

Ref. EB/mf

436422

Int. Cl. C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: CRC COMPAGNIA DI RICERCA CHIMICA S.A.

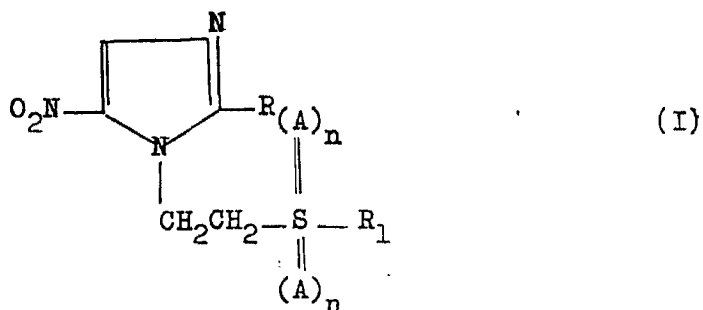
RESIDENCIA: Corso san Gottardo 35, 6830 CHIASSO,

SUIZA.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS
DE LOS 5-NITROIMIDAZOLES.

Prioridad: Patente suiza n.º 5459/74 del 19.4.1974

1 El presente invento se refiere a un procedimiento nuevo para la obtención de derivados del 5-nitroimidazol, de la fórmula general



10 en la que

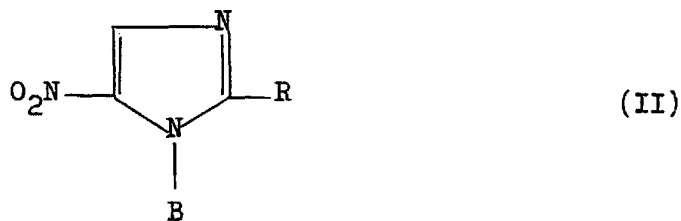
R significa un radical alcohilo con a lo sumo 4 átomos de carbono en la cadena,

15 R₁, hidrógeno, un metal alcalino o alcalinotérreo, un radical alcohilo con a lo sumo 4 átomos de carbono en la cadena, o bien el grupo OM, siendo M un metal alcalino o alcalinotérreo,

A, oxígeno, y

n, cero ó 1.

20 Los compuestos de la fórmula general I se obtienen mediante reacción de compuestos de la fórmula general



en la que

R tiene el mismo significado que en la fórmula I, y

30 B' representa un grupo 2'-etilo halogenado (CH₂CH₂Hal), el grupo etilsulfino (-CH₂CH₂SO₂H) en forma de su sal alcalina o alcalinotérrea, el grupo etilmercapto (-CH₂CH₂SH) en

1 forma libre o en forma de una sal alcalina o alcalino-
térrea, o el radical de una sal Bunte ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}_2\text{O}_3$), sig-
nificando Hal un átomo de halógeno, y M un átomo de me-
tal,

5 con compuestos de la fórmula general



en la que

Z significa el grupo sulfino (SO_2H) en forma de una sal
alcalina o alcalinotérrea, un átomo de halógeno o, si
10 es $\text{R}_2 = \text{SH}$, un metal alcalino o alcalinotérreo, debien-
do ser Z distinto del grupo B en la fórmula II, es de-
cir, que la reacción unicamente puede ser llevada a ca-
bo cuando, por ejemplo, cuando es $\text{B} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Na}$, y
Z = átomo de halógeno, o a la inversa, o bien si es
15 $\text{B} = -\text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{SNa}$, y Z = átomo de halógeno, o a la inver-
sa, y significando

R_2 un grupo alcoholo con al menos 2 y a lo sumo 4 átomos
de carbono en la cadena, o bien, si Z es un metal alcal-
lino o alcalinotérreo, el grupo sulfhidrilo ($-\text{SH}$).

20 Los compuestos de la fórmula general I, en los que n
es igual a 1, pueden obtenerse mediante oxidación a partir
de los compuestos de la fórmula I, en los que $\text{N} = 0$.

Compuestos de la fórmula II, en los que R tiene el
mismo significado que en la fórmula I y B significa un gru-
25 po etilmercapto ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$), se obtienen de manera óptima a
partir de la correspondiente sal Bunte II ($\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{M}$).

