

戦後自衛隊

自衛隊の組織と任務

自衛隊は、我が国の防衛を担う重要な組織である。戦後、国際情勢は大きく変化した。冷戦の勃発、核兵器の拡散、地域紛争の激化など、新たな脅威が生じている。自衛隊は、これらの脅威に対処し、我が国の平和と安全を確保するために奮闘している。

自衛隊の組織は、陸上自衛隊、海上自衛隊、航空自衛隊の3つに分かれている。各隊は、高度な技術と訓練を受けた専門部隊を擁している。また、自衛隊は、国際平和維持活動にも積極的に参加している。

自衛隊の任務は、領土防衛、領海防衛、領空防衛の3つに大別される。また、災害救助、人道支援などの非戦闘任務も担当している。自衛隊は、常に最新の装備と技術を導入し、戦力向上に努めている。

自衛隊は、国民の安全と幸福を守るために、日夜奮闘している。我々国民は、自衛隊の努力を支持し、平和な社会の実現のために協力していかねばならない。



たった一日分で危険胎児奇形も起す恐れ

胎児奇形は、妊娠初期の胎児に発生する先天性の異常である。その原因は多岐にわたるが、最近の研究で、妊娠初期のたった一日分の飲酒や喫煙が、胎児奇形の原因となる恐れがあることが明らかになった。

胎児奇形は、身体的な異常だけでなく、知的障害や行動異常を引き起こすこともある。また、胎児奇形は、胎児の健康を脅かすだけでなく、母親の健康にも悪影響を及ぼす可能性がある。

胎児奇形を予防するためには、妊娠初期の飲酒や喫煙を完全に避けることが不可欠である。また、適切な栄養摂取と定期的な産科検診を受けることも重要である。

胎児奇形の原因は、遺伝的要因だけでなく、環境要因にも大きく影響されている。胎児奇形を予防するためには、環境要因を最小限に抑えることが必要である。

胎児奇形は、胎児の一生にわたって影響を及ぼす可能性がある。胎児奇形を予防するためには、妊娠初期の生活を十分に気をつけることが重要である。

関節リウマチ 原虫薬で治る

関節リウマチは、免疫系の異常による慢性炎症性疾患である。従来の治療法は、非ステロイド性抗炎症薬やステロイド薬の投与による対症療法が中心であった。しかし、近年の研究で、関節リウマチの原因の一つとして、特定の原虫の感染が指摘されている。

この原虫を駆除するための原虫薬を投与すると、関節リウマチの症状が軽減され、炎症が抑制されるという効果が確認されている。これは、免疫系の異常を正常に戻すことで、関節リウマチを治癒する可能性があることを示している。

関節リウマチの治療には、原虫薬の投与が有効であることが明らかになった。これは、関節リウマチの治療に新たな突破口を開いた重要な発見である。

福社競争、低成長下で火花

日本の企業は、グローバル市場での競争を激化させている。しかし、国内市場の低成長が、企業間の競争をさらに激化させている。企業は、新たな市場を開拓し、競争力を高めるために奮闘している。

低成長市場では、企業間の競争がますます激しくなっている。企業は、コスト削減や効率化を進め、競争力を維持しようとしている。また、新たな市場を開拓し、成長機会を模索している。

企業は、競争を生き残るために、革新的な製品やサービスを開発している。また、人材育成や組織改革にも力を入れている。企業は、低成長市場でも競争力を維持し、成長を遂げようとしている。

低成長市場での競争は、企業にとって大きな課題となっている。企業は、競争を生き残るために、さまざまな戦略を講じている。企業は、低成長市場でも競争力を維持し、成長を遂げようとしている。

大正 別クは認めない

大正時代の別クは認めない。これは、大正時代の歴史や文化を尊重し、その価値を正しく認識することを示している。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。

大正時代の別クは認めない。これは、大正時代の歴史や文化を尊重し、その価値を正しく認識することを示している。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。

大正時代の別クは認めない。これは、大正時代の歴史や文化を尊重し、その価値を正しく認識することを示している。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。

大正に輝く

大正時代の輝き。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。大正時代の輝きは、日本の近代化の象徴であり、我々の誇りである。

大正時代の輝き。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。大正時代の輝きは、日本の近代化の象徴であり、我々の誇りである。

大正時代の輝き。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。大正時代の輝きは、日本の近代化の象徴であり、我々の誇りである。

大正時代の歴史と文化

大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。大正時代の歴史や文化は、我々の誇りであり、我々の誇りである。

大正時代の歴史と文化。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。大正時代の歴史や文化は、我々の誇りであり、我々の誇りである。

大正時代の歴史と文化。大正時代は、日本の近代化の重要な時期であり、その歴史や文化は、我々の誇りである。大正時代の歴史や文化は、我々の誇りであり、我々の誇りである。

継続治療を
 は急激になく
 家抗体が血清
 疾患が恐らく
 なるだろう。

Cure for Rheumatism Claimed

LONDON (AP) — A British medical specialist claims to have found both the cause and a dramatic cure for rheumatoid arthritis, one of the world's most crippling diseases.

Dr. Roger Wyburn-Mason, a consultant physician at Ealing and Houndslow hospitals in west London, said in an interview that he is convinced the disease is the result of protozoal infections.

Protozoa are minute one-cell animals like the amoeba which live as parasites in the blood stream. Among the diseases they cause are malaria, sleeping sickness and dysentery.

Wyburn-Mason said rheumatoid arthritis could be treated with the drug Clotrimazole, which is already being used successfully to treat protozoal infections such as malaria. He said the drug could be administered orally to rheumatoid arthritis sufferers.

The doctor's findings have met with cautious enthusiasm in British medical circles.

A spokesman for Dr. F. Dudley Hart, a rheumatism specialist at London's Westminster Hospital, said: "We

certainly think this appears to be a major advance, but we also feel that more tests must be carried out before it can be accepted as a definite medical fact."

Wyburn-Mason, an associate professor of medicine at Yale University in 1953, read his findings to the Ninth International Congress of Chemo-therapy which ended in London last Saturday. His audience of medical specialists gave him a standing ovation.

"I have always thought that rheumatoid arthritis was a protozoal infection," Wyburn-Mason said. "People who suffer from this disease develop a substance in the blood known as the rheumatoid factor, or RF. 'In my examination of patients with protozoal diseases like infective hepatitis, bacterial inflammation of the heart and leprosy I found the RF factor present, although there was no arthritis involved,'" Wyburn-Mason said.

"I deduced from this that the RF factor was produced in both cases as a defense mechanism against the same type of infection."

The doctor's next step was to treat rheumatoid arthritis with Clotrimazole.

"The effect was dramatic," he said. "In some cases the symptoms of rheumatoid arthritis disappeared within three days, although in other cases it took up to four weeks."

"It was found that doses had to be continued for 8 to 10 weeks to clear up the disease. Follow-up tests 15 months later showed that the patients were still clear of rheumatoid arthritis."

In his lecture to the chemotherapy congress, Wyburn-

Mason described experiments with 12 patients ranging in age from 47 to 77.

He said rheumatoid arthritis symptoms had been present for periods ranging from two months to 25 years. In eight of the patients there was a swift reaction to the drug, he said. Within 24 hours swelling of the joints, accumulation of body fluids (edema), stiffness and restricted movement had all eased.

In two other cases the patients found that the drug made them sick and caused diarrhea. But Wyburn-Mason said those effects could be countered by administering an anti-vomiting drug and a kaolin mixture at the same time as the anti-rheumatism Clotrimazole.

The doctor stressed that the discovery applied only to rheumatoid arthritis, a disease affecting not just the joints of the body but the tissues, muscles and organs like the heart, lungs and intestines.

"The other type of arthritis which affects only the joints, and which we know as osteoarthritis, does not respond to antiprotozoal drugs," he said.

Until now most medical researchers believed that rheumatoid arthritis was caused by an infection but the source had never been identified.

The treatment of rheumatoid arthritis consists mainly in the use of anti-inflammatory drugs such as Steroids and Cortisone. Wyburn-Mason said they treat the symptoms, not the disease, and also produce side-effects such as puffiness, swelling of body tissues and facial redness.



WOODCOCK
 NISHIKAWA'S
 PRUNES

Ideal for Gift
 or Collection
 (Closed Sundays)
 S. WATANABE
 Tel: 571-4531
 near Hotel Nikko
 6-13 8-chome Ginza, Tokyo

Clinical
Trials



CLOTRIMAZOLE CURES ACTIVE RHEUMATOID DISEASE?

Ten successive cases of active rheumatoid disease were treated with the protozoacide clotrimazole (Bayer's Canestan) with dramatic disappearance of all evidence of active disease and eventually of rheumatoid factor and auto-antibodies from the serum in a pilot trial. The trial, reported at the 1975 Chemotherapy Congress in London, was conducted by Dr R Wyburn-Mason of the Ealing, Hammersmith and Hounslow Health Authority.

Dr Wyburn-Mason arrived at the conclusion that rheumatoid arthritis was a protozoal disease over 10 years ago and in 1964 published a book (*A New Protozoan; Its Relation to Malignant and other Diseases*) reporting the isolation of a free-living amoeba of the *Naegleria* family from tissues of patients with this disease. This was further confirmed by the demonstration that approximately 70 per cent of rheumatoid arthritis cases treated were responsive, albeit slowly, to chloroquine, mepacrine and other quinoline and imidazole protozoocides. The appearance of rheumatoid factor and auto-antibodies in patients with other protozoal diseases such as trypanosomiasis, malaria, kala-azar and leishmaniasis and the complication of *Amoeba histolytica* infections by an arthropathy almost indistinguishable from arthritis and responsive to protozoacidal treatment provided further evidence. In his latest work, as yet unpublished, Dr Wyburn-Mason has demonstrated the presence of amoebal antigens in macrophage-like cells in infected tissues by immunofluorescence. The present trial of clotrimazole was prompted by a demonstration by Janssen and Anderson of its marked antiprotozoal activity, reported in *Lancet* (1974, 1, 261).

To date, treatment of rheumatoid arthritis has been mainly palliative with analgesics, corticosteroids or ACTH and physiotherapy. Penicillamine or gold therapies have been effective in some cases but are unsatisfactory in view of the frequency of toxic reactions.

An effective treatment of rheumatoid arthritis would have a substantial effect on anti-inflammatory analgesic sales since there are probably over 2 million sufferers in Britain alone taking up to 6g of aspirin or an equivalent dose of other anti-inflammatories or analgesics daily.

[Scrip understands that Bayer has applied for clinical trial licence to continue investigations in other fields.]

MAZINDOL NO ADVANTAGES OVER OTHER ANORECTIC AGENTS

"We found, however, that the mean weight loss was disappointing, and only lasted about six weeks and, when contrasted with findings in similar studies in comparative patients, was less than that achieved with chlorphentermine, phenmetrazine, phentermine and fenfluramine." This conclusion was made by R G Smith and associates at the Eastern General Hospital, Edinburgh, as a result of a controlled comparison of mazindol (Teronac, Wander Pharmaceuticals) to placebo in a group of 50 women with refractory obesity. Disappointing features of mazindol's action were failure to cause further weight loss beyond 6 weeks despite continuing treatment, and the rapid return to starting weight immediately after treatment was discontinued at 12 weeks. The latter "would refute the claim that mazindol helps to re-establish good eating habits." It is concluded from these results, reported in the *British Medical Journal* of August 2nd (1975, 3, 284) that "Mazindol's biochemical novelty does not confer on it any important clinical advantage over other anorectic agents."

ANTI-HYPERTENSIVE ACTION OF BETA-BLOCKERS

That beta-blocking drugs are effective anti-hypertensive agents is well established, but the discussion continues about how they produce this effect. Neither the fall in plasma renin and cardiac output occurring with propranolol treatment is sufficient to fully explain the anti-hypertensive action of the drug. Direct evidence is now presented that propranolol diminishes sympathetic nerve activity in the rabbit and that this central effect contributes to hypotensive activity of the drug.

P J Lewis and G Haeusler of Hoffmann-La Roche, Basle, set up rabbits so that integrated splanchnic nerve activity and arterial pressure could be recorded continuously before and during iv infusion of racemic propranolol, d-propranolol (the non-beta-blocker isomer) or sodium nitroprusside (a vasodilator drug which relaxes vascular smooth muscle). Each treatment was given to eight test animals.

Injection of saline or d-propranolol placebos had no effect on the recordings made. Sodium nitroprusside reduced arterial pressure and there was an increase recorded in preganglionic sympathetic nerve activity, reflecting reflex changes expected to follow peripherally-mediated hypotension. A completely different pattern of response was seen with racemic propranolol. In this case, hypotension was associated with a decrease in splanchnic nerve discharge. As the recording of nerve discharge was made via electrodes implanted in the greater splanchnic nerve, a preganglionic site, it is almost certain that the site of the sympatho-inhibitory action of propranolol must be in the central nervous system. It is suggested that this central action mediates propranolol's anti-hypertensive activity. *Nature* (1975, 256, 440).

Citation (57)

⑫日本分類
16 E 362

日本国特許庁

⑪特許出願公告

昭45-28175

⑩特許公報

⑬公告 昭和45年(1970)9月14日

発明の数 1

(全11頁)

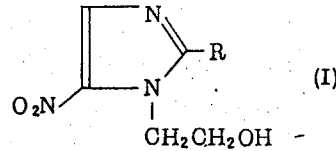
1

2

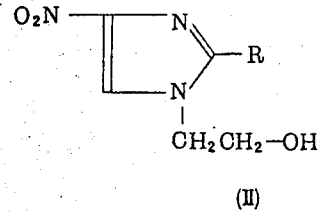
⑭イミダゾール誘導体の製造法

えば本発明は
一般式

⑮特 願 昭42-75328
 ⑯出 願 昭42(1967)11月25日
 優先権主張 ⑰1966年11月26日⑱ハン 5
 ガリア国⑲RI-311
 ⑳発 明 者 ヨゼフ・トス
 ハンガリー国ブダペスト12ゾ
 ルヨム・レブクソ19
 同 ギヨルギー・フェケテ 10
 ハンガリー国ブダペスト12メ
 セ・ウトカ5
 同 ラスズロ・スズボルニー
 ハンガリー国ブダペスト14エ
 グレシーウトカ18/エー 15
 同 アニコ・ブーア
 ハンガリー国ブダペスト19ズ
 リニー・ウトカ25
 同 カタリン・ゴルゲニー
 ハンガリー国ブダペスト13カ、20
 トナ・ジエー・ウトカ17
 同 サンドル・ゴログ
 ハンガリア国ブダペスト8パー
 グ・ビー・ウトカ436
 同 サンドル・ホリー 25
 ハンガリー国ブダペスト5ベト
 フィ・サンドル・ウトカ16
 ⑳出 願 人 リヒター・ゲデオン・ペギエスゼ
 チ・ギアー・アール・ティー
 ハンガリー国ブダペスト10セ 30
 ルケズ・ウトカ63
 代 表 者 ケー・スザズ
 同 アイ・スザボ
 代 理 人 弁理士 浅村成久 外4名



または



(但し式中Rは水素または低級アルキル基を表わす)で表わされる1-オキシエチル-4-または5-ニトロイミダゾールの改良製造法に関するものである。

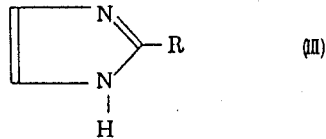
近年イミダゾール誘導体の治療上の有用性が相当に高まつて来た。或種のニトロ化イミダゾール誘導体は病原性原虫感染症、例えばトリコモナス症、の治療に特に重要なものとなつて来た。前記化合物の最もよく知られた代表例は式Iの1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール(メトロニダゾール)(フランス特許第1212028号明細書)である。特許文献によると式Iの化合物は2-メチル-5-ニトロイミダゾールのN¹位に後からβ-オキシエチル基を導入することによりつくられる。該基は就中エチレングリコールクロルヒドリンまたはスルホン酸エステル誘導体の使用により後から導入できる。この反応は極端に低い収率によつてのみ行われ、これら方法によつて最も有利なエチレンオキシンドを使用する方法でさえも(カナダ特許第715100号)転化率が60乃至70%以下でありこのため得られる反応混合物の処理は工業的規模の場合非常に困難でありまた未反応ニトロ化

発明の詳細な説明

本発明は治療上利用価値の高いイミダゾール誘導体の製造法に関するものである。更に詳しく言

化合物の分離にも困難に遭遇する。

イミダゾール誘導体のアルキル化、オキシアルキル化及びニトロ化により、或種のイミダゾール誘導体、例えば式Ⅲ

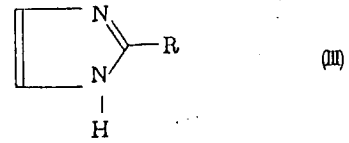


の2-メチルイミダゾールはニトロ基を有する類似化合物より高収量でオキシアルキル化し得ることが発見された。また窒素原子上そして一般に2-一位におけるアルキル置換イミダゾール誘導体のニトロ化を容易に実行し得ることも発見された。このようにして、1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールはもしその遊離アルコール性水酸基をニトロ化前にエステルで(好ましくは硝酸エステルまたはカルボン酸エステルとして)保護すれば高収量でニトロ化することができる。このような状況下ではニトロ化された位置異性体から成る混合物が形成されるが、これらの分離は可能であつて保護基の除去後に式Ⅰの1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール(メトロイミダゾール)及び式Ⅱの1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾールが得られる。式Ⅱの化合物は式Ⅰの化合物のそれと同様なトリコモナス症の治療上極めて価値ある性質を備えている。

臨床結果によると式Ⅱの1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾールは式Ⅰの1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾールが無効であることが証明されている或トリコモナス症の治療において療法上順調に使用することができる。このようにして、式Ⅱの異性体そのもの或は式ⅠとⅡの両化合物を含む異性体混合物の形での療法上の応用は多くの場合好ましいだけでなく好都合でもある。更にまた式Ⅱの4-ニトロ異性体は極めて毒性が低い。

本発明は一般式Ⅰ及びⅡで表わされるイミダゾール誘導体並びにその混合物の新規製造法を提供するものである。

本発明方法は一般式

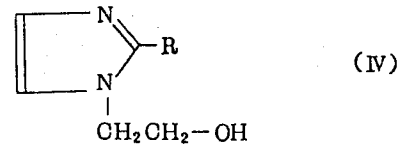


5

(但し、Rは水素原子または低級アルキル基を表わす)で表わされるイミダゾール誘導体を公知のオキシエチル化方法により、

一般式

10

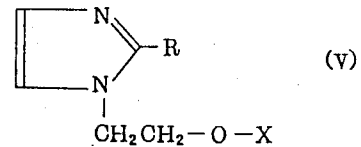


15

(但しRは上記と同じ意味を表わす)で表わされる対応するN-オキシエチルイミダゾールに変換し、得られた生成物をエステル化して、

一般式

20

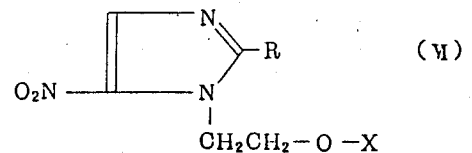


25

(但しXはニトロ基または低級カルボン酸のアルキル基を表わし、Rは上記と同じ意味を表わす)で表わされるイミダゾール誘導体とし、かくして得られた硝酸エステルまたはカルボン酸エステルを

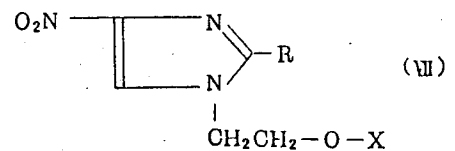
ニトロ化して、一般式

30



35

及び

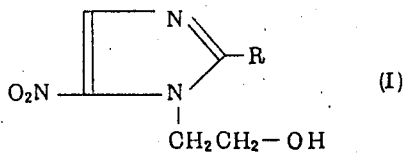


40

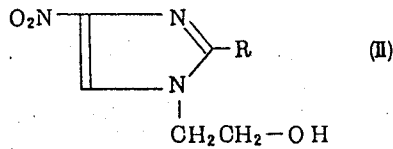
(但しR及びXは上記と同じ意味を有する)で表わされる異性体イミダゾール誘導体の混合物を生

45

成せしめ、該生成物を加水分解することにより、
一般式



及び



(但し、Rは上記と同じ意味を表わす)で表わされる異性体イミダゾール誘導体の混合物に変換し、必要に応じこの異性体混合物を各異性体の性質の相違に基づいて分離することから成る方法である。

