



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 4.06.1970 (P. 141091)

Pierwszeństwo: 5.06.1969 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1976

MKP C07d 5/30

Int. Cl.² C07D
231/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych pirazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych 5-nitrofurylowych pochodnych pirazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niepodstawioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla lub grupę alkilową o 2—5 atomach podstawioną grupę hydroksylową.

R jako grupa alkilowa może oznaczać grupę o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, przy czym korzystnie zawiera ona 1—3 atomów węgla.

Jeżeli R oznacza grupę alkilową podstawioną hydroksem, wówczas zawiera ona korzystnie 2—3 atomów węgla.

Wynalazek obejmuje także sposób wytwarzania soli addycyjnych 5-nitrofurylopirazoli o wzorze 1 z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami. Przykłady takich kwasów stanowią kwasy: solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanodwusulfonowy, octowy, trójchlorooctowy, szczawiowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy i migdałowy.

Aczkolwiek związki wytwarzane sposobem według wynalazku określone są wzorem 1, można je także przedstawić w postaci tautomerycznej o wzorze 1a, przy czym każdy określony związek może występować w jednej z dwóch postaci tautomerycznych względnie jako mieszanina tych postaci. W opisie niniejszym ze względu na przejrzystość związki wytwarzane sposobem według wynalazku przedstawiono wzorem 1 i dlatego opisano je jako pochodne nitrofurylopirazolu.

2

Według wynalazku związku 5-nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez poddanie hydrolizie pochodnej 5-nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane 5 znaczenie. Proces prowadzi się w warunkach zazwyczaj stosowanych przy hydrolizie, korzystnie w warunkach prowadzenia hydrolizy kwasowej nitryli, na przykład działaniem wodnego roztworu siarkowego w zakresie temperatur 0—100°C. Korzystnie prowadzi się hydrolizę w temperaturze podwyższonej, przy czym celowym jest zwłaszcza utrzymywanie 10 temperatury reakcji w zakresie 90—100°C. Najlepiej jest ogrzewać związek o wzorze 2 razem z mieszaniną stężonego kwasu siarkowego i etanolu, przy czym odpowiedni czas trwania reakcji wynosi 1—2 15 godziny. Otrzymany produkt reakcji wlewa się do nadmiaru wody w celu uzyskaniażądanego nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 1 w postaci osadu.

Nitrofurylopirazole o wzorze ogólnym 2 wytwarza się 20 przez reakcję odpowiedniej nitrofurylonitryloiminy, której odmianę mezo można przedstawić ogólnym wzorem 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z dwunitrylem kwasu malonowego.

Nitrofurylonitryloiminę o wzorze ogólnym 3 można dogodnie wytwarzać w postaci, jaka 25 jest potrzebna do reakcji z dwunitrylem kwasu malonowego, jeżeli działać zasadą na odpowiedni nitrofurylo- α -chlorowcohydrazon o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza atom chlorowca, a R ma wyżej po- 30 dane znaczenie. Reakcję prowadzi się ewentualnie

w obecności innego zwykłego akceptora chlorowco-wodoru. Chlorowcem występującym w chlorowco-hydrazynie o wzorze ogólnym 4 jest korzystnie chlor lub brom.

Nitrofurylo- α -chlorowcohydrazony o wzorze ogólnym 4 są związkami nowymi i można je wytworzyć na przykład przez reakcję odpowiednich nitrofurylohydrazonów o wzorze ogólnym 5 z odpowiednim związkiem N-chlorowcowym.

W podanych sposobach jako najlepszy reagent stosuje się etanolewy roztwór kwasu solnego, o stężeniu 40% wagowych. Można stosować także inne donatory protonów, jak na przykład kwas siarkowy w innych polarnych rozpuszczalnikach.

Związki o wzorze 1 posiadają cenne właściwości bójcze dla mikroorganizmów, zwłaszcza działają przeciwbakteryjnie, przeciw robakom w przewodzie pokarmowym, przeciw pierwotniakom, stanowią środki kokcydiostatyczne, trypanocydy i środki przeciwmalaryczne, stosowane w lecznictwie i weterynarii. Związki te okazały się zwłaszcza cennymi przy leczeniu zakażeń jelit i przewodu moczowego.

