

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 12 p, 9

Zgłoszono: 15.IV.1966 (P 114 054)

Pierwszeństwo: 16.IV.1965 Stany  
Zjednoczone  
Ameryki

MKP C 07 d, 49/36

Opublikowano: 15. IX. 1971

UKD

Twórca wynalazku: Clarece Stanley Rooney

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone  
Ameryki)**Sposób wytwarzania  
pochodnych 1-hydroksyalkilo-2-fenylo-5(4)-nitroimidazolu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-hydroksyalkilo-2-fenylo-5(4) nitroimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, taki jak rodnik metylowy, etylowy lub butylowy, rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony, niższą grupę alkoksylową lub alkilotio, taką jak grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, metylotio lub etylotio, atom chlorowca, takiego jak chlor, brom lub fluor, grupę nitrową, grupę karboksylową, taką jak grupa karbometoksylowa lub karboetoksylowa, grupę karboksamidową, cyjanową, niższą grupę alkilosulfonylową, taką jak grupa metylo-, etylo- lub propylosulfonylową, grupę acylową, taką jak grupa formylowa lub benzoilowa, albo niższą grupę alkanoilową, taką jak grupa acetylowa, propionylowa lub butyrylowa, a  $R_2$  oznacza niższą grupę hydroksyalkilową.

Związki te mają właściwości farmakologiczne, a mianowicie niektóre z nich są skutecznymi środkami do zwalczania pierwotniaków, robaków i bakterii, a zwłaszcza przy leczeniu schorzeń takich jak jelitowe zapalenie wątroby, zakażenie rzęsistkiem i choroba pełzakowa, a niektóre są również skuteczne przy leczeniu glistnicy i schorzeń wywołanych przez przywrę i inne pasożyty.

Znany sposób wytwarzania niektórych podstawionych pochodnych 2-fenylo-4(5) nitroimidazolu polega na bezpośrednim hydroksyalkilowaniu 2-fenylo-4(5)-nitroimidazolu o ogólnym wzorze 2, w

2

którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, a niektóre 1-(2-hydroksyetylo)-2-alkilo-5-nitroimidazole można wytwarzać przez redukcję 2-alkilo-4(5)-nitroimidazolu z tlenkiem etylenu w środowisku niższego kwasu alifatycznego, takiego jak kwas mrówkowy lub octowy. Wadą tych sposobów jest mała wydajność produktu, zaś drugi z tych sposobów nie nadaje się do wytwarzania związków mających w pozycji 2 pierścienia imidazolowego rodnik arylowy, gdyż wydajność reakcji jest w tych przypadkach bardzo mała.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie pochodnych 1-hydroksyalkilo-2-fenylo-5(4) nitroimidazolu z pochodnych 2-fenylo-4(5)-nitroimidazolu z dobrą wydajnością i praktycznie biorąc bez równoczesnego wytwarzania izomeru mającego grupę nitrową w pozycji 4. Jest to korzystne, ponieważ o ile w pierścieniu imidazolowym nie ma innych podstawników poza grupą nitrową, wówczas właściwości 4-nitroimidazolu są takie same jak właściwości 5-nitroimidazolu, to jednak równowaga ta ulega zachwianiu, gdy w pierścieniu imidazolowym jest także inny podstawnik, przy czym właściwości pochodnych 5-nitroimidazolu są korzystniejsze.

Sposobem według wynalazku, związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez działanie niższym 1,2- lub 1,3-epoksyalkanem na równocząstečkowy kompleks kwasu Lewisa, a zwłaszcza trójfluorku boru, z 2-fe-

nylo-4(5)-nitroimidazolem o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie. Przykład reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku przedstawia schemat podany na rysunku. We wzorach występujących w tym schemacie  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, a  $n$  oznacza 0, 1 lub 2. Stosując zamiast 1,2-epoksyalkanu o wzorze 3 odpowiedni 1,3-epoksyalkan otrzymuje się 1-(3-hydroksyalkilo)-2-fenylo-5(4)-nitroimidazol, przy czym proces przebiega analogicznie do procesu wytwarzania 1-(2-hydroksyalkilo)-2-fenylo-5(4)-nitroimidazoli.