本発明によりニトロ化によつて得られた生成物(式VIとVIIの異性体化合物から成る混合物で異性体の割合は色々である)をその異性体に分けずにプロトン接触加水分解にかけて一般式IとIIのイミダゾール誘導体混合物として得ることもでき、この混合物はこれを直接治療目的に用いてもよいし或は成分をそれらの性質の相違に基づいて分離することにより一般式IとIIの化合物を別々に得ることもできる。本発明方法によつて得られる最終生成物中の式I及びIIの化合物の比はニトロ化の反応条件及び方法の適当な選択により広い範囲内で影響を受ける。実際面において最も重要である主な可変因子を次に要約する。

本発明方法の一形式を進めるには例えば2-メチルイミダゾールをエチレングリコールクロロヒドリンに溶解し、反応混合物を或時間加熱煮沸させ、エチレングリコールクロロヒドリンを蒸発させる。精製後に残留油から1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール(式IVの化合物)が得られる。Xがニトロ基である化合物1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールの硝酸エステルは前記化合物を室温で濃硝酸に溶解すれば得られる。このものは例えば反応混合物を氷上に注ぎクロロホルムで抽出することにより単離することができ、クロロホルム抽出液を乾燥し蒸発させると硝酸エステルが優秀な収量で得られる。

この硝酸エステル1モルを硝酸10モルと反応させニトロ化を五酸化リン0.64モルの存在下に0乃至80℃の範囲内の温度で、好ましくは20乃至25℃で、行う場合、反応混合物の処理後に相当する硝酸エステルの5-ニトロ置換体約59%と4-ニトロ置換体41%とから成る混合物が得られる。

もし、上記の反応においてニトロ化を約0.9モルの五酸化リンの存在下に(硝酸エステルの形成によつて生ずる水を結合させるには実質的に0.3モルの五酸化リンが使われる)20乃至25℃で行うと反応混合物の処理後に5-ニトロ置換体約58%と4-ニトロ置換体42%とから成る混合物が得られる。

硝酸エステル1モルを硝酸10モルと反応させニトロ化を濃硫酸約1.5モルの存在下に20乃至25℃で行うと反応混合物の処理後に5-ニトロ置換体約43%と4-ニトロ置換体57%とから成る混合物が得られる。

硝酸エステル1モルを硝酸10モルと反応させニトロ化を約2モルの濃硫酸を用いて(硝酸エステルの形成により生ずる水を捕捉するには実質的に約0.5モルの硫酸が使われる)20乃至25℃で行うと反応混合物の処理後に5-ニトロ置換体約42%と4-ニトロ置換体58%とから成る混合物が得られる。

硝酸エステル1モルを硫酸1.93モル及び60%過塩素酸0.5モルの存在下に前記と同様の温度範囲において9モルの硝酸中でニトロ化すると最終生成物は5-ニトロ置換体40%と4-ニトロ置換体60%とを含む混合物である。

式IVの化合物1モルを五酸化リン1.44モルの存在下に前記と同様の温度において4.5モルの硝酸でニトロ化すると最終生成物は相当する化合物の5-ニトロ置換体50.3%と4-ニトロ置換体49.7%とを含む混合物から成る。

本発明方法のもう一つの形式を進めるには2-メチルイミダゾールをそのナトリウム化合物へ変換しエチレンオキッドによつて式IVの化合物をつくる。

本発明方法のもう一つの形式によるとグリコールクロロヒドリンとの反応後に得られる反応混合物から式IVの化合物を単離しない。この場合クロロヒドリンを蒸発させその後残留油を10モルの硝酸(理論収量に基づいて計算)に溶かし式Vの

7

化合物を単離する。

本発明方法のもう一つの変法によるとエチレンオキシドを用いてつくられた式IVの化合物を精製せずに式Vの化合物へ変換する。

本発明方法のもう一つの形式によると、このようにしてつくられた1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールの硝酸エステルを単離せずにエステル形成の終了後同じ硝酸溶液中でニトロ化を行う。(エステル形成及びニトロ化の進行は薄層クロマトグラフィーにより追求できる。用いた方法によると、反応混合物から採った少量の試料を氷上に注ぎ、アルカリ性にし、アルカリ性混合物を例えばクロロホルムで抽出し、そして試料を活性2の中性酸化アルミニウム上にまたは活性3のモリニック(morinic)酸化アルミニウム上に流す。非モリニック酸化アルミニウムを用いたときにはクロマトグラムをヨード-白金酸塩で発色させる。溶媒系としてクロロホルム-アセトン8:2及び酢酸エチル-イソプロパノール9:1系が使われる)。

本発明方法のもう一つの形式を進めるには2-メチルイミダゾールを炭酸カリウムのような触媒の存在下にまたは無しに溶媒、例えばジメチルホルムアミド、中でエチレンカーボネートと反応させ、溶媒の蒸発後に得られる油(このものは式IVの化合物を含む)を式Vの硝酸エステルに変えその後式VIとVIIのニトロ化生成混合物へ変える。この場合式Vの化合物を随意単離することができる。

本発明方法の他の形式によると、式IVの化合物を単離せずにまたは単離後に式VでXがアシル基の化合物、好ましくは1-(2-アセトキシエチル)-2-メチルイミダゾールに変換することができる。それには式IVの化合物を例えば無水酢酸と加熱し、得られた生成物を硝酸エステルの場合と同様なニトロ化法の何れかに供すると同様に式VIとVIIの化合物の混合物が得られる。

本発明方法により、1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステルと1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステルとの混合物を酸性の水性媒質中で(塩酸または硫酸を含むのがよい)加水分解する。適当な方法で行われた加水分解の終了後に反応混合物をアルカリ性にする。そのようにすると他の異性体より水に溶けない1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニ

8

ロイミダゾール(式Iの化合物)が沈殿する。この生成物を濾過後、水性アルカリ性母液から酢酸エチル抽出によつて1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール(式IIの化合物)が回収される。

またニトロ化によつて生じた硝酸エステル異性体混合物を加水分解に先立ち分離することもできる。その場合には混合物を希硫酸中に懸濁させると、より塩基性の強い5-ニトロ置換体が幾分か水によく溶けるので溶液中に行き、4-ニトロ置換体は濾別できる。5-ニトロ置換体は酸性水溶液をアルカリ性にするによつて沈殿させる。分けられた硝酸エステルを前述の方法に従つて加水分解すると式IまたはIIの目的化合物が非常に良い収量が得られる。

次の実施例により本発明方法を更に詳細に説明する。

実施例 1

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール

2-メチルイミダゾール 2.05 g (0.25モル) をエチレングリコールクロロヒドリン 60 ml 中で3時間還流する。赤色の反応混合物を蒸発させると黄色を帯びた油 4.0 g が残留物として得られる。この油を 0.1 mm Hg で真空蒸留する。140乃至240°C で留出する留分の重量は 1.244 g である。薄層クロマトグラフィー(7:3クロロホルム-アセトン系を用い活性IIを有する中性酸化アルミニウム上で行う)によると油分を含む結晶性物質は極く少量の未反応原料を含む1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールから成る。またこの生成物は塩酸を含む。この油分を含む結晶性物質を無水エタノール 100 ml に溶かし、無水エタノールを用いてつくったN水酸化カリウム溶液で塩酸を中和する。沈殿した塩化カリウムを濾別し、アルコール溶液を蒸発させ、残留物を酢酸エチルから結晶化させる。このようにして純粋な1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール、融点 61 乃至 64°C、が得られる。酢酸エチルから再結晶すると融点は 63 乃至 65°C になる。

分析: $C_8H_{10}N_2O$

実測値: C% = 57.13; H% = 8.74; N% = 22.11。

計算値: C% = 57.13; H% = 7.99; N%

= 2.2.2.1.

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール塩酸塩

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール 5.04 g (0.04 モル) をエタノール 25 ml に溶かし、16% エタノール性塩酸溶液 14 ml (0.06 モル) を注入する。溶液を 40 乃至 50 °C で真空蒸発する。得られた残留物の重量は 6.55 g である。融点 127 乃至 131 °C。エタノール 10 ml から再結晶すると 125 乃至 127 °C で溶ける目的物 4.7 g が得られる。

分析: $C_6H_{11}N_2OCl$

実測値: C% = 44.41; H% = 7.36; N% = 17.18; Cl% = 21.58。

計算値: C% = 44.31; H% = 6.81; N% = 17.22; Cl% = 21.80。

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールピクラート

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール 0.63 g (0.005 モル) をエタノール 2 ml に溶かし、3% エタノール性ピクリン酸溶液 38 ml (0.005 モル) を注入する。1.5 g のピクラートがきれいな結晶の形で得られる。エタノール 25 ml から再結晶すると純生成物 1.3 g が得られる。融点 154 乃至 156 °C。

分析: $C_{12}H_{12}N_6O_8$

実測値: C% = 40.93; H% = 3.76; N% = 19.48。

計算値: C% = 40.68; H% = 3.41; N% = 19.77。

実施例 2

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステル

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール 2.52 g (0.2 モル) をかきまぜながら 0 °C で 96% 硝酸 100 ml (2.3 モル) へ加える。反応混合物を室温で 2 時間かきまぜる。次に混合物を 200 g の氷上に注ぎ、50% 水酸化ナトリウム溶液を加えることにより pH を 10 に調節する。混合物をクロロホルム 100 ml 宛で 4 回抽出し、クロロホルム溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、次にクロロホルムを慎重に蒸発させる。このようにして 1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステル 3.120 g が淡いオレンジ色の油として得られる。収率 92%。

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステル塩酸塩

上記の硝酸エステル 1.71 g (0.01 モル) を氷冷下に 16% エタノール性塩酸溶液 4.5 ml (0.02 モル) に溶かす。エタノールを減圧下に除く。このようにして 2.3 g の油が得られ、このものは固化する。アセトン 20 ml とすり混ぜると 1.1 g の目的物が得られる。融点 108 乃至 115 °C。

分析: $C_6H_{10}N_3O_3Cl$

実測値: C% = 34.56; H% = 5.19; N% = 20.13; Cl% = 17.12。

計算値: C% = 34.78; H% = 4.82; N% = 20.25; Cl% = 17.10。

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステルピクラート

硝酸エステル 1.51 g をエタノール 100 ml に溶かし、3% エタノール性ピクリン酸溶液 602 ml を注入する。沈殿した結晶性生成物を濾別する。収量 3.07 g。融点 155 乃至 161 °C。メタノール 1110 ml から再結晶すると 2.58 g の目的物が得られる。融点 160 乃至 162 °C。

