



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.V.1964 (P 124 416)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.II.1971

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d, 27/26

UKD

Właściciel patentu: Rhone — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 1, oraz ich soli.

We wzorze 1, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla i ewentualnie podstawiony, albo rodnik aralkilowy, zaś R_1 i R_2 , będąc takie same lub różne, oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla i ewentualnie podstawiony, albo rodnik cykloalkilowy, albo oba razem tworzą z atomem azotu, z którym są związane, rodnik hydrazynowy lub heterocykliczny jednopierścieniowy nasycony o 5 lub 6 członach, zawierających ewentualnie drugi heteroatom taki jak tlen, siarkę lub azot, na przykład rodnik 1-pyrrolidynowy, piperidynowy, morfolinowy lub 1-piperazynylowy ewentualnie podstawiony, przy czym gdy $R_1 = R_2 = H$, rodnik R w przypadku gdy oznacza nie podstawiony rodnik alkilowy musi zawierać co najmniej 2 atomy węgla.

Jako rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony należy rozumieć rodnik alkilowy, którego jeden lub kilka atomów wodoru może być zastąpione przez różne czynne grupy organiczne, takie jak grupa hydroksylowa, alkoksylowa, aralkiloksylowa, alkaniloksylowa, merkapto-, alkilotio-, aralkilotio-, karboksylowa, alkoksycarbonylowa, cyjanowa, karbamylowa, podstawiona jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, tiokarbamylowa podstawiona jednym lub dwoma rodnikami alkilo-

2

wymi, aminowa, aminowa podstawiona jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, amidynowa, amidynowa podstawiona jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, guanidynowa, guanidynowa podstawiona jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, ureidowa i ureidowa podstawiona rodnikami alkilowymi (wszystkie wymienione rodniki alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla).

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się znanymi sposobami, przez reakcje amin o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z halogenkiem, z estrem lub bezwodnikiem kwasu o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Jako halogenek stosuje się korzystnie chlorek, zaś jako ester zwłaszcza ester niższego alkanolu.

Warunki reakcji zależą od zastosowanej czynnej pochodnej. Na ogół prowadzi się reakcję w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór aromatyczny, albo w wodzie, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej zbliżoną do temperatury otoczenia lub niższą do tej temperatury. Korzystnie jest stosować środek wiążący kwas, zwłaszcza jeżeli zastosuje się halogenek kwasowy jako produkt wyjściowy. W tym celu korzystnie stosuje się nadmiar aminy o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie albo organiczną zasadę, taką jak trójetylamina, albo nieorganiczny środek wiążący kwas, jak na przykład kwaśny węgiel sodowy.

Według wynalazku związku o wzorze 1, w których NR_1R_2 oznacza rodnik hydrazynowy wytwarza się przez reakcję wodzianu hydrazyny z estrem kwasu o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie w środowisku niższego alkoholu alifatycznego korzystnie alkoholu metylowego lub etylowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w obecności nadmiaru wodzianu hydrazyny.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadające właściwości zasad, można przekształcić w sole addycyjne z kwasami, według znanych sposobów. Tak więc można je wytworzyć działaniem kwasu na związek o wzorze 1 w odpowiednim rozpuszczalniku. Wytworzoną sól wytrąca się po ewentualnym zageszczeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Jako przykłady soli addycyjnych można wymienić zwłaszcza sole z kwasami mineralnymi, (takie jak chlorowodorki, azotany, fosforany lub siarczany), albo sole z kwasami organicznymi (takie jak octany, propionany, maleiniany, fumarany, bursztyniany, benzoesany, pikryniany, salicylany, metanosulfoniany i p-toluenosulfoniany), albo sole z podstawionymi pochodnymi tych kwasów.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ewentualnie ich sole wykazują cenne właściwości chemoterapeutyczne. Stosuje się je zwłaszcza jako środki przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i do zwalczania infekcji wywołanych przez pierwotniaki, takie jak niektóre rodzaje ameb C (na przykład *Entamoeba histolytica*), rzęśistki (na przykład *Trichomonas vaginalis*) albo wiciowce. Ponadto wykazują one interesujące działanie znieczulające.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w poniższych przykładach.

