

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770599 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770599

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.02.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.02.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.08.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

26.02.1976 DE 2607789

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Hoechst Aktiengesellschaft**, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Winkelmann, Erhardt**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

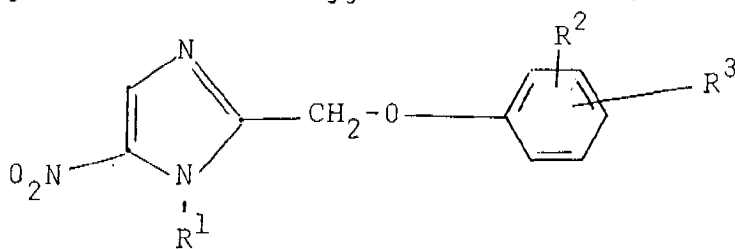
**Menetelmä 1-metyyli-2-(alkyylisulfonyyli)-fenoksi-metyyli-5-nitro-imidatsolien valmistamiseksi**

**Förfarande för framställning av 1-metyl-2-(alkylsulfonyl)-fenoksi-metyl-5-nitro-imidazoler**

Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main, Länsi-Saksa.

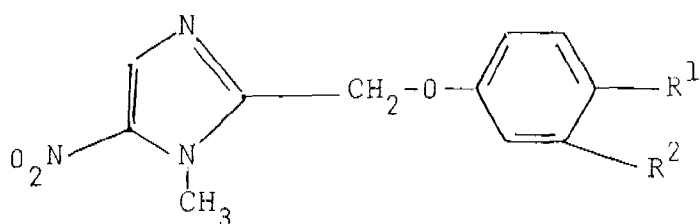
Menetelmä 1-metyyli-2-(alkyyლისulfonyyli)-fenoksi-metyyli)-5-nitro-imidatsolien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 1-metyl-2-(alkylsulfonyl)-fenoksi-metyl)-5-nitro-imidazoler

Patenttihakemuksen 753519 (HOE 74/F 374) kohteena ovat 1-alkyyli-2-(fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolit, joilla on kaava,



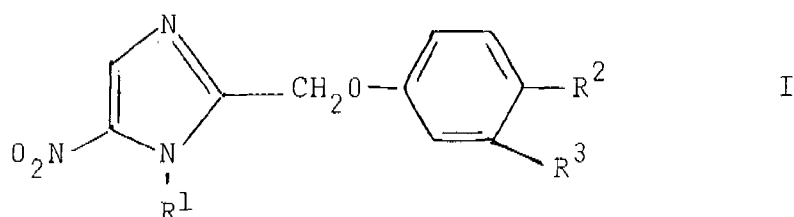
jossa  $R^1$  on metyyli tai etyyli,  $R^2$  on trifluorimetyyli, trikloorimetyyli, nitro, syano, metyyლისulfonyyli tai etyyლისulfonyyli ja  $R^3$  on vety, fluori, kloori, bromi, jodi, trifluorimetyyli, trikloorimetyyli, nitro, tai syano, menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi, niitä sisältävät farmaseuttiset aineet ja niiden käyttö.

Lisähakemuksen (HOE 76/F 035) kohteena ovat 1-metyyli-2-(fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolit, joilla on kaava,

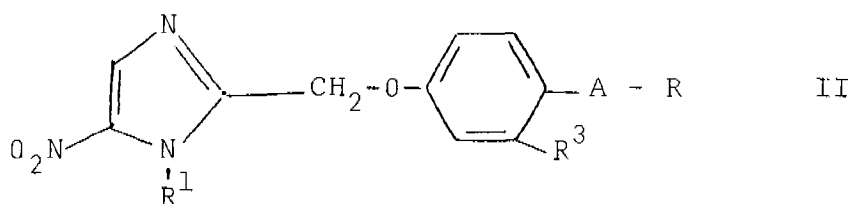


jossa  $R^1$  on nitro, syano, metyyლისulfonyyli tai etyyლისulfonyyli ja  $R^2$  on metyyli tai halogeeni, menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi, niitä sisältävät farmaseuttiset aineet ja niiden käyttö.

Patenttihakemuksen 753519 kohteen edelleenkehittämissä löydettiin nyt tapa valmistaa 1-alkyyli-2-(fenoksimetyyli)-5-nitroimidatsoleja, joilla on kaava I,



jossa  $R^1$  on metyyli,  $R^2$  on metyyლისulfonyyli tai etyyლისulfonyyli ja  $R^3$  on vety, metyyli tai halogeeni kuten fluori, kloori, bromi tai jodi, joka on tunnettu siitä, että hapetetaan 1-metyyli-2-(fenoksimetyyli)-5-nitroimidatsolit, joilla on kaava II,



jossa A on rikkiatomi tai sulfoksidiryhmä (-SO-), R on metyyli tai etyyli,  $R^1$  on metyyli ja  $R^3$  on vety, metyyli tai halogeeni kuten fluori, kloori, bromi tai jodi.

