



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: 3487/81

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 231/04

(22) Indleveringsdag: 05 aug 1981

(41) Alm. tilgængelig: 08 feb 1982

(44) Fremlagt: 21 dec 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 aug 1980 US 176175

(71) Ansøger: A.H. *ROBINS COMPANY; 1407 Cummings Drive; Richmond; Virginia 23220, US

(72) Opfinder: Young Sek *Lo; US, Harry Randall *Munson Jr.; US

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidiner

(56) Fremdragne publikationer

Forbindelserne med formelen I er i og for sig kendte mellemprodukter ved fremstillingen af visse pharmaceutisk aktive 4-(1,2-hydrocarbyl)-5-pyrazolidinyl-enzaminer. Disse forbindelser er hidtil ukendte. R¹ og R² er hydrocarbylalkyl kan de være substitueret med andre grupper.

(57) Sammendrag:

SAMMENDRAG

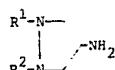
3487-81

4-Nitro-1,2-hydrocarbylpyrazolidiner med formelen



hvor R¹ og R² er lavere alkyl, lavere cycloalkyl eller phenyl-lavere alkyl og kan være ens eller forskellige, fremstilles i et første trin ud fra 4,5-substituerede hydrazin-derivate og 1,3-di-(sekundær amino)-2-nitropropaner.

Forbindelserne med formelen II tjener som mellemprodukt i et andet trin ved reduktion til de tilsvarende 4-amino-1,2-hydrocarbylpyrazolidiner med formelen



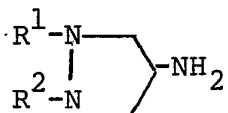
DK 151625 B

POOR
QUALITY

0

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidiner med formlen

5



I

hvor R^1 og R^2 er lavere alkyl, lavere cycloalkyl eller phenyl-lavere alkyl og kan være ens eller forskellige, via hidtil ukendte 4-nitro-1,2-hydrocarbylpyrazolidiner, alle mellemprodukter ved fremstillingen af N-(1,2-hydrocarbyl)-4-pyrazolidinyl-benzamider, der finder anvendelse til bekæmpelse af opkastning og mavetømning hos varmblodede dyr.

15

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at

1) et disubstitueret hydrazinsyresalt med formlen

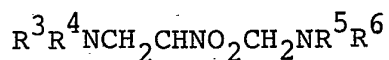
20



IV

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, og X er en syreanion, omsættes med en 1,3-bis-(disubstitueret amino)-2-nitropropan med formlen

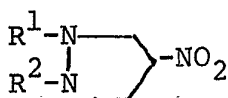
25



III

hvor R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er lavere alkyl og kan være ens eller forskellige, og R^3 og R^4 eller R^5 og R^6 sammen med det tilstødende nitrogenatom kan danne en heterocyclisk gruppe, til fremstilling af en 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidin med formlen

35



II

0 hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, og
2) 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinen reduceres til
fremstilling af 4-amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinen.

5 4-Nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinerne er hid-
til ukendte, og fremgangsmåden til fremstilling heraf ud
fra 1,2-disubstituerede hydrazinsyresalte ved omsætning
med 1,3-bis-(disubstitueret amino)-2-nitropropaner må
anses for særegen. 4-Amino-1,2-hydrocarbonyl-pyrazolidi-
10 nerne har ikke tidligere været fremstillet ved en sådan
fremgangsmåde som ifølge opfindelsen, men er kendte for-
bindelser, der anvendes ved fremstillingen af de benzami-
der, der er beskrevet i USA-patentskrift nr. 4.207.327.
Ifølge dette patentskrift fremstilles 4-amino-1,2-hydro-
15 carbyl-pyrazolidiner ud fra 4-halogen-1,2-hydrocarbyl-
-pyrazolidiner og ammoniak.

