

286.659

- 1 -

20 JUN 1962



286659

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un

..... PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO DE PREPA-

RACION DE COMPUESTOS NITROFURANOS"

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. 184.490 del 2 de abril de 1962.

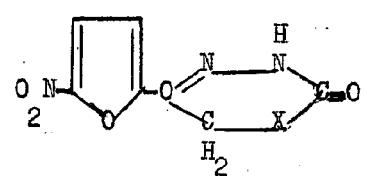
INVENTOR : Homer Albert Burch, de nacionalidad esta-
dounidense.

MJ.-

256859



Esta invención se relaciona con nuevos compuestos nitrofuranos de fórmula:



5

en la que X representa al radical imido o metileno, y con métodos de preparación de los mismos. Estos nitrofuranos son potentes agentes antimicrobianos, inhibiendo, en cantidades muy pequeñas, un amplio espectro de microorganismos cuando se ensayan de acuerdo con la técnica de dilución seriada comúnmente usada para detectar y computar la potencia antibacteriana significativa, según se ilustra en la siguiente tabla:

10

Microorganismo	Concentración mínima inhibidora en mg. %
Escherichia coli	0,2 - 0,3
Salmonella typhosa	0,3 - 0,6
Proteus vulgaris	10 - 20
Streptococcus pyogenes	5 - 10
Staphylococcus aureus	0,6 - 1,3
Erysipelothrix insidiosa	1,3 - 10

15

20

Pueden usarse como agente activo de composiciones desinfectantes.

Estos nitrofuranos no se limitan a una potencia in vitro. Son capaces de combatir infecciones sistémicas al administrarse oralmente a un huésped infectado. Infecciones causadas por agentes patógenos bacterianos y protozoarios, tales como el Staphylococcus aureus, Salmonella typhosa o Eimeria tenella, son eficazmente combatidas por dosificaciones de estos compuestos muy inferiores a las que provocan una respuesta adversa del huésped. Así, la dosis oral suficiente para evitar la muerte en ratones mortalmente infectados con Salmonella typhosa o Staphylococcus aureus oscila entre 52,5 y 105 mg/Kg aproximadamente. En pollos

25

30

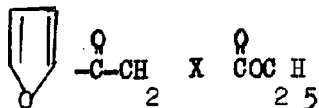


infectados con Eimeria tenella o expuestos a ella, estos compuestos nitrofuranos impiden la mortalidad y morbilidad asociadas a la coccidiosis cecal al ofrecerse en la dieta en una concentración del 0,022 % en peso.

5 Estos nitrofuranos pueden formularse fácilmente con excipientes y coadyuvantes comúnmente empleados para proporcionar formas convenientemente suministrables. Tales formas están representadas por tabletas, elixires, polvos, cápsulas, suspensiones, soluciones y la alimentación y agua potable de animales domésticos.

10 El método de producción de los nitrofuranos de esta invención comprende la nitración del correspondiente compuesto furano. Como nitrantes, pueden usarse ácidos y mezclas de ácidos y anhídridos que no afecten adversamente al núcleo de furano. Entre los nitrantes adecuados en este caso, figuran el ácido nítrico concentrado y una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico.

15 El intermedio furano se prepara convenientemente mediante reacción de un compuesto de fórmula:



20 en la que X representa un radical imido o metileno, con hidrezina o hidrato de hidragina, preferiblemente en presencia de un disolvente, tal como etanol, y bajo la influencia de calor para acelerar la reacción. De esta manera se efectúan la condensación y desalcoholación para producir el deseado intermedio de fórmula:



en la que X tiene el significado anterior.

30 El método ahora preferido para convertir el intermedio furano en su derivado nitro varía respecto a X:

20 JUN



2 86659

a. Cuando X es metileno, la nitración se efectúa fácilmente mediante el uso de ácido mezclado. observando las condiciones y operaciones normalmente practicadas bajo tal nitración; y

b. Cuando X es imido, se lleva a cabo la nitración por medio de ácido nítrico concentrado en presencia de un disolvente inerte tal como cloroformo, observándose el cuidado requerido respecto a tal nitración.

En uno u otro caso, el producto se recupera de la mezcla de nitración por enfriamiento, templado y filtrado.

