



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 09 74

(21) (PV 4703-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 09 73
(13667/73) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(72)
Autor vynálezu

NAGARAJAN KUPPUSWAMY, ARYA VISHWA PRAKASH a
GEORGE THOMAS dr., GOREGAON (Indie)

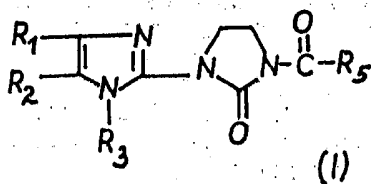
(73),
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů nitroimidazolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů nitroimidazolu obecného vzorce I,



v němž

jeden ze zbytků R₁ a R₂ znamená vodík a druhý z těchto zbytků znamená nitroskupinu,

R₃ znamená nižší alkylový zbytek s 1 až 2 atomy uhlíku,

R₅ znamená nižší alkylaminoskupinu, přičemž nižší alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich soli.

Nižší alkylové zbytky jsou představovány například methylem, ethylem, n-propylem nebo isopropylem nebo přímým nebo rozvětveným butylem, zejména však methylem nebo ethylem.

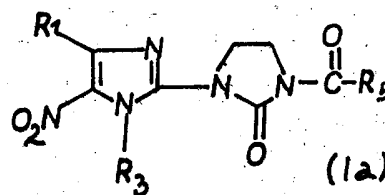
Nižší alkylaminoskupinou je například methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl- nebo sec.-butylaminoskupina.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti. Tak mají účinky zejména

2

proti bakteriím, zvláště proti gramnegativním bakteriím, prvokům (Protozoa) a červům, jako jsou bičenky (Trichomonae), krevničky (Schistosoma) a měňavkám (Amoeba), jak se dá prokázat pokusy na zvířatech, například na játrech zdravých křečků, kteří byli uměle infikováni měňavkou úplavíchnou (Entamoeba histolytica), při aplikaci dávek asi od 10 asi do 100 mg/kg perorálně. Nové imidazoly se mohou tudíž používat zejména jako prostředky proti měňavkám (Amoeba), krevničkám (Schistosoma), bičenkám (Trichomonae) a bakteriím. Dále se mohou nové imidazoly používat jako výchozí látky nebo jako meziprodukty pro výrobu dalších, zejména terapeuticky účinných sloučenin.

Vynález se týká především výroby sloučenin obecného vzorce Ia,

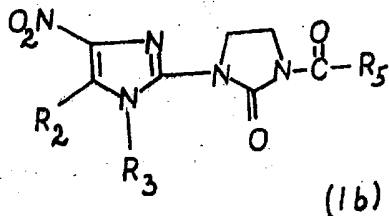


v němž

R₁ znamená vodík,

R₃ a R₅ mají význam uvedený pod vzorcem I, a jejich soli.

Stejným způsobem se vynález týká také především výroby sloučenin vzorce Ib,



v němž

R₂ znamená vodík,

R₃ a R₅ mají význam uvedený pod vzorcem I, a jejich soli.

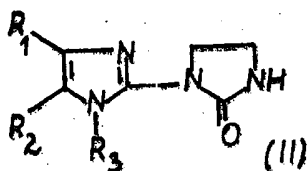
Zvláštní význam mají sloučeniny vzorců Ia, Ib, v nichž R₁, popřípadě R₂ mají význam uvedený pod vzorcem Ia, popřípadě pod vzorcem Ib, R₃ znamená methyl a R₅ methylaminoskupinu a jejich soli.

Z těchto nových imidazolů vzorce I je nutno zvláště uvést

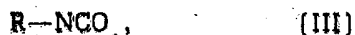
1-(methylkarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol,

kteří v játrech zdravých křečků, kteří byli uměle infikováni měňavkou úplavčnou (*Entamoeba histolytica*), způsobuje při podání dávek od 10 do 100 mg/kg perorálně zřetelné uvolnění abscesu.