分析: $C_{12}H_{12}N_6O_{10}$

実測値: C% = 36.07; H% = 3.28; N% = 20.54; O% = 39.79。

計算値: C% = 36.00; H% = 3.02; N% = 20.99; O% = 39.97。

実施例 3

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステル及び 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステル

(a) 1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステル 3.1 g (0.182 モル) を 20 乃至 30 °C の温度でかきまぜながら 97% 硝酸 78 ml (1.82 モル) へ滴加する。五酸化リン 1.66 g (0.177 モル) を加え、反応混合物を 20 乃至 25 °C に 10 乃至 15 時間保つ。反応の進行は薄層クロマトグラフィーにより追求される。ニトロ化が終了したならば反応混合物を氷 200 g 上にあげ、水溶液を塩化メチレン 50 ml 宛で 2 回抽出して不純物を除く。水酸化ナトリウム水溶液を加えることにより pH を 10 に調節し、混合物を塩化メチレン 80 ml 宛で 4 回抽出する。塩化メチレン抽出液

を合わせて乾燥し、溶液を蒸発させる。このようにして異性体の混合物 1.8.7 g が得られる。分光光度測定によると 4-ニトロ異性体と 5-ニトロ異性体との比は 4.1 : 5.9 である。各異性体の定量は次のようにして行われる：

生成物約 0.05 g を正確に秤量し、水 20 ml とエタノール 20 ml との混合物へ加え次にこの溶液を水で 100 ml にする。この溶液 5 ml 及び 2 N 塩酸 5 ml を水で 100 ml に希釈する（この希釈を行う際は塩酸のタイターを考慮せねばならない。得られた溶液は塩酸に關し正確に 0.1 N でなければならぬ）。溶液の吸光度を 276, 289 及び 310 mμ で測定する。これに対する対照溶液は同じ方法によつてつくられるが但し硝酸エステルを含まない。生成物の全濃度は次式により計算される：

$$\% = 8. \frac{E_{289}}{\text{重量}}$$

二つの異性体の比は

$$\frac{E_{310}}{E_{276}}$$

値を計算することにより決定され、この値から検量線を用いて百分比を得ることができぬ。

(b) 1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール 1.26 g (1 モル) を 0℃ で 30 分以内に 9.7% 硝酸溶液 4.34 ml (10 モル) へ加える。混合物を室温で 3.5 時間かきまぜ、薄層クロマトグラフィーで調べるための試料を採る。30 エステル形成の終了後五酸化リン 1.26 g (0.89 モル) を氷冷下にかきまぜながら加える（約 20℃ で）。

この反応は室温で約 4.8 時間のうちに終わる。反応混合物を氷 1500 g 上に注ぎ、塩-氷混合物で冷却しつつ 4.0% 水酸化ナトリウム溶液 1150 ml を加えることにより pH 値 10 までアルカリ性にする（温度約 10 乃至 30℃）。油分を含んだ結晶性生成物が沈殿する。これをジクロロメタン 200 ml 宛で 5 回抽出する。ジクロロメタン溶液を合わせて硫酸マグネシウム上で乾燥し、活性炭で清澄させ、50℃ 以下の温度で窒素下に真空蒸発させる。粗生成物の重量は 1.28 g である。異性体の比は 4-ニトロ異性体 : 5-ニトロ異性体 = 4.2 : 5.8 である（分光光度法による）。45

実施例 4

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステル及び 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステル

(a) 1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステル 8.55 g (0.05 モル) を氷冷しつつ 9.8% 硝酸溶液 2.2 ml (0.5 モル) へ加え、次に濃硫酸 4.47 ml (0.083 モル) を滴加する。反応混合物を室温に 12 時間保つ。この時間中に反応が終る（薄層クロマトグラフィー測定による）。反応混合物を氷 45 g 上にあげ、4.0% 水酸化ナトリウム溶液 60 ml を加えることにより 10 の pH 値までアルカリ性にし、ジクロロメタン 30 ml 宛で 5 回抽出する。ジクロロメタン抽出液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発する。このようにしてニトロ化された硝酸エステル異性体の混合物 4.5 g が得られる。分光光度法によると異性体の比は 4-ニトロ異性体 : 5-ニトロ異性体 = 5.7 : 4.3 である。

(b) 実施例 1 で述べた方法に準じて 2-メチルイミダゾール 100 g (1.22 モル) を 1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールに変える。この生成物を再結晶せずに先の反応に供する。このようにして得られた粗生成物を氷冷しつつかきまぜながら 9.6.7% 硝酸 5.30 ml (1.2.2 モル) へ加える。室温で 1 時間かきまぜた後エステル形成の進行を薄層クロマトグラフィーにより追求する。この反応混合物へかきまぜながら濃硫酸 1.34 ml (2.5 モル) を 20 乃至 30℃ の温度で滴加する。ニトロ化は室温で 4.3 時間行う。薄層クロマトグラフィーによると反応の終結がわかる。反応混合物を氷 800 g 上にあげ、酸性混合物をクロロホルム 140 ml 宛で 2 回抽出する。5.0% 水酸化ナトリウム溶液 1340 ml を加えることによりこの酸性水溶液の pH を 10 に調節し次にジクロロメタン 500 ml 宛で 4 回抽出する。合わせたジクロロメタン抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、活性炭で清澄させ真空蒸発する。このようにしてニトロ化されたエステルの混合物 7.26 g が得られる。分光光度法によると 4-ニトロ異性体 : 5-ニトロ異性体の比は 5.8 : 4.2 である。

(c) 1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミ

ダゾール硝酸エステル17.1g(0.1モル)を氷冷攪拌しつつ96%硝酸39.4ml(0.9モル)へ滴加し、次に濃硫酸10.25ml(0.193モル)及び60%過塩素酸4.75ml(0.05モル)を滴加する。次に反応混合物を20乃至25℃に10乃至15時間保つ(反応の進行は薄層クロマトグラフィーにより追求できる)。ニトロ化が終つたならば反応混合物を氷100g上にあけクロロホルム50mlで抽出する。この酸性水溶液のpHを50%水酸化ナトリウム溶液により10の値に調節し、次にこれを塩化メチレン100ml宛で3回抽出する。合わせた塩化メチレン溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し蒸発する。このようにしてニトロ化された硝酸エステル異性体の混合物が得られる。分光光度法によると4-ニトロ異性体と5-ニトロ異性体の比は60:40である。

実施例 5

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステル及び1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステル

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール12.6g(0.1モル)を氷水で冷却しつつかきまぜながら0℃で99%硝酸17.05ml(0.4モル)へ加える。次に反応混合物へ20乃至25℃で五酸化リン20.4g(0.144モル)を1.5時間以内に加える。混合物を室温で12時間かきまぜた後更に2.1ml(0.05モル)の99%硝酸を追加する。48時間かきまぜた後混合物を氷50g上にあけ、次に40%水酸化カリウムでpH値10までアルカリ性にする。混合物をジクロルメタン50ml宛で5回抽出し、合わせた抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し真空蒸発する。このようにしてニトロ化されたエステルの混合物16.8gが得られその4-ニトロ異性体:5-ニトロ異性体の比は49.7:50.3である。

実施例 6

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステル

2-メチルイミダゾール20.5gをエチレングリコールクロルヒドリン62mlに溶かす。反応混合物を135乃至140℃で3時間還流し次いでグリコールクロルヒドリンを留去する。褐色の油51.8gが得られる。この油をかきまぜながら0

乃至10℃の温度で濃硝酸109mlと混合する。かきまぜを室温で2時間続け、反応混合物を室温に一晩放置する。反応混合物を氷200g上にあけ、塩化メチレン50ml宛で2回抽出し、20℃以下の温度で20%水酸化ナトリウム溶液430mlを加えることによりpH=10までアルカリ性にする。混合物をクロロホルム80ml宛で4回抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し蒸発する。このようにして1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステルが淡黄色の油として得られる。このものは精製せずに先の反応に供することができる。生成物はその塩酸塩及びピクラーの形で同定された。

実施例 7

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステル

ナトリウム4.6g(0.2モル)を無水エタノール80mlに溶かし、2-メチルイミダゾール16.4g(0.2モル)を加える。この溶液へかきまぜながらエチレンオキシドガス44g(1.00モル)を15乃至20℃で3時間導入する。薄層クロマトグラフィーによるとオキシエチル化反応はこの時間内で実質的に終了することがわかる。反応混合物のpHを15%無水エタノール性塩化水素溶液で約7の値に調節する。沈殿した塩を濾別する。エタノールを真空蒸発し次に温度30乃至80℃、圧力1mmHgで油状物(37g)を留出させる。1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールを含む残留油状物をかきまぜながら15乃至20℃で98%硝酸86ml(2.00モル)に溶かす。反応混合物を室温で1時間かきまぜる。この時間中に硝酸エステルの形成が終わることが薄層クロマトグラフィーにより示される。混合物を氷150g上にあけ、酸性溶液を塩化メチレン50ml宛で3回抽出する。酸性溶液を20℃以下の温度で40%水酸化ナトリウム溶液によりアルカリ性にする。混合物を塩化メチレン50ml宛で5回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を注意深く蒸発させる。残留1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール硝酸エステルは実施例3,4及び5の何れかに述べられているニトロ化条件下で対応するニトロ化異性体混合物へ変えることができる。

実施例 8

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-

ニトロイミダゾール硝酸エステル及び1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステル

2-メチルイミダゾール200g(2.44モル)、エチレンカーボネート268g(3.04モル)及び5
 びカ焼炭酸カリウム20g(0.145モル)をジメチルホルムアミド500mlへ加える。混合物をかきまぜながら140乃至145℃に3時間保つ。この時間で二酸化炭素の発生が完全に止まる。混合物を60℃に冷却し炭酸カリウムを濾過する。10
 ジメチルホルムアミドを真空で除き、このようにして得られる粗製1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾールを濃硝酸1060ml(2.44モル)へ0乃至10℃でかきまぜながら加える。反応混合物を室温で1時間かきまぜる。薄層クロマ
 トグラフィーによると硝酸エステルの形成はこの15
 時間内で終了する。次に氷冷しつつ五酸化リン356g(2.51モル)を0乃至10℃で加える。ニトロ化を室温で18時間続け次に反応混合物を氷1600g上にあげ、ジクロルメタン400ml
 宛で3回抽出し、50%水酸化ナトリウム溶液2550mlを加えることによりpH=10までアルカリ性にする。この混合物をジクロルメタン
 400ml宛で7回抽出し、合わせた抽出液を清澄させ、硫酸ナトリウム上で乾燥し真空蒸発する。25
 このようにしてニトロ化された異性体混合物21.46gが得られる。分光光度法によると異性体の比は4-ニトロ異性体:5-ニトロ異性体=40:60である。