Kompleks trójfluorku boru ze związkiem o wzorze 2 wytwarza się przez przyłączenie 1 mola trójfluorku boru do 1 mola związku o wzorze 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie. Kompleks ten powstaje przez zmieszanie równomolowych ilości obu składników w odpowiednim rozpuszczalniku, przy czym utworzony kompleks można wyosobnić i ewentualnie przekrystalizować. Wykazuje on charakterystyczne właściwości fizyczne, takie jak temperatura topnienia i widmo w podczerwieni. Na ogół jednak wyodrębnianie kompleksu nie jest konieczne, lecz stosuje się go bezpośrednio do reakcji z epoksyalkanem i w związku z tym proces wytwarzania kompleksu prowadzi się korzystnie w takim rozpuszczalniku, który jest odpowiedni dla prowadzenia reakcji związku kompleksowego z epoksyalkanem. Takimi rozpuszczalnikami są na przykład niższe kwasy alifatyczne, takie jak kwas octowy, propionowy, masłowy oraz niezasadowe rozpuszczalniki aprotyczne, takie jak nitrometan, dwuchlorek etylenu, czterometylenosulfon i benzen.

Reakcja wytwarzania kompleksu przebiega prawie ilościowo w temperaturze do około 60°C, a korzystnie w temperaturze 20–50°C. Źródło trójfluorku boru nie ma decydującego znaczenia dla przebiegu reakcji i można stosować na przykład znany związek kompleksowy trójfluorku boru z eterem dwuetylowym lub kwasem octowym, jak również gazowy trójfluorek boru.

W celu wytwarzania kompleksów z trójfluorkiem boru stosuje się takie związki o wzorze 2, w którym podstawnik  $R_1$  nie bierze udziału w reakcji, to znaczy nie ma charakteru na tyle zasadowego, aby sam mógł wiązać się z trójfluorkiem boru, a więc  $R_1$  nie jest na przykład grupą aminową. Przykładami tych związków kompleksowych są kompleksy trójfluorku boru ze związkami takimi jak 2-fenylo-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-chlorofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-nitrofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-nitrofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-acetylofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-metoksyfenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-tolilofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-karboksyamidofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(o-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazol, 2-(p-metylosulfonylofenylo)-4(5)-nitroimidazol i 2-(o-etoksyfenylo)-4(5)-nitroimidazol.

Jako epoksyalkan stosuje się niższy 1,2- lub 1,3-epoksyalkan, na przykład epoksyetan, epoksypropan lub epoksybutan, przy czym najkorzystniej stosuje się epoksyetan, otrzymując 1-(2-hidroksy-

etylo)-2-fenylo-5-nitroimidazol, ewentualnie przedstawiony w rodniku fenylowym.

Proces hydroksyalkilowania prowadzi się w ten sposób, że kompleks nitroimidazolu z trójfluorkiem boru poddaje się reakcji w środowisku niższego kwasu alifatycznego, korzystnie kwasu octowego, w temperaturze 15–70°C, albo w środowisku niezasadowego rozpuszczalnika, takiego jak wyżej wymienione, przy czym wówczas reakcja przebiega nieco wolniej i korzystnie prowadzi się ją w temperaturze 40–90°C. Na 1 mol związku kompleksowego stosuje się 2–20 moli, a korzystnie 5–15 moli epoksyalkanu, dodawanego w postaci gazu, cieczy lub roztworu w obojętnym rozpuszczalniku, przy czym związek ten dodaje się z taką prędkością, aby utrzymać żadaną temperaturę mieszaniny reakcyjnej. Reakcja przebiega bowiem egzotermicznie i dobiega końca zasadniczo zaraz po zakończeniu dodawania epoksyalkanu. Proces przebiega szczególnie korzystnie przy stosowaniu jako epoksyalkanu 1,2-epoksyetanu, przy czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym  $R_2$  oznacza grupę  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , a  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie.

