

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 117030

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

Patentsøknad nr. 163.557 Inngitt 20.VI 1966

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 23.VI 1969

Prioritet begjært fra: 21.VI-65 Sveits,
nr. 8617/65

C.R.C. Compagnia di Ricerca Chimica S.A.,
6830 Chiasso, Sveits.

Oppfinner: Elvezio Römer, Corso San Gottardo 90,
6830 Chiasso, Sveits.

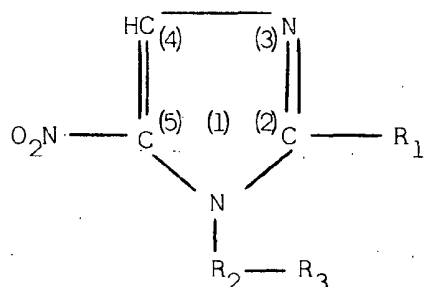
Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av 5-nitroimidazolderivater.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av
5-nitroimidazolderivater med den generelle formel

117030

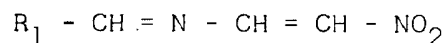
2



I

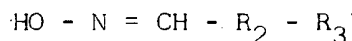
hvor R_1 betegner et lavere alkylradikal,
 R_2 metylen- eller etylenradikalet og
 R_3 en hydroksyl-, en amino-, en karboksyl-, en
 ester- eller en nitrilgruppe.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen karakteriseres ved at man
 kondenserer en forbindelse med formelen



II

med en forbindelse med den generelle formel



III

hvor R_1 , R_2 og R_3 har den foran angitte betydning,
 i et indifferent oppløsningsmiddel i nærvær av et vannavspalt-
 ende middel.

Etter de hittil kjente fremgangsmåter ble 5-nitroimidazolderi-
 vater, som er substituert i 1-stilling, utvunnet på den måte at
 man lot på 2-substituerte-5-nitroimidazolderivater halogenalko-
 holer, halogensyrer, halogennitriler, halogenaminer eller
 halogenestre innvirke. Videre er disse forbindelser blitt frem-
 stilt ved reduksjon, forsåpning, halogenering o.l. av de funk-
 sjonelle grupper som befinner seg i alkylkjeden i 1-stilling i
 imidazolringen.

Utbyttet etter alle disse metoder lot meget tilbake å ønske.

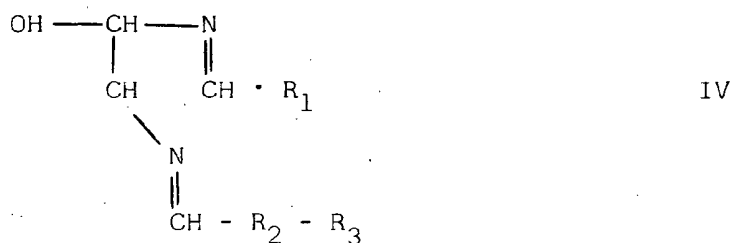
Det danner seg samtidig ved siden av 5-nitroderivatene også 4-nitroderivater, hvilket nedsetter utbyttet på 5-nitroforbindelser sterkt.

Man kan riktignok nedsette dannelsen av ikke ønskede 4-nitroderivater når ingen basiske og bare sure katalysatorer anvendes.

Etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er muligheten for dannelsen av 4-nitroderivater utelukket, fordi imidazol-ring-slutningen først skjer da når alle ønskede substituenten allerede er innført i utgangsmaterialene.

Utgangsforbindelsene med formelen II utvinnes fra nitroeten og et substituert aldoksim ved vannavspaltning, og de etter formelen III ved omsetning mellom hydroksylamin og aldehydalkoholer.

Ved kondensasjon av forbindelsen med formelen II med de etter formelen III resulterer ved vannavgang en forbindelse med formelen.



hvor substituentene R_1 , R_2 og R_3 har den foran angitte betydning.

Ringslutningen resulterer i de 1,2-substituerte 5-nitroimidazoler ifølge oppfinnelsen.

