

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 967**

51 Int. Cl.:

C07D 233/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2009 E 09788046 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2323990**

54 Título: **Métodos para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol e intermedios del mismo**

30 Prioridad:

21.08.2008 JP 2008212868
21.08.2008 JP 2008212873
21.08.2008 JP 2008213053
21.08.2008 JP 2008213057
10.06.2009 WO PCT/IB2009/005911

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2014

73 Titular/es:

DYNAMIT NOBEL GMBH EXPLOSIVSTOFF- UND SYSTEMTECHNIK (33.3%)
Kalkstrasse 218
51377 Leverkusen, DE;
ASAHI KASEI CHEMICALS CORPORATION (33.3%) y
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (33.3%)

72 Inventor/es:

WUELLNER, GUIDO;
HERKENRATH, FRANZ-WILLI;
JUELICH, ALEXANDER;
YAMADA, YOSHINORI y
KAWABE, SHUJI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 476 967 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol e intermedios del mismo

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a un método para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol e intermedios del mismo. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de 1,4-dinitroimidazol que comprende someter 4-nitroimidazol a reacción de nitración. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de 4-nitroimidazol que comprende someter imidazol a reacción de nitración.

El 2-halo-4-nitroimidazol es un compuesto útil como intermedio notablemente para la síntesis de diversos medicamentos o plaguicidas. En particular, es útil como intermedio para la producción de un agente antituberculoso.

15 Existe la necesidad de desarrollar métodos eficientes y económicos para la producción de estos compuestos.

El Documento No de Patente 1 describe un método para producir 1,4-dinitroimidazol haciendo reaccionar 4-nitroimidazol en ácido acético con ácido nítrico. El 1,4-dinitroimidazol se extrae a continuación con la ayuda de diclorometano. No hay ninguna descripción en cuanto a cómo producir 2-halo-4-nitroimidazol.

20 El Documento No de Patente 2 describe una síntesis de 1,4-dinitroimidazol haciendo reaccionar nitroimidazol en ácido acético glacial con ácido nítrico humeante, seguido de la adición de anhídrido acético. El compuesto resultante se extrae a continuación de la solución con la ayuda de cloruro de etileno. El Documento No de Patente 2 describe también una etapa de calentamiento de 1,4-dinitroimidazol a 120°C para obtener 2,4-dinitroimidazol. No hay ninguna descripción en cuanto a cómo producir 2-halo-4-nitroimidazol.

30 El Documento de Patente 1 describe un procedimiento para la producción de 2,4-dinitroimidazol. En una primera etapa se produce 1,4-dinitroimidazol, mediante reacción de 4-nitroimidazol en ácido acético glacial con ácido nítrico, en presencia de anhídrido acético. El compuesto se precipita y se filtra. En una segunda etapa se produce 2,4-dinitroimidazol calentando 1,4-dinitroimidazol en clorobenceno. El rendimiento obtenido se puede calcular y es bastante bajo (63%).

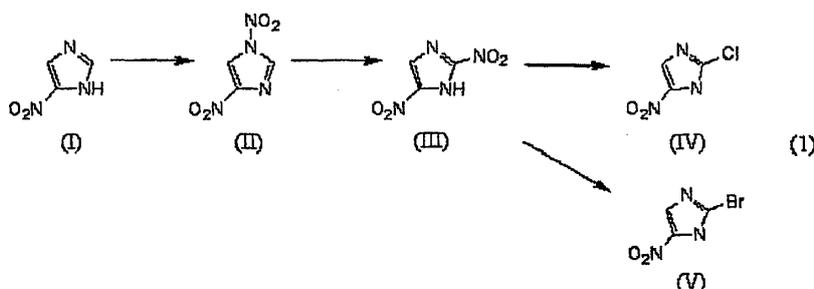
35 El Documento No de Patente 3 describe la preparación de 2,4-dinitroimidazol mediante isomerización térmica de 1,4-dinitroimidazol. El documento también describe (en relación a otra reacción) la preparación de 2-cloro-4-nitroimidazol y 2-bromo-4-nitroimidazol haciendo reaccionar 2,4-dinitroimidazol respectivamente con ácido clorhídrico concentrado y ácido bromhídrico concentrado a reflujo. Sin embargo, los rendimientos son más bien bajos (2-cloro-4-nitroimidazol 67%; 2-bromo-4-nitroimidazol 30%).

40 El Documento de Patente 2 describe un método para la producción de 2-cloro-4-nitroimidazol o 2-bromo-4-nitroimidazol que comprende la yodación de 4-nitroimidazol y a continuación la reducción del compuesto obtenido.

El Documento de Patente 3 describe un método para la producción de 2-cloro-4-nitroimidazol que comprende la reacción de 1-alcoxilquil-2-bromo-4-nitroimidazol con cloruro de hidrógeno.

45 Como para el procedimiento de producción convencional de 2-cloro-4-nitroimidazol o 2-bromo-4-nitroimidazol, el 1,4-dinitroimidazol (II) obtenido por nitración de 4-nitroimidazol (I) se aisló y se secó. Posteriormente, el 2,4-dinitroimidazol (III) obtenido por transposición térmica de 1,4-dinitroimidazol (II) se aísla y se seca, y finalmente el 2,4-dinitroimidazol (III) se trata con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico para obtener 2-cloro-4-nitroimidazol (IV) o 2-bromo-4-nitroimidazol (V) en los procedimientos de síntesis conocidos.

50



55 En cuanto a un procedimiento de producción de 1,4-dinitroimidazol a partir de 4-nitroimidazol, un procedimiento de producción de 2,4-dinitroimidazol a partir de 1,4-dinitroimidazol, un procedimiento de producción de 2-cloro-4-nitroimidazol o 2-bromo-4-nitroimidazol a partir de 2,4-dinitroimidazol, se conocen los procedimientos descritos en

los siguientes documentos (el Documento de Patente 1 y los Documentos No Patente 3 a 5).

- 5 Como procedimiento de producción de 1,4-dinitroimidazol a partir de 4-nitroimidazol, en Documento No de Patente 4, se añade 4-nitroimidazol a ácido acético y se añade gota a gota a esto ácido nítrico que tiene una gravedad específica de 1,5, y a continuación se añade anhídrido acético para llevar a cabo reacción de nitración. A continuación, la solución de reacción se extrae con diclorometano y la capa de diclorometano se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado y el diclorometano se evapora a presión reducida para producir 1,4-dinitroimidazol con un rendimiento del 71,5%.
- 10 En el Documento No de Patente 5, se añade gota a gota ácido nítrico al 100% en masa a 4-nitroimidazol en ácido acético glacial y se añade gota a gota a esto adicionalmente anhídrido acético para realizar la reacción de nitración, y después se añade la solución de reacción a hielo triturado y se produce 1,4-dinitroimidazol con un rendimiento de 52,1% llevando a cabo la filtración, el lavado y el secado al vacío.
- 15 En el Documento de Patente 4, se añade gota a gota ácido nítrico al 98% en masa a 4-nitroimidazol disuelto en ácido acético glacial y se añade gota a gota a esto adicionalmente anhídrido acético para llevar a cabo la reacción de nitración, y después se añade la solución de reacción a hielo triturado y se produce 1,4-dinitroimidazol con un rendimiento de 69,1% llevando a cabo la filtración y el secado.
- 20 Además, como procedimiento de producción de 2,4-dinitroimidazol a partir de 1,4-dinitroimidazol, en el Documento No de Patente 5, el 1,4-dinitroimidazol aislado y secado se somete a reacción de transposición térmica en clorobenceno a 115°C y después la solución se concentra y se cristaliza. Posteriormente, los cristales se filtran y se secan a vacío a 60°C o menos para producir 2,4-dinitroimidazol con un rendimiento de 87,5%.
- 25 En el Documento No de Patente 3, el 2,4-dinitroimidazol aislado y secado se somete a reflujo con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico para llevar a cabo la reacción de cloración o bromación, y el 2-cloro-4-nitroimidazol y el 2-bromo-4-nitroimidazol se producen respectivamente con un rendimiento de 67% y 30%.
- 30 En el Documento de Patente 4, el 1,4-dinitroimidazol aislado y secado se somete a una reacción de transposición térmica mediante calentamiento en un intervalo de 95 a 98°C para producir 2,4-dinitroimidazol.
- Como para los procedimientos comunes empleados convencionalmente para la síntesis de 2-cloro-4-nitroimidazol, se conoce un procedimiento descrito en el siguiente Documento No de Patente 3.
- 35 En el Documento No de Patente 3, después de añadir ácido clorhídrico concentrado a 2,4-dinitroimidazol, la solución resultante se calienta a reflujo durante 3 horas para realizar la reacción de cloración, y se produce 2-cloro-4-nitroimidazol con un rendimiento de 67% llevando a cabo el enfriamiento, la filtración y el lavado.
- 40 El 1,4-dinitroimidazol es una sustancia ampliamente utilizada como intermedio de diversos fármacos medicinales, agentes agrícolas y explosivos. En cuanto a los procedimientos comunes empleados convencionalmente para la síntesis de 1,4-dinitroimidazol, se conocen los procedimientos descritos en los siguientes documentos (Documentos No de Patente 4 y 5, y Documento de Patente 1).
- 45 En el Documento No de Patente 4, se añade 4-nitroimidazol a ácido acético y se añade gota a gota a esto ácido nítrico que tiene un peso específico de 1,5, y a continuación se añade anhídrido acético para realizar la reacción de nitración. A continuación, la solución de reacción se extrae con diclorometano, la capa de diclorometano se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado y el diclorometano se evapora a presión reducida para producir 1,4-dinitroimidazol a un rendimiento de 71,5%. Aquí, según Kagaku Binran Kisoheon II editado por la Sociedad Química de Japón, la concentración en términos de % en masa de ácido nítrico que tiene una gravedad específica a 25°C de 1,5 se encuentra en un intervalo de 82 a 100% en masa cuando se redondea la centésima de la gravedad específica. De acuerdo con esto, se puede entender que la concentración del ácido nítrico utilizado en el Documento No de Patente 4 se encuentra en un intervalo de 82 a 100% en masa.
- 50
- 55 En el Documento No de Patente 5, se añade gota a gota ácido nítrico al 100% en masa a 4-nitroimidazol en ácido acético glacial y se añade gota a gota a esto anhídrido acético para realizar la reacción de nitración, y después se añade la solución de reacción a hielo triturado y se produce 1,4-dinitroimidazol con un rendimiento de 52,1% llevando a cabo la filtración, el lavado y el secado al vacío.
- 60 En el Documento de Patente 1, se añade gota a gota ácido nítrico al 98% en masa a 4-nitroimidazol disuelto en ácido acético glacial y se añade gota a gota a esto anhídrido acético para llevar a cabo la reacción de nitración, y después se añade la solución de reacción a hielo triturado y se produce 1,4-dinitroimidazol con un rendimiento de 69,1% llevando a cabo la filtración y el secado.

