



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195691
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(22) Přihlášeno 24 09 74

(21) [PV 4704-77]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 24 09 73
[13667/73] Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72)
Autor vynálezu

NAGARAJAN KUPPUSWAMY, ARYA VISHWA PRAKASH a
GEORGE THOMAS dr., GOREGAON (Indie)

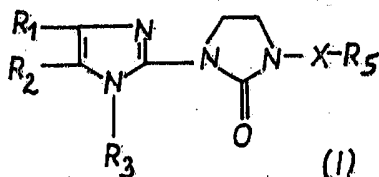
(73)
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů nitroimidazolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů nitroimidazolu obecného vzorce I,



v němž jeden ze zbytků

R₁ a R₂ znamená vodík

a druhý z těchto zbytků nitroskupinu,

R₃ znamená nižší alkylový zbytek s 1 až 2 atomy uhlíku nebo (nižší)alkoxy(nižší)-alkylový zbytek nejvýše se 4 atomy uhlíku,

X znamená karbonylovou skupinu, thio-karbonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

a jestliže X znamená karbonylovou nebo thiokarbonylovou skupinu, pak

R₅ znamená benzylaminoskupinu, piperidinoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, morfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu nebo di-(nižší)alkylaminoskupinu, přičemž nižší alkylová skupina obsahuje vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a jestliže

X znamená sulfonylovou skupinu, pak

2

R₅ znamená fluorfenylovou skupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkylaminoskupinu nebo di-(nižší)alkylaminoskupinu, přičemž nižší alkylová skupina může obsahovat 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich soli.

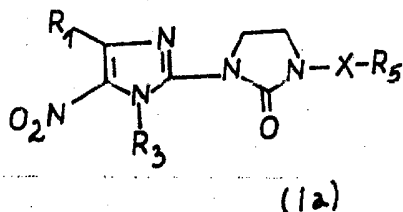
Nižšími alkoxy(nižšími)alkylovými zbytky jsou například takové, které obsahují v nižších alkylových částech vždy až 4 atomy uhlíku, například methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, n-butoxymethyl, 2-(n-butoxy)ethyl, 3-(n-propoxy)propyl nebo zejména 2-methoxyethyl.

Amino(nižší)alkylovým zbytkem je například některý ze shora definovaných nižších alkylových zbytků, který obsahuje aminoskupinu, zejména terc.aminoskupinu. Terciární aminoskupinou je například di-(nižší)alkylaminoskupina, jako dimethylaminoskupina, N-methyl-N-ethylaminoskupina, diethylaminoskupina, di-n-propylaminoskupina nebo di-n-butylaminoskupina.

Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti. Tak mají účinky zejména proti bakteriím, zvláště proti gramnegativním bakteriím, prvokům (Protozoa) a červům, jako jsou bičenky (Trichomonas), krevničky (Schistosoma), a proti měňavkám (Amoeba), jak se dá prokázat pokusy na zvířatech, například na játrech zdravých

křečků, kteří byli uměle infikováni měňavkou úplavičnou (*Entamoeba histolytica*), při aplikaci dávek asi od 10 až do 100 mg/kg perorálně. Nové imidazoly se mohou tudíž používat zejména jako prostředky proti měňavkám (*Amoeba*), krevničkám (*Schistosoma*), bičenkám (*Trichomonas*) a bakteriím. Dále se mohou nové imidazoly používat jako výchozí látky nebo jako mezuprodukty pro výrobu dalších, zejména terapeuticky účinných sloučenin.

Vynález se týká především výroby sloučenin obecného vzorce Ia,

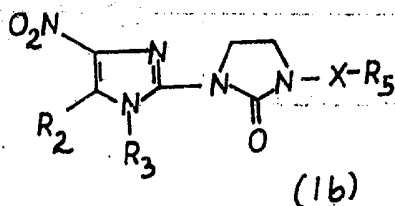


v němž

R₁ znamená vodík,

R₃, X a R₅ mají význam uvedený pod vzorcem I, a jejich soli.

Stejným způsobem se vynález týká také především výroby sloučenin vzorce Ib,



v němž

R₂ znamená vodík,

R₃, X a R₅ mají význam uvedený pod vzorcem I, a jejich soli.