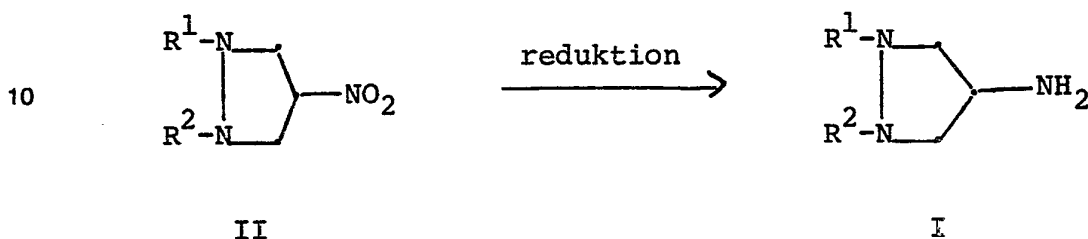
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen indebærer,
som det fremgår af det ovenstående, en hidtil ukendt om-
sætning af 1,2-disubstituerede hydrazinsyresalte med 1,3-
-bis-(disubstitueret amino)-2-nitropropaner, hvilket giver
20 de hidtil ukendte 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidiner,
der reduceres til 4-amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinerne.
Fremgangsmåden kræver ikke isolering af 4-nitro-1,2-
-hydrocarbyl-pyrazolidinerne fra udgangsoopløsningen, før
reduktionen kan udføres. I forhold til den ovenfor nævnte,
25 kendte metode til fremstilling af 4-amino-1,2-hydrocarbyl-
-pyrazolidiner udmærker fremgangsmåden ifølge den forelig-
gende opfindelse sig ved at give højere udbytter, ved at
indebære færre reaktionstrin og ved, at man undgår anven-
delsen af toksiske reaktanter.

30 De hidtil ukendte forstadier, 4-nitro-1,2-hydro-
carbyl-pyrazolidinerne har den ovenfor angivne formel II,
hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, idet
hydrocarbyl-alkyldelene defineres yderligere i det føl-
gende.

35 4-Amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinerne med
formlen I fås som slutprodukter ved fremgangsmåden

0

egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol,
 et aromatisk opløsningsmiddel, en ether, tetrahydrofuran
 eller en blanding deraf, med et egnet reduktionsmiddel,
 f.eks. hydrogen, i nærværelse af en katalysator i til-
 5 strækkelig lang tid til dannelsen af de tilsvarende
 4-amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidiner (I) som gengivet
 ved følgende reaktionsskema:



15 hvor R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger. Et
 hvilket som helst blandt flere reduktionsmidler vil
 kunne omdanne nitroforbindelserne til aminoderivaterne,
 f.eks. katalytisk hydrogenering med hydrogen ved hjælp
 af metalkatalysatorer, jernpulver i eddikesyreopløsnings-
 20 middel, zinkpulver i basisk vandig alkoholopløsning,
 tin-saltsyre, hydrider såsom lithiumaluminiumhydrid og
 diboran, natriumthiosulfat eller ammoniumsulfid, jfr.
 C.A. Beuler og D.E. Pearson, "Survey of Organic Synthesis",
 I og II (1970 og 1977), kapitel 8, begge bind, Wiley
 25 Interscience Publ., New York, N.Y.

Til yderligere definering af symbolerne omfatter
 udtrykket "lavere alkyl" forgrenede og ligekædede grupper
 med 1-8 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, propyl, iso-
 propyl, n-butyl, tert. butyl, amyl, isoamyl, n-hexyl,
 30 n-heptyl og n-octyl. En "lavere alkoxy"-gruppe har formlen
 O-lavere alkyl.

Udtrykket "lavere cycloalkyl", som det anvendes
 her, omfatter først og fremmest cycliske alkylgrupper med
 fra 3 op til 12 carbonatomer inkl. og omfatter sådanne
 35 grupper som cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohep-
 tyl, methylcyclopentyl og ethyl-cyclohexyl.

