



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



- (21) Patentansøgning nr.: 3763/79
 (22) Indleveringsdag: 10 sep 1979
 (41) Alm. tilgængelig: 12 mar 1980
 (44) Fremlagt: 22 jan 1990
 (86) International ansøgning nr.: -
 (30) Prioritet: 11 sep 1978 DE 2839388

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 233/60
 C 07 D 409/06

- (71) Ansøger: *SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT; CH- 4800 Zofingen, CH
 (72) Opfinder: Ludwig *Zirngibl; CH, Johanna *Fischer; CH, Kurt *Thiele; CH

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af imidazolylvinylætere eller syreadditionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3763-79

Aryl-imidazol-1-yl-vinylætere med den almene formel



hvor Ar er en mononukleær eller binukleær heterocyklisk eller karbocyklisk ringstruktur med mindst en aromatisk ring og eventuelt indeholdende en eller flere substituerede udvalgt blandt halogen, alkyl, cykloalkyl, alkoxy, alkyltio, aryl, aralkyl, cyan, nitro og amino, R er en ligekædet eller forgrenet, mættet eller umættet alifatisk eller cykloalifatisk gruppe med indtil 12 kulstofatomer og eventuelt indeholdende en eller flere dobbelt- eller tredobbelt kulstof-kulstofbindinger eller aryl eller aralkyl hvor aryl er en ringstruktur som defineret for Ar og eventuelt substitueret som denne, idet R tillige kan være hydrogen såfremt Y ikke er bundet til vinylæteroxygenet over CH_2O , CH_2S , CH_2SO eller CH_2SO_2 , hvor Im er en 1H-imidazol-1-yl-gruppe, eventuelt substitueret med indtil tre substituerede udvalgt blandt halogen, nitro, amino,

alkyl og alkoxy, og Y har den for R angivne betydning undtagen hydrogen eller er en eventuelt substitueret alkylgruppe som er direkte bundet til æteroxygenet og eventuelt er afbrudt af en eller to broer af O, S, SO eller SO_2 , eller syreadditionssalte deraf, fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel



med en forbindelse med formelen Hal-Y og eventuelt omdannelse til et syreadditionssalt deraf.

Forbindelserne har bredspektret fungicid og baktericid virkning og kan dels anvendes som lægemidler og dels som desinfektionsmidler og svampebekæmpelsesmidler.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazolylvinylætere med den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R og Y har de sammesteds angivne betydninger, eller additionssalte deraf med uorganiske eller organiske syrer. Fremgangsmåden er ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Man har længe vidst at 1-(β -aryl)-ætylimidazolderivater har fungicid og baktericid virkning. Forbindelser af denne type beskrevet i DE offentliggørelsesskrift nr. 1.940.388 og DE offentliggørelsesskrift nr. 2.063.857. Der har senere været gjort talrige forsøg på at forbedre den virksomme substans i denne klasse forbindelser, navnlig med hensyn til at forøge deres effektivitet, udvide deres effektive spektrum og forbedre deres kemiske og fysiske egenskaber, navnlig deres stabilitet og opløselighed. Blandt de beskrevne forbindelser skal nævnes 1-aryl-2-(imidazol-1-yl)-ætenderivater, navnlig 2-ketonderivaterne, som er angivet i DE offentliggørelsesskrift nr. 2.645.617. Disse kendte forbindelser har et virkeligt bredt aktivitetsspektrum mod mycobakterier, men har i øvrigt utilfredsstillende fungicid og baktericid aktivitet, fx udtrykt ved den mindste inhiberende koncentration.

I forhold til kendte forbindelser har de ifølge opfindelsen fremstillede hidtil ukendte imidazolylvinylætere den fordel at personer eller dyr behandlet dermed bliver resistente mod dem i langt mindre grad end mod de kendte forbindelser. De ifølge opfindelsen fremstillede imidazolylvinylætere har fordelene både af bredere aktivitetsspektrum og bredere anvendelighed med tilsvarende effektivitet og nedsat tendens for personer behandlet dermed til at blive modstandsdygtige mod dem i sammenligning med de strukturelt nærmeststående, i handelen gående α -aryl- β -imidazol-1-yl-ætylætere.

Baktericide og fungicide imidazolylvinylætere fremstillet ifølge opfindelsen kan bruges som effektive midler i farmaceutiske præparater både til medicinsk og veterinærmedicinsk brug ved anvendelse som sådanne eller som farmakolo-

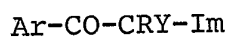
gisk acceptable syreadditionssalte deraf sammen med en farmakologisk acceptabel bærer, og de kan tillige bruges i plantebeskyttelsespræparater hvor der fordres et effektivt fungicid, idet de her enten kan bruges som de rene forbindelser eller som syreadditionssalte deraf, i begge tilfælde eventuelt med en passende adjuvans. De ifølge opfindelsen fremstillede imidazolylvinylætere kan anvendes alene eller i blanding med hinanden som frie baser eller i form af syreadditionssalte med organiske eller uorganiske syrer, fortrinsvis i form af nitrater. Der kan også bruges stereoisomerer af de omhandlede forbindelser, enten som opløste enantiomerer eller som blandinger deraf. De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan oparbejdes på den sædvanlige måde i kombination med sædvanlige bærematerialer og fortyndingsstoffer og ved de sædvanlige metoder, fx som anført i "Remington's Practice of Pharmacy" af E.W. Martin og E.E. Cook. Således kan forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen oparbejdes i den ønskede form til en særlig indgiftsmetode, fx tablet, kapsel, pastil, dragée, pille, pulver, aerosol, opløsning, suspension, saft, emulsion, suppositorier eller en hvilken som helst anden form der egner sig til oral, parenteral eller rektal indgift. Det foretrækkes særligt at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser til topisk anvendelse indgår i en creme, salte eller pastagrundlag, eller i en stærk viskos væske.

Den i krav 1's kendetegnende del angivne reaktion mellem forbindelserne II og III udføres i et polært, aprotisk opløsningsmiddel såsom hexametylfosforsyretriamid, under omrøring og fortrinsvis i nærværelse af NaH som kondensationsmiddel. Reaktionen ledsages fra begyndelsen af afkøling i isvand i nærværelse af eller efter forudgående reaktion med kondensationsmidlet. Under reaktionens forløb kan man tillade temperaturen at stige til 50-60°C.

Det er særligt overraskende at denne reaktion forløber glat uden dannelse af biprodukter i nogen væsentlig grad. Således har Godefroi et al angivet fx i J. Med. Chem. 12, side 785,

venstre kolonne, 3. afsnit at metylering af 1-fenacylimidazol i hexametylfosforsyreamid i nærværelse af natriumhydrid forløber glat til frembringelse af 1-(α -metyl)-fenacylimidazol, dvs. at der sker C-alkylering frem for O-alkylering. På lignende måde beskriver Gross et al, Angew. Chem. 79, side 359-360, også den praktisk taget udelukkende forekomst af C-alkylering og man gennemfører reaktion mellem α -halogenætere eller α -halogentioætere og enoliserbare karbonylforbindelser. Kun i tilfælde af acetoeddikesyreestere har det været iagttaget at der sker en vis grad af O-alkylering samtidig med C-alkylering (Summers, Chem. Rev. 55, 301). I betragtning af denne teknikens standpunkt var det overraskende at omsætningen af forbindelserne med formel II og III forløb glat og på økonomisk måde fører til de tilsvarende vinylætere, altså at der sker en O-alkylering.

I nogle få tilfælde kan C-alkyleringen ikke undgås fuldstændigt ved anvendelse af den foran beskrevne fremstillingsmåde. Imidlertid bliver diætanolderivater med den almene formel



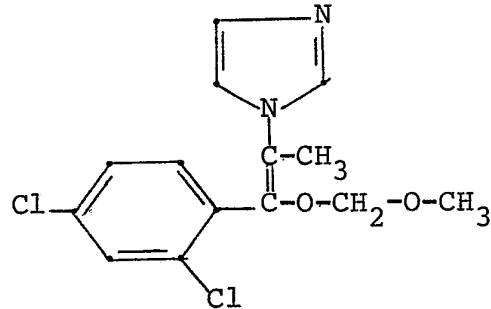
IV

(hvor Ar står for diklorfenylgruppen, Im for imidazol-1-ylgruppen og R og Y har de i krav 1 angivne betydninger) der herved forekommer som biprodukter, kun åbenbare ved den kromatografiske kolonneadskillelse efter at de mindre polære stoffer med den almene formel I er blevet elueret, og de kan således let skilles fra de ønskede produkter.

Foruden det ovenfor nævnte natriumhydrid, der fortrinsvis tilsættes som en dispersion i mineralsk terpentin, kan alkalimetaller, jordalkalimetaller såvel som deres hydrid-er og alkoholater, litiumorganiske forbindelser, natriumamid og mono- eller di-N-substituerede natriumamider bruges som kondensationsmidler.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende beskrives nærmere ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

1-(2,4-Diklorfenyl)-1-(metoxymetoxy)-2-(imidazol-1-yl)-propen

6,73 g (25 mmol) 2,4-diklor- α -(imidazol-1-yl)-propiofenon (J. Med. Chem. 12, 790) opløstes i 30 ml hexametylfosforsyretriamid og blandedes med 0,63 g (26 mmol) af en 50% dispersion af NaH i højraffineret mineralsk terpentint i løbet af 1,5 timer ved 5°C. Blandingen opvarmedes 1 time til 50°C og afkøledes derefter til 5°C hvorpå der dråbevis tilsattes 2,26 g (28 mmol) klordimetylæter. Reaktionsblandingsens temperatur holdtes på 5-10°C ved afkøling. Efter tilsætning af klordimetylæter blev der foretaget omrøring i 1 time ved stuetemperatur og i 5 timer ved 50°C. Derefter udhældtes reaktionsblandingen i vand. Den olie som udskilte sig blev optaget i kloroform. Efter fraskillelse af den organiske fase blev den vandige fase ekstraheret med æter. Ekstrakterne tørredes hver for sig, forenedes og befriedes fuldstændigt for opløsningsmiddel ved afdampning. Der vandtes 5,27 g af en olieagtig substans som blev kromatografisk adskilt to gange på en silikagelkolonne med kloroform som elueringsmiddel. På denne måde vandtes 1,66 g af ren slutprodukt som et olieagtigt stof. Det vundne stofs renhed bestemtes ved IR-spek-

15

20

25

30

Beregnet for $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_2$ (313,2):

C 53,69 H 4,51 N 8,94 Cl 22,64

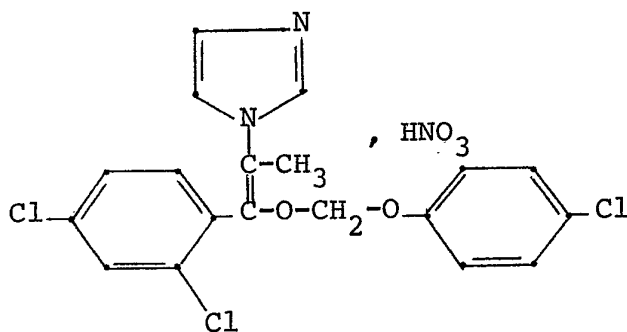
Fundet: C 52,45 H 4,91 N 8,83 Cl 22,87%.

Eksempel 2

1-(2,4-Diklorfenyl)-1-(4-klorfenoxymetoxi)-2-(imidazol-1-yl)-propennitrat

5

10



Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget med den forskel at der i stedet for klordimetylæter til-sattes den ækvivalente mængde klormetyl-4-klorfenylæter. Efter omkrystallisation havde det rene krystallinske nitrat smeltepunktssområde 115,5-118,5°C.

15

Beregnet for $C_{19}H_{15}Cl_3N_2O_2, HNO_3$ (472,7):

20

C 48,27 H 3,42 N 8,88 O 16,92
Fundet: C 48,21 H 3,37 N 8,59 O 16,88%

25

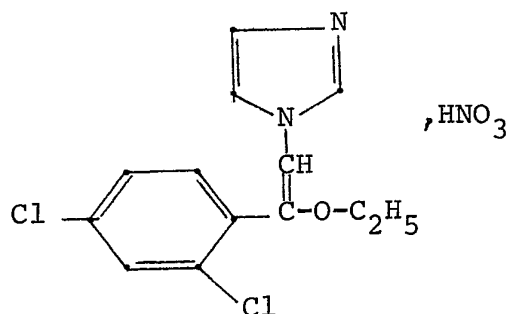
1H -NMR-spektret, 100 MHz i d_6 -DMSO, gav følgende signalpositioner (δ i ppm): 1,90 (s, 3H, $-CH_3$), 5,23 (s, 2H, $-OCH_2O-$), 6,84 (d, 2H, aromatisk H (2') og (6')), 7,25 (d, 2H, aromatisk H (3') og (5')), 7,63-7,82 (m, 5H, aromatisk H og imidazolyl-4,5-H), 9,24 (s, 1H, imidazolyl-2H).

Eksempel 3

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(ætoxy)-1-(imidazol-1-yl)-ætylennitrat

30

35



5,10 g (20 mmol) 1-(2,4-diklorfenacyl)-imidazol (J. Med. Chem. 12, 790) opløses i 25 ml hexametylfosforsyretriamid i en trehalset kolbe udstyret med tilbagesvalingskondensator, dråbetragt og magnetisk omrører. 0,96 g (20 mmol) NaH i form af en 50% NaH-dispersion i højraffineret mineralsk terpentin sættes til opløsningen. Den dannede reaktionsblanding omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur og derefter 1 time ved 45°C. Efter afkøling tilsattes der dråbevis 1,62 ml (20 mmol) ætyljodid. Reaktionen forløb stærkt exotermt. Der opret- holdtes en temperatur på 10-15°C i reaktionsblandingen under tilsætningen af ætyljodid ved afkøling med is. Derefter omrørtes reaktionsblandingen i 20 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen udhældtes derefter i 300 ml vand og rystedes 3 gange med ætylacetat. De rensede organiske faser forenedes, tørredes med natriumsulfat og koncentreredes fuldstændigt ved inddampning. Derved vandtes der 8,7 g af et olieagtigt stof som rensedes kromatografisk på en silikagelkolonne med diklormetan som elueringsmiddel. Fraktionernes renhed afprøvedes ved tyndtlagskromatografi. De eluatfraktioner der havde ens rent tyndtlagskromatogram forenedes, inddampedes, blev optaget i ætylacetat og udfældedes med HNO₃. Der vandtes 1,9 g af et rent nitrat med smp. 131-134°C.

Beregnet for C₁₃H₁₂Cl₂N₂O, HNO₃ (356,2):

C 45,10 H 3,78 N 12,14

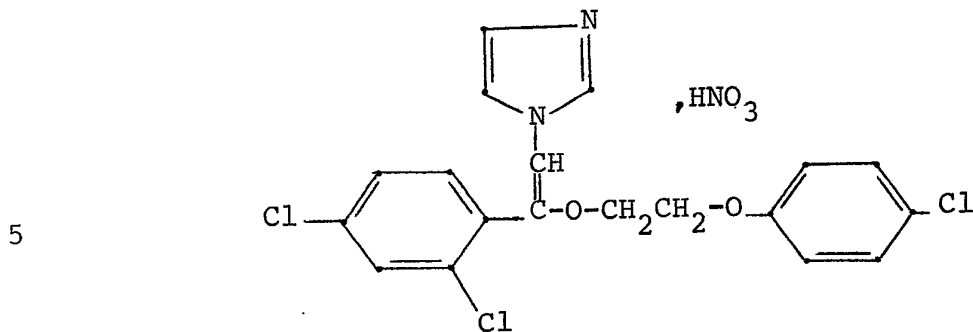
Fundet: C 45,30 H 3,74 N 12,00%.

I et ¹H-NMR-spektrum ved 100 MHz i d₆-DMSO konstateredes følgende signaler (δ i ppm): 1,22 (t, 3H, -CH₃), 3,74 (g, 2H, -CH₂), 6,75 (s, 1H, C=CH-), 7,60 (s, 2H, imidazolyl-4,5-H), 7,78 (d, 2H, aromatisk H (5) og 6)), 7,98 (s, 1H, aromatisk H (3)), 9,38 (s, 1H, imidazolyl-2-H).

Eksempel 4

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(2-(4-klorfenoxy)-ætoxy)-1-(imidazol-1-yl)-ætylnitrat

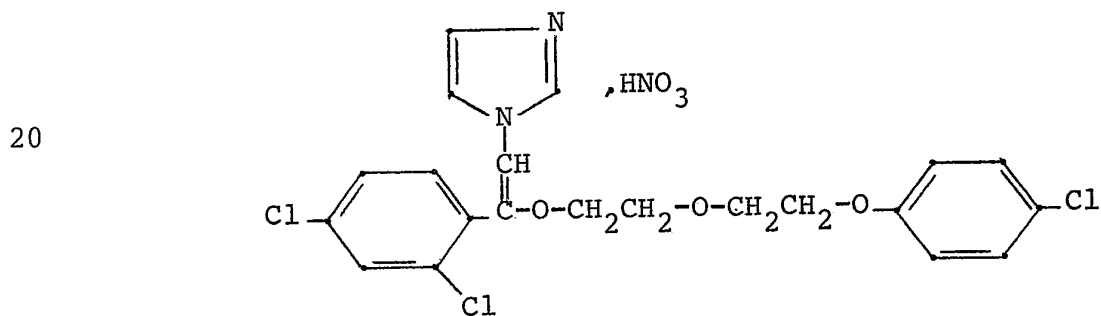
7



10 Fremgangsmåden i eksempel 3 blev gentaget med den forskel at der i stedet for ætyljodid brugtes en ækvivalent mængde 4-klorfenyl-2-bromætylæter. Nitratet, der udfældedes i form af hvide krystaller, havde smeltepunktsområde 151-153°C.

Eksempel 5

15 2-(4-Klorfenoxyætoxyætoxy)-2-(2,4-diklorfenyl)-1-(imidazol-1-yl)-ætylnitrat



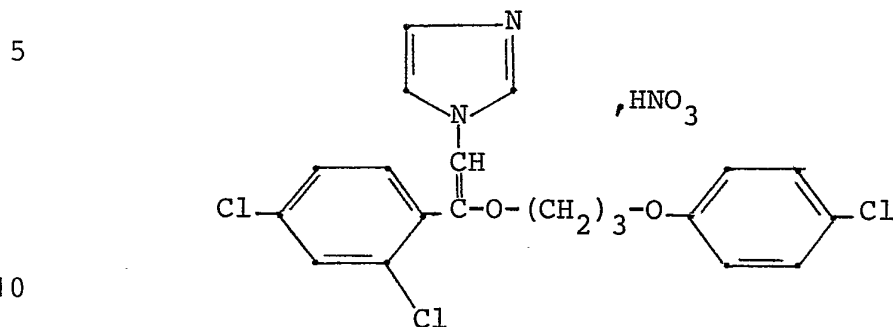
25 2,2'-Diklordiætylæter og p-klorfenol omsattes med hinanden til dannelselse af 4-klorfenoxyætoxyætylchlorid i fortyndet vandigt natriumhydroxyd og oparbejdedes på den sædvanlige måde. Det dannede rene 4-klorfenoxyætoxyætylchlorid havde kogepunkts-

30 område 110-113°C/0,0013 mbar ($n_{20}^D = 1,5315$; $d_{20}^{20} = 1,249$).
20 mol af det på denne måde vundne 2-klorfenoxyætoxyætylchlorid omsattes med den ækvivalente mængde 1-(2,4-diklorfenacyl)-imidazol ved en fremgangsmåde analog med den der er beskrevet i eksempel 3.

35 Det til slut vundne rensede nitrat havde smp. 92-94°C og udviste ikke noget karbonylbånd i IR-spektret i KBR.

Eksempel 6

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(3-(4-klorfenoxy)-propoxy)-1-(imidazol-1-yl)-ætylennitrat

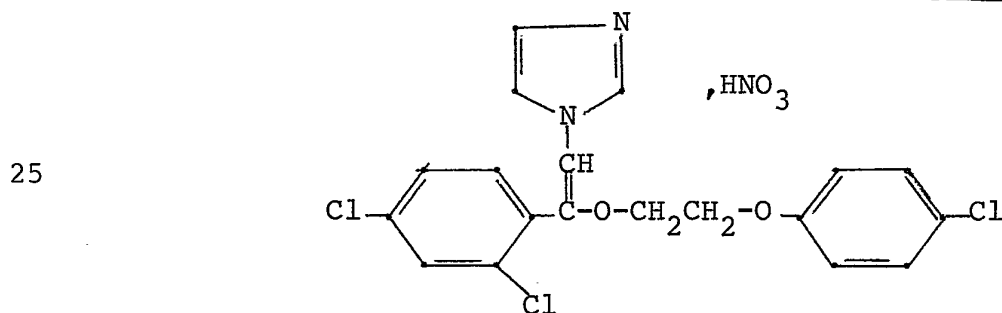


Den i eksempel 5 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget med et andet halogenid-udgangsreagens til fremstilling af forbindelsen 2-(2,4-diklorfenyl)-2-(3-(4-klorfenoxy)-propoxy)-1-(imidazol-1-yl)-ætylennitrat. Nitratet havde smp. 116-117°C og udviste ikke noget karbonylbånd i IR-spektret i KBR.

15

Eksempel 7

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(2-(4-klorfenoxy)-ætoxy)-1-(imidazol-1-yl)-ætylennitrat



Denne forbindelse, der er den samme som fremstillet i henhold til eksempel 4, blev også fremstillet på en anden måde.

30

En opløsning af 16,41 g (63 mmol) 1-(2,4-diklorfenacyl)-1-imidazol i 90 ml hexametylfosforsyretriamid anbragtes i en trehalset kolbe med tilbagesvalingskondensator, dråbetragt og magnetisk omrører. Til opløsningen sættes der i to portioner ialt 2,88 g (ca. 69 mmol) natriumhydrid i form af en 55-60 vægt% dispersion i højraffineret mineralsk terpentin. Den

35

dannede blanding omrørtes i 1 time ved stuetemperatur og derefter i 20 minutter ved 60°C. Efter afkøling til stuetemperatur tilsattes der dråbevis 14,13 g (60 mmol) 2-(4-klorfenoxy)-ætylbromid; dette reagens var fremstillet ud fra 1,2-dibrommetan (Bull. Soc. Chim. France 1957, 1014). Tilsætningen skete under omrøring af reaktionsblandingen. Reaktionsblandingen henstod derefter i 14-16 timer ved stuetemperatur og opvarmedes på ny i 1 time til 60°C. Efter afkøling udhældtes reaktionsblandingen i 1,6 liter vand og ekstraheredes med ætylacetat. De vundne rensede ekstrakter forenedes og tørredes med natriumsulfat. Derefter fjernedes ætylacetatopløsningsmidlet under nedsat tryk. Som remanens vandtes der 29,2 g af en olie, og 9,2 g (19,5 mmol) produktnitrat udfældedes fra denne olie ved tilsætning af koncentreret salpetersyre og æter. Efter omkrystallisation fra 50% vandigt alkohol vandtes der et krystallinsk produkt med smp. 151-153°C. Denne forbindelses IR-spektrum udviste ikke længer noget karbonylbånd.

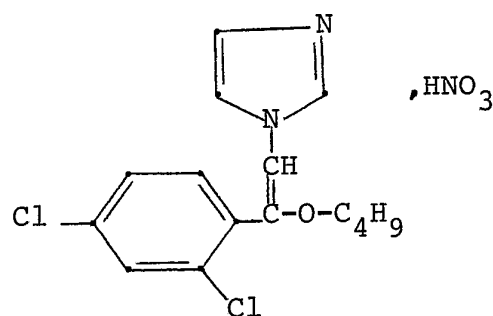
Beregnet for $C_{19}H_{15}Cl_3N_2O_2, HNO_3$ (472,2):

C 48,27 H 3,41 N 8,89

Fundet: C 48,57 H 3,35 N 9,35%.

Eksempel 8

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(n-butoxy)-1-(imidazol-1-yl)-ætylennitrat

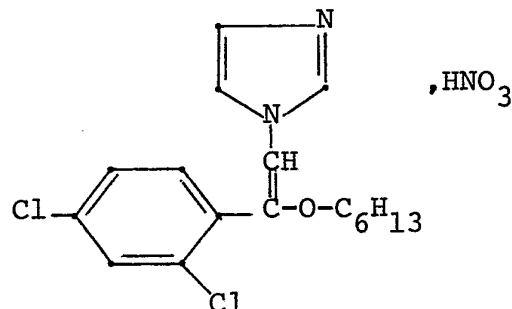


Denne forbindelse fremstilledes på analog måde med den der er beskrevet i eksempel 7. Efter omkrystallisation fra vandig alkohol smeltede det hvide krystallinske produkt ved 153-154°C.

Eksempel 9

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(n-hexyloxy)-1-(imidazol-1-yl)-ætylen-
nitrat

5



10

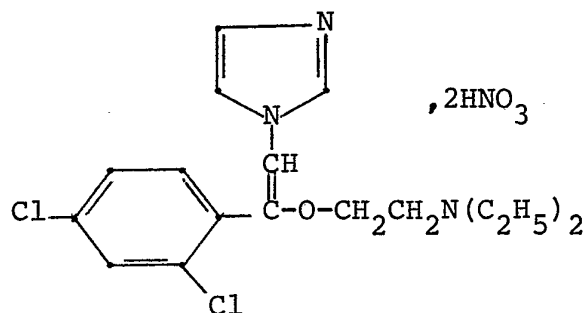
Denne forbindelse fremstilledes på analog måde med den der er beskrevet i eksempel 7. Efter omkrystallisation havde det rensede nitrat smeltepunkt ved 113-115°C.

15

Eksempel 10

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(2-diætylaminoætoxy)-1-(imidazol-1-yl)-
ætylendinitrat

20



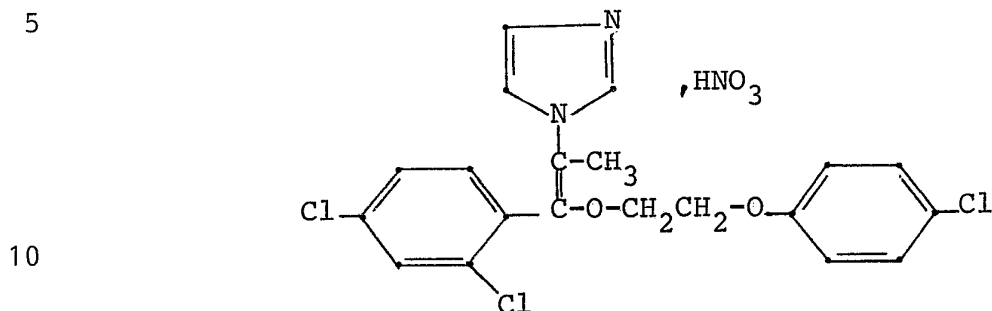
25

Denne forbindelse fremstilledes ved en fremgangsmåde der er analog med den der er beskrevet i eksempel 10. Efter syring af reaktionsproduktet med koncentreret salpetersyre udfældede der sig, i modsætning til det mononitrat der dannedes i tilfælde af de andre imidazolylvinylætere, et dinitrat i krystallinsk form. Efter omkrystallisation havde dinitratet smeltepunktsområde 117-118,5°C.

35

Eksempel 11

2-(2,4-Diklorfenyl)-2-(4-klorfenoxyætoxy)-1-(imidazol-1-yl)-
propennitrat



Denne forbindelse fremstilledes på analog måde med dem
der er beskrevet i eksempel 1. Nitratsaltet vandtes ved udfæld-
ning ved hjælp af koncentreret salpetersyre og krystallisation
15 fra vandig alkohol. Det resulterende krystallinske nitrat hav-
de smeltepunktssområde ved 115-123°C.

Forsøg

Forbindelser fremstillet i de foregående eksempler blev
20 bedømt med hensyn til baktericid og fungicid virkning. Til
sammenligning afprøvedes den i handelen gående velkendte forbin-
delse α -(2,4-diklorfenyl)- β -imidazol-1-yl-ætyl-(4-klorfenyl)-
metylæternitrat, i det følgende betegnet "A", under identi-
ske betingelser. Resultaterne fremgår af følgende tabel.

