



(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 142412

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 233/94



(21) Ansøgning nr. 3135/76 (22) Indleveret den 9. jul. 1976

(24) Løbedag 9. jul. 1976

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggesesskriftet offentliggjort den 27. okt. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
12. jul. 1975, 2531303, DE
11. feb. 1976, 2605222, DE

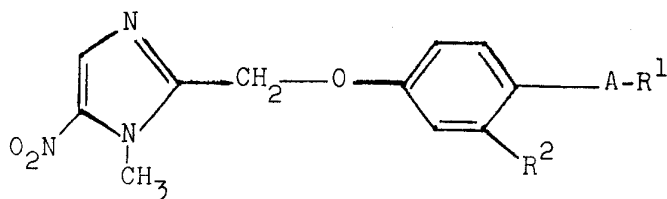
(71) HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, Brueningstrasse 45, D-6230 Frankfurt/Main 80, DE.

(72) Opfinder: Erhardt Winkelmann, Kelkheim/Taunus, Brunhildenweg 5, DE:
Wolfgang Raether, Dreieichenhain, Berliner Ring 156, DE.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-methyl-2-(phenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazoler.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1-methyl-2-(phenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazoler med formelen I

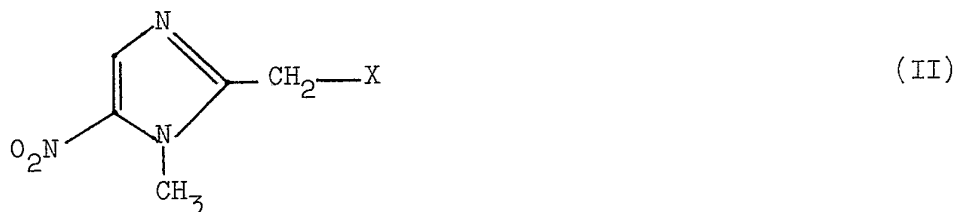


(I)

hvor A betyder et svovlatom eller en sulfoxidgruppe ($-SO-$), R^1 betyder methyl eller ethyl, og R^2 betyder hydrogen, methyl eller halogen.

Den omhandlede fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man

a) omsætter et nitroimidazol med formlen II

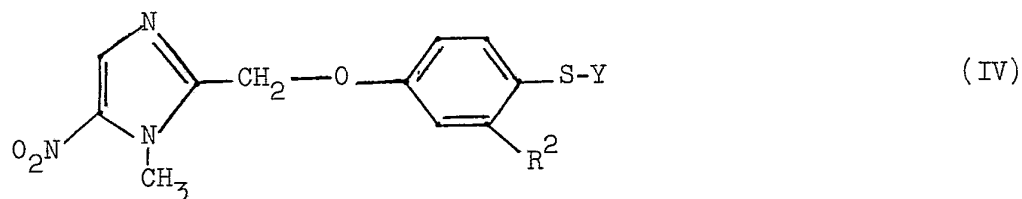


hvor X betyder et halogenatom, såsom fluor, chlor, brom, iod, eller en acyloxygruppe, såsom acetoxy-, propionyloxy-, butyryloxy-, benzyloxy-, tolyloxy-, nitrobenzoyloxy-, eller en arylsulfonyloxygruppe, såsom en benzensulfonyloxy-, toluensulfonyloxy- eller nitrobenzen-sulfonyloxygruppe, med en phenol med formlen III



eller dens alkalimetal- eller ammoniumsalt, hvor Y betyder hydrogen, et alkalimetal, især natrium eller kalium, eller ammonium, og A, R^1 og R^2 har de ovennævnte betydninger, eller

b) methylerer eller ethylerer et nitroimidazol med formlen IV



hvor Y og R^2 har de angivne betydninger, og eventuelt oxiderer den således fremstillede sulfidforbindelse med formlen I til et sulf-oxid.

Som udgangsstoffer med formlen II kan f.eks. anvendes 1-methyl-2-chlor-, -2-brom-, -2-iod-methyl-5-nitro-imidazol, 1-methyl-2-acetyloxy-, -2-benzoyloxy-, -2-(4-nitrobenzoyloxy)- og -2-(4-toluen-sulfonyloxy)-methyl-5-nitro-imidazol.

