

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 120633

Int. Cl. C 07 d 49/36 Kl. 12p-9

Patentsøknad nr. 155.065 Inngitt 7.X 1964

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 16.XI 1970

Prioritet begjært fra: 10.X-63 Frankrike,
nr. 950193

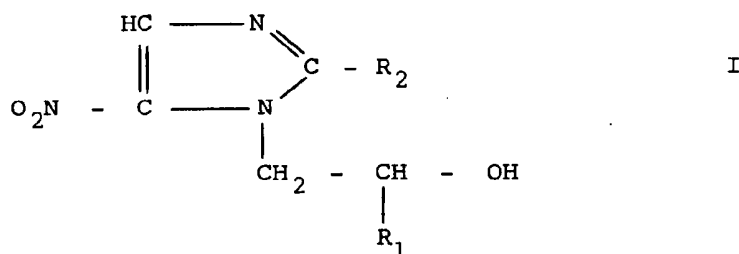
RHÔNE-POULENC S.A.,
22, Avenue Montaigne, Paris, Frankrike.

Oppfinner: Mayer Naoum Messer,
47, rue de Bagmeux, Sceaux (Seine),
Frankrike.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av imidazolderivater og
syreaddisjonssalter av disse.

Nærværende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte for fremstillingen av hittil ukjente imidazolderivater med formelen:



hvor R_1 betegner en metyl- eller etylgruppe og
 R_2 en alkylgruppe med opp til 5 karbonatomer,

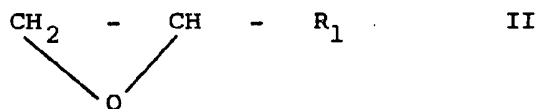
120633

og syreaddisjonssalter av disse. Imidazolderivatene med formel I er i besiddelse av kemoterapeutiske egenskaper og er anvendelige i behandlingen av infeksjoner som skyldes patogene protozoa, slik som visse arter av amoebae og trichomonas. Da forbindelsene har et asymmetrisk karbonatom, kan de eksistere i tre stereoisomere former, dvs. to optisk aktive former og en racemisk form, og fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter fremstillingen av disse tre former for hvert imidazolderivat. Forbindelser med formel I som er særlig foretrukket på grunn av deres spesielle egenskaper som trichomonocider er 1-(2-hydroksypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazol og 1-(2-hydroksybutyl)-2-metyl-5-nitroimidazol.

Det er kjent at omsetningen av etylenoksyd med ammoniak og aminer kan gi etanolaminer (Jon Munck Petersen og Gregers Ostrup, Organisk Kemisk Synthese, 2. utgave, København 1964, s. 204-205). På grunn av basisiteten hos utgangsaminet utføres slike reaksjoner i et alkalisk medium. Dessuten en slik reaksjon har aldri blitt anvendt ved hydroksyetyleringen av nitrogenatomet i forbindelser som inkluderer en sur gruppe -NH- i en heterocyklisk ring.

Det er også kjent at åpningen av ringen av alkyleneoksyder kan utføres i surt eller basisk medium. For imidlertid å hydroksyalkylere en spesiell forbindelse med et alkyleneoksyd er det nødvendig å bestemme de spesifikke arbeidsbetingelser som er nødvendige for å gi det ønskede produkt fra utgangsmaterialet som anvendes.

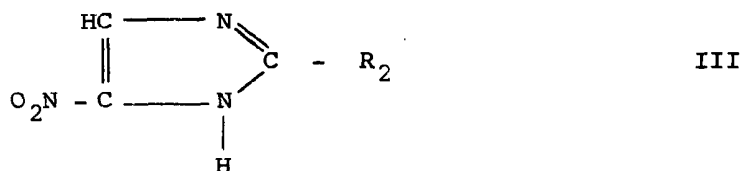
Det er nå blitt funnet som et resultat av forskning og forsøksarbeide at et 1,2-alkyleneoksyd med formelen:



hvor R_1 er som foran definert, kan brukes for å hydroksyalkylere nitroimidazolforbindelser

som har en sur -NH- gruppe i den heterocykliske ring forutsatt at reaksjonen utføres i et flytende medium som består av i det minste en alifatisk karboksylsyre eller som inneholder en slik syre i en konsentrasjon på minst 50 % under meget spesielle betingelser.

Ifølge nærværende oppfinnelse fremstilles imidazolderivatene med formel I eller syreaddisjonssalter av disse ved en fremgangsmåte som består i progresivt å tilsette et 1,2-alkylenoksyd med formel II til en oppløsning av et nitroimidazol med formelen:



hvor R_2 er som foran definert,

i et flytende medium som består av minst en mettet alifatisk karboksylsyre med 1 - 4 karbonatomer eller som inneholder en slik syre i en konsentrasjon på minst 50 % og holde temperaturen for reaksjonsmediet under 50°C og utvinne 1-(2-alkyl-2-hydroksyalkyl)-imidazolproduktet med formel I fra reaksjonsblandingen som sådant eller i form av et syreaddisjonssalt.

