



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

211414

(11) (B1)

/22/ Prihlášené 29 10 80
/21/ /PV 7295-80/

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/92
/C 07 D 233/92,
233/93, 233/94/

(40) Zverejnené 30 06 81

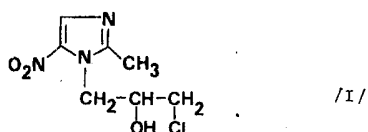
(45) Vydané 15 03 84

(75)
Autor vynálezu

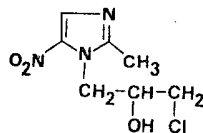
JAKUBCOVÁ JOZEFÍNA RNDr., DÁVID LADISLAV ing., HLOHOVEC,
RYBÁŘ ALFONZ ing. CSc., FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., BRATISLAVA

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

Vynález sa týka spôsobu prípravy
zlúčeniny vzorca I,



používanej v humánnej medicíne na liečbu
protozoálnych infekcií. Dopusiaľ sa táto
látku pripravovala reakciou 2-metyl-4/5/-
-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v 85%
kyseline mravčej, alebo alkyláciou 2-metyl-
-4/5/-nitroimidazolu bis-/3-chlór-2-hydro-
xypropyl/sulfátom. Podstatou vynálezu je
spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I reak-
ciou 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu s epichlór-
hydrínom v bezvodom nitrobenzene v prítom-
nosti Lewisovej kyseliny.



/I/

používanej v humánnej medicíne na liečbu protozoálnych infekcií. Doposiaľ sa táto látka pripravovala reakciou 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v 85% kyseline mravčej s výťažkom 40 % [M. Hoffer, E. Grundberg: J. Med. Chem. 17, 1019, /1974/], alebo alkyláciou 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu bis-/3-chlór-2-hydroxypropyl/sulfátom s výťažkom 25 % /Amer. patent 3 519 637/.

Podstatou vynálezu je reakcia 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu s epichlórhydrínom za katalýzy Lewisovou kyselinou v prostredí bezvodého nitrobenzénu. Ako katalyzátor reakcie - Lewisovu kyselinu, možno použiť bezv. chlorid hlinitý, bortrifluorid éterát, bortrifluorid acetát, bezv. chlorid železitý, bezv. chlorid zinočnatý a pod., s výhodou chlorid hlinitý.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k suspenzii 1 mólu 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu v bezvodom nitrobenzéne pridá 0,1 až 3 móly, s výhodou 0,9 až 1 mól, Lewisovej kyseliny a ďalej sa pridá 1 až 6 mólov, s výhodou 1 až 2 móly, epichlórhydrínu pri teplote -10 až +70 °C, s výhodou 5 °C až 10 °C. Reakčná zmes sa nechá reagovať pri uvedenej teplote 0,1 až 10 h s výhodou 0,1 až 1,5 h.

Po skončení reakcie sa reakčná zmes vyleje do zriedenej minerálnej kyseliny, s výhodou 20 až 40% kyseliny sírovej, ktorá sa potom neutralizuje vodným roztokom čpavku na pH 6,5 až 7,5. Roztok extrahuje organickým rozpúšťadlom, napr. dichlórmetánom, chloroformom, benzénom, etylacetátom a pod. Získané extrakty sa zahustia, s výhodou vákuovo a surový produkt sa prekrystalizuje z etylacetátu.

Výhodou tohto postupu oproti predchádzajúcim postupom je značné skrátenie reakčného času, nižšie energetické náklady, zjednodušenie izolácie a vyššie výťažky reakcie.

V ďalšom je priebeh vynálezu popísaný v príkladoch bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Pr í k l a d 1

Do 100 ml bezvodého nitrobenzénu sa za miešania pridá 12,7 g /0,1 mól/ 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu. Ku vzniklej suspenzii sa potom pridá pri teplote 15 až 20 °C 13,3 g /0,1 mól/ bezvodého chloridu hlinitého. Po 0,5 h miešania se k reakčnej zmesi pri teplote 7 až 10 °C za miešania prikvapká 9,25 g /0,1 mól/ epichlórhydrínu. Po 1 h miešania sa reakčná zmes vyleje na predom pripravenú zmes ľadu a konc. kyseliny sírovej v pomere 2:1. Nitrobenzénová vrstva sa oddelí a extrahuje sa ešte raz 20% kyselinou sírovou. Extrakty kyseliny sírovej sa spoja a premyjú 2 razy toluénom.

Kyselinový roztok sa potom neutralizuje vodným roztokom čpavku na pH 7,5. Vylúčený produkt sa potom extrahuje etylacetátom. Etylacetátový roztok sa zahustí za vakua do sucha. Pevný zvyšok sa suspenduje v dichlórmetáne, nezreagovaný 2-metyl-4/5/-nitroimidazol sa odsaje a filtrát sa zahustí do sucha. K zvyšku sa pridá rovnaké hmotnostné množstvo etylacetátu a za miešania a chladenia vykryštalizuje 1-/3-chlór-2-hydroxypropyl/-2-metyl-5-nitroimidazol, ktorý sa odsaje a vysuší. Získa sa 9,5 g, to je 45,5 % produktu s teplotou topenia 84 až 87 °C.

P r í k l a d 2

K suspenzii 12,7 g /0,1 mól/ 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu v 150 ml nitrobenzénu sa pri izbovej teplote pridá 15,4 g /0,095 mól/ bezvodého chloridu železitého. Po 0,5 h miešania sa k reakčnej zmesi pridá 13,9 /0,15 mól/ epichlórhydrínu pri teplote 5 až 10 °C. Po 6 h pri tejto teplote sa reakčná zmes vyleje za miešania a chladenia do 40% kyseliny sírovej. Nitrobenzénová vrstva sa oddelí a vytrepe sa ešte raz 40% kyselinou sírovou.

Extrakty kyseliny sírovej sa spoja, premyjú 2 razy toluénom a zneutralizujú sa vodným roztokom čpavku na pH 7 až 7,5. Vylúčený produkt sa vyextrahuje dichlórmetánom a dichlórmetán sa oddestiluje. Zbytok sa rozpustí v rovnakom hmotnostnom množstve etylacetátu a za miešania a chladenia vykryštalizuje 1-/3-chlór-2-hydroxypropyl/-2-metyl-5-nitroimidazol, ktorý sa odsaje a vysuší. Získa sa 4,7 g, to je 21,5 %.

P r í k l a d 3

K suspenzii 38,1 g /0,3 mól/ 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu v 200 ml bezvodého nitrobenzénu sa pri teplote 5 až 20 °C za miešania pridá 40,4 g /0,285 mól/ bortrifluorid éterátu. Potom sa k reakčnej zmesi za miešania pri teplote 0 až 10 °C pridá 55,5 g /0,6 mól/ epichlórhydrínu a zmes sa nechá miešať pri uvedenej teplote 2 h. K reakčnej zmesi sa potom pridá za chladenia 150 ml 20% kyseliny sírovej a po dôkladnom premiešaní sa nitrobenzénová vrstva oddelí a znovu sa extrahuje 20% kyselinou sírovou, kyselinové extrakty sa spoja, premyjú toluénom a neutralizujú sa vodným roztokom čpavku na pH 7 až 7,5.

Vylúčený produkt sa extrahuje dichlórmetánom a získaný extrakt sa zahustí. Zbytok sa rozpustí v etylacetáte a kryštalizáciou sa získa prvý kryštál. Zahustením matečného lúhu a kryštalizáciou sa získa druhý kryštál, ktorý sa spojí s prvým. Spojené kryštály sa vysušia, pričom sa získa 14,0 g 1-/3-chlór-2-hydroxypropyl/-2-metyl-5-nitroimidazol, to je 21 % s teplotou topenia 84 až 86 °C.

P r í k l a d 4

K suspenzii 12,7 g /0,1 mól/ 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu v 100 ml bezvodého nitrobenzénu sa pri teplote 15 °C pridá 13,6 g /0,1 mól/ bezvodého chloridu zinočnatého a po 0,5 h pri teplote 7 až 10 °C sa prikvapká 13,9 g /0,15 mól/ epichlórhydrínu. Pri tejto teplote sa reakčná zmes mieša 4 h a potom sa vyleje do 20% kyseliny sírovej. Po oddelení nitrobenzénu sa tento extrahuje ešte raz 20% kyselinou sírovou.

Kyselinové vrstvy sa spoja, premyjú toluénom a neutralizujú sa 10 N roztokom NaOH na pH 7,5. Neutrálna zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Dichlórmetán sa vakuovo oddestiluje, k destilátnemu zvyšku sa pridá rovnaké hmotnostné množstvo etylacetátu a nechá sa kryštalizovať. Vypadnutý kryštál sa odsaje a vysuší. Získa sa 4,5 g, to je 20 % 1-/3-chlór-2-hydroxypropyl/-2-metyl-5-nitroimidazolu s teplotou topenia 84 až 87 °C.

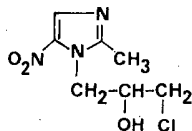
P r í k l a d 5

Reakcia sa uskutoční ako v príklade 1 s odlišnou izoláciou. Po 1 h miešani sa reakčná zmes vyleje do ľadovej vody a mieša sa ešte 10 min, potom sa vypadnutý kryštál odsaje a premyje toluénom. Je to nezreagovaný 2-metyl-4/5/-nitroimidazol 70 až 80 % a anorganické soli. Nitrobenzénová vrstva sa oddelí a extrahuje 2 razy HCl : ľad = 1 : 1. Extrakty sa spoja a premyjú 2 razy toluénom. Ku kyselinovému extraktu sa pridá chloroform a neutralizuje sa vodným čpavkom pri teplote do 20 °C na pH 7,5. Chloroformová vrstva sa potom oddelí a vodný roztok sa extrahuje ešte raz chloroformom.

Chloroform sa vysuší a za vakua zahustí do sucha. K zbytku sa pridá rovnaké hmotnostné množstvo etylacetátu a za miešania a chladenia vykryštalizuje 1-/3-chlór-2-hydroxypropyl/-2-metyl-5-nitroimidazol, ktorý sa odsaje a vysuší. Získa sa tak 13,4 g, to je 64,2 % produktu s teplotou topenia 86 až 89 °C.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Spôsob prípravy 1-/3-chlór-2-hydroxypropyl/-2-metyl-5-nitroimidazolu vzorca I



/I/

reakciou 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu s epichlórhydrínom vyznačujúci sa tým, že sa reakcia uskutočňuje v bezvodom nitrobenzéne v prítomnosti Lewisovej kyseliny pri teplote -10 až +70 °C počas 0,1 až 10 hodín za použitia 0,1 až 3 mólov Lewisovej kyseliny 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 Lewisova kyselina použije bezvodý chlorid hlinitý.

3. Spôsob podľa bodov 1 a 2 vyznačujúci sa tým, že sa na 1 mól 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu použije 0,9 až 1 mól Lewisovej kyseliny.

4. Spôsob podľa bodov 1, 2 a 3 vyznačujúci sa tým, že sa na 1 mól 2-metyl-4/5/-nitroimidazolu použijú 1 až 3 móly epichlórhydrínu.

5. Spôsob podľa bodu 1, 2, 3 a 4 vyznačujúci sa tým, že sa reakcia uskutočňuje pri teplote 0 až 20 °C.