POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY 83015

Patent dodatkowy do patentu nr ———

Zgłoszono: 27.10.1970 (P. 144089)

Pierwszeństwo: 28.10.1969 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1976

MKP C07d 5/30

Int. Cl.[2] C07D 307/18

CZYTELNIA Urzędu Patentowego

Twórca wynalazku: ———

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych 5-nitrofurylowych.

Nowe pochodne 5-nitrofurylowe pirazolopirymidynonów przedstawia wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową o 1—5 atomach węgla albo grupę alkoksykarbonylową 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-butylową, izobutylową, III-rzęd. butylową lub n-pentylową. Jeżeli R_1 oznacza grupę alkilową, to zawiera ona korzystnie 1—3 atomów 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.

Według wynalazku 5-nitrofurylowe pochodne pirazolopirymidynonów o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję 5-nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma znaczenie

2

podane przy omawianiu wzoru 1, z reagentem o wzorze R_2—COX lub $(R_2CO)_2O$ w których R_2 ma wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę hydroksylową, atom chlorowca korzystnie chloru lub bromu, grupę aminową lub grupę R_3O w której R_3 oznacza grupę alkinylową lub alkilową o 1—3 atomach węgla, a otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się cyklizacji.

Związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez hydrolizę odpowiednich związków nitrofurylopirazolowych o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

Nitrofurylopirazole o wzorze ogólnym 4 wytwarza się przez reakcję odpowiedniej nitrofurylonitryloiminy, której postać mezomeryczną można przedstawić za pomocą wzoru 5, w którym R_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, z dwunitrylem kwasu malonowego i otrzymany związek o wzorze ogólnym 4 ewentualnie przeprowadza się w sól przez reakcję z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Nitrofurylonitryloiminę o wzorze ogólnym 5 w postaci wymaganej do reakcji z nitrylem malonowym wytwarza się przez potraktowanie zasadą odpowiedniego nitrylo-α-chlorowcohydrazonu o wzorze ogólnym 6, 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 6 jest korzystnie chlor lub brom.

Związki według wynalazku posiadają cenne właściwości bójcze dla mikroorganizmów, a zwłaszcza stanowią środki przeciwbakteryjne, przeciwmykoplazmowe, przeciwczerwiowe (przeciw robalkom), przeciw pierwotniakom, kokcydiostatyczne, trypanocydy i przeciwmalaryczne o dużym znaczeniu w lecznictwie i weterynarii. Związki te okazały się specjalnie cenne w leczeniu zakażeń jelit i dróg moczowych.

Korzystne właściwości terapeutyczne wykazują kompozycje składające się ze składnika o działaniu bójczym dla mikroorganizmów — związku o wzorze 1 i farmakologicznie dopuszczalnego stałego nośnika lub ciekłego rozcieńczalnika.

Kompozycje farmaceutyczne stanowiące formę zastosowania zawierają co najmniej jeden związek o wzorze ogólnym 1, jako składnik czynny razem z powszechnie stosowanym nośnikiem lub ciekłym rozcieńczalnikiem.

We wszystkich postaciach stosowania związki o wzorze ogólnym 1, mogą znajdować się jako jedyne substancje czynne lub też można je łączyć z innymi znanymi, farmakologicznie czynnymi substancjami, zwłaszcza o działaniu antybakteryjnym i/lub przeciwgrzybiczym, albo o innym działaniu bójczym dla mikroorganizmów dla rozszerzenia zakresu stosowania. Można je łączyć na przykład z 5,7-dwuchloro-2-metylo-8-chinoliną lub z innymi pochodnymi 8-chinolinolu, z sulfamerazyną albo sulfafurazolem lub z innymi pochodnymi sulfanilamidu, z chloroamfenikolem lub tetracykliną albo innymi antybiotykami, z anilidem kwasu 5-trójbromosalicylowego lub z innymi chlorowcowanymi salicyloanilidami, z chlorowcowanymi karbanilidami, z chlorowcowanymi benzeksazolami lub benzoksazolonami, z polichlorohydroksydwufenylometanami, z siarczkami chlorowcodwuhydroksydwufenylowymi, z eterem 4,4'-dwuchloro-2-hydroksydwufenylowym lub z eterem 2',4,4'-trójchloro-2-hydroksydwufenylowym albo z innymi eterami polichlorowcohydroksydwufenylowymi 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 podstawowy maści.