Udgangsstofferne med formlen II kan ifølge tysk offentliggørelsesskrift nr. 1.595.929 fremstilles ved omsætning af 1-methyl-2-hydroxymethyl-5-nitro-imidazol med thionylhalogenider eller ved omsætning med acetylbenzoyl-, 4-nitrobenzoyl- eller 4-toluensulfonylhalogenider eller -anhydrider.

Som udgangsstoffer med formlen III kan der f.eks. anvendes 4-methyl- og 4-ethyl-mercapto-phenol, 4-methyl- og 4-ethyl-sulfinyl-phenol, 3-methyl-, 3-fluor-, 3-chlor-, 3-brom-, 3-iod-4-methyl-, -4-ethyl-mercapto-phenol, 3-methyl-, 3-fluor-, 3-chlor-, 3-brom- og 3-iod-4-methyl-, -4-ethyl-sulfinyl-phenol.

I stedet for de frie phenoler kan ligeledes anvendes deres alkalimetalsalte eller ammoniumsalte.

Udgangsstofferne med formlen III kan fremstilles ved omsætning af i 3-stilling tilsvarende substitueret 4-mercaptophenol med et molækvivalent dialkylsulfat i nærværelse af et molækvivalent alkali. Som dialkylsulfater anvendes dimethyl- eller -ethyl-sulfat.

Alkylsulfinylphenolerne fremstilles af alkylmercaptophenolerne ved indvirkning af et molækvivalent oxidationsmiddel. Som oxidationsmidler kan der f.eks. anvendes hydrogenperoxid eller persyrer, som f.eks. pereddikesyre, perbenzoesyre, m-chlorperbenzoesyre, samt salpetersyre eller chromsyre.

Som udgangsstof med formlen IV kan der anvendes 1-methyl-2-(4-mercaptophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol, 1-methyl-2-(3-methyl-4-mercaptophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol, 1-methyl-2-(3-fluor-4-mercaptophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol, 1-methyl-2-(3-chlor-4-mercaptophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol, 1-methyl-2-(3-brom-4-mercaptophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol, 1-methyl-2-(3-iod-4-mercaptophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol eller deres alkalimetalsalte. Da mercaptoforbindelserne i luften let oxideres til disulfider, undgår man at isolere dem. Tværtimod methyleres eller ethyleres den pågældende mercaptoforbindelse in statu nascendi til slutproduktet med formlen I.

Den ubestandige mercaptoforbindelse (formel IV, Y = hydrogen) fås ved forsæbning af den tilsvarende 1-methyl-2-(4-thiocyanatophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol ved hjælp af koncentreret svovlsyre ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære i nærværelse af et alkyleringsmiddel, f.eks. dimethylsulfat. 1-Methyl-2-(4-thiocyanatophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol (smp. 140°C) og dets R²-substitueringsprodukter fås ved omsætning af en forbindelse med formlen II med 4-thiocyanatophenol.

Fremgangsmådevarianterne a) og b) gennemføres hensigtsmæssigt med ækvimolære mængder af de foreliggende udgangsstoffer, i tilfælde a) fortrinsvis i et opløsnings- eller fordelingsmiddel.

Fremgangsmådevariant b) gennemføres uden opløsnings- eller fordelingsmiddel. Det som reaktionspartner anvendte alkyleringsmiddel i overskud tjener herved som reaktionsmedium.

Til omsætningen ifølge fremgangsmådevariant a) anvendes der fortrinsvis polære opløsningsmidler, som f.eks. alkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, 2-methoxy- og 2-ethoxy-ethanol, ketoner, såsom acetone, diethylketon, methylethylketon, methylisobutylketon, amider, såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, tetramethylurinstof, hexamethylphosphorsyretriamid, dimethylsulfoxid, heterocycliske baser, såsom pyridin, picolin og quinolin.

Ved anvendelse af de frie phenoler med formlen III er det anbefalelsesværdigt at anvende et syrebindende middel.

Som syrebindende midler kan der f.eks. anvendes baser, såsom triethylamin eller pyridin, samt alkalimetall- og jordalkalimetallcarbonater og -bicarbonater, -hydroxider og -alkoxider, f.eks. -methoxider, -ethoxider og -butoxider.

