



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.04.73 (P. 161723)

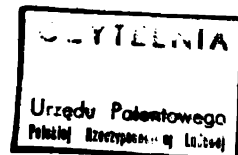
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.12.74

Opis patentowy opublikowano: 16.05.1977

MKP C07d 49/36

Int. Cl.² C07D 233/02



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru lub R^1 i R^2 razem tworzą razem sprzężony pierścień benzenowy, R^3 oznacza rodnik alkilowy o 6—14 atomach węgla, rodnik benzylový zawierający 0—5 atomów chloru jako podstawniki w pierścieniu benzenowym lub rodnik 3-alkoksy-2-hydroksypropylowy, w którym część alkoksylova zawiera 4—8 atomów węgla, R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, $(X)_2^2$ oznacza 2 monoaniony, a A oznacza grupę wiążącą o wzorze $-(CH_2)_mCONH(CH_2)_nNHCO(CH_2)_m-$, w którym n oznacza wartość liczbowa 2—12, a m oznacza wartość liczbowa 1 lub 2. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości przeciwbakteryjne.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną kwasu imidazoliloalkanoilowego o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i m mają wyżej podane znaczenie, R^5 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a $X^\ominus$ oznacza monoanion, poddaje się reakcji z dwuaminią o wzorze $NH_2(CH_2)_nNH_2$, w którym n ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję można prowadzić bez rozcieńczenia lub rozpuszczenia reagentów, lecz korzystniej w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. toluenu, etanolu lub metanolu albo ich mieszaniny, przy czym reakcję można przyspieszyć lub zakończyć

2

przez ogrzewanie, np. w temperaturze wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika. Jeżeli we wzorze 2 symbol R^5 oznacza atom wodoru, wówczas reakcję korzystnie prowadzi się w obecności sprzęgającego związku peptydowego, np. dwucykloheksylokarbodiimidu, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. octanu etylu lub dwumetyloformamidu.

Korzystnym rodnikiem alkilowym o symbolu R^3 jest rodnik alkilowy o łańcuchu prostym, np. rodnik n-oktylový, n-decylový lub n-dodecylový.

Korzystnym rodnikiem benzylovým podstawionym atomami chloru o symbolu R^3 jest rodnik 4-chloro- lub 2,4-dwuchlorobenzylový, a jako rodnik 3-alkoksy-2-hydroksypropylowy korzystny jest rodnik, w którym część alkoksylova jest np. rodnik n-heptyloksylový.

Korzystnym rodnikiem alkilowym o symbolu R^4 jest rodnik metylový.

Odpowiednimi anionami oznaczonymi symbolem $X^\ominus$ są np. aniony chlorkowe lub bromkowe albo aniony wywodzące się z kwasu sulfonowego, np. aniony metancsulfonianowe lub paratoluenosulfonianowe.

W grupie wiążącej oznaczonej symbolem A szczególnie odpowiednią wartością liczbowa o symbolu m jest 1, a o symbolu n 4, 6, 8, 10 lub 12.

Szczególną grupę związków wytwarzanych sposobem według wynalazku stanowią związki o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają atom

wodoru lub R^1 i R^2 razem tworzą sprzężony pierścień benzenowy, R^3 oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym i 8—10 atomach węgla, rodnik 4-chlorobenzylowy lub rodnik 2,4-dwuchlorobenzylowy, R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, $(X)_2^\ominus$ dwa aniony chlorkowe, bromkowe lub metanosulfonianowe, a w grupie wiążącej A m oznacza 1 i n oznacza 4, 6, 8, 10 lub 12.

Szczególnie korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są dwuchlorek 1,1'-dekametyleno-dwu-(karbamoylometylo)-dwu-(3-n-oktyloimidazolu) i dwuchlorek 1,1'-dodekametyleno-dwu-(karbamoylometylo)-dwu-(3-n-oktyloimidazolu).

Pochodną kwasu imidazoliolalkanoilowego o ogólnym wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, stosowaną jako substancja wyjściowa, można otrzymać ze związku o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, przez poddanie go reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze $X-(CH_2)_mCOOR^5$ i następnie, w przypadku gdy R^5 oznacza atom wodoru, a żądany jest związek o wzorze 2, w którym R^5 ma oznaczać rodnik alkilowy, estryfikację produktu reakcji z alkoholem o wzorze R^5OH , np. w obecności chlorku tionylu lub kwasowego wymieniaacza jonowego.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują wartościowe właściwości przeciwbakteryjne, niszcząc w szerokim zakresie bakterie zarówno Gram-dodatnie jak i Gram-ujemne, co wykazano w szeregu prób z roztworami tych związków. Związki te są użyteczne jako uniwersalne środowiskowe środki odkażające i dezynfekujące, przedoperacyjne środki odkażające skórę, w higienie jamy ustnej np. jako czynnik hamujący tworzenie się nalotu nazębnego oraz w leczeniu i zapobieganiu zapalenia dziąseł. Nowe pochodne imidazolu nie wykazują oczywistej toksyczności w dawkowaniu doustnym u myszy w ilości 250 mg/kg wagi ciała.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatu zawierającego pochodną imidazolu w mieszaninie z obojętnym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Preparat farmaceutyczny może być wytwarzany w postaci pastylek do stosowania doustnie, płynu do płukania ust, pasty, galaretek lub ciekłych zawiesin dla celów dentystycznych, jako środek hamujący tworzenie się nalotu nazębnego oraz do leczenia i zapobiegania zapaleniu dziąseł, a także jako maść, krem, dezynfekujący roztwór wodny, olejowy lub w postaci zawiesiny, aerozolu oraz jako uniwersalny środek dezynfekujący. Preparaty mogą zawierać znane nośniki i rozcieńczalniki i mogą być wytwarzane w znany sposób.