Lähtöaineina käytetyt kaavan II mukaiset 1-metyyli-2-(fenoksimetyyli)-5-nitroimidatsolit ovat patenttihakemuksen 761998 (HOE 75/F 183 K) kohdeena. Niitä voidaan saada 1-metyyli-2-kloorimetyyli-5-nitroimidatsolist (saatavissa saksalaisen patenttihakemuksen 1.595.929 ja 1.470.102 mukaisesti) ja mahdollisesti substituoiduista alkyyli-merkaptofenoleista tai alkyyli-sulfinyyli-fenoleista (saatavissa vastaavista merkaptofenoleista ja dialkyyli-sul-

faatista ja mahdollisesti lopuksi hapettamalla perbentsoehapolla) dimetyyliformamidissa ja kaliumkarbonaatin läsnäollessa.

Kaavan II mukaisina lähtöaineina tulevat esimerkiksi kysymykseen:

1-metyyli-2-(4-metyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(4-etyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-metyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-etyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-fluori-, -kloori-, -bromi-, -jodi-4-metyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-fluori-, -kloori-, -bromi-, -jodi-4-etyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(4-metyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(4-etyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-metyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-etyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-fluori-, -kloori-, -bromi-, -jodi-4-metyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli  
 1-metyyli-2-(3-fluori-, -kloori-, -bromi-, -jodi-4-etyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli

Hapettamiseen käytetään tarkoituksenmukaisesti yksin- tai kaksinkertaista molaarista määrää hapetusainetta. Usein voidaan edullisesti käyttää ylimäärää hapetusainetta. Jos lähtöaineina käytetään vastaavia sulfideja ( $A = -S-$  kaavassa II), niin silloin tarvitaan vähintään kaksi mooliekvivalenttia hapetusainetta. Jos lähtöaineena käytetään vastaavia sulfoksideja ( $A = -SO-$  kaavassa II), niin silloin tarvitaan yksi mooliekvivalentti hapetusainetta.

Hapetusaineina tulevat kysymykseen esim. vetyperoksidi tai perhapot, kuten esim. peretikkahappo, pertrifluoretikkahappo, klooriperbentsoehapot, erityisesti 3-kloori-perbentsoehappo, typpihappo, kromihappo ja niiden suolat, kromihappoanhydridi, permanganaatit, hypokloriitit, kloraatit, perkloraatit, perjodaatit ja typpioksidit, erityisesti dityppitetraoksidi.

Hapetusreaktiot suoritetaan edullisesti liuottimessa tai jakautamisaineessa.

Tähän soveltuvat erityisesti sellaiset liuottimet, joihin hapetusaine ei vaikuta, kuten esim. etikkahappo, trifluorietikkahappo. Käytettäessä perbentsoehappoa soveltuvat myös metyleenikloridi ja kloroformi liuottimiksi.

Hapetusreaktiot suoritetaan yleensä 0:n ja 100°C:een välisessä lämpötilassa, erityisesti 40-60°C:ssa. Reaktioajat ovat aina reaktio-olosuhteiden mukaan muutamista minuuteista joihinkin tunteihin.

Menetelmätuotteiden eristäminen tapahtuu laimentamalla reaktioliuos vedellä ja saostamalla samanaikaisesti, tai haihduttamalla orgaaninen liuotin vakuuissa. Mahdollisesti voidaan suorittaa puhdistaminen kiteyttämällä uudelleen sopivasta liuottimesta tai liuotinseoksesta.

#### Esimerkki 1

##### 1-metyyli-2-(4-metyylisulfonyyli-fenoksimetyyli)-5-nitroimidatsoli

27,9 g (0,1 moolia) 1-metyyli-2-(4-metyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolia (j.p. 116°C) liuotetaan 250 ml:aan jääetikkaa ja sekoittaen tiputetaan huoneenlämpötilassa 24,3 g (0,25 moolia) 35 %:sta vetysuperoksidia. Eksotermisen reaktion johdosta lämpötila kohoaa noin 45°C:een. Sen jälkeen kuumennetaan vielä 1 tunnin ajan 60°C:ssa sekoittaen. Sen jälkeen kun on jäähdytetty huoneen lämpöiseksi kaadetaan seos 800 ml:aan jää/vesi-seosta, sakka imusuodatetaan, pestään vedellä ja kiteytetään uudelleen isopropanolista lisäten aktiivihiiltä. Näin saadaan 29 g = 93 % teoreettisesta määrästä 1-metyyli-2-(4-metyyli-sulfonyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolia kellertävinä kiteinä, <sup>sulfaamis</sup>jähmettymispisteen ollessa 157°C.

Sensiinaan, että käytetään lähtöaineena 1-metyyli-2-(4-metyylitiofenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolia voidaan myös käyttää vastaavaa sulfoksidia, 1-metyyli-2-(4-metyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolia (j.p. 130°C). Silloin riittää, että käytetään ainoastaan puolet vetysuperoksidi-määrästä.

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa:  
1-metyyli-2-(4-etyylisulfonyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolia,

jp. 132°C hapettamalla 1-metyyli-2-(4-etyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli (jp. 90°C) tai 1-metyyli-2-(4-etyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli (jp. 103°C).