La reacción se efectúa en un disolvente inerte, a saber,
convenientemente a la temperatura de ebullición o a tempera-
30 turas algo más bajas, incluso a temperatura ambiente en al-
gunos casos.

1 Mediante el procedimiento conforme al invento se ha
simplificado mucho la obtención de compuestos de la fórmula
general I, así como se han conseguido también rendimien-
tos más altos, mejor pureza de los productos, y una produc-
5 ción industrial más sencilla. El procedimiento conforme al
invento parte de compuestos de la fórmula general II que
han sido descritos ya anteriormente (F. Kajfez y colabora-
dores, J. Med. Chem. 11, 167 (1968)), en especial del com-
puesto II en el que B es igual a $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ó a $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{J}$. Los
10 compuestos de la fórmula general I ejercen una acción anti-
parasitaria y bactericida en el organismo humano. Por ello
han sido empleados para combatir enfermedades producidas
por parásitos, tales como, por ejemplo, trichomonas o di-
versas amebas. Su ventaja con respecto a otros preparados,
15 estriba en que los mencionados nitroimidazoles pueden ser
administrados por vía oral.

 Para mejor entendimiento del presente invento se des-
criben a continuación algunos ejemplos, pero que en modo
alguno representan una limitación del presente invento.

20 Ejemplo 1

1-(2'-mercaptoetil)-2-metil-5-nitroimidazol

 780 g de monohidrato de hidrosulfuro sódico ($\text{NaHS}\cdot\text{H}_2\text{O}$,
peso molecular = 74,087, es decir, 10,5 milimoles) se di-
suelven en 40 ml de etanol al 96 % y 4 ml de agua. Se agre-
25 garon después 2,34 g (10 milimoles) de 1-(2'-bromoetil)-2-
metil-5-nitroimidazol ($\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{BrO}_2$, peso molecular = 234,07).
La mezcla de la reacción se agitó durante 20 horas a tempe-
ratura ambiente. El NaBr precipitado, fué extraído mediante
filtración en vacío, y el producto filtrado se concentró
30 mediante evaporación, hasta quedar seco. Al residuo, en parte

1 cristalino y en parte oleoso, se le agregó etanol, se extra-
jo mediante filtración el NaBr precipitado, y se expulsó el
etanol mediante evaporación, quedando un aceite espeso de
color pardo oscuro.

5 El residuo se purificó mediante cromatografía por co-
lumnas adsorbentes, a través de una columna (105 x 1,7 cm)
que contenía 100 g de gel de sílice (0,05 a 0,2 mm). Des-
pués de eluir con éster acético se obtienen primeramente
20 % del material de partida, y seguidamente 880 mg del
10 compuesto tiólico, de un punto de fusión de 118 a 121° C
(rendimiento: 47 %). Después de recristalizado desde etanol
al 96 %, se obtiene el producto puro. Punto de fusión: 122
a 124° C.

15 Análisis: $C_6H_9N_3O_2S$, peso molecular: 187,218
Calculado: 38,50 % de C, 4,85 % de H
hallado: 38,72 % de C, 4,71 % de H
Espectro KMR (acetona- d_6) δ 1,95 (s,3H), 1,48 (s,1H),
2,70 (t,2H), 4,15 (t,2H), 7,35 ppm (s,1H).

20 El picrato se obtuvo mediante cristalización desde
etanol. Punto de fusión: 196 a 198° C.

Análisis: $C_{12}H_{12}N_6O_9S$ (416,32)
Calculado: 34,62 % de C, 2,91 % de H, 20,18 % de N
hallado: 34,56 % de C, 2,66 % de H, 20,10 % de N.

25 Eluyendo con acetona, se obtuvieron 168,5 mg. de una sus-
tancia con un punto de fusión de 158 a 165° C. A base del
IR, KMR y del análisis elemental se identificó la sustancia
como bis- β -(2'-metil-5'-nitroimidazol)-etil- sulfuro.

Mediante recristalización desde acetona se elevó el pun-
to de fusión hasta 173 a 174° C.

30 Análisis: $C_{12}H_{16}N_6O_4S$ (340,36)

1 Calculado: 42,34 % de C, 4,74 % de H
 hallado: 42,45 % de C, 5,01 % de H.
KMR (nitrometano d₃) 7,95 (S,2H), 2,52 (S,sH), 3,00 (T,4H),
4,58 (T,4H).