Jako zastosowanie uzyskuje się terapeutyczne zestawy, składające się ze związku 5-nitrofurylopirazolowego o wzorze ogólnym 1 jako składnika o działaniu bójczym dla mikroorganizmów oraz z farmakologicznie dopuszczalnego, stałego nośnika lub płynnego rozcieńczalnika.

We wszystkich postaciach zastosowania związki o wzorze ogólnym 1 mogą stanowić jedyną substancję biologicznie czynną lub można łączyć je z innymi znanymi farmakologicznymi substancjami czynnymi, zwłaszcza przeciwbakteryjnymi i/lub przeciwgrzybicznymi albo innymi bójczymi dla mikroorganizmów w celu poszerzenia zakresu użytkowania. Można łączyć je na przykład z 5,7-dwuchloro-2-metylo-8-chinolinolem albo z innymi pochodnymi 8-chinolinolu, z sulfamerazyną, sulfafurazolem lub z innymi pochodnymi sulfanilamidu, z chloramfenikolem albo tetracykliną lub z innymi antybiotykami, z 3,4',5-trójbromosalicyloanilidem albo z innymi chlorowcowanymi anilidami kwasu salicylowego, z chlorowcowanymi karbanilidami, z chlorowcowanymi benzoksazolami lub benzoksazolonomi, z polichlorohydroksydwufenyloetanem, z siarczkami chlorowcodwuhydroksydwufenyloowymi, z 4,4'-dwuchloro-2-hydroksydwufenyloeterem lub 2',4,4'-trójkloro-2-hydroksydwufenyloeterem albo innymi polichlorowcodwuhydroksydwufenyloeterami lub z czwartorzędowymi związkami o działaniu bakteriobójczym albo też z niektórymi pochodnymi kwasu dwutiokarbaminowego, takimi jak dwusiarczek czterometylotiuramu. Można stosować także nośniki, które same posiadają sprzyjające właściwości farmakologiczne, np. siarkę jako podstawę proszku albo stearynian cynkowy jako składnik mas podstawowych maści.

Jako zastosowanie otrzymuje się również zestawy paszowe które zawierają dostateczną ilość nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 1 dla przyspieszenia wzrostu zwierząt karmionych takim zestawem.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek. Podane procenty stanowią procenty wagowe, o ile nie zaznaczono inaczej.

Przykład I. a) Do mieszaniny 40 ml stężonego kwasu siarkowego i 40 ml etanolu dodaje się 20 g 5-amino-4-cyano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu, i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w temperaturze 90—100°C w ciągu 90 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 500 ml wody i miesza do zakończenia krystalizacji. Surowy produkt zbiera się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z wody. Otrzymany związek stanowi 5-amino-4-karbamoilo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol o temperaturze topnienia 242°C z rozkładem.

b) 5-amino-4-cyano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol, stosowany jako substancja wyjściowa wytwarza się w sposób następujący.

Do mieszanego roztworu 16,9 g metylohydrazonu 5-nitro-2-furfurołu rozpuszczonego w 100 ml dwumetyloformamidu dodaje się powoli w temperaturze 20°—30°C 17,8 g N-bromoimidu kwasu bursztynowego. Po okresie mieszania mieszaninę ochładza się do temperatury 10°C. Następnie do mieszaniny dodaje się 6,6 g dwunitrylu kwasu malonowego, po czym powoli mieszaninę 10,1 g trójetyluaminy i 25 ml dwumetyloformamidu w temperaturze 10°—20°C. Po okresie dalszego mieszania, mieszaninę rozcieńcza się 500 ml wody lodowatej, wytrącony osad oddziela, przemywa wodą i suszy. Wysuszoną substancję stałą przekrystalizowuje się z octanu etylu. Jako produkt reakcji otrzymuje się 5-amino-4-cyano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol o temperaturze topnienia 250°C z rozkładem.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

c) 5-amino-4-cyano-1-izopropilo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol;

d) 5-amino-4-cyano-1-(n-pentylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol;

e) 5-amino-4-cyano-1-(2-hydroksyetylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol o temperaturze topnienia 216°C;

f) 5-amino-4-cyano-1-etylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol o temperaturze topnienia 189°C;

g) 5-amino-4-cyano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-(n-propylo)-pirazol o temperaturze topnienia 165°C.