Zejména se vynález týká výroby těchto sloučenin vzorce Ia, v němž R₁ a R₃ mají význam uvedený pod vzorcem Ia, X znamená karbonylovou skupinu a R₅ piperidinovskou skupinu, pyrrolidinovskou skupinu, morfolinovskou skupinu, nižší alkylaminovskou skupinu nebo di(nižší)alkylaminovskou skupinu, přičemž nižší alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a jejich soli. Dále se vynález týká také výroby sloučenin vzorců Ia a Ib, v nichž R₁, popřípadě R₂ a R₃ mají shora uvedené významy, X znamená thio-karbonylovou skupinu a R₅ benzylaminovskou skupinu, nižší alkylaminovskou skupinu nebo di(nižší)alkylaminovskou skupinu, přičemž nižší alkyl obsahuje 1 až 4 atomy, a jejich soli.

Zvláštní význam mají sloučeniny vzorců Ia, Ib, v nichž R₁, popřípadě R₂ má význam uvedený pod vzorcem Ia, popřípadě pod vzorcem Ib, R₃ znamená nižší alkylový zbytek, například methyl nebo ethyl, X thio-karbonylovou nebo karbonylovou skupinu a R₅ morfolinovskou skupinu, piperidinovskou skupinu,

methylaminovskou skupinu, dimethylamino- nebo diethylaminovskou skupinu a jejich soli.

Zcela zvláštní význam mají sloučeniny vzorců Ia, Ib, v nichž X znamená sulfonylovou skupinu, R₁, popřípadě R₂ mají význam uvedený pod vzorcem Ia, popřípadě Ib, R₃ znamená nižší alkylový zbytek, jako například methyl nebo ethyl, nebo methoxyethyl, a R₅ znamená nižší alkylovou skupinu, jako například methyl, pyrrolidinovskou skupinu, piperidinovskou skupinu, nižší alkylaminovskou skupinu nebo di(nižší)alkylaminovskou skupinu, jako například methylamino-, ethylamino-, dimethylamino- nebo diethylaminovskou skupinu a jejich soli.

Z těchto nových imidazolů vzorce I je nutno zvláště uvést:

1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol,

1-N,N-diethylkarbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol,

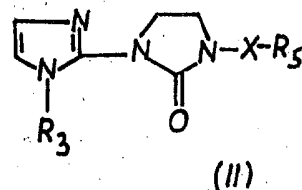
1-N,N-dimethylkarbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol,

1-N-ethylthio-karbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol a

1-N-methylthio-karbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol,

které v játrech zdravých křečků, kteří byli uměle infikováni měňavkou úplavičnou (*Entamoeba histolytica*), způsobují při podání dávek od 10 do 100 mg/kg perorálně zřetelné uvolnění abscesu, jako například 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol způsobuje při podání 45 mg/kg p. o. × 2 (2 dny) 100% snížení a 1-N,N-diethylkarbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol způsobuje při podání 60 mg/kg p. o. × 2 (2 dny) též 100% snížení.

Podle vynálezu se nové imidazoly získávají tak, že se nitruje imidazol obecného vzorce II,



v němž R₃, R₅ a X mají shora uvedený význam.

Nitrace se může provádět způsobem, kte-

rý je znám v chemii imidazolů, například působením kyseliny dusičné, působením kyseliny dusičné a karboxylové kyseliny, jako například kyseliny octové, dále působením kyseliny dusičné a anhydridu karboxylové kyseliny, jako například acetanhydridu, dále působením smíšeného anhydridu kyseliny dusičné a karboxylové kyseliny, jako například kyseliny octové, tepelným, nebo/a kyselým působením adiční soli kyseliny dusičné se sloučeninou vzorce II, působením kysličníku dusičitého, například směsi kysličníku dusičitého a fluoridu boritého, zejména ve vhodném rozpouštědle, například v nitrovaných uhlovodících, jako jsou nitroalkany, například nitromethan, nebo působením kysličníku dusičitého, například v acetonitrilu, nebo působením vhodných N-nitrosloúčenin.

Vhodnými N-nitrosloúčeninami jsou například nitramidy, jako nitrouretany, nitroguanidiny, nitrobiuret a nitromočovina, například ethylendinitromočovina (srov. J. org. Chem. 1952, 1886 — 1894).

Při nitračních reakcích mohou být přítomna kyselá činidla, jako kyselina octová, především minerální kyseliny, především kyselina sírová, výhodně v koncentrované formě.