Otrzymany związek o wzorze 1 wyosabnia się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami, wykorzystując różny stopień kwasowości produktu wyjściowego i produktu końcowego. Wydajność procesu zależy od rodzaju produktów wyjściowych i wynosi co najmniej 40%, a często 60–65% wydajności teoretycznej i jest wyższa od wydajności uzyskiwanej przy stosowaniu znanych sposobów.

Jak wyżej wspomniano, jako związki wyjściowe o wzorze 2 należy stosować takie, których podstawnik  $R_1$  nie reaguje z kwasem Lewisa, ale podstawnik ten nie powinien również reagować z epoksyalkanem.

Sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład następujące związki:

1-(2-hidroksyetylo)-2-fenylo-5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-fluorofenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-nitrofenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-chlorofenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-metylofenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-metoksyfenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(o-fluorofenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(m-nitrofenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-acetylofenylo) - 5-nitroimidazol,  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-karboetoksyfenylo) - 5-nitroimidazol, i  
1-(2-hidroksyetylo)-2-(p-metylotiofenylo) - 5-nitroimidazol.

Wymienione wyżej związki otrzymuje się przez reakcję związku kompleksowego z epoksyetanem, a jeżeli stosuje się 1,2-epoksypropan lub 1,2-epoksybutan, wówczas otrzymuje się odpowiadające im związki 1-(2-hidroksypropylowe) i 1-(2-hidroksybutylowe).

Przykład I. 2,07 (0,01 mola) 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazolu i 1,5 g (0,01 mola) eterowego kompleksu trójfluorku boru dodaje się do 20 ml lodowatego kwasu octowego. Roztwór ogrzewa się do temperatury około 30°C i mieszając energicznie wprowadza do niego z biurety do gazu gazowy 1,2-epoksyetan. Całą ilość 3660 ml (0,163 mola) gazowego 1,2-epoksyetanu dodaje się w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę reakcji około 30–40°C. Po zakończeniu dodawania oddestylowuje się kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza w około 150 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się 4 porcjami po 20 ml 4 n roztworu wodorotlenku amonowego i 1 raz wodą. Popłuczyny amoniakalne łączy się, przepłukuje raz chloroformem i następnie stężonym kwasem solnym (15–17 ml) doprowadza ich wartość pH do 3. Wytrącony 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazol odsącza się, odzyskując 477 mg produktu wyjściowego.

Połączone roztwory chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml chloroformu i ekstrahuje 4 porcjami po 25 ml 2,2 n kwasu solnego. Kwaśne ekstrakty łączy się, ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 90 minut, po czym ochładza i doprowadza ich wartość pH do 3 dodając około 20 ml 11,7 n roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrąca się 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazol. Mieszaninę ochładza się i substancję stałą odsącza i suszy. Otrzymuje się 1,06 g produktu o temperaturze topnienia 163–165°C.

Dodatkową ilość 190 mg produktu otrzymuje się przez zalkalizowanie kwaśnego roztworu macierzystego i dwukrotne wyekstrahowanie równymi objętościami octanu etylu. Ekstrakty octanu etylu suszy się i zagęszcza do sucha, otrzymując jako pozostałość krystaliczny produkt.

Ogrzewanie kwaśnych ekstraktów roztworu chloroformowego można pominąć bez wpływu na wynik.