Reaktionstemperaturerne for fremgangsmådevariant a) ligger mellem 0 og 80°C, fortrinsvis ved stuetemperatur. Reaktionstiderne er få minutter til nogle timer.

Til omsætningerne ifølge fremgangsmådevariant b) er alkyleringstemperaturerne 20-80°C, fortrinsvis 20-60°C. Reaktionstiderne er 4-18 timer.

Som alkyleringsmidler kan der f.eks. anvendes methyl- eller ethyl-halogenider, især -iodider, dimethyl- eller diethyl-sulfat, samt aarylsulfonsyreestere, især 4-toluensulfonsyre-methyl- eller -ethyl-ester.

De ifølge de beskrevne fremgangsmådevarianter a) og b) fremstillede sulfider med formlen I ($A = -S-$) kan ved oxidation omdannes til tilsvarende sulfoxider ($A = -SO-$). Oxidationen gennemføres ved indvirkning af hensigtsmæssigt et molækvivalent oxidationsmiddel. Som oxidationsmidler kan der f.eks. anvendes hydrogenperoxid eller persyrer, som f.eks. pereddikesyre, perbenzoesyre, m-chlorperbenzoesyre, samt salpetersyre eller chromsyre. Oxidationsreaktionen gennemføres sædvanligvis ved temperaturer mellem 0 og 30°C.

Isoleringen af fremgangsmådeprodukterne gennemføres ifølge gængse metoder ved afdestillation af de anvendte opløsningsmidler eller fortynding af reaktionsopløsningen med vand. Eventuelt kan der foretages en rensning ved omkrystallisation fra et egnet opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding.

De fremstillede 1-methyl-2-(phenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazoler med formlen I egner sig til bekæmpelse af protozosygdomme hos mennesker og dyr, f.eks. sådanne som optræder ved infektioner med *Trichomonas vaginalis* eller *Entamoeba histolytica*. Endvidere er de virksomme over for bakterier og svampe. De nye fremgangsmådeprodukter kan anvendes oralt eller lokalt. Den orale anvendelse sker sædvanligvis i form af tabletter eller kapsler, der pr. dagsdosis indeholder ca. 10-750 mg af det aktive stof med en sædvanlig tilsætning af fortyndingsmiddel og/eller strækkemiddel. Som enkelt-dosis kan der alt efter tilfældets situation anvendes 2-100 mg aktivt stof pr. kg. legemsvægt. Til lokal anvendelse kan der anvendes geler, cremer, salver eller suppositorier.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres ved de efterfølgende fremstillingseksempler.

Fremstillingseksempler

Eksempel 1 (Fremgangsmåde a))

1.1 1-Methyl-2-(4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol

Til en opløsning af 14,0 g (0,1 mol) 4-methylmercaptophenol i 30 ml dimethylformamid sættes 13,8 g (0,1 mol) pulveriseret kaliumcarbonat, og derefter tildryppes en opløsning af 17,6 g (0,1 mol) 1-methyl-2-chlormethyl-5-nitro-imidazol i 40 ml dimethylformamid under omrøring ved 25°C. Den svagt eksoterme reaktion indstilles ved afkøling med isvand til maksimalt 35°C. Derpå omrøres blandingen i yderligere 1 time ved 25°C, reaktionsblandingen hældes på is, det udfældede produkt fraskilles ved sugning, vaskes med vand og omkrystalliseres fra methanol under tilsætning af carbon.

Der fås således 19,5 g (70% af det teoretiske) 1-methyl-2-(4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol i form af lysegule krystaller med smp. 116°C.

Ifølge den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles:

1.2 Ud fra 1-methyl-2-chlormethyl-5-nitro-imidazol og 4-ethylmercaptophenol 1-methyl-2-(4-ethylthiophenyloxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 90°C.

1.3 1-Methyl-2-(3-methyl-4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol

Til en opløsning af 15,4 g (0,1 mol) 3-methyl-4-methylmercaptophenol i 30 ml dimethylformamid sættes 13,8 g (0,1 mol) pulveriseret kaliumcarbonat, og derefter tildryppes en opløsning af 17,6 g (0,1 mol) 1-methyl-2-chlormethyl-5-nitro-imidazol i 40 ml dimethylformamid under omrøring ved 25°C. Den svagt eksoterme reaktion indstilles ved afkøling med isvand til maksimalt 35°C. Derpå omrøres blandingen i yderligere 1 time ved 25°C, hældes på is/vand, det udfældede produkt fraskilles ved sugning, vaskes med vand og omkrystalliseres fra methanol under tilsætning af carbon.