Kyselé působení adiční soli kyseliny dusičné se sloučeninou vzorce II se provádí výhodně při zvýšené teplotě, účelně při teplotě mezi 40 a 100 °C; například při 60 až 80 °C. Žadáný produkt lze izolovat o sobě známými metodami, například vylitím reakční směsi na led nebo do ledové vody.

V získaných sloučeninách, v nichž X znamená thiokarboxylovou skupinu, lze skupinu X přeměnit obvyklým způsobem na karboxylovou skupinu, zejména o sobě známými metodami hydrolýzy, například působením alkalického prostředí, jako hydroxidu alkalického kovu, na získané thioxosloúčeniny, v přítomnosti oxidačního činidla, jako peroxidu vodíku. Přeměna se může provádět také v přítomnosti silné kyseliny, například minerální kyseliny, jako například v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové ve vhodném rozpouštědle.

Sloučeniny vzorce I, které obsahují nitroskupinu ve významu symbolu R₂, se mohou přesmyknout na příslušné 4-nitroimidazoly, tj. na takové sloučeniny vzorce I, které obsahují nitroskupinu ve významu symbolu R₁. Takovýto přesmyk se provádí například působením jodidu alkalického kovu, používaného například v nadbytku, zejména jodidu draselného, v přítomnosti inertního rozpouštědla, výhodně rozpouštědla s polárními funkčními skupinami, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, acetonitril nebo hexamethyltriamid kyseliny fosforečné.

Přesmyk sloučenin vzorce I s nitroskupinou ve významu symbolu R₂ na sloučeniny s nitroskupinou ve významu symbolu R₁ se může rovněž provádět působením jodidu,

kteřý odpovídá zbytku R₃, tj. R₃'J, v němž R₃' znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, jako například působením methylijodidu na sloučeniny vzorce I, které obsahují jako zbytek R₃ methylovou skupinu. Při tomto přesmyku se kvarternizuje nesubstituovaný atom dusíku imidazolového kruhu. Potom se kvarterní sůl pyrolyzuje. Tento přesmyk se provádí rovněž například v přítomnosti inertního rozpouštědla, výhodně některého z popsaných shora.

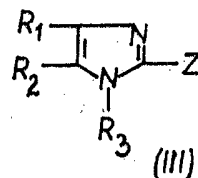
Následující přeměny se mohou provádět jednotlivě nebo v kombinaci a v libovolném pořadí. Při jednotlivých operacích je nutno dbát na to, aby nebyly atakovány jiné funkční skupiny.

Vynález se týká také těch alternativ provedení postupu, při nichž se vychází látka používá ve formě soli, nebo/a racemátu, nebo/a optických antipodů.

Uvedené reakce se provádějí obvyklým způsobem v přítomnosti nebo v nepřítomnosti ředidel, kondenzačních činidel, nebo/a katalytických činidel, při teplotě místnosti nebo při teplotě nižší nebo vyšší, než je teplota místnosti, popřípadě v uzavřené nádobě. Pokud je to účelné, pracuje se ve větším zředění (zředovací princip).

Výchozí látky vzorce II jsou známé nebo se mohou, pokud jsou nové, získávat o sobě známými metodami.

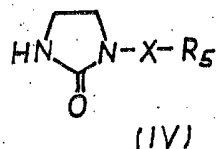
Výchozí látky vzorce II se mohou vyrábět tím, že se na imidazol vzorce III,



v němž

R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam a

Z znamená alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkyl obsahuje 1 až 2 atomy uhlíku, působí sloučeninou vzorce IV,



v němž R₄, R₅ a X mají shora uvedený význam.

Nitroimidazoly zde popisované, které se používají jako meziprodukty nebo jako výchozí látky, mají cenné farmakologické vlastnosti.

Tak vykazují zejména účinky proti bakteriím, zejména proti gramnegativním bakteriím, prvokům, (Protozoa), červům, jako jsou trichomonady, schistosomy, kokcidie a především proti amébám, jak se dá prokázat pokusy na zvířatech, například na játrech zdravých křečků, kteří byli uměle in-

fikování měňavkou úplavíčnou (*Entamoeba histolytica*), při aplikaci dávek asi od 10 asi do 100 mg/kg perorálně. Nové imidazoly se mohou používat tudíž zejména jako prostředky proti amébám, schistosomám, trichomonádám a bakteriím.