Przykład II. Mieszaninę 10,35 g (0,05 mola) 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazolu i 6,5 ml (0,05 mola) eterowego kompleksu trójfluorku boru w 100 ml lodowatego kwasu octowego miesza się na łaźni wodnej w temperaturze 25–30°C. Do roztworu dodaje się mieszając w ciągu 75 minut roztwór 25 ml (0,5 mola) ciekłego 1,2-epoksyetanu w 25 ml heksanu. W czasie dodawania utrzymuje się temperaturę mieszaniny reakcyjnej 30–35°C. Po zakończeniu dodawania 1,2-epoksyetanu mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia kwasu octowego i innych niskowrzących substancji. Pozostałość rozpuszcza się w 400 ml chloroformu i roztwór ekstrahuje 4 porcjami po 100 ml 4 n roztworu wodorotlenku amonowego. Ekstrakty łączy się i zakwasza do wartości pH około 4 za pomocą 75 ml stężonego kwasu solnego. Wytrąca się 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazol, który odsącza się odzyskując 2,78 g produktu wyjściowego.

Roztwór chloroformowy przemywa się wodą, a następnie ekstrahuje 4 porcjami po 125 ml 2,2 n kwasu solnego. Ekstrakty kwaśne łączy się, ogrze-

wa na łaźni parowej w ciągu 90 minut, ochładza do temperatury pokojowej i doprowadza do wartości pH=4 dodając 95 ml 11,7 n roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrąca się 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazol. Mieszaninę ochładza się, a substancję stałą odsącza się i suszy otrzymując 5,88 g 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 160–163°C.

Przykład III. 12,5 ml (0,25 mola) ciekłego 1,2-epoksyetanu dodaje się mieszając w ciągu 40 minut do mieszaniny 5,17 g (0,025 mola) 2-p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazolu i 3,25 ml (0,025 mola) eterowego kompleksu trójfluorku boru i 50 ml lodowatego kwasu octowego. W czasie dodawania utrzymuje się temperaturę mieszaniny reakcyjnej 32–35°C. Po zakończeniu dodawania, mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 200 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy ekstrahuje się 4 porcjami po 50 ml 4 n roztworu wodorotlenku amonowego. Ekstrakty łączy się i przemywa 100 ml chloroformu. Następnie pod zmniejszonym ciśnieniem zakwasza się je stężonym kwasem solnym do wartości pH 5. Wytrącony 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazol odsącza się i suszy, odzyskując 1,40 g produktu wyjściowego.

Roztwory chloroformowe i popłuczyny łączy się i ekstrahuje 4 porcjami po 62 ml 2,2 n kwasu solnego, kwaśne ekstrakty łączy się i doprowadza je do wartości pH około 5 dodając 42 ml 11,2 n roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrąca się 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazol. Mieszaninę ochładza się, a substancję stałą odsącza i suszy, otrzymując 2,7 g produktu o temperaturze topnienia 160–165°C. Po przekrystalizowaniu z benzenu temperatura topnienia wzrasta do około 165–168°C.

Przykład IV. A. 0,32 ml (0,0025 mola) eterowego kompleksu trójfluorku boru dodaje się do mieszaniny 0,472 g (0,0025 mola) 2-fenylo-4(5)-nitroimidazolu i 10 ml kwasu octowego. Do powstałego roztworu wprowadza się bezpośrednio gazowy 1,2-epoksyetan dopóki temperatura mieszaniny nie osiągnie 55–60°C. Następnie przerywa się dodawanie, a mieszaninę ochładza do temperatury około 40°C. W takich samych warunkach dodaje się jeszcze 3 razy gazowy 1,2-epoksyetan. Wprowadzanie epoksyetanu trwa łącznie około 1 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w mieszaninie 15 ml wody. 75 ml octanu etylu i 10 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodowego. Wodny roztwór oddziela się i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Odsącza się 0,13 g 2-fenylo-4(5)-nitroimidazolu.

Roztwór w octanie etylu odparowuje się do konsystencji oleju, który przemywa się heksanem i ekstrahuje eterem etylowym. Ekstrakt eterowy odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w małej objętości benzenu. Do roztworu benzenowego dodaje się powoli heksan aż do wystąpienia krystalizacji. Otrzymany krystaliczny 1-(2-hydroksyetylo)-2-fenylo-5-nitroimidazol odsącza się i suszy, otrzymując 0,056 g produktu. Po prze-

krystalizowaniu z mieszaniny benzenu i heksanu produkt topnieje w temperaturze 123–126°C.

