

PATENTE DE INVENCION

SC. 3061 A.

350291

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL (HIDROXI-2 ETIL)-1
CARBAMOIL-2 NITRO-5 PIRROL"

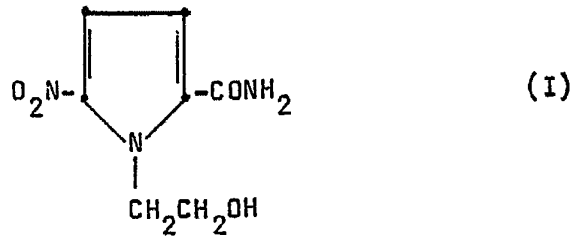
- - - - -

Solicitante:

RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en
22, Avenue Montaigne, Paris 8e, Francia.

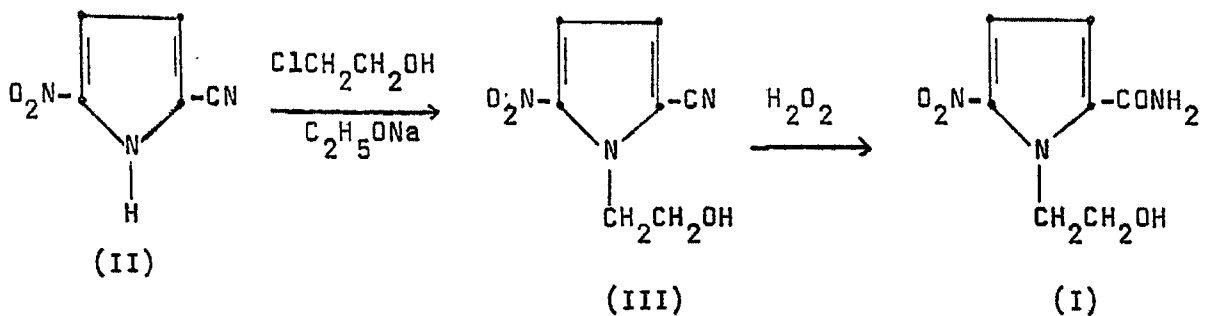
- - - - -

La presente invención se refiere a un
nuevo procedimiento de preparación del (hidroxi-2
etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol, de fórmula:



10. El (hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol de fórmula (I), que presenta notables propiedades antiprotozoarias, en particular anti-tricomonas y anti-lamblias, se ha descrito ya en la patente belga nº 648.172.

15. En esta patente, se han mencionado varios métodos de preparación del producto (I), y en particular en el ejemplo 41 el método representado por el esquema reaccional siguiente:



25. Este método, que utiliza el ciano-2 nitro-5 pirrol de fórmula (II) como producto inicial [preparado por ejemplo según H.J. ANDERSON, Can.J. Chem. 37 2053 (1959)] tiene el inconveniente de dar un rendimiento global mediocre [del orden de 30 a 40% en producto (I) con relación al producto (II)] y de

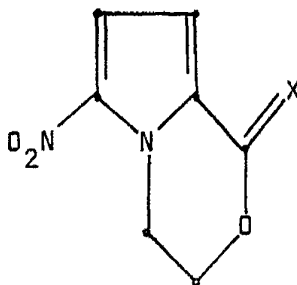
30.



necesitar una hidrólisis por agua oxigenada que presenta inconvenientes y ciertos peligros a escala industrial.

La presente invención tiene por objeto un nuevo método de preparación del (hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol de fórmula (I) que consiste en efectuar la apertura de una pirrolooxazina de fórmula general:

10.



(IV)

15.

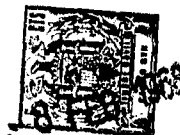
en la que X representa un átomo de oxígeno o un radical imino.

Cuando X representa un átomo de oxígeno, se efectúa una amonólisis. Se opera a una temperatura comprendida entre 10 y 30°C, de preferencia a 20°C en el etanol.