Podle reakčních podmínek a podle výchozích látek se reakční produkty získají ve volné formě nebo ve formě adičních solí s kyselinami. Tak se mohou získat například zásadité, neutrální nebo smíšené soli, popřípadě také jejich hemihydráty, monohydráty, seskvihydráty nebo polyhydráty. Adiční soli nových sloučenin s kyselinami se mohou převádět o sobě známým způsobem na volnou sloučeninu, například působením zásaditých činidel, jako alkálií nebo iontoměníčů. Na druhé straně se mohou tvořit ze získanýchází soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Pro přípravu adičních solí s kyselinami se používá zejména takových kyselin, které jsou vhodné pro tvorbu terapeuticky použitelných solí. Jako takové kyseliny lze například uvést: kyseliny halogenovodíkové, sírové, fosforečné, kyselinu dusičnou, chloristou, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické, karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová nebo pyrohroznová; kyselina fenyloctová, benzoová, p-aminobenzoová, anthranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová; kyseliny halogenbenzensulfonové, kyselina toluensulfonová, naftalensulfonová nebo sulfanilová; methionin, tryptofan, lysin nebo arginin.

Tyto nebo další soli nových sloučenin, jako jsou například pikráty, mohou sloužit také k čištění získaných volnýchází tím, že se volné báze převedou na soli, ty se oddělí a z těchto solí se znovu uvolní báze. V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí se v části předcházející i v části následující rozumí pod volnými sloučeninami podle smyslu a účelu popřípadě také příslušné soli, jakož i kvartérní soli, které lze vyrobit kvarternizací získaných sloučenin vzorce I.

Podle počtu asymetrických atomů uhlíku a podle zvolených výchozích látek a pracovních postupů se mohou nové sloučeniny vyskytovat ve formě směsí racemátů, ve formě racemátů nebo ve formě optických antipodů.

Směsí racemátů se mohou na základě fyzikálněchemických rozdílů jednotlivých složek rozdělit známým způsobem na čisté racemáty, například chromatografií, nebo/a frakční krystalizací.

Čisté racemáty se dají známými metodami, například překrystalováním z opticky

aktivního rozpouštědla, pomocí mikroorganismů nebo reakcí s opticky aktivní kyselinou, která tvoří s racemickou sloučeninou soli, a rozdělením takto získaných solí, například na základě jejich rozdílných rozpustností, rozložit na diastereomery, ze kterých se mohou uvolnit antipody působením vhodných činidel. Zvláště upotřebitelnými opticky aktivními kyselinami jsou například D- a L-formy kyseliny vinné, di-o-toluylovinné, jablečné, mandlové, kafsulfonové nebo chinové. Výhodně se izoluje účinnější z obou antipodů.

Podle vynálezu lze však také získat reakční produkty ve formě čistých racemátů, popřípadě optických antipodů tím, že se použijí výchozí látky, které obsahují jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku ve formě čistých racemátů, popřípadě ve formě optického antipodu.

V souhlase se svými antimikrobiálními vlastnostmi mohou sloužit sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami a kvartérní soli k ochraně hydrofobních nebo dalších organických látek s vysokou molekulární hmotností, které podléhají rozkladu působením bakterií nebo jiných mikrobů, přičemž se tyto látky se sloučeninami podle vynálezu uvádění ve vzájemný styk nebo se jimi impregnují nebo se jimi jinak ošetřují. Sloučeniny podle vynálezu se používají také jako přísady, které podporují růst zvířat, a které se přidávají ke krmivu pro zvířata v poměru od 5 do 500 ppm.

Odpovídající terapeutická kompozice se skládá z antimikrobiálně účinného podílu sloučenin vzorce I (viz shora) nebo některé adiční soli s kyselinou nebo kvartérní soli a z některého farmakologicky použitelného pevného nosiče nebo z kapalných ředidel.