En cuanto a los procedimientos convencionales para la nitración de imidazol (I) para obtener 4-nitroimidazol (II), se

conocen los procedimientos descritos en los siguientes documentos (Documentos no de Patente 4 y 5).

5 En el Documento No de Patente 4, se añade ácido nítrico a imidazol a 30 a 40°C, y a continuación se añade ácido sulfúrico concentrado gota a gota a esta solución mientras que la solución se enfría con hielo y la temperatura se eleva a 75°C y la solución se agita durante 1 hora. A continuación, la solución se enfría y se añade a esto una mezcla disolvente de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrado. La solución se calienta y se agita durante otra hora y el líquido de reacción se vierte en hielo y se produce 4-nitroimidazol con un rendimiento de 73% llevando a cabo la filtración, el lavado y el secado.

10 En el Documento No de Patente 5, después de disolver imidazol en ácido nítrico, la solución resultante se enfría a 0 a 5°C y se añade gota a gota a esto ácido sulfúrico concentrado. Después de someter a reflujo esta solución durante 2 horas, la solución se enfría a temperatura ambiente y a continuación se vierte en hielo, y se produce 4-nitroimidazol con un rendimiento de 60% llevando a cabo la filtración, el lavado y el secado.

15 El Documento de Patente 4 se refiere a la transposición asistida por microondas de 1,4-dinitroimidazol para producir 2,4-dinitroimidazol. El 1,4-dinitroimidazol se obtiene por nitración de imidazol para producir 4-nitroimidazol y la posterior nitración del 4-nitroimidazol.

20 El Documento No de Patente 6 describe un método de preparación de 2-cloro-4(5)-nitroimidazol, en donde el 2,4-dinitroimidazol se halogena con oxicluro de fósforo utilizando DMF como disolvente. El 2,4-dinitroimidazol se obtiene haciendo reaccionar 4-nitroimidazol con anhídrido acético y ácido nítrico humeante para producir 1,4-dinitroimidazol, seguido de su transposición térmica.

25 El Documento No de Patente 7 describe la preparación de 2-cloro-4-nitroimidazol y 2-bromo-4-nitroimidazol a través de la reacción de 2,4-dinitroimidazol con reactivos tales como oxicluro de fósforo, ácido clorhídrico ó 2-bromoetanol.

30 El Documento No de Patente 8 se refiere a un procedimiento de preparación de 4-nitroimidazol a partir de imidazol que comprende las etapas de formación de la sal con ácido sulfúrico concentrado y posterior nitración con una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico.

[Lista de Referencias]

[Documentos de Patente]

35 [Documentos de Patente 1] Patente de los Estados Unidos Núm. 5.387.297
 [Documentos de Patente 2] Patente EP Núm. 1-720838
 [Documentos de Patente 3] Documento WO 2006035960 A
 [Documentos de Patente 4] IN 203704 A

40 [Documentos No de Patente]

[Documento No de Patente 1] Grimmert et al., Aust. J. Chem., 42, 1281, 1989
 45 [Documento No de Patente 2] Suwinski et al., Polish Journal of Chemistry, "Nitroimidazoles, Parte IX", XI, 61 913, 1987
 [Documento No de Patente 3] Jerzy Suwinski, Ewa Salwinska, Jan Watras y María Widel, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272 (1982)
 [Documento No de Patente 4] Novikov SS, Khemel' nitskii L. I., Lebedev O. V., Sevast' Yanova V. V., Epishina L. V., Khim. Geterotski. Soedin., Núm. 4, 503-507 (1970)
 50 [Documento No de Patente 5] S. Bulusu, R. Damavarapu, J. R. Autera, R. Behrens, Jr., L. M. Minier, J. Villanueva y Jayasuriya, T. Axenrod, J. Phys. Chem. 99, 5009-5015 (1.995)
 [Documento No de Patente 6] Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry, vol. 21B, páginas 1022-1026
 [Documento No de Patente 7] Indian Journal of Chemistry, Vol. 23B, páginas 363-368
 55 [Documento No de Patente 8] Chemical Abstracts, Núm. de acceso 2006:892384

[Compendio de la invención]

[Problema técnico]

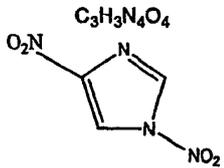
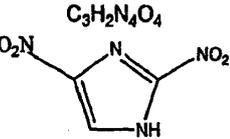
60 En primer lugar, el objeto de la presente invención es proporcionar un método más eficiente para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol que los métodos existentes.

En segundo lugar, los resultados de la estimación de los autores de la presente invención sobre la seguridad del 1,4-

dinitroimidazol y el 2,4-dinitroimidazol se muestran en la Tabla 1. Los autores de la presente invención estimaron la estabilidad térmica del 1,4-dinitroimidazol mediante DSC, y los resultados revelaron que la temperatura inicial de descomposición del 1,4-dinitroimidazol era de 156°C, lo que significa que el 1,4-dinitroimidazol tiene una temperatura de descomposición significativamente baja y por lo tanto escasa estabilidad térmica. Además, se consideró que el 1,4-dinitroimidazol era el segundo grado en la prueba de sensibilidad gota-martillo de acuerdo con JIS K 4810, y se confirmó que era altamente sensible. Se puede entender a partir de esto que es extremadamente difícil obtener suficiente seguridad en la manipulación del sólido seco de 1,4-dinitroimidazol.

Además, la temperatura de descomposición del 2,4-dinitroimidazol es 272°C, que se considera que es térmicamente estable, pero ya que el calor de descomposición del mismo es tan alto como 4076 J/g, que es un valor calorífico comparable al de los explosivos, podría generar graves daños si se descompusiera y detonar por un choque y similares.

Tabla 1

Nombre del compuesto	Fórmula molecular	Temperatura de descomposición T _{DSC}	Descomposición por calor Q _{DSC}	Sensibilidad martillo de gota [grado]	Sensibilidad a la fricción [grado]	Propiedad de encendido	Prueba de Quinta clase
1,4-dinitroimidazol (II)	$C_3H_3N_4O_4$ 	156	1311	2	7	No determinada	No determinada debido al alto riesgo
2,4-dinitroimidazol (III)	$C_3H_2N_4O_4$ 	272	4076	7	6	No se enciende	5-II

En todos los procedimientos sintéticos descritos en los Documentos No de Patente 3 a 5 y el Documento de Patente se aíslan y se secan el 1,4-dinitroimidazol o el 2,4-dinitroimidazol y se utiliza el compuesto como el material para la síntesis de 2,4-dinitroimidazol o 2-cloro-4-nitroimidazol, respectivamente.

En estos procedimientos, tanto de 1,4-dinitroimidazol como el 2,4-dinitroimidazol se deben manipular como un sólido seco, y cuando se impone una excesiva fricción o choque al sólido seco, el compuesto se puede descomponer, encender o explotar, y en consecuencia, estos procedimientos no son preferibles desde el aspecto de la seguridad en la producción.

Es deseable someter el 1,4-dinitroimidazol o el 2,4-dinitroimidazol a la reacción de la etapa siguiente sin ser aislado ni secado desde el aspecto de la seguridad mencionado anteriormente, pero en tal caso, también se presentarán impurezas, tales como los subproductos generados después de producir cada uno compuestos, respectivamente, en la siguiente etapa. Tales impurezas que podrían contaminar los compuestos finales de 2-cloro-4-nitroimidazol y 2-bromo-4-nitroimidazol incluyen principalmente 4-nitroimidazol, que permanece como una materia prima que no ha reaccionado en la producción de 1,4-dinitroimidazol o que es generado mediante hidrólisis de 1,4-dinitroimidazol. Puesto que el 2-cloro-4-nitroimidazol y el 2-bromo-4-nitroimidazol se utilizan como intermedios farmacéuticos, se debe evitar la contaminación de las impurezas tales como subproductos.

Bajo las circunstancias mencionadas anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de 2-halo-4-nitroimidazol de 4-nitroimidazol de forma segura al tiempo que se reducen riesgos tales como la descomposición y/o la explosión.

Además, otro objeto es proporcionar un procedimiento de producción de 2-halo-4-nitroimidazol a partir de 4-nitroimidazol de forma segura y con una alta pureza, al tiempo que se reducen de riesgos tales como la descomposición y/o la explosión.

En tercer lugar, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Documento No de Patente 3, el rendimiento de 2-cloro-4-nitroimidazol, que es el compuesto objeto, es tan bajo como 67%, y un rendimiento tan bajo es desfavorable para la producción a una escala industrial, y, en consecuencia, se demanda una mejora adicional en el rendimiento.

5 En realidad, cuando los autores de la presente invención llevaron a cabo la reacción de cloración del 2,4-dinitroimidazol con ácido clorhídrico concentrado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Documento No de Patente 3, y después enfriaron el líquido de reacción durante mucho tiempo a 0°C o menos para mejorar el rendimiento, no se observó ninguna mejora significativa en el rendimiento, y en lugar de eso se confirmó la limitación de la mejora en el rendimiento mediante el enfriamiento.