5 Ejemplo 2:

1-(2'-mercaptoetil)-2-metil-5-nitroimidazol

11,70 g de 1-(2'-bromoetil)-2-metil-5-nitroimidazol
(C₆H₈N₃BrO, peso molecular: 234,07; 50 milimoles) y 12,41 g
de tiosulfato sódico (Na₂S₂O₃·5H₂O, peso molecular: 248,2;
10 50 milimoles) se entremezclaron en 113 ml de una mezcla de
metanol y agua (1 : 4). La mezcla de la reacción fué cal-
deada durante 4,5 horas a reflujo, consentrándose seguida-
mente por evaporación. El producto, el sodio-2-[(2'-metil-
15 5)-nitroimidazolil]-etantiosulfato (sal Bunte) fué separado
del subproducto, bromuro sódico, disolviéndolo para ello en
una cantidad grande (450 a 500 ml) de isopropanol. Al en-
friar precipitaron 8,83 g de polvo cristalino blanco, obte-
niéndose de las aguas madres todavía 1,79 g del producto,
con lo que el total se eleva a 10,62 g (73,5 %). Punto de
20 fusión: 217 a 220° C (descomposición). Para el análisis se
volvió a recrystalizar el sedimento desde isopropanol. Pun-
to de fusión: 217 a 219° C (descomposición).

Análisis: C₆H₈N₃NaO₅S₂ (289,268),

25 calculado: 14,53 % de N

 hallado: 14,43 % de N.

Espectro IR (KBr): 3128 (s), 2330 (m), 1670 (m), 1539 (s),
1478 (s), 1430 (m), 1386 (s), 1370 (m), 1270 (m), 1250 (s),
1211 (s), 1195 (s), 1043 (s) y 1031 (s) cm⁻¹.

30 Espectro KMR (O₂O): δ 2,58 (s,3H), 3,50 (t,2H),
4,73 (t,2H) y 8,03 (s,1H) ppm.

1 A partir de 300 mg de sodio-2-/[2'-metil-5'-nitro]-imidazolil]-etantiosulfato (1,038 milimoles) disueltos en 2 ml de agua se obtuvieron, mediante adición de 0,3 ml de ácido sulfúrico al 10 %, 228 mg (82,5 %) de cristales, blancos del correspondiente ácido libre; punto de fusión: 203 a 205° C (descomposición).

5 Análisis: $C_6H_9N_3O_5S_2$ (267,29):

calculado: 26,96 % de C, 3,39 % de H, 15,72 % de N, 24,0 % de S

hallado: 27,24 % de C, 3,49 % de H; 15,60 % de N, 24,08 % de S

10 Espectro KMR (O_2O): \int 2,82 (s,3H), 3,61 (t,2H) 4,90 (t,2H) y 8,48 (s,2H) ppm.

15 7,22 g de la sal Bunte sodio-2-/[2'-metil-5'-nitro]-imidazolil]-etantiosulfato (25 milimoles) se disolvieron en un matraz en 56 ml de una mezcla de metanol y agua (1 : 1). Sobre el matraz se enchufó un extractor de Soxhlet con 3,17 g de yodo (12,5 milimoles) en el manguito. La mezcla de la reacción fué caldeada durante 2,5 a 3 horas a reflujo, aspirándose el 1-(2'-mercaptoetil)-2-metil-5-nitroimidazol-hidroyoduro. Fueron obtenidos 6,195 g del producto (78,7%); punto de fusión: 170 a 180° C. Mediante recristalización desde metanol-éter o desde etanol-éter, se obtuvieron cristales limpios amarillos del 1-(2'-mercaptoetil)-2-metil-5-nitroimidazol-hidroyoduro; punto de fusión: 180 a 182° C.

25 Análisis: $C_6H_{10}N_3O_2S$ (315,13)

calculado: 13,34 % de N, 10,18 % de S

hallado: 13,26 % de N, 9,97 % de S.

Espectro KMR (piridina- d_5): \int 2,60 (s,3H), 3,25 (t,2H), 4,70 (t,2H) y 8,21 (s,1H) ppm.

