

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

62775

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 9

Zgłoszono: 18.VI.1966 (P 115 184)

Pierwszeństwo: 07.VII.1965 Stany Zjed-
noczone
Ameryki

MKP C 07 d, 49/36

Opublikowano: 15.IX.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: John Alan Carlsen, Dale Richard Hoff, Cla-
rence Stanley Rooney

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych karbaminianów i tiokarbaminianów 5-nitro-2-imidazoliłoaalkilu podstawionych w pozycji 1

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych karbaminianów i tiokarbaminianów 5-nitro-2-imidazoliłoaalkilu podstawionych w pozycji 1, o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, rodnik aryłowy o 6—10 atomach węgla, rodnik aralkilowy o 7—9 atomach węgla, grupę alkanilo-
wą o 2—5 atomach węgla, grupę aroilo-
wą o 7 atomach węgla, grupę alkilosulfonyłową o 1—5 atomach węgla, grupę arylosulfonyłową o 6—10 atomach węgla lub grupę alkoksyal-
kilową o 1—5 atomach węgla w części alkoksylowej i w rodniku al-
kilowym, R² oznacza atom wodoru lub rodnik me-
tylowy, R³ oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub grupę acyloksyal-
kilową o 2—5 atomach węgla w rodniku alkilowym, której grupa acylok-
syłowa pochodzi od kwasu alkanowego o 2—5 ato-
mach węgla, od kwasu benzoowego, od kwasu al-
kilosulfonowego o 2—5 atomach węgla w rodniku al-
kilowym, od kwasu fenylosulfonowego lub mety-
lofenylosulfonowego, a każdy z symboli A i M oznacza atom tlenu lub siarki.

W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania addycyjnych soli związków o ogólnym wzorze 1 z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi dopuszczalnymi w lecznictwie, np. z kwasem solnym, bromowodorowym, fosforowym, azotowym, siarkowym, cytrynowym, winowym, adypinowym, metanosulfonowym, p-toluenosulfono-
wym itp.

2

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole addycyj-
ne z kwasami są stosowane jako składniki czynne środków do zwalczania schorzeń wywołanych przez pasożyty, np. zakażeń rzesistkiem i jelitowych za-
każeń wątroby oraz jako produkty pośrednie do wytwarzania innych cennych związków.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane zna-
czenie, wytwarza się w ten sposób, że pochodną ni-
troimidazolu o ogólnym wzorze 2, w którym A, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjanianem o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ i M mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w temperaturze 20—120°C, stosując składniki reakcji korzystnie w ilościach równomolowych lub niewielki nadmiar izocyjanianu lub izo-
tiocyjanianu o wzorze ogólnym 3. Jako rozpuszczal-
nik stosuje się węglowodór aromatyczny, taki jak benzen lub toluen, albo chlorowcowany węglowo-
dór alifatyczny, taki jak dwuchloroetan lub czterochloroetan. Korzystnie jest stosować dodatek ma-
łej ilości zasady, np. trzeciorzędowej aminy, takiej jak pirydyna lub trójetyloamina, albo silniejszej za-
sady, takiej jak alkoholany metali alkalicznych.

Sposób ten jest szczególnie korzystny do wytwa-
rzania związków o wzorze 1, w którym R¹ ma wy-
żej podane znaczenie, lecz nie oznacza atomu wo-
doru, a pozostałe symbole mają wyżej podane zna-
czenie. Przykładami takich związków są: benzoilo-

karbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu, acetylokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu, etylokarbaminian 1-(2-acetoksyetylo)-5-nitro-2-imidazolilometylu, metylokarbaminian 1-(1-etylo)-5-nitro-2-imidazolilometylu, 4-morfolinokarbaminian 1-propylo-5-nitro-2-imidazolilometylu, metyloliotiolokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu i fenylotiolokarbaminian 1-(2-acetoksypropylo)-5-nitro-2-imidazolilu.

Sposób według wynalazku może też być stosowany do wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, M oznacza atom tlenu, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie. W takim przypadku pochodną kwasu cyjanowego o wzorze 3 wytwarza się korzystnie w środowisku reakcji z odpowiedniego cyjanianu metalu alkalicznego przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej kwasu octowego lub trójfluorooctowego. Sposób ten nie nadaje się jednak do wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a M oznacza atom siarki.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają działanie przeciwpierwotniakowe i są szczególnie skuteczne przeciw organizmom wywołującym zakażenie rzęsistkiem i jelitowe zakażenie wątroby, a niektóre z nich są skuteczne ponadto przy leczeniu pełzakowicy, śpiączki afrykańskiej i zakażenia opłucnej. Oczywiście związki te różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności wobec różnych organizmów chorobotwórczych.