10 En tales circunstancias, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de 2-halo-4-nitroimidazol sencillo y con un alto rendimiento en un procedimiento de producción de 2-halo-4-nitroimidazol sometiendo 2,4-dinitroimidazol a una reacción de halogenación con un agente halogenante.

15 En cuarto lugar, se disuelve 4-nitroimidazol en ácido acético y a continuación se añaden a esto un ácido nítrico que tiene una alta concentración de tanto como 80% en masa o más y anhídrido acético para producir 1,4-dinitroimidazol en cualquiera de los procedimientos descritos en los documentos mencionados anteriormente.

20 En realidad, cuando los autores de la presente invención llevaron a cabo la producción de 1,4-dinitroimidazol de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos mencionados anteriormente, los sólidos depositados después de añadir gota a gota ácido nítrico a una solución en ácido acético de 4-nitroimidazol, permiten un estado de suspensión que tiene una alta viscosidad y acompañando a esto, se impuso una carga excesiva a las paletas de agitación y se produjeron las situaciones de rotura de las paletas de agitación y la terminación de la agitación.

25 Además, se prevé que cuando se añade anhídrido acético gota a gota a este estado de suspensión, la agitación no puede ser realizada con seguridad y se puede producir una reacción de nitración local, que puede provocar localmente una gran cantidad de calor de reacción. Los autores de la presente invención estimaron la estabilidad térmica del 1,4-dinitroimidazol por calorimetría de barrido diferencial DSC, y los resultados revelaron que la temperatura de partida de descomposición del 1,4-dinitroimidazol era 156°C, lo que significa que el 1,4-dinitroimidazol tiene una temperatura de descomposición significativamente baja y por lo tanto escasa estabilidad térmica en comparación con un nitrocompuesto común. Por lo tanto, cuando es causada localmente una gran cantidad de calor de reacción, el 1,4-dinitroimidazol, que tiene una estabilidad térmica significativamente escasa, puede causar la auto-descomposición que a su vez puede dar lugar a la ignición y explosión.

30 Además, se hace difícil producir 1,4-dinitroimidazol industrialmente puesto que cuando la concentración de ácido nítrico es superior a 70% en masa, el poder oxidativo del mismo es excesivamente fuerte y los materiales de las tuberías, las bombas y los recipientes tiende a ser limitada. Además, el ácido nítrico que tiene una concentración de más de 70% en masa puede generar gases nocivos para el cuerpo humano, tales como gas monóxido de nitrógeno y gas dióxido de nitrógeno, que no es preferible en un aspecto de la manipulación.

35 Con el fin de evitar estos problemas, el autor de la presente invención llevó a cabo reacción de nitración de 4-nitroimidazol utilizando ácido nítrico que tiene una concentración de 70% en masa o menos en sustitución del ácido nítrico que tiene una alta concentración tan alta como 80% en masa o más en los procedimientos convencionales descritos en los documentos mencionados anteriormente, el rendimiento de 1,4-dinitroimidazol disminuyó notablemente.

40 En tales circunstancias, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de 1,4-dinitroimidazol de forma segura y con un alto rendimiento y sin el uso de ácido nítrico que tiene una alta concentración, que tiene un alto poder oxidativo y propiedades nocivas y es inapropiado en la industrial producción.

45 En quinto lugar, se deja que la temperatura de la mezcla disolvente de imidazol a 0°C a 40°C, ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrado aumente a 75°C o más en los procedimientos para la producción de 4-nitroimidazol descritos en los documentos mencionados anteriormente. En estos procedimientos de la reacción de nitración de imidazol puede proseguir bruscamente durante un procedimiento cuando la temperatura se eleva por encima de 75°C y su calor de reacción puede elevar adicionalmente la temperatura bruscamente, lo que puede conducir a una reacción fuera de control.

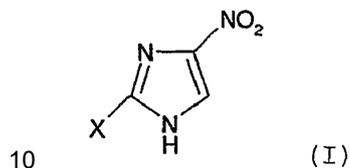
50 En realidad, cuando los autores de la presente invención llevaron a cabo la producción a pequeña escala de acuerdo con el procedimiento de los documentos mencionados anteriormente, la reacción de nitración de imidazol prosiguió bruscamente a mitad de camino de un procedimiento cuando la temperatura se elevó por encima de 75°C en la adición del imidazol, el nítrico ácido y el ácido sulfúrico concentrado, y se observó un fenómeno fuera de control en el que la temperatura del líquido de reacción era incontrolable.

55 En el caso en el que la temperatura del líquido de reacción se volvió por lo tanto incontrolable, la temperatura del líquido de reacción puede alcanzar el punto de ebullición del ácido nítrico o el ácido sulfúrico concentrado, y puede causar la generación repentina de una gran cantidad de gas ácido que puede conducir a un peligro tal como la explosión.

En tales circunstancias, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de 4-nitroimidazol de forma segura sin causar reacciones abruptas en un procedimiento de producción de 4-nitroimidazol sometiendo imidazol a una reacción de nitración.

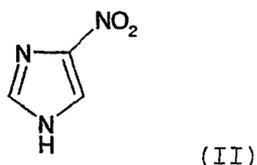
5 [Solución al problema]

El objeto de la presente invención se consigue con un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I)

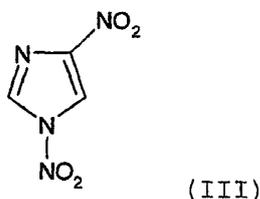


en donde X es Cl o Br,
que comprende las etapas de:

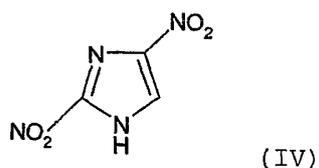
15 (i) nitrar un compuesto de fórmula (II)



20 para obtener un compuesto de fórmula (III)



25 con la ayuda de ácido nítrico en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético
(ii) transponer térmicamente el compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (IV)



(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un agente de cloración o bromación.

30 Las realizaciones preferidas comprenden una o más de las siguientes características.

De acuerdo con una realización, el procedimiento es continuo.

35 De acuerdo con una realización, el procedimiento comprende adicionalmente después de la etapa (i) la extracción de 1,4-dinitroimidazol, preferiblemente con diclorometano.

De acuerdo con una realización, el procedimiento comprende adicionalmente después de la etapa (i) la extinción, preferiblemente con una solución acuosa iónica.

40 De acuerdo con una realización, la extinción y la extracción se realizan simultáneamente.

De acuerdo con una realización, la temperatura de reacción de la transposición térmica se encuentra entre 100 y 150°C, preferiblemente entre 120 y 130°C, más preferiblemente 125°C.

De acuerdo con una realización, la transposición térmica se lleva a cabo en clorobenceno a reflujo.

De acuerdo con una realización, el agente de cloración es el ácido clorhídrico.

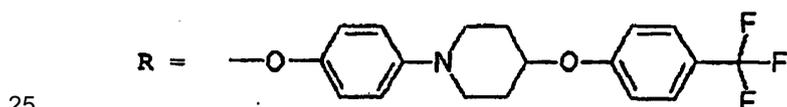
5 De acuerdo con una realización, el agente de bromación es el ácido bromhídrico.

De acuerdo con una realización, la etapa (i) está seguida de lavados sucesivos de la mezcla de reacción.

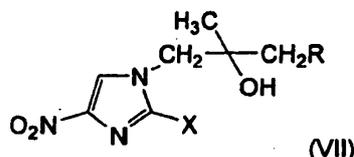
10 De acuerdo con una realización, la etapa (iii) se lleva a cabo a una temperatura entre 60 y 150°C, preferiblemente 100 y 110°C.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (VII), que comprende las etapas de:

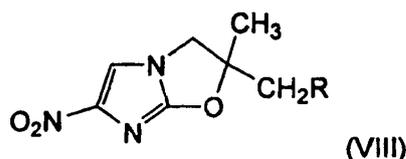
- 15 (i) nitrar un compuesto de fórmula (II) para obtener un compuesto de fórmula (III) con la ayuda de ácido nítrico en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético
 (ii) transponer térmicamente el compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (IV)
 (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un agente de cloración o de bromación para obtener un compuesto de fórmula (I)
 20 (iv) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con 2-metiloxiran-2-ilmetil-4-nitrobenzoato
 (v) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (iv) con cloruro de metanosulfonilo
 (vi) cerrar el anillo del compuesto obtenido en la etapa (v)
 (vii) hacer reaccionar el compuesto de la etapa (vi) con un compuesto de fórmula RH en donde



para obtener un compuesto de fórmula (VII)



30 (viii) cerrar el anillo del compuesto de fórmula (VII) para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



35 Otras características y ventajas de la invención aparecerán a partir de la siguiente descripción de las realizaciones de la invención, proporcionadas como ejemplos no limitantes.

Adicionalmente, el autor de la presente invención ha realizado estudios intensivos para alcanzar el objeto mencionado anteriormente, y en consecuencia ha encontrado que se puede producir 2-halo-4-nitroimidazol a partir de 4-nitroimidazol de forma segura al tiempo que reducen riesgos tales como la explosión por medio de un procedimiento que comprende:

- 45 (i) nitrar 4-nitroimidazol para obtener 1,4-dinitroimidazol;
 (ii) someter el 1,4-dinitroimidazol disuelto en o humedecido con un disolvente, sin operación de aislamiento o secado, a una reacción de transposición térmica para obtener 2,4-dinitroimidazol; y
 (iii) halogenar el 2,4-dinitroimidazol humedecido con un disolvente para la reacción de transposición térmica utilizando un agente de halogenación.

Es decir, la presente invención se organiza del siguiente modo.

- 50 [1] Un procedimiento de producción de 2-halo-4-nitroimidazol que comprende:
 (i) nitrar el 4-nitroimidazol para obtener 1,4-dinitroimidazol;
 (ii) someter el 1,4-dinitroimidazol disuelto en o humedecido con un disolvente, sin operación de aislamiento

o secado, a reacción de transposición térmica para obtener 2,4-dinitroimidazol; y
 (iii) halogenar el 2,4-dinitroimidazol humedecido con un disolvente a la reacción de transposición térmica
 utilizando un agente de halogenación.

