

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.12.75 (P. 185290)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 04.07.77

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1979

Int. Cl.²
C07D 233/92

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 5-nitroimidazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 5-nitroimidazoli o wzorze 1, w którym R_1 oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy lub alkenylov, niepodstawiony lub monopodstawiony rodnikiem fenylovym, albo zawierający zamiast grupy metylovej grupę mono-, dwu- lub trójdchlorowcometylovą, albo R_1 oznacza niepodstawiony albo jedno- lub wielo- podstawiony grupą nitrową, niższym rodnikiem alkilowym, niższą grupą alkoksylową, chlorowcem lub grupą trójdfluorometylovą rodnik fenylov lub rodnik adamantylov, R_2 oznacza atom wodoru albo prosty lub rozgałęziony niższy rodnik alkilowy, X, Y i Z są jednakowe lub różne i oznaczają atomy tlenu lub siarki, n oznacza liczbę całkowitą 0—4, a m oznacza 0 lub 1 z tym, że jeżeli m oznacza 0, X i Z oznaczają atomy tlenu, n oznacza liczbę całkowitą 1—4, a R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylov, R_1 nie może oznaczać grupy benzylowej, niepodstawionej grupy alkilowej lub grupy fenylovej.

W związkach o wzorze 1 niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe posiadają na przykład 1—4 atomy węgla, korzystnie 1—2, a zwłaszcza 1 atom węgla. Chlorowiec oznacza chlor, brom, fluor lub jod, korzystnie chlor lub brom.

Szczególnie interesujące są związki o wzorze 1a, w którym R_1 , R_2 , X i Z mają znaczenie wyżej podane.

Korzystnymi związkami o wzorze 1a są te związ-

2

ki, w których X i Z oznaczają atomy tlenu, a także związki, w których X oznacza tlen, a Z oznacza siarkę, albo X oznacza siarkę a Z oznacza tlen.

5 Szczególnie korzystne są dalej związki o wzorze 1b, w którym R_1 , R_2 , X, Y, Z i n mają znaczenie wyżej podane, a zwłaszcza związki, w których X, Y i Z oznaczają atomy tlenu. W związkach o wzorze 1b n oznacza korzystnie 1—4, zwłaszcza 2—4. Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1b, w którym n oznacza 2.

10 W przypadkach, gdy R_1 oznacza rodnik fenylov, to rodnik ten — jak wyżej podano — może zawierać jeden lub kilka podstawników, takich jak wyżej wymienione, chociaż niektóre kombinacje podstawników są wykluczone ze względu na przeszkody steryczne. Rodnik fenylov jest korzystnie niepodstawiony, albo jedno- lub dwupodstawiony, zwłaszcza niepodstawiony lub jednopodstawiony, korzystnie chlorowcem, zwłaszcza chlo-

20 rem. Podstawnik R_1 oznacza korzystnie rodnik alkilowy, zwłaszcza prosty rodnik alkilowy, na przykład zawierający 1—12, korzystnie 1—6, zwłaszcza 1—2 atomów węgla, albo rodnik alkenylov, korzystnie prosty rodnik alkenylov, zawierający na przykład 2—6, korzystnie 2—4, zwłaszcza 3 atomy węgla. Rodniki alkilowe lub alkenylove mogą być niepodstawione lub podstawione, korzystnie niepodstawione, albo korzystnie zamiast gru-

30

py metylowej zawierają grupę mono-, dwu- lub trójchlorowcometylową.

Korzystnie R_1 oznacza niepodstawiony prosty rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, zwłaszcza rodnik metylowy lub etylowy, niepodstawiony prosty rodnik alkenylowy o 2—4 atomach węgla, zwłaszcza rodnik alilowy lub prosty rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, korzystnie 1—2 atomach węgla, podstawiony w położeniach ω , ω , ω trzema atomami chlorowca, zwłaszcza trzema atomami chloru, na przykład grupę 2,2,2-trójchloroetylową. R_2 oznacza korzystnie atom wodoru lub grupę metylową.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R_2 ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 , X, Y i Z, m i n mają znaczenie wyżej podane, a Hal oznacza wyżej zdefiniowany chlorowiec.

Reakcję prowadzi się korzystnie w znany sposób, na przykład w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, na przykład w aromatycznym węglowodorze, takim jak benzen lub toluen, w podwyższonej temperaturze, na przykład w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

Otrzymane związki o wzorze 1 można wyodrębnić i oczyszczać w znany sposób.

Związki o wzorze 3 są znane lub też można je wytwarzać w znany sposób, na przykład przez reakcję związku o wzorze 4, w którym R_1 i Z mają znaczenie wyżej podane, ze związkiem o wzorze 5, w którym X, Y, n i m mają znaczenie wyżej podane, a obydwa Hal oznaczają taki sam atom chlorowca.

Związki o wzorze 1 w stosunkowo niskich stężeniach polepszają wykorzystanie pożywienia u przeżuwaczy. Związki te nadają się zatem jako dodatki do pasz, jak to stwierdzono in vivo przez dodawanie związków o wzorze 1 do paszy oraz in vivo za pomocą sztucznego żwacza. Za pomocą tych metod można badać substancje na wstrzymywanie metanogenezy i/lub przesuwanie wytwarzania kwasów tłuszczowych na korzyść tworzenia propionianów. Ze żwacza przeżuwaczy pobiera się sok żołądkowy i w temperaturze 39°C stale przepuszczając CO_2 sączy przez gazę. Ten sok żołądkowy ze żwacza inkubuje się następnie wraz ze użytą przez zwierzę paszą zawierającą badaną substancję. Po zakończeniu okresu inkubacji pobiera się dwie próbki z przestrzeni gazowej i bada za pomocą chromatografii gazowej na obecność metanu i dwutlenku węgla. Następnie fazę ciekłą bada się na zawartość kwasów tłuszczowych. Porównanie z próbką nie zawierającą badanej substancji stanowi parametr dla określania czynności biologicznej. Stwierdzono na przykład, że już niewielki dodatek, np. 200 ppm związku o wzorze 1 powoduje redukcję w produkcji metanu do około 95%. Przy takiej samej fermentacji wzrasta produkcja kwasu propionowego, zwłaszcza przy wyższych stężeniach związków o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 można więc stosować jako dodatki do paszy, przy czym pasza zawiera ko-

rzystnie 0,1—100 mg substancji czynnej na kg paszy.

Związki o wzorze 1 jako dodatki do pasz można podawać również w inny sposób, na przykład jako tabletki, granulaty lub kapsułki, albo jako dodatek do wody pitnej. Stosowana ilość zależy od ilości zużywanej paszy. Ilość tę można obliczyć z wyżej podanych stężeń.

Związki o wzorze 1 posiadają również działanie amebobójcze i w związku z tym można je stosować jako środki amebobójcze, jak to stwierdzono in vitro w teście szeregowych rozcieńczeń, w którym określa się minimalne stężenie śmiertelnej badanej substancji po na przykład 48-godzinnej inkubacji w temperaturze 37°C. Działanie amebobójcze stwierdzono na przykład na monoksenicznie hodowanych amebach *E. histolytica* w środowisku TTY-SB [Diamond L.S., J. Parasit. 54, 715—719, (1968)] i przy stężeniach na przykład 3,1—50 $\mu\text{g/ml}$. Działanie to potwierdzono również in vivo na szczurach i chomikach, przy czym jako kryterium czynności przyjęto negatywny wynik badania na obecność pasożytów u zwierząt, które po infekcji otrzymały trzykrotnie doustnie dawkę dzienną na przykład 100 mg/kg związku o wzorze 1.

Dzienna dawka stosowana do leczenia amebiazy wynosi 2—5 g, przy czym korzystnie podaje się ją w kilku dawkach częściowych od około 500 mg do 2,5 g 2—4 razy dziennie lub w postaci o przedłużonym działaniu.

Związki o wzorze 1 można w tym celu mieszać ze znanymi, dopuszczalnymi rozcieńczalnikami lub nośnikami i podawać w postaci tabletek lub kapsułek.

Spośród związków o wzorze 1 korzystne właściwości ma zwłaszcza ester 2,2,2-trójchloroetylowy kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-karboksyowego i ester 2,2,2-trójchloroetylowy kwasu 5-nitroimidazolo-1-karboksyowego.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. Ester benzylowy kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-karboksyowego.

Mieszaninę 10 g 2-metylo-5-nitroimidazolu i 100 ml 50% roztworu estru benzylowego kwasu chloromrówkowego w toluenie ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Mieszaninę powoli chłodzi się, odsącza nieprzereagowany materiał wyjściowy, przesącza zateża pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość wytrząsa z eterem naftowym (temperatura wrzenia 40—60°C). Otrzymane kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując ester benzylowy kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-karboksyowego o temperaturze topnienia 110—111°C.