1-metyyli-2-(3-metyyli-4-metyylisulfonyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolia, jp.: 141°C hapettamalla 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-metyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli (jp.: 108°C) tai 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-metyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli (jp.: 121°C).

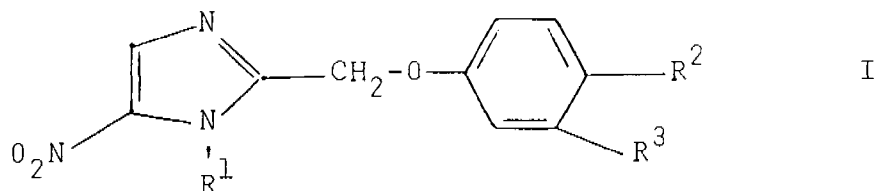
1-metyyli-2-(3-metyyli-4-etyylisulfonyyli-fenoksimetyyli)-5-nitroimidatsolia, jp.: 115°C hapettamalla 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-etyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli (jp.: 80°C) tai 1-metyyli-2-(3-metyyli-4-etyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli, (jp.: 95°C).

1-metyyli-2-(3-kloori-4-metyylisulfonyyli-fenoksimetyyli)-5-nitroimidatsolia hapettamalla 1-metyyli-2-(3-kloori-4-metyylitio-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli tai 1-metyyli-2-(3-kloori-4-metyylisulfinyyli-fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsoli.

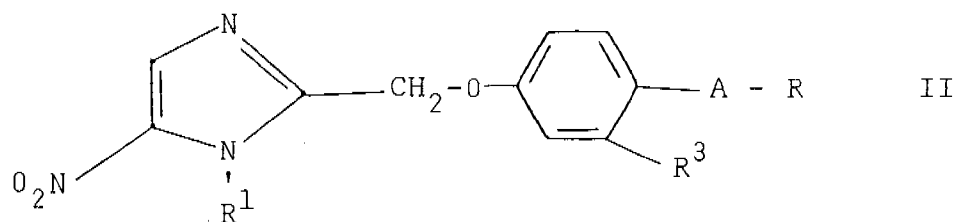
1-metyyli-2-(3-kloori-4-etyylisulfonyyli-fenoksimetyyli)-5-nitroimidatsolia hapettamalla 1-metyyli-2-(3-kloori-4-etyylitio-fenoksimetyyli)-nitro-imidatsoli tai 1-metyyli-2-(3-kloori-4-etyylisulfinyyli-fenoksi-metyyli)-5-nitro-imidatsoli.

## Patenttivaatimus.

Tapa valmistaa 1-alkyyli-2-(fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolin, joilla on kaava I,



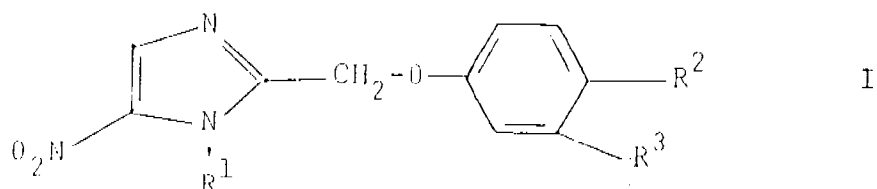
jossa  $R^1$  on metyyli ja  $R^2$  on metyyლისulfonyyli tai etyyლისulfonyyli ja  $R^3$  on vety, metyyli tai halogeeni, t u n n e t t u siitä, että hapetetaan 1-metyyli-2-(fenoksimetyyli)-5-nitro-imidatsolit, joilla on kaava II,



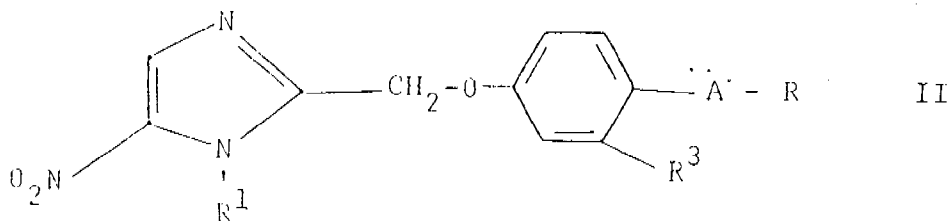
jossa A on rikkiatomia tai sulfoksidiryhmä (-SO-), R on metyyli tai etyyli,  $R^1$  on metyyli ja  $R^3$  on vety, metyyli tai halogeeni.

## Patentkrav:

Sätt att framställa 1-alkyl-2-(fenoximetyl)-5-nitro-imidazoler med formeln I:



där  $R^1$  betecknar metyl och  $R^2$  metylsulfonyl eller etylsulfonyl och  $R^3$  väte, metyl eller halogen, k ä n n e t e c k n a t därav, att man oxiderar 1-metyl-2-(fenoximetyl)-5-nitro-imidazoler med formeln II:



där A betecknar en svavelatom eller en sulfoxidgrupp (-SO-), R metyl eller etyl,  $R^1$  metyl och  $R^3$  väte, metyl eller halogen.