0

Udtrykket "phenyl-lavere alkyl", som det anvendes her, omfatter de usubstituerede phenyl-lavere alkylgrupper og phenyl-lavere alkylgrupper, hvor phenyl er substitueret med en hvilken som helst gruppe eller grupper, der ikke er reaktionsdygtige eller på anden måde griber ind i de her beskrevne reaktionsbetingelser, såsom lavere alkyl, lavere alkoxy, trifluormethyl, halogen, acetamido og sulfamoxyl. De substituerede phenyl-lavere alkylgrupper har fortrinsvis ikke mere end 3 substituentter på phenyl således som anført ovenfor, og desuden kan disse substituentter forekomme i phenylkernens forskellige tilgængelige stillinger, og når der er mere end én substituent til stede, kan de være ens eller forskellige og kan forekomme i forskellige stillingskombinationer i forhold til hinanden. Lavere-alkyl- og lavere-alkoxy-substituentterne har hver fortrinsvis 1-4 carbonatomer, der kan være ordnet i lige eller forgrenede kæder. Eksempler på foretrukne substituentter på phenyl i phenyl-lavere alkyl er methyl, ethyl, propyl, butyl, fluor, brom, chlor, methoxy, ethoxy, propoxy og butoxy.

20

Omfattet af udtrykket "phenyl-lavere alkyl" er sådanne grupper som benzyl, phenethyl, phenpropyl og α -methylbenzyl.

25

Ved heterocycliske grupper menes sådanne som pyrrolidino, morpholino, piperidino og piperazino.

30

De 1,2-disubstituerede udgangshydraziner (IV) i trin 1 fremstilles ved kendte metoder. Symmetrisk 1- og 2-disubstituerede lavere-alkyl-hydraziner fremstilles ved de metoder, der er omtalt i "Organic Synthesis", II, side 208-211, usymmetrisk 1- og 2-disubstituerede lavere-alkyl- og cycloalkylhydraziner fremstilles ved metoder anført i "Chemistry of Open Chain Organic Nitrogen Compounds" af P.A.S. Smith, bd. 2, kapitel 2, udgivet af W.A. Benjamin, Inc., New York (1966). Symmetriske phenyl-lavere-alkyl- og substitueret-phenyl-lavere-alkyl-hydraziner fremstilles ved at omsætte tilsvarende phenyl- og

35

0

substitueret-phenyl-lavere-alkyl-aziner med diboran.
Usymmetriske 1-phenyl-lavere-alkyl-2-lavere-alkyl- eller
1-phenyl-lavere-alkyl-2-cycloalkyl-hydraziner fremstil-
les ved metoden ifølge USA-patentskrift nr. 3.660.426.
5 Symmetriske 1,2-cycloalkyl-hydraziner fremstilles ved
hjælp af den af A.C. Cope og J.E. Engelhart i J. Amer.
Chem. Soc. 90, 7092-7096 beskrevne metode.

Udgangsforbindelserne 1,3-bis-(disubstitueret
amino)-2-nitropropanerne med formlen III fremstilles
10 ved den af M. Zief og J.P. Mason i J. Org. Chem. 8,
1-5 (1943) beskrevne metode, hvor f.eks. morpholin og
formaldehyd omsættes efterfulgt af omsætning med nitro-
methan.

I trin 1 omsættes et syresalt af 1,2-disubsti-
15 tueret hydrazin (IV) og 1,3-bis-(disubstitueret amino)-2-
-nitropropanerne (III) i et opløsningsmiddel eller en
opløsningsmiddelblanding, der ikke griber ind i reaktio-
nen, ved temperaturer mellem stuetemperatur og 150°C,
fortrinsvis 60-80°C. Egnede opløsningsmidler er f.eks.
20 methanol, ethanol, 2-methoxyethanol og isopropanol og
blandinger af sådanne alkoholer med aromatiske opløs-
ningsmidler såsom toluen og benzen. Halogenerede opløs-
ningsmidler i blandinger med alkoholer kan ligeledes an-
vendes. Alle egnede syresalte af hydrazinerne kan anvendes,
25 f.eks. hydrochlorider og hydrogensulfater. Aminhydrochlo-
riderne V og VI fraskilles ved filtrering.

