



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

237849
(11) (B1)

(22) Prihlášené 09 01 84
(21) {PV 183-84}

(40) Zverejnené 14 12 84

(45) Vydané 15 03 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 233/92
(C 07 D 233/92,
233/93,
233/94)

(75)

Autor vynálezu

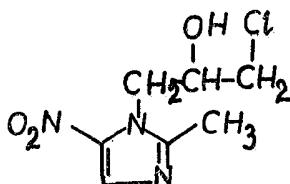
ŠIMKO MARIÁN ing. BACHRATÝ FRANTIŠEK Pharm. Dr.,
ZLATINSKÝ EMIL ing., DÁVID LADISLAV ing., HLOHOVEC,
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu

1

2

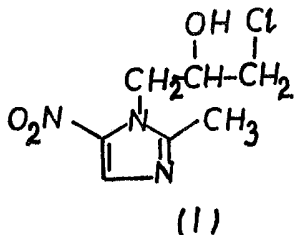
Vynález sa týka spôsobu prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu vzorca I,



(I)

ktorý sa používa v medicíne na liečbu protozoálnych infekcií. Podstatou vynálezu je reakcia 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v prítomnosti Lewisovej kyseliny vyznačujúca sa tým, že sa uskutočňuje v esteroch karboxylových kyselín s počtom uhlíkov 1 až 7 s alkoholmi s počtom uhlíkov 1 až 7, v ketónoch s počtom uhlíkov 3 až 6 alebo v éteroch alebo v polyéteroch s počtom uhlíkov 2 až 8 alebo v ich zmesiach alebo v prítomnosti komplexu Lewisovej kyseliny s étermi alebo polyétermi s počtom uhlíkov 2 až 20 vo vyššie uvedených rozpúšťadlách, alebo ich zmesiach, pri teplote -20 až $+70$ °C počas 0,1 až 10 h, za použitia 0,1 až 5 mólů Lewisovej kyseliny alebo jej komplexu s étermi alebo polyétermi s počtom uhlíkov 2 až 20 na 1 mól 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu.

Vynález sa týka spôsobu prípravy zlúčeniny vzorca I, ktorá sa používa v medicíne na liečbu protozoálnych ochorení.



Doteraz sa táto látka pripravovala reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v 85% kyseline mravčej so 40% výťažkom (M. Hoffer, E. Grundberg: J. Med. Chem. 17, 1019 /1974/), alkyláciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s bis-(3-chlór-2-hydroxypropyl)sulfátom s 25% výťažkom (Amer. patent 3519637) alebo reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v nitrobenzéne za prítomnosti Lewisovej kyseliny so 45% výťažkom (AO 211414).

Podstatou vynálezu je reakcia 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v prítomnosti Lewisovej kyseliny, vyznačujúca sa tým, že sa uskutočňuje v esteroch karboxylových kyselín s počtom uhlíkov 1 až 7 s alkoholmi s počtom uhlíkov 1 až 7, v ketónoch s počtom uhlíkov 3 až 6 alebo v éteroch alebo v polyéteroch s počtom uhlíkov 2 až 8 alebo v ich zmesiach alebo v prítomnosti komplexu Lewisovej kyseliny s étermi alebo polyétermi s počtom uhlíkov 2 až 20 vo vyššie uvedených rozpúšťadlách, alebo ich zmesiach, pri teplote -20 až $+70$ stupňov Celsia, počas 0,1 až 10 hodín za použitia 0,1 až 5 mólov Lewisovej kyseliny alebo jej komplexu s vyššie uvedenými étermi alebo polyétermi a 1 až 6 mólov epichlórhydrínu na 1 mól 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu.

Ako organické rozpúšťadla možno použiť estery nižších alifatických karboxylových kyselín s počtom uhlíkov 1 až 7 s nižšími alifatickými alkoholmi s počtom uhlíkov 1 až 7, napríklad mravčan metylový, octan etylový, mravčan butylový apod. alebo ketóny s počtom uhlíkov 3 až 6 napríklad acetón, metyletylketón apod. alebo étery alebo polyétery s počtom uhlíkov 2 až 8 napríklad etylénglykoldimetyléter, etylénglykoldietyléter, dietylénglykoldimetyléter, dioxan a podobne alebo ich zmesi, s výhodou použitia octanu etylového.

Reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti Lewisovej kyseliny napríklad chlorid hlinitý, chlorid zinočnatý, chlorid železitý apod. s výhodou použitia chloridu hlinitého alebo v prítomnosti komplexu Lewisovej kyseliny s éterom alebo polyéterom s počtom uhlíkov 2 až 20 napríklad dietyléter, etylénglykoldimetyléter, dioxan, 18-crown-6, pričom uvedený komplex si možno pripraviť pred reakciou a do reakcie použiť izolovaný

komplex alebo ho možno pripraviť v reakcii bez izolácie.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k suspenzii 1 mólu 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v bezvodom organickom rozpúšťadle pridá 0,1 až 5 mólov Lewisovej kyseliny, s výhodou 0,9 až 1,75 mólu a pridá sa 1 až 6 mólov, s výhodou 1 až 2 móly, epichlórhydrínu pri teplote -20 až $+70$ °C, s výhodou -10 až $+5$ °C. Reakčná zmes sa mieša pri uvedenej teplote 0,1 až 10 hodín, s výhodou 0,1 až 0,5 hodín. Po skončení reakcie sa reakčná zmes vyleje na ľad. Po jeho rozpustení sa nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol odfiltruje. Filtrát sa extrahuje 2 až 40% minerálnou kyselinou. Ku kyselinovému extraktu sa pridá dichlórmetán a pH sa upraví vodným roztokom čpavku pri teplote maximálne $+5$ °C na hodnotu 3 až 7. Vylúčená pevná látka sa odfiltruje a pH filtrátu sa upraví vodným roztokom čpavku na hodnotu 7,5. Dichlórmetánová vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom. Dichlórmetánové extrakty sa spoja, premyjú sa vodou, chemicky sa vysušia a dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje pri teplote maximálne 50 °C. Surový produkt sa prekryštalizuje z octanu etylového.

Výhodou tohto postupu oproti predchádzajúcim postupom je náhrada toxického nitrobenzénu, jednoduchšia izolácia, popripade vyššie výťažky reakcie.

Ďalej je vynález popísaný v príkladoch bez toho, aby sa na tieto obmedzoval.

Príklad 1

K suspenzii 127,1 g 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v 1200 ml bezvodého octanu etylového sa pri teplote -5 °C pridá 238 g bezvodého chloridu hlinitého. Potom sa za miešania pridáva 166 g epichlórhydrínu takou rýchlosťou, aby teplota neprestúpila 0 °C. Po pridaní epichlórhydrínu sa reakčná zmes mieša pri -5 °C 0,5 hodiny. Potom sa reakčná zmes vyleje na 500 g ľadu. Vylúčený nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol sa odsaje. Z filtrátu sa oddelí vodná vrstva a organická vrstva sa extrahuje zriedenou kyselinou sírovou. K vodným extraktom sa pridá dichlórmetán a pH sa upraví vodným roztokom čpavku na 3 až 3,5. Vykryštalizovaný síran hlinito-amónny sa odsaje. pH filtrátu sa upraví vodným roztokom čpavku na 7,5. Produkt sa vyextrahuje do dichlórmetánu. Dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje pri teplote maximálne 50 °C a destilačný zvyšok sa prekryštalizuje z octanu etylového. Získa sa 145 g produktu, to je 66 %.

Príklad 2

K suspenzii 127,1 g 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v bezvodom mravčane metylovom sa pri teplote -5 °C pridá 136,3 g bezvodého

chloridu zinočnatého. Potom sa za miešania pridáva 166 g epichlórhydrínu takou rýchlosťou, aby teplota neprestúpila 0 °C. Po pridaní epichlórhydrínu sa reakčná zmes mieša pri teplote -5 °C 0,5 hodiny. Potom sa reakčná zmes vyleje na 500 g ľadu. Vylúčený nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol sa odsaje. Z filtrátu sa oddelí vodná vrstva a organická sa extrahuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. K vodným extraktom sa pridá dichlórmetán a pH sa upraví vodným roztokom čpavku na 7,5. Vypadnutá pevná látka sa odsaje. Produkt sa vyextrahuje do dichlórmetánu. Dichlórmetánová vrstva sa premyje vodou a vysuší bezvodým síranom sodným. Dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje pri teplote maximálne 50 °C a destilačný zbytok sa prekryštalizuje z octanu etylového. Získa sa 55 g produktu, to je 25 %.