Der fås således 21,7 g (74% af det teoretiske) 1-methyl-2-(3-methyl-4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol i form af gule krystaller med smp. 108°C.

Ifølge den her beskrevne fremgangsmåde fremstilles:

1.4 Ud fra 1-methyl-2-chlormethyl-5-nitro-imidazol og 3-methyl-4-ethylmercaptophenol 1-methyl-2-(3-methyl-4-ethylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 80°C.

1.5 Ud fra 1-methyl-2-chlormethyl-5-nitro-imidazol og 3-chlor-4-methylmercaptophenol 1-methyl-2-(3-chlor-4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 114°C.

1.6 Ud fra 1-methyl-2-chlormethyl-5-nitro-imidazol og 3-chlor-4-ethylmercaptophenol 1-methyl-2-(3-chlor-4-ethylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 86°C.

Eksempel 2 (Oxidation)

2.1 1-Methyl-2-(4-methylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol

27,9 g (0,1 mol) 1-methyl-2-(4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol opløses i 200 ml chloroform og dryppes under omrøring til 17,25 g (0,1 mol) m-chlorperbenzoesyre opløst i 70 ml chloroform ved 25°C. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time ved 25°C, og reaktionsopløsningen udrystes med en fortyndet sodaopløsning, chloroformfasen fraskilles, tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra alkohol under tilsætning af carbon.

Der fås således 21,5 g (73% af det teoretiske) 1-methyl-2-(4-methylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol i form af gullige krystaller med smp. 130°C.

Ifølge den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde fremstilles:

2.2 Ud fra 1-methyl-2-(4-ethylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol 1-methyl-2-(4-ethylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 103°C.

2.3 1-Methyl-2-(3-methyl-4-methylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol

29,3 g (0,1 mol) 1-methyl-2-(3-methyl-4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol opløses i 200 ml chloroform og dryppes under omrøring til 17,25 g (0,1 mol) 3-chlorperbenzoesyre opløst i 70 ml chloroform ved 25°C. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time ved 25°C, udrystes med en fortyndet sodaopløsning, chloroformfasen fraskilles, tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra alkohol under tilsætning af carbon.

Der fås således 21,0 g (68% af det teoretiske) 1-methyl-2-(3-methyl-4-methylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol i form af gullige krystaller med smp. 121°C.

Ifølge den her beskrevne fremgangsmåde fremstilles:

2.4 Ud fra 1-methyl-2-(3-methyl-4-ethylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol 1-methyl-2-(3-methyl-4-ethylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 92°C.

2.5 Ud fra 1-methyl-2-(3-chlor-4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol 1-methyl-2-(3-chlor-4-methylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 128°C.

2.6 Ud fra 1-methyl-2-(3-chlor-4-ethylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol 1-methyl-2-(3-chlor-4-ethylsulfinylphenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 98°C.

Eksempel 3 (Fremgangsmåde b)

3.1 1-Methyl-2-(4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol

5,8 g (0,02 mol) 1-methyl-(4-thiocyanatophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol indføres under omrøring under nitrogenatmosfære portionsvis ved stuetemperatur i en blanding af 26,5 ml koncentreret svovlsyre og 5,0 g (0,04 mol) dimethylsulfat og henstår natten over ved stuetemperatur. Derpå opvarmes opløsningen i 30 minutter til 60°C, afkøles og hældes på is/vand. Det udfældede produkt fraskilles ved sugning og vaskes med vand. Foruden bis-4,4'-(1-methyl-5-nitro-imidazolyl-2-methoxy)-diphenyl-disulfid (smp. 160°C) fås der efter søjlechromatografisk rensning over silicagel 1-methyl-2-(4-methylthiophenyl-oxymethyl)-5-nitro-imidazol med smp. 116°C.

