

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200447 B

(51) Int. Cl.⁵ .

C 07 D 233/94

(22) Bejelentés napja: 1989.01.13. (21) 128/89

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(88.00415) 1988.01.15. FR

(40) Közzététel napja: 1989.10.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.06.28.

(72) Feltalálók:

MASSONNEAU Viviane,
MULHAUSER Michel, Ecully,
BUFORN Albert, Lyon,
MANDARD-CAZIN Bernadette, Alfortville,
(FR)

(73) Szabadalmas:

Rhone-Poulenc Santé, Antony,
(FR)

(54) ELJÁRÁS 1-HIDROXI-ALKIL-5-NITRO- -IMIDAZOLOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

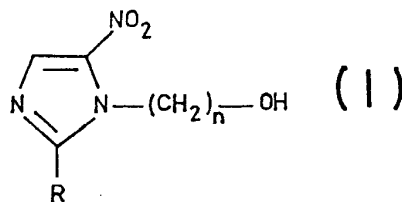
A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol-származékok előállítására;

a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

n értéke 2 vagy 3, és az alkilénlánc egyik szénatomja egy metilcsoporttal lehet helyettesítve.

Az eljárás szerint az 1-helyzetű nitrogénatomon védett 4-nitro-imidazol-származékot alkilén-szulfáttal reagáltatják, majd hidrolízisnek vagy alkoholízisnek vetik alá.



A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 rajz, 3 ábra

HU 200447 B

A találmány tárgya új eljárás, 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol-származékok előállítására vonatkozik.

Az imidazol-származékok közül az 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol (vagy metronidazol) az 1-(2-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol (vagy szeknidazol) és az 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol (vagy ternidazol) kemoterápiás hatásuk miatt értékes vegyületek [Arzneimittel-Forschung 16 (1), 23-29 (1966)].

A metronidazol előállítását az 1 379 915 sz. francia szabadalmi leírás ismerteti, amely szerint feleslegben lévő etilén-oxidot reagáltatnak 2-metil-4-(vagy-5)-nitro-imidazzal. Az eljárás hozama nem kielégítő.

A 3 743 653 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás a 2-(4-fluor-fenil)-1-hidroxi-etil-5-nitro-imidazol előállítását ismerteti, etilén-szulfátot reagáltatnak 2-(4-fluor-fenil)-4-(vagy-5)-nitro-imidazzal. Ennél az eljárásnál a hozam 10%-nál kisebb.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű 1-hidroxi-alkil-nitro-imidazol-származékokat - a képletben

R jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

n értéke 2 vagy 3, és az alkilénlánc egyik szénatomja egy metilcsoporttal lehet helyettesítve -

jó hozammal úgy állíthatjuk elő, úgy hogy egy (II) általános képletű alkilén-szulfátot - a képletben

n értéke 2 vagy 3, és az alkilénlánc egyik szénatomja egy metilcsoporttal lehet helyettesítve -

egy (III) általános képletű nitro-imidazol-származékkal, a képletben

R jelentése a fentiekben megadott,

X hidroxil-csoport, alkoxil-csoport, amelynek az alkilrésze 1-4 szénatomos, acil-oxil-csoport, amelynek az acilrésze 1-4 szénatomos vagy allil-csoport, vagy benzilcsoport, reagáltatunk, és a kapott kondenzálási terméket (előnyösen savas) hidrolízisnek vagy alkoholízisnek vetünk alá.

A találmány előnyösen az 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol, az 1-(2-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol, az 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol és az 1-(2-hidroxi-etil)-5-nitro-imidazol előállítására vonatkozik.

Egy (II) általános képletű alkilén-szulfát és egy (III) általános képletű imidazol-származék kondenzálását 60 és 120 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben metil-acetát, etil-acetát vagy glikol-diacetát, metil-izobutil-eton, metil-terc-butil-éter, benzol vagy toluol vagy xilol, kloroform, diklór-metán vagy klór-benzol, vagy acetonitril jelenlétében végezzük.

A kondenzálás terméke kicsapódik, amelyet szolubilizálhatunk:

vagy erős ásványi savat tartalmazó vizes oldatban, mint kénsav vagy hidrogén-klorid, vagy alkoholban, mint például metanolban vagy etanolban.

Amennyiben a kondenzálás termékét savas vízben szolubilizáljuk, ezt követően az 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol a szokásos eljárással extraháljuk, miután a reakcióelegy pH-ját 10-re állítjuk be lúgosítással.