5 [2] El procedimiento de producción de acuerdo con el apartado [1] anterior, en donde el procedimiento
 comprende adicionalmente: (iv) recrystalizar el 2-halo-4-nitroimidazol obtenido mediante la halogenación de 2,4-
 dinitroimidazol utilizando agua y/o un alcohol C3 o inferior como disolvente.

[3] El procedimiento de producción de acuerdo con el apartado [2] anterior, en donde la etapa (iv) es una etapa
 en la que se disuelve, con calentamiento, 2-halo-4-nitroimidazol en 10 a 40 partes en masa de agua y/o un
 10 alcohol C3 o inferior basándose en 100 partes en masa de 2-halo-4-nitroimidazol y, a continuación se enfría la
 solución para la recrystalización.

[4] El procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [3] anteriores, en donde el
 disolvente en el que el 1,4-dinitroimidazol se disuelve o humedece en la etapa (ii) es el mismo disolvente que en
 la reacción de transposición térmica.

15 [5] El procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [4] anteriores, en donde el
 disolvente en el que el 1,4-dinitroimidazol se disuelve o humedece en la etapa (ii) es un disolvente orgánico que
 se separa del agua y tiene un punto de ebullición de 95°C o más.

[6] El procedimiento de producción de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [5] anteriores, en donde la
 etapa (iii) es una etapa de halogenación de 2,4-dinitroimidazol humedecido con 5 partes en masa o más de un
 disolvente para la reacción de transposición térmica basándose en 100 partes en masa del 2,4-dinitroimidazol
 20 utilizando un agente de halogenación.

[Efectos ventajosos de la invención]

25 De acuerdo con la presente invención, el 2-halo-4-nitroimidazol se puede producir de manera más eficiente a partir
 de 4-nitroimidazol que en los métodos convencionales.

De acuerdo con la presente invención, el 2-halo-4-nitroimidazol se puede producir a partir de 4-nitroimidazol de
 forma segura al tiempo que se reducen riesgos tales como la descomposición y/o la explosión.

30 Además, el 2-halo-4-nitroimidazol se puede producir con una alta pureza a partir de 4-nitroimidazol de forma segura
 al tiempo que se reducen riesgos tales como la descomposición y/o la explosión.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un procedimiento de producción de 2-
 halo-4-nitroimidazol simplemente y con un alto rendimiento en un procedimiento de producción de 2-halo-4-
 35 nitroimidazol sometiendo el 2,4-dinitroimidazol a una reacción de halogenación con un agente de halogenación.

Además, de acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un procedimiento de producción de 1,4-
 dinitroimidazol de forma segura y con un alto rendimiento y sin el uso de ácido nítrico que tiene una alta
 40 concentración que tiene un alto poder oxidativo y propiedades nocivas y es apropiado en la producción industrial en
 un procedimiento de producción de 1,4-dinitroimidazol que comprende someter el 4-nitroimidazol a una reacción de
 nitración.

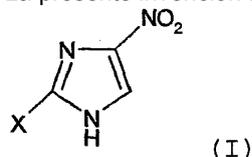
Además, de acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un procedimiento de producción de 4-
 nitroimidazol de forma segura sin causar reacciones abruptas en un procedimiento de producción de 4-nitroimidazol
 45 sometiendo imidazol a una reacción de nitración.

[Descripción de las realizaciones]

50 En lo que sigue, el mejor modo de llevar a cabo la presente invención (en lo sucesivo referida como la presente
 realización) se describe en detalle. Cabe señalar que la presente invención no se limita a la siguiente realización,
 pero la presente invención se puede modificar de diversas maneras y llevar a cabo dentro de la esencia de la
 misma.

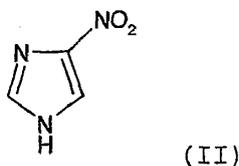
Un procedimiento para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol 1

55 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I)

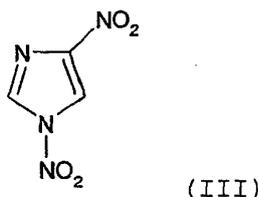


en donde X es Cl o Br.

Este procedimiento comprende la etapa (i) de nitración de un compuesto de fórmula (II)



5 para obtener un compuesto de fórmula (III)



10 La nitración se lleva a cabo con la ayuda de ácido nítrico. El ácido nítrico se puede añadir a una razón molar de 4-nitroimidazol sobre el ácido nítrico 1:1 a 1:4, preferiblemente de 1:1 a 1:2, más preferiblemente a una razón de aproximadamente 1:1,5.

15 La nitración se lleva a cabo en una mezcla de disolventes adecuados, ácido acético y anhídrido acético. La razón molar de anhídrido acético/ácido acético está comprendida entre 3:1 y 1:10, preferiblemente entre 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre 1:2-1:3.

20 La reacción se realiza a una presión comprendida entre 0,01 bares y 20 bares, preferiblemente entre 0,1 y 5 bares, más preferiblemente entre 0,5 y 2 bares, incluso más preferiblemente a presión atmosférica. La temperatura de reacción está comprendida entre 5 y 30°C, preferiblemente entre 20 y 25°C.

Para detener la reacción, la mezcla de reacción puede extinguir, por ejemplo mediante la adición de agua o de una solución acuosa de NaCl.

25 Preferiblemente, la mezcla se inactiva con una solución acuosa iónica como una solución de extinción. Más preferiblemente, se utilizan soluciones acuosas de sales con alta solubilidad en agua. Las sales que se pueden utilizar son, por ejemplo, KCl, CaCl₂, o NaBr.

30 El compuesto resultante de fórmula (III) se puede extraer o precipita de la mezcla de reacción.

35 Preferiblemente, el compuesto resultante se extrae. La extracción se puede realizar con la ayuda de cualquier disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Preferiblemente, el disolvente no es miscible con agua. Por ejemplo, el disolvente es clorobenceno. Preferiblemente, el disolvente de extracción es xileno combinado con acetato de butilo. Más preferiblemente, el disolvente es xileno combinado con acetato de butilo al 10% (% en volumen). Como alternativa, el disolvente es diclorometano.

Preferiblemente, la mezcla de reacción se extingue y después se extrae, o se extingue y se extrae de forma simultánea, es decir, en una misma etapa del procedimiento.

40 Las sales de la solución de extinción obligan a los compuestos de fórmula (III) a entrar en el disolvente de extracción.

La mezcla extraída se puede lavar con la ayuda de una o más soluciones adecuadas.

45 La solución de la mezcla extraída se puede lavar con una solución acuosa, por ejemplo una solución acuosa de cloruro de sodio. Como alternativa, la mezcla extraída se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Como alternativa, la mezcla extraída se lavó con agua.

50 Preferiblemente, la mezcla extraída se neutraliza. En particular, la mezcla se neutraliza mediante la adición de una base adecuada. La base puede ser una base orgánica o inorgánica. Por ejemplo, se pueden utilizar hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Preferiblemente, el pH al final de la neutralización está comprendido entre 6 y 9, más preferiblemente entre 7 y 8.

5 Preferiblemente, la temperatura de la reacción de neutralización no excede de aproximadamente 30°C con el fin de evitar la autodegradación del producto. La neutralización es exotérmica, por lo tanto la temperatura de la mezcla preferiblemente se controla y se regula. Se pueden utilizar dispositivos de regulación adecuados cualesquiera. Por ejemplo, se puede utilizar un refrigerador. Después de la neutralización, las fases orgánica y acuosa se separan.

Preferiblemente, la mezcla extraída se lava una vez o por medio de lavados sucesivos, con las mismas o diferentes soluciones.

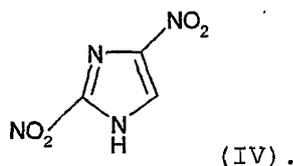
10 Por ejemplo, la mezcla se puede lavar con una solución acuosa, a continuación neutralizar y por último lavar con otra solución acuosa.

La mezcla extraída se puede neutralizar, después lavar con una solución acuosa, a continuación lavar con agua.

15 Preferiblemente, la solución extraída se neutraliza con una solución de NaOH, se lava con una solución acuosa de NaHCO₃, después se lava con agua.

20 El disolvente de extracción se puede eliminar antes de la etapa inmediatamente siguiente. En otra realización éste se puede retirar sólo parcialmente, por ejemplo de 20 a 90%, preferiblemente de 30 a 70% en volumen, y se añade el disolvente de la etapa siguiente y, a continuación la mezcla de los dos disolventes se destila para eliminar el disolvente de extracción.

25 El procedimiento también comprende la etapa de transponer térmicamente el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV)



30 Preferiblemente, el disolvente resultante del procedimiento de extracción es retirado parcialmente. El disolvente se puede retirar parcialmente por medio de cualquier método adecuado de separación. Preferiblemente, el disolvente se destila. Por ejemplo, si el disolvente de extracción es diclorometano, el disolvente se puede destilar a 40°C a presión atmosférica.

35 Preferiblemente, se controla el contenido de agua de la solución. Preferiblemente, no excede de 500 ppm con el fin de evitar cualquier subproducto no deseado. En particular, se podrían producir subproductos debido a la reacción posterior de 4-nitroimidazol con agua. Si el agua necesaria se puede eliminar mediante cualquier procedimiento adecuado, el agua se elimina preferiblemente durante la destilación del disolvente de extracción, si la hubiera.

Si fuera necesario, la eliminación de agua que se debe realizar antes de que comience la reacción de transposición.

40 La reacción de transposición térmica puede llevarse a cabo en cualquier disolvente o mezcla de disolventes adecuados. Por ejemplo, el disolvente es clorobenceno, tolueno o xileno. Preferiblemente, el disolvente es clorobenceno.

45 La temperatura de la reacción está comprendida entre 45 y 130°C. Preferiblemente, la temperatura está comprendida entre 100 y 130°C, más preferiblemente la temperatura es de aproximadamente 125°C.

La reacción se realiza a una presión comprendida entre 0,01 bares y 20 bares, preferiblemente entre 0,1 y 5 bares, más preferiblemente entre 0,5 y 2 bares, incluso más preferiblemente a presión atmosférica.

