



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

245808
(11) (B1)

(22) Prihlášené 30 03 84
(21) (PV 2409-84)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 233/92
(C 07 D 233/92,
233/93, 233/94)

(40) Zverejnené 13 02 86

(45) Vydané 15 12 87

(75)

Autor vynálezu

BALÁK JIŘÍ ing. CSc.; POLIEVKA MILAN ing. CSc., PRIEVIDZA

[54] Spôsob prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu

1

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu. Tento spôsob sa uskutočňuje tak, že reaguje sulfát 2-metyl-4-(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrinom v bezvodom reakčnom prostredí obsahujúcom v homogénnej fáze kyselinu sírovú a nasýtenú kyslíkatú organickú látku s najmenej jedným atómom kyslíka, pričom epichlórhydrín a kyselina sírová sa dávkujú do reakčnej zmesi po častiach a striedavo.

2

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu, ktorý sa využíva proti rôznym protozálnym infekciám, ako je napr. trichomonas.

Titulná zlúčenina sa doposiaľ pripravovala reakciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v prostredí 85 %-nej kyseliny mravčej [Hoffer M., Grundberg E.: J. Med. Chem. 17, 1079 (1974/), alebo alkyláciou 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu pomocou bis-(3-chlór-2-hydroxypropyl)sulfátu s 25 %-ným výťažkom (USA pat. 3 519 637). Uvedenú reakciu je možné robiť v prostredí bezvodého nitrobenzénu s použitím bezvodého chloridu hlinitého ako katalyzátora (čs. autorské osvedčenie 211 414). Nitrobenzén je však silne toxický, preto bol nahradený acetonom alebo nitrometánom alebo octánom etylnatým taktiež za katalýzy Lewisovou kyselinou (243 559). Výťažky uvedených postupov sa pohybujú do 40 %.

Podstatou tohto vynálezu je spôsob prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu z epichlórhydrínu a 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu ktorý sa uskutočňuje reakciou sulfátu 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v bezvodom reakčnom prostredí obsahujúcom v homogénnej fáze kyselinu sírovú a nasýtenú kyslíkatú organickú látku s najmenej jedným atómom kyslíka, pričom epichlórhydrín a kyselina sírová sa dávajú do reakčnej zmesi po častiach a striedavo.

Soľ kyseliny sírovej a 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu, to znamená príslušný sulfát, sa získa pridávaním 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu do zmesi kyseliny sírovej a nasýteného zmesného organického rozpúšťadla definovaného v predchádzajúcom. Kyselina sírová nemusí byť prítomná v stechiometrickom množstve, môže byť pridávaná až počas reakcie, kedy potom zvyšný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol je konvertovaný na príslušný sulfát.

Zmesné rozpúšťadlo môže byť tvorené napríklad jednosýtnymi alebo viacsýtnymi alkoholmi (metanol, glykol, glycerín), ketónmi s maximálne 6 atómami uhlíka, karboxylovými kyselinami (monochlóroctová kyselina, kyselina mravčia, kyselina octová) alebo ich anhydridmi. Z heterocyklických zlúčenín sa môže použiť napr. dioxán alebo tetrahydrofuran. Príslušné látky môžu byť i v pevnom stave pokiaľ vytvoria homogénnu zmes s kyselinou sírovou.

Dôležitá pre uvedenú reakciu je neprítomnosť vody. V prípade prítomnosti vlhkosti je treba pridať väčší nadbytok kyseliny sírovej. Nie je bezpodmienečne nutné, aby všetok 2-metyl-4(5)-nitroimidazol bol rozpustený v zmesi už na začiatku reakcie. Postupným dávkovaním kyseliny sírovej a epichlórhydrínu prejde do homogénnej zmesi.

Reakcia sa uskutočňuje pri 10 až 50 °C, s výhodou 45 až 50 °C.

