

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89 876

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.10.70 (P. 174041)

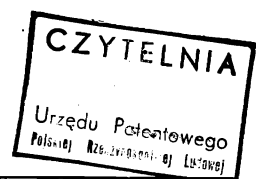
Pierwszeństwo: 09.09.70 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07d 5/30

Int. Cl.². C07D 307/18



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych 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 łańcuchu 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 aryloalkilową 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 łańcuch aryloalkilowy, to może nim być grupa benzyłowa.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na reakcji związku o wzorze ogólnym 2 z nadmiarem bezwodnika kwasowego o wzorze $(R_2CO)_2O$ bez katalizatora a otrzymany związek pośredni o wzorze 3 w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, bezpośrednio po wydzieleniu lub bez uprzedniego wyodrębniania poddaje się hydrolizie i cyklizacji w obecności kwasowego donora protonów.

Reakcja otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1 prowadzona bez katalizatora kwasowego różni się od reakcji, w której związki o wzorze ogólnym 2 poddaje się działaniu bezwodnika kwasowego w obecności katalizatora kwasowego lub zasadowego, jak na przykład stężonego kwasu siarkowego.

Nitrofurylopirazole o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez reakcję odpowiedniej nitrofurylonitryloiminy, której postać mezomeryczną można przedstawić za pomocą wzoru 4, w którym R_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, z dwunitrylem kwasu malonowego i otrzymany związek o wzorze ogólnym 2 ewentualnie przeprowadza się w sól przez reakcję z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Nitrofurylonitryloiminę o wzorze ogólnym 4 w postaci wymaganej do reakcji z dwunitrylem kwasu

malonowego 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 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, przeciwmikoplazmowe, przeciwczerwłowe (przeciw robakom) 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.

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 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 przeciwrzybicznym, albo o innym działaniu bójczym dla mikroorganizmów dla rozszerzenia zakresu stosowania. Można je łączyć na przykład z 5,7-dwuchloro-2-metylo-8-chinolinolem lub z innymi pochodnymi 8-chinolinolu z sulfamerazyną albo sulfafurazolem lub z innymi pochodnymi sulfanilamidu, z chloroamfenikolem lub tetracykliną albo innymi antybiotykami, anilidem kwasu 3,4,5-trójbromosalicylowego lub z innymi chlorowcowanymi salicyloanilidami, z chlorowcowanymi karbanilidami, z chlorowcowanymi bezoksazolami lub benzoksazoloni, z polichlorohydroksydwufenylometanami, z siarczkami chlorowcodwuhydroksydwufenylowymi, z eterem 4,4'-dwuchloro-2-hydroksydwufenylowym lub z eterem 2',4,4'-trójkloro-2-hydroksydwufenylowym albo z innymi eterami polichlorowcohydroksydwufenylowymi lub z bakteriobójczymi czwartorzędowymi związkami albo z niektórymi pochodnymi kwasu dwutiokarbaminowego, jak dwusiarczek czterometylotiuamu. 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 oznaczają procenty wagowe, o ile nie zaznaczono inaczej.

P r z y k ł a d. Mieszaninę 0,5 g 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-n-propylopirazolu i 5 ml bezwodnika octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym ochładza. Nadmiar bezwodnika octowego usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem, sączy i suszy. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu etanolu otrzymuje się 4-cyjano-5-dwuacetyloamino-3-(5-nitro-2-furylo)-1-n-propylopirazol o temperaturze topnienia 156°C. Mieszaninę składającą się z 0,3 g 4-cyjano-5-dwuacetyloamino-3-(5-nitro-2-furylo)-1-n-propylopirazolu i 5 ml 40% (procenty wagowe) etanolowego roztworu chlorowodoru ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, a następnie ochładza. Krystaliczną substancję stałą oddziela się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 6-metylo-1-n-propylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1-H-pirazolo [3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia 276°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

1,6-dwumetylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C przez rozkład 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-metylopirazolu o temperaturze topnienia 250°C,

1-metylo-6-(1-propenilo)-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C z 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-metylopirazolu,

6-chlorometylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C z 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-metylopirazolu,

6-cykloheksylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C z 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-metylopirazolu,

6-benzylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C z 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-metylopirazolu,

6-etylo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-1H-pirazolo-[3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C z 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-metylopirazolu,

1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-6-propylo-1H-pirazolo-[3,4-d]pyrimidynon-4(5H) o temperaturze topnienia powyżej 300°C z 5-amino-4-cyjano-3-(5-nitro-2-furylo)-1-metylopirazolu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych 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, grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, która może być

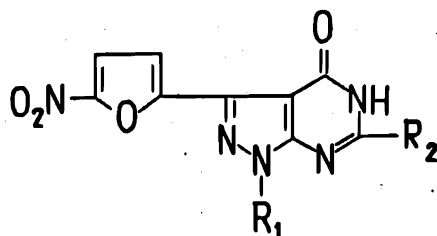
niepodstawiona lub w której jeden atom wodoru lub kilka albo wszystkie atomy wodoru mogą być zastąpione atomami chloru lub bromu, albo grupę cykloalkilową zawierającą 5–7 atomów węgla w pierścieniu karbocyklicznym, grupę aryloalkilową o najwyżej 12 atomach węgla lub grupę alkenylową o 2–4 atomach węgla, 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 reakcji bez katalizatora nadmiarem bezwodnika kwasowego o wzorze $(R_2CO)_2O$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie a otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, bezpośrednio po wydzieleniu lub bez uprzedniego wyodrębniania poddaje się protonowaniu, hydrolizie i cyklizacji.

2. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję związku o wzorze ogólnym 2 z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym $(R_2CO)_2$ prowadzi się w podwyższonej temperaturze.

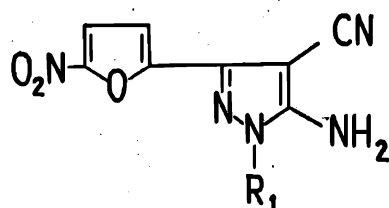
3. Sposób, według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się pod chłodnicą zwrotną.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3 hydrolizuje się i cyklizuje w obecności kwasu będącego donorem protonów.

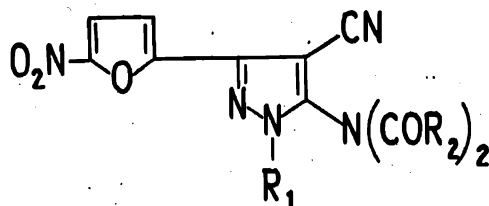
5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3 przeprowadza się w związek o wzorze ogólnym 1 w etanolowym roztworze chlorowodoru



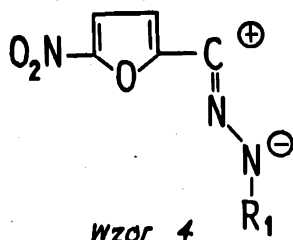
Wzór 1



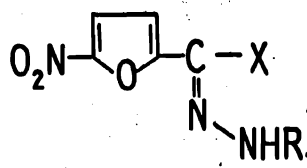
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5