Cuando X representa un radical imino, se efectúa una hidrólisis alcalina. Se opera a una temperatura comprendida entre 10 y 30°C, de preferencia a 20°C en medio acuoso.

Estos métodos de preparación presentan la ventaja de ser muy sencillos, de llevar a la práctica, incluso a escala industrial, y de dar excelentes rendimientos, en particular cuando X representa

30.



un átomo de oxígeno [rendimiento del orden de 90 a 95% en producto (I) con respecto al producto (IV)]₇.

La pirrolo [2,1-c]oxazina de fórmula (IV) donde X representa un átomo de oxígeno, puede prepararse según uno de los métodos siguientes:

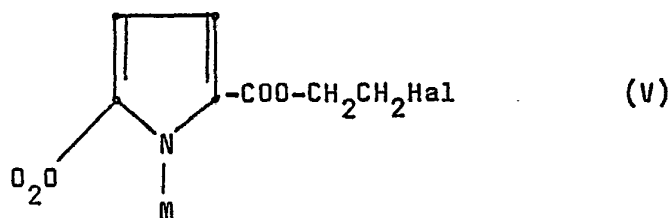
5.

1ª.- Hidrólisis de la pirrolo [2,1-c]oxazina de fórmula (IV) donde X representa un radical imino según los métodos conocidos para pasar de una imina a una cetona. Se opera a una temperatura comprendida entre 10 y 100°C, de preferencia por hidrólisis ácida en medio acuoso.

10.

2ª.- Ciclización de un derivado del pirrol de fórmula general:

15.



20.

en la que Hal representa un átomo de cloro o de bromo y M un átomo de sodio o de potasio.

25.

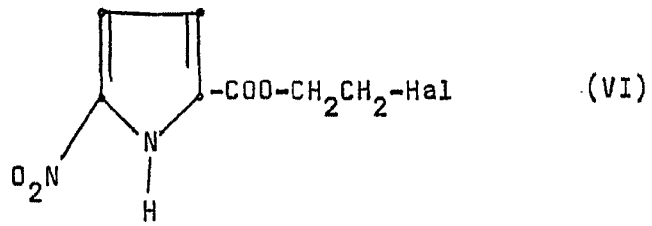
Esta ciclización se efectúa de preferencia por caldeo de los productos de fórmula general (V) en un disolvente orgánico inerte polar tal como la dimetilformamida o el dimetilsulfóxido.

30.

Los derivados del pirrol de fórmula general (V) pueden prepararse por metalación de los derivados del pirrol de fórmula general:



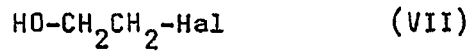
5.



10. en la que Hal tiene la misma definición que anteriormente, según los métodos conocidos. Se opera a una temperatura comprendida entre 10 y 30°C, de preferencia mediante etilato de potasio en medio etanólico.

Los derivados del pirrol de fórmula general (VI) pueden obtenerse por acción de una halohidrina de glicol de fórmula general:

15.



en la que Hal tiene la misma definición anterior, sobre el ciano-2 nitro-5 pirrol de fórmula (II).

20.

Se opera ventajosamente a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C, en presencia del hidrócido halogenado anhidro correspondiente.

32.- Ciclización del (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol de fórmula (III).

25.

Esta reacción se efectúa por caldeo en medio ácido, de preferencia en presencia de ácido sulfúrico.

La pirrolo [2,1-c]oxazina de fórmula (IV) donde X representa un radical imino puede prepararse según uno de los métodos siguientes:

30.