30 1,0 g del hidroyoduro obtenido de este modo (3,16 milimoles) se suspendió en 20 ml de agua y se alcalinizó me-

1 diante NaOH al 5 %. Los cristales casi blancos del 1-(2'-
mercaptoetil)-2-metil-5-nitroimidazol cromatograficamente
puro (580 mg, 3,10 milimoles, 98 %), de un punto de fusión
de 117 a 122° C, fueron aspirados.

5 No es necesario aislar el sodio-2-[(2'-metil-5-nitro)-
imidazolil]-etantiosulfato (sal Bunte) producido como pro-
ducto intermedio, puesto que la conversión discurre de ma-
nera cuantitativa. Debido a la supresión del aislamiento
del producto intermedio resulta más sencillo el procedimien-
to y mayor el rendimiento total.

10 Ejemplo 3:

1-(2'-etiltioetil)-2-metil-5-nitroimidazol

15 1,18 g (0,021 moles) de KOH fueron disueltos en 60 ml
de metanol, agitando. A esta solución se agregaron en frío
3,74 g (0,02 moles) de 1-(mercaptoetil)-2-metil-5-nitroimi-
dazol (punto de fusión: 122 a 124° C; punto de fusión del
picrato: 196 a 198° C), disueltos en 40 ml de metanol. A
continuación se agregaron a gotas, agitando y refrigerando,
3,27 g (0,03 moles) de etilbromuro. Sin más refrigeración
20 se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente.
Una vez terminada la reacción, se agregó 1 g de NaOAc, y
seguidamente se expulsó el disolvente mediante evaporación
en el vacío. El residuo seco se distribuyó entre 200 ml de
agua y 3 x 100 ml de éster acético. La fase orgánica fué
25 secada sobre Na₂SO₄, y después se concentró mediante evapo-
ración. Quedaron aproximadamente 4 g (93 % de la teoría) de
1-(2'-etiltioetil)-2-metil-5-nitroimidazol bruto.

El producto puede purificarse a través de la sal com-
pleja con ácido pícrico, HgCl₂, etcétera.

30 Análisis:

1 calc.: 37,84 % de C, 3,67 % de H, 18,97% de N, 7,22 % de S
hallado: 37,24 % de C, 3,48 % de H, 18,95 % de N, 7,28% de S.
Punto de ebullición: 198° C / 0,1 mm Hg.

5 IR (puro): 3400, 2970, 2930, 1645, 1525, 1425, 1360 y
865 cm^{-1} .

KMR (CCl_4): 1,2 (s,3H), 2,6 (q,2H), 2,5 (s,3H), 2,8 (t,2H),
4,4 (t,2H) y 7,8 (s,1H) ppm.

10 Una sal compleja con HgCl_2 se obtuvo desde etanol en
forma de agujas blancas con un punto de fusión de 109 a 112°
C.

IR (KBr): 3138 (m), 2980 (m), 2928 (m) 1540 (s), 1490 (s)
1476 (s), 1428 (s), 1368 (s), 1264 (s) y 1146 (s) cm^{-1} .

Ejemplo 4:

1-(etansulfonatbraium-2')-2-metil-5-nitroimidazol

15 2,90 g de Na_2SO_3 (23 milimoles) se disolvieron en 20 ml
de agua destilada y 6 ml de etanol. Se agregaron 4,68 g de
1-(2'-bromoetil)-2-metil-5-nitroimidazol ($\text{C}_6\text{H}_8\text{BrN}_5\text{O}_2$, 234,07;
punto de fusión: 78 a 80° C), es decir, 20 milimoles, que se
20 disolvieron parcialmente. La mezcla de la reacción fué cal-
deada a 60 hasta 65° C, con lo que se disolvió todo el mate-
rial de partida. Se prosiguió agitando a esta temperatura
durante 12 horas. A continuación se agregan todavía 1,26 g
de Na_2SO_3 . Dos horas más tarde no pudo comprobarse ya ningún
25 material de partida. La mezcla de la reacción fué concentra-
da mediante evaporación. El residuo, muy higroscópico, era
una mezcla de las sales inorgánicas y de la sal sódica del
producto. Esta sal sódica se secó mediante evaporación con
30 ml de acetonitrilo, repetida dos veces, y se empleó in-
mediatamente para la obtención de la sustancia del ejemplo 5.
30 La identificación del ácido higroscópico se efectúa a través

1 de su sal de Ba, que precipita desde agua con ayuda de
Ba(OH)₂. Precipitó una sustancia blanca grisácea, que se des-
componía al ser calentada a 250° C.

