

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89878

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 5/30

Zgłoszono: 27.10.70 (P. 174 039)

Pierwszeństwo: 28.10.69 Wielka Brytania

Int. Cl.² C07D 307/18

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1977

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitrofurylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych 5-nitrofurylowych pirazolopirimidynonów 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 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 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-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 aralkilowy, to może nim być grupa benzylowa.

Według wynalazku 5-nitrofurylowe pochodne pirazolopirimidynonów o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję 5-nitrofurylopirazolu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, z reagentem o wzorze $R_2-C(OR_4)_3$, w którym R_4 oznacza grupę alkilową 1-3 atomach węgla, w obecności lub bez środka przyspieszającego reakcję, takiego jak bezwodnik węglowy i otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się cyklizacji.

Reakcję związku o wzorze 2 z wybranym reagentem można prowadzić bezpośrednio bez lub w obecności obojętnego rozpuszczalnika takiego, jak na przykład sulfotlenek metylowy lub dwumetyloformamid. Jeżeli związek o wzorze 2 stosuje się w postaci stałej, to na wszelki wypadek pożądana jest obecność obojętnego rozpuszczalnika. We wszystkich przypadkach reakcję prowadzi się w temperaturze w zakresie od 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Związki o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez hydrolizę odpowiednich związków nitrofurylopirazolowych o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma powyżej 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 nitylem malonowym, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 4 ewentualnie przeprowadza się w sól przez reakcję z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Nitrofurylonityloiminę o wzorze ogólnym 5 w postaci wymaganej do reakcji z nitylem malonowym wytwarza się przez potraktowanie zasadą odpowiedniego nitrofurylo- 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 ogólnym 6 jest korzystnie chlor lub brom.

Związki według wynalazku o wzorach ogólnych 1, posiadają cenne właściwości bójcze dla mikroorganizmów, a zwłaszcza stanowią środki przeciwbakteryjne, przeciwmikoplazmowe, przeciwczerniowe (przeciw roboakom), 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 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-chinolinolem 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 benzoksazolami lub benzoksazonami, z polichlorohydroksydwufenylometanami, z siarczkami chlorowcodwuhydroksy-dwufenyłowymi, z eterem 4,4'-dwuchloro-2-hydroksydwufenyłowym lub z eterem 2', 4, 4'-trójchloro-2-hydroksydwufenyłowym albo z innymi eterami polichlorowcohydroksydwufenyłowymi lub z bakteriobójczymi czwartorzędowymi związkami albo z niektórymi pochodnymi kwasu dwutio-karbaminowego, jak dwusiarczek czterometylotiaminu. Można stosować także nośniki, które same posiadają korzystne właściwości farmakologiczne, na przykład siarkę jako podstawę proszku lub stearynian cynkowy jako składnik podstawy maści.

Przytoczony przykład wyjścia wynalazek. Procenty odnoszą się do procentów wagowych o ile nie zaznaczono inaczej.

P r z y k ł a d . Mieszaninę 0,2 g 5-amino-4-karbamilo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazolu i 5,0 ml estru trójetylowego kwasu o-mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym ochładza. Krystaliczną substancję oddziela się, przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się 1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-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, 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 z reagentem o wzorze $R_2-C(OR_4)_3$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, a otrzymany związek pośredni o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, bez wydzielania poddaje się cyklizacji do związku o wzorze ogólnym 1.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że 5-amino-4-karbamilo-1-metylo-3-(5-nitro-2-furylo)-pirazol poddaje się reakcji z trójetylo esterem kwasu o-mrówkowego.