Zakażenie rzęsistkiem jest schorzeniem wywołanym przez pasożyty z rodziny Trichomonas. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są skuteczne przeciw szczególnie uciążliwej postaci tego schorzenia, powodowanej zakażeniem przez Trichomonas vaginalis. W leczeniu tej choroby związki o wzorze 1 można podawać doustnie lub miejscowo. Do podawania doustnego stosuje się zwykle środki w postaci tabletek lub kapsułek zawierających 50—500 mg czynnego składnika. Tabletki te i kapsułki wytwarza się znanymi sposobami, stosując znane składniki rozcieńczające, granulujące, obciążające oraz ewentualnie składniki zwiększające poślizg.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku korzystnie jest stosować w jednorazowych dawkach dziennych 25—1000 mg albo w większej liczbie dawek odpowiednio mniejszych. Tabletki i kapsułki można ewentualnie powlekać w znany sposób cukrem lub powłoką odporną na działanie soku żołądkowego.

Środki do zwalczania zakażeń rzęsistkiem, zawierające jako składnik czynny związek o wzorze 1, również stosuje się w postaci kapsułek, stosując składniki wypełniające takie jak laktoza, skrobia, kaolin. Środki te można też stosować w postaci kremów lub maści, zawierających około 5—10% wagowych związku o wzorze 1.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są również skuteczne przy zwalczaniu zakażeń wątroby wywołanych przez pasożyty pierwotniakowe Histomonas meleagridis, a występujących przeważnie u indyków. W celu zwalczania tego schorzenia związki o wzorze 1 podaje się indykom,

zmieszane z karmą i wodą do picia. Aczkolwiek optymalna wielkość dozy zależy od tego, jaki związek stosuje się oraz od stopnia zakażenia, dobre działanie osiąga się już przy zawartości około 0,003—0,1% wagowych karbaminianu w karmie.

Jeżeli lek podaje się z wodą do picia, wówczas należy stosować nieco wyższe dawki, zwłaszcza dla celów terapeutycznych. Na przykład dla uzyskania dobrych wyników należy dodawać do wody do około 0,2% wagowych karbaminianu. Związki wymienione powyżej jako skuteczne przy zwalczaniu zakażenia rzęsistkiem są również skuteczne w zwalczaniu jelitowego zakażenia wątroby. Opisane tu karbaminiany imidazoliloalkilu mogą być stosowane również w przypadku śpiączki afrykańskiej i pełzakowicy. Ponadto niektóre spośród nich, a zwłaszcza karbaminian 1-/1-metylo-5-nitro-2-imidazolilo/-etylu są skuteczne w zwalczaniu organizmów powodujących zakażenie opłucnej.

Niektóre podstawione imidazole, stosowane jako związki pośrednie przy wytwarzaniu karbaminianów imidazoliloalkilu mają również właściwości pasożytoobójcze. Szczególnie cenne pod tym względem są 1-alkilo-2-tiocyjanoalkilo-5-nitroimidazole o niższym rodniku alkilowym w pozycji 1, zwłaszcza 1-metylo-2-tiocyjanometylo-5-nitroimidazol. Związki te można stosować do zwalczania zakażeń rzęsistkiem w taki sam sposób i w takich samych dawkach jak karbaminiany imidazoliloalkilu.

Sposób według wynalazku jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Acetylokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu. Do roztworu 5,91 g acetamidu w 300 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się 15,9 g chlorku oksalilu i roztwór ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Do otrzymanego roztworu izocyjanianu acetylu dodaje się 5,9 g 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu i około 0,5 ml pirydyny i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 80 minut. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, która po pewnym czasie krystalizuje. Kryształy te miesza się z 50 ml benzenu, odsącza i przemywa mieszaniną złożoną z 50 ml benzenu i 85 ml eteru. Otrzymuje się 4,17 g surowego acetylokarbaminianu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 108—132°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzen-heksan uzyskuje się zasadniczo czysty produkt o temperaturze topnienia 132—135°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się benzoilokarbaminian 1-etylo-5-nitro-2-imidazolilometylu, przy czym izocyjanian benzoilu wytwarza się stosując zamiast acetamidu amid kwasu benzoowego i poddaje reakcji z 1-etylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolem. Jeżeli zaś jako produkt wyjściowy zastosuje się 1-metylo-2-merkaptometylo-5-nitroimidazol, wówczas otrzymuje się benzoiloliotiolokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu.

Przykład II. p-toluenosulfonylokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu. Do 200 ml benzenu zawierającego 0,5 ml pirydyny dodaje się mieszaninę 2,74 g 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-ni-

troimidazolu i 3,84 g izocyjanianu p-toluenosulfonylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie ochładza do temperatury około 10–15°C. Wykryształizowany p-toluenosulfonylokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu odsącza się, uzyskując 6,8 g produktu o temperaturze topnienia 163–168°C. Po przekryształizowaniu z gorącego toluenu uzyskuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 159–172°C (z rozkładem). Jeżeli zamiast izocyjanianu p-toluenosulfonylowego użyje się izocyjanianu metanosulfonylu, wówczas otrzymuje się metanosulfonylokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu.

