



Erforschungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



619 225

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 3249/76

73 Inhaber:
Egy Gyogyszervegészeti Gyar, Budapest X (HU)

22 Anmeldungsdatum: 16.03.1976

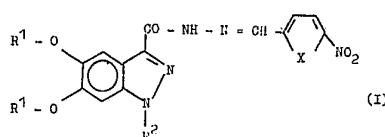
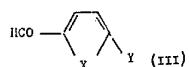
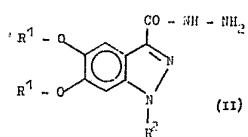
72 Erfinder:
Laszlo Magdanyi, Budapest (HU)
Hriszto Toncsev, Budapest (HU)
Katalin Bercsényi-Spitzer, Budapest (HU)

24 Patent erteilt: 15.09.1980

74 Vertreter:
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E.
Sandmeier, Zürich

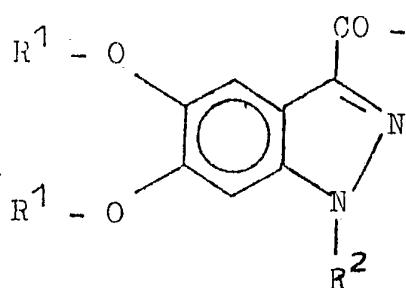
54 Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Carbonsäurehydraziden.

57 Zur Herstellung der neuen substituierten Carbonsäurehydrazide der allgemeinen Formel I wird ein Indazol-3-carbon-säurehydrazid der allgemeinen Formel II mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel III oder einem entsprechenden Acetal bei einer Temperatur zwischen 20°C und 200°C umgesetzt und gegebenenfalls anschliessend nitriert. In den Formeln bedeuten: R¹ eine C₁₋₄ Alkylgruppe, R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄ Alkylgruppe, X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom, und ein Y ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe. Die neuen Verbindungen verfügen über therapeutisch wertvolle antimikrobielle und antifungale Wirkungen.

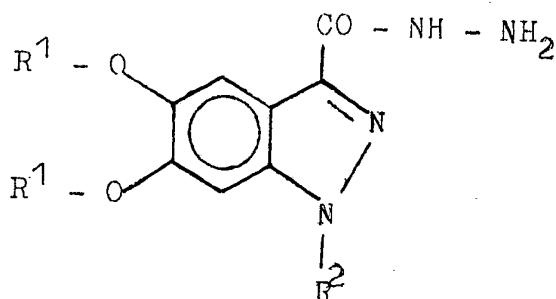


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Carbonsäurehydraziden der allgemeinen Formel I

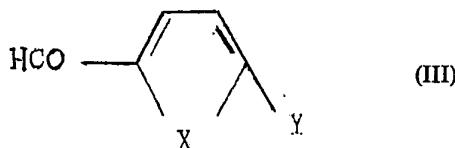


— worin R¹ eine C₁₋₄ Alkylgruppe ist, R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄ Alkylgruppe bedeutet, und X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom bezeichnet, jedoch in dem Fall, wenn R¹ eine Methylgruppe und gleichzeitig R² ein Wasserstoffatom bezeichnen, X nur ein Schwefelatom sein kann —, dadurch gekennzeichnet, dass ein Indazol-3-carbonsäurehydrazid der allgemeinen Formel II

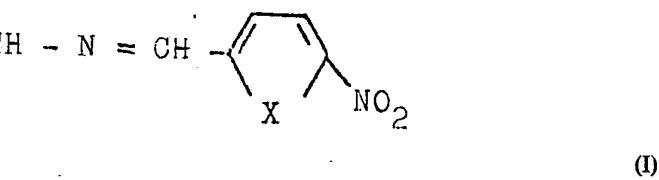


— worin R¹ und R² die vorstehend angeführten Bedeutungen haben —

a) mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel III

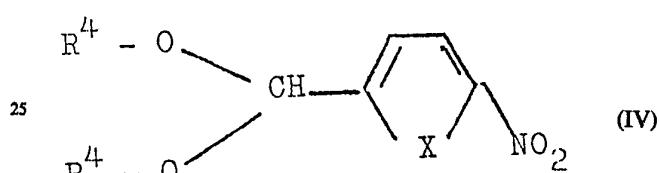


— worin X die vorstehend angeführte Bedeutung hat, und Y ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeutet



— bei einer Temperatur zwischen 20°C und 200°C, umgesetzt wird, und falls Y ein Wasserstoffatom ist, das erhaltene Produkt abgetrennt und nitriert wird, oder

b) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV

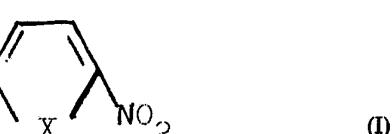
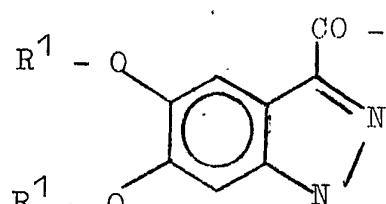


(II) — worin X die vorstehend angeführte Bedeutung hat, und R⁴ eine C₁₋₆ Alkylcarbonylgruppe bezeichnet — in Gegenwart einer wässrigen Mineralsäure bei einer Temperatur zwischen 20°C und 100°C, umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I durch eine fraktionierte Kristallisierung zu praktisch reinen cis- und trans-Isomeren zersetzt wird.

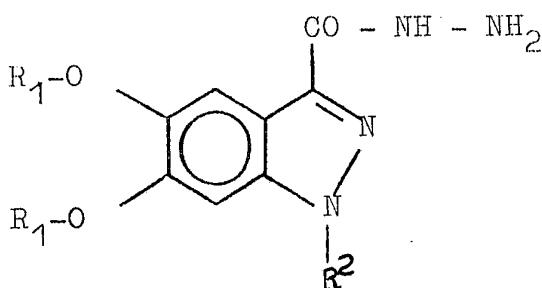
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel II in einer mindestens eine moläquivalente Menge einer Mineralsäure enthaltenden wässrigen Lösung verwendet wird.

45 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, therapeutisch wertvollen, über antimikrobielle und antifungale Wirkungen verfügenden Verbindungen der allgemeinen Formel I

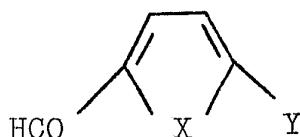


— worin R¹ eine C₁₋₄ Alkylgruppe ist, R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄ Alkylgruppe bedeutet, u. X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom bezeichnet, jedoch in dem Fall, wenn R¹ eine Methylgruppe u. gleichzeitig R² ein Wasserstoffatom bedeuten, X nur ein Schwefelatom sein kann.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfundungsgemäß derart hergestellt, dass ein Indazol-3-carbonsäurehydrazid der allgemeinen Formel II

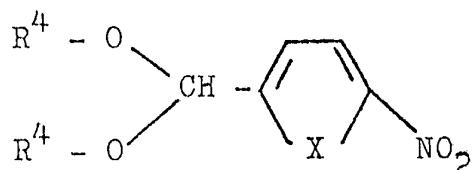


— worin R¹ und R² die obigen Bedeutungen besitzen —
a) mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel III



— worin X die obige Bedeutung besitzt und Y ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe bedeutet — bei einer Temperatur zwischen 20°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 40°C und 150°C umgesetzt wird, und falls Y ein Wasserstoffatom ist, das erhaltene Produkt abgetrennt, und anschließend nitriert wird, z.B. in an sich bekannter Weise, vorzugsweise in einem Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure und Salpetersäure, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 10°C, oder

b) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



— worin X die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, während R⁴ je ein C₁₋₆ Alkancarbonsäureradikal, d.h. eine Alkylcarbonylgruppe, vorzugsweise eine Acetylgruppe, bezeichnet — in Gegenwart einer wässrigen Mineralsäure bei einer Temperatur zwischen 20°C und 100°C, vorzugsweise zwischen 40°C und 80°C, umgesetzt wird.