Såvel kondensasjonen som også ringslutningsreaksjonen utføres i et inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i dioksan.

Noen 1,2-substituerte 5-nitroimidazoler oppviser en utpreget

117030

4

antimikrobiell virkning, særlig 1-(2-hydroksyetyl)-2-metyl-5-nitroimidazolen.

EKSEMPEL:

20 g N-etyliden-2-nitrovinylamin($\text{CH}_3\text{-CH=N-CH=CHNO}_2$) suspenderes i 500 ml tørr dioksan. Suspensjonen oppvarmes til 50°C og røres om ved denne temperatur så lenge inntil alt går i oppløsning. Man lar avkjøle til 10°C og tilsetter derpå 20 g acetylglyoksalmonoksim ($\text{OH-N=CH-CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_3$).

Den oppståtte blanding kokes i 20 timer ved 90°C under tilbake-löp. Dioksan som oppløsningsmiddel avdampes i vakuum ved 15 m/m Hg, resten ansyres med oksalsyre og får henstå i 10 timer ved -10°C .

Man får 4 g N-etyliden-N'2'-acetoksyetyliden-(1-hydroksy-2-nitroetylendiamin ($\text{CH}_3\text{-COO-CH}_2\text{-CH=N-CH-CH=N-CH-CH}_3$)).

NO_2OH

Omkrystallisert fra etylacetat oppviser produktet et smeltepunkt fra $128 - 138^\circ\text{C}$.

4 g av det resulterende produkt oppløses i 300 ml dioksan, avkjøles inntil -10°C og tilsettes derpå langsomt i små porsjoner 10 g fosforpentoksyd. Temperaturen stiger hurtig og man må sørge for at den ikke overstiger -5°C . Ved denne temperatur lar man henstå i 10 timer.

Etter utløpet av denne periode nøytraliseres reaksjonsblandingen med 10 % natronlut, oppvarmes inntil 90°C og får henstå i denne temperatur ytterligere 10 timer.

Man konsentrerer reaksjonsblandingen i vakuum ved 5 m/m Hg, suspenderer resten i 400 ml vann, og innstiller en pH for blandingen på en verdi på 9 - 10.

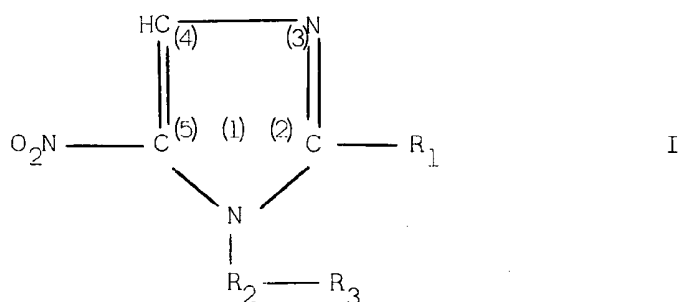
Produktet trekkes ut av blandingen med etylacetat, etylacetat

avdestilleres til tørrhet og resten omkrystalliseres fra 50 ml etylacetat.

Det oppnås et utbytte på 1,9 g 1-(2-hydroksyetyl)-2-metyl-5-nitroimidazol. Smeltepunkt 157 - 159°C.

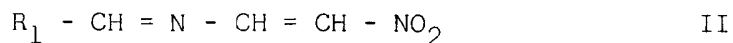
P a t e n t k r a v

Frømgangsmåte til fremstilling av 5-nitroimidazolderivater med den generelle formel



hvor R_1 betegner et lavere alkylradikal,
 R_2 metylen- eller etylenradikalet og
 R_3 en hydroksyl-, en amino-, en karboksyl-, en
 ester- eller en nitrilgruppe,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man kondenserer en for-
 bindelse med formelen



med en forbindelse med den generelle formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 har den foran angitte betydning,
 i et indifferent oppløsningsmiddel i nærvær av et vannavspalt-
 ende middel.

Anførte publikasjoner: -