B. Doświadczenie opisane w ustępie A powtórza się stosując 0,37 ml (0,0028 mola) eterowego kompleksu trójfluorku boru. Całość 640 ml (0,026 mola) epoksyetanu dodaje się w czasie ponad 40 minut. Pod koniec tego okresu oddestylowuje się kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje mieszaninę 60 ml octanu etylu i 10 ml 2,5 n roztworu wodorotlenku sodowego. Wodną warstwę alkaliczną oddziela się i zakwasza kwasem solnym w celu wytrącenia 2-fenilo-4(5)-nitroimidazolu. Odzyskuje się 0,304 g produktu wyjściowego.

**Roztwór w octanie etylu odparowuje się do sucha i ekstrahuje benzenem.** Do roztworu benzenowego dodaje się powoli heksan w celu wytrącenia 1-(2-hydroksyetylo)-2-fenilo-5-nitroimidazolu. Produkt odsącza się i przekrystalizowuje najpierw z heksanu, a następnie benzenu, otrzymując zasadniczo czystą substancję o temperaturze topnienia 122–124,5°C.

**Przykład V.** Do roztworu 0,518 g (0,0025 mola) 2-(p-fluorofenilo)-4(5)-nitroimidazolu i 0,32 ml (0,0025 mola) związku eterowego trójfluorku boru oraz 10 ml kwasu octowego dodaje się mieszając w ciągu 100 minut 960 ml (0,039 mola) gazowego tlenku etylenu. Pod koniec tego okresu oddestylowuje się kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje wodę, chloroform i rozcieńczony wodorotlenek sodowy. Wodny ekstrakt alkaliczny oddziela się i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony 2-(p-fluorofenilo)-4(5)-nitroimidazol odsącza się odzyskując 0,127 g produktu wyjściowego.

Ekstrakt chloroformowy zagęszcza się do sucha, otrzymując 0,361 g 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenilo)-5-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 148–161°C. Po przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się 0,2 g czystego produktu o temperaturze topnienia 164–167°C.

**Przykład VI.** Kompleksowy związek trójfluorku boru z 2-(p-fluorofenilo)-4(5)-nitroimidazolem, otrzymany z 0,544 g (0,0026 mola) 2-(p-fluorofenilo)-5-nitroimidazolu i 0,30 ml (0,0024 mola) eterowego kompleksu trójfluorku boru rozpuszcza się w 10 ml nitrometanu. Do roztworu wprowadza się mieszając tlenek etylenu w ciągu 3 godzin w temperaturze 55–60°C. Po zakończeniu wprowadzania gazu mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość rozcieńcza się 10 ml wody i alkalinizuje rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Mieszaninę tę ekstrahuje się 75 ml chloroformu, po czym roztwór alkaliczny zakwasza się w celu wytrącenia 0,366 g nieprzereagowanego materiału wyjściowego. Ekstrakt chloroformowy odparowuje się do sucha, otrzymując 0,108 g 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenilo)-5-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 140–160°C. Produkt ten ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 90 minut z 4 ml 2,5 n kwasu solnego, roztwór zobojętnia zasadą, wytrącając 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenilo)-5-nitroimidazol. Osad odsącza

się i suszy, otrzymując 0,073 g produktu o temperaturze topnienia 150–160°C.