Ha a kondenzálás terméket alkoholban szolubilizáljuk, akkor az 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol előzetes kezelés nélkül különítjük el a szokásos eljárással. Az eljárás elvégzéséhez nem szükséges a kondenzálási köztitermék elkülönítése, a hidrolízist vagy az alkoholízist az előző művelethez kapcsolódóan ugyanabban a készülékben elvégezhetjük.

A (II) általános képletű alkilén-szulfát, és elsősorban az etilén-szulfát előállítását az 1 029 382 sz. NSZK-beli szabadalmi leírás ismerteti.

A (III) általános képletű nitro-imidazol-származékok előállítását pedig az 1 026 631 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban találhatjuk meg.

A következő példák a találmány szerinti eljárás gyakorlati bemutatására szolgálnak, azonban korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

Mágneses keverővel ellátott lombikba 2 g (0,01 mól) 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol, 2,6 g (0,02 mól) etilén-szulfátot és 5 ml etilén-glikol-diacetátot vezetünk és ezt követően 4 órán keresztül 80 °C-on tartjuk a reakcióelegyet. A keletkezett fehér csapadékot szűrővel elkülönítjük, és kétszer 5-5 ml metil-acetáttal mossuk. Szárítás után 3,4 g szilárd, fehér terméket kapunk.

A szűrlet nagynyomású folyadékkromatográfiás vizsgálata szerint: 98,6 mg 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol tartalmaz. Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 95%. Az imidazolszármazékok keveréke 98,5% 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 0,5% 2-metil-4-(vagy-5)-nitro-imidazol tartalmaz.

A fentiekben kapott szilárd fehér anyag 1,705 g-ját 1 ml tömény kénsav és 5 ml víz oldatához adjuk. A kapott oldatot 10 percen keresztül 80 °C-on hevítjük, ezt követően lúgossá tesszük a pH=10 eléréséig nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd szárítjuk. Így 0,685 g terméket kapunk, amelynek 95%-a metronidazol (nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással, külső standard alkalmazásával meghatározva.)

Az ismert módon elkülönített metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-

-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 76,1%.
Olvadáspontja 158-160 °C.

A szűrlet az elvégzett analízis szerint 69,6 mg metronidazol és 11,3 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz. A metronidazol összhozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 84,2% és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 89%.

2. példa

Az 1. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 2 g (0,01 mól) 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 1,3 g (0,01 mól) etilén-szulfátból indulunk ki. 4 órán át 80 °C-on hevítjük az elegyet, a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük és szárítjuk. Így 2,85 g fehér terméket kapunk.

A szűrletet lúgossá tesszük a pH=10 eléréséig, majd nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással analizáljuk, eszerint 315 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz. Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 75%.

Az oldatban lévő imidazolszármazékok keverékének 96%-a 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol és 1,5%-a metronidazol (nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással meghatározva, külső standard alkalmazásával).

A fentiekben előállított szilárd fehér anyag 0,57 g-jának és 5 ml etanolnak az elegyét visszafolyató alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül, amíg homogén oldatot nem kapunk.

Etanollal való hígítás után a reakcióelegyet analizáljuk, és ez 201 mg metronidazol tartalmaz. Elkülönítése az 1. példa szerint történik.

A metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 59%, és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 81%.

Az oldatban lévő imidazolszármazékok keverékének 94,8%-a metronidazol, és 4,1%-a 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol.

3. példa

A 2. példa szerint előállított szilárd fehér anyag 0,57 g-ját 0,2 ml tömény kénsav és 2 ml víz oldatához adjuk. A kapott oldatot 1 óra és 30 percen keresztül hevítjük 80 °C-on, majd lúgossá tesszük nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával a pH=10 eléréséig.

A kapott oldatot nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással megelemezük, amely szerint 260 mg metronidazol tartalmaz. Feldolgozása az 1. példa szerint.

A metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 71,6%, és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 95%.

Az oldatban lévő imidazolszármazékok keverékének 92,8%-a metronidazol és 2,5%-a 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol.

4. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 0,603 g (0,003 mól) 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol, és 0,372 g (0,003 mól) etilén-szulfát 3 ml kloroformmal készített elegyből indulunk ki. Az elegyet 5 órán keresztül forraljuk a kloroform forráspontján. A keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük és kloroformmal mossuk. Szárítás után 0,56 g szilárd, fehér anyagot kapunk.