I reaktionens trin 1 vil fagmanden umiddelbart
forstå, at $-NR^3R^4-$ og $-NR^5R^6-$ -grupperne i 1,3-stillingerne
på nitropropanet er overgangsforbindelser, der kun fun-
30 gerer som protonacceptorer og ikke forekommer i pyrazo-
lidinstrukturen. Således kan enhver del af $-NR^3R^4-$ eller
 $-NR^5R^6-$ -kombinationer på nitropropan inden for definitio-
nernes omfang omsættes med et givet 1,2-disubstitueret
hydrazinsyresalt til fremstilling af den samme 4-nitro-
35 -1,2-hydrocarbyl-pyrazolidin. Foretrukne strukturer er
imidlertid de heterocycliske grupper dannet af R^3 og R^4

0
og af R⁵ og R⁶ med det tilstødende nitrogenatom, såsom morpholin, pyrrolidin og piperidin, eftersom der i så fald forekommer færre sidereaktioner. Af disse heterocycliske grupper foretrækkes anvendelsen af 1,3-di-morpholin-kombinationen. Det foretrukne nitropropan-udgangsreaktans er således 1,3-dimorpholino-2-nitropropan. En foretrukken 1,2-disubstitueret-hydrazin er 1,2-diethylhydrazin, og et foretrukket syresalt deraf er dihydrochloridet.

10 Som nævnt ovenfor er det ikke vigtigt helt at isolere 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinerne fra opløsningen i trin 1, før man går videre til næste trin, idet det kun er nødvendigt at frafiltrere aminsaltene V og VI. Hvis man ønsker at isolere 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinerne i en i det væsentlige ren form, afdampes imidlertid reaktionsblandings opløsningsmiddel, remanensen opløses i et ikke-polært opløsningsmiddel såsom toluen, og de fremkomne aminhydrochlorider V og VI filtreres fra. Det ikke-polære opløsningsmiddel afdampes derefter, hvilket giver 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinerne II. Forbindelserne kan derefter renses yderligere ved søjlechromatografi. Når der anvendes den foretrukne 1,3-dimorpholino-2-nitropropan, vil V og VI naturligvis være identiske, dvs. morpholino-hydrochlorid.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil i det følgende blive nærmere belyst ved hjælp af eksempler.

Eksempel 1

Trin 1: 4-Nitro-1,2-diethyl-pyrazolidin

30 En omrørt opløsning af 4,03 g (0,025 mol) 1,2-diethylhydrazin-dihydrochlorid og 6,72 g (0,026 mol) 1,3-dimorpholino-2-nitropropan i en blanding af 28 ml methanol og 16 ml toluen opvarmes ved tilbagesvaling i 3 timer. Opløsningsmidlerne afdampes under formindsket tryk, og remanensen gensuspenderes i toluen. Det faste stof (mest morpholin-hydrochlorid) fjernes ved filtrering, hvilket efterlader en opløsning af den i overskriften nævnte forbindelse i toluen. Afdampning af toluenet giver en olie, der vejer 5,1 g, den frie

35

0 base af den i overskriftennævnte forbindelse med mindre urenhed. Søjlechromatografi på "Florisil", hvor der elueres med toluen, giver den rene forbindelse som nævnt i overskriften som en olie ved afdampning af toluenet under formindsket tryk.

5 Produktet er karakteriseret som følger:

Infrarød (CHCl_3 , μ) 6,46 (S), 6,94 (M), 7,27 (S) og 9,82 (M).

Kernemagnetisk resonans, CDCl_3 , δ = 5,18 (m, 1H), 3,16-3,75 med vægtcenter ved 3,47 (m, 4H), 2,56 (q, 7,7Hz, 4H), 1,07 (t, 7,7 Hz, 6H).

10 Massespektrum: M^+ 173.

Eksempel 2

Trin 1: 4-Nitro-1,2-diisopropyl-pyrazolidin

15 Ved at følge den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, men i stedet for 1,2-diethyl-hydrazin-dihydrochlorid at anvende en tilsvarende molær mængde 1,2-diisopropyl-hydrazin-dihydrochlorid, fås den i overskriften nævnte forbindelse.