Pharmaceutické přípravky obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I (viz shora) jako účinnou látku spolu s obvyklým farmaceutickým nosičem. Druh nosné látky se řídí hlavně oblastí aplikace. K vnějšímu použití, například k desinfekci zdravé pokožky, stejně jako desinfekci dutiny ústní a k léčbě dermatóz a afekcí sliznice, způsobených bakteriemi, přicházejí v úvahu zejména masti, pudry, tinktury. Základové hmoty pro přípravu mastí mohou být bezvodé, například ze směsí tuku z ovčích vlny a vaseliny, nebo může jít také o vodné emulze, ve kterých je účinná látka suspendována. Jako nosné látky pro pudry se hodí například škroby, jako rýžový škrob, jejich specifická hmotnost se může popřípadě snížit, například přidávkem vysoce disperzní kyseliny křemičité, nebo se může naopak zvýšit přidávkem mastku. Tinktury obsahují alespoň jednu účinnou látku ve vodném, zejména v 45 až 75% ethanolu, ke kterému je přidáno popřípadě 10 až 20 % glycerinu. Zejména k desinfekci zdravé pokožky přicházejí v úvahu roztoky, které se přípravu

ji pomocí polyethylenglykolu a dalších obvyklých pomocných rozpouštědel, jakož i popřípadě emulgátorů. Obsah účinné látky ve farmaceutických přípravcích k vnější aplikaci činí výhodně mezi 0,1 a 5 %.

K desinfekci dutiny ústní a hrtanu se hodí jednak kloktací vody, popřípadě koncentráty pro jejich přípravu, zejména alkoholické roztoky s 1 až 5 % účinné látky, ke kterým se může přidávat glycerin, nebo/a aromatické látky, a jednak pastilky, tj. pevné dávkovací formy výhodně s relativně vysokým obsahem cukru nebo podobných látek a s relativně nízkým obsahem účinných látek, například 0,2 až 20 %, jakož i s dalšími přísadami, jako jsou pojidla a aromatické látky.

K desinfekci střev a k orálnímu ošetření infekcí močových cest přicházejí v úvahu zejména pevné dávkovací formy, jako jsou tablety, dražé a kapsle, které obsahují výhodně mezi 10 a 90 % účinné látky obecného vzorce I (viz shora), tak aby umožňovaly aplikaci denních dávek mezi 0,1 a 2,5 g pro dospělé pacienty nebo vhodně snížené dávky pro děti. Pro přípravu tablet a jader dražé se kombinují sloučeniny obecného vzorce I s pevnými, práškovitými nosnými látkami, jako je laktóza, sacharóza, sorbit, kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina, výhodně za přítomnosti lubrikátorů, jako je stearan hořečnatý nebo stearan vápenatý, nebo polyethylenglykoly o vhodné molekulové hmotnosti. Jádra dražé se opatřují povlakem, například koncentrovaných roztoků cukrů, které obsahují ještě například arabskou gumu, mastek, nebo/a kysličník titaničitý, nebo laku, který je rozpouštěn ve snadno těkavých organických rozpouštědlech nebo ve směsi rozpouštědel. K těmto povlakům se mohou přidávat barviva, například k rozlišení různých dávek účinné látky. Měkké želatinové kapsle a další uzavřené kapsle jsou například ze směsi želatiny a glycerinu a mohou obsahovat například směsi sloučeniny vzorce I s polyethylenglykolem. Zasuovací tobolky obsahují například granulát účinné látky s pevnými, práškovitými nosnými látkami, jako je například laktóza, sacharóza, sorbit, mannit; škroby, jako je bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy a želatina, jakož i stearan hořečnatý nebo kyselina stearová.

Ve všech aplikačních formách mohou být sloučeniny obecného vzorce I přítomny jako jediné účinné látky nebo se mohou kombinovat s dalšími známými farmakologicky účinnými, zejména antibakteriálně, nebo/a antimykoticky nebo jinak antimikrobiálně účinnými látkami, například za účelem rozšíření aplikačních možností. Tak se mohou kombinovat například s 5,7-dichlor-2-methyl-8-chinolínem nebo s dalšími deriváty 8-chinolínu, se sulfamerazinem nebo sul-

fafurazolem nebo s dalšími deriváty sulfanilamidu, s chloramfenikolem nebo s tetracyklinem nebo s jinými antibiotiky, s 3,4,5-tribromsalicylanilidem nebo s dalšími halogenovanými salicylanilidy, s halogenovanými karbanilidy, s halogenovanými benzoxazoly nebo s benzoxazolony, s polychlorhydroxydifenylmethanem, s halogen-dihydroxydifenylsulfíny, s 4,4'-dichlor-2-hydroxydifenyletherem nebo s 2,4,4'-trichlor-2-hydroxydifenyletherem nebo s dalšími polyhalogenhydroxydifenyletherem nebo s dalšími polyhalogenhydroxydifenyletherem nebo s bakteriálně účinnými kvartérními sloučeninami nebo s určitými deriváty kyseliny di-thiokarbamové, jako je tetramethylthiuramidisulfid. Dále se mohou používat také nosné látky, které samy mají příznivé farmakologické vlastnosti, jako je například síra ve formě prášku nebo stearan zinečnatý, jakožto složka mastových základů.

