

286 658



286658

# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por <sup>o</sup> METODO DE PREPARA-

CION DE ALQUIL-6-(5-NITRO-2-PURIL)-AS-TRIAZINA-3,5-

DIONAS<sup>o</sup>

a favor de

The Norwich Pharmacal Company

domiciliado en 17 Eaton Avenue, Norwich, New York,

Estados Unidos

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense no. 184.489, del 2 de abril de 1962.

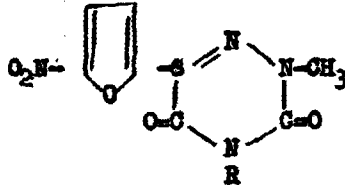
INVENTOR: Homer Albert Burch, de nacionalidad estadounidense.

286658



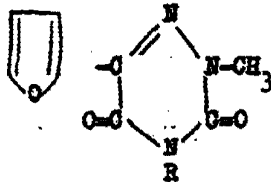
Esta invención se relaciona con compuestos nitrofuranos, particularmente alquil-6-(5-nitro-2-furil)-as-triazina-3,5-dionas y, más específicamente, los derivados 2-metilo y 2,4-dimetilo, representados por la fórmula:

5



10

en la que R representa hidrógeno o metilo; con métodos de preparación de ellos y con los compuestos químicos representados por la fórmula:



15

donde R tiene el significado anterior, útiles para la preparación de dichos derivados.

20

Los compuestos nitrofuranos de esta invención son hostiles en cantidades muy pequeñas a microorganismos tales como el Staphylococcus aureus, Salmonella typhosa, Escherichia coli y Erysipelothrix rhusiopathiae y pueden usarse como constitutivo tóxico activo de composiciones desinfectantes para el control y erradicación de tales microorganismos.

25

Además, estos compuestos nitrofuranos se distinguen por una extraordinaria actividad quimioterapéutica sistémica al administrarse en cantidad muy inferior a la tóxica a animales mortalmente infectados de microorganismos patógenos; por ejemplo, infecciones sistémicas provocadas por el Staphylococcus aureus, Salmonella typhosa y Eimeria tenella, son satisfactoriamente combatidas por ellos. Particularmente

30

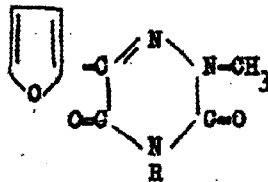
impresionante y sorprendente es el resultado terapéutico obtenido mediante el uso de estos compuestos en el tratamiento de las infecciones



por Staphylococcus aureus. Notable a este respecto es la 2-metil-6-(5-nitro-2-furil)-as-triazina-3,5(4H)-diona, que muestra un ED<sub>50</sub> de 45 mg/kg aproximadamente al administrarse oralmente a ratones mortalmente infectados con el S. aureus y al mismo tiempo evidencia deseables concentraciones de suero inhibitoras para la bacteria.

Los nitrofuranos de esta invención se componen y formulan fácilmente de acuerdo con la práctica aceptada en varias formas tales como tabletas, polvos, elixires, soluciones, suspensiones, cápsulas y similares, usando excipientes y vehículos compatibles para proporcionar composiciones desinfectantes y quimioterapéuticas convenientes y fácilmente suministradas. En la práctica veterinaria, la alimentación y el agua potable son vehículos adecuados y fácilmente asequibles para estos compuestos.

El método de producción de nitrofuranos de esta invención comprende la nitración del correspondiente compuesto furano; por ejemplo, los representados por la fórmula:



en la que R tiene la significación anteriormente indicada. Como nitrantes, pueden usarse los ácidos y mezclas de ácidos y anhídridos de los que se sabe que realizan la nitración del furano con impunidad para el núcleo de éste. Entre ellos figuran mezclas de ácido nítrico fumante o concentrado y anhídrido acético y/o ácido acético y ácido sulfúrico. En el caso de una mezcla nitradora de ácido nítrico concentrado - anhídrido acético, se incorpora como catalizador ventajosamente una pequeña cantidad de un ácido fuerte, tal como el sulfúrico.

El método preferiblemente empleado para obtener los nitrofuranos de esta invención consiste en preparar la apropiada semicarbasona

286658



alquímica del ácido 2-furoil fórmico; la ciclización del resultante compuesto con un agente que conduzca a tal cambio; por ejemplo, hidróxido potásico o ácido clorhídrico concentrado; y la recuperación del deseado compuesto en forma conocida; por ejemplo, por enfriamiento y filtrado.

5 El compuesto furano así producido es nitrado con una mezcla de ácido nítrico y anhídrido acético conteniendo una cantidad catalítica de ácido sulfúrico y se recupera el compuesto nitro de la mezcla de reacción por templado y filtrado.

10 A fin de que esta invención pueda ser fácilmente interpretada y comprendida por los expertos en el arte, se ofrecen los siguientes ejemplos ilustrativos.

Ejemplo I

2-metil-6-(5-nitro-2-furil)-as-triazina-3,5(4H)-diona.

15 A. Preparación de 2-metil-6-(2-furil)-as-triazina-3,5(4H)-diona.

Se carga un matraz de tres cuellos y 5 litros de capacidad, provisto de condensador, agitador y embudo de adición, con 138g (3,0 moléculas-gramo) de metilhidrazina, 1,5 litros de agua y 250 g (3,1 moléculas-gramo) de cianato potásico. Agitando a la temperatura ambiente se añade a gotas ácido clorhídrico acuoso al 80% durante unas 5 horas, hasta que la solución sea ligeramente ácida (pH de 6 aproximadamente). Se deja reposar esta mezcla durante la noche, tras lo cual se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a un pH 2.