Fra dansk patent nr. 107.618 og 135.166 og tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.325.159 og 2.329.376 kendes 5-nitroimidazoler, der er nært beslægtede med de her omhandlede forbindelser og ligeledes er virksomme mod protozосygdомme. De her omhandlede forbindelser er imidlertid overraskende væsentlig mere virksomme end disse kendte forbindelser, som det fremgår af det i det følgende omtalte biologiske sammenligningsforsøg.

Sammenligningsforsøg:

Ved forsøget undersøges virkningen mod *Trichomonas foetus* hos albinomus (NHRI) af begge køn fra egen avl. Dyrenes vægt er mellem 10 og 12 g.

Indgivelsen af den undersøgte forbindelse sker oralt ved hjælp af en halssonde, enten i form af en vandig opløsning eller ved forbindelser, der er tungtopløselige i vand, i form af en "Tylose"®-suspension. I alt indgives 2 enkeltdoser, den første to timer før og den anden to timer efter infektion. Pr. undersøgt forbindelse og dosering anvendes hver gang 4 mus.

Infektionen sker intraperitonealt med 19 mio organismer/dyr suspenderet i 0,5 ml kulturmedium Merck I.

Som infektionskontroller anvendes i almindelighed 10 mus, der efter infektionen ikke mere underkastes nogen behandling. 5 yderligere mus tjener som nul-kontrol (ikke inficerede, ikke behandlede dyr).

6 dage efter infektionen aflives alle forsøgsdyrene, og peritonealexsudatet undersøges for trichomonader. De i forvejen døde mus underkastes den samme undersøgelse.

Bedømmelsen af den undersøgte forbindelse foretages ved hjælp af koncentrationen af organismer i peritonealexsudatet på den 6. dag p.i. Der gås derved frem på den måde, at den konstaterede koncentration af organismer i prøvepræparatet hver gang sammenlignes med infektionskontrollen. Bedømmelseskemaet for den konstaterede koncentration af organismer ved den undersøgte forbindelse og standarden er følgende:

uvirksom: Koncentration af organismer ikke signifikant formindsket i forhold til infektionskontrol. Bedømmelsestal: 3, 4.

virksom: a) antydningssvis: Koncentration af organismer moderat reduceret i forhold til infektionskontrol. Bedømmelsestal: 2.

b) utilfredsstillende: Koncentration af organismer tydeligt reduceret i forhold til infektionskontrol. Bedømmelsestal: 1.

c) Ingen organismer kan påvises. Bedømmelsestal: 0.

Tabel

Forbindelse	Dosis i mg/kg (mus, p.o.)	Koncentration af Trichomonas foetus hos 4 mus
I	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	0 0 0 0
	2 x 3,125	0 0 1 2
II	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	0 0 0 0
	2 x 3,125	1 1 2 2
III	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	0 0 0 0
	2 x 3,125	1 1 2 2
IV	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	0 0 0 0
	2 x 3,125	1 2 2 2
V	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	0 0 0 0
	2 x 3,125	0 1 1 2
VI	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	0 1 1 2
	2 x 3,125	2 2 2 3

Tabel (fortsat)

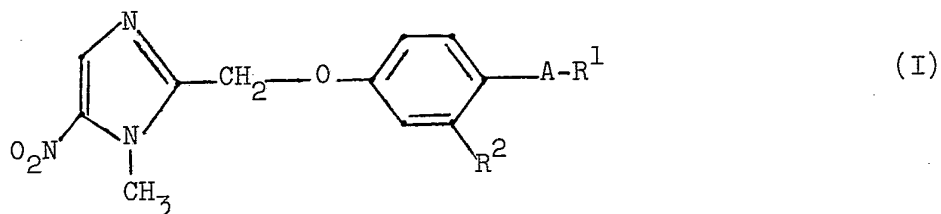
Forbindelse	Dosis i mg/kg (mus, p.o.)	Koncentration af Trichomonas foetus hos 4 mus
VII	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	1 1 1 2
	2 x 3,125	2 3 3 3
VIII	2 x 25	0 0 0 0
	2 x 12,5	0 0 0 0
	2 x 6,25	1 1 2 2
	2 x 3,125	2 3 3 3
IX	2 x 100	0 0 0 0
	2 x 50	2 2 3 3
	2 x 25	3 3 3 4
X	2 x 100	0 0 0 0
	2 x 50	0 1 2 2
	2 x 25	2 2 3 3
Infektions- kontroller	-----	3 4 4 4

