

286.802

- 1 -

20



286802

# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

..... PATENTE DE INVENCION .....

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

RACION DE COMPUESTOS DE 1-ACIL-1- $\sqrt{2}$ -(AZACICLIL) ETIL/

-2-(5-NITROFURFURILIDENO) HIDRAZINAS."

.....  
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. 185.243 del 5 de Abril de 1.962.

INVENTORES: Frank Frederick Ebetino y Gabriel Gever  
ambos de nacionalidad estadounidense.

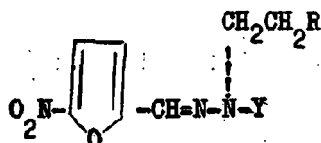
286802

- 2 -

20



Esta invención se relaciona con nuevos compuestos químicos. Más particularmente, se relaciona con una serie de 1-acil-1- $\sqrt{2}$ -(azaciclil)etil-2-(5-nitrofurfurilideno) hidrazinas, representadas por la fórmula:



10 en la que R representa un heterociclo seleccionado del grupo consistente en 2-piridilo; 4-piridilo; 4-morfolinilo; 1-piperidilo y 4-(2-hidroxietil) piperazinilo; y la Y representa un grupo acilo seleccionado entre acetilo y carbamilo; sus sales farmacéuticamente aceptables; métodos de preparación de los mismos y de intermedios útiles en su preparación.

15 Estos compuestos son parasