

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 120035

Int. Cl. C 07 d 49/36 Kl. 12p-9

Patentsøknad nr. 2461/69 Inngitt 13.VI 1969

Løpedag 9.VI 1967

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 17.VIII 1970

Prioritet begjært fra: 10.VI-66 USA,
nr. 556.585

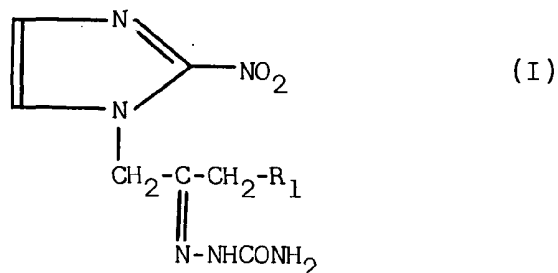
F.Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: Alden Gamaliel Beaman, 326 Mountain Avenue,
North Caldwell, N.J., USA, Robert Duschinsky,
5 Cours des Longs-Près, Boulogne, Frankrike og
William Paul Tautz, 238 East 84th Street,
New York, N.Y., USA.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk
aktive imidazolderivater.

Oppfinnelsen vedrører fremstillingen av nye, terapeutisk
aktive imidazolderivater med den generelle formel

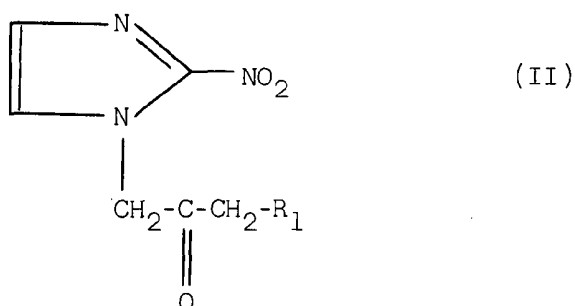


120035

2

hvor R_1 betyr hydrogen, lavere alkoksy eller halogen-lavere-alkoksy.

Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at man omsetter et keton med den generelle formel



hvor R_1 har foran angitte betydning, med semikarbazid eller et salt av semikarbazid.

Denne omsetning til semikarbazonene med formel I finner hensiktsmessig sted i nærvær av et alkaliacetat, f.eks. natriumacetat-trihydrat, i et inert organisk oppløsningsmiddel, som en lavere alkanol, f.eks. metanol eller etanol, ved øket temperatur, f.eks. ved en temperatur mellom værelse-temperatur og kokepunktet av reaksjonsblandingen.

Forbindelsene med formel I og deres farmakologisk aksepterbare syreaddisjonssalter kan anvendes som antimikrobielle midler, spesielt mot bakterier, sopp, patogen gjær og protozoer, f.eks. mot *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas foetus*, *Histomonas meleagridis*, *Endamoeba histolytica*, Trypanosomer, f.eks. *T. cruzi*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*. Forbindelser med formel I kan på tilsvarende måte finne anvendelse som Germicider, Trichomonacider, Histomonacider, Trypanocider eller som midler til bekjempelse av gjærinfeksjoner.

For behandlingen av infeksjonssykdommer, som Trichomoniasis, Trypanosomiasis eller Histomoniasis kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes oralt, parenteralt eller topisk. De

kan overføres til de vanlige farmasøytiske anvendelsesformer, f.eks. ved blanding med organiske eller uorganiske bærematerialer, som vann, gelatin, laktose, stivelse, magnesiumstearat, vegetabiliske oljer, gummi arabicum, polyalkylenglykoler, vaselin. De farmasøytiske preparatene kan foreligge i form av tabletter, dragéer, suppositorier, kapsler, salver eller i flytende form, f.eks. som oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. De kan også enda inneholde hjelpestoffer, som konserverings-, stabiliserings-, fuktnings- eller emulgermiddel eller også salter til forandring av det osmotiske trykk. De kan også enda inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer. For den orale anvendelse kommer f.eks. en dosering på ca. 10 til ca. 100 mg/kg kroppsvekt alt etter arten og individuelle forhold, på tale.