Omsetningen utføres fortrinnsvis ved romtemperatur henh. innen området $20 - 30^\circ\text{C}$, men temperaturer under eller over romtemperatur, f.eks. $10 - 50^\circ\text{C}$, kan brukes. De foretrukne organiske oppløsningsmidler er maursyrer og eddiksyrer. Blandinger av organiske sure oppløsningsmidler, slik som maursyre med eddiksyre kan brukes. Det flytende reaksjonsmedium kan bestå utelukkende av den organiske syre eller syrer eller syren eller syrene fortynnet med vann eller et annet aksepterbart fortynningsmiddel, f.eks. metanol, i hvilket tilfelle konsentrasjonen av syren er minst 50 %, f.eks. 60 - 85 %. Mengden av organisk syre eller blandinger av syrer som er tilstede i reaksjonsblandingen skal være slik at fullstendig oppløsning av nitroimidazolutgangsmaterialet sikses ved romtemperatur. Alkylenoksydreak-

120633

tanten tilsettes progresivt til oppløsningen og brukes fortrinnsvis i overskudd. Med fordel anvendes 3 - 6 mol alkyleneoksyd pr. mol nitroimidazolreaktant.

Kondensasjonsproduktet isoleres fra reaksjonsblandingen etter i og for seg kjente metoder, f.eks. ved å eliminere overskytende alkyleneoksyd og syreoppløsningsmidlet, fulgt av rensning av resten ved krystallisasjon eller ved en annen egnet behandling. Eventuelt uomsatt nitroimidazol med formel III kan gjenvinnes lett.

Imidazolderivatene med formel I kan omdannes til syreaddisjonssalter etter i og for seg kjente metoder. Således kan syreaddisjonssaltene oppnås ved innvirkning av en syre på imidazolderivatet i et egnet oppløsningsmiddel, slik som en alkohol, en eter, et keton eller vann. Syreaddisjonssaltet som dannes, felles ut, hvis nødvendig, etter konsentrasjon av dets oppløsning og skilles fra ved filtrering eller dekantering.

Den nye fremgangsmåte etter nærværende oppfinnelse har de fordele overfor fremgangsmåten som er beskrevet i patent nr. 93.876 for fremstilling av bl.a. imidazoler tilsvarende formel I som omfatter omsetning av et imidazol med en reaktiv ester, slik som etylenklorhydrin ved at ingen oppvarming av reaktantene sammen er vesentlig og de hittil ukjente imidazolderivater med formel I lar seg oppnå med gode utbytter.

For terapeutiske formål anvendes basene med formel II som sådanne eller i form av ikke-giftige syreaddisjonssalter, dvs. salter som inneholder anioner som er forholdsvis harmløse overfor den animalske organisme i terapeutiske doser av saltene (slik som hydroklorider eller andre hydrohalogenider, fosfater, nitrater, sulfater, acetater, propionater, succinater, benzoater, fumarater, maleater, citrater, tartrater, metansulfonater, etandisulfonater, metylen-bis- β -hydroksey-naftoater og gentisater), slik at de gunstige fysiologiske egenskaper som er tilstede i basene ikke ødelegges av sideeffekter som er å tilskrive anionene.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

EKSEMPEL I

Propylenoksyd (290 g) tilsettes over en tidsperiode på 1 1/2 time til en oppløsning av 2-metyl-5-nitroimidazol (127 g) i 85 %'s maursyre (1 liter) avkjølt til 13°C. Under tilsetningen holdes temperaturen for reaksjonsblandingen konstant ved ca. 14°C. Blandingen får henstå over natt ved romtemperatur, og derpå destilleres maursyre (860 cm³) av under redusert trykk (20 mm Hg). Et produkt krystalliserer ut fra residuet. Vann (100 cm³) tilsettes deretter og krystallene filtreres fra, vaskes med vann (200 cm³) og tørkes inntil deres vekt forblir konstant. 2-metyl-5-nitroimidazol (75,5 g), smp. 254 - 256°C, utvinnes på denne måte.

Vaskevæskene og filtratet forenes, og 10-n natriumhydroksyd (220 cm³) tilsettes langsomt slik at en pH på 9 aldri overskrides. Etter fullførelse av tilsetningen krystalliserer et produkt ut. Massen får henstå over natt i et kjøleskap, krystallene filtreres fra, vaskes med isvann (50 cm³) og tørkes under redusert trykk (20 mm Hg) for å gi en forbindelse (41,2 g) som smelter ved 72 - 74°C. Etter omkrystallisasjon fra toluen (410 cm³) og etter filtrering, vasking og tørking oppnås 1-(2-hydroksypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazol (36 g) som smelter ved 76°C.

EKSEMPEL II

1,2-epoksy-n-butan (19 g) tilsettes over en tidsperiode på 20 minutter til en oppløsning av 2-metyl-5-nitroimidazol (6,7 g) i 85 %'s maursyre (50 cm³), mens temperaturen holdes mellom 5 og 10°C. Blandingen får derpå henstå i 16 timer ved romtemperatur og konsentreres deretter til tørrhet under et trykk på ca. 30 mm Hg. Residuet behandles med isvann (5 cm³), filtreres, vaskes med vann og det uoppløselige materiale tørkes. Det utvinnes således 2-metyl-5-nitroimidazol (4,95 g).