50 Preferiblemente, la transposición térmica se lleva a cabo a reflujo.

El compuesto resultante se puede separar a continuación de la mezcla de reacción. Se puede utilizar cualquier método adecuado para separar el compuesto. Por ejemplo, el compuesto se puede precipitar o extraer con un disolvente adecuado.

55 Preferiblemente, el compuesto se precipita enfriando la solución a una temperatura a la que el compuesto de fórmula (IV) precipita, preferiblemente a una temperatura entre 0 y 5°C. A continuación se filtra la solución.

El procedimiento también comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un agente de

cloración o de bromación.

El agente de cloración puede ser cualquier agente de cloración adecuado. Por ejemplo, se pueden utilizar ácido clorhídrico o cloruro de fosforilo. Preferiblemente, se utiliza ácido clorhídrico.

El agente de bromación puede ser cualquier agente de bromación adecuado. Por ejemplo, se pueden utilizar ácido bromhídrico, bromo, o N-bromosuccinimida. Preferiblemente, se utiliza ácido bromhídrico.

La temperatura de reacción está comprendida entre 40 y 160°C. Preferiblemente, la temperatura está comprendida entre 80 y 120°C. Más preferiblemente, la temperatura está comprendida entre 100 y 110°C.

La reacción se realiza a una presión comprendida entre 0,01 bares y 20 bares, preferiblemente entre 0,1 y 5 bares, más preferiblemente entre 0,5 y 2 bares, incluso más preferiblemente a presión atmosférica.

El compuesto de fórmula (I) resultante se puede separar de la mezcla de reacción. Se puede extraer o separar por filtración.

El procedimiento puede ser un procedimiento continuo o un procedimiento por lotes. Preferiblemente, el procedimiento es un procedimiento continuo.

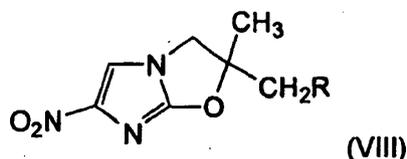
Preferiblemente, los reactivos son alimentados en un flujo continuo. Los productos resultantes se retiran de una manera continua. Alternativamente, el reactivo puede ser alimentado en forma de corrientes intermitentes o pulsadas y/o los productos se pueden retirar en forma de corrientes intermitentes o pulsadas.

Un procedimiento continuo es más simple de llevar a cabo y más eficiente que un procedimiento por lotes.

A continuación, el compuesto de fórmula (I) se puede utilizar para la fabricación de un agente antimicrobiano.

La fabricación de un agente antimicrobiano a partir del compuesto de fórmula (I) se describe en la Solicitud de Patente Europea EP-A-1555267. El agente antimicrobiano puede ser cualquier compuesto descrito en el documento EP-A-1555267 y, en particular, los compuestos objeto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43.

Preferiblemente, el agente antimicrobiano es un compuesto de fórmula (VIII)



correspondiendo R a $(CH_2)_nR_2$, siendo n 1 y teniendo R_2 el significado proporcionado en las reivindicaciones 1 a 43.

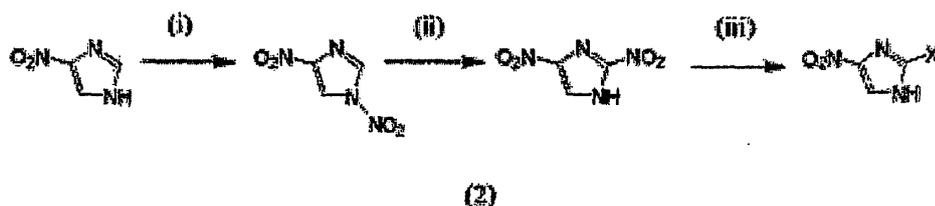
La fabricación del agente antimicrobiano, con el compuesto de fórmula I, se puede realizar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica y, en particular, de acuerdo con el procedimiento definido en el documento EP-A-1555267 y, en particular, los procedimientos de las reivindicaciones 46 y 47.

Para producir (R)-2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]oxazol a partir de 2-bromo-4-nitroimidazol, se hace referencia también especialmente a los ejemplos 3, 4, 6 y 129 de la Solicitud de Patente Europea EP-A-1555267.

Un procedimiento para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol 2

El procedimiento de producción de 2-halo-4-nitroimidazol de la presente realización es un procedimiento de producción de 2-halo-4-nitroimidazol que comprende (i) nitrar 4-nitroimidazol para obtener 1,4-dinitroimidazol; (ii) someter el 1,4-dinitroimidazol disuelto en o humedecido con un disolvente, sin operación de aislamiento o secado, a una reacción de transposición térmica para obtener 2,4-dinitroimidazol; y (iii) halogenar el 2,4-dinitroimidazol humedecido con un disolvente para la reacción de transposición térmica utilizando un agente de halogenación.

El procedimiento de producción de la presente realización es un procedimiento de acuerdo a un esquema representado por la siguiente fórmula (2).



Aquí, el átomo de halógeno representado por X significa uno cualquiera de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

5

Las respectivas etapas se describen a continuación.

[Etapa (i)]

10 La etapa (i) es una etapa para nitrar 4-nitroimidazol para obtener 1,4-dinitroimidazol. El procedimiento específico en esta etapa incluye, sin limitación particular, los 4 procedimientos siguientes:

- 15 (1) Un procedimiento en el que se disuelve y/o suspende 4-nitroimidazol en anhídrido acético y después se añade gota a gota ácido nítrico para llevar a cabo reacción de nitración;
- (2) un procedimiento en el que se disuelve y/o suspende 4-nitroimidazol en ácido nítrico y, a continuación se añade anhídrido acético gota a gota para llevar a cabo la reacción de nitración;
- (3) un procedimiento en el que se añade 4-nitroimidazol a una mezcla disolvente de anhídrido acético y ácido nítrico para llevar a cabo reacción de nitración; y
- 20 (4) un procedimiento en el que se disuelve y/o suspende 4-nitroimidazol en ácido acético y después se añade gota a gota una mezcla disolvente de anhídrido acético y ácido nítrico para llevar a cabo reacción de nitración.

20

El ácido nítrico se utiliza en al menos una cantidad equimolecular y preferiblemente de 1 a 5 moles por 1 mol de 4-nitroimidazol. La concentración de ácido nítrico es preferiblemente de 50 a 100% en masa, más preferiblemente de 50 a 70% en masa, más preferiblemente de 65 a 70% en masa.

25

El anhídrido acético se utiliza en al menos una cantidad equimolecular y preferiblemente de 2,5 a 22,5 moles, más preferiblemente de 4 a 10 moles por 1 mol del ácido nítrico.

30 La cantidad utilizada de ácido acético para disolver el 4-nitroimidazol es típicamente alrededor de 0 a 10 moles por 1 mol de 4-nitroimidazol.

La temperatura de reacción para llevar a cabo la reacción de nitración es típicamente alrededor de 0 a 30°C, y preferiblemente de 15 a 30°C. El tiempo de reacción de la reacción de nitración es típicamente alrededor de 1 a 10 horas.

35

Después de la reacción de nitración, el líquido de reacción se añade a agua helada y se extrae con un disolvente orgánico. Posteriormente, la capa orgánica se neutraliza con una solución acuosa alcalina, y después la capa orgánica se separa y se deshidrata con un agente deshidratante.

40 El disolvente orgánico utilizado para la extracción (en lo sucesivo también referido como disolvente de extracción) no está particularmente limitado, siempre y cuando disuelva 1,4-dinitroimidazol, y no es compatible con agua y se separa de ella, se pueden utilizar de forma adecuada diclorometano, cloroformo, éter dietílico, etc., ya que extraen fácilmente 1,4-dinitroimidazol y se separan bien del agua.

45 El disolvente de extracción es preferiblemente un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición de 95°C o más. Cuando el punto de ebullición del disolvente de extracción es de 95°C o más, éste se puede calentar a 95°C que es la temperatura necesaria para la transposición térmica de 1,4-dinitroimidazol al 2,4-dinitroimidazol. Por lo tanto, el disolvente de extracción se puede utilizar tal cual puesto que es como un disolvente que se va a utilizar para la reacción de transposición térmica de la etapa (ii) descrita a continuación. Los ejemplos del disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición de 95°C o más incluyen clorobenceno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, tolueno, etilbenceno, dibutiléter, octanol.

50

55 En cuanto a la solución acuosa alcalina utilizada para la neutralización de la capa orgánica, se utilizan preferiblemente soluciones acuosas alcalinas tales como una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio desde un punto de vista de la supresión de la descomposición del 1,4-dinitroimidazol.

El agente deshidratante no está particularmente limitado con tal de que no afecte al 1,4-dinitroimidazol y adsorba la humedad en el disolvente orgánico y se pueda retirar por filtración, y se puede utilizar los agentes deshidratantes

usados comúnmente tales como sulfato de magnesio y tamices moleculares.

[Etapa (ii)]

5 La etapa (ii) es una etapa en la que se somete 1,4-dinitroimidazol disuelto en o humedecido con un disolvente, sin la operación de aislamiento o de secado, a una reacción de transposición térmica para obtener 2,4-dinitroimidazol.

10 Como se indicó anteriormente, cuando el punto de ebullición del disolvente de extracción es de 95°C o más, éste se puede calentar a 95°C que es la temperatura necesaria para la transposición térmica de 1,4-dinitroimidazol a 2,4-dinitroimidazol. Por lo tanto, el disolvente de extracción se puede utilizar tal cual puesto que es un disolvente que se va a utilizar para la reacción de transposición térmica de (ii) descrita a continuación sin necesidad de utilizar otro disolvente.

15 Cuando el disolvente de extracción tiene un punto de ebullición de 95°C o menos, el disolvente de extracción se evapora hasta tal punto que el 1,4-dinitroimidazol no se seca hasta un sólido, y se añade un disolvente que tiene un punto de ebullición de 95°C o más de modo que el 1,4-dinitroimidazol se disuelve y/o suspende en el mismo, y a continuación se lleva a cabo la reacción de transposición térmica.