Podle vynálezu se nové nitroimidazoly vzorce I získávají tak, že se na imidazol vzorce II,



v němž R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, působí nižším alkylisokyanátem vzorce III,



v němž R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Následující přeměny se mohou provádět jednotlivě nebo v kombinaci a v libovolném pořadí. Při jednotlivých operacích je nutno dbát na to, aby nebyly atakovány jiné funkční skupiny.

Vynález se týká také těch alternativ provedení postupu, při nichž se výchozí látka používá ve formě soli nebo/a racemátu nebo/a optických antipodů.

Uvedené reakce se provádějí obvyklým způsobem v přítomnosti nebo v nepřítomnosti katalyzátorů, kondenzačních činidel nebo/a

katalytických činidel, při teplotě místnosti nebo při teplotě nižší nebo vyšší, než je teplota místnosti, popřípadě v uzavřené nádobě. Pokud je to účelné, pracuje se ve větším zředění (zředovací princip).

Výchozí látky jsou známé nebo se mohou, pokud jsou nové, získávat o sobě známými metodami.

Podle reakčních podmínek a podle výchozích látek se reakční produkty získávají ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinami. Tak se mohou získat například zásadité, neutrální nebo smíšené soli, popřípadě také jejich hemihydráty, monohydráty, seskvihydráty nebo polyhydráty. Adiční soli nových sloučenin s kyselinami se mohou převádět o sobě známým způsobem na volnou sloučeninu, například působením zásaditých činidel, jako alkálií nebo jontoměničů. Na druhé straně se mohou tvořit ze získaných bází soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Pro přípravu adičních solí s kyselinami se používá zejména takových kyselin, které jsou vhodné pro tvorbu terapeuticky použitelných solí. Jako takovéto kyseliny lze například uvést: kyseliny halogenovodíkové, sírové, fosforečné, kyselinu dusičnou, chloristou, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonylové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová; kyselina fenylacetová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, embonová, methansulfonylová, ethansulfonylová, hydroxyethansulfonylová, ethylensulfonylová; kyseliny halogenbenzensulfonylové, kyselina toluensulfonylová, naftalensulfonylová nebo sulfanilová; methionin, tryptofan, lysin nebo arginin.

Tyto nebo další soli nových sloučenin, jako jsou například píkkráty, mohou sloužit také k čištění získaných volných bází tím, že se volné báze převedou na soli, ty se oddělí a z těchto solí se znovu uvolní báze. V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě jejich solí se v části předcházející i v části následující rozumí pod volnými sloučeninami podle smyslu a účelu popřípadě také příslušné soli, jakož i kvartérní soli, které lze vyrobit kvartérnízací získaných sloučenin vzorce I.

Podle počtu asymetrických atomů uhlíku a podle zvolených výchozích látek a pracovních postupů se mohou nové sloučeniny vyskytovat ve formě směsí racemátů, ve formě racemátů nebo optických antipodů.

Směsi racemátů se mohou na základě fyzikálněchemických rozdílů jednotlivých složek rozdělit známým způsobem na čisté racemáty, například chromatografií nebo/a frakční krystalizací.

Čisté racemáty se dají známými metoda-

mi, například překrytím z opticky aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivní kyselinou, která tvoří s racemickou sloučeninou soli, a rozdělením takto získaných solí, například na základě jejich rozdílných rozpustností, rozložit na diastereomery, ze kterých se mohou uvolnit antipody působením vhodných činidel. Zvláště upotřebitelnými opticky aktivními kyselinami jsou například D- a L-formy kyseliny vinné, di-o-toluylvinové, jablečné, mandlové, kafsulfonové nebo chinové. Výhodně se izoluje účinnější z obou antipodů.

Podle vynálezu lze však také získat reakční produkty ve formě čistých racemátů, popřípadě optických antipodů tím, že se použijí výchozí látky, které obsahují jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku ve formě čistých racemátů, popřípadě ve formě optického antipodu.

