



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

57 030

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.V.1964 (P 124 418)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 28.III.1969

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 27/26

UKD

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 1, oraz ich soli.

We wzorze 1 R oznacza ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, lub rodnik aralkilowy, R_1 i R_2 które mogą być takie same lub różne oznaczają atom wodoru, ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, albo rodnik cykloalkilowy albo też tworzą z atomem azotu z którym są związane rodnik hydrazynowy lub heterocykliczny jednopiersścieniowy nasycony o 5 lub 6 członach, zawierających ewentualnie drugi heteroatom taki jak tlen, siarkę lub azot, jak na przykład rodnik 1-pirolidynowy, piperidynowy, morfolinowy lub ewentualnie podstawiony 1-piperazynyłowy, przy czym gdy $R_1 = R_2 = H$, rodnik R w przypadku gdy oznacza niepodstawiony rodnik alkilowy zawiera co najmniej 2 atomy węgla.

Jako rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony należy rozumieć rodnik alkilowy którego jeden lub kilka atomów wodoru jest lub może być zastąpionych przez różne czynne grupy organiczne, takie jak na przykład grupę hydroksylową, alkoksylową, aralkiloksylową, alkaniloksylową, merkapto-, alki-
lotio-, aralkilotio-, karboksylową, alkoksylkarbony-
lową, cyjanową, karbamylową, karbamylową pod-
stawioną jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi,
tiokarbamylową, tiokarbamylową podstawioną
jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, amino-

2

wą, aminową podstawioną jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, amidynową, amidynową podstawioną jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, guanidynową guanidynową podstawioną rodnikami alkilowymi, ureidową i ureidową podstawioną rodnikami alkilowymi (wszystkie wymienione rodniki alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla).

Sposobem według wynalazku związku o wzorze ogólnym 1 wytwarza się na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze $R-X$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, zaś X oznacza atom chlorowca lub resztę kwasu siarkowego albo resztę kwasu sulfonowego z pochodną alkaliczną 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Do reakcji można wprowadzić pochodną alkaliczną wytworzoną in situ działaniem związku metalu alkalicznego na przykład etanolanu sodowego na związek o wzorze 2. Reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak dwumetyloformamid, korzystnie w temperaturze wrzenia tego rozpuszczalnika. Jeżeli związek $R-X$ jest estrem kwasu siarkowego, to X jest zwłaszcza resztą kwasu metoksylsulfonowego lub etoksylsulfonowego. Jeżeli $R-X$ stanowi ester kwasu sulfonowego, to X jest zwłaszcza resztą kwasu metanosulfonowego, etanosulfonowego, benzenosulfonowego lub p-toluenosulfonowego.

Związki o ogólnym wzorze 1 posiadające właści-

wości zasad można przekształcić w sole addycyjne z kwasami według znanych sposobów. A więc można je wytworzyć działaniem kwasu na związek o wzorze 1, w odpowiednim rozpuszczalniku. Wytworzona sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Jako przykłady soli addycyjnych można wymienić zwłaszcza sole z kwasami mineralnymi (takie jak chlorowodorki, azotany, fosforany lub siarczany) albo sole z kwasami organicznymi (takie jak octany, propioniany, maleiniany, fumarany, bursztyniany, benzoesany, pikryniany, salicylany, metanosulfoniany i p-toluenosulfoniany) albo sole z pochodnymi podstawionymi tych kwasów.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 i ewentualnie ich sole wykazują interesujące właściwości chemoterapeutyczne. Stosuje się je zwłaszcza jako środki przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i do zwalczania infekcji wywołanych przez pierwotniaki, takie jak niektóre rodzaje ameb na przykład *Entamoeba histolytica* — rzęśistki na przykład *Trichomonas vaginalis* albo wiciowce. Ponadto wykazują one działanie znieczulające.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w poniższych przykładach:

Przykład I. Do zawiesiny 16,9 g 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w 500 cm³ absolutnego etanolu dodaje się 54 cm³ 9,5%-go etanolowego roztworu etanolanu sodowego w temperaturze 20°C. Po 2-godzinnym mieszaniu dodaje się do tej samej mieszaniny reakcyjnej 40 cm³ dwumetyloformamidu i odpędza etanol pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 50°C. Otrzymuje się czerwony roztwór pochodnej sodowej 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu, do którego dodaje się roztwór 15,4 g siarczanu etylu w 25 cm³ dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną doprowadza się do wrzenia w ciągu 15 minut i odstawia na noc w temperaturze otoczenia. Otrzymuje się brązowy roztwór który wlewa się do 600 cm³ lodowatej wody. Utworzony jasno-beżowy osad odsącza się, przemywa trzykrotnie porcjami po 50 cm³ 5% roztworu węglanu sodowego a następnie trzykrotnie porcjami po 50 cm³ wody destylowanej i oczyszcza w 75 cm³ wrzącego metanolu w obecności węgla kostnego. Po dodaniu do przesączu 100 cm³ ogrzanej uprzednio do 50°C wody destylowanej, oziębieniu, odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 14 g 1-etylo-2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu o temperaturze topnienia 100°C.