20 La temperatura de reacción en la transposición térmica es típicamente de 95 a 130°C, preferiblemente de 100 a 125°C. Es preferible que la cantidad del disolvente en la reacción de transposición térmica sea mayor que la cantidad para permitir que el 1,4-dinitroimidazol se disuelva completamente.

25 El 2,4-dinitroimidazol así resultante se puede obtener concentrando el líquido de reacción y filtrando los sólidos, y la Etapa (iii), la siguiente etapa, se lleva a cabo sin secar el 2,4-dinitroimidazol sino más bien manteniendo el 2,4-dinitroimidazol humedecido con el disolvente de la reacción de transposición térmica.

[Etapa (iii)]

30 Etapa (iii) es una etapa para la halogenación de 2,4-dinitroimidazol humedecido con un disolvente para la reacción de transposición térmica utilizando un agente de halogenación.

35 El 2,4-dinitroimidazol humedecido con un disolvente orgánico para la reacción de transposición térmica se trata con un agente de halogenación, y por lo tanto el 2-halo-4-nitroimidazol se puede obtener de forma más segura en comparación con los procedimientos convencionales.

40 La "condición de que el 2,4-dinitroimidazol se humedece con un disolvente para la reacción de transposición térmica" significa preferiblemente una condición en la que están contenidas 5 o más partes de masa del disolvente por cada 100 partes en masa de 2,4-dinitroimidazol. Cuando el disolvente está contenido en una cantidad de 5 o más partes en masa por 100 partes en masa de 2,4-dinitroimidazol, tanto la sensibilidad a la fricción como la sensibilidad de martillo de gota de 2,4-dinitroimidazol de acuerdo con JIS K 4810 se convierten en octavo grado, que es menos sensible en comparación con la sensibilidad a la fricción y la sensibilidad al martillo de gota de sexto grado y séptimo grado, respectivamente del 2,4-dinitroimidazol en una condición seca, y por lo tanto, el 2-halo-4-nitroimidazol se puede producir de forma más segura .

45 Las impurezas contaminantes del 2-halo-4-nitroimidazol en la presente realización estarán presentes en un contenido más alto como se muestra en la Tabla 2 cuando el 1,4-dinitroimidazol y el 2,4-dinitroimidazol se someten a la siguiente etapa sin operación de aislamiento o de secado en comparación con el caso en el que el 1,4-dinitroimidazol y el 2,4-dinitroimidazol se aíslan y se secan. Sin embargo, la contaminación con 4-nitroimidazol se puede suprimir y el 2-halo-4-nitroimidazol se puede obtener en una pureza elevada mediante el uso de ácido clorhídrico y ácido bromhídrico como un agente halogenante de la halogenación de 2,4-dinitroimidazol, y disolviendo adicionalmente, con calor, el 2-halo-4-nitroimidazol resultante en agua o un disolvente alcohólico C3 o inferior y a continuación enfriando la mezcla para la recrystalización.

Tabla 2

	"Técnica anterior" (Continuar a las siguientes etapas después del aislamiento y secado de un intermedio)	"Realización de la presente invención" (Continuar a las siguientes etapas sin aislamiento y secado de un intermedio)
Tasa de contaminación de 4-nitroimidazol (I) contaminado en la etapa de procedimiento de 2,4-dinitroimidazol (III) (Cantidad de (I)/cantidad de (II) [%])	0,63% ((I) en el sólido (II))	1,37% ((I) en la solución (II))

	"Técnica anterior" (Continuar a las siguientes etapas después del aislamiento y secado de un intermedio)	"Realización de la presente invención" (Continuar a las siguientes etapas sin aislamiento y secado de un intermedio)
Tasa de contaminación de 4-nitroimidazol (I) contaminado en la etapa de procedimiento de 2-cloro-4-nitroimidazol (IV) (Cantidad de (I)/cantidad de (III) [%])	1,23% ((I) en el sólido (III))	2,60% ((I) en la solución (III))
Tasa de contaminación de 4-nitroimidazol (I) contaminado en un producto final 2-cloro-4-nitroimidazol (IV) (Cantidad de (I)/cantidad de (IV) [%])	0% ((I) en el sólido (IV))	0% ((I) en el sólido (IV))

Los ejemplos específicos del compuesto objeto 2-halo-4-nitroimidazol incluyen 2-fluoro-4-nitroimidazol, 2-cloro-4-nitroimidazol, 2-bromo-4-nitroimidazol y 2-yodo-4-nitroimidazol.

5 El agente de halogenación no se limita en particular, y en caso de producir 2-fluoro-4-nitroimidazol como compuesto objeto, se puede utilizar ácido fluorhídrico, etc.; en caso de producir 2-cloro-4-nitroimidazol como compuesto objeto, se puede utilizar ácido clorhídrico, cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, cloro, 2-cloroetanol, etc.; en caso de producir 2-bromo-4-nitroimidazol como compuesto objeto, se puede utilizar ácido bromhídrico, bromo, etc.; y en caso de producir 2-yodo-4-nitroimidazol como compuesto objeto, se puede utilizar ácido yodhídrico, yodo, etc. puede ser
10 usado.

15 Cuando el agente halogenante que se va a utilizar para la reacción de halogenación es el ácido clorhídrico, la concentración de ácido clorhídrico es preferiblemente de 20 a 38% en masa, más preferiblemente de 30 a 36% en masa. El ácido clorhídrico se utiliza preferiblemente en una cantidad de 5 a 50 moles, más preferiblemente de 10 a 30 moles por 1 mol de 2,4-dinitroimidazol. La temperatura de reacción de la reacción cloración es típicamente de 80 a 120°C, más preferiblemente de 90 a 110°C. El tiempo de reacción es normalmente de 0,5 a 10 horas.

20 Cuando el agente halogenante que se utilizará para la reacción de halogenación es el ácido bromhídrico, la concentración de ácido bromhídrico es preferiblemente de 20 a 49% en masa, más preferiblemente de 45 a 49% en masa. El ácido bromhídrico se utiliza preferiblemente en una cantidad de 10 a 30 moles por 1 mol de 2,4-dinitroimidazol. La temperatura de reacción de la reacción de bromación es típicamente de 80 a 140°C, más preferiblemente de 100 a 120°C desde los aspectos de la reactividad, la selectividad. El tiempo de reacción es típicamente de 0,5 a 5 horas, más preferiblemente de 1 a 3 horas desde los aspectos de la reactividad, la selectividad.
25

30 Como para el procedimiento de aislamiento del 2-halo-4-nitroimidazol obtenido por medio del procedimiento de producción de la presente realización, se pueden utilizar un procedimiento de enfriamiento del líquido de la reacción de halogenación seguido de filtración, lavado y secado, un procedimiento de enfriamiento del líquido de la reacción de halogenación seguido de neutralización, filtración, lavado y secado y un procedimiento de adición de agua al líquido de la reacción de halogenación seguido de filtración, lavado y secado.

[Etapa (iv)]

35 Además, en el procedimiento de producción de la presente realización, se puede incluir adicionalmente una etapa (iv) de recristalización del 2-halo-4-nitroimidazol obtenido después de la halogenación del 2,4-dinitroimidazol utilizando agua y/o un alcohol C3 o inferior como disolvente.

40 Se puede obtener 2-halo-4-nitroimidazol que tiene una pureza más alta mediante recristalización de 2-halo-4-nitroimidazol calentando y disolviendo 2-halo-4-nitroimidazol en agua y/o un alcohol C3 o inferior como disolvente y a continuación enfriando, y llevando a cabo adicionalmente la filtración, el lavado y el secado, según sea necesario. La cantidad de agua y/o un alcohol C3 o inferior para la recristalización es preferiblemente de 10 a 40 partes en masa por 100 partes en masa de 2-halo-4-nitroimidazol. El descenso del rendimiento asociado con la recristalización se puede controlar en el mínimo cuando la cantidad de agua y/o el alcohol C3 o inferior está en el intervalo mencionado anteriormente.
45

La temperatura para la disolución con calentamiento es preferiblemente de 60 a 100°C, y la temperatura de enfriamiento es preferiblemente de 0 a 20°C. El producto filtrado después de la filtración puede sustituir al disolvente para la recristalización del 2-halo-4-nitroimidazol producido en el otro lote.

Puesto que el producto filtrado es una solución acuosa saturada de 2-halo-4-nitroimidazol, el descenso de rendimiento puede ser suprimido mediante el uso del producto filtrado como disolvente para la recristalización del 2-halo-4-nitroimidazol producido en el otro lote.

5 [Ejemplos]

Los ejemplos que describen específicamente la presente realización se ilustran ejemplifican a continuación, pero la presente realización no se limita a los siguientes ejemplos, a menos que se aparte de la esencia de la misma.

10 Todos los equivalentes (eq.) son equivalentes molares y se calculan con respecto a la sustancia de partida 4-nitroimidazol.

Ejemplo 1

15 Etapa 1

En un primer recipiente se mezclan 1,00 eq. de 4-nitroimidazol (sólido) con 2,01 eq. de anhídrido acético y 5,83 eq. de ácido acético. La mezcla se enfría a 15°C. En esta suspensión se dosifican 1,5 eq. de ácido nítrico. La reacción es débilmente exotérmica y hay que asegurarse de que la temperatura de la mezcla de reacción no excede de 15°C. Después de la adición de ácido nítrico, la mezcla de reacción se calienta a 23-25 °C y se agita durante 3 horas. Después de agitar a lo largo de aproximadamente 2 horas aparece una solución de color amarillo-naranja.

En un segundo recipiente se mezclan 69,72 eq. de agua y 7,35 eq. de cloruro de sodio y se agita a temperatura ambiente hasta que se disuelve todo el cloruro de sodio. Se añaden 19,17 eq. de diclorometano. Después de eso la mezcla de dos fases se enfría a 15°C.