Eksempel 3

Trin 1: 4-Nitro-1,2-diethyl-pyrazolidin

20 Til en suspension af 3 g (0,022 mol) kaliumcarbonat i 20 ml ethanol i isbad sættes 1,8 g (0,011 mol) diethylhydrazin-dihydrochlorid-monohydrat under omrøring i ca. 5 minutter. Hertil sættes 1,92 g (0,011 mol) 1,3-bis-dimethylamino-2-nitropropan, og omrøringen fortsættes ved stuetemperatur i 2,5 timer. Den alkoholiske opløsning dekanteres fra det faste stof og inddampes, hvilket giver en mørk olie. Der tilsættes diethylether for at få en suspension. Der tilsættes magnesiumsulfiat, og den flydende del skilles fra og inddampes til en olie. Kernemagnetisk resonans bekræfter tilstedeværelsen af produktet med nogen forurening af udgangsnitroforbindelsen.

Eksempel 4

Trin 1: 4-Nitro-1,2-bis-(4-methoxybenzyl)pyrazolidin

35 Di-(4-methoxybenzyl)azin fremstilles først ved at omsætte 2 mol p-methoxybenzaldehyd med 1 mol hydrazin i iso-

0 propylalkohol ved 10°C. Di-(4-methoxybenzyl)hydrazin fås ved at omsætte azinet med diboran i tetrahydrofuran under nitrogenatmosfære ved eller under 10°C og isolere som en olie. Dihydrochloridsaltet af bis-(4-methoxybenzyl)hydrazin fås
 5 som et hvidt fast stof ved at blande hydrogenchloridgas i isopropanol, efterfulgt af tilsætning af methylenchlorid og toluen (81% udbytte baseret på azin). 3,5 g (0,01 mol) 1,2-di-(4-methoxybenzyl)hydrazin og 2,6 g (0,01 mol) 1,3-dimorpholin-1,2-nitropropan suspenderes i en blanding af 30 ml methanol og 20 ml toluen og opvarmes ved tilbagesvaling i 3 timer. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed, og remanensen ekstraheres med toluen og filtreres. Toluenufiltratet inddampes, hvilket giver 3,5 g brun olie, der renses ved søjlechromatografi ved hjælp af 10% diethylether og 90% methylenchlorid på
 10 silicagel. Kernemagnetisk resonans- og massespektrum bekræfter strukturen af den i overskriften nævnte forbindelse. Olien størkner efter en dags henstand ved stuetemperatur.

Massespektrum: $M^+ = 357$. NMR ($CDCl_3, \delta$) = 7,05
 (q, 8,5 Hz, 8H), 5,10 (m, 1H), 3,80-3,40 (m, 14H).

20

Eksempel 5

Trin 2:4-Amino-1,2-diethyl-pyrazolidin

Til en opløsning af ca. 3,0 g (0,016 mol) 4-nitro-1,2-diethyl-pyrazolidin i 100 ml toluen sættes 60 ml vandfri ethanol og 2 g Raney-nikkel (vasket tre gange med vandfri ethanol). Blandingen hydrogeneres i tre timer ved ca. 2,1 kg/cm², hvorefter den filtreres, hvilket giver en lysegul opløsning. Opløsningsmidlerne afdampes ved formindsket tryk, hvilket giver en farveløs væske, 1,95 g af den i overskriften nævnte forbindelse, kogepunkt 113-115°C/40 mm. Di-
 30 maleatsaltet smelter ved 119-120°C.

35

0

Eksempel 6Trin 1+2:4-Amino-1,2-diethyl-pyrazolidin

En omrørt opløsning af 4,03 g (0,025 mol) 1,2-diethylhydrazin-dihydrochlorid og 6,72 g (0,026 mol) 1,3-dimorpholino-2-nitropropan i en blanding af 28 ml methanol og 16 ml toluen opvarmes ved tilbagesvaling i 3 timer. Opløsningsmidlerne afdampes under formindsket tryk, og remanensen gensuspenderes i 100 ml toluen. Det faste morpholin-hydrochlorid fjernes ved filtrering, hvilket efterlader en opløsning af 4-nitro-1,2-diethyl-pyrazolidin. Til toluenopløsningen sættes 60 ml vandfri ethanol og 2 g Raney-nikkel, der er blevet vasket tre gange med vandfri ethanol. Blandingen hydrogeneres ved ca. 2,1 kg/cm² hydrogentryk, hvorefter den filtreres forsigtigt under nitrogen for at forhindre antænding. Afdampning af opløsningsmidler og destillation ved formindsket tryk giver som produkt en farveløs væske, der vejer 1,95 g (54% udbytte beregnet på diethylhydrazin), kogepunkt 113-115°C/40 mm.