Po ukončení reakcie sa zmes vyleje do

ľadovej vody a nechá rozvrstviť. Spodná organická vrstva sa zmieša s chloroformom a za miešania a chladenia sa neutralizuje roztokom čpavku na pH = 7 až 7,5 (v prípade, že sa reakčná zmes po naliatí vody nerozvrství, neutralizuje sa celá bez delenia). Pri neutralizácii vypadne nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol, ktorý sa odfiltruje, vymyje vodou a podrobí sa regenerácii. Filtrát sa nechá rozvrstviť, vodná vrstva sa extrahuje chloroformom, ktorý sa pridá k chloroformovej vrstve filtrátu. Spojené chloroformové podiely sa extrahujú roztokom 9 N H₂SO₄ alebo zriedenej HCl v pomere 1 : 1. Vodná kyselinová vrstva sa v prítomnosti čistého chloroformu neutralizuje vodným roztokom čpavku na pH = 7 až 7,5. Spodná chloroformová vrstva sa oddelí a kyselinová (vodná) sa znovu extrahuje chloroformom. Spojené chloroformové vrstvy sa na vákuovej odparke zbavia chloroformu. Destilačný zvyšok (olejovitá kvapalina) sa zmieša s rovnakým množstvom etylacetátu. Zmes sa za chladenia a miešania nechá vykryštalizovať. Vypadnutý produkt sa odfiltruje, matečné lúhy sa zahustia na vákuovej odparke (max. teplota 40 °C), pridá sa rovnaké hmotové množstvo etylacetátu a predchádzajúci postup sa opakuje. Výťažky produktu sú 40 až 45 %, pri využití regenerovaného 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu 60 až 65 percent. Tento sa regeneruje rozpustením za horúca v etanole, zmiešaním s aktívnym uhlím (karborafínom), ktoré sa za horúca odfiltruje a roztok sa nechá vykryštalizovať. Po odfiltrovaní a vysušení je 2-metyl-4(5)-nitroimidazol opäť použiteľný na syntézu.

Ďalšie podrobnosti spôsobu podľa tohto vynálezu, ako aj výhody, sú zrejmé z uvedených príkladov bez toho, aby sa na ne obmedzoval.

Príklad 1

K 14 ml acetónu a 2,3 ml etylénglykolu sa pomaly pridá 15,8 g (0,16 mólu) konc. H₂SO₄ pri teplote zmesi do 40 °C. Potom sa pomaly do roztoku nadávkuje za miešania 20,0 g (0,157 mólu) 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu. Ďalej sa počas 90 až 10 minút za miešania a chladenia dávkuje alternatívne epichlórhydrín a kyselina sírová v nasledujúcom poradí:

1. 17,4 g (0,19 mólu) epichlórhydrín
2. 2,3 g H₂SO₄
3. 15,5 g (0,17 mólu) epichlórhydrín
4. 2,3 g H₂SO₄
5. 13,5 g (0,145 mólu) epichlórhydrín
6. 2,0 g H₂SO₄
7. 15,5 g (0,17 mólu) epichlórhydrín

Teplota sa udržiava v rozmedzí 45 až 50 °C. Po ukončení dávkovania sa reakčná zmes naleje do 100 ml studenej vody. Vzniknú dve vrstvy — vrchná vodná a spodná orga-

nická. Do organickej vrstvy sa pridá 200 ml chloroformu a za miešania a chladenia (18 až 20 °C) sa zmes neutralizuje cca 9 ml vodného roztoku čpavku na pH = 7 až 7,5. Pri neutralizácii sa vylúči nezreagovaný 2-metyl-4(5)-nitroimidazol v množstve 4 až 6 g. Tento sa odsaje, premyje vodou a podrobí sa regenerácii. Filtrát sa nechá rozvrstviť, vodná vrstva sa extrahuje 2 krát 20 ml chloroformu, ktorý sa potom pridá k chloroformovej vrstve filtrátu. Spojené chloroformové vrstvy sa extrahujú 3 krát 20 ml 9 N H₂SO₄. Vodná (kyselinová) vrstva sa oddelí, pridá sa k nej 200 ml chloroformu a neutralizuje sa s cca 35 ml vodného roztoku 25 %-ného NH₄ OH na pH = 7 až 7,5. Chloroformová vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje 2 krát 20 ml chloroformu. Chloroformové vrstvy sa spoja a rozpúšťadlo sa oddestiluje na dotačnej vákuovej odparke pri maximálnej teplote 40 °C. K destilačnému zvyšku (16,5 g) sa pridá rovnaké hmotové množstvo etylacetátu a za miešania a chladenia sa nechá vykryštalizovať surový produkt. Filtrát sa na odparke zahusťá a proces sa opakuje. Získa sa 15,6 g (45 %) 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu o teplote topenia 84 až 87 °C.