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

Ejemplo I

4.5-dihidro-6-(5-nitro-2-furil)-piridazin-3(2H)-ona.

A. Beta-(2-furoil)propionato etílico:

En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos y de 3 litros de capacidad, se introduce 1 litro de benceno seco, 238 g (1,68 m-g) de pentóxido de fósforo y 171 g (2,52 m-g) de furano. Se agita la mezcla vigorosamente mientras se añaden lentamente 245 g (1,68 m-g) de succinato hidrógeno etílico durante 20 minutos. Se calienta la mezcla de reacción casi hasta su ebullición por medio de una camisa térmica y se añaden 50 g más (0,74 m-g) de furano. Después de refluir durante 4 horas con vigorosa agitación, se enfría la mezcla y se decanta la capa bencénica de aquélla. Se lava dicha mezcla con benceno en varias porciones pequeñas. Se lava la solución bencénica combinada con 400 ml de solución de hidróxido potásico al 10% en dos porciones. A esto sigue un lavado con 250 ml de agua. Después de secar los extractos sobre sulfato magnésico anhidro durante la noche, se separa el disolvente en vacío sobre un baño de vapor de agua. La producción de material crudo en forma de aceite es de 140 g (81,5%).

B. 4.5-dihidro-6-(2-furil)-piridazin-3(2H)-ona:

283659



Se refluje durante 1 hora una solución de 140 g (0,82 m-g) de A y 150 ml de hidrato de hidrazina al 85% en 1 litro de etanol. Después de separar el disolvente en vacío sobre un baño de vapor de agua, se vierte el residuo en 500 ml de agua y se enfría totalmente. La producción de material crudo en forma de agujas amarillas que funden a 143-145°C., es de 99 g (74%).

C. 4.5-dihidro-6-(5-nitro-2-furil)-piridazin-3(2H)-ona:

A 400 ml de ácido sulfúrico concentrado en un matraz de 3 cuellos y 1 litro de capacidad, enfriados a 5°C., se añaden en pequeñas porciones y con agitación 51,5 g (0,31 m-g) de B. Se enfría la resultante solución a 0°C. por medio de un baño de sal y hielo. Se añade a gotas una solución enfriada de 50 ml de ácido nítrico concentrado en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado, con agitación, a 0-5°C. y durante media hora aproximadamente. Se continúa la agitación a unos 5°C.

durante 15 minutos, después de lo cual se vierte la mezcla de reacción, en una corriente lenta y con agitación, en 3 litros de agua helada. Se recoge el producto crudo por filtración y se lava minuciosamente con agua fría. La recristalización a partir de ácido acético glacial, usando carbón vegetal, proporciona el producto en forma de agujas que funden a 245-246°C, con descomposición, en una producción de 27,6 g (42%) Una segunda recristalización eleva el punto de fusión a 249,5-250°C., con descomposición.

Análisis.- Calculado para $C_8H_7N_3O_4$: C, 45,94; H, 3,37; N, 20,09.

Observado: C, 45,81, 45,79; H, 3,06; N, 20,04, 19,98.

Ejemplo II

4.5-dihidro-6-(5nitro-2-furil)-as-triazin-3(2H)-ona.

A. N-carbetoxiaminometil 2-furil cetona:

Se carga un matraz de tres cuellos y 3 litros de capacidad, provisto de condensador, agitador y embudo de adición, con 108 g (0,65 m-g) de hidrocloreuro de aminometil 2-furil-cetona y 800 ml de agua. A esta



286859

solución se añade a gotas con agitación durante 10 minutos una solución de 106 g (0,65 m-g) de piridina en 200 ml de éter. Esto va seguido de la adición a gotas, durante 1 hora, de 73,6 g (0,65 m-g) de clorofornato de etilo en 200 ml de éter. Después de completarse la adición, se continúa la agitación en frío durante 6 horas. Se pasa la mezcla de reacción a un embudo separador de 2 litros y se separan las capas. Se evita la capa de éter. Se pasa la capa acuosa a un extractor líquido-líquido y se extracta con éter continuamente durante toda la noche. Los extractos etéreos combinados son secados sobre sulfato magnésico y se separa el éter bajo reducida presión sobre un baño de agua templada. Se agita el residuo con 300 ml de ligroína fría (punto de ebullición 70-80°C.) hasta que se produce la cristalización. Se recoge el producto por filtración y se seca al aire. La producción de material crudo, que funde a 63-65°C., es de 88,5g (67,1%). La recristalización puede efectuarse a partir de éter de petróleo.