1ª.- Acción del óxido de etileno sobre el ciano-2 nitro-5 pirrol de fórmula (II):

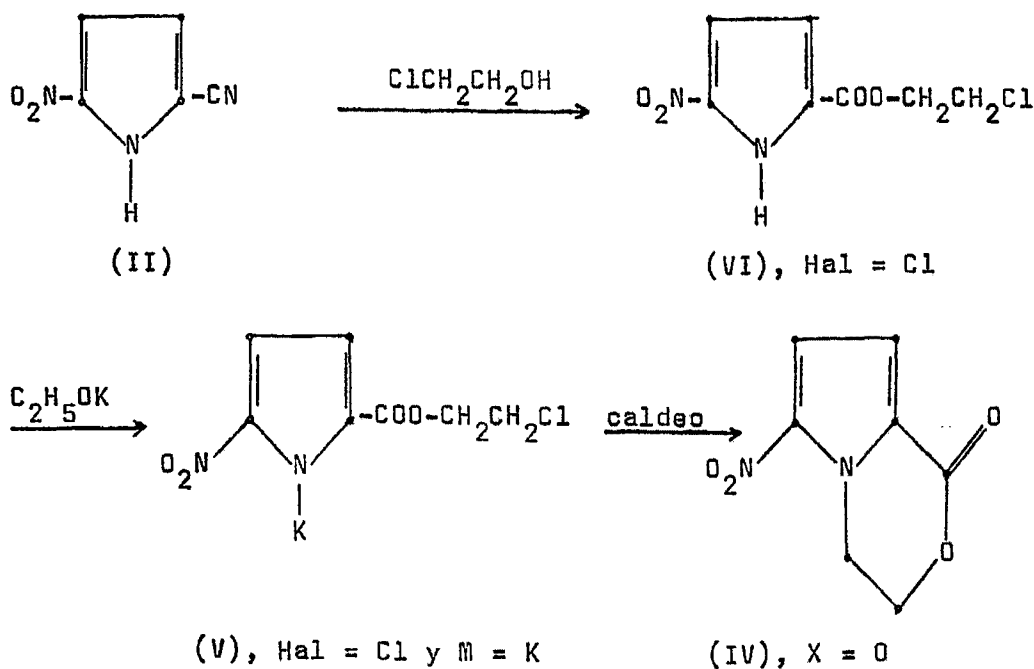
Esta reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático o la dimetilformamida, calentando a reflujo la mezcla reaccional.

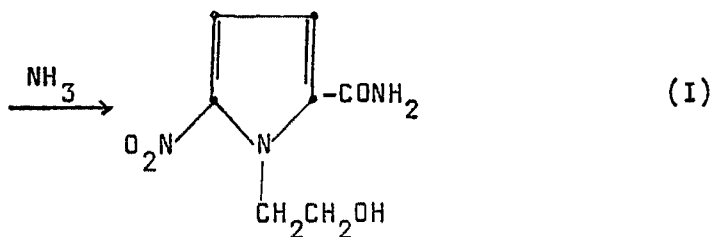
2ª.- Acción del ácido clorhídrico gaseoso sobre el derivado del pirrol de fórmula general (III).

Esta reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro inerte, tal como el cloroformo, el éter o el dioxano, a la temperatura ambiente.

El nuevo procedimiento según la invención permite, pues, obtener el (hidroxi-2 etil)-1 carba-moil-2 nitro-5 pirrol de fórmula (I) a partir del ciano-2 nitro-5 pirrol utilizando reacciones fáciles de poner en práctica a escala industrial, que no presentan ningún peligro y dan excelentes rendimientos.

El método preferente es el siguiente:





10. Permite obtener el (hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol a partir del ciano-2 nitro-5 pirrol con un rendimiento global del 80% aproximadamente.

15. Es de hacer notar que las pirrolooxazinas de fórmula general (IV) poseen igualmente una buena actividad antiprotozoaria, en particular anti-trico monas y anti-lamblia.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como puede ponerse en práctica la invención.

Ejemplo 1

20. Se agita en frío, en una redoma a presión, durante 21 horas, una mezcla de 7,28 g de oxo-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo [2,1-c] oxazina [1,4] y de 46 cm³ de etanol amoniacal 4,35 N. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 10 cm³

25. de etanol y se secan: se obtienen 7,4 g de (hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 176°C.