Príklad 2

V 11,7 g koncentrovanej kyseliny sírovej sa rozpustí 17,6 g kyseliny monochlóroctovej a 20,0 g (0,157 mólu) 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu pri teplote do 50 °C. Do tejto reakčnej zmesi sa pri teplote 45 až 50 °C za miešania a chladenia počas 90 až 110 minút dávkuje epichlórhydrín a kyselina sírová v nasledovných množstvách:

1. 25,1 g (0,27 mólu) epichlórhydrínu
2. 2,3 g H₂SO₄
3. 17,7 g (0,19 mólu) epichlórhydrín
4. 2,3 g H₂SO₄
5. 22,3 g (0,24 mólu) epichlórhydrín

Izolačným postupom popísaným v príklade 1 sa získa 6,1 g nezreagovaného východiskového materiálu a 13,8 g (40 %-ná teória) 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu o teplote topenia 84,5 až 87,5 °C.

Príklad 3

K 7,6 g 85 %-nej kyseliny mravčej pri teplote 40 °C sa pridá za miešania a chladenia 9,5 g acetanhydridu a 9,5 g konc. kyseliny sírovej. Potom sa pridá 20 g (0,157 mólu) 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu. K tejto suspenzii sa pri teplote 45 až 50 °C počas 80 až 110 minút za miešania a chladenia dávkuje epichlórhydrín a kyselina sírová v nasledujúcich množstvách:

1. 10,2 g (0,11 mólu) epichlórhydrín
2. 6,4 g (H₂SO₄)
3. 12,1 g (0,13 mólu) epichlórhydrín
4. 2,3 g H₂SO₄
5. 12,1 g (0,13 mólu) epichlórhydrín
6. 2,3 g H₂SO₄
7. 17,7 g (0,19 mólu) epichlórhydrín

Reakčná zmes sa spracuje izolačným postupom popísaným v príklade 1. Získa sa 14,5 g (42 % na teóriu) 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu o teplote topenia 84,5 až 87,5 °C.

Príklad 4

K zmesi 12,0 ml dioxánu, 2,0 ml tetrahydrofuránu, 4,0 ml acetónu a 12 ml butanolu sa pridá 15,9 g konc. kyseliny sírovej pri teplote do 45 °C a potom sa pridá 20 g (0,157 mólu) 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu. Potom sa pri teplote 45 až 50 °C za chladenia a miešania dávkuje epichlórhydrín a kyselina sírová v nasledujúcich množstvách:

1. 25,1 g (0,27 mólu) epichlórhydrín
2. 2,0 g H₂SO₄
3. 19,0 g (0,20 mólu) epichlórhydrín
4. 2,0 g H₂SO₄
5. 19,0 g (0,20 mólu) epichlórhydrín

Reakčná zmes sa spracuje podľa izolačného postupu popísaného v príklade 1. Získa sa 13,8 g (40 % na teóriu) 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu o teplote topenia 84 až 87,5 °C.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy 1-(3-chlór-2-hydroxypropyl)-2-metyl-5-nitroimidazolu z epichlórhydrínu a 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu, vyznačujúci sa tým, že reaguje sulfát 2-metyl-4(5)-nitroimidazolu s epichlórhydrínom v bezvodom reakčnom prostredí obsahujúcom v

homogénnej fáze kyselinu sírovú a nasýtenú kyslíkatú látku s najmenej jedným atómom kyslíka, pričom epichlórhydrín a kyselina sírová sa dávkujú do reakčnej zmesi po častiach a striedavo.