Korzystnymi preparatami farmaceutycznymi są pastylki o wadze 1 g, zawierające 1—10 mg czynnego związku, a także preparaty w postaci proszku lub tabletek do rozpuszczania w wodzie i użyskiwania dezynfekujących roztworów wodnych. Do płukania ust korzystnie stosuje się płyny zawierające 0,05—0,5% substancji czynnej, natomiast pasty do zębów oraz galaretki dla celów dentystycznych o zawartości 0,05—1,0%, zwłaszcza 0,1—0,5%

substancji czynnej. Odpowiednie roztwory wodne dla celów antyseptycznych zawierają 0,02—1,0% substancji czynnej. Korzystnymi preparatami są koncentraty wodne zawierające od 10% aż do nasycenych roztworów substancji czynnej.

Wynalazek objaśniają, niżej podane przykłady.

Przykład 1. Mieszaninę 1,0 g chlorku 1-n-oktylo-3-metoksykarbonylometyloimidazolu i 0,34 g dodekametylenodwuaminy w 3,0 ml metanolu mieszało się w ciągu 2 godzin, po czym odparowano metanol pod ciśnieniem atmosferycznym i pozostałość rozpuszczono w 5 ml wody, następnie roztwór zalkalizowano do wartości pH 12 i wyekstrahowano pięciokrotnie chloroformem w porcjach po 5 ml za każdym razem. Połączone ekstrakty odparowano do suchości i pozostałość przernacowano z acetonem aż do uzyskania białej substancji stałej, którą odsączono, przemyto acetonem i wysuszono. Otrzymano dwuchlorek 1,1'-dodekametyleno-dwu-(karbamoylometylo)-dwu-(3-n-oktyloimidazolu) o temperaturze topnienia 146—148°C.

Chlorek 1-n-oktylo-3-metoksykarbonylometyloimidazolu użyty, jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób: mieszaninę 112 g kwasu chlorooctowego i 145 g 1-n-oktyloimidazolu ogrzewano w atmosferze azotu w ciągu 45 minut, stale mieszając, po czym ochłodzono do temperatury 150°C i dodano, początkowo bardzo powoli, 400 ml acetonitrylu, a następnie 500 ml acetonu. Po dalszym ochłodzeniu mieszaniny po reakcyjnej wykryształizował stały produkt, który odsączono, przemyto acetonem i wysuszono. Otrzymano chlorek 1-n-oktylo-3-hydroksykarbonylometyloimidazolu o temperaturze topnienia 120—122°C.

Do mieszaniny 1,5 ml metanolu i 0,435 g chlorku tionylu dodano 1,0 g chlorku 1-n-oktylo-3-hydroksykarbonyloimidazolu i mieszało się w ciągu 3 godzin, następnie odparowano składniki lotne pod zmniejszonym ciśnieniem i jako pozostałość otrzymano w postaci żywicy chlorek 1-n-oktylo-3-metoksykarbonylometyloimidazolu.

Chlorek 1-n-oktylo-3-metoksykarbonylometyloimidazolu, użyty jako związek wyjściowy, można również otrzymać w następujący sposób: mieszaninę 10,0 g 1-n-oktyloimidazolu, 10 ml chlorooctanu metylu i 50 ml metanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, w atmosferze azotu, w ciągu 18 godzin. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem metanolu i nadmiaru chlorooctanu metylu otrzymuje się jako pozostałość chlorek 1-n-oktylo-3-metoksykarbonylometyloimidazolu, w postaci gęstego oleju, nie ulegającego krystalizacji. Chromatografia cienkowarstwowa na krzemionce, przy użyciu jako eluentu mieszaniny alkoholu izopropylowego, wody i kwasu octowego, w proporcji objętościowej jak 3:1:1, wykazała jako główny produkt żądany związek i ślady związku wyjściowego.

Chlorek 1-n-oktylo-3-hydroksykarbonylometyloimidazolu, użyty jako związek wyjściowy, może być również otrzymany w następujący sposób: mieszaninę 18,0 g 1-n-oktyloimidazolu, 14,5 g chlorooctanu sodu, 40 ml metanolu i dostateczną ilość wody do rozpuszczenia soli sodowej ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, utrzymując wartość pH 7 przez dodawanie kwaśnego

weglanu sodu, następnie odparowuje się do suchości, pozostałość rozpuszcza w 150 ml wody i roztwór przemywa się toluenem.