30. La oxo-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo [2,1-c] oxazina- [1,4] de partida puede prepararse de la manera siguiente:



- 19.- Se calienta a 100°C durante 20 minutos una mezcla de 71 g de derivado potásico del (nitro-5 pirrolil-2) carboxilato de cloro-2 etilo y de 1420 cm³ de dimetilsulfóxido. Después de enfriar, se añade a la mezcla reaccional 5 g de negro decolorante, se filtra la misma y se concentra a unos 200 cm³ aproximadamente bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio). Se añade 1 litro de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N a la solución obtenida: se cristaliza un producto. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 300 cm³ de agua y se secan: se obtienen 46,6 g de oxo-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo[2,1-c] oxazina[1,4], que funde a 140°C.
5. El derivado potásico del (nitro-5 pirrolil-2) carboxilato de cloro-2 etilo inicial se prepara como sigue:
20. Se satura de ácido clorhídrico gaseoso durante 210 minutos una mezcla de 47,7 g de ciano-2 nitro-5 pirrol y de 477 cm³ de clorhidrina del glicol, manteniendo la temperatura a 15°C aproximadamente. Se abandona la mezcla reaccional durante 15 horas a temperatura ambiente y se vierte después en 2 litros de agua. Cristaliza un producto. Se separan los cristales por filtración, se lavan hasta neutralidad con 400 cm³ de agua y se secan: se obtienen 39,4 g de (nitro-5 pirrolil-2) carboxilato de cloro-2 etilo, que funde a 145°C.
25. Se calientan los licores madres al baño María hirviente durante 1 hora. Cristaliza un pro-
- 30.



ducto. Se separan los cristales por filtración, se lavan hasta neutralidad con agua y se secan: se obtienen de nuevo 32,9 g de (nitro-5 pirrolil-2) carboxilato de cloro-2 etilo, que funde a 146°C.

5. Se vierten 150 cm³ de una solución etanólica de etilato de potasio 2,3 N en una suspensión de 72 g de (nitro-5 pirrolil-2) carboxilato de cloro-2 etilo en 300 cm³ de etanol. Se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, se separan los cristales por filtración, se lavan con 150 cm³ de etanol y después 100 cm³ de éter isopropílico y se secan: se obtienen 80,2 g de derivado potásico del (nitro-5 pirrolil-2) carboxilato de cloro-2 etilo, que funde hacia 220-230°C.
10. 2ª.- Se calienta a reflujo durante 12 minutos una mezcla de 1,8 g de imino-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo [2,1-c] oxazina [1,4] y de 10 cm³ de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N. Tras enfriamiento, se separan los cristales por filtración, se lavan hasta neutralidad con agua y se secan: se obtiene 1,4 g de oxo-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo-[2,1-c] oxazina-[1,4], que funde a 137-138°C.
15. La imino-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo[2,1-c] oxazina-[1,4] se prepara según se describe más adelante, en el ejemplo 2.
20. 3ª.- Se calienta a 90°C durante 1 hora una mezcla de 106 g de (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol y de 530 cm³ de solución acuosa de ácido sulfúrico al 50%. Después de enfriar, se separan los cristales por filtración y se lavan con 800 cm³ de agua:
25. 30.



se obtienen 97,1 g de oxo-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo/2,1-c/7 oxazina/1,4/7, que funde a 138-139°C.

El (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol se prepara según se ha descrito en la patente belga nº 648. 172.

Ejemplo 2

Se calienta a reflujo durante 10 minutos una mezcla de 0,5 g de imino-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo/2,1-c/7 oxazina/1,4/7 y de 2,7 cm³ de sosa 0,5 N. Se enfría, separan los cristales por filtración, se lavan hasta neutralidad con agua y se secan: se obtiene 0,3 g de (hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol, que funde a 170°C.