実施例 9

1-(2-アセトキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール及び1-(2-アセトキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

1-(2-オキシエチル)-2-メチルイミダゾール12.6g(0.1モル)を氷冷しつつ0乃至20℃で無水酢酸42.7ml(0.5モル)に溶かす。混合物を110乃至120℃に3時間保つ。アセチル化の進行は薄層クロマトグラフィーにより調べられる。反応混合物を120℃で真空蒸発させると18.9gの褐色を帯びた油が得られる。

このようにして得られた油をかきまぜながら0乃至20℃で濃硝酸12.6ml(0.3モル)へ加え次に五酸化リン15.7g(0.11モル)を導入する。反応は室温で行われる。この反応の進行を薄

層クロマトグラフィーにより調べたところニトロ化が5時間で未だ終了しないことが見出された。そのため濃硝酸4.2ml(0.1モル)をこの反応混合物へ追加する。ニトロ化は更に約15時間の反応で終了する。反応混合物を氷水100gで希釈し次に氷冷しつつ40%水酸化カリウム溶液115mlを加えることによりpH値10までアルカリ性にする。このアルカリ性溶液から7.8gの1-(2-アセトキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾールが得られる。融点130乃至140℃。水100mlから再結晶すると5.9の生成物が得られる。融点142乃至144℃。

分析: $C_8H_{11}N_3O_4$

実測値: C%=45.03; H%=5.32; N%=20.14; O%=29.81。

計算値: C%=45.06; H%=5.20; N%=19.71; O%=30.01。

アルカリ性沈殿形成処理により得られた母液をジクロルメタン50ml宛で5回抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し蒸発させる。このようにして得られた油状生成物は固化して結晶性の物質となる。この生成物をジソプロピルエーテルと加温する。冷却すると結晶性生成物が沈殿する。これをジソプロピルエーテルから再結晶する。このようにして1-(2-アセトキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾールが得られる。融点70乃至73℃。

分析: $C_8H_{11}N_3O_4$

実測値: C%=44.97; H%=5.06。

計算値: C%=45.06; H%=5.20。

実施例 10

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール及び1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステルと1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステルとから成る異性体混合物(異性体の比は4-ニトロ異性体:5-ニトロ異性体=42:58、実施例3(b))4.45g(0.0206モル)を5N硫酸98ml(0.245モル)に溶かし、混合物を100℃に2時間保つ。加水分解の終了は薄層クロマトグラフィーにより追求される。加水分解後の反応混合物を水100mlで冷却し生じた塩を溶液中に保つ。溶液を40%水酸化ナトリ

ウム溶液 70 ml の添加により pH = 5 に中和すると 5-ニトロ異性体が反応混合物から沈殿する。このようにして 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール 1.93 g が得られる。融点 157 乃至 159℃。得られた濾液 (pH = 5) を更に 9 の pH までアルカリ性にし、酢酸エチル 60 ml 宛で 5 回抽出する。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発させる。このようにして 1.36 g の 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール、融点 128 乃至 130℃、が得られる。

上の加水分解法は異性体の比が本例で用いたもの以外の異性体混合物を用いても実施できる。反応混合物は異性体を分けることにより仕上げされる。

実施例 11

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステル及び 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステルの分離

ニトロ化された硝酸エステル異性体の混合物 (4-ニトロ異性体と 5-ニトロ異性体の比は 50 : 50% になる) 4.0 g (0.185 モル) を水 16.7 ml と濃硫酸 8.3 ml (0.156 モル) との溶液 (1.85 N) 中に懸濁する。この懸濁液を室温で 20 分間かきまぜ不溶物を濾別する。このようにして 1.85 g の 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステル、融点 98 乃至 100℃、が得られる。

分析: $C_8H_{10}N_4O_5$

実測値: C% = 33.08; H% = 3.81; N% = 26.13; O% = 37.18。

計算値: C% = 33.33; H% = 3.73; N% = 25.92; O% = 37.01。

硫酸濾液を 20% 水酸化ナトリウム溶液で pH = 10 までアルカリ性にし、沈殿した生成物を濾過する。このようにして 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステル、融点 69 乃至 70℃、が得られる。

分析: $C_8H_{10}N_4O_5$

実測値: C% = 33.56; H% = 4.14; N% = 26.05; O% = 36.80。

計算値: C% = 33.33; H% = 3.73; N% = 25.92; O% = 37.01。

実施例 12

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

実施例 11 に従って得られた 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール硝酸エステル 4.32 g (0.2 モル) を 5N 塩酸 50 ml (0.25 モル) に溶かす。反応混合物を 80℃ に 5 時間保つ。加水分解の進行は薄層クロマトグラフィーにより追究される。反応混合物を水 50 ml で希釈し、pH 4-5 になるまで 40% 水酸化ナトリウム溶液 4.4 ml で中和する。このようにして 3.2 g の 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾールが得られる。融点 158 乃至 160℃。

実施例 13

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール

実施例 11 に従ってつくられた 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾール硝酸エステル 1.0 g (0.046 モル) を 5N 塩酸 50 ml (0.25 モル) に溶かす。溶液を 80℃ に 2 時間保つ。加水分解の進行は薄層クロマトグラフィーにより追求する。この溶液を pH 10 に達するまで 40% 水酸化ナトリウム溶液の添加によりアルカリ性とする。このようにして 6.7 g の 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-4-ニトロイミダゾールが得られる。融点 128 乃至 130℃。

分析: $C_8H_{10}N_4O_5$

実測値: C% = 42.02; H% = 5.58; N% = 24.48。

計算値: C% = 42.10; H% = 5.30; N% = 24.55。

実施例 14

1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール

1-(2-アセトキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール 5 g (0.025 モル) を 1N 塩酸 50 ml (0.05 モル) に溶かす。溶液を 90℃ に若干時間保つ。加水分解の進行は薄層クロマトグラフィーにより追求する。加水分解が終わつたならば溶液を pH 値 5 に達するまで 20% 水酸化ナトリウム溶液の添加により中和する。このようにして得られた 1-(2-オキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾールは 1.58 乃至 1.60℃ で融ける。

4-ニトロ異性体の加水分解も同様にして行われる。

2-位に低級アルキル基、例えばエチル基、を有するイミダゾール誘導体またはイミダゾールを実施例1乃至13で原料として用いるとそれぞれ一般式(I)または(II) (但しRは水素または対応する低級アルキル基を表わす)の対応目的物が得られる。

本発明は特許請求の範囲に記載された方法であるが下記の態様を包含するものである。

- (1) 一般式IIIの化合物をエチレングリコールクロロヒドリンと加熱することによりオキシエチル化を行う特許請求の範囲に記載された方法。
- (2) 一般式IIIの化合物をエチレンオキシドで処理することによりオキシエチル化を行う特許請求の範囲に記載された方法。
- (3) 一般式IVの化合物を硝酸で処理することによりこれを一般式Vの硝酸エステルに変える特許請求の範囲に記載された方法。
- (4) 一般式IVのイミダゾール誘導体を有機酸無水物または酸ハロゲン化物で処理することにより一般式Vのカルボン酸エステルへ変える特許請求の範囲に記載された方法。
- (5) 一般式IVの化合物を五酸化リン0.5-1モルの存在下に硝酸8-12モルでニトロ化することにより式VIの化合物約60%と式VIIの化合物約40%(ここでXはNO₂である)との混合物を得ることから成る特許請求の範囲に記載された方法。
- (6) 式Vの化合物を五酸化リン約1-2モルの存在下に硝酸4-6モルでニトロ化することにより式VIの化合物約50%と式VIIの化合物約50%を含む混合物を得ることから成る特許請求の範囲に記載された方法。
- (7) 一般式Vの化合物を硝酸8-12モル及び硫酸1.5-2モルの存在下でニトロ化することにより式VIの化合物約40%と式VIIの化合物約60%を含む混合物を得ることから成る特許請求の範囲に記載された方法。
- (8) 一般式VIとVIIのイミダゾール誘導体の混合物を水性酸性媒質中で、好ましくは5N塩酸中、5N硫酸中、または芳香核がスルホン化されたイオン交換樹脂触媒の存在下に、なるべくは98乃至100℃で加熱しつつ加水分解することにより一般式I及びIIのイミダゾール誘導体

をつくることから成る特許請求の範囲に記載された方法。

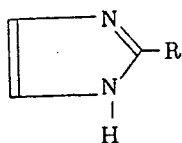
- (9) 加水分解後に得られた強酸性媒質のpHを3乃至5の値に調節し、このようにして沈殿した一般式Iのイミダゾール誘導体を分離し、その母液のpHを8乃至10の値に調節し、一般式IIのイミダゾール誘導体を水と混和しない溶媒、なるべくは酢酸エチルでの抽出により抽出することから成る特許請求の範囲または前記第(8)項に記載された方法。
- (10) 式IVの粗製オキシエチル化合物を精製することなく直接式Vの硝酸エステルに変え、前記生成物を単離することなくエステル化により得られた反応混合物中でニトロ化することから成る特許請求の範囲並びに前記第(1)乃至第(7)項の何れかに記載された方法。
- (11) 一般式IIIのイミダゾール誘導体を触媒無しにまたは好ましくは炭酸カリウムのような塩基性触媒の存在下に80℃以上の温度でなるべくは120乃至150℃においてエチレンカーボネート1.1モルと共に高沸点極性有機溶媒、好ましくは120乃至200℃のかかる溶媒中に保ち、溶媒を蒸発させ、このようにして得られた油状物を低温度で、好ましくは-20℃乃至+30℃の範囲で、4-10モルの濃硝酸及び五酸化リンまたは硫酸と反応させることから成る特許請求の範囲に記載された方法。
- (12) 一般式Vのイミダゾール誘導体の製造により得られた硝酸反応混合物中でニトロ化を行う前記第(8)項に記載された方法。
- (13) 特許請求の範囲、前記第(4)、第(5)、第(6)、または第(7)項に準じて得られた式VIとVIIの異性体を含む異性体混合物から水溶液での抽出によつて式VIの異性体を分離する特許請求の範囲に記載された方法。
- (14) 一般式IまたはIIの化合物またはその混合物を製薬上容認される増量剤及び賦形剤またはその何れかと混合し、これを医薬組成物、なるべくは経口投与または局所用に適した組成物、例えば錠剤、被覆丸剤または膠坐薬、に変えることから成る抗寄生微生物効果を有する医薬組成物を製造するための特許請求の範囲並びに前記各項の何れかに記載された方法。

