



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.07.1970 (P. 141768)

Pierwszeństwo: 03.07.1969 Jugosławia

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 12.04.1976

MKP C07d 49/36

Int. Cl.² C07D 233/54

Twórcy wynalazku: Vitomir Šunjić, Miha Jepelj, Tatjana Fajdiga

Uprawniony z patentu: KRKA tovarna zdravil, Novo mesto (Jugosławia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-karbometoksyalkilo-2-metylo-4-nitroimidazoli o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—3.

Sposobem według wynalazku związkę o wzorze 1, w którym n ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie, z metanolem. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną i otrzymany surowy produkt o konsystencji olejistej suszy się w atmosferze azotu w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg i przekrystalizowuje z octanu etylu. Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze 2 są związkami znanymi i otrzymuje się je w sposób opisany w J. Med. Chem. 11, 167 (1968) i Croat. Chem. Acta 39, 199 (1967).

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 10,0 g (0,05 mola) 1-karboksyetylo-2-metylo-4-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 219,5—221°C rozpuszcza się w mieszaninie 80 ml metanolu i 9,6 98% kwasu siarkowego i utrzymuje w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje 16,4 g (0,2 mola) bezwodnego octanu sodowego. Następnie, mieszając, oddestylowuje się metanol i pozostałość rozpuszcza w 100 ml wody.

2

Roztwór wodny ekstrahuje się 4 porcjami po 60 ml octanu etylu, połączone wyciągi suszy nad chlorkiem wapniowym i odparowuje do sucha. Oleistą pozostałość suszy się w atmosferze azotu w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg, otrzymując 9,25 g surowego 1-karbometoksyetylo-2-metylo-4-nitroimidazolu o wzorze 3, co stanowi 86,5% wydajności teoretycznej. Do pozostałości tej dodaje się 50 ml octanu etylu i małą ilość węgla aktywowanego, ogrzewa, a następnie chłodzi, odsącza i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując czysty produkt o konsystencji olejistej, ulegający krystalizacji. Stały produkt ogrzewany pod ciśnieniem 0,01 mm Hg ulega rozkładowi w temperaturze 250°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: 45,07% C, 5,21% H i 19,71% N.

Znaleziono: 45,14% C, 5,34% H i 19,67% N.

Przykład II. 10,8 g (0,05 mola) 1-karboksypropylo-2-metylo-4-nitroimidazolu o temperaturze topnienia 143—144°C rozpuszcza się w mieszaninie 80 ml metanolu i 9,6 g 98% kwasu siarkowego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje 16,4 g (0,2 mola) bezwodnego octanu sodowego. Z mieszaniny oddestylowuje się mieszając metanol i pozostałość rozpuszcza w 100 ml wody.

Wodny roztwór ekstrahuje się 4 porcjami po

60 ml octanu etylu, połączone wyciągi suszy nad chlorkiem wapnia i odparowuje do sucha. Oleistą pozostałość suszy się w atmosferze azotu w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg, otrzymując 9,8 g surowego 1-karbometoksypropylo-2-metylo-4-nitroimidazolu o wzorze 4, co stanowi 88% wydajności teoretycznej.

Pozostałość tę rozpuszcza się w 50 ml wrzącego octanu etylu, dodaje węgla drzewnego i przesącza. Przesącz odparowuje się do sucha i pozostałość suszy w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: 47,47% C, 5,77% H i 18,49% N.

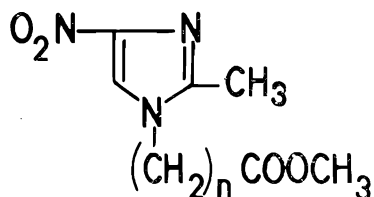
Znaleziono: 47,58% C, 5,89% H i 18,12% N.

Zastrzeżenia patentowe

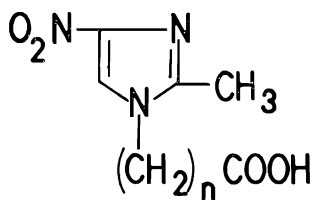
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—3, **znamienny tym**, że imidazol o ogólnym wzorze 2, w którym n ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z metanolem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

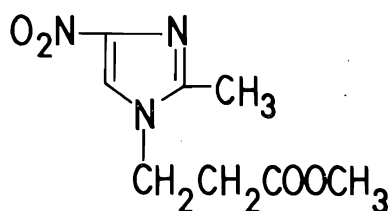
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany oleisty produkt suszy się w atmosferze azotu w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.



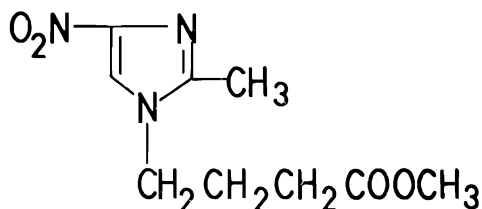
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4