**Przykład VII.** Mieszaninę 3,1 g (0,015 mola) 2-(p-fluorofenilo)-4(5)-nitroimidazolu i 2,25 g (0,015 mola) eterowego kompleksu trójfluorku boru w 50 ml nitrometanu miesza się w temperaturze pokojowej do rozpuszczenia się substancji stałej. Małą ilość substancji kłaczkowatej odsącza się, a do przesączu dodaje dodatkowo małą ilość nitrometanu. Następnie przezroczysty przesącz zagęszcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako krystaliczną pozostałość kompleks trójfluorku boru z 2-(p-fluorofenilo)-4(5)-nitroimidazolem. Produkt ten rozpuszcza się w 30 ml lodowatego kwasu octowego i do roztworu wkrapla się mieszając w czasie 30 minut roztwór 7,5 ml ciekłego epoksyetanu w 7,5 ml n-heksanu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze około 32–34°C. Po zakończeniu wkraplania rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w około 200 ml chloroformu.

Roztwór chloroformowy ekstrahuje się 4 porcjami po 40 ml 4 n roztworu wodorotlenku amonowego. Ekstrakty amonowe przepłukuje się raz chloroformem, a następnie doprowadza do wartości pH 4–5 za pomocą stężonego kwasu solnego. Wytrąca się 0,79 g 2-(p-fluorofenilo)-4(5)-nitroimidazolu, który odzyskuje się przez odsączenie.

Roztwór chloroformowy ekstrahuje się 4 porcjami po 40 ml 2,5 n kwasu solnego. Kwaśne ekstrakty łączy się i doprowadza do wartości pH 5 za pomocą 11,7 n roztworu wodorotlenku sodowego. Wytrąca się 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenilo)-5-nitroimidazol, który odsącza się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 1,71 g produktu o temperaturze topnienia 159–162°C.

**Przykład VIII.** 5,17 g 2-(p-fluorofenilo)-4(5)-nitroimidazolu i 3,75 g eterowego kompleksu trójfluorku boru miesza się z 50 ml lodowatego kwasu octowego w temperaturze 25°C w ciągu kilku minut, a następnie dodaje w ciągu 2 i 1/2–3 godzin mieszaninę 14,4 g 1,2-epoksybutanu w 32 ml heksanu. W czasie dodawania utrzymuje się temperaturę 25–30°C. Następnie mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w celu usunięcia rozpuszczalnika, a pozostałość rozpuszcza w około 200 ml chloroformu. Roztwór chloroformowy ekstrahuje się 4 porcjami po 30 ml 4 n roztworu wodorotlenku amonowego. Ekstrakty łączy się i zakwasza pod zmniejszonym ciśnieniem do wartości pH 5 dodając około 40 ml stężonego kwasu solnego. Otrzymaną substancję stałą oddziela się przez odsączenie i suszy.

Roztwór chloroformowy ekstrahuje się 4 porcjami po 60 ml 2,5 n kwasu solnego, a połączone kwaśne ekstrakty doprowadza do wartości pH 5 pod zmniejszonym ciśnieniem za pomocą około 40 ml stężonego roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany produkt odsącza się w temperaturze pokojowej, przemywa i suszy, otrzymując zasadniczo czysty 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenilo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 111–112°C.

**Przykład IX.** Postępuje się jak w przykładzie VIII, lecz zamiast tlenku butylenu stosuje

się 11,6 g 1,2-epoksypropanu, a dodawanie trwa ponad 90 minut. Otrzymuje się 1-(2-hydroksypropylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 135–138°C. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu temperatura topnienia wzrasta do 142–143°C.

Przykład X. Mieszaninę 0,52 g 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazolu i 0,375 g eterowego kompleksu trójfluorku boru w 5 ml lodowatego kwasu octowego miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu kilku minut i następnie dodaje do niej 1,4 ml 1,3-epoksypropanu i 0,6 ml heksanu. Dodawanie epoksypropanu trwa około 30 minut w temperaturze 26–29°C. Następnie mieszaninę odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w chloroformie. Roztwór chloroformowy ekstrahuje się 4 porcjami po 6 ml 4 n roztworu wodorotlenku amonowego. Następnie roztwór chloroformowy ekstrahuje się 4 porcjami po 6 ml 2,5 n kwasu solnego.