21

22

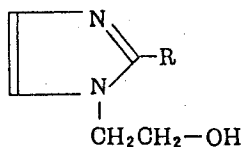
特許請求の範囲

1 一般式



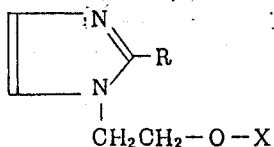
(III)

(但し Rは水素原子または低級アルキル基を表わす) で表わされるイミダゾール誘導体を公知のオキシエチル化方法により、一般式



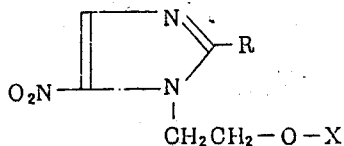
(IV)

(但し Rは上記と同じ意味を表わす) で表わされる対応する N-オキシエチル-イミダゾール誘導体に変換し、得られた生成物をエステル化して、一般式



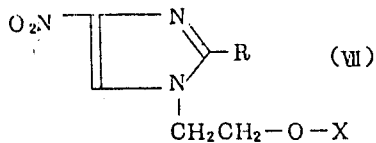
(V)

(但し、Xはニトロ基または低級カルボン酸のアシル基を表わし、Rは上記と同じ意味を表わす) で表わされるイミダゾール誘導体とし、かくして得られた硝酸エステルまたはカルボン酸エステルをニトロ化して、一般式



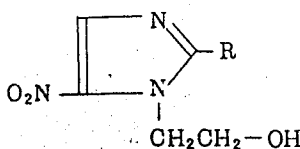
(VI)

及び



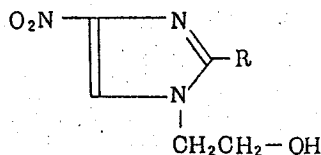
(VII)

(但し、R、及び Xは上記と同じ意味を表わす) で表わされる異性体イミダゾール誘導体の混合物を生成せしめ、該生成物を加水分解することにより、一般式



(I)

及び



(II)

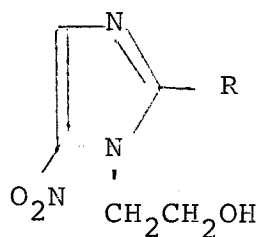
(但し、Rは上記と同じ意味を表わす) で表わされる異性体イミダゾール誘導体の混合物に変換し、必要に応じこの異性体混合物を各異性体の性質の相違に基づいて分離することを特徴とする前記一般式(I)及び(II)のイミダゾール誘導体の製造法。

35

Citation 5

(Japanese Patent Publication No. 28175/70)

1-oxyethyl-4-nitroimidazole



wherein R is hydrogen or lower alkyl.

Anti protozoan agent

e.g. trichomonas

Q = CH₂CH₂OH metronidazole

スイス	1974	4月19日	第5459/74号
出願	年	月	日
特許	年	月	日

Citation (6)

19 日本国特許庁

公開特許公報

特許願

(2,000) 昭和50年4月18日

特許庁長官 齋藤英雄 殿

1. 発明の名称
5-ニトロイミダゾール誘導体の製法
2. 発明者
住所 スイス国キアツツ・グイア・モッタ 18
氏名 フラニオ・カイフェツ (ほか2名)
3. 特許出願人
住所 スイス国キアツツ・コロツ・サン・ゴツタルド 55
名称 ナー・エレ・チー・コンパニア・デイ・リチエルカ・キミカ・ソツエタ・アノニマ
代表者 ビニールフランチエスコ・カンパナ
4. 代理人 = 100
住所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
東京ビルディング 電話(216)5031~5番
氏名 (8217) 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ



①特開昭 50-148358
④公開日 昭50.(1975) 11.27
②特願昭 50-47355
②出願日 昭50.(1975) 4.18
審査請求 有 (全7頁)

庁内整理番号

7242 44
5647 44
5647 44

⑤日本分類

16 E362
30 B0
30 B1

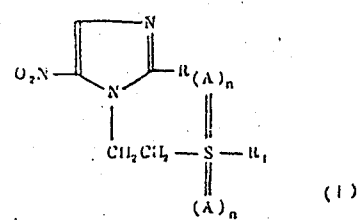
⑤Int. Cl?

C07D233/94
A61K 31/415

50 047355

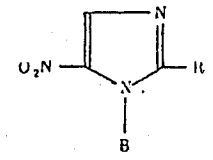
明細書

1. 発明の名称
5-ニトロイミダゾール誘導体の製法
2. 特許請求の範囲
一般式 I:



〔式中Rは通常に炭素原子最高4個を有するアルキル基を表わし、R₁は水素、アルカリ金属又はアルカリ土類金属、通常に炭素原子最高4個を有するアルキル基又は基OM (Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属)を表わし、Aは酸基を表わし、nは0又は1である〕の5-ニトロイミダゾール誘導体を製造する方法において、一般式 I:

(1)



〔式中Rは前記のもの表わし、Rは2'-ハロゲンエチル基 (CH₂CH₂Hal)、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩の形のエチルスルフィノ基 (-CH₂CH₂SO₂H)、遊離形か又はアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩の形のエチルメルカプト基 (-CH₂CH₂SH)、又はプリン塩の基 (-CH₂CH₂S₂O₃M) (Halはハロゲン原子及びMは金属原子)を表わす〕の化合物を一般式 I:



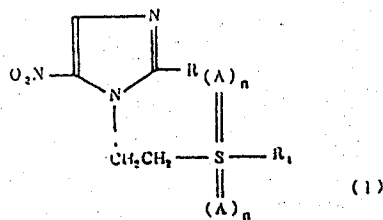
〔式中Zはアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩の形のスルフィノ基 (-SO₂H)又はハロゲン原子を表わすか、又はR₂=SHの場合にはアルカリ金属又はアルカリ土類金属を表わし、その際ZはI式の基Bによつて異なる。R₂は通常

(2)

に炭素原子少くとも2個最高4個を有するアルキル基を表わすか、又はZがアルカリ金属又はアルカリ土類金属の場合にはスルフィドリル基(-SH)を表わす)の化合物と不活性溶剤中で反応させ、尚ほnよりn=0の一般式1の化合物を、n=1の一般式1の化合物を形成しながら酸化させることを特徴とする5-ニトロイミダゾール誘導体の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式1:



〔式中Rは通常炭素原子最高4個を有するアルキル基を表わし、R1は水素、アルカリ金属又はアルカリ土類金属、通常炭素原子最高4個

(3)

〔式中Zはアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩の形のスルフィノ基(-SO2H)又はハロゲン原子を表わすか、又はR2-SHの場合にはアルカリ金属又はアルカリ土類金属を表わし、そのZはR2式の種類によつて異なる。即ち反応は例えばR=-CH2CH2SO2Na及びZ=ハロゲン原子であるか又はこれと反対の場合にか、又はR=-CH2CH2SNa及びZ=ハロゲン原子であるか又はこれと反対の場合に実施し得るのに過ぎない。R2は通常炭素原子少くとも2個最高4個を有するアルキル基を表わすか、又はZがアルカリ金属又はアルカリ土類金属の場合にはスルフィドリル基(-SH)を表わす)の化合物と反応させるとによつて得られる。

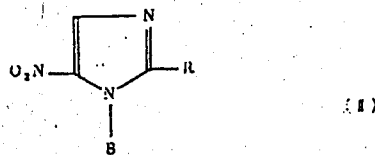
n=1の一般式1の化合物は、n=0の一般式1の化合物から酸化させることによつて製造することができる。

1式〔Rは前記のものを表わし、Bはエチルメルカプト基(-CH2CH2SH)を表わす)の化合物は、相応するブナテ塩〔R=-CH2CH2S2O2M〕

(5)

を有するアルキル基又は基OM(Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属)を表わし、Aは酸基を表わし、nは0又は1である)の5-ニトロイミダゾール誘導体の製法に関する。

一般式1の化合物は一般式1:



〔式中Rは前記のものを表わし、Bは2-ハロゲンエチル基(-CH2CH2Hal)、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩の形のエチルスルフィノ基(-CH2CH2SO2H)、遊離形か又はアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩の形のエチルメルカプト基(-CH2CH2SH)、又はブナテ塩の基(-CH2CH2S2O2M)(Halはハロゲン原子及びMは金属原子)を表わす)の化合物を一般式1



(4)

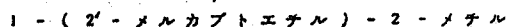
から製造する。

反応は不活性溶剤中で好ましくは沸騰温度か又はこれよりも若干低い温度で行なうが、むしろ成る場合には室温で行なう。

本発明方法によつて一般式1の化合物の製造は著しく簡易化され、高収率、生成物の十分な純度及び簡単な工業的製造が得られる。本発明方法は一般式1の化合物〔F. Kaficz及びセの協力者、J. Med. Chem. 11巻、167頁、1968年〕から、殊にB=-CH2CH2Brか又は-CH2CH2Iの化合物1から出発する。一般式1の化合物は人体で駆虫性作用及び殺バクテリア作用を及ぼす。それ故この化合物は寄生虫、例えばトリコモナス又は種々のアメーバによつて生じる病気のほく該に使用された。他の薬剤に對する利点は、選ばれたニトロイミダゾールは経口的に投与することができることである。

次に実施例につき本発明を詳説する。

例1



(6)

-5-ニトロイミダゾール。

トリウムヒドロサルファイド1水和物 (NaHS·H₂O、分子量=74.087、即ち10.5ミリモル) 780mgを9.6gのエタノール40ml及び水4mlと加した。これに1-(2'-ブロムエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール (C₁₁H₁₀N₂O₂、分子量=234.07) 2.34g (10ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。分離したNaBrを吸引濾過し、濾液を真空乾燥した。1部分結晶析出及び1部分油状の残渣にエタノールを加え、分離したNaBrを濾別し、エタノールを蒸発させ、その残渣褐色の硫酸化油が残留した。

残渣、をシリカゲル(0.05~0.2mm)100gを充填するカラム(10.5×1.7cm)でのカラムクロマトグラフィーによつて精製した。酢酸エチルでの溶離後、先づ原料20%及び引抜き温度118~121℃を有するチオール化合物300mgが得られる(収率47%)。9.6gのエタノールから再結晶後に純粋の化合物(7)

(7)