La mezcla de reacción del primer recipiente se dosifica en el recipiente agitado (segundo recipiente). La extinción es ligeramente exotérmica y se tiene que garantizar que no exceda de 20°C. Después de dosificar el contenido del segundo recipiente se agita durante 30 minutos, después de eso se separan las fases. La fase acuosa superior es el residuo mientras que la fase orgánica inferior contiene el producto 1,4-dinitroimidazol y permanece en el segundo recipiente.

A veces aparece una tercera fase intermedia entre las dos fases que permanecerá en el segundo recipiente con la fase orgánica inferior.

Para la neutralización se dosifican 18,51 eq. de hidróxido de sodio al 35% (p/p, peso por peso) en el segundo recipiente. La reacción de neutralización es exotérmica, por tanto, se tiene que garantizar que no exceda de 30°C. Esta etapa de elaboración es crítica, ya temperaturas superiores a 30°C dan lugar a la degradación autoacelerada de 1,4-dinitroimidazol. El pH al final de la neutralización se encuentra entre 7 y 8.

Después de dosificar el contenido del segundo recipiente, se agita durante 30 minutos, después se separan las fases. La fase acuosa superior es el residuo mientras que la fase orgánica inferior contiene 1,4-dinitroimidazol y permanece en el segundo recipiente. La separación de fases es buena. La fase acuosa superior es de color rojo oscuro a marrón amarillento. La fase intermedia ha desaparecido.

Se añaden 3,25 eq. de una solución acuosa al 5% (p/p) de hidrogenocarbonato de sodio al segundo recipiente. Se observa un débil desprendimiento de gas. El contenido del segundo recipiente se agita durante 30 minutos. Después se separan las fases. La fase acuosa superior es el residuo mientras que la fase orgánica inferior contiene 1,4-dinitroimidazol y permanece en el segundo recipiente. La separación es buena. La fase acuosa superior es de color amarillo.

Se añaden 14,60 eq. de agua al segundo recipiente. El contenido del segundo recipiente se agita durante 30 minutos. Después de eso se separan las fases. La fase acuosa superior se desecha mientras que la fase orgánica inferior contiene 1,4-dinitroimidazol y permanece en el segundo recipiente. La separación de fases es buena. La fase acuosa superior es de color amarillo claro.

Etapa 2

En el segundo recipiente se destila a temperatura ambiente 1,4-dinitroimidazol disuelto en diclorometano. La temperatura interna en el recipiente es de 40°C, y la temperatura del vapor de escape es 38-41°C.

El contenido de agua en el residuo se limita a 500 ppm. Si fuera necesario se tiene que eliminar un hetero-azeotropo de agua/diclorometano hasta que el contenido de agua en el residuo esté por debajo de 500 ppm. El contenido de agua se controla por medio del método de Karl Fisher.

La mitad del diclorometano se retira por destilación hasta que comienza la precipitación de los sólidos. El producto destilado de diclorometano se puede reciclar. La calidad del diclorometano se puede controlar por medio del índice de refracción ($n_{D20} \leq 1,426$ que se corresponde con el contenido de diclorometano $\geq 95\%$ (p/p)).

5 Se añaden 11,12 eq. de clorobenceno en el segundo recipiente y la destilación continúa a temperatura ambiente. La temperatura en el segundo recipiente es de 45-126°C, la temperatura del vapor de escape es 32-120°C. A la temperatura de cabeza de hasta 50°C, el producto destilado puede reciclarse. Por encima de 50°C el destilado es el residuo. El control del contenido de diclorometano se realiza por medio del índice de difracción. El producto destilado es de color pardo claro, y se forman gases nitrosos.

Después del intercambio de disolvente la mezcla en el segundo recipiente se agita 7 horas a 125°C a reflujo para llevar a cabo la reacción de transposición. Al cabo de 6 horas se puede tomar un primer control en el procedimiento, se debe lograr >99,0% de conversión en 2,4-dinitroimidazol.

15 La mezcla de reacción se enfría a 0-2°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. El 2,4-dinitroimidazol precipitado se filtra. El color de las aguas madres es naranja.

20 La torta del filtro se lava con 1,29 eq. de clorobenceno. Se tiene que tener cuidado de que la torta de filtro no se seque en esta etapa ya que el 2,4-dinitroimidazol sólido es sensible al choque y a la fricción. Una cantidad de clorobenceno residual de 10-15% (p/p) es suficiente para la flematización.

El producto de la etapa 2 es 2,4-dinitroimidazol húmedo con un contenido de 96% (p/p) (Rendimiento: 67%).

25 Etapa 3

Para producir 2-cloro-4-nitroimidazol

30 En un tercer recipiente 3 eq. de 2,4-dinitroimidazol humedecido con clorobenceno se mezclan con 11,0 eq. de un ácido clorhídrico al 37% (p/p) y agua. La suspensión se calienta a 105°C.

La destilación comienza a una temperatura de 70-80°C. El agua, el clorobenceno y el ácido clorhídrico se destilan durante el calentamiento la mezcla de reacción a 105°C.

35 Cuando se alcanza la temperatura de 105°C, la mezcla se agita a 105°C durante 7 horas. La conversión debe >98%. El calentamiento a 105°C se tiene que realizar cuidadosamente porque la mezcla tiende a formar espuma.

Después de la reacción, la mezcla se enfría a 10°C y el precipitado se separa por filtración.

40 La torta del filtro se lava con 2,09 eq. de agua en tres porciones y se seca a vacío a 45°C hasta que la pérdida de secado es $\leq 0,5\%$ (p/p).

El producto es 2-cloro-4-nitroimidazol (Rendimiento 65-80%, Pureza >98%).

45 *Para producir 2-bromo-4-nitroimidazol*

En un tercer recipiente 1 eq. de 2,4-dinitroimidazol humedecido con clorobenceno se mezcla con 15,96 eq. de un ácido bromhídrico al 47% (p/p) y 1,5 eq. de urea. La suspensión se calienta a 105°C.

50 La destilación comienza a una temperatura de 70-80°C. El agua, el clorobenceno y el ácido bromhídrico se destilan durante el calentamiento la mezcla de reacción a 105°C.

Cuando se alcanza la temperatura de 105°C, la mezcla se agita a 105°C durante 14 horas. La conversión debe ser >98%.

55 Después de la reacción, la mezcla se enfría a 0°C y el precipitado se separa por filtración.

La torta del filtro se lava con 77,22 eq. de agua en tres porciones y se seca a vacío a 40-50°C hasta que la pérdida de secado es $\leq 0,5\%$ (p/p).

60 Ejemplo 2-1

Producción de 1,4- dinitroimidazol y 2,4-dinitroimidazol

Después de poner 20 g de 4-nitroimidazol en un matraz, se añadieron a esto 36,4 ml de ácido acético y mientras que la temperatura de la solución de reacción se mantuvo por debajo de 20°C, se añadieron gota a gota a esto 14,6 ml de ácido nítrico al 97% en masa. Después de que se completó la adición gota a gota de ácido nítrico, se añadieron gota a gota a esto 36,4 ml de anhídrido acético y después de elevar la temperatura de la solución de reacción a 25°C, la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 3 horas. Después de que terminó la reacción, la solución de reacción se añadió a 100 g de agua helada. La extracción con 100 ml de cloruro de metileno se realizó tres veces y esta capa orgánica se lavó dos veces con 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se añadieron a esto 30 g de sulfato de magnesio para la deshidratación para obtener 1,4-dinitroimidazol en forma de una solución en diclorometano. Con posterioridad, el disolvente se evaporó con un evaporador hasta tal punto que la solución no se secó hasta un sólido y después se añadieron 300 ml de clorobenceno a la misma, y la solución se calentó a 125°C y se dejó reaccionar durante 24 horas a fin de realizar la conversión a 2,4-dinitroimidazol. Después de que terminó la reacción, el sólido depositado se filtró para obtener 25,3 g de 2,4-dinitroimidazol en forma de un sólido humedecido con clorobenceno (humedecido con clorobenceno al 10% en masa, rendimiento 82,3%). Este se identificó como 2,4-dinitroimidazol por

Espectro de absorción de IR (KBr): 3147, 1550, 1509, 1340, 1107 cm^{-1}

Espectro de RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 9,98 (ancho, s, 1H)

20 Ejemplo 2-2, procedimiento alternativo

Producción de 1,4-dinitroimidazol y 2,4-dinitroimidazol

Después poner 20 g de 4-nitroimidazol en un matraz, se añadieron a esto 36,4 ml de ácido acético y mientras que la temperatura de la solución de reacción se mantuvo por debajo de 20°C, se añadieron gota a gota a esto 14,6 ml de ácido nítrico al 97%. Después de que se completó la adición gota a gota de ácido nítrico, se añadieron gota a gota a esto 36,4 ml de anhídrido acético y después de elevar la temperatura de la solución de reacción a 25°C, la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 3 horas. Después de que terminó la reacción, se añadió la solución de reacción a 100 g de agua helada. La extracción con 100 ml de p-xileno se realizó cuatro veces y esta capa orgánica se lavó dos veces con 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se añadieron a esto 30 g de sulfato de magnesio para la deshidratación para obtener 1,4-dinitroimidazol en forma de una solución en p-xileno. Con posterioridad, el disolvente se evaporó con un evaporador hasta aproximadamente una cantidad de dos terceras partes, y la solución se calentó a 125°C y se dejó reaccionar durante 24 horas con el fin de realizar la conversión a 2,4-dinitroimidazol. Después de que terminó la reacción, el sólido depositado se filtró para obtener 24,1 g de 2,4-dinitroimidazol en forma de un sólido humedecido con p-xileno (humedecido con p-xileno al 15% en masa, rendimiento 74,9%). Este se identificó como 2,4-dinitroimidazol por

Espectro de absorción IR (KBr): 3147, 1550, 1509, 1340, 1107 cm^{-1}

40 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 9,98 (ancho, s, 1H)

