

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89881

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 5/30

Zgłoszono: 27.10.70 (P. 174094)

Pierwszeństwo: 09.09.70 Wielka
Brytania

Int. Cl.² C07D 307/18

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1977

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych 5-nitrofurylowych pirazolopirymidynonów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o 1–5 atomach węgla albo grupę alkoksycarbonylową zawierającą 1–5 atomów węgla w rodniku alkilowym, R_2 oznacza atom wodoru, niepodstawioną lub podstawioną grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, w której jeden atom wodoru lub kilka albo wszystkie atomy wodoru mogą być zastąpione atomami chloru lub bromu, albo grupę cykloalkilową, zawierającą 5–7 atomów węgla w pierścieniu karbocyklicznym, grupę aralkilową o najwyżej 12 atomach węgla lub grupę alkenylową o 2–4 atomach węgla.

Grupy alkilowe R_1 i R_2 lub grupy alkilowe stanowiące szkielet węglowy grup R_1 i R_2 oznaczają na przykład grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, III-rzęd. butylową lub n-pentylową. Jeżeli R_1 oznacza grupę alkilową, to zawiera korzystnie 1–3 atomy węgla. Jeżeli R_2 oznacza grupę cykloalkilową, to może nią być na przykład grupa cykloheksylowa. Jeżeli R_2 oznacza rodnik aralkilowy, to może nim być grupa benzylowa.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się na drodze hydrolizy i cyklizacji nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, z bezwodnikiem kwasowym o wzorze $(R_2CO)_2O$ w obecności katalizatora nieodwodarniającego i otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z amoniakiem po lub bez uprzedniej izolacji, albo z substancją wytwarzającą amoniak in situ w wymienionych warunkach reakcji.

Pierwsze stadium reakcji można tak poprowadzić, aby wybrany związek o wzorze 2 poddać bezpośrednio reakcji z wybranym bezwodnikiem kwasowym w obecności katalizatora reakcji, pod warunkiem, że podstawniki R_1 i R_2 są tego rodzaju, aby mieszanina reakcyjna znajdowała się w stanie płynnym.

W razie potrzeby można jednak przeprowadzić reakcję składników w postaci stałej, w obecności obojętnego rozpuszczalnika w podanych warunkach reakcji. Jako katalizator stosuje się korzystnie kwas arylosulfonowy. Zadowalającym jako katalizator okazał się kwas p-toluenosulfonowy, aczkolwiek inne kwasy sulfonowe można także stosować.

Związki pośrednie o wzorze 3 dają się wydzielić.

Drugie stadium sposobu wymaga reakcji związku przejściowego o wzorze 3 z amoniakiem lub ze związkiem wydzielającym amoniak. Amoniak najlepiej jest stosować w roztworze alkoholowym lub w postaci ciekłej. Jako związek wydzielający amoniak w obecności wody stosuje się sześciometylenoczteroaminę.

Dla reakcji tego stadium nie określa się żadnych ograniczeń temperaturowych z wyjątkiem ograniczeń narzuconych przez właściwości reagentów, należy jednak reakcję prowadzić w możliwie najniższej temperaturze w jakiej jeszcze ona zachodzi. Z tego powodu należy stosować rozpuszczalnik o możliwie niskiej temperaturze wrzenia, tak aby reakcja mogła przebiegać ze skraplaniem pod chłodnicą zwrotną, jednakże przy małym podwyższeniu temperatury.

Nitrofurylopirazole o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez reakcję odpowiednich nitrofurylonitryloimin, których mezomeryczną postać przedstawia wzór ogólny 4, w którym R_1 ma powyżej podane znaczenie z dwunitrylem kwasu malonowego, a otrzymany związek o wzorze ogólnym 2 przeprowadza w sól z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Nitrofurylonitryloiminę o wzorze ogólnym 4 w postaci wymaganej do reakcji z nitrylem malonowym wytwarza się przez potraktowanie zasadą odpowiedniego nitrofurylo- α -chlorowcohydrazonu o wzorze ogólnym 5, w którym X oznacza atom chlorowca, a R_1 ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się ewentualnie w obecności akceptora chlorowcowodoru. Chlorowcem zawartym w chlorowcohydrazonie o wzorze ogólnym 5 jest korzystnie chlor lub brom.

Związki według wynalazku o wzorze ogólnym 1 posiadają cenne właściwości bójcze dla mikroorganizmów, a zwłaszcza stanowią środki przeciwbakteryjne, przeciwmycoplazmowe, przeciwczerwcowe (przeciw robakom), przeciw pierwotnikom, kokcydiostatyczne, trypanocydy i przeciwmalaryczne o dużym znaczeniu w lecznictwie i weterynarii.

Związki te okazały się specjalnie cenne w leczeniu zakażeń jelit i dróg moczowych.

Terapeutyczne kompozycje składają się ze składnika o działaniu bójczym dla mikroorganizmów — związku o wzorze 1 i farmakologicznie dopuszczalnego stałego nośnika lub ciekłego rozcieńczalnika.

We wszystkich postaciach stosowania związków o wzorze ogólnym 1 może znajdować się jako jedyna substancja czynna lub też można go łączyć z innymi znanymi, farmakologicznie czynnymi substancjami, zwłaszcza o działaniu antybakteryjnym i/lub przeciwwgrzybiczym, albo o innym działaniu bójczym dla mikroorganizmów dla rozszerzenia zakresu stosowania. Można go łączyć na przykład z 5,7-dwuchloro-2-metylo-8-chinolinolem lub z innymi pochodnymi 8-chinololu, z sulfamerazyną albo z sulfafurazolem lub z innymi pochodnymi sulfanilamidu, z chloroamfenikolem lub tetracykliną, albo z innymi antybiotykami, z anilidem kwasu 5-trójbromosalicylowego lub z innymi chlorowcowanymi salicyloanilidami, z chlorowcowanymi karbanilidami, z chlorowcowanymi benzoksazolami lub benzoksazonami, z polichlorohydroksydwufenylometanami, z siarczami chlorowco-dwuhydroksydwufenyłowymi, z eterem 4,4'-dwuchloro-2-hydroksydwufenyłowym lub z eterem 2', 4,4'-trójkloro-2-hydroksydwufenyłowym albo z innymi eterami polichlorowcohydroksydwufenyłowymi lub z bakteriobójczymi czwartorzędowymi związkami albo z niektórymi pochodnymi kwasu dwutiokarbaminowego, jak dwusiarczek czterometylotiuramu. Można stosować także nośniki, które same posiadają korzystne właściwości farmakologiczne, na przykład siarkę jako podstawę proszku lub stearynian cynkowy jako składnik podstawy maści.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek. Procenty odnoszą się do procentów wagowych o ile nie zaznaczono inaczej.

Przykład I. Mieszaninę 20 g 5-amino-4-cyano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu, 8 g kwasu p-toluenosulfonowego i 600 ml bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym ochładza. Krystaliczną substancję stałą oddziela się, przemywa eterem i następnie suszy. Otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]-oksazynon-4 o temperaturze topnienia 244°C . Mieszaninę 15 g 1,6-dwumetylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]oksazynonu-4, 50 ml etanolu i 50 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku (ciężar właściwy 0,88) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, po czym ochładza. Krystaliczną substancję stałą oddziela się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu dwumetyloformamidu otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C .

Przykład II. Do roztworu 15 g sześciometylenoczeroaminy w 50 ml wody dodaje się 5 g 1,6-dwumetylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]-oksazynonu-4. Mieszaninę miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze 30°C . Krystaliczną substancję stałą oddziela się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu dwumetyloformamidu otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]-pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C i o widmie w podczerwieni, które jest identyczne z widmem związku otrzymanego w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych pirazolopirymidynonów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o 1–5 atomach węgla albo grupę alkoksycarbonylową, zawierającą

1–5 atomów węgla w części alkilowej, a R_2 oznacza atom wodoru, niepodstawioną lub podstawioną grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, w której jeden atom wodoru lub kilka albo wszystkie atomy wodoru mogą być zastąpione atomami chloru lub bromu, albo grupę cykloalkilową zawierającą 5–7 atomów węgla w pierścieniu karbocyklicznym, grupę aralkilową o najwyżej 12 atomach węgla lub grupę alkenylową o 2–4 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie i cyklizacji z bezwodnikiem kwasowym o wzorze $(R_2CO)_2O$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie w obecności katalizatora, a otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3, w którym R_1, R_2 mają wyżej podane znaczenie, po, lub bez wydzielania poddaje się reakcji z amoniakiem lub z substancją wytwarzającą amoniak in situ w wymienionych warunkach reakcji.

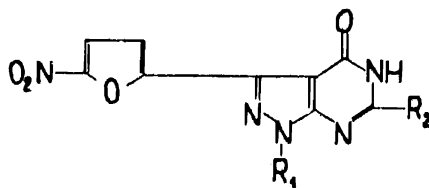
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1 poddaje się reakcji bezpośrednio z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym w obecności katalizatora.

3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 2 z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym przeprowadza się w obecności katalizatora w obojętnym rozpuszczalniku.

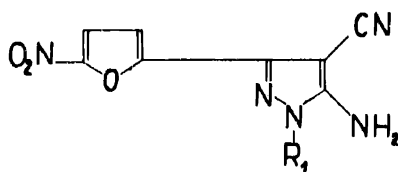
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako katalizator stosuje się kwas arylosulfonowy.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze 3 z amoniakiem przeprowadza się w środowisku alkoholowym.

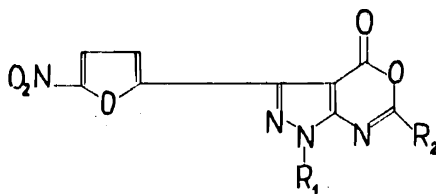
6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się amoniak w postaci ciekłej.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3