

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 088

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 21.IX.1968 (P 129 168)

Pierwszeństwo:

MKP C07d 49/36

Opublikowano: 10.VI.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Maria Misiek, Marian Misiek

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo
Państwowe, Starogard Gdański (Polska)

Sposób wytwarzania 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazolu, środka leczniczego stosowanego w leczeniu zakażeń pierwotniakami chorobotwórczymi.

Spośród znanych metod syntezy 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazolu największe znaczenie techniczne posiada metoda oparta na działaniu tlenku etylenu na 2-metylo-4(5)-nitroimidazol. Według opisów patentowych, francuskiego nr 1 379 915 oraz NRD nr nr 39216 i 41 348, kondensację wymienionych związków prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych, w obecności kwasów, takich jak kwas mrówkowy lub mieszanina kwasu mrówkowego z kwasem octowym.

Ujemną stroną tych metod jest stosowanie jako medium syntezy kwasów organicznych, a mianowicie bardzo silnego i lotnego kwasu mrówkowego, który w warunkach przemysłowych jest szczególnie kłopotliwy i uciążliwy ze względu na bardzo dużą agresywność w stosunku do aparatury oraz toksyczność. Duży nadmiar kwasów organicznych (stosunek molowy kwasu organicznego do 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu wynosi około 15:25 : 1) komplikuje znacznie proces wyodrębniania produktu końcowego reakcji.

Stwierdzono, że 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-4(5)-nitroimidazol można otrzymać z dobrą wydajnością prowadząc kondensację tlenku etylenu z 2-metylo-4(5)-nitroimidazolem w środowisku cieczy organicznych, takich jak metanol, etanol, aceton, kwas octowy, w obecności wody i kwasu siarkowego. Charakterystyczną cechą sposobu według wynalazku jest zastosowanie kwasu siarkowego w stosunku molowym

2

około 1 : 1 w stosunku do użytego 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu.

Wbrew dotychczasowym stwierdzeniom, iż reakcja tlenku etylenu z kwasem siarkowym prowadzi do utworzenia glikolu i poliglikoli okazało się, że w środowisku, w którym obok kwasu siarkowego znajduje się 2-metylo-4(5)-nitroimidazol, reakcja przebiega w ten sposób, że przede wszystkim tworzy się 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazol. Stwierdzono dalej, że w wymienionych wyżej cieczach organicznych pod nieobecność kwasu siarkowego proces kondensacji tlenku etylenu z 2-metylo-4(5)-nitroimidazolem w ogóle nie zachodzi. Potwierdzeniem tego są negatywne wyniki prób przedstawione w przykładach VI i VII. Stwierdzono mianowicie, że ciecze te nie są rozpuszczalnikami dla 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu.

Według wynalazku optymalna temperatura kondensacji wynosi 40–50°C, lecz może być zarówno niższa jak i wyższa bez większego wpływu na wydajność podstawowego procesu. Temperatura posiada jednak pewne znaczenie ze względu na szybkość przebiegu procesu kondensacji jak również z powodu egzotermicznego jego przebiegu mającego wpływ na bezpieczeństwo prowadzenia syntezy w skali technicznej.

Produkt końcowy reakcji wyodrębnia się stosując znane sposoby, np. usuwając rozpuszczalnik przez destylację i alkalicując pozostałość ługiem sodowym, a następnie poddając krystalizacji z wody. Odzyskany, nieprzereagowany 2-metylo-4(5)-nitroimidazol można zawrócić do procesu.

Sposób wytwarzania 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazolu, stanowiący przedmiot wynalazku, zapewnia

bardzo dobrą wydajność, wysoką farmakopealną jakością jak również w dużym stopniu upraszcza proces technologiczny.

Przytoczone niżej przykłady bliżej wyjaśniają istotę wynalazku.

P r z y k ł a d I. 200 g tlenku etylenu dodano powoli do 150 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu w 600 ml metanolu, 120 ml wody i 80 g kwasu siarkowego 98%, utrzymując temperaturę 30–40°C. Następnie roztwór mieszano przez 1 godzinę. Po oddestylowaniu 500 ml metanolu dodano 400 ml wody. Oddzielono 38 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Z pozostałości uzyskano 41 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu oraz 80 g produktu, który po krystalizacji z wody miał temperaturę topnienia 160–161°C.

Stopień przereagowania w przeliczeniu na wsadowy 2-metylo-4(5)-nitroimidazol wynosił 40%, a wydajność reakcji po uwzględnieniu odzysku produktu wyjściowego wynosiła 92%.