Filtratet og vaskevæskene forenes, gjøres alkaliske til en pH på 8 til 9 ved tilsetning av 10-n natriumhydroksyd (20 cm³) og

får henstå i 16 timer ved 0°C . Den lille mengde dannet bunnfall fjernes ved filtrering og filtratet ekstraheres med dietyleter (250 cm^3). Etter tørking av de eteriske ekstrakter over vannfritt kaliumkarbonat og konsentrasjon til tørrhet oppnås en brun olje (16,3 g).

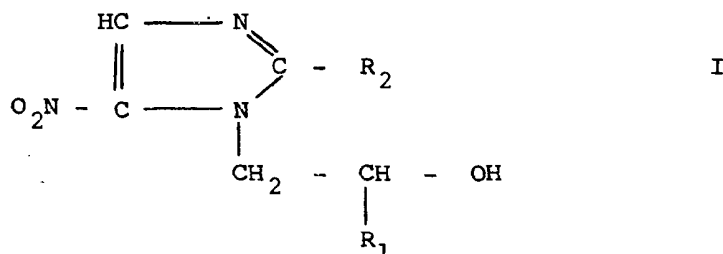
Oljen gjenoppløses i 2,5-n saltsyre (25 cm^3), oppløsningen vaskes med dietyleter, gjøres alkalisk til pH 8 - 9 med kaliumkarbonat (5,5 g), den frie base ekstraheres med dietyleter (150 cm^3), og den eteriske oppløsning tørkes over vannfritt kaliumkarbonat og konsentreres til tørrhet for å gi den rensede lysebrune oljebase (10,4 g).

Den oljeaktige base oppløses i vannfritt dietyleter (10 cm^3) og hydrokloridet bunnfelles i form av en gummi ved tilsetningen av en 3-n oppløsning (10 cm^3) av saltsyre i vannfri dietyleter. Hydrokloridet vaskes med dietyleter, oppløses i vann (10 cm^3), og pikratet for basen bunnfelles i krystallinsk form ved tilsetningen av en 0,3-n vandig oppløsning av litiumpikrat (75 cm^3). Etter filtrering, vasking med vann, tørking om omkrystallisasjon fra etanol oppnås pikratet av 1-(2-hydroksybutyl)-2-metyl-5-nitroimidazol (3,7 g) som et gult krystallinsk pulver, smp. $133 - 134^{\circ}\text{C}$.

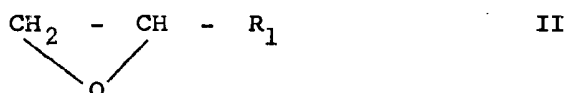
Pikratet gjenomdannes til hydrokloridet ved behandling med 2-n saltsyre (25 cm^3) og ekstrahering av den frigitte pikrinsyre med nitrobenzen (250 cm^3). Etter konsentrasjon til tørrhet av den vandige fase oppnås det 1-(2-hydroksybutyl)-2-metyl-5-nitroimidazolhydroklorid (1,6 g) som, etter omkrystallisasjon fra isopropanol, foreligger i form av et hvitt krystallinsk pulver som smelter ved $157 - 158^{\circ}\text{C}$.

P a t e n t k r a v

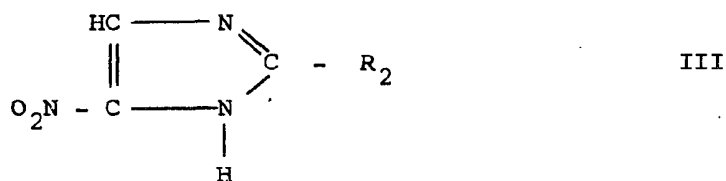
Fremgangsmåte for fremstilling av imidazolderivater med den generelle formel



hvor R_1 betegner en metyl- eller etylgruppe og
 R_2 en alkylgruppe med 1 - 5 karbonatomer,
 og syreaddisjonssalter av disse, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at 1,2-alkylenoksyd med formelen:



hvor R_1 er som foran definert,
 tilsettets progresivt til en oppløsning av et nitroimidazol med
 formelen:



hvor R_2 er som foran definert,
 i et flytende medium som består av i det minste en mettet ali-
 fatisk karboksylsyre med 1 - 4 karbonatomer eller som innehol-
 der en slik syre i en konsentrasjon på minst 50 %, fortrinnsvis
 i oppløsning i maursyre eller en blanding av maursyre og eddik-
 syre og holde temperaturen for reaksjonsblandingen under 50°C ,
 fortrinnsvis mellom 10 og 50°C , under reaksjonen og, hvis
 ønsket, omdanne imidazolproduktet til et syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 93.876

J.Munch-Petersen og G. Østrup, Organisk Kemisk Syntese 2. utgave,
 København 1964, s. 204-205.