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

Przykład I. Mieszaninę 10 g 5-amino-4-karbamoilo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu i 100 ml bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym ochładza. Krystaliczną substancję stałą oddziela się, przemywa alkoholem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się: 1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia wyżejszej od 300°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się 1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia 300°C, i z 5-amino-4-karbamoilo-1-(n-propylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu o temperaturze topnienia 198° i bezwodnika octowego otrzymuje się 6-metylo-1-n-propylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia 276°C.

Przykład II. Postępuje się w sposób podany w przykładzie I, z tym że zamiast bezwodnika octowego, jako związek wyjściowy stosuje się bezwodnik krotonowy w takich samych warunkach reakcji. Otrzymuje się 1-metylo-6-(1-propenylo)-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H), o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład III. W sposobie opisanym w przykładzie I zamiast bezwodnika octowego, jako związek wyjściowy stosuje się bezwodnik chlorooctowy w takich samych warunkach reakcji. Otrzymuje się 6-chlorometylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H), o temperaturze topnienia powyżej 300°C z rozkładem.

Przykład IV. Postępuje się w sposób podany w przykładzie I, z tym, że zamiast bezwodnika octowego w takich samych warunkach reakcji jako związek wyjściowy stosuje się bezwodnik kwasu cykloheksanokarboksylowego. Otrzymuje się 6-cykloheksylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład V. W sposobie podanym w przykładzie I, zamiast bezwodnika octowego stosuje się jako związek wyjściowy w takich samych warunkach reakcji bezwodnik kwasu fenylooctowego. Otrzymuje się 6-benzylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład VI. Postępuje się w sposób podany w przykładzie I z tym, że zamiast bezwodnika octowego stosuje się bezwodnik propionowy. Otrzymuje się 6-etylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład VII. W sposobie podanym w przykładzie I zamiast bezwodnika octowego stosuje się jako związek wyjściowy w tych samych warunkach reakcji bezwodnik kwasu masłowego. Otrzymuje się 1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-6-propylo-1H-pirazol [3,4-d]pirymidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

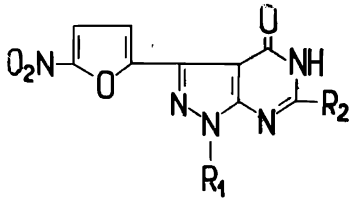
Zastrzeżenia patentowe

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 alkoksykarbonylową 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

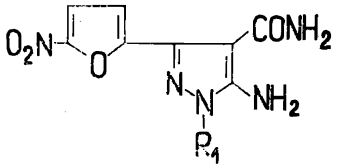
zawierającą 5—7 atomów węgla w pierścieniu karbocyklicznym, grupę aralkilową o najwyżej 12 atomach węgla lub grupę alkenylową o 2—4 atomach węgla, **znamienny tym,** że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z reagentem o wzorze R_2—COX, lub $(R_2CO)_2O$ w których R_2 ma wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę hydroksylową, atom chlorowca korzystnie chloru lub bromu, grupę aminową lub grupę R_3O w której R_3 oznacza grupę alkinylową lub alkilową o 1—3 atomach węgla, a otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, bez wydzielania poddaje się cyklizacji do związku o wzorze ogólnym 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze.

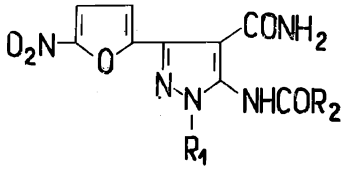
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że 5-nitrofurylopirazol o wzorze ogólnym 2, poddaje się reakcji w temperaturze wrzenia z pochodną kwasu karboksylowego o wzorze R_2COX lub $(R_2CO)_2O$, w którym R_2 i X mają znaczenie podane powyżej.



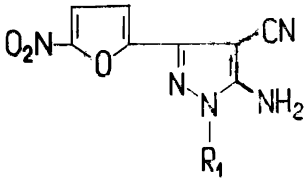
Wzór 1



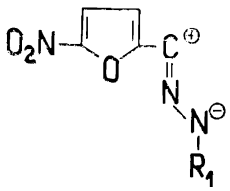
Wzór 2



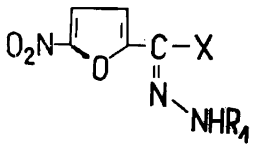
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

Cena zł 10

DN-7 — Zam. 892/76