Análisis: C₁₂H₁₆N₆O₁₀S₂Ba

5 calculado: 22,68 % de Ba

hallado: 22,20 % de Ba

IR (KBr) : 2990, 2950, 1522, 1475, 1450, 1255, 1230, 1090,
878, 822, 740 cm⁻¹.

Ejemplo 5:

10 1-2-(etilsulfonil)-etil-7-2-metil-5-nitroimidazol

A 7,5 g del producto bruto seco del ejemplo 4 se agre-
garon 50 ml de SOCl₂ y 2 ml de DMF. La mezcla fué, caldeada
durante 4 horas a reflujo. Después se expulsó el SOCl₂ me-
diante evaporación, y evaporando dos veces con 20 ml de
15 benceno, se eliminan los restos de SOCl₂. El residuo se dis-
tribuyó entre 200 g de agua de hielo y 3 x 100 ml de cloro-
formo, se secó el extracto de cloroformo (Na₂SO₄), se fil-
tró y se expulsó el disolvente. El residuo consistió en clo-
ruro ácido puro (2,95 g). Fué disuelto en una cantidad mí-
nima de un disolvente inerte, que fuera miscible con agua,
por ejemplo, dioxano. Esta solución fué agregada a gotas,
bajo refrigeración en un baño de hielo-sal, a una suspen-
sión de 3,2 g de polvo de Zn en 5 ml de agua y 5 g de hie-
lo. La temperatura fué mantenida por debajo de +5° C. Al
25 cabo de 3 horas había terminado la reacción. La mezcla de
la reacción fué incorporada a gotas, en el transcurso de
una hora, a una solución caliente a 85° C de 3,5 g de Na₂CO₃
en 15 ml de agua. La solución caliente fué filtrada, y el
residuo se lavó bien con agua caliente. El filtrado claro
30 se desecó en el vacío de la trompa de agua. Al residuo sólido

1 do se agregaron 20 ml de DMSO y 7 ml de etilbromuro, y la
mezcla se caldeo durante 3 horas a 120° C (baño de aceite)
bajo un buen condensador de reflujo. Después se concentró
5 el disolvente mediante evaporación, y el residuo se suspen-
dió en un poco de agua, y se filtró. El residuo se recrís-
talizó desde etanol. Se obtuvieron 1,72 g de 1-(2'-etilsul-
fonil)-etil-2 metil-5-nitroimidazol; punto de fusión: 124.
a 126° C. A base de datos espectroscópicos, el producto de-
mostró ser idéntico al producto de los ejemplos 6 y 9.

10 Una vez terminada la reacción, se pudo neutralizar con
Ba(OH)₂, Pb(OH)₃, Mn(OH)₂, U₂O₃, etcétera, precipitando las
sales del 1-(2'-etilsulfínil)-2-metil-5-nitroimidazol. Los
rendimientos fueron mucho mejores utilizando en la reac-
ción con bromoetano sales puras del 1-(2-etilsulfínil)-2-
15 metil-5-nitroimidazol, que al trabajar sin aislar las sa-
les del ácido sulfínico.

Ejemplo 6:

1-(2'-(etilsulfonil)-etil)-2-metil-5-nitroimidazol

20 5,83 g (25 milimoles) de 1-(2'-bromoetil)-2-metil-5-
nitroimidazol se disolvieron en 50 ml de DMSO, agregándose
5,48 g (30 milimoles) de la sal sódica del ácido etansulfí-
nico. La mezcla de la reacción se mantuvo durante 2,5 horas
a 100 hasta 110° C. Después se expulsó el disolvente median-
te evaporación en el vacío, y el residuo sólido se lavó con
25 agua y se recrystalizó desde etanol. El rendimiento ascen-
dió a 2,28 g (37 %) de 1-(2'-(etilsulfonil)-etil)-2-metil-
5-nitroimidazol; punto de fusión: 124 a 126° C.