Příslušný způsob ochrany organických látek, které jsou vystaveny napadení bakteriemi nebo dalšími mikroby, předpokládá, že se takovéto látky ošetří sloučeninou obecného vzorce I. Organickou látkou může být například přírodní nebo syntetický polymerní materiál, látka obsahující protein nebo uhlohydráty nebo přírodní nebo syntetický vláknitý nebo textilní materiál vyrobený z těchto látek.

Odpovídající přípravek do krmiv pro zvířata obsahuje v dostatečném množství 5-nitroimidazol obecného vzorce I, který podporuje růst zvířat, která jsou krmena tímto přípravkem.

Následující příklady a) až d) objasňují přípravu několika typických aplikačních forem, avšak v žádném případě nepředstavují jediné formy takovýchto přípravků.

a) 250,0 g účinné látky se smísí s 550,0 g laktózy a 292,0 g bramborového škrobu, směs se zvlhčí alkoholickým roztokem 8 g želatiny a granuluje se sítem. Po vysušení se ke granulátu přimísí 60,0 g bramborového škrobu, 60,0 g mastku, 10,0 g stearanu hořečnatého a 20,0 g koloidního kysličníku křemičitého a směs se slisuje do 10 000 tablet o hmotnosti po 125 mg s obsahem 25 mg účinné látky. Tablety se popřípadě opatřují zářezy k jemnější úpravě dávkování.

b) Ze 100,0 g účinné látky, 379,0 g laktózy a alkoholického roztoku 6,0 g želatiny se připraví granulát, který se po vysušení smísí s 10,0 g koloidního kysličníku křemičitého, 40,0 g mastku, 60,0 g bramborového škrobu a 5,0 g stearanu hořečnatého a směs se slisuje do 10 000 jader dražé. Tato jádra dražé se potom opatří povlakem koncentrovaného sirupu z 533,5 g krystalické sacharózy, 20,0 g šelaku, 75,0 g arabské gumy, 250,0 g mastku, 20,0 g koloidního kysličníku křemičitého a 1,5 g barviva a vysuší se.

Získaná dražé váží po 150 mg a obsahují 10 mg účinné látky.

c) 25,0 g účinné látky a 1975 g jemně rozetřené základové hmoty pro přípravu čípků (například kakaového másla) se důkladně smísí a tato směs se roztaví. Z taveniny, která se mícháním udržuje v homogenním stavu, se vylíje 1000 čípků o hmotnosti 2,0 g. Tyto čípky obsahují vždy 25 mg účinné látky.

d) K přípravě sirupu s obsahem 0,25 % účinné látky se rozpustí ve 3 litrech destilované vody, 1,5 litru glycerinu, 42 g methylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové, 18 g n-propylesteru kyseliny p-hydroxybenzoové a za mírného zahřevu se přidá 25,0 g účinné látky, 4 litry 70% roztoku sorbitu, 1000 g krystalické sacharózy, 350 g glukózy a aromatická látka, získaný roztok se zfiltruje a filtrát se doplní destilovanou vodou na objem 10 litrů.

Následující příklady objasňují výrobu nových sloučenin obecného vzorce I, avšak v žádném případě rozsah vynálezu nikterak neomezuje. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

K roztoku 0,4 ml koncentrované kyseliny dusičné a 4 kapek koncentrované kyseliny sírové se přidá 68 mg 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazolu a reakční směs se zahřívá 2 hodiny při 110 až 115°. Potom se reakční směs vylíje na led, zneutřeluje se kyselým uhličitánem sodným a provede se extrakce ethylacetátem. Extrakt se vysuší síranem sodným a potom se odpaří. Odparek se chromatografuje na silikagelu. Získá se 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, který taje při 202 až 204°.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

K roztoku 16 g 2-amino-1-methylimidazolu ve 165 ml acetonitrilu se za míchání přikápe během 30 minut roztok 31 g chloroethylsokyanátu v 80 ml acetonitrilu při teplotě místnosti a potom se reakční směs zahřívá 10 hodin k varu pod zpětným chladičem. Roztok se ochladí a zbytek se překrystaluje. Volná báze 1-[methylimidazol-2-yl]imidazolidinonu se vyloučí přidávkou uhličitanu draselného a nechá se vykristalovat ze směsi chloroformu a etheru. Bod tání 136 — 137 °C.