Przykład II. Postępuje się jak w przykładzie Ia), z tym, że jako substancję wyjściową zamiast 5-amino-4-cyano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu stosuje się 5-amino-4-cyano-1-izopropilo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol, przy czym warunki reakcji są takie same. Jako produkt reakcji otrzymuje się 5-amino-4-karbamoilo-1-izopropilo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol.

Przykład III. Postępuje się jak w przykładzie Ia), z tym, że jako substancję wyjściową zamiast 5-amino-4-cyano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu stosuje się 5-amino-4-cyano-1-(n-pentylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol, przy czym warunki reakcji pozostają takie same. Jako produkt reakcji otrzymuje się 5-amino-4-karbamoilo-1-(n-pentylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie Ia), z tym, że jako substancję wyjściową, zamiast 5-amino-4-cyano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu stosuje się 5-amino-4-cyano-1-(2-hydroksyetylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol, przy czym warunki reakcji pozostają takie same. Jako pro-

dukt reakcji otrzymuje się 5-amino-4-karbamoilo-1-(2-hydroksyetylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol o temperaturze topnienia 202°C.

Przykład V. Postępuje się jak w przykładzie 1a), z tym, że zamiast 5-amino-4-cyjano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu jako substancję wyjściową stosuje się 5-amino-4-cyjano-1-etylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol, przy czym warunki reakcji utrzymuje się takie same. Jako produkt reakcji otrzymuje się 5-amino-4-karbamoilo-1-etylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol, o temperaturze topnienia 210°C.

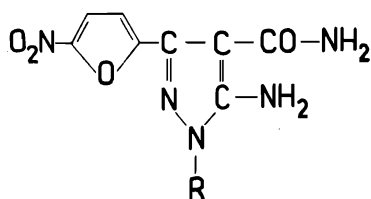
Przykład VI. Postępuje się jak w przykładzie 1a), z tym, że zamiast 5-amino-4-cyjano-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu jako substancję wyjściową stosuje się 5-amino-4-cyjano-1-(n-propylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol, przy czym warunki reakcji pozostają takie same. Jako produkt reakcji

otrzymuje się 5-amino-4-karbamoilo-1-(n-propylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol o temperaturze topnienia 198°C.

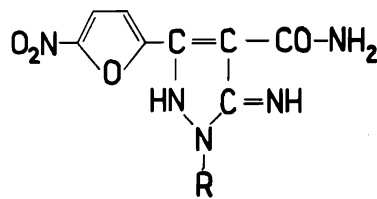
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych pirazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niepodstawioną grupę alkilową o 1—5 atomach węgla albo grupę alkilową o 2—5 atomach węgla podstawioną grupą hydroksylową, **znamienny tym**, że hydrolizuje się pochodną nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

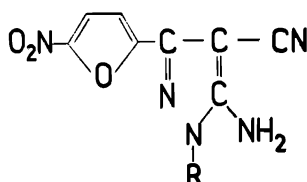
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę przeprowadza się przez traktowanie wodnym roztworem kwasu siarkowego w temperaturze 0—100°C.



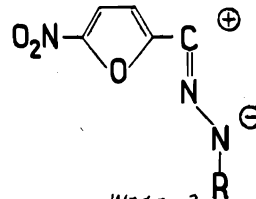
Wzór 1



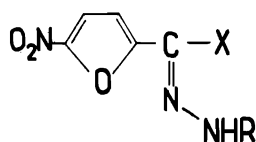
Wzór 1a



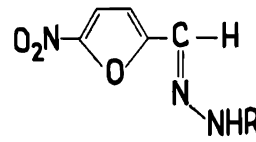
Wzór 2



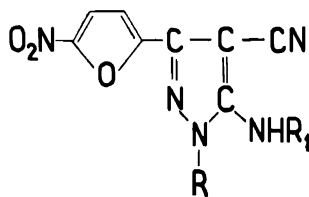
Wzór 3



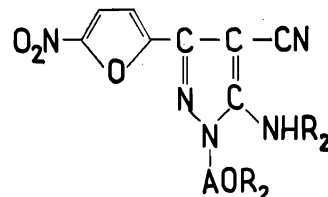
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7