Przykład II. Pochodną sodową 16,9 g 2-morfolino-karbonylo-5-nitropirolu, wytwarza się w sposób opisany w przykładzie I i do mieszaniny jej z dwumetyloformamidem dodaje się roztwór 17 g jodku propylu w 40 cm³ dwumetyloformamidu. Całość doprowadza się do wrzenia w ciągu 30 minut i po oziębieniu otrzymany czerwono-pomarańczowy roztwór wlewa do 700 cm³ wody lodowatej. Wytrąca się bezbarwny osad, który oczyszcza się w sposób opisany w przykładzie I.

Po wysuszeniu otrzymuje się 7,5 g 1-propylo-2-morfolino-karbonylo-5-nitropirolu topniejącego w temperaturze 81–82°C.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, lecz dodając do roztworu soli, 16,9 g 2-morfolino-karbonylo-5-nitropirolu w dwumetyloformamidzie roztwór 18,4 g jodku n-butyli w 25 cm³ dwumetyloformamidu i ogrzewając w ciągu 15 minut do wrzenia, otrzymuje się brązowy roztwór, który po oziębieniu zadaje się 500 cm³ wody. Wytrąca się brązowy osad, który przemywa się w sposób podany w przykładzie I i przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i wody. Otrzymuje się 14,7 g n-1-butylo-2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 88–89°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I, lecz dodając do roztworu soli sodowej 18 g 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w dwumetyloformamidzie 21,6 g jodku izobutyli i ogrzewając w ciągu 30 minut do wrzenia, otrzymuje się silnie zabarwiony roztwór, który po oziębieniu zadaje się 800 cm³ wody lodowatej; tworzy się czarno zabarwiony olej, który ekstrahuje się 250 cm³ chlorku metylenu, a potem trzykrotnie po 100 cm³ chlorku metylenu. Warstwę organiczną przemywa się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego (5%-wy), następnie wodą, po czym suszy i odparowuje. Otrzymuje się 11 g substancji gumowatej, która powoli zestala się (temperatura topnienia 45°C) i którą traktuje się 75 cm³ wrzącego metanolu w obecności węgla kostnego. Po przesączeniu dodaje się 150 cm³ wody. Wytrąca się 6,9 g kryształków beżowych, topniejących w temperaturze 58°C, które oczyszcza się za pomocą chromatografii na tlenku glinowym w eterze izopropylowym i przez ponowne przekrystalizowanie z wodnego roztworu metanolu. Ostatecznie otrzymuje się 4,5 g 1-izobutylo-2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w postaci jasno żółtych kryształków, topniejących w temperaturze 66°C.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie I, lecz dodając do roztworu soli sodowej 22,5 g 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w 100 cm³ dwumetyloformamidu 25 g chlorku benzylu i ogrzewając całość w ciągu 1 godziny do wrzenia, otrzymuje się zawiesinę, którą zadaje się 100 cm³ acetonu i przesącza. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość gumowatą rozciera się w 100 cm³ eteru izopropylowego i po przesączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 31 g kryształów topniejących w temperaturze 92°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny 150 cm³ izopropanolu i 50 cm³ eteru izopropylowego otrzymuje się 21,2 g 1-benzylu-2-morfolino-karbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 98°C.

Przykład VI. Postępuje się jak w przykładzie I, lecz dodaje do roztworu soli sodowej 22,5 g 2-morfolino-karbonylo-5-nitropirolu w 150 cm³ dwumetyloformamidu 24,1 g jednochlorohydrynowego etylenu i ogrzewa do temperatury 140°C w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem dwumetyloformamid a pozostałość traktuje 100 cm³ wody i 100 cm³ chloroformu. Miesza się do rozpuszczenia, dekantuje i warstwę wodną ekstrahuje 3 razy po 50 cm³ chloroformu. Wyciągi organiczne przemywa się 3 razy po 50 cm³ 10%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego i 3 razy po 50 cm³ wody, suszy

je nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 15,3 g kryształków topniejących w temperaturze 120°C. Po przekrystalizowaniu z 50 cm³ wrzącego metanolu otrzymuje się 11,2 g 1-(2-hydroksyetylo)-2-morfolinokarbonylo -5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 132°C. Po ponownym przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 134°C.