Przykład I. Do mieszaniny 24,4 g etanoloaminy i 280 cm³ bezwodnego toluenu, oziębionego uprzednio do temperatury około 10°C, dodaje się energicznie mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 15°C, roztwór 30,8 g surowego 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 280 cm³ toluenu. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na okres 12 godzin w temperaturze otoczenia, po czym dodaje 50 cm³ wody mieszając energicznie. Wytrąca się osad, który odsącza się i przemywa 3 razy po 20 cm³ wody. Po wysuszeniu i przekrystalizowaniu z 200 cm³ izopropanolu, otrzymuje się 24,4 g 1-metylo-N-(2-hydroksyetylo)-2-karbamyl-5-nitropirolu o temperaturze topnienia 118°C.

48 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu, stosowanego jako produkt wyjściowy (żółty olej) otrzymuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 30 minut, zawiesiny z 40 g kwasu (1-metylo-5-nitro-2-pirolilo)-karboksylowego w 160 cm³ chlorku tionylu.

97,7 g kwasu (1-metylo-5-nitro-2-pirolilo)-karboksylowego (temperatura topnienia 205°C) otrzymuje się przez doprowadzanie do wrzenia w ciągu 10 minut mieszaniny składającej się z roztworu 55 g wodorotlenku sodowego w 300 cm³ wody i roztworu 1-metylo-2-etoksykarbonylo-5-nitropirolu (temperatura topnienia 37°C) w 300 cm³ etanolu, którą to pochodną pirolu otrzymuje się przez hydrolizę 144 g chlorowodorku (1-metylo-5-nitro-2-

-pirolilo)-imido karboksylanu etylu w 1,4 litra wody, w temperaturze 25°C w ciągu 12 godzin. 240 g tego ostatniego produktu wytwarza się działaniem gazowego chlorowodoru na zawiesinę 200 g 1-metylo-2-cyano-5-nitropirolu (temperatura topnienia 88°C wytworzonego według H. J. Anderson, Can. J. Chem. 37, 2053 (1959), w 2 litrach bezwodnego etanolu.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 14,2 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu i 14 g morfoliny, otrzymuje się 15,3 g 1-metylo-2-morfolino-karbonylo-5-nitropirolu, o temperaturze topnienia 93°C.

Przykład III. Do mieszaniny 8,4 n-butyloaminy w 50 cm³ benzenu, uprzednio oziębionego do temperatury około 10°C, dodaje się, mieszając energicznie i utrzymując temperaturę poniżej 15°C roztwór 10,5 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 100 cm³ benzenu. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na okres 2 godzin w temperaturze otoczenia, po czym dodaje się 50 cm³ wody mieszając energicznie. Po odstaniu warstwy górnej dekantuje się a osad przemywa dwukrotnie wodą po 20 cm³. Po odparowaniu benzenu i przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu otrzymuje się 8,8 g 1-metylo-2-N-butylokarbonylo-5-nitropirolu w postaci różowych kryształków, topniejących w temperaturze 56°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 19 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu i 25 g dwumetyloaminy, otrzymuje się po przekrystalizowaniu z tlenku izopropylu, 15 g 1-metylo-2-N,N-dwumetylokarbonylo-5-nitropirolu w postaci białych igieł, topniejących w temperaturze 96°C.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie III, lecz wychodząc z 7,5 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu, 9,9 g N-izobutylocykloodecyloaminy i 4,2 g trójetyloaminy, otrzymuje się po przemyciu wodą, odparowaniu benzenu, roztarciu z heptanem i przekrystalizowaniu z zawierającego wodę etanolu, 9,7 g 1-metylo-2-(N-izobutylo-N-cykloodecylo)-karbamyl-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 92°C.

Przykład VI. Do uprzednio oziębionego do temperatury 5°C roztworu 19 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 100 cm³ bezwodnego benzenu, wprowadza się mieszając strumień gazowej etyloaminy i utrzymuje temperaturę 5°C. Po nasyceniu miesza się roztwór nadal w ciągu 2 godzin, po czym dodaje 50 cm³ wody. Wytrącony osad odsącza się, przemywa obficie wodą (5 razy po 50 cm³) i przekrystalizowuje z 400 cm³ wrzącego izopropanolu w obecności węgla aktywowanego. Otrzymuje się 12,6 g 1-metylo-2-(N-metylokarbamyl-5-nitropirolu krystalicznego, w postaci drobnych białych igiełek, topniejących w temperaturze 192°C.