Oddzieloną warstwę wodną odparowuje się do suchości, po czym pozostałość rozciera w acetonie i wytrącony osad odsąca się od mieszaniny oleju z roztworem, dokładnie wyciskając substancję oleistą. Oddzieloną substancję oleistą rozciera się z eterem nasyconym chlorowodorem i wytrącony osad odsąca się i suszy w eksykatorze. Suchą substancję rozpuszcza się w nadmiarze chloroformu, odsąca od części nierozpuszczalnej, po czym przesącz odparowuje się do suchości i pozostałość rozciera z acetonem. Osad odsąca się, suszy i krystalizuje z acetonitrylu, otrzymując chlorek 1-n-oktylo-3-hydroksykarbonylometyloimidazolu o temperaturze topnienia 120,5–121,5°C.

Przykład II. Do roztworu 65 g chlorku 1-n-oktylo-3-etoksykarbonylometyloimidazolu w mieszaninie 500 ml etanolu i 400 ml toluenu dodano 40 g dodekametylenodwuaminy i otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowano z acetonu zawierającego małą ilość wody. Otrzymano dwuchlorek 1,1'-dodekametyleno-dwu-(karbamoylometylo)-dwu-(3-n-oktyloimidazolu o temperaturze topnienia 137–140°C.

Roztwór chlorku 1-n-oktylo-3-etoksykarbonylometyloimidazolu, użytego jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Mieszaninę 180 g chlorku 1-n-oktylo-3-hydroksykarbonylometyloimidazolu otrzymanego w sposób jak opisano w przykładzie I, sulfonowanej żywicy polistyrenowej, użytej jako katalizator, 500 ml etanolu i 400 ml toluenu mieszało i ogrzewano, usuwając wodę ze środowiska reakcji metodą azeotropową. Po upływie 2 godzin reakcja została zakończona i wytworzony roztwór chlorku 1-n-oktylo-3-etoksykarbonylometyloimidazolu oddzielono od żywicy przez odsączenie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2

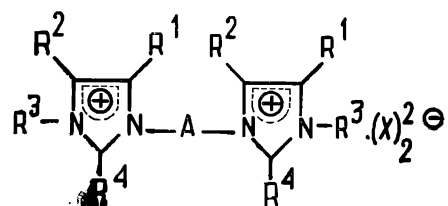
oznaczają atomy wodoru lub razem tworzą sprzężony pierścień benzenowy, R^3 oznacza rodnik alkilowy o 6–14 atomach węgla, rodnik benzylový zawierający 0–5 atomów chloru jako podstawniki w pierścieniu benzenowym lub rodnik 3-alkoksy-2-hydroksypropylowy, w którym część alkoksylowa zawiera 4–8 atomów węgla, R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, $(X)_2^\ominus$ oznacza 2 monoaniony, takie jak anion chloru lub bromu albo anion metanosulfonianowy lub tolueno-p-sulfonianowy, zaś A oznacza grupę wiążącą o wzorze $-(CH_2)_mCONH(CH_2)_nNHCO(CH_2)_m-$ w którym n oznacza wartość liczbową 2–12, a m oznacza wartość liczbową 1 lub 2, **znamienny tym**, że pochodną kwasu imidazoliloalkanoilowego o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i m mają wyżej podane znaczenie, R^5 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a $X^\ominus$ oznacza monoanion, poddaje się reakcji z dwuaminą o wzorze $NH_2(CH_2)_nNH_2$, w którym n ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przez ogrzewanie w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

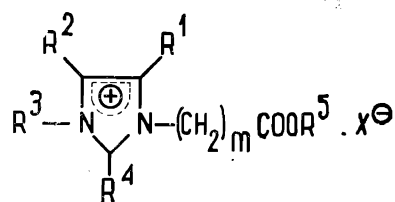
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jeżeli we wzorze 2 symbol R^5 oznacza atom wodoru, wówczas reakcję prowadzi się w obecności związku peptydowego, w środowisku rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reagenty stosuje się związek o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 i R^4 oznaczają atomy wodoru, R^3 oznacza rodnik n-oktylový, m oznacza wartość liczbową 1, a R^5 i $X^\ominus$ mają znaczenie jak w zastrz. 1 oraz związek o wzorze $NH_2(CH_2)_nNH_2$, w którym n oznacza wartość liczbową 10.

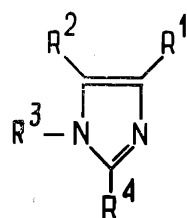
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reagenty stosuje się związek o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 i R^4 oznaczają atomy wodoru, R^3 oznacza rodnik n-oktylový, m oznacza wartość liczbową 1, a R^5 i $X^\ominus$ mają znaczenie jak w zastrz. 1 oraz związek o wzorze $NH_2(CH_2)_nNH_2$, w którym n oznacza wartość liczbową 12.



WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3