融点173~174℃に高まつた。

分析: C₁₂H₁₂N₂O₂S (340.36)

計算値: C 42.34%, H 4.74%

実測値: C 42.45%, H 5.01%

NMR(ニトロメタンd₃) 7.95 (s, 2H), 2.52 (s, 6H), 3.00 (t, 4H), 4.58 (t, 4H)。

例2

1-(2'-メチルカプトエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール。

1-(2'-ブロムエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール (C₁₁H₁₀N₂O₂、分子量234.07、50ミリモル) 11.70g及びチオ硫酸ナトリウム (Na₂S₂O₃·5H₂O、分子量248.2、50ミリモル) 12.41gを、メタノール/水混合物(1:1) 113ml中で混合した。反応混合物を還流下に4.5時間加熱し、真空乾燥した。生成物のナトリウム-2-(2'-メチル-5'-ニトロイミダゾリル)-エチルチオ硫酸塩(ブナ塩)から副産物の臭化ナ

(9)

融点122~124℃)が得られた。

分析: C₁₁H₁₀N₂O₂S、分子量=187.218

計算値: C 38.50%, H 4.85%

実測値: C 38.72%, H 4.71%

NMRスペクトル(アセトン-d₆) δ 1.95 (s, 3H), 1.48 (s, 1H), 2.70 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.35 ppm (s, 1H)。

ヒクリン酸塩をエタノールから結晶させるとによつて製造した。融点196~198℃。分析: C₁₂H₁₂N₂O₂S (416.32)

計算値: C 34.62%, H 2.91%, N 20.18%

実測値: C 34.56%, H 2.66%, N 20.10%

アセトンで溶離すると、融点158~165℃の物質168.5mgが得られた。赤外線(IR)、核磁気共鳴(NMR)及び元素分析に基づいて、物質はビス-[2-(2'-メチル-5'-ニトロイミダゾール)-エチル]-サルファイドと同定された。

アセトンから再結晶させることによつて、融

(d)

トリウムを大量(450~500ml)のイソプロパノールに溶解することによつて分離した。

冷却すると、白色の結晶性粉末が沈降し、その除液からなお生成物1.79g—全部で10.62g(73.5%)が得られた。融点217~220℃(分解)。分析するため、生成物をもう1度イソプロパノールから再結晶させた。融点217~219℃(分解)。

分析: C₁₁H₁₀N₂NaO₂S₂ (289.268)

計算値: N 14.53%

実測値: N 14.43%

IRスペクトル(KBr): 3128 (s), 2330 (m), 1670 (m), 1539 (s), 1478 (s), 1430 (m), 1386 (s), 1370 (m), 1270 (m), 1250 (s), 1211 (s), 1195 (s), 1043 (s)及び1031 (s)cm⁻¹。

NMRスペクトル(D₂O): δ 2.58 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 4.73 (t, 2H)及び8.03 (s, 1H) ppm。

(10)

水20mlにとかしたナトリウム-2-(2'-メチル-5'-ニトロ)-イミダゾリル]-エタンチオ硫酸塩3.00g(1.038ミリモル)から、1.0gの硫酸0.3mlを添加することによつておこる遊離硫の白色の結晶2.28g(82.5%)が得られた。融点203~205°C(分解)。

分析: C₁₁H₉N₃O₂S₂ (267.29):

計算値: C 26.96%, H 3.39%, N 15.72%, S 24.0%

実測値: C 27.24%, H 3.49%, N 15.60%, S 24.08%

NMRスペクトル(D₂O): δ 2.82(s, 3H), 3.61(t, 2H), 4.90(t, 2H)及び8.46(s, 2H) ppm。

ナトリウム-2-(2'-メチル-5'-ニトロ)-イミダゾリル]-エタンチオ硫酸塩-ブチテ塩7.22g(25ミリモル)を、フラスコ中でメタノール/水混合物(1:1)56mlに溶解した。フラスコにソケットコード3.17

(11)

クロマトグラフィーによつて純粋な1-(2'-メルカプトエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾールのほとんど白色の結晶(580mg, 3.10ミリモル, 98%) (融点117~122°C)を吸引濾過した。

中間生成物として生じるナトリウム-2-(2'-メチル-5'-ニトロ)-イミダゾリル]-エタンチオ硫酸塩(ブチテ塩)の単離は不必要である。それというのも反応が一定量に進行するからである。中間生成物の単離を省略することによつて方法は簡単になりかつまた全収率は大きくなる。

例3

1-(2'-エチルチオエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール。

KOH 1.18g(0.021モル)をメタノール60mlに溶解しながら溶かした。この溶液に同時に1-(メルカプトエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール(融点122~124°C、ピクリン酸塩の融点196~198°C)3.74

(13)

g(12.5ミリモル)を有するソックスレー抽出器を差込んだ。反応混合物を室温下に2.5~3時間加熱し、冷却した1-(2'-メルカプトエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール-ヒドロヨードを吸引濾過した。生成物(78.7%)6.195gが得られた。融点170~180°C。メタノール/エーテル又はエタノール/エーテルから再結晶させることによつて、1-(2'-メルカプトエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール-ヒドロヨードの黄色の結晶が得られた。融点180~182°C。

分析: C₁₁H₁₀N₂O₂S (313.13)

計算値: N 13.34%, S 10.18%

実測値: N 13.26%, S 9.97%

NMRスペクトル(ピリジン-d₂): δ 2.60(s, 3H), 3.25(t, 2H), 4.70(t, 2H)及び8.21(s, 1H) ppm。

この方法で得られたヒドロヨード1.0g(3.16ミリモル)を水20mlに懸濁させて5%のNaOHでアルカリ性にした。

(12)

g(0.02モル)をメタノール40mlにとかして加えた。次いで攪拌及び冷却しながら臭化エチル3.27g(0.03モル)を添加した。混合物を冷却しないで更に室温で24時間攪拌した。反応の終了後、NaOAc 1gを添加し、次いで溶剤を真空中で蒸発させた。乾燥残渣を水200mlと酢酸エチル100ml×3の間に分配させた。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発乾燥する。粗製の1-(2'-エチルチオエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール約1g(理論量の93%)が残留した。

生成物をピクリン酸、HgCl₂その他との錯塩を逐て精製することができる。

ピクリン酸塩 C₁₄H₁₂N₂O₆S (444.379), 融点 124~126°C

分析:

計算値: C 37.84%, H 3.67%, N 18.91%, S 7.22%

実測値: C 37.24%, H 3.48%, N 18.95%, S 7.28%

(14)

融点: 108°C / 0.1 mmHg.

IR (純粋): 3400, 2970, 2930, 1645, 1525, 1425, 1360 及び 865 cm^{-1} .

NMR (CCl₄): 1.2 (s, 3H), 2.6 (q, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.8 (t, 2H), 4.1 (t, 2H) 及び 7.8 (s, 1H) ppm.

HgCl₂ との錯塩がエタノールから融点 109 ~ 112°C を有する白色の針の形で得られた。

IR (KBr): 3138 (m), 2980 (m), 2928 (m), 1540 (s), 1490 (s), 1476 (s), 1428 (s), 1368 (s), 1264 (s) 及び 1146 (s) cm^{-1} .

例 4

1 - (エタンスルホネートバリウム - 2') -
2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール
Na₂SO₄ 2.90g (23 ミリモル) を、蒸留水 20 ml 及びエタノール 6 ml に溶かした。1 - (2'-プロムエチル) - 2 - メチル - 5 - ニト
(15)

1090, 878, 822, 740 cm^{-1} .

例 5

1 - (2 - (エタンスルホニル) - エチル) -
2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール。

例 4 からの粗製乾燥生成物 7.5 g に SUCCl₂ 5.0 ml 及び UMP 2 ml を加えた。混合物を還流下で 4 時間加熱した。次いで SUCCl₂ を蒸発させ、ベンゼン 20 ml で 2 回蒸発させることによつて SUCCl₂ の残存物を除去した。残渣を氷水 200 g とシクロホルム 100 ml × 3 との間で分配させ、シクロホルム抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸留し、溶剤を除去した。残渣は純粋の硫酸化物 (2.95 g) から成つていた。これを水と混合し得る最小量の不活性溶剤、例えばジオキサンにとかした。この溶液を氷/塩浴中で冷却したから 20% ダスト 3.2 g を水 5 ml 及び水 5 g に懸濁させた懸濁液に添加した。温度を +5°C で維持した。3 時間後に反応は終了していた。反応混合物を、Na₂CO₃ 3.5 g を水 1.5 ml にとかし、5°C に加熱した溶液に 1 時間内に

(17)

ロイミダゾール (C₄H₅BrN₃O₂, 2.34.07、融点 7.8 ~ 8.0°C) 4.68 g、即ち 20 ミリモルを添加した。反応混合物を 60 ~ 65°C に加熱し、その際全原料が溶解した。この温度での操作を 12 時間続けた。引続きなお Na₂SO₄

1.26 g を加えた。2 時間後にもはや原料を抽出することはできなかつた。反応混合物を蒸発・乾燥した。潮解性残渣は無機塩混合物及び生成物のナトリウム塩であつた。この Na 塩をアセトニトリル 30 ml で 2 回くり返して蒸発させることによつて乾燥し、同じようにして更に例 5 における物例を製造するのに使用した。潮解性酸の同定は、Ba(OH)₂ を用いて水から沈殿する Ba 塩によつて行なう。灰白色の物質が分離し、これは加熱すると 250°C で分解した。

分析: C₁₂H₁₃N₃O₁₀S₂Ba

計算値: Ba = 22.68%

実測値: Ba = 22.20%

IR (KBr): 2990, 2950, 1522, 1475, 1450, 1255, 1230,

(16)

添加した。熱溶液を濾過し、残渣を熱湯で十分に洗浄した。透明な酸液を水流ポンプの真空中で蒸発乾燥した。固体残渣に DMSO 20 ml 及び臭化エチル 7 ml を加え、混合物を蒸発冷却器を用いて 120°C (油浴) で 3 時間加熱した。次いで溶剤を蒸発乾燥し、残渣を少量の水に懸濁させ、濾過した。残渣をエタノールから再結晶させた。1 - (2 - (エタンスルホニル) - エチル) - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール 1.72 g が得られた。融点 124 ~ 126°C。生成物は分光学によるデータにもとづいて、例 6 及び例 9 からの生成物と同定されることが立証された。