Przykład VII. W ciągu 24 godzin roztwarza się 21 g 1-metylo-2-etoksykarbonylo-5-nitropirolu i 10,5 g wodzianu hydrazyny w 200 cm³ etanolu. Po odsączeniu i wysuszeniu, otrzymuje się 17,5 g żółtych kryształków, topniejących w temperaturze około 205°C, które przekrystalizowuje się z 750 cm³ wrzącej wody w obecności węgla kostnego. Otrzy-

muje się 14,5 g hydrazynu kwasu (1-metylo-5-nitro-2-2-pirolilo)-karboksylowego, topniejącego w temperaturze 205°C.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie VII, lecz wychodząc z 10 g 2-etoksykarbonylo-5-nitropirolu i 8,5 g wodzianu hydrazyny, otrzymuje się 8,5 g hydrazynu kwasu (5-nitro-2-pirolilo)-karboksylowego, topniejącego z rozkładem w temperaturze około 295°C.

Przykład IX. Do roztworu 380 g morfoliny w 1,5 litra bezwodnego toluenu, uprzednio oziębionego do 5°C, dodaje się powoli, mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 10°C, roztwór 259 g 2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 3 litrach bezwodnego toluenu. Po zakończeniu dodawania (2 godziny) mieszaninę reakcyjną odstawia się aby uzyskała temperaturę otoczenia po czym kontynuuje mieszanie w ciągu 15 godzin. Następnie odsącza się wytrącony osad, przemywa go 4 razy po 100 cm³ eteru etylowego i rozpuszcza w 1,5 litrze wody destylowanej.

Do otrzymanego roztworu dodaje się 1 litr chloru metylenu i całość zakwasza 500 cm³ 30% wodnego roztworu kwasu solnego, mieszając roztwór i oziębiając go do temperatury 15°C. Warstwę organiczną dekantuje się, a warstwę wodną ekstrahuje 4 razy po 250 cm³ chloru metylenu. Wyciągi organiczne łączy się i po przemyciu za pomocą 200 cm³ kwasu solnego (15%) i 200 cm³ wody, suszy je nad siarczanem sodowym i odparowuje.

Otrzymuje się 280,6 g 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w postaci żółtej krystalicznej substancji stałej, topniejącej w temperaturze 145°C.

2-chlorokarbonylo-5-nitropirol stanowiący substancję wyjściową (temperatura topnienia 70–72°C) można otrzymać ilościowo przez powolne ogrzewanie do temperatury 50°C w ciągu 1 godziny, mieszaniny 225 g kwasu (5-nitro-2-pirolilo)-karboksylowego i 312 g pięciochloru fosforu.

Przykład X. Do roztworu 8,5 g 1-metylo-2-etoksykarbonylo-5-nitropirolu w 65 cm³ izopropanolu, dodaje się 34 cm³ 38,7%-ego roztworu etyloaminy w izopropanolu. Po 3 godzinach przezroczysty roztwór zaczyna krystalizować. Odstawia się go na okres 12 godzin w temperaturze otoczenia, po czym przesącza, osad przemywa izopropanolem uprzednio oziębionym do temperatury 0°C. Otrzymuje się 6,8 g 1-metylo-2-N-metylokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 192–193°C.

Przykład XI. Do uprzednio ochłodzonego do temperatury 0°C roztworu 6,1 g bezwodnej etyloaminy w 80 cm³ ksyleny dodaje się mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 15°C, roztwór 12,5 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 80 cm³ bezwodnego ksyleny. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na okres 12 godzin do uzyskania przez nią temperatury otoczenia, a następnie traktuje 50 cm³ wody destylowanej. Frakcję nierozpuszczalną odsącza się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 7,2 g 1-metylo-2-N-etylokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 102°C.

Drugą frakcję można otrzymać po odparowaniu ksyleny i po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru izopropylowego (4,2 g).