25 Se carga un matraz de tres cuellos y 2 litros de capacidad, dotado de condensador y agitador, con 1 litro de la anterior solución conteniendo 2-metilsemicarbasida y 42,0 g (0,31 molécula-gramo) de ácido 2-furoilfórmico. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas, se añade una solución concentrada de hidróxido potásico para ajustar el pH en 11. Se calienta la resultante solución sobre un baño de vapor de agua con agitación durante 1 hora. Después de enfriar

30



La solución, se acidifica mediante adición de ácido clorhídrico con-  
centrado. Se recoge el producto, se lava minuciosamente con agua fría  
y se seca a 60°C. La producción es de 30,5 g (51,5%) con un punto de  
fusión del producto de 228-230°C.

5 Puede reocrystalizarse en metanol para dar plaquitas que fun-  
den a 234,5 - 236°C.

Análisis.- Calculado para  $C_8H_7N_3O_3$ : C, 49,74; H, 3,65; N, 21,76

Observado: C, 49,80, 49,79; H, 3,75, 3,75; N, 21,64, 21,65.

10 B. Preparación de 2-metil-6-(5-nitro-2-furil)-as-triasina-  
3,5(2H,4H)-diona.

Se carga un matras de tres cuellos y 1 litro de capacidad,  
provisto de termómetro, agitador y embudo de adición, con 600 ml de an-  
hídrido acético. Con agitación, y enfriamiento cuando sea necesario,  
se añade a gotas, a 25-30°C, una solución de 20 gotas de ácido sulfú-  
rico concentrado en 44 ml de ácido nítrico concentrado. Esto va se-  
guido de la adición, en pequeñas porciones, de 43,6 g (0,23 molécula-  
gramo) de 6-(2-furil)-2-metil-as-triasina-3,5(4H)-diona a 25-30°C. La  
última adición requiere unos 5 minutos. Se continúa la agitación a  
30°C durante 10 minutos y luego a 45°C durante 5 minutos. Después de  
enfriar a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla de la reacción  
en 3 litros de agua helada y se agita durante unas 2 horas. Se recoge  
el producto de la mezcla enfriada por filtración, se lava minuciosamen-  
te con agua fría y se reocrystaliza a partir de ácido acético glacial.  
Se separa el producto en forma de agujas que funden a 264-266°C, con  
descomposición, en una producción de 28,0 g (52,2%). Una ulterior  
reocrystalización da un punto de fusión de 264-265°C (descomp.)

25 Análisis.- Calculado para  $C_8H_6N_4O_5$ : C, 40,34; H, 2,54; N, 23,53.

Observado: C, 40,39, 40,38; H, 2,68, 2,61; N, 23,61,

23,53, 23,54.



Ejemplo II

2,4-dimetil-6-(5-nitro-2-furil)-as-trissina-3,5-diona.

5 A. Se trata con carbón vegetal una solución de 80,0 g (0,57 molécula-gramo) de ácido 2-furoilfórmico en 400 ml de metanol hirviente, y se filtra. Se añaden al filtrado 62,0 g (0,60 molécula-gramo) de 2,4-dimetilsemicarbasida y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se refluje la solución resultante sobre un baño de vapor de agua durante 45 minutos, en cuyo tiempo cristaliza el producto parcialmente a partir de la solución. Después de enfriar totalmente la mezcla de reacción, se recoge el producto, se lava con agua fría hasta que las aguas de lavado sean incoloras, y se seca al aire. La obtención de producto (p.f. 159-161°C) es de 74,2 g (63%). Puede recrystalizarse en metanol dando un punto de fusión de 157,5-159°C.

15 Análisis.-Calculado para  $C_9H_9N_3O_3$ : C, 52,17; H, 4,38; N, 20,28.

Observado: C, 51,91, 51,96; H, 4,35, 4,39; N, 20,46, 20,48.

20 B. A una solución agitada de 250 ml de anhídrido acético se añade a gotas, a 20-25°C, una solución de 2 ml de ácido sulfúrico concentrado en 58 ml de ácido nítrico concentrado. Se emplea enfriamiento externo. A la resultante solución se añaden, en pequeñas porciones, a 25-30°C, 58,0 g (0,28 m-g) del compuesto de A anterior. Se mantiene la temperatura a 25-30°C durante 15 minutos, después de completada la adición. Por medio de un baño de vapor de agua, se eleva la temperatura a 50°C y se mantiene a este punto durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de la reacción a 10°C, se vierte en 1,5 litros de agua helada. Se recoge el producto y se lava minuciosamente con agua fría. Se obtiene el producto en una cantidad de 57,0 g (81%) después de secarse al aire. La recrystalización a partir de una mezcla de acetonitrilo - etanol da un punto de fusión de 214-214,5°C en una producción de 33 g (46,8%). Repetidas cristalizaciones elevan el punto de fusión a 215-215,5°C.

280658



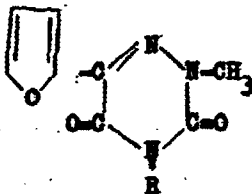
Análisis.- Calculado para  $C_9H_8N_4O_5$ : C, 42,86; H, 3,20; N, 22,22.

Observado: H, 3,34; N, 22,12.

REIVINDICACIONES

EN RESUMEN: La Patente de Invención que se solicita para España, deberá recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

1.- Método de preparación de alquil-6-(5-nitro-2-furil)-as-triazina-3,5-dionas, que comprende la nitración de alquil-6-(2-furil)-as-triazina-3,5-dionas de fórmula,



en la que R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y metilo.

2.- Por último se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita, por "MÉTODO DE PREPARACION DE ALQUIL-6-(5-NITRO-2-FURIL)-AS-TRIAZINA-3,5-DIONAS".

Todo tal y conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de siete páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 de Abril de 1963

ALFONSO UNGRIA

P.F.