V souhlase se svými antimikrobiálními vlastnostmi mohou sloučeniny obecného vzorce I, jejich adiční soli s kyselinami a kvartérní soli k ochraně hydrofobních nebo dalších organických látek s vysokou molekulární hmotností, které podléhají rozkladu působením bakterií nebo jiných mikroobů, přičemž se tyto látky se sloučeninami podle vynálezu uvádějí ve vzájemný styk, nebo se jimi impregnují nebo se jimi jinak ošetřují. Sloučeniny podle vynálezu se používají také jako přísady, které podporují růst zvířat a které se přidávají ke krmivu pro zvířata v poměru od 5 do 500 ppm.

Odpovídající terapeutická kompozice se skládá z antimikrobiálně účinného podílu sloučenin vzorce I (viz shora) nebo některé adiční soli s kyselinou nebo kvartérní soli a z některého farmakologicky použitelného pevného nosiče nebo z kapalných ředidel.

Farmaceutické přípravky obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I (viz shora) jako účinnou látku spolu s obvyklým farmaceutickým nosičem. Druh nosné látky se řídí hlavně oblastí aplikace. K vnějšímu použití, například k dezinfekci zdravé pokožky, stejně jako k dezinfekci dutiny ústní a k léčbě dermatóz a afekcí sliznice, způsobených bakteriemi, přicházejí v úvahu zejména masti, pudry, tinktury. Základové hmoty pro přípravu mastí mohou být bezvodé, například ze směsí tuku z ovčí vlny a vazelíny, nebo může jít také o vodné emulze, ve kterých je účinná látka suspendována. Jako nosné látky pro pudry se hodí například škroby, jako rýžový škrob, jejichž specifická váha se může popřípadě snížit, například přidávkem vysoce disperzní kyseliny křemičité, nebo se může naopak zvýšit přidávkem mastku. Tinktury obsahují alespoň jednu účinnou látku ve vodném, zejména v 45–75% ethanolu, ke kterému je přidáno popřípadě 10 až 20 % glycerínu. Zejména k dezinfekci zdravé pokožky přicházejí v úvahu roztoky, které se přípra-

vuji pomocí polyethylenglykolu a dalších obvyklých pomocných rozpouštědel, jakož i popřípadě emulgátorů. Obsah účinné látky ve farmaceutických přípravcích k vnější aplikaci činí výhodně mezi 0,1 a 5 %.

K dezinfekci dutiny ústní a hrtanu se hodí jednak kloktací vody, popřípadě koncentráty pro jejich přípravu, zejména alkoholické roztoky s 1 až 5 % účinné látky, ke kterým se může přidávat glycerin nebo/a aromatické látky, a jednak pastilky, tj. pevné dávkovací formy, výhodně s relativně vysokým obsahem cukru nebo podobných látek a s relativně nízkým obsahem účinných látek, například 0,2 až 20 %, jakož i s dalšími přísadami, jako jsou pojídlá a aromatické látky.

K dezinfekci střev a k orálnímu ošetření infekcí močových cest přicházejí v úvahu zejména pevné dávkovací formy, jako jsou tablety, dražé a kapsle, které obsahují výhodně mezi 10 a 90 % účinné látky obecného vzorce I (viz shora), tak, aby umožňovaly aplikaci denních dávek mezi 0,1 a 12,5 g pro dospělé pacienty nebo vhodně snížené dávky pro děti. Pro přípravu tablet a jader dražé se kombinují sloučeniny obecného vzorce I s pevnými, práškovitými nosnými látkami, jako je laktóza, sacharóza, sorbit, kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina, výhodně za přítomnosti lubrikátorů, jako je stearan hořečnatý nebo stearan vápenatý nebo polyethylenglykoly o vhodné molekulové hmotnosti. Jádra dražé se opatřují povlakem, například koncentrovaných roztoků cukrů, které obsahují ještě například arabskou gumu, mástek, nebo/a kysličník titaničitý nebo laku, který je rozpouštěn ve snadno tékavých organických rozpouštědlech nebo ve směsi rozpouštědel. K těmto povlakům se mohou přidávat barviva, například k rozlišení různých dávek účinné látky. Měkké želatinové kapsle a další uzavřené kapsle jsou například ze směsi želatiny a glycerinu a mohou obsahovat například směsi sloučeniny vzorce I s polyethylenglykolem. Zasuovací tobolky obsahují například granulát účinné látky s pevnými, práškovitými nosnými látkami, jako je například laktóza, sacharóza, sorbit, manit; škroby, jako je bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy a želatina, jakož i stearan hořečnatý nebo kyselina stearová.