Przykład XII. Wytwarza się roztwór z 20 g

1-metylo-2-etoksykarbonylo-5-nitropirolu i 50 g bezwodnej etyloaminy w 100 cm³ metanolu. Po 48 godzinach odparowuje się metanol pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 20 g 1-metylo-2-N-etylokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 102°C, identycznego z produktem opisanym w przykładzie XI.

Przykład XIII. Postępując jak w przykładzie XI, lecz zastępując etyloaminę 8 g izopropylaminą, otrzymuje się frakcję nierozpuszczalną w wodzie i ksylenie o wadze 13,7 g i topniejącą w temperaturze 138°C. Po przekrystalizowaniu z 100 cm³ izopropanolu otrzymuje się 11,1 g 1-metylo-2-N-izopropylkarbonylo-5-nitropirolu topniejącego w temperaturze 139°C.

Przykład XIV. Postępuje się jak w przykładzie XI, lecz zastępuje się etyloaminę 9,9 g dwuetyloaminy. Po 12 godzinach stania otrzymany roztwór organiczny przemywa się 50 cm³ wody, a następnie 3 razy po 20 cm³ wody. Ksylen odparowuje się i otrzymuje 14,5 g kryształków topniejących w temperaturze 81°C. Po przekrystalizowaniu z 80 cm³ eteru izopropylowego otrzymuje się 12 g 1-metylo-2-N,N-dwuetylokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 82°C.

Przykład XV. Do roztworu 8,4 g pirolidyny w 100 cm³ toluenu dodaje się roztwór 11 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 100 cm³ toluenu, utrzymując temperaturę poniżej 10°C. Po 12 godzinach mieszaninę przemywa się najpierw 100 cm³, a następnie dwukrotnie wodą po 50 cm³ i odparowuje na łaźni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 13 g 1-metylo-2-pirolidyno-karbonylo-5-nitropirolu, który po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego topnieje w temperaturze 76°C.

Przykład XVI. Postępując jak w przykładzie XV, lecz zastępując pirolidynę 10 g piperydyny, otrzymuje się po przemyciu i odparowaniu warstwy organicznej 13,3 g 1-metylo-2-piperydynokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze około 70°C. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu metanolu otrzymuje się 11 g substancji topniejącej w temperaturze 73°C.

Przykład XVII. Postępując jak w przykładzie XV, lecz zastępując pirolidynę 11,8 g 1-metylopiperazyny, otrzymuje się po przemyciu i odparowaniu fazy organicznej 13,1 g 1-metylo-2-(4-metylopiperazyno)-karbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze około 80°C. Po przekrystalizowaniu z 150 cm³ eteru izopropylowego otrzymuje się 8,9 g substancji topniejącej w temperaturze 79°C.

Przykład XVIII. Do roztworu 6,5 g 1-amino-2-propanolu w mieszaninie 25 cm³ ksyleny i 25 cm³ chloroformu, dodaje się mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 10°C, roztwór 8 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 50 cm³ ksyleny. Odstawia się do uzyskania przez roztwór reakcyjny temperatury otoczenia, po czym dodaje się mieszając 50 cm³ wody. Substancję nierozpuszczalną odsącza się i przemywa starannie wodą. Po wysuszeniu otrzymuje się 8,2 g produktu topniejącego w temperaturze około 110°C. Przez odparowanie warstwy organicznej przesącza uprzednio przem-

tego wodą otrzymuje się ponadto 1,5 g produktu o temperaturze topnienia około 110°C. Te dwie otrzymane substancje łączy się i przekrystalizowuje z 120 cm³ wrzącej wody w obecności węgla kostnego. Otrzymuje się 8,3 g 1-metylo-2-N-(2-hydroksypropylo)-karbamylu-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 124–125°C.

Przykład XIX. Postępuje się jak w przykładzie XVIII, lecz wychodzi z 9,8 g 3-amino-1-propanolu i 12 g 1-metylo-2-chloro-karbonylo-5-nitropirolu. Otrzymuje się po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i wrzącego eteru izopropylowego, 7,3 g 1-metylo-2-N-(3-hydroksypropylo)-karbamylu-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 78°C.