A szűrletet nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással, külső standard alkalmazásával megelemezük, és eszerint 270 mg 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 7,35 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz.

A szűrletben lévő imidazolszármazékok keverékének 94,6%-a 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 3,4%-a 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol.

A fentiekben előállított fehér szilárd anyag 0,56 g-jának 6 ml etanollal készített elegyét 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet etanollal hígítjuk, majd nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással meghatározzuk, eszerint 193 mg metronidazol és 16,5 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz. Feldolgozása az 1. példa szerint.

A metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 38%, és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 76%.

Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 49%.

Az oldatban lévő imidazolszármazékok keverékének 89,1%-a metronidazol és 9,6 %-a 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol.

5. példa

A 2. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban 0,208 g (0,001 mól) 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 0,156 g (0,0012 mól) etilén-szulfát 2 ml xilollal készített elegyből indulunk ki. Az elegyet 80 °C-on tartjuk 4 órán keresztül. Ekkor 3 ml etanolt adunk hozzá, és visszafolyatás közben forraljuk 3 órán keresztül. Az így kapott oldatot megelemezük, eszerint 103 mg metronidazol és 44 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz.

Az oldatban lévő imidazolszármazékok keverékének 65,2%-a metronidazol és 33,5%-a 2-metil-4-(vagy-5)-nitro-imidazol. Feldolgozása az 1. példa szerint.

Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 67%.

A metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 58%-os, és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 87%-os.

6. példa

Az 5. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban oldószerként 2 ml metil-izobutilketont alkalmazunk. Az elegyet 4 órán keresztül 80 °C-os hőmérsékleten tartjuk, ekkor egy gumikonzisztenciájú csapadék jelenik meg. 3 ml etanolt adunk hozzá, és visszafolyatós hűtő alkalmazásával 4 órán keresztül forraljuk.

A kapott oldat analízise szerint ez 46,8 mg metronidazol és 94,9 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz. Feldolgozása az 1. példa szerint.

Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 28%-os.

A metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 26%-os, és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 93,5%-os.

7. példa

Az 5. példa szerinti eljárással dolgozunk, azonban oldószerként 2 ml acetonitrilt alkalmazunk. Az elegyet 4 órán keresztül 80 °C-on hevítjük. Fehér csapadék keletkezik. 3 ml etanolt adunk hozzá és visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül.

Az oldatot analizálva 57,8 g metronidazol, 30,2 mg 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 58,3 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz. Feldolgozása az 1. példa szerint történik.

Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 41%.

A metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 32,5%, és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 79%.

8. példa

Mágneses keverővel ellátott lombikba 0,573 g (0,00288 mól) 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 0,4 g (0,00322 mól) etilén-szulfátot vezetünk. A reakcióelegyet egy

órán keresztül 90 °C-on hevítjük. Ekkor 5 ml etanolt adunk hozzá, és visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül. A kapott oldatot etanollal hígítjuk és elemezzük, eszerint 393 mg metronidazol és 23,7 mg 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz.

Az oldatban lévő imidazolszármazékok keverékének 6,9%-a 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol és 91%-a metronidazol. Feldolgozása az 1. példa szerint történik.

Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 93,5%.

A metronidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 80%-os és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 85,3%-os.

9. példa

Mágneses keverővel ellátott lombikba 12 g (0,06 mól) 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol és 10 g (0,072 mól) 1,2-propilén-szulfát 40 ml xilollal készített elegyét vezetjük.

A reakcióelegyet 110 °C-on hevítjük 5 órán keresztül. A hevítés megkezdése után gumikonzisztenciájú csapadék válik láthatóvá. 20 ml vizet és 1,5 ml (0,028 mól) tömény kén-sav-oldatot adunk hozzá, és 4 órán keresztül visszafolyatós alkalmazásával forraljuk.

Az elegyet 20 °C-ra lehűtjük. A xilolos fázist elkülönítjük és 90 ml vízzel extraháljuk. A vizes fázisokat egyesítjük és nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással elemezzük, eszerint 4,32 g szeknidazol, 0,33 g 1-(1-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol és 3,1 g 2-metil-4-(vagy -5)-nitro-imidazol tartalmaz. Az elegyet az 1. példa szerint dolgozzuk fel.

Az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 59%.

A szeknidazol hozama az alkalmazott 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 39%, és az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 64%. Olvadáspontja 76 °C.