Przykład III. A. Metylotionokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu. Do 20 ml benzenu zawierającego 0,54 ml trójetiloaminy dodaje się 0,5 g 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu oraz 0,28 g izotiocyjanianu metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 23 godzin, po czym zateża pod zmniejszonym ciśnieniem prawie do sucha i odsącza stały składnik. Jest to metylotionokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 133,5–135°C. Po przekryształizowaniu z wody otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 135,5–136°C.

Benzoilotionokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu otrzymuje się w analogiczny sposób stosując zamiast izotiocyjanianu metylu 0,59 g izotiocyjanianu benzoilu.

B. Metylokarbaminian 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu. Do 200 ml benzenu zawierającego 0,5 ml pirydyny dodaje się 6 g 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazolu i 3,5 ml izocyjanianu metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 5 minut, aż powstanie klarowny roztwór. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i częściowo już krystaliczną pozostałość przekryształizowuje się z 12 ml wody, otrzymując 1,14 g metylokarbaminianu 1-metylo-5-nitro-2-imidazolilometylu o temperaturze topnienia 99–101°C.

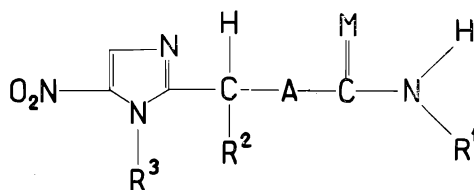
Stosowany w przykładach I–III jako produkt wyjściowy 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol wytwarza się w następujący sposób. 27,9 g 1-metylo-5-nitroimidazolu i 30,1 g paraformaldehydu dodaje się do 154 ml sulfotlenku dwumetylu i otrzymany roztwór ogrzewa wytrząsając w zalutowanej rurze wyłożonej szkłem w temperaturze

110°C w ciągu 24 godzin. Następnie oddestylowuje się sulfotlenek dwumetylu w temperaturze 53–56°C pod ciśnieniem 2 mm Hg i pozostałość ekstrahuje 3 porcjami po 150 ml gorącego benzenu. Połączone wyciągi chłodzi się do temperatury pokojowej i odsącza wydzielony 1-metylo-2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol. Otrzymuje się 23 g produktu o temperaturze topnienia 112–114°C.

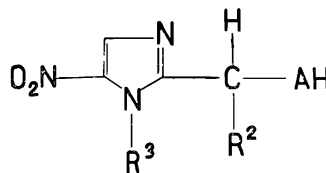
Wymieniony również jako produkt wyjściowy 4-metylo-2-merkaptometylo-5-nitroimidazol wytwarza się w następujący sposób. 1,26 g chlorku 5-(1-metylo-5-nitro-2-imidazolilo)-metylotioureniowego dodaje się w atmosferze azotu do 20 ml wody i 2 ml 2,5 n wodorotlenku sodowego i ogrzewa w temperaturze 55°C w ciągu 15 minut, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej i ekstrahuje 3 porcjami po 10 ml chloroformu. Wyciągi chloroformowe łączy się i odparowuje do sucha, otrzymując 1-metylo-2-merkaptometylo-5-nitroimidazol.

Zastrzeżenie patentowe

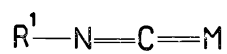
Sposób wytwarzania nowych karbaminianów i tiokarbaminianów 5-nitro-2-imidazoliloalkilu podstawionych w pozycji 1, o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, rodnik arylowy o 6–10 atomach węgla, rodnik aralkilowy o 7–9 atomach węgla, grupę alkanoilową o 2–5 atomach węgla, grupę aroilową o 7 atomach węgla, grupę alkilosulfonylową o 1–5 atomach węgla, grupę arylosulfonylową o 6–10 atomach węgla lub grupę alkoksyalilową o 1–5 atomach węgla w części alkoksylowej i o 1–5 atomach węgla w rodniku alkilowym, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R^3 oznacza rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla lub grupę acyloksyalilową o 2–5 atomach węgla w rodniku alkilowym, której grupa acyloksylowa pochodzi od kwasu alkanowego o 2–5 atomach węgla, od kwasu benzoowego lub od kwasu alkilosulfonowego o 2–5 atomach węgla w rodniku alkilowym albo od kwasu fenylosulfonowego lub metylofenylosulfonowego, a każdy z symboli A i M oznacza atom tlenu lub siarki, **znamienny tym**, że pochodną nitroimidazolu o ogólnym wzorze 2, w którym A, R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjanianem o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 i M mają wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3