Przykład XX. Do roztworu 2,92 g N-metyloetanolaminy i 3,94 g trójetyloaminy w 40 cm³ ksyleny dodaje się po kropki w temperaturze 10°C, roztwór 7,4 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 100 cm³ ksyleny. Po 12 godzinach stania w temperaturze otoczenia, odsącza się wytrącony osad, przemywa go wodą i suszy. Otrzymuje się 7 g produktu topniejącego w temperaturze około 100–130°C, który rozpuszcza się 2350 cm³ wrzącego izopropanolu. Po oziębieniu wytrąca się 1,8 g 1-metylo-2-(N-metylo-N-[2-(1-metylo-5-nitro-2-pirolilo-2-karbonyloksy) etylo]-karbamylu)-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 147°C.

Przesącz izopropanolowy odparowuje się, a otrzymaną pozostałość zadaje się 30 cm³ wrzącego butanonu. Substancję nierozpuszczalną odsącza się, przesącz ponownie odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje z 55 cm³ wrzącego benzenu. Otrzymuje się 1,8 g 1-metylo-2-[N-metylo-N-(2-hydroksy-etylo)-karbamylu]-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 88°C.

Przykład XXI. Do roztworu 1,8 g β -alaniny w 40 cm³ 4%-owego roztworu wodorotlenku sodowego dodaje się po kropki mieszając i utrzymując temperaturę między 0° a 5°C, roztwór 3,7 g 1-metylo-2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu w 20 cm³ toluenu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny, utrzymując temperaturę w granicach 0°–5°C, po czym pozwala na uzyskanie temperatury otoczenia. Dekantuje się, warstwę wodną przemywa toluenem (2 razy po 15 cm³) i zakwasza ją

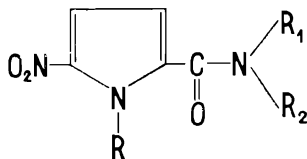
mieszając w temperaturze 0° za pomocą 12 cm³ 20% roztworu kwasu siarkowego. Po przesączeniu otrzymuje się 4,1 g produktu topniejącego w temperaturze 150°C, który oczyszcza się przez przemycie wrzącym tlenkiem izopropylu i przekrystalizowanie substancji nierozpuszczalnej z 25 cm³ wrzącej wody. Otrzymuje się 3,5 g 1-metylo-2-N-(2-karboksymetylo)-karbamylu-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 153°C.

Przykład XXII. 4 g 2-chlorokarbonylo-5-nitropirolu rozpuszcza się w 25 cm³ bezwodnego toluenu. Oziębia się z zewnątrz na kąpieli z lodem i wprowadza strumień gazowego amoniaku. Wytrąca się żółty osad. Po ustaniu absorpcji amoniaku traktuje się 25 cm³ wody, zakwasza do wartości pH=3 przez dodanie 15%-go solnego kwasu i odsącza substancje nierozpuszczalne.

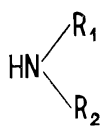
Przesącz odparowuje się i otrzymany produkt przekrystalizowuje z wrzącej wody. Otrzymuje się 1,4 g 2-karbamylu-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 190°–191°C.

Zastrzeżenie patentowe

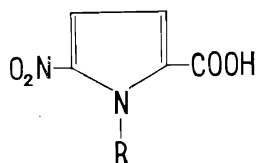
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, ewentualnie podstawiony, lub rodnik aralkilowy, a R₁ i R₂ są identyczne lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla ewentualnie podstawiony, lub rodnik cykloalkilowy, albo tworzą razem z atomem azotu, z którym są związane rodnik hydrazynowy lub heterocykliczny jednopierscieniowy nasycony o 5 lub 6 członach, zawierających ewentualnie drugi heteroatom taki jak tlen, siarkę lub azot, na przykład rodnik 1-pyrolidynowy, morfolinowy lub 1-piperazyńowy ewentualnie podstawiony, przy czym gdy R₁ = R₂ = H, rodnik R w przypadku gdy oznacza niepodstawiony rodnik alkilowy musi zawierać co najmniej 2 atomy węgla, **znamienny tym**, że aminę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z halogenkiem, estrem lub bezwodnikiem kwasu o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 wykazujący właściwości zasadowe, ewentualnie przeprowadza się w sól.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3