Der Geltungsbereich des Patentanspruchs 1 wird durch einen Disclaimer («...jedoch in dem Fall, wenn R eine Methylgruppe und gleichzeitig R² ein Wasserstoffatom bezeichnen, X ein Schwefelatom sein kann») mit Rücksicht auf die schwedische Offenlegungsschrift Nr. 74-104244 eingeschränkt.

Das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel I ist ein Gemisch von cis- und trans-Isomeren, das — falls gewünscht — durch fraktionierte Kristallisierung zu praktisch reinen cis- und trans-Isomeren aufgetrennt werden kann. Als Lösungsmittel und/oder Verdünnungsmittel werden in erster Linie niedere (C₁₋₆) ein- oder mehrwertige aliphatische Alkohole, ihre Äther, cyclische Äther, ferner niedere Alkancarbonsäuren, ihre Ester und Amide bzw. ihre Gemische verwendet.

Bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II und III ist es besonders vorteilhaft, die Verbindung der allgemeinen Formel II in einer — mindestens moläquivalente Menge einer Mineralsäure enthaltenden — wässrigen Lösung zu verwenden.

Die derart hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel I kann unter Anwendung der bei der Arzneimittelbereitung üblichen Verdünnungsmittel, Träger- und/oder Hilfs-

stoffe in an sich bekannter Weise in Arzneimittel übergeführt werden.

Die als Ausgangsstoffe dienenden Carbonsäurehydrazide der allgemeinen Formel II sind meistens auf bekannte Weise herstellbar (ungarische Patentschrift Nr. 161 840), teils sind sie jedoch neue Verbindungen, deren Herstellungsmethode in den Beispielen beschrieben wird. Die Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IV und V sind im kommerziellen Verkehr erhältlich.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen verhindern bei einer niedrigen Konzentration die Vermehrung einiger Mikroorganismen. Daher sind sie fähig — in den üblichen Formen der Arzneimittel (Pulver, Salze, usw.) angewendet —, die durch Bakterien und Pilze verursachten Infektionen zu beseitigen.

Zur Kennzeichnung der antibakteriellen Wirkung wurden die minimale Inhibitionskonzentrationen (MIC) der hergestellten Verbindungen gegen die nachstehenden Prüforganismen bestimmt:

	Staphylococcus epidermidis	OKI 891
	Staphylococcus aureus	SG 511
25	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
	Escherichia coli	
	Pseudomonas aeruginosa	10145-1
30	Proteus vulgaris	X 19
	Bacillus subtilis	ATCC 6633

Der verschiedene Konzentrationen der untersuchten Verbindungen enthaltende Nährboden wurde mit einer gleichen Menge der Prüforganismen bei 37°C 24-48 Stunden lang inkubiert, und demnächst wurden die MIC-Werte turbidimetrisch bestimmt. Als Referenzverbindungen wurden das bekannte Nitrofurantoin, das 5-Nitrofurufurolesemicarbazone und das Chloramphenicol verwendet.

Bei den zuerst genannten vier Stämmen bewegten sich die gemessenen MIC-Werte zwischen 0,2 und 2,0 Mikrogramm/ml. Die Ergebnisse sind ausführlich in der nachstehenden Tabelle erläutert.

45

50

60

65

TABELLE
Minimale Inhibitierungskonzentrationen
(Mikrogramm/ml)

Verbindungen der allgemeinen Formel I			Prüforganismen			
R ¹	R ²	X	E. coli	Staph. aur. ATCC 6538	Staph. aur. SG 511	Staph. epid. OKI 891
-CH ₃	H	O	0,3	11,0	7,8	31,2
-CH ₃	-C ₂ H ₅	O	1,9	1,9	1,9	1,9
-C ₂ H ₅	H	O	0,4	0,9	0,9	3,9
-C ₂ H ₅	H	S	0,9	15,6	31,2	15,6
Referenzverbindungen:						
Nitrofurantoin			15,6	3,9	3,9	6,0
5-Nitrofurfuol-semicarbazone			3,9	0,3	0,3	0,3
Chloramphenikol			3,9	3,9	7,8	3,9

Bemerkung: Toxizität der Verbindungen bei einer intraperitonealen und oralen Verabreichung an Mäusen: bei einer Dosierung von 1500 mg/kg keine lethale Wirkung während einer 48stündigen Beobachtungsperiode.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