La imino-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo/2,1-c/7 oxazina-/1,4/7 de partida puede prepararse de la manera siguiente:

1ª.- Se hace pasar una corriente de óxido de etileno por una mezcla de 6,85 g de ciano-2 nitro-5 pirrol y de 68 cm³ de dimetilformamida durante 2 horas. Se mantiene la temperatura de la mezcla hacia los 30°C. Se calienta después a 100°C y se prosigue el paso de óxido de etileno durante 20 minutos. Se calienta finalmente a reflujo durante 2 horas, prosiguiendo el paso del óxido de etileno. Se abandona la mezcla reaccional durante 2 días a temperatura ambiente, y después se concentra hasta sequedad bajo una presión reducida (20 mm de mercurio); se vuelve a tomar el residuo con 30 cm³: se forman cristales, que se separan por filtración y se secan: Se obtienen 8,4 g de un producto que funde hacia los



100°C, que se recristaliza en 50 cm³ de etanol. Se obtienen así 4,6 g de imino-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo[2,1-c] oxazina[1,4], que funde a 146°C.

- 2º.- Se satura con ácido clorhídrico gaseoso una suspensión de 18,1 g de (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol en 181 cm³ de cloroformo, manteniendo la temperatura en las proximidades de 20°C; la operación exige 3 horas. Se abandona la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 2 días y después se separan los cristales obtenidos por filtración y se lavan con 30 cm³ de cloroformo; se obtienen 16 g de un producto que funde hacia los 230°C, que se recristaliza en 35 cm³ de ácido acético: se obtienen finalmente 6,9 g de clorhidrato de imino-1 nitro-6 dihidro-3,4 pirrolo[2,1-c] oxazina[1,4], que funde con descomposición hacia los 230-240°C.
- 5.
- 10.
- 15.

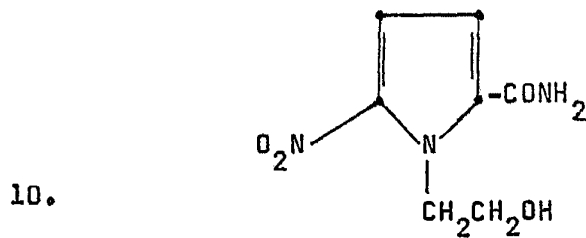
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Francia nº PV. 94.179 de 8 de febrero de 1.967 acciéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL
- 20.
- 25.
- 30.



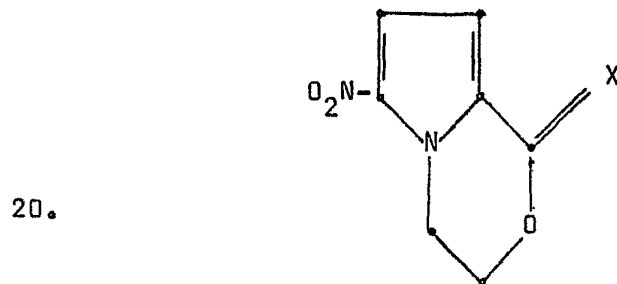
(HIDROXI-2 ETIL)-1 CARBAMOIL-2 NITRO-5 PIRROL"; ca-
racterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento de preparación del
(hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol,
5. de fórmula:



caracterizado porque se efectúa la apertura de una
pirrolooxazina de fórmula general:

15.

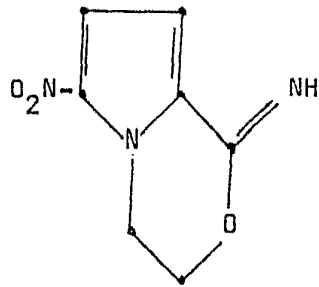


25. en la que X representa un átomo de oxígeno o un
radical imino, ya sea en presencia de amoníaco,
cuando X representa un átomo de oxígeno, ya sea
en presencia de agua, cuando X representa un radi-
cal imino.

30. 2ª.- Procedimiento según la reivindica-
ción 1ª, caracterizado porque el derivado de la
pirrolooxazina, de partida, de fórmula



5.