Análisis: C₈H₁₅N₃O₄S (247,3)

30 calc.: 38,86 % de C, 5,30 % de H, 16,99 % de N, 12,97 % de S
hall.: 38,69 % de C, 5,42 % de H, 18,21 % de N, 13,02 % de S

1 IR (KBr): 3130, 2910, 2955, 2520, 1778, 1450, 1427, 1364,
1300, 1265, 1190, 1122, 875, 830, 819, 784 y 740 cm^{-1} .

KMR (CD_3COOD): 1,16 (t,3H), 2,55 (s,3H), 3.1 (q,2H),
3,65 (t,3H), 4,9 (t,3H) y 8,0 (s,1H) ppm.

5 Ejemplo 7:

1-(2'-etilsulfonilbutil)-2-metil-5-nitroimidazol

En este ejemplo se realizó todo de la manera descrita
en el ejemplo 6, si bien en lugar de la sal sódica del áci-
do etansulfínico fué utilizada la sal sódica del ácido bu-
tansulfínico. El producto obtenido fué recristalizado des-
de tolueno; punto de fusión: 93 a 94,5° C.

10 Ejemplo 8:

1-(2'-etilsulfoniletil)-2-etil-5-nitroimidazol

Se procedió del modo que ha sido descrito en el ejem-
plo 6, si bien se partió del 1-(2'-bromoetil)-2-etil-5-ni-
troimidazol. La sustancia obtenida presentó un punto de fu-
sión de 138 a 140° C.

15 Ejemplo 9:

1-/2'-(etilsulfonil)-etil/2-metil-5-nitroimidazol

20 2,25 g de 1-(2'-yodoetil)-2-metil-5-nitroimidazol
($\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$; peso molecular: 280,98; 8 milimoles) se disol-
vieron en 40 ml de dimetilformamida seca, y agitando a 60°
C, se agregó en el transcurso de 2,5 horas etansulfinato
sódico ($\text{NaSO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; peso molecular: 116,16; 24 milimoles)
25 en porciones de 2,79 g. La mezcla de la reacción se agitó
durante 3 horas a 60° C, y la dimetilformamida se destiló
después en el vacío (24 a 25°, 0,7 mm Hg). El resto se di-
solvió en 40 ml de agua, y se extrajo con 4 x 40 ml de
etilacetato. Se secó el extracto (sobre Na_2SO_4) y se con-
30 centró mediante evaporación. El resto oleoso cristaliza

1 de manera espontánea. Los cristales fueron suspendidos en
benceno y aspirados. Se obtuvieron 1,174 g (59,2 %) de
1-[2'-(etilsulfonil)-etil]-2-metil-5-nitroimidazol; punto
de fusión: 122 a 126° C. Después de recristalizado desde
5 etanol al 96 %, el punto de fusión ascendió a 124,5 a
126,5° C.

Análisis: $C_8H_{13}N_3O_4S$ (247,27)

calculado: 38,86 % de C, 5,30 % de H, 16,99 % de N

hallado: 39,10 % de C, 5,60 % de H, 16,82 % de N

10 Espectro IR (KBr): 3130 (m), 1520 (m), 1450 (s), 1365 (s),
1300 (s), 1265 (s), 1190 (s), 1120 (s), 1038 (m), 945 (m),
885 (m), 830 (m), 820 (m), 785 (m) y 742 (m) cm^{-1} .

Ejemplo 10:

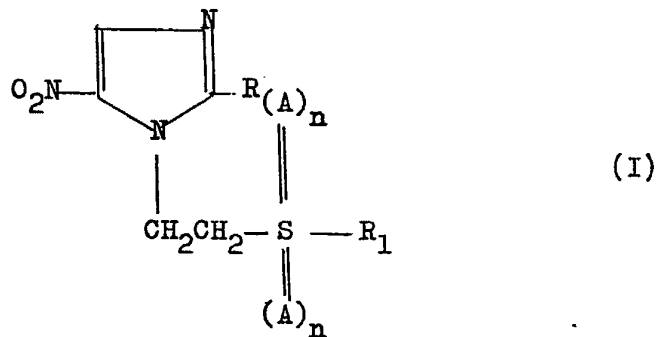
15 56 g de 1-(2'-etiltioetil)-2-metil-5-nitroimidazol
($C_8H_{13}N_3O_2S$; peso molecular: 215,27; 0,26 milimoles) se
disolvieron en una mezcla de 800 ml de acetonitrilo y 200
ml de agua. A la solución se agregaron 20 g de perclorato de
litio, y la solución se electrolizó con ayuda de una serie
de diez electrodos de platino en forma de láminas de 15 cm^2 .
20 No se llevó a cabo una separación entre el espacio anódico
y el catódico, y la temperatura de la mezcla de la reac-
ción se mantuvo a 35 a 40° C. Fueron hechas pasar dos co-
rrientes continuas equivalentes (200 mA), ascendiendo la
tensión en los terminales a 8 a 10 voltios. Después de ter-
25 minada la reacción, se expulsó la mezcla de disolventes me-
diante evaporación en el vacío, y el aceite restante se ex-
trajo con 4 x 100 ml de etilacetato. La fase orgánica se la-
vó unida con agua, se secó (sobre Na_2SO_4) y se concentró
en forma de residuo oleoso. La purificación se realizó me-
30 diante recristalización desde benceno, o mediante cromato-

1 grafía sobre gel de sílice con etilacetato en calidad de
eluyente, obteniéndose un producto que, una vez recristali-
zado desde etanol al 96 %, presentó constantes físicas idé-
nticas a las de la sustancia del ejemplo 6.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para obtener derivados de los
5-nitroimidazoles de la fórmula general



en la que

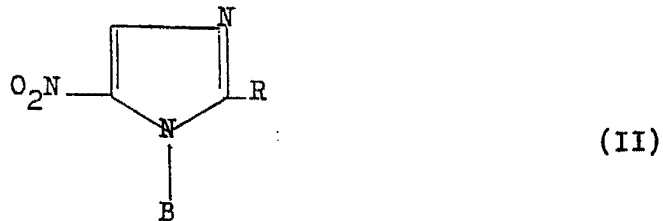
R significa un radical alcohilo con a lo sumo 4 átomos de
carbono en la cadena,

20 R₁, hidrógeno, un metal alcalino o alcalinotérreo, un radi-
cal alcohilo con a lo sumo 4 átomos de carbono en la
cadena, o bien el grupo OM, siendo M un metal alcalino
o alcalinotérreo,

A, oxígeno, y

25 n, cero ó 1,

caracterizado porque compuestos de la fórmula general



1 en la que
R tiene el mismo significado que en la fórmula I, y
B representa un grupo 2'-etilo halogenado ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$), el
grupo etilsulfino ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$) en forma de su sal alcalina o alcalinotérrea, el grupo etilmercapto ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$)
5 en forma libre o en forma de una sal alcalina o alcalinotérrea, o el radical de una sal Bunte ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{M}$), significando Hal un átomo de halógeno, y M un átomo de metal,

10 son hechos reaccionar con compuestos de la fórmula general



en la que
Z significa el grupo sulfino ($-\text{SO}_2\text{H}$) en forma de una sal alcalina o alcalinotérrea, o bien, si $\text{R} = \text{SH}$, un metal alcalino o alcalinotérreo, siendo Z distinto del grupo B en la fórmula II, y representando

15 R_2 un grupo alcoholilo con al menos 2 y a lo sumo 4 átomos de carbono en la cadena, o bien, si Z es un metal alcalino o alcalinotérreo, el grupo sulfhidrilo ($-\text{SH}$),
20 en un disolvente inerte, y oxidando eventualmente un compuesto de la fórmula general I, en el que $n = \text{cero}$, para formar compuestos de la fórmula general I, en los que $n = 1$.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de los ácidos de la fórmula general II se aíslan antes de la reacción con compuestos de la fórmula general III, o porque la reacción se lleva a cabo sin aislamiento.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación de los compuestos de la fórmula I, en los que $n = \text{cero}$, a efectos de convertir-

30

1 los en compuestos de la fórmula I en los que $n = 1$, se lle-
va a cabo en una celda eléctrica, en presencia de perclora-
to de litio.

5 4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de
las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por servir di-
metilformamida o acetonitrilo como disolvente.

10 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS DE LOS 5-NITROIMIDAZO-
LES.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas
mecanografiadas.

15

Madrid, 8 abril 1.975
BERNARDO UNGRIA
P.P. *[Handwritten signature]*

20

25

30