Ejemplo 3-1

45 Producción de 2-cloro-4-nitroimidazol

Se añadieron 65,8 g de 2,4-dinitroimidazol humedecido con clorobenceno (humedecido con clorobenceno al 31% en masa) a 660 ml de ácido clorhídrico al 35% en masa y la temperatura del líquido de reacción se elevó a 100°C y se hizo reaccionar durante 5 horas. Después de que terminó la reacción, la solución se enfrió para la cristalización. Después de filtrar los cristales, los cristales se calentaron y se disolvieron en 930 ml de agua a 90°C y se obtuvieron 33,0 g de 2-cloro-4-nitroimidazol (rendimiento 70,7%) (pureza mediante HPLC 97,6%) por medio de enfriamiento, filtración y secado. Se identificó que esto era 2-cloro-4-nitroimidazol por

Espectro de absorción de IR (KBr): 3152, 1556, 1510, 1473, 1405, 1375, 1194, 1092, 822 cm^{-1}

55 Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6) Ppm: 8,42 (s, 1H), 14,2 (ancho, s, 1H)

Ejemplo 3-2, procedimiento alternativo

60 Producción de 2-bromo-4-nitroimidazol

Se añadieron gota a gota 2033,5 g de ácido bromhídrico al 49% en masa a 145,6 g de 2,4-dinitroimidazol humedecido con p-xileno (humedecido con p-xileno al 12% en masa). La temperatura del líquido de reacción se elevó a 100°C y se hizo reaccionar durante 5 horas. Después de que terminó la reacción, el líquido de reacción se neutralizó gradualmente con 2.000 ml de una solución acuosa saturado de hidrogenocarbonato de sodio, mientras

que la solución se enfriaba para depositar los cristales. Después se filtraron los cristales, los cristales se calentaron y se disolvieron en 3.000 ml de agua a 95°C y se obtuvieron 75,0 g de 2-bromo-4-nitroimidazol (rendimiento 47,6%) (pureza por medio de HPLC 100%) mediante enfriamiento, filtración y secado. Se identificó que esto era 2-bromo-4-nitroimidazol por

5 Espectro de absorción de IR (KBr): 3209, 3146, 1547, 1514, 1453, 1390, 1084, 823 cm^{-1}

Espectro RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 8,43 (s, 1H)

10 Ejemplo 4

Producción de 2-cloro-4-nitroimidazol

15 Se añadieron 5,0 g de 2,4-dinitroimidazol (pureza 92,3%) a 30 ml de ácido clorhídrico al 35% en masa. El líquido de reacción se calentó a 95°C y la reacción se realizó durante 7 horas. Después de la reacción, se añadieron 43 g de agua y la mezcla resultante se enfrió a 0°C para la cristalización. Los cristales se filtraron y se secaron para obtener 3,31 g de 2-cloro-4-nitroimidazol (rendimiento 77,1%). Se identificó que esto era 2-cloro-4-nitroimidazol por

20 Espectro de absorción de IR (KBr): 3152, 1556, 1510, 1473, 1405, 1375, 1194, 1092, 822 cm^{-1}

Espectro RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 8,42 (s, 1H), 14,2 (ancho, s, 1H).

Ejemplo Comparativo 1

25 Se añadieron 5,0 g de 2,4-dinitroimidazol (pureza 92,3%) a 62 ml de ácido clorhídrico al 35% en masa. El líquido de reacción se calentó a 95°C y la reacción se realizó durante 7 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C para la cristalización. Los cristales se filtraron y se secaron para obtener 2,88 g de 2-cloro-4-nitroimidazol (rendimiento 67,1%).

30 Ejemplo 5

Después de poner 20 g de 4-nitroimidazol en un matraz, se añadieron a esto 144,5 ml de anhídrido acético y mientras que la temperatura se mantuvo a 25°C, se añadieron gota a gota a esto 14,5 ml de ácido nítrico al 69% en masa. Después de que se completó la adición de ácido nítrico, la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 horas. La solución de reacción se añadió a 100 g de agua helada y se extrajo con 300 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó con 300 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre 30 g de sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 21 g de 1,4-dinitroimidazol (rendimiento 75,1%).

40 Espectro de absorción de IR (KBr): 3147, 1550, 1509, 1340, 1107 cm^{-1}

Espectro RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 9,98 (ancho, s, 1H)

45 Ejemplo 6

Después de poner en un matraz 60 ml de ácido sulfúrico concentrado al 95% en masa, se añadieron a esto 20 g de imidazol y se disolvieron completamente. Una solución en ácido sulfúrico de imidazol se calentó a 70°C y se añadieron gota a gota a esto 60 ml de ácido nítrico al 69% en masa. Después de que se completó la adición del ácido nítrico, la temperatura de la mezcla resultante se elevó a 100°C y la mezcla se agitó durante 5 horas. La solución de reacción se añadió a 100 g de agua helada, la mezcla se neutralizó con 25% en masa de agua amoniacal. La filtración, el lavado y el secado se realizaron adicionalmente para producir 26 g de 4-nitroimidazol (rendimiento 78,2%), que se identificó que era 4-nitroimidazol por

50 Espectro de absorción de IR (KBr): 3141, 3012, 2883, 2821, 1557, 1510, 1496, 1431, 1383, 1253, 991 868 cm^{-1}

Espectro RMN H^1 (DMSO- d_6) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 13,1 (ancho, s, 1H).

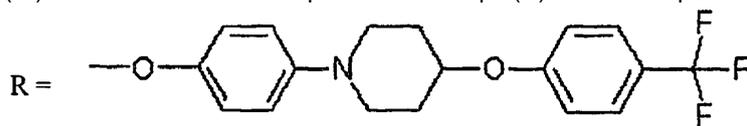
55 **[Aplicabilidad industrial]**

El procedimiento de producción de la presente invención tiene aplicabilidad industrial en campos tales como explosivos y fármacos medicinales, en particular.

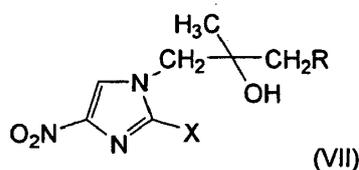
60

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol en donde el halógeno es Cl o Br, que comprende la etapa de:
- 5 (i) nitrar 4-nitroimidazol para obtener 1,4-dinitroimidazol con la ayuda de ácido nítrico en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético
(ii) transponer térmicamente 1,4-dinitroimidazol a 2,4-dinitroimidazol sin operaciones de aislamiento y secado
(iii) hacer reaccionar 2,4-dinitroimidazol humedecido con un disolvente con un agente de cloración o de bromación.
- 10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que es continuo.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende adicionalmente después de la etapa (i) la extracción de 1,4-dinitroimidazol, preferiblemente con diclorometano.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente después de la etapa (i) la extinción, preferiblemente con una solución acuosa iónica.
5. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en donde la extinción y la extracción se realizan simultáneamente.
- 20 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la temperatura de reacción de la transposición térmica se encuentra entre 100 y 150°C, preferiblemente entre 120 y 130°C, más preferiblemente 125°C.
- 25 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la transposición térmica se lleva a cabo en clorobenceno a reflujo.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente de cloración es el ácido clorhídrico.
- 30 9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente de bromación es el ácido bromhídrico.
- 35 10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la etapa (i) está seguida de lavados sucesivos de la mezcla de reacción.
11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la etapa (iii) se realiza a una temperatura entre 60 y 150°C, preferiblemente 100 y 110°C.
- 40 12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la etapa (i) está seguida de una etapa de enfriamiento que se realiza a una temperatura entre 60 y 150°C, preferiblemente 100 y 110°C.
- 45 13. El procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (VIII), que comprende la producción de 2-halo-4-nitroimidazol de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1, seguido de las etapas de:
- 50 (iv) hacer reaccionar 2-halo-4-nitroimidazol con 2-metiloxiran-2-ilmetil-4-nitrobenzoato
(v) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (iv) con cloruro de metanosulfonilo
(vi) cerrar el anillo del compuesto obtenido en la etapa (v)
(vii) hacer reaccionar el compuesto de la etapa (vi) con un compuesto de fórmula RH en donde

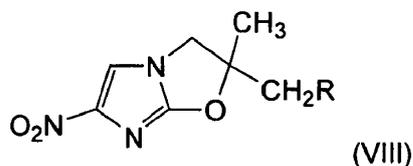


para obtener un compuesto de fórmula (VII)



en donde X = Cl, Br y R se define como antes

(viii) cerrar el anillo del compuesto de fórmula (VII) para obtener un compuesto de fórmula (VIII)



- 5
14. Un procedimiento para la producción de 2-halo-4-nitroimidazol en donde el halógeno es cloro, bromo o yodo, que comprende:
- 10
- (i) nitrar 4-nitroimidazol para obtener 1,4-dinitroimidazol;
 - (ii) someter el 1,4-dinitroimidazol disuelto en o humedecido con un disolvente, sin operación aislamiento o secado, a transposición térmica para obtener 2,4-dinitroimidazol; y
 - (iii) halogenar el 2,4-dinitroimidazol humedecido con un disolvente para la reacción de transposición térmica utilizando un agente de halogenación.
- 15
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el procedimiento comprende adicionalmente: (iv) recristalizar el 2-halo-4-nitroimidazol obtenido mediante halogenación de 2,4-dinitroimidazol utilizando agua y/o un alcohol C3 o inferior como disolvente.
- 20
16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la etapa (iv) es una etapa en la que se disuelve, con calentamiento, 2-halo-4-nitroimidazol en 10 a 40 partes en masa de agua y/o un alcohol C3 o inferior basándose en 100 partes en masa de 2-halo-4-nitroimidazol y, a continuación se enfría la solución para la recristalización.
- 25
17. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el disolvente en el que se disuelve o humedece el 1,4-dinitroimidazol en la etapa (ii) es el mismo disolvente que en la reacción de transposición térmica.
- 30
18. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el disolvente en el que se disuelve o humedece el 1,4-dinitroimidazol en la etapa (ii) es un disolvente orgánico que se separa del agua y tiene un punto de ebullición de 95°C o más.
- 35
19. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde la etapa (iii) es una etapa de halogenación de 2,4-dinitroimidazol humedecido con 5 partes en masa o más de un disolvente para la reacción de transposición térmica basándose en 100 partes en masa del 2,4-dinitroimidazol, utilizando un agente de halogenación.