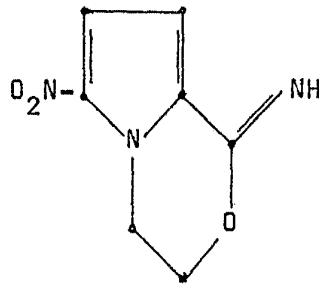


se obtiene por acción de óxido de etileno sobre el ciano-2 nitro-5 pirrol.

10.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el derivado de la pirrolooxazina de partida, de fórmula

15.

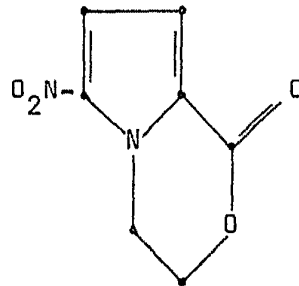


20.

se obtiene por acción de ácido clorhídrico gaseoso sobre el (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol.

25.

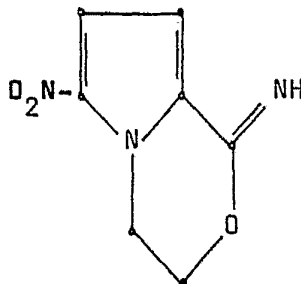
4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el derivado de la pirrolooxazina de partida, de fórmula





se obtiene a partir del derivado de la pirrolooxazi
na de fórmula:

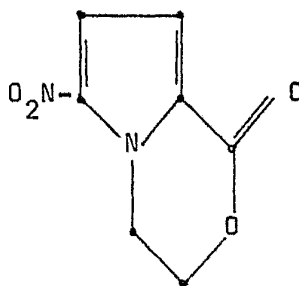
5.



10. por cualquier método que permite la sustitución de un grupo imino por un grupo oxo.

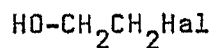
5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado de la pirrolooxazina de partida, de fórmula

15.



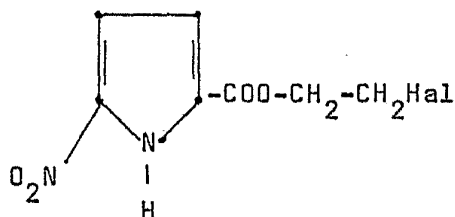
20.

se obtiene por condensación de una halohidrina de glicol, de fórmula



25.

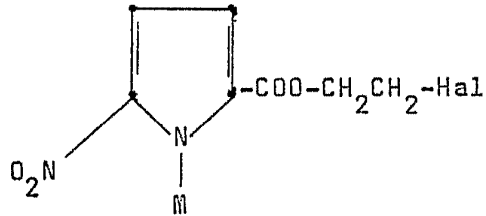
en la que Hal representa un átomo de cloro o de bromo, sobre el ciano-2 nitro-5 pirrol, lo que da el compuesto de fórmula





que se transforma en el derivado sódico o potásico de fórmula

5.

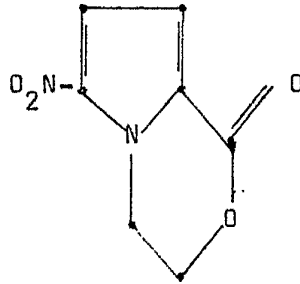


10.

en la que M representa un átomo de sodio o de potasio, y finalmente este derivado alcalino se somete a ciclización, preferentemente por calentamiento en el seno de un disolvente orgánico inerte polar.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el derivado de la pirroloxazina de partida, de fórmula

15.



20.

se obtiene por ciclización del (hidroxi-2 etil)-1 ciano-2 nitro-5 pirrol por calentamiento en el seno de una solución acuosa ácida.

25.

7^a.- Procedimiento de preparación del (hidroxi-2 etil)-1 carbamoil-2 nitro-5 pirrol tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

30.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmador F. Hernández Ruiz