18 g (0,075 Mol) 5,6-Dimethoxyindazol-3-carbonsäurehydrazid und 10 g (0,088 Mol) Thiophen-2-aldehyd werden in 200 ml Äthanol zwei Stunden lang unter Rühren gekocht. Von dem auf Zimmertemperatur abgekühlten Reaktionsgemisch erhält man 24,2 g (97%) 5,6-Dimethoxyindazol-3-carbonsäure-(2'-tenyliden)-hydrazid; Schmp.: 269°C.

5 g (0,015 Mol) des erhaltenen Produktes werden in 15 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Dann wird ein aus 1 ml 98%iger Salpetersäure und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure bereitete Gemisch bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C unter Rühren tropfenweise zugefügt. Das Rühren wird weitere zwei Stunden hindurch bei einer Temperatur um 20°C fortgesetzt, und das Reaktionsgemisch auf 100 g zerkleinertes Eis gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wird filtriert und mit Wasser säurefrei gewaschen. Nach Trocknen

35

erhält man 5,4 g (100%) 5,6-Dimethoxyindazol-3-carbonsäure-(5'-nitro-2'-tenyliden)-hydrazid; Schmp. nicht kennzeichnend (Verkohlung im Kapillarrohr bei etwa 250°C).

40

Beispiel 2
Zu einer Suspension von 3,6 g (0,015 Mol) 5,6-Dimethoxyindazol-3-carbonsäurehydrazid in 50 ml Wasser wird 10 n Schwefelsäure bis zum Auflösen der Substanz zugefügt. So dann wird eine Lösung von 4 g (0,0155 Mol) 5-Nitrothiophen-2-aldehyd-diacetat in 15 ml heissem Äthanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 Stunden lang bei 60-70°C gerührt, dann abgekühlt und filtriert, wobei man 5,4 g eines mit dem Produkt des Beispiels 1 gleichen Produktes erhält. Ausbeute: 100%.

45

Aus Dimethylformamid umkristallisiert ergibt sich die trans-Modifikation (Schmp. über 300°C) der Substanz. Bei der Verdünnung der Mutterlauge mit Wasser erhält man eine andere Fraktion, die wesentlich aus der cis-Modifikation besteht; Schmp. etwa 200°C.

50

Durch Anwendung der in Beispielen 1 und 2 beschriebenen Methoden wurden noch die nachstehenden weiteren Verbindungen hergestellt:

Nummer	R ¹	R ²	X	Schmp.	Ausbeute
3	-C ₂ H ₅	H	S	etwa 150°C	97 %
4	-C ₂ H ₅	H	O	etwa 250°C	87 %
5	-CH ₃	-C ₂ H ₅	O	etwa 290°C	88 %

Das bei der Herstellung der Verbindung nach Beispiel 5 als Ausgangsverbindung verwendete 5,6-Dimethoxy-1-äthylindazol-3-carbonsäure-hydrazid wurde auf die nachstehend beschriebene Weise bereitet:

22 g (0,1 Mol) 5,6-Dimethoxyindazol-3-carbonsäureamid werden in 100 ml Dimethylformamid gerührt, und eine

50%ige Suspension von 4,8 g (0,1 Mol) Natriumhydrid wird in Mineralöl dem Gemisch zugefügt. Die erhaltene Lösung wird auf 0°C abgekühlt, sodann werden 16 g Äthyljodid bei dieser Temperatur zugefügt. Nach zweistündigem Rühren bei 50°C wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser gegossen, wobei 18 g (72%) 5,6-Dimethoxy-1-äthylindazol-3-carbon-

säureamid mit einem Schmelzpunkt von 177°C (nach Umkristallisieren aus Äthanol) erhalten werden.

Das Produkt wird mit 50 ml 100%igem Hydrazinhydrat 5 Stunden lang gekocht, dann die Lösung bei verminderter Druck eingeengt, wobei sich 17 g des Endproduktes vom Schmp. 140°C ergeben. Ausbeute 95%.