20

Eksempel 7

Ved at følge den i eksempel 5 beskrevne fremgangsmåde, men i stedet for 4-nitro-1,2-diethyl-pyrazolidin at anvende en ækvimolær mængde af følgende:

25

4-nitro-1-cyclohexyl-2-methyl-pyrazolidin,
 4-nitro-1-isopropyl-2-methyl-pyrazolidin og
 4-nitro-1-benzyl-2-methyl-pyrazolidin
 4-amino-1-cyclohexyl-2-methyl-pyrazolidin,
 identificeret som sesqui-fumaratsalt, smp. 149-151°C.
 Analyse: beregnet for C₁₆H₂₇N₃O₆: C=53,77%,
 H=7,61%, N=11,75%. Fundet: C=53,64%, H=7,66%,
 N=11,78%,

30

35

4-amino-1-isopropyl-2-methyl-pyrazolidin,
 kp. 103-115°C/50 mm H_g, identificeret som
 dioxalatsalt. Analyse: beregnet for C₁₁H₂₁N₃O₈:
 C=40,87%, H=6,55%, N=13,00%. Fundet: C=40,78%,
 H=6,55%, N=13,02%, og

0
4-amino-1-benzyl-2-methyl-pyrazolidin,
kp. 115-125°C/1,0 mm Hg.

Eksempel 8

5 4-Amino-1,2-diisopropyl-pyrazolidin

Ved at følge den i eksempel 5 beskrevne frem-
gangsmåde, men i stedet for 4-nitro-1,2-diethyl-pyrazo-
lidin at anvende en ækvimolær mængde 4-nitro-1,2-diiso-
propyl-pyrazolidin, fås den i overskriften nævnte for-
10 bindelse.

Eksempel 9

4-Amino-1,2-diisopropyl-pyrazolidin-fumarat [1:2],
semihydrat

Den fri base, der fås i eksempel 8, omsættes med
15 fumarsyre, hvorved fås den i overskriften nævnte for-
bindelse, smeltepunkt 157-161°C.

20

25

30

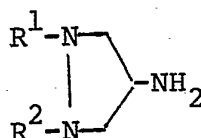
35

0

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidiner med formlen

5



I

10 hvor R^1 og R^2 er lavere alkyl, lavere cycloalkyl eller phenyl-lavere alkyl og kan være ens eller forskellige, k e n d e t e g n e t ved, at

1) et disubstitueret hydrazinsyresalt med formlen

15



IV

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, og X-er en syreanion, omsættes med en 1,3-bis-(disubstitueret amino)-2-nitropropan med formlen

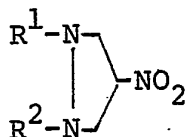
20



III

25 hvor R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er lavere alkyl og kan være ens eller forskellige, og R^3 og R^4 eller R^5 og R^6 sammen med det tilstødende nitrogenatom kan danne en heterocyclisk gruppe, til fremstilling af en 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidin med formlen

30



II

hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og

35 2) 4-nitro-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinen reduceres til fremstilling af 4-amino-1,2-hydrocarbyl-pyrazolidinen.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at 1,3-bis-(disubstitueret amino)-2-nitropropa-

0

nen er 1,3-dimorpholino-2-nitropropan.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved at det disubstituerede hydrazinsyresalt er et
syresalt af 1,2-diethylhydrazin, fortrinsvis 1,2-diethyl-hy-
5 drazin-dihydrochlorid.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at reduktionen udføres med hydrogen over Raney-
nikkel.

10

15

20

25

30

35