Przykład II. Postępując analogicznie do przykładu I i stosując odpowiednie związki wyjściowe w ilościach w przybliżeniu równoważnych otrzymuje się następujące związki o wzorze 1:

a) ester etylowy kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-karboksyowego o temperaturze wrzenia 110°C/ 10^{-3} ,

b) ester 0-fenylowy kwasu 2-metylo-5-nitroimida-

zolo-1-tiokarboksylowego, temperatura topnienia 106—109°C,

c) ester allilowy kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-karboksylowego, temperatura topnienia 61—64°C,

d) ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-karboksylowego, temperatura topnienia 86—88°C,

e) ester S-etylowy kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-tiokarboksylowego, temperatura wrzenia 125°C/10⁻³,

f) ester 0-/4-chlorofenylowy/ kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-tiokarboksylowego, temperatura topnienia 102—104°C,

g) ester etylowy kwasu 5-nitroimidazolo-1-karboksylowego, temperatura topnienia 58—59°C,

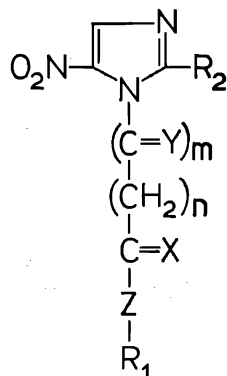
h) ester allilowy kwasu 5-nitroimidazolo-1-karboksylowego, temperatura topnienia 51—53°C,

i) ester metylowy kwasu 4-/2-metylo-5-nitro-1-imidazolilo/-4-ketomasłowego, temperatura topnienia 101—104°C,

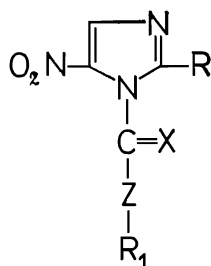
j) ester metylowy kwasu 4-/5-nitro-1-imidazolilo/-4-ketomasłowego, temperatura topnienia 64—66°C,

k) ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu 5-nitroimidazolo-1-karboksylowego, temperatura topnienia 102—104°C i

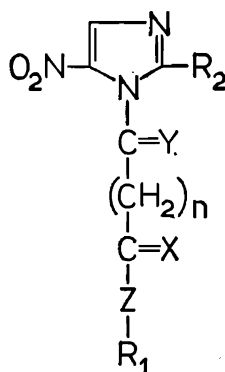
l) ester S-/1-adamantylowy/ kwasu 2-metylo-5-nitroimidazolo-1-tiokarboksylowego, temperatura topnienia 163—167°C.



WZÓR 1



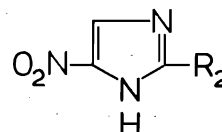
WZÓR 1a



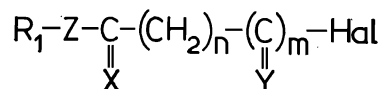
WZÓR 1b

Zastrzeżenie patentowe

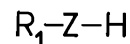
Sposób wytwarzania nowych 5-nitroimidazoli o wzorze 1, w którym R₁ oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy lub alkenylowy, przy czym rodniki te mogą być niepodstawione lub monopodstawione rodnikiem fenylowym i grupa metylowa może być w nich zastąpiona grupą mono-, dwu- lub trójklorowcometylową, albo R₁ oznacza niepodstawioną lub podstawioną jednym lub kilkoma podstawnikami, takimi jak grupa nitrowa, niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa, chlorowiec lub grupa trójklorometylowa, grupę fenylową albo grupę adamantylową, R₂ oznacza atom wodoru albo prosty lub rozgałęziony niższy rodnik alkilowy, X, Y i Z są jednakowe lub różne i oznaczają atom tlenu lub siarki, n oznacza liczbę całkowitą 0—4, a m oznacza 0 lub 1, z tym, że gdy m oznacza 0, X i Z oznaczają tlen, n oznacza liczbę całkowitą 1—4, a R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R₁ nie może oznaczać grupy benzylowej, niepodstawionej grupy alkilowej lub grupy fenylowej, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R₂ ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R₁, X, Y, Z, m i n mają znaczenie wyżej podane, a Hal oznacza atom chlorowca.



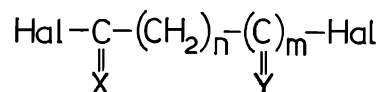
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5