10. példa

Mágneses keverővel ellátott lombikba 4,65 g (0,025 mól) 1-acetoxi-metil-4-nitro-imidazol, 4,16 g (0,0325 mól) etilén-szulfát 30 ml xilollal készített elegyét vezetjük be. A reakcióelegyet 6 órán keresztül 8 °C-on hevítjük. Ekkor 30 ml vizet és 2 ml tömény kén-sav-oldatot adunk hozzá. A kétfázisos reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk 4 órán keresztül.

A vizes fázist nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással, külső standard alkalmazásával elemezzük, eszerint:

az 1-acetoxi-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 86%, az 1. példa szerint elkülönített 1-(2-hidroxi-etil)-5-nitro-imidazol hozama az átalakított 1-acetoxi-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 73,7%. Olvadáspontja 100 °C.

11. példa

Keverővel ellátott lombikba 2 g (0,01 mól) 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol, 1,8 g (0,013 mól) propilén-szulfátot és 10 g xilolt vezetünk. Az elegyet 6 órán keresztül 100 °C-on hevítjük. Ekkor 10 ml vizet és 1 ml tömény kénsav-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk.

A vizes fázist nagynyomású folyadék-kromatográfiás eljárással, külső standard alkalmazásával elemezzük, amely szerint: az 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazol átalakításának mértéke 43%, az 1. példa szerint elkülönített 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol hozama az átalakított 1-acetoxi-metil-2-metil-4-nitro-imidazolra vonatkoztatva 95%. Olvadáspontja 58 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol-származékok előállítására - a képletben
R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és
n értéke 2 vagy 3, és az alkilénlánc egyik szénatomja egy metilcsoporttal lehet helyettesítve -
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű alkilén-szulfátot - a képletben
n értéke 2 vagy 3, és az alkilénlánc egyik szénatomja egy metilcsoporttal lehet helyettesítve -
egy (III) általános képletű nitroimidazol-származékkal - a képletben
R jelentése a fentiekben megadott, és
X jelentése hidroxil-metil-csoport, alkoxil-metil-csoport, amelynek az alkilrésze 1-4 szénatomos, acil-oxil-metil-csoport, amelynek az acilrésze 1-4 szénatomos, allil- vagy benzilcsoport -
reagáltatunk 60 és 120 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben metil-acetát, etil-acetát, glikol-diacetát, metil-terc-butyl-éter, metil-izobutyl-eton, kloroform, diklór-metán, ben-

zol, toluol, xilol, klór-benzol vagy acetonitril oldószerben, a kapott terméket hidrolízisnek vagy alkoholízisnek vetjük alá, és a kapott 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol-származékot elkülönítjük.

(Elsőbbsége: 1989. 01. 13.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kondenzálási termék hidrolízisét erős sav, előnyösen kénsav vagy hidrogén-klorid jelenlétében végezzük.

(Elsőbbsége: 1989. 01. 13.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkoholízist egy alkohol, előnyösen metanol vagy etanol jelenlétében hevítéssel végezzük.

(Elsőbbsége: 1989. 01. 13.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol, 1-(2-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol, 1-(2-hidroxi-etil)-5-nitro-imidazol vagy 1-(3-hidroxi-propil)-2-metil-5-nitro-imidazol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1989. 01. 13.)

5. Eljárás az (I) általános képletű 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol-származékok előállítására - a képletben

R metilcsoport, és

n értéket 2 vagy 3, és az alkilénlánc egyik szénatomja egy metilcsoporttal lehet helyettesítve -

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű alkilén-szulfátot - a képletben n a fenti - egy (III) általános képletű nitroimidazol-származékkal - a képletben

R a fenti és

X jelentése hidroxil-metil-csoport, alkoxil-metil-csoport, amelynek az alkilrésze 1-4 szénatomos, vagy aciloxil-metil-csoport, amelynek az acilrésze 1-4 szénatomos -

reagáltatunk 60 és 120 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben metil-acetát, glikol-diacetát, metil-terc-butyl-éter, metil-izobutyl-eton, kloroform, diklór-metán, benzol, toluol, xilol, klór-benzol- vagy acetonitril oldószerben, a kapott terméket hidrolízisnek vagy alkoholízisnek vetjük alá, és a kapott 1-hidroxi-alkil-5-nitro-imidazol-származékot elkülönítjük.

(Elsőbbsége: 1988. 01. 15.)

.Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest - A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető*
R 4947 - KJK

90.3029.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