Kwaśne ekstrakty łączy się i pod zmniejszonym ciśnieniem doprowadza do wartości pH 5 za pomocą stężonego roztworu wodorotlenku sodowego. Substancja stała tworzy się powoli w temperaturze pokojowej. Zawiesinę ochładza się, a substancję stałą odsącza otrzymując 1-(3-hydroksypropylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 97–102°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny 1:2 etanolu i wody temperatura topnienia wzrasta do około 110–113°C.

Przykład XI. 512 mg 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazolu, otrzymanego sposobem według przykładu II, lecz nie oczyszczonego przez przekrystalizowanie, rozpuszcza się w 25 ml chloroformu i ładuje do kolumny (23×90 mm) zawiesziny 25 g żelu krzemionkowego w eterze etylowym. Kolumnę rozwija się benzenem, a następnie eterem. Przy eluowaniu eterem pojawiają się 2 pasma produktu. Pasma pierwsze i poruszające się szybciej stanowi zasadniczo czysty 1-(2-hydroksyetylo)-2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazol. Drugie mniejsze pasmo eluowane jest acetonem. Eluat acetonowy zagęszcza się do sucha otrzymując oleistą pozostałość, którą przekrystalizowuje się.

Produkt ten przekrystalizowuje się z minimalnej ilości octanu etylu przy użyciu małej ilości węgla odbarwiającego. Po oddzieleniu węgla roztwór w octanie etylu ochładza się w ciągu około 12 godzin i odsącza substancję stałą, przemywa ją octanem etylu i heksanem i suszy, otrzymując 1-[2-(β-hydroksyetyloksy)-etylo] - 2-(p-fluorofenylo)-5-nitroimidazol o temperaturze topnienia 107–108,5°C.

Produkt ten można jeszcze oczyścić przez przekrystalizowanie z etanolu. Wykazuje on działanie pasożytoobójcze przy leczeniu jelitowego zapalenia wątroby i przy zwalczaniu zakażeń rzęsistkiem.

Przykład XII. A. 0,16 ml kompleksowego związku trójfluorku boru z eterem dwuetylowym dodaje się do zawiesziny 0,23 g 2-fenylo-4(5)-nitroimidazolu w 10 ml 1,2-dwuchloroetanu i mieszaninę pozostawia na okres 2 dni i w temperaturze pokojowej, przy czym oddziela się wytworzony osad i suszy, otrzymując równocząsteczkowy kom-

pleks trójfluorku boru i 2-fenylo-4(5)-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 148–161°C.

B. 0,08 ml kompleksowego związku trójfluorku boru z eterem dwuetylowym dodaje się do mieszaniny 0,129 g 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazolu i 5 ml nitrometanu. Po upływie 10 minut otrzymany przezroczysty roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 5 ml 1,2-dwuchloroetanu. Otrzymuje się równomolowy kompleks trójfluorku boru i 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazolu w postaci powoli powstających kryształów. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 154–200°C.

Związki o wzorze 2, stosowane w sposobie według wynalazku jako produkty wyjściowe, wytwarza się z nitylu kwasu benzoowego, ewentualnie podstawionego, przeprowadzając go w związek benzimidowy, który następnie poddaje się reakcji z aminodwuetyloacetalem, otrzymując 2-fenyloimidazol, który w wyniku reakcji z kwasem azotowym i bezwodnikiem kwasu octowego daje 2-fenylo-4(5)-nitroimidazol, ewentualnie podstawiony w rodniku fenylowym.

