

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 60 203

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 07.IV.1967 (P 119 892)

Pierwszeństwo: 12.IV.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 30.VI.1970

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d, 49/36

UKD

Właściciel patentu: F. Hoffmann — La Roche u. Co Aktiengesellschaft,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazolu, który jest nowym związkiem i wykazuje działanie terapeutyczne.

Sposobem według wynalazku 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazol otrzymuje się przez nitrowanie 2-izopropyl-imidazolu i następnie metylowanie otrzymanego 2-izopropyl-4 lub 2-izopropyl-5-nitroimidazolu.

Nitrowanie przeprowadza się korzystnie przez wprowadzenie środka nitrującego, np. mieszaniny kwasu azotowego i siarkowego do 2-izopropyl-imidazolu w temperaturze 0 — 100°C. Można stosować także wyższe lub niższe temperatury.

Metylowanie otrzymanego 2-izopropyl-4-(lub 5)-nitroimidazolu można przeprowadzić znanymi sposobami, np. przez traktowanie siarczanem dwumetylowym w obojętnym rozpuszczalniku w podwyższonej temperaturze.

Otrzymany sposobem według wynalazku nowy związek wykazuje wysoką aktywność przeciwko histomonas meleagridis — czynnikowi chorobotwórczemu wywołującemu chorobę u indyków tak zwaną czarną główkę. Czarna główka lub enterohepatitis indyków jest niebezpieczną chorobą drobiu której czynnik chorobotwórczy znajduje się w jajach pasożyta jelitowego Heterakis gallinae. Nowy związek można podawać razem z paszą dla drobiu lub z wodą pitną, przy czym jego zawartość w paszy lub w wodzie pitnej, może być

2

bardzo niska, np. 0,005% wagowych. Profilaktycznie można stosować jeszcze mniejsze dawki. W celu skutecznego zapobiegania enterohepatitis u drobiu zwłaszcza indyków należy stosować w paszy 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazol w stężeniach 0,001 — 0,050% wagowych.

Korzystnymi dawkami są: 0,0125% wagowych w celu profilaktycznym i 0,02 — 0,05% wagowych w celach leczniczych. Wymieniony związek imidazolu jest również skuteczny przy zwalczaniu infekcji wywołanych przez różne pierwotniaki (np. E. histolitica, Trichomonas vaginalis i Trichomonas foetus).

Nowy związek imidazolu podawany indykom jako domieszka do paszy lub z wodą pitną zawiera oprócz substancji czynnej nośniki lub rozcieńczalniki takie jak na przykład kukurydza, mączka z kielków pszenicznych, laktoza, skrobia z kukurydzy, talk, żelatyna, stearynian magnezu itp. Dodatki mogą zawierać jeszcze inne substancje czynne terapeutycznie. Zawartość 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazolu w domieszkach waha się w granicach 1—90% wagowych.

W poniższym przykładzie temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład: a) 90 g 2-izopropyl-imidazolu (temperatura topnienia 130—135°) wprowadzono przy mieszaniu i chłodzeniu małymi porcjami w temperaturze nie przekraczającej 20° do 200 ml kwasu azotowego (d = 1,4).

Do otrzymanego roztworu wkleplono przy mieszaniu i chłodzeniu w temperaturze 20° stężony kwas siarkowy. Następnie mieszaninę ogrzano do 85°. Wydzielające się gazy nitrowe usunięto za pomocą strumienia azotu. Przez chłodzenie naczynia reakcyjnego utrzymywano temperaturę poniżej 90°. Po zakończeniu wydzielania się gazów podwyższono temperaturę do 120° i roztwór utrzymowano w tej temperaturze przez około 30 minut. Następnie roztwór wleto do 400 g lodu i ustawiono za pomocą amoniaku wartość pH = 5. Pozostawiono mieszaninę w temperaturze 0° na 2 godziny, odsączono wykrystalizowany produkt, przemyto dwukrotnie po 100 ml zimnej wody i suszono w temperaturze 100°.

Tak otrzymany 2-izopropyl-4 (lub 5)-nitroimidazol topi się w temperaturze 182–183°.

b) 31 g 2-izopropyl-4 (lub 5)-nitroimidazolu ogrzewano przez 45 minut pod chłodnicą zwrotną z 70 g dwuoksanu i 28 g siarczanu dwumetylowego, po czym usunięto rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość rozpuszczono w 20 ml wody a otrzymany 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazol wytrącono przez porcjowane wprowadzenie 80 g 25%

roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze 0°.

Z ługów macierzystych uzyskano przez ekstrakcję chlorkiem metylenowym dodatkową niewielką ilość imidazolu. Tak otrzymany 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazol topi się w temperaturze 60°. Produkt ten oczyszcza się następująco: 60 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 3 n wodnym kwasie solnym. Roztwór traktuje się węglem kostnym i przesącza. Przesącz zubożętnia się przez prowadzenie w temperaturze 5° stężonego wodnego roztworu amoniaku przy jednoczesnym mieszaniu. Wytrącony produkt w postaci białych płytek odsącza się, przemywa 50 ml wody z lodem i suszy w temperaturze pokojowej. Temperatura topnienia 60°.

Zastrzeżenie patentowe

20 Sposób wytwarzania 1-metylo-2-izopropyl-5-nitroimidazolu **znamienny tym**, że nitruje się 2-izopropylimidazol i następnie metyluje otrzymany 2-izopropyl-4- lub 2-izopropyl-5-nitroimidazol.