P r z y k ł a d II. 200 g tlenku etylenu dodano powoli do roztworu 150 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu w 600 ml etanolu, 120 ml wody i 80 g kwasu siarkowego 98%, utrzymując temperaturę 40–80°C. Następnie roztwór mieszano przez godzinę. Po oddestylowaniu 500 ml etanolu dodano 500 ml wody. Oddzielono 42 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Z pozostałości po zalkalizowaniu ługiem sodowym i rozdzielaniu uzyskano 39 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu oraz 82 g produktu, który po krystalizacji z wody miał temperaturę topnienia 159,5–161°C. Stopień przereagowania w przeliczeniu na wsadowy 2-metylo-4(5)-nitroimidazol wynosił 41%, a wydajność reakcji po uwzględnieniu odzysku produktu wyjściowego wynosiła 91%.

P r z y k ł a d III. 200 g tlenku etylenu dodano powoli do roztworu 150 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu w 750 ml acetonu, 120 g kwasu siarkowego 98%, 100 ml wody, utrzymując temperaturę 40–50°C. Następnie roztwór mieszano przez godzinę. Po oddestylowaniu 650 ml acetonu dodano 500 ml wody. Oddzielono 52 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Z pozostałości po zalkalizowaniu ługiem sodowym 35% i rozdzielaniu uzyskano 30 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu oraz 91 g 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazolu, który po krystalizacji z wody miał temperaturę topnienia 160–161°C. Stopień przereagowania w przeliczeniu na wsadowy 2-metylo-4(5)-nitroimidazol wynosił 45,5%, a wydajność reakcji po uwzględnieniu odzysku produktu wyjściowego wynosiła 100%.

P r z y k ł a d IV. 200 g tlenku etylenu dodano powoli do 150 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu w 600 g kwasu octowego lodowatego, 90 g kwasu siarkowego 98%, 150 ml wody utrzymując temperaturę 40–50°C. Następnie roztwór mieszano przez godzinę. Po oddestylowaniu około 500 ml kwasu octowego dodano 300 ml wody. Oddzielono 49 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Z pozostałości po zneutralizowaniu

ługiem sodowym i rozdzielaniu uzyskano 16 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu oraz 112 g 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazolu, który po krystalizacji z wody miał temperaturę topnienia 160–161°C. Stopień przereagowania w przeliczeniu na wsadowy 2-metylo-4(5)-nitroimidazol wynosił 64%, a wydajność reakcji po uwzględnieniu odzysku produktu wyjściowego wynosiła 100%.

P r z y k ł a d V. 200 g tlenku etylenu dodano powoli do roztworu 150 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu w 300 g kwasu octowego lodowatego, 450 ml acetonu, 100 g kwasu siarkowego 98%, 120 ml wody utrzymując temperaturę 40–50°C. Następnie roztwór mieszano przez godzinę. Po oddestylowaniu 550 ml acetonu i kwasu octowego dodano 400 ml wody. Oddzielono 35 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Z pozostałości po zneutralizowaniu ługiem sodowym i rozdzielaniu uzyskano 30 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu oraz 111 g produktu, który po krystalizacji z wody miał temperaturę topnienia 160–161°C. Stopień przereagowania w przeliczeniu na wsadowy 2-metylo-4(5)-nitroimidazol wynosił 55%, a wydajność reakcji po uwzględnieniu odzysku produktu wyjściowego wynosiła 100%.

P r z y k ł a d VI. 20 g tlenku etylenu dodaje się powoli do roztworu 15 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu w 100 ml 100% kwasu octowego utrzymując temperaturę 35–45°C. Następnie roztwór odstawia się w temperaturze otoczenia w ciągu godziny. Z roztworu odsącza się 12,2 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Z przesączu po oddestylowaniu kwasu octowego pod próżnią, a następnie zubożeniu pozostałości uzyskuje się 2,4 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Proces kondensacji w tych warunkach nie zachodzi.

P r z y k ł a d VII. 20 g tlenku etylenu dodaje się powoli do roztworu 15 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu w 100 ml 80% kwasu octowego utrzymując temperaturę 35–45°C. Następnie roztwór odstawia się w temperaturze otoczenia w ciągu około godziny. Z roztworu odsącza się 10,8 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Po oddestylowaniu nadmiaru kwasu octowego, a następnie zubożeniu pozostałości, uzyskuje się 3,9 g 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu. Proces kondensacji w tych warunkach nie zachodzi.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-(2'-hydroksyetylo)-2-metylo-5-nitroimidazolu przez kondensację tlenku etylenu z 2-metylo-4(5)-nitroimidazolem, w środowisku cieczy organicznych mieszających się z wodą, takich jak metanol, etanol, aceton, kwas octowy, w obecności wody i kwasu, znamienny tym, że proces prowadzi się w obecności kwasu siarkowego w stosunku molowym około 1 : 1 do użytego 2-metylo-4(5)-nitroimidazolu.