Ve všech aplikačních formách mohou být sloučeniny obecného vzorce I přítomny jako jediné účinné látky nebo se mohou kombinovat s dalšími známými farmakologicky účinnými, zejména antibakteriálně, nebo/a antimykoticky nebo jinak antimikrobiálně účinnými látkami, například za účelem rozšíření aplikačních možností. Tak se mohou kombinovat například s 5,7-dichlor-2-methyl-8-chinolinolem nebo s dalšími deriváty 8-chinolinolu, se sulfamerazinem nebo sul-

fafurazolem nebo s dalšími deriváty sulfanilamidu, s chloramfenikolem nebo s tetracyklinem nebo s jinými antibiotiky, s 3,4,5-tribromsalicylanilidem nebo s dalšími halogenovanými benzoxazolony nebo s benzoxazolony, s polychlorhydroxydifenylmethanem, s halogen-dihydroxy-difenylsulfidy, s 4,4'-dichlor-2-hydroxydifenyletherem nebo s 2',4,4'-trichlor-2-hydroxydifenyletherem nebo dalšími polyhalogenhydroxydifenyletherem nebo dalšími polyhalogenhydroxydifenyletherem nebo s baktericidně účinnými kvarténními sloučeninami nebo s určitými deriváty kyseliny diithiokarbamové, jako je tetramethylthiuramdisulfid. Dále se mohou používat také nosné látky, které samy mají příznivé farmakologické vlastnosti, jako je například sira ve formě prášku nebo stearan znečňatý, jakožto složka mastových základů.

Příslušný způsob ochrany organických látek, které jsou vystaveny napadení bakteriemi nebo dalšími mikroby, předpokládá, že se takovéto látky ošetří sloučeninou obecného vzorce I. Organickou látkou může být například přírodní nebo syntetický polymerní materiál, látka obsahující protein nebo uhlohydráty nebo přírodní nebo syntetický vláknitý nebo textilní materiál vyrobený z těchto látek.

Odpovídající přípravek do krmiv pro zvířata obsahuje v dostatečném množství 5-nitroimidazol obecného vzorce I, který podporuje růst zvířat, která jsou krmena tímto přípravkem.

Následující příklady a) až d) objasňují přípravu několika typických aplikačních forem, avšak v žádném případě nepředstavují jediné formy takovýchto přípravků.

a) 250,0 g účinné látky se smísí s 550,0 g laktózy a 292,0 g bramborového škrobu, směs se zvlhčí alkoholickým roztokem 8 g želatiny a granuluje se sítem. Po vysušení se ke granulátu přimísí 60,0 g bramborového škrobu, 60,0 g mastku, 10,0 g stearanu hořečnatého a 20,0 g koloidního kysličníku křemičitého a směs se slisuje do 10 000 tablet o hmotnosti po 125 mg s obsahem 25 mg účinné látky. Tablety se popřípadě opatřují zářezy k jemnější úpravě dávkování.

b) Ze 100,0 g účinné látky, 379,0 g laktózy a alkoholického roztoku 6,0 g želatiny se připraví granulát, který se po vysušení smísí s 10,0 g koloidního kysličníku křemičitého, 40,0 g mastku, 60,0 g bramborového