Syreaddisjonssalter kan oppnås ved omsetning med uorganiske syrer, som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, eller med organiske syrer, som oksalsyre, eddiksyre, melkesyre, vinsyre.

I de etterfølgende eksempler er temperaturene angitt i Celsius-grader.

E K S E M P E L 1

9,05 g 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-2-propanon oppløses i 90 ml varm etanol og oppløsningen tilsettes 90 ml destillert vann. Så tilsetter man under røring 9,05 g semikarbazid-hydroklorid og så 13,6 g natriumacetat-trihydrat og rører inntil alt er oppløst. Derpå oppvarmes oppløsningen. Ved 45° danner krystaller seg. Blandingen holdes 15 minutter under røring nær ved kokning og avkjøles så. Nålene som danner seg samles, vaskes [med H₂O/etanol (1:1)] og tørkes, smeltepunkt 222 - 223° (spaltning). Etter omkrystallisasjon fra kokende etanol smelter det således erholdte 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-2-propanon-semikarbazon ved 224 - 225° (spaltning). $\lambda_{\text{etanol max}}$ 310 mμ; $\epsilon = 4500$.

120035

4

E K S E M P E L 2

Til en oppløsning av 0,40 g 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-metoksy-2-propanon i 5 ml etanol tilsetter man 5 ml vann. Så tilsetter man 0,40 g semikarbazid-hydroklorid og så 0,60 g natriumacetat-trihydrat og rører inntil alt er oppløst. Oppløsningen oppvarmes 15 minutter nesten inntil kokning (det danner seg derved ingen faste stoffer) og avkjøles så. Den faste substans som danner seg filtreres og vaskes med 3 ml og så med 2 ml etanol/H₂O (1:1), så tørkes den. Smeltepunkt 181 - 183° (spaltning). Etter omkrystallisasjon fra kokende etanol (35 ml) oppnår man 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-metoksy-2-propanon-semikarbazon med smeltepunkt 186 - 187° (spaltning). $\lambda_{\max}^{\text{etanol}}$ 314 mμ; ε = 7000.

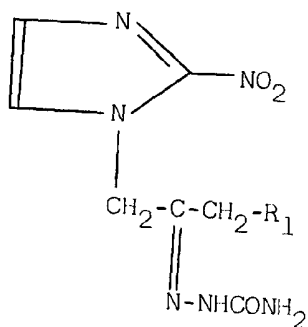
E K S E M P E L 3

Til en oppløsning av 0,90 g 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-(2-kloretoksy)-2-propanon i 10 ml etanol tilsetter man 10 ml vann. Så tilsetter man 0,90 g semikarbazid-hydroklorid og 1,35 g natriumacetat-trihydrat og rører inntil alt er oppløst. Etter opparbeidelsen oppnår man 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-(2-kloretoksy)-2-propanon-semikarbazon i form av farveløse fine nåler med smeltepunkt 156,5 - 157°. $\lambda_{\max}^{\text{etanol}}$ 316 mμ; ε = 7000

P a t e n t k r a v

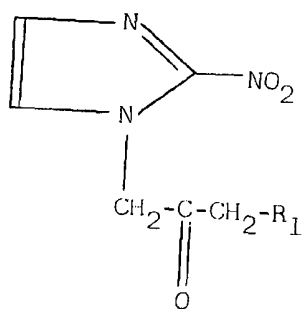
Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive imidazolderivater med den generelle formel

120035



(I)

hvor R_1 betyr hydrogen, lavere alkoksy eller halogen-
lavere-alkoksy,
karakterisert ved at man omsetter et keton
med den generelle formel



(II)

hvor R_1 har foran angitte betydning,
med semikarbazid eller et salt av semikarbazid.

Anførte publikasjoner: -