反応の終了後に、Ba(OH)₂、Pb(OH)₂、Na(OH)₂、U₂O₇、その他で中和することができ、その際 1 - (2'-エチルスルフィニル) - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾールの塩が分離した。収率は、プロムエタンとの反応で 1 - (2'-エチルスルフィニル) - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾールの純粋の塩を使用すると、スルフィ

(18)

ン液相を分離しないで操作する場合よりも著しく良好であった。

例6

1 - (2'-エチルスルホニル)-エチル
- 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール。

1 - (2'-ブロムエチル) - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール 5.8.3g (2.5ミリモル) を DMSO 50 ml にとかし、エタンスルフィン液の Na 塩 ($C_2H_5C_2H_4SO_2Na$) 5.4.8g (30ミリモル) を加えた。反応混合物を 100 ~ 110°C で 2.5 時間維持した。次いで溶剤を真空で蒸発させ、固体残渣を水で洗浄し、エタノールから再結晶させた。収率は 1 - (2'-エチルスルホニル)-エチル - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール 2.2.8g (37%) であった。融点 124 ~ 126°C。

分析: $C_8H_{13}N_3O_2S$ (247.3)

計算値: C 38.86%, H 5.30%, N 16.99%,
S 12.97%

実測値: C 38.69%, H 5.42%, N 18.21%,

(19)

エチル - 5 - ニトロイミダゾール。

例6に示すようにして操作したが、1 - (2'-ブロムエチル) - 2 - エチル - 5 - ニトロイミダゾールから出発した。得られた物質は融点 138 ~ 140°C を有していた。

例7

1 - (2'-エチルスルホニル)-エチル - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール。

1 - (2'-ブロードエチル) - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール ($C_8H_{13}N_3O_2$ 、分子量 280.98、8ミリモル) 2.25g を乾燥ジメチルホルムアミド 40 ml にとかし、60°C で攪拌しながらナトリウムエタンスルフィネート ($NaSO_2C_2H_5$ 、分子量 116.16、2.4ミリモル) 2.79g を段階に分けて 2.5 時間に加えた。反応混合物を 60°C で 3 時間攪拌し、ジメチルホルムアミドを真空で除去した (24 ~ 25°C、0.7 mmHg)。残渣を水 40 ml にとかし、酢酸エチル 10 ml × 4 で抽出した。抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、結晶した。油状残渣は自然に結

(21)

S 13.02%

IR (KBr): 3130, 2910, 2935,
2520, 1778, 1450, 1427,
1364, 1300, 1265, 1190,
1122, 875, 830, 819, 784 及
び 740 cm^{-1} 。

NMR (CO_2COO): 1.16 (t, 3H),
2.55 (s, 3H), 3.1 (q, 2H), 3.45
(t, 3H), 4.9 (t, 3H) 及び 8.0 (s,
1H) ppm。

例7

1 - (2'-エチルスルホニルブチル) - 2 -
メチル - 5 - ニトロイミダゾール。

本例ではすべて例6におけるのと同じようにして行なつたが、エタンスルフィン液の Na 塩の代わりに、ブタンスルフィン液の Na 塩を使用した。得られた生成物をトルオールから再結晶させた。融点 93 ~ 94.5°C。

例8

1 - (2'-エチルスルホニルエチル) - 2 -

(20)

晶した。結晶をベンゾールに溶解させ、吸引過濾した。1 - (2'-エチルスルホニル)-エチル - 2 - メチル - 5 - ニトロイミダゾール 1.174g (5.92%) が得られた。融点 122 ~ 126°C。9.6% のエタノールから再結晶後、融点は 124.5 ~ 126.5°C であった。

分析: $C_8H_{13}N_3O_2S$ (247.27)

計算値: C 38.86%, H 5.30%, N 16.99%
実測値: C 39.10%, H 5.60%, N 16.82%

IR スペクトル (KBr): 3130 (m), 1520
(m), 1450 (s), 1365 (s),
1300 (s), 1265 (s), 1190 (s),
1120 (s), 1038 (m), 945
(m), 835 (m), 830 (m), 820
(m), 785 (m) 及び 742 (m) cm^{-1} 。

例10

1 - (2'-エチルチオエチル) - 2 - メチル
- 5 - ニトロイミダゾール ($C_8H_{13}N_3O_2S$ 、分
子量 215.27、0.25ミリモル) 5.6g を、
アモニトリル 800 ml と水 200 ml との混合

(22)

物に与した。溶液に過塩素酸リチウムをリット
 を加え、溶液をそれぞれ15cm²の一連のシート
 上の白金電極10枚を用いて電解した。陰極室
 から陽極室への分離を行わず、反応混合物の
 温度を35~40℃で維持した。2つの等面積
 の(200mA)を通し、その終末端の電圧は3
 ~1リVであった。反応の終了後、溶解混合物
 を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル100
 mlで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧して油状残渣にした。精製は
 ヘンズールから再結晶させるか又は溶媒蒸餾とし
 て高純度を有するシリカゲルでクロマトグ
 ラフィーによって行ない、その蒸留物が得ら
 れ、これは60%のエタノールからの再結晶後
 、純度の物質と同じ物理的定数を有していた。

代理人 弁護士 ローランド・グンデルホフ
 (ほか1名)

(23)

5. 添附書類の目録

- | | |
|-------------|----|
| (1) 明細書 | 1通 |
| () 図一冊 | 1通 |
| (2) 委任状 | 1通 |
| (3) 優先権証明書 | 1通 |
| (4) 出願審査請求書 | 1通 |

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(a) 発明者

住所 スイス国キアツツ・ヴァイア・モツタ 18
 氏名 ヴイトミール・スニーク
 住所 同所
 氏名 ヴェスナ・スニーク

(a) 代理人

住所 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
 新東京ビルディング 電話(216)5031~5番
 氏名 (6181) 弁護士 矢野敏雄

Filed: April 7, 1980
Japanese Patent Appln. No. 26463/78

意 見 書

昭和55年 4 月 7 日

特許庁審査官 谷 口 浩 行 殿

1. 事件の表示

昭和53年特許願第 26463 号

2. 発明の名称

抗リユーマチ剤

3. 出 願 人

住 所

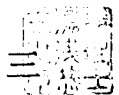
氏 名 木 場 常 義

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル 206号室

氏 名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭



5. 拒絶理由通知の日付(発送日)

昭和55年 2 月 2 6 日

湯浅 恭

6. 理由

(1) 審査官殿は昭和55年1月29日付拒絶理由通知書において引例1ないし6を挙げて、これら引例から本願発明が容易に推考し得ると認定され、「その他本願化合物が抗原虫作用を示すことは周知である。」とされていますが、本出願人は次のように意見申し述べます。

(2) 引例1ないし4は抗原虫剤として使用されていたクロトリマゾールが抗リユーマチ剤として使用できること、言換えれば、リユーマチは原虫によつて生起するという説を開示しており、引例5は本願発明の化合物のうちのメトロニダゾールを包含する化合物が抗原虫効果（たとえばトリコモナスに対して）を有することを開示しており、又引例6は本願発明の化合物のうちのチニダゾールを包含する化合物が駆虫作用、殺菌作用、殺トリコモナス作用、殺アメーバ作用を有することを開示しております。

一方、本願発明はクロトリマゾール以外のイミダゾール誘導体、すなわちメトロニダゾール、

(2)

チニダゾール、オルニダゾール、ニモラゾール等からなる群より選択された薬剤からなる抗リユーマチ剤であつて、審査官殿の御指摘のとおり、これらの化合物は従来は抗原虫剤として使用されてきました。

しかし、抗原虫剤であるクロトリマゾールが抗リユーマチ剤としても有効であることおよび他の上記イミダゾール誘導体が抗原虫作用を有することが公知であるから本願発明のイミダゾール誘導体を抗リユーマチ剤とすることは容易に推考し得ると認定されるのは余りに短絡的であります。

(3) 引例 1 ないし 4 に報道され記載されているとおり、本発明者はクロトリマゾールの抗リユーマチ作用を世界で最初に発見後、クロトリマゾールの分子のどこの部分が抗リユーマチ作用の担い手であるかを究明すべく実験を重ね、ついにイミダゾール基がその役割を担っているという結論に達しました。この考察にもとづいて、本発明者はイミダゾール基を有する他の種々の

化合物、特に5-ニトロイミダゾール化合物を
活発な関節リウマチに対して試験し、本願発
明の化合物がクロトリマゾールと同じ程度に関
節リウマチに対して有効であることを見出し
た。これらの化合物は従来周知の抗原虫剤であ
りますが、本発明者が学会で発表する以前にこ
れらの化合物の抗リウマチ作用については何
ら報告がなされていないのであります。又、本
発明者は、実験結果から関節リウマチは病原
性の原虫に帰因するという結論に達しましたが、
このような結論を示唆する報告も上記発表以前
には存在しておりません。

以上の研究については1978年3月東京で
IJI Publishing Co. Ltd により出版され
た本発明者著 "The Causation of
Rheumatoid Disease and Many Human
Cancers . A New Concept in Medicine "
に報告してあるとおりであります。

一般に、歴史の古い多数の抗原虫剤を関節リ
ウマチに有効か否かスクリーニングすること

は容易なことではありません。というのは、一般に、イミダゾール基を有する化合物はすべてヘルクスハイメル反応を生起せしめてしまいます。この反応はイミダゾール化合物を最初に投与した場合のリューマチ症状の一時的悪化であつて、この悪化は、薬物によつて組織中の病原性原虫が死滅した結果、リ्यूマチに侵された組織が物理的かつ生物学的に変化を受けることに帰因します(この反応は細菌を病原とする疾患には決して生起しないのであります)。このように症状が一時的に悪化するため、これらのイミダゾール化合物のリ्यूマチに対する効力はヘルクスハイメル反応が消失するまでは不明であつて、すぐにはその有効性が判明しないのであります。ほとんどの研究者はこの抗リ्यूマチ剤の関所ともいふべきヘルクスハイメル反応が消失するまで充分待つことをせず上記イミダゾール化合物を効力なしと断定してしまふ恐れがあります。

このような手数と時間のかかる種々の試験と

慎重な観察を経て、はじめて本願発明のイミダゾール化合物を抗リユーマチ剤として選択し得たのであります。

(4) よつて、引例 1 ないし 6 および本願化合物が抗原虫作用を示すことが周知であることを以つて本願発明を容易に推考することは不可能であり、本願発明は特許されるに足る新規性と進歩性を有するものと確信致します。

以上御考慮の上再度御審査下さるようお願い上げます。

以 上