- I 1-Methyl-2-(4-methylthiophenoxymethyl)-5-nitro-imidazol
(fremstillingseksempel 1.1)
- II 1-Methyl-2-(4-ethylthiophenoxymethyl)-5-nitro-imidazol
(fremstillingseksempel 1.2)
- III 1-Methyl-2-(4-methylsulfinylphenoxymethyl)-5-nitro-imidazol
(fremstillingseksempel 2.1)
- IV 1-Methyl-2-(4-ethylsulfinylphenoxymethyl)-5-nitro-imidazol
(fremstillingseksempel 2.2)
- V 1-Methyl-2-(3-methyl-4-methylthiophenyloxymethyl)-5-nitro-
imidazol
(fremstillingseksempel 1.3)
- VI 1-Methyl-2-(3-chlor-4-methylthiophenyloxymethyl)-5-nitro-
imidazol
(fremstillingseksempel 1.5)
- VII 1-Methyl-2-(2-pyridylthiomethyl)-5-nitro-imidazol
(DE-offentliggørelsesskrift nr. 2 325 159, eksempel 1)

- VIII 1-Methyl-2-(2-pyridylsulfinylmethyl)-5-nitro-imidazol
(DE-offentliggørelsesskrift nr. 2 329 376, eksempel 3)
- IX 1-Methyl-2-hydroxymethyl-5-nitro-imidazol
(Dansk patent 107.618, eksempel 1)
- X 2-Methyl-5-nitro-1-[2-(3-pyridyloxy)-ethyl]-imidazol
(Dansk patent 135.166, eksempel 1)

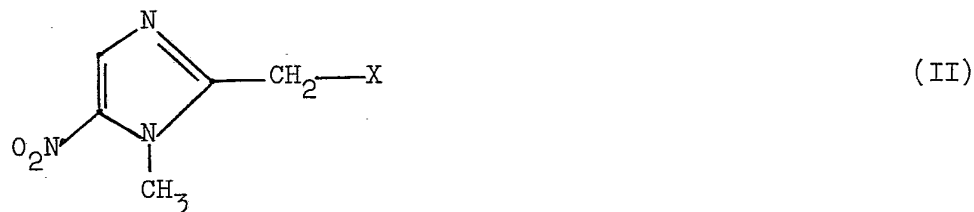
P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-methyl-2-(phenyl-
-oxymethyl)-5-nitro-imidazoler med formlen I



hvor A betyder et svovlatom eller en sulfoxidgruppe (-SO-), R¹
betyder methyl eller ethyl, og R² betyder hydrogen, methyl eller halogen,
k e n d e t e g n e t v e d , a t m a n

a) omsætter et nitroimidazol med formlen II

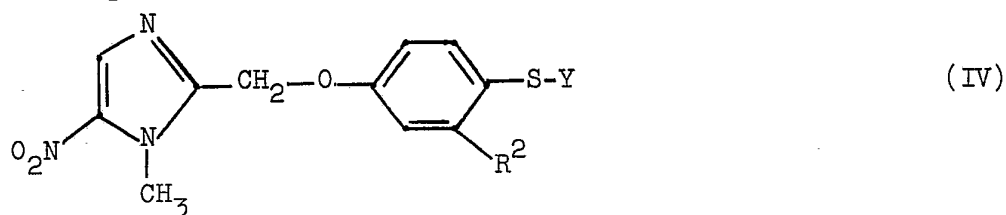


hvor X betyder et halogenatom, en acyloxygruppe eller en aryl-
sulfonyloxygruppe, med en phenol med formlen III



eller dens alkalimetal- eller ammoniumsalt, hvor Y betyder hydrogen,
et alkalimetal eller ammonium, og A, R¹ og R² har de ovenfor
angivne betydninger, eller

b) methylerer eller ethylerer et nitroimidazol med formlen IV



hvor Y og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og eventuelt oxiderer den således fremstillede sulfidforbindelse med formelen I til et sulfoxid.

Fremdragne publikationer:

Dansk patent nr. 107618

Dansk patentansøgning nr. 4966/73 (patent nr. 135166)

Tyske offentliggørelsesskrifter nr. 2325159, 2329376.