škrobu a 5,0 g stearanu hořečnatého a směs se slisuje do 10 000 jader dražé. Tato jádra dražé se potom opatří povlakem koncentrovaného sirupu z 533,5 g krystalické sacharózy, 20,0 g šelaku, 75,0 g arabské gumy, 250,0 g mastku, 20,0 g koloidního kysličníku křemičitého a 1,5 g barvíva a vysuší se. Získaná dražé váží po 150 mg a obsahují 10 mg účinné látky.

c) 25,0 g účinné látky a 1975 g jemně rozetřené základové hmoty pro přípravu čípků (například kakaového másla) se důkladně smísí a tato směs se roztaví. Z taveniny, která se mícháním udržuje v homogenním stavu, se vylije 1000 čípků o hmotnosti 2,0 g. Tyto čípky obsahují vždy 25 mg účinné látky.

d) K přípravě sirupu s obsahem 0,25 % účinné látky se rozpustí ve 3 litrech destilované vody, 1,5 litru glycerinu, 42 g methylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové, 18 gramů n-propylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové a za mírného zahřevu se přidá 25,0 g účinné látky, 4 litry 70% roztoku sorbitu, 1000 g krystalické sacharózy, 350 g glukózy a aromatická látka, získaný roztok se zfiltruje a filtrát se doplní destilovanou vodou na objem 10 litrů.

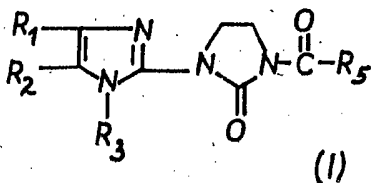
Následující příklad objasňuje výrobu nových sloučenin obecného vzorce I, avšak v žádném případě rozsah vynálezu nikterak neomezuje. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad

K suspenzi 0,1 g 50% hydridu sodného ve 2 ml absolutního dimethylformamidu se přikape roztok 0,4 g 2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazolu v 8 ml absolutního dimethylformamidu. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a potom se k ní přidá roztok 0,2 g methylsokyanátu ve 2 ml absolutního dimethylformamidu, načež se reakční směs zahřívá ještě 3 hodiny při 100°. Poté se reakční směs odpaří ve vakuu. Zbytek se rozetře s 50 ml vody, provede se extrakce ethylendichloridem a extrakt se vysuší síranem sodným. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu. Frakce se eluuje 2% methanolem v chloroformu. Získá se 1-N-methylkarbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, který taje při 176 až 177°. Výtěžek 70 %.

PŘEDMĚT VYNALEZU

1. Způsob výroby nových derivátů nitroimidazolu obecného vzorce I,

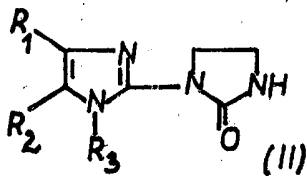


v němž znamená

1. jeden ze zbytků R₁ a R₂ vodík a druhý nitroskupinu,

2. R₃ nižší alkylový zbytek s 1 až 2 atomy uhlíku,

3. R₅ nižší alkylaminoskupinu, přičemž nižší alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami a kvartérních solí, vyznačující se tím, že se na imidazol obecného vzorce II,



v němž R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam, působí nižším alkylisokyanátem obecného vzorce III,



v němž R znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, načež se popřípadě získané směsi racemátů rozdělí na čisté racemáty, nebo/a získané racemáty se rozdělí na optické antipody, nebo/a získané soli se převeďte na volné sloučeniny nebo na jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převeďte na své soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se na sloučeninu vzorce II, v němž znamená R₁ vodík, R₂ nitroskupinu a R₃ methylovou skupinu, působí sloučeninou vzorce III, v němž R znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se na 3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]-2-oxotetrahydroimidazol působí methylisokyanátem.