K roztoku 500 mg 1-[methylimidazol-2-yl]imidazolidin-2-onu v 5 ml dimethylformamidu a 30 ml dioxanu, který se ochladí na 10°, se přidá 0,16 g hydridu sodného (50% disperze v oleji) a reakční směs se míchá 30 minut. Přidá se 0,6 g methansulfonylchloridu přikapáním a roztok se míchá 1 hodinu v ledové lázni a poté se udržuje po

dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Zbytek se zfiltruje, filtrát se odpaří k suchu a získá se 0,6 g olejovitého zbytku, který se chromatografuje na sloupci silikagelu. Vymývají se frakce pomocí chloroformu, produkt se nechá krystalovat z isopropanol-etheru a získá se 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, který taje při 171 — 172°.

Příklad 2

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 1, se vyrobí následující sloučeniny:

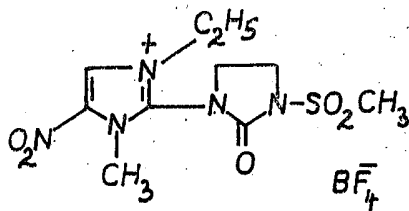
- a) 1-(methylthiokarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 185 — 187 °C;
- b) 1-(benzylthiokarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 178 — 180 °C;
- c) 1-N,N-diethylsulfamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 146 až 147 °C;
- d) 1-N-ethylthiokarbamoyl-2-oxo-3-[methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 213 °C;
- e) 1-N,N-dimethylsulfamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 217 °C;
- f) 1-(N,N-diethylkarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 133 °C;
- g) 1-N,N-dimethylkarbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 190 až 191 °C;
- h) 1-N-ethylsulfonyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 176 až 177 °C;
- i) 1-N-(4-fluorfenylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 198 až 200° Celsia;
- j) 1-N-methylkarbamoyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, b. t. 176 až 177 °C;
- k) 1-piperidinokarbonyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 152 °C;
- l) 1-morfolinokarbonyl-2-oxo(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 180 °C;
- m) 1-(methylsulfonyl-2-oxo-3-[1-methyl-

-4-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 180 až 181 °C;

- n) 1-(methylthiokarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methyl-4-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 239 až 241 °C;
- o) 1-pyrrolidinokarbonyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 155 až 156 °C;
- p) 1-pyrrolidinosulfonyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 226 °C;
- q) 1-piperidinosulfonyl-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 192 °C;
- r) 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]-4-methyl-tetrahydroimidazol, bod tání 199 až 200 °C;
- s) 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-β-methoxyethyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, bod tání 126 až 127 °C.

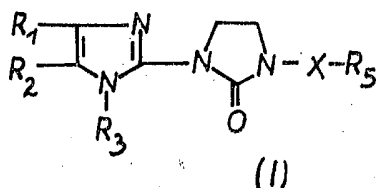
Příklad 3

Roztok 2,9 g 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazolu a 1,9 g ethyloxoniumfluoroborátu [BF₃, (C₂H₅)₂O] ve 200 ml chloroformu se ponechá stát při teplotě místnosti po dobu 72 hodin. Vyloučí se viskózní olej, který po roztírání s ethanolem krystaluje. Získaný pevný zbytek se odfiltruje, vyvaří se v acetonu a po odfiltrování se překrystaluje z vodného ethanolu. Získá se 1-methyl-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxotetrahydroimidazol-1-yl]-3-ethyl-5-nitroimidazoliumfluoroborát vzorce



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů nitroimidazolu obecného vzorce I,



který má bod tání při 265 až 267 °C. Výtěžek 21 %.

Příklad 4

Roztok 3,0 g 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazolu v 30 ml dimethylformamidu, ke kterému bylo přidáno 3,0 g jodidu draselného, se zahřívá 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odstraní a na zbytek se působí vodou a provede se filtrace. Získaný filtrát se okyslí 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, ochladí se a znovu se filtruje, aby se odstranil nezreagovaný výchozí materiál.