25 Til bestemmelse af den mindste inhiberende koncentra-
tion (MIC) brugtes gradientplademethoden med gradienter fra
nul til 100 µg/ml. De til undersøgelse værende forbindelser
brugtes som opløsninger i 10% dimetylformamid. Forsøgsresul-
taterne blev aflæst 3 dage efter forsøgets begyndelse. De
30 anvendte testorganismer var bakterierne *Staphylococcus aureus*
haemolyticus (St) og *Streptococcus faecalis* (Str) samt svam-
pene *Candida albicans* (Ca), *Trichophyton mentagrophytes* (Tri)
og *Aspergillus niger* (Asp), der alle angriber menneskers. De
tilfælde hvor der konstateredes resistens eller partiel re-
35 sistens er angivet i tabellen med "r".

Tabel

Eks.	Mindste inhiberende koncentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	Bakterier		Svampe			
	St	Str	Ca	Tri	Asp	
5	1	60	60	<10	<10	<10
	2	<10	<10	r	<10	<10
	3	25	15	<10	<10	<10
	4 & 7	<10	r	r	<10	<10
10	5	10	60r	r	<10	50r
	6	10	40r	-	<10	20r
	8	<10	<10	<10	<10	<10
	9	<10	<10	r	<10	<10
	11	<10	<10	r	<10	<10
15	A	<10	-	r	<10	<10

Tabellen viser at forbindelserne ifølge eksempel 1, 3 og 8 har den særlige fordel at de blandt alle de afprøvede var de eneste som ikke frembragte nogen konstaterbar resistens hos testorganismen *Candida albicans*. Tabellen viser imidlertid også at alle testforbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen var lige så gode som den kendte forbindelse A til bekæmpelse af organismen *Trichophyton mentagrophytes*.

Alle de afprøvede forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen viste sig at være effektive til bekæmpelse af *Staphylococcus*.

30

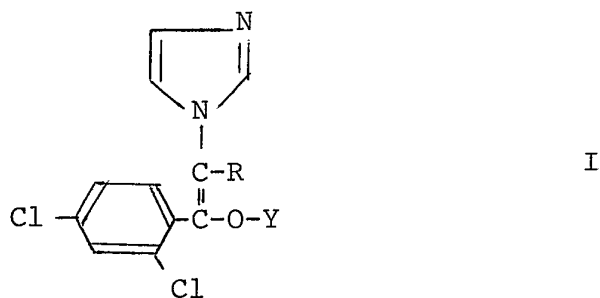
35

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af imidazolylvinylætere med den almene formel

5

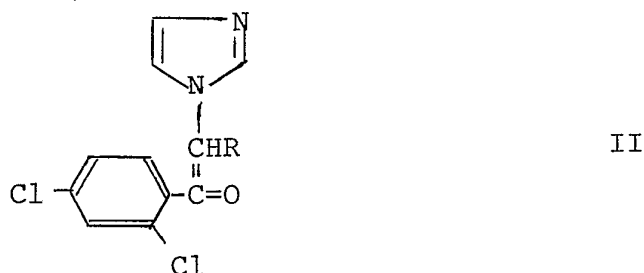
10



i hvilken formel R betegner hydrogen eller C_{1-4} alkyl og Y betegner (a) en eventuelt med en metoxygruppe substitueret C_{1-6} alkylgruppe eller (b) en gruppe Z-Ar hvor Z er en C_{1-4} alkylengruppe eventuelt afbrudt af et oxygenatom og Ar er en p-klorfenoxygruppe der over oxygenatomet er bundet til alkylengruppen Z, eller syreadditionssalte deraf, kendt eget ved at man omsætter en forbindelse med den almene formel

20

25



hvor R har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med den almene formel

30

Hal-Y

III

hvor Hal betegner et halogenatom og Y har den ovenfor angivne betydning, i et polært aprotisk opløsningsmiddel i nærværelse af et hydrid-kondensationsmiddel under sådanne omstændigheder at reaktionstemperaturen kontrolleres til ikke at overstige $60^{\circ}C$, hvorpå man om ønsket omdanner det vundne produkt til et syreadditionssalt deraf.

35

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved at den udføres i hexametylfosforsyretriamid
ved ca. 0°C.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e -
5 t e g n e t ved at forbindelsen med den almene formel
II omsættes med natriumhydrid, før eller efter at være
bragt i kontakt med forbindelsen III.

10

15

20

25

30

35