Príklad 3

K suspenzii 127,1 g 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v 1500 ml bezvodého acetónu sa pri teplote -5 °C pridá 150 g bezvodého chloridu zinočnatého. Potom sa pridá 185 g epichlórhydrínu takou rýchlosťou, aby teplota neprestúpila 0 °C. Po pridaní epichlórhydrínu sa reakčná zmes mieša pri teplote 0 °C 1 hodinu. Potom sa pridá 1500 ml vody. Vypadnutý nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol sa odsaje. Vo filtráte sa pH upraví vodným roztokom čpavku na 7,5 a po prefiltrovaní sa produkt extrahuje do dichlórmetánu. Dichlórmetánový extrakt sa premyje vodou, vysuší sa bezvodým síranom hořečnatým a dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje pri teplote maximálne 50 °C. Destilačný zbytok sa prekryštalizuje z octanu etylného. Získa sa 44 g produktu, to je 20 %.

Príklad 4

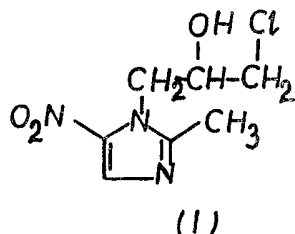
K suspenzii 127,1 g 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v 1000 ml etylénglykoldimetyléteru sa pri 0 °C pridá 133,3 g bezvodého chloridu hlinitého. Potom sa pridá pri teplote 0 °C 92,5 g epichlórhydrínu a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu. Potom sa k reakčnej zmesi pridá 500 ml vody. Vypadnutý nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol sa odsaje. Z filtrátu sa oddelí vodná vrstva a organická vrstva sa extrahuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. K vodným extraktom sa pridá dichlórmetán a pH sa upraví na 7,5. Vypadnutá pevná fáza sa odfiltruje a produkt sa extrahuje do dichlórmetánu. Dichlórmetánový extrakt sa premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným a dichlórmetán sa vákuovo oddestiluje pri teplote maximálne 50 °C. Destilačný zbytok sa prekryštalizuje z octanu etylného. Získa sa 77 g produktu, to je 35 %.

Príklad 5

Do 500 ml etylénglykoldimetyléteru sa pridá 150 g bezvodého chloridu hlinitého. Vzniknutá biela zrazenina sa odsaje. Zrazenina sa pridá pri teplote 0 °C k suspenzii 127,1 g 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu v 1200 ml bezvodého octanu etylového. Potom sa pridá pri 0 °C 92,5 g epichlórhydrínu a reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 °C 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes vyleje na 500 gramov ľadu a vypadnutý nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol sa odsaje. Ďalej sa postupuje ako v príklade 1. Získa sa 88 gramov produktu, to je 40 %.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Spôsob prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu vzorca I,



reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v prítomnosti Lewisovej kyseliny vyznačujúci sa tým, že sa reakcia uskutočňuje v esteroch karboxylových kyselín s počtom uhlíkov 1 až 7 s alkoholmi s počtom uhlíkov 1 až 7, v ketónoch s počtom uhlíkov 3 až 6 alebo v éteroch alebo v polyéteroach s počtom uhlíkov 2 až 8 alebo v ich zmesiach alebo v prítomnosti komplexu Lewisovej kyseliny s étermi alebo polyétermi s počtom uhlíkov 2 až 20 vo vyššie uve-

dených rozpúšťadlách alebo ich zmesiach, pri teplote -20 až +70 °C, počas 0,1 až 10 hodín za použitia 0,1 až 5 mólov Lewisovej kyseliny alebo jej komplexu s vyššie uvedenými étermi alebo polyétermi a 1 až 6 mólov epichlórhydrínu na 1 mól 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu.

2. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa ako rozpúšťadlo použije ester organickej karboxylovej kyseliny s počtom uhlíkov 1 až 7 s alkoholom s počtom uhlíkov 1 až 7, s výhodou octan etylový.

3. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa ako rozpúšťadlo použije éter alebo polyéter s počtom uhlíkov 2 až 8, s výhodou etylénglykoldimetyléter.

4. Spôsob podľa bodov 1, 2 alebo 3 vyznačujúci sa tým, že sa reakcia uskutočňuje v prítomnosti komplexu Lewisovej kyseliny s éterom alebo polyéterom s počtom uhlíkov 2 až 20, s výhodou v prítomnosti komplexu chlorid hlinitý-etylénglykoldimetyléter.