Przykład VII. Postępuje się jak w przykładzie I, lecz dodaje do roztworu soli sodowej 20 g 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w 130 cm³ dwumetyloformamidu 16,4 g 1-acetoksy-2-chloroetanu i ogrzewa w ciągu 90 minut w temperaturze 140—145°C. Po oziębieniu odparowuje się dwumetyloformamid, a pozostałość traktuje chloroformem i wodą. Ekstrahuje się i przemywa jak w przykładzie VI. Produkt otrzymany po odparowaniu chloroformu rozciera się z 20 cm³ eteru naftowego i 5 cm³ metanolu. Po przekrystalizowaniu z 10 cm³ wrzącego metanolu otrzymuje się 4,16 g 1-(2-acetoksyetylo)-2-morfolinokarbonylo -5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 82—84°C.

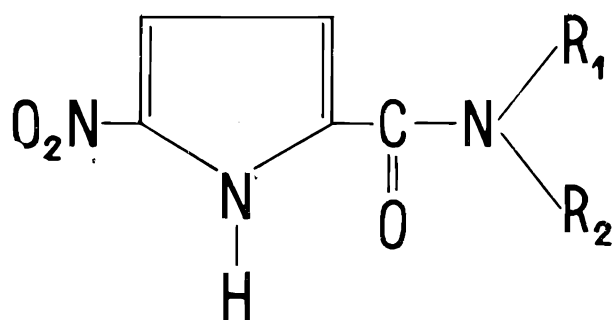
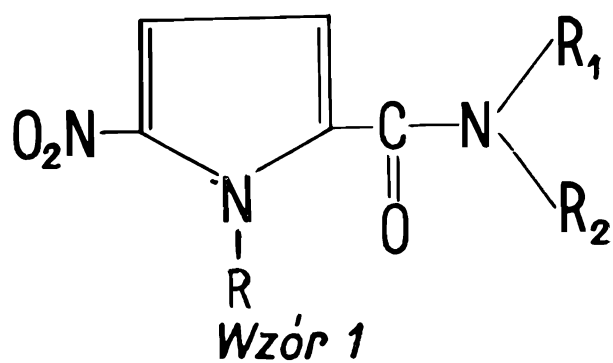
Przykład VIII. Postępuje się jak w przykładzie I, lecz dodaje do roztworu soli sodowej 2,25 g 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w 15 cm³ dwumetyloformamidu 3,06 g paratoluenosulfonianu benzyloksyetylowego i ogrzewa w ciągu 30 minut do temperatury 140—145°C. Po ochłodzeniu odparowuje się dwumetyloformamid pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość traktuje wodą i chloroformem, ekstrahuje i przemywa jak w przykładzie VI. Po wysuszeniu i odparowaniu chloroformu otrzymuje się brązowo-czarną pozostałość, którą oczyszcza się we wrzącym metanolu w obecności węgla kostnego. Otrzymuje się 1 g 1-(2-benzyloksyetylo)-2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 76°C.

Przykład IX. Postępuje się jak w przykładzie I, lecz dodaje do roztworu soli sodowej 11,3 g 2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu w 100 cm³ dwu-

metyloformamidu 11,3 g N,N-dwuetylochloroacetamidu i ogrzewa w ciągu 30 minut w temperaturze 145°C. Po oziębieniu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem dwumetyloformamid i otrzymuje pozostałość gumową, która krzepnie w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego (13%-owy). Po przesączeniu, przemyciu do zobojętnienia i wysuszeniu otrzymuje się 8,6 g 1-(N,N-dwuetylokarbamylu) -metylo -2-morfolinokarbonylo-5-nitropirolu, topniejącego w temperaturze 117°C. Po oczyszczeniu przez rozpuszczenie w 25 cm³ wrzącego benzenu, przesączeniu i wytrąceniu za pomocą 50 cm³ eteru naftowego otrzymuje się 7,4 g substancji topniejącej w temperaturze 119—120°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, lub rodnik aralkilowy, R₁ i R₂ takie same lub różne oznaczają atom wodoru, ewentualnie podstawiony rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, albo rodnik cykloalkilowy lub też tworzą z atomem azotu z którym są związane, rodnik hydrazynowy lub heterocykliczny jednopierścieniowy nasycony o 5 lub 6 członach, zawierających ewentualnie drugi heteroatom taki jak tlen, siarkę lub azot, jak na przykład rodnik 1-pirolidynowy, piperydynowy, morfolinowy lub ewentualnie podstawiony 1-piperazynowy, przy czym gdy R₁ = R₂ = H, rodnik R w przypadku gdy oznacza niepodstawiony rodnik alkilowy zawiera co najmniej 2 atomy węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym R X, w którym R ma wyżej podane znaczenie zaś X oznacza atom chlorowca lub resztę kwasu siarkowego lub resztę kwasu sulfonowego poddaje się reakcji z pochodną alkaliczną 5-nitropirolu o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie i otrzymane związki o wzorze 1, ewentualnie przeprowadza się w sole.

*Wzór 2*