B. 4,5-dihidro-6-(2-furil)-as-triazin-3(2H)-ona:

Se refluje durante 20 horas una mezcla de 82,6 g (0,42 m-g) de N-carbetoxiaminometilo 2-furil-cetona y 120 ml de hidrato de hidrazina al 85% en 750 ml de agua.

Se añade una solución acuosa al 10% de hidróxido potásico (100 ml) y se continúa el reflujo durante 1 hora. Se enfría la solución en un baño de hielo y sal durante 2 horas para inducir la cristalización del producto. Se recoge éste por filtración, se lava minuciosamente con agua fría y se seca a 60°C. La producción de material crudo en forma de agujas que funden a 167-168, 5°C, es de 41,3 g (59,5%). La recristalización a partir de etanol acuoso diluido proporciona el producto en forma de agujas que funden a 168,5-169,5°C.

C. 4,5-dihidro-6-(5-nitro-2-furil)-as-triazin-3(2H)-ona:

Se carga un matraz de tres cuellos y 500 ml de capacidad, provisto de termómetro y agitador, con 10,0 g (0,06 m-g) de 4,5-dihidro-6-(2-furil)-as-triazin-3(2H)-ona (véase B) y 300 ml de cloroformo.



2 86659

Se calienta la suspensión hasta su ebullición con agitación y se deja enfriar a 50°C. Con agitación, y al tiempo que se mantiene una temperatura aproximada de 45-50°C., se añaden 25 ml de ácido nítrico concentrado en porciones de 1 ml aproximadamente, de manera que se favorezca la fusión durante toda la adición. Después de enfriar la solución homogénea color rojo oscuro a 10°C., se añaden 150 ml de agua fría en una porción. El producto se separa instantáneamente en forma de cristales amarillos. Se recoge el producto crudo por filtración y se lava minuciosamente con agua fría en porciones. El producto crudo, al secarse al aire, pesa 9,0 g (70%) y se descompone a 205-210°C.

La recrystalización a partir de ácido acético acuoso al 40%, usando carbón vegetal, proporciona una recuperación del 40% de producto en forma de agujas que funden a 253-254°C. con descomposición. Una segunda recrystalización dá un punto de fusión de 249-250°C. con descomposición.

Ulteriores recrystalizaciones dan un punto de fusión de 244-245,5°C. con descomposición.

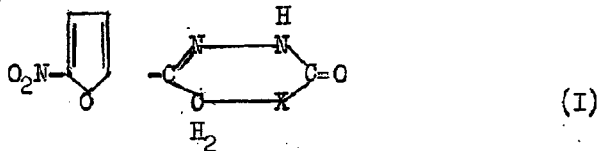
Análisis.- Calculado para $C_7H_6N_4O_4$: C, 40,00; H, 2,88; N, 26,66.

Observado: C, 40,25; 40,15; H, 2,94, 2,89; N, 26,84, 26,74.

REIVINDICACIONES

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

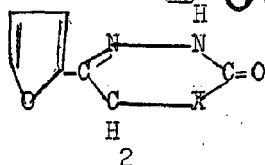
1. Método de preparación de compuestos nitrofuranos de fórmula:



en la que X representa un radical seleccionado del grupo consistente en metileno e imido, que comprende las operaciones de formación de compuestos de fórmulas:



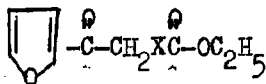
286659



(II)

5

en la que X tiene el significado antes indicado, mediante tratamiento de compuestos de fórmula:



(III)

10

en la que X tiene la significación anteriormente indicada, con un miembro del grupo consistente en hidrazina e hidrato de hidrazina en un medio inerte y bajo la influencia de calor; y la sujeción de los compuestos de fórmula (II) a la acción de un nitrato seleccionado del grupo consistente en ácido nítrico y una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico.

15

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita, por: METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS NITROFURANOS".

Todo conforme queda descrito en la presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 1 de Abril de 1963
ALFONSO UNGRIA

R.P.

25

30