca de rotura).
10. - N O T A -
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, 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 invento corresponde una Solicitud de Patente, presentada en Suiza bajo el número 1810/72 el 8 de febrero de 1.972, acogiéndose 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 Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4- Y 5-NITROIMIDAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:
20. 1.- Procedimiento para la obtención de 4- y 5-nitroimidazoles de fórmula I
- 25.

m/c



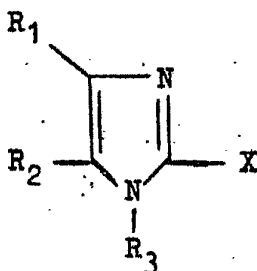
(I)

5.

en la que uno de los restos R_1 y R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior y el otro es un grupo nitro, R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, en caso dado sustituido, R_4 significa oxo o tioxo, R_5 significa heteroarilo y R_6 y R_7 independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo inferior o conjuntamente, la parte restante de un núcleo benzenocondensado, en caso dado sustituido, y de sus sales, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

10.

15.

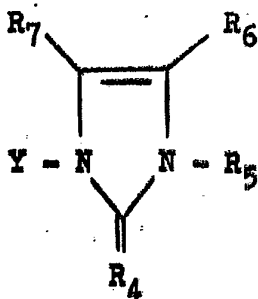


(II),

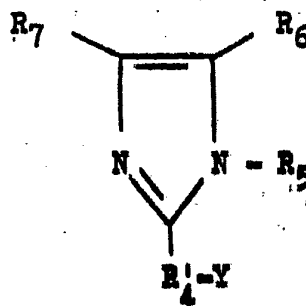
20.

se condensa con un compuesto de fórmula III, ó un compuesto tautómero de fórmula IIIa

25.



(III),



(IIIa)

30.

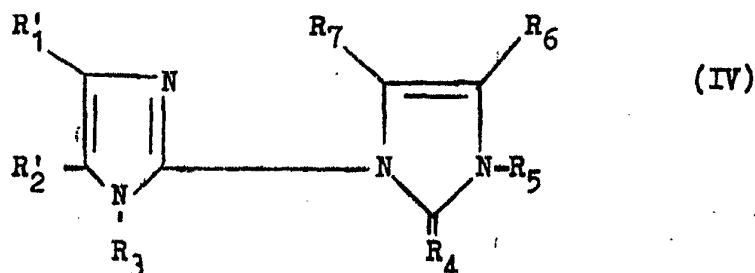
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 tienen los significados

ME



indicados, R'_4 significa un átomo de oxígeno o, ante todo un átomo de azufre y X e Y representan restos dissociables dejando un enlace directo, ó un compuesto de fórmula IV

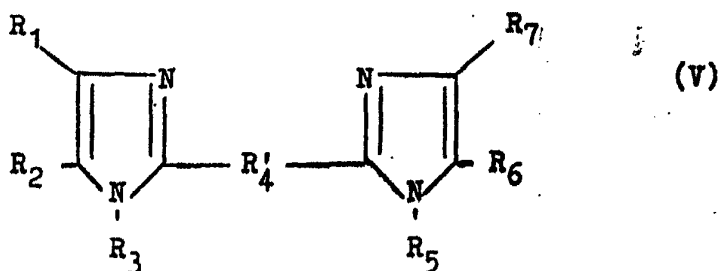
5.



10.

donde R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 tienen los significados indicados y como mínimo uno de los restos R'_1 y R'_2 significa hidrógeno y el otro también puede ser alquilo inferior, se nitra, ó un compuesto de fórmula V

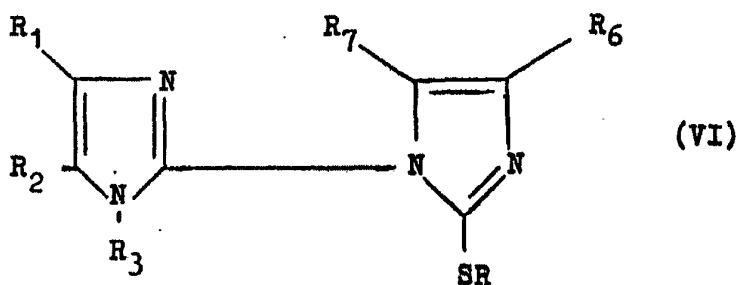
15.



20.

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_7 tienen los significados indicados y R'_4 representa un átomo de oxígeno o de azufre, se isomeriza, o en un compuesto de fórmula VI

25.



30.

ME



- donde R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 tienen los significados indicados y R significa alquilo inferior, el grupo -SR se hidroliza al grupo oxo y, si se desea, en los compuestos obtenidos, dentro del margen de la definición de los productos finales, se introducen, modifican o disocian los sustituyentes, y/o la mezcla de racematos en caso dado obtenida se disocia en los racematos puros y/o los racematos en caso dado obtenidos se separan en los antípodas ópticos y/o las sales en caso dado obtenidas se transforman en las bases libres o las bases libres obtenidas se transforman en sus sales.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Y representa un átomo de hidrógeno y X representa un resto intercambiable.
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el resto intercambiable X es un grupo hidroxilo esterizado reactivo o un grupo sulfonilo.
15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el grupo hidroxilo esterizado reactivo es un grupo hidroxilo esterizado por hidrácido halogenado o un ácido sulfónico orgánico.
20. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) o bien (IIIa) o la isomerización de los compuestos de fórmula (V) en un disolvente polar se efectúa en presencia de un agente de condensación básico.
25. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se trabaja en una N,N-dialquilo inferior-formamida en presencia de un hidruro de metal alcalino.
30. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado

ME



16 JUN 1975

5. terizado porque se nitra con ácido nítrico, con ácido nítrico y un ácido carboxílico, con ácido nítrico y el anhídrido de un ácido carboxílico, con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico, mediante tratamiento térmico y/o ácido de una sal de adición de ácido nítrico del compuesto a nitrar, con tetróxido de dinitrógeno o con un compuesto N-nitro adecuado.

10. 8.- Procedimiento para la obtención de 4- y 5-nitroimidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 45 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

16 JUN. 1975

CIBA-GEIGY AG.

GÓMEZ ACEBO Y RODRÍGUEZ
S. A. Firmados L. Gómez Acebo y Rodríguez