Proces ten przy wytwarzaniu 2-(p-fluorofenylo)-4(5)-nitroimidazolu prowadzi się w ten sposób, że do 1 litra etanolu nasyconego chlorowodorem dodaje się 75 g nitylu kwasu p-fluorobenzoowego i roztwór pozostawia na okres 16 godzin w kąpieli lodowej, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem etanol otrzymując chlorowodorek etyloimidu kwasu 4-fluorobenzoowego. 10 g tego związku rozpuszcza się w 10 ml metanolu i dodaje roztwór 6,65 g aminodwuetyloacetale w 10 ml metanolu i otrzymany roztwór pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 24 godzin, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości, mieszając w kąpieli lodowej, dodaje się kroplami 14,5 g stężonego kwasu siarkowego, przy czym mieszaninę ogrzewa się powoli do temperatury pokojowej. Następnie do mieszaniny dodaje się lodu i stężonego wodorotlenku sodowego, ekstrahuje chloroformem i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w gorącym benzenie, dodaje węgla aktywowanego i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie, dodaje węgla aktywowanego, przesącza na gorąco i odparowuje do małej objętości. Do pozostałości dodaje się benzenu, odparowuje i pozostałość chłodzi lodem, otrzymując krystaliczny 2-(4'-fluorofenylo)-imidazol o temperaturze topnienia 196–198°C.

6 g otrzymanego produktu dodaje się w kąpieli lodowej do 1,7 ml stężonego kwasu azotowego w 75 ml bezwodnika kwasu octowego, ogrzewa parą w ciągu 30 minut, wlewa do pokruszonego lodu i odsącza otrzymany stały produkt. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem otrzymuje się 2-(4'-fluorofenylo)-4-nitroimidazol o temperaturze topnienia 224–225°C.

Związki o wzorze 2 można też wytwarzać przez reakcję aldehydu benzoowego, ewentualnie podstawionego, z glioksałem, otrzymując 2-fenyloimidazol, który traktuje się kwasem azotowym w obecności dymiącego kwasu siarkowego.

Proces ten w przypadku wytwarzania 2-(o-nitro-fenilo)-4(5)-nitroimidazolu prowadzi się w ten sposób, że do 250 ml etanolu i 33 ml 30% gliksalu dodaje się 15,1 g aldehydu o-nitrobenzoesowego, miesza i dodaje 600 ml wodorotlenku amonowego. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 72 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje etanol pod zmniejszonym ciśnieniem i ekstrahuje 2 porcjami po 1 litrze chloroformu. Połączone wyciągi ekstrahuje się 3 porcjami po 250 ml 2,5 n kwasu solnego, wyciąg alkalizuje 11,6 n roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się, odsącza i przesącza odparowuje do sucha, otrzymując 2-(2'-nitrofenilo)-imidazol o temperaturze topnienia 191—192°C.

375 mg tego produktu dodaje się małymi porcjami do mieszaniny 0,1 ml kwasu azotowego o gęstości 1,5 w 5 ml dymiącego kwasu siarkowego zawierającego 30%  $\text{SO}_3$  i miesza w ciągu 25 minut na łaźni lodowej i ogrzewa parą w ciągu 20 minut. Następnie mieszaninę chłodzi się, wlewa na rozdrobniony lód, odsącza krystaliczny produkt i przemywa go wodą. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się 2-(2'-nitrofenilo)-4-nitroimidazol o temperaturze topnienia 242—243°C.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1-hydroksyalkilo-2-fenilo-5(4)-nitroimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony, niższą grupę alkoksylową lub alkilotio, atom chlorowca, grupę nitrową, karboalkoksylową, karboksamidową, cyjanową, niższą grupę alkilosulfonylową, grupę acylową lub niższą grupę alkanoilową, a  $R_2$  oznacza niższą grupę hydroksyalkilową, **znamienny tym**, że równocześnie z tym związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z niższym 1,2- lub 1,3-epoksyalkanem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako epoksyalkan stosuje się 1,2-epoksyetan i reakcję prowadzi w środowisku niższego kwasu alifatycznego, przy czym na 1 mol związku kompleksowego stosuje się 2—20 moli 1,2-epoksyetanu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek kompleksowy otrzymany przez zmieszanie w środowisku rozpuszczalnika równomolowych ilości trójfluorku boru i związku o wzorze 2, w którym  $R_1$  ma znaczenie podane w zastrzeżeniu 1.