Filtrát se potom ochladí a vyloučený krystalický zbytek se odfiltruje a dvakrát se překrystaluje ze směsi acetonu a methanolu. Získá se 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methyl-4-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, který taje při 180 až 181 °C. Výtěžek 10 %.

Příklad 5

Roztok 3,0 g 1-(methylthiokarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazolu ve 25 ml dimethylformamidu, ke kterému bylo přidáno 3,0 g jodidu draselného, se zahřívá 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje a zbytek na filtru se postupně promývá horkým ethanolem a methanolem a potom se překrystaluje ze směsi acetonu a methanolu. Získá se 1-(methylthiokarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methyl-4-nitroimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol, který taje při 239 až 241 °C. Výtěžek 20 %.

v němž

jeden ze zbytků R₁ a R₂ znamená vodík a druhý nitroskupinu,

R₃ znamená nižší alkylový zbytek s 1 až 2 atomy uhlíku nebo (nižší)alkoxy(nižší)alkylovou skupinu nejvýše se 4 atomy uhlíku,

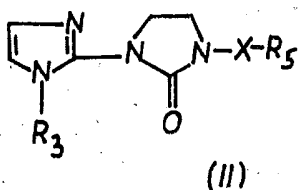
X znamená karbonylovou skupinu, thio-karbonylovou skupinu nebo sulfonylovou skupinu,

a jestliže X znamená karbonylovou nebo thiokarbonylovou skupinu, pak

R₃ znamená benzylaminoskupinu, morfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, nižší alkylaminoskupinu nebo di-(nižší)alkylaminoskupinu, přičemž nižší alkyllová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

a jestliže X znamená sulfonylovou skupinu, pak

R₃ znamená fluorfenylovou skupinu, pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, nižší alkyllovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo di-(nižší)alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, a jejich adičních solí s kyselinami a kvartérních solí, vyznačující se tím, že se nitruje imidazol obecného vzorce II,



v němž R₃, X a R₅ mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina vzorce I, v němž R₂ znamená nitroskupinu, přemění na odpovídající 4-nitroderivát vzorce I působením jodidu alkalickeho kovu nebo působením alkyljodidu vzorce R₃'J, v němž R₃' znamená alkyllovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, nebo/a získaná sloučenina vzorce I, v němž X znamená thiokarbonylovou skupinu, se převede na sloučeninu vzorce I, v němž X znamená karbonylovou skupinu, působením hydroxidu alkalickeho kovu v přítomnosti oxidačního činidla na thiokarbonylový derivát, nebo reakcí v přítomnosti silné kyseliny, nebo/a získané směsi racemátů se rozdělí na čisté racemáty, nebo/a získané racemáty se rozdělí na optické antipody, nebo/a získané soli se převedou na volné sloučeniny nebo jiné soli nebo se získané volné sloučeniny převedou na své soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se nitrace sloučeniny vzorce II provádí působením kyseliny dusičné, kyseliny dusičné a karboxylové kyseliny, jako například kyseliny octové, kyseliny dusičné a anhydridu karboxylové kyseliny, jako například acetanhydridu, smíšeného anhydridu kyseliny dusičné a karboxylové kyseliny, jako kyseliny octové, kyslíčnicku dusičitého, jako například směsi kyslíčnicku dusičitého a fluoridu boritého, nebo působením vhod-

ného N-nitroderivátu, jako například nitroamidů.

3. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje sloučenina vzorce II, v němž znamená R₃ methyllovou nebo ethylovou skupinu, X karbonylovou nebo thiokarbonylovou skupinu a R₅ piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, pyrrolidinoskupinu, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu.

4. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje sloučenina vzorce II, v němž znamená R₃ methyl, ethyl nebo methoxyethyl, X sulfonylovou skupinu a R₅ pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, methyl, ethyl, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu nebo diethylaminoskupinu.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-(methylsulfonyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-(methylthiokarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-(methylkarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-(ethylthiokarbamoyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

9. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-[N,N-dimethylsulfamoyl]-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

10. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-[N,N-diethylkarbamoyl]-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

11. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-[N,N-dimethylkarbamoyl]-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

12. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-[piperidinokarbonyl]-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

13. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-(morfolinokarbonyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.

14. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 2 vyznačující se tím, že se nitruje 1-(N,N-diethylsulfamoyl)-2-oxo-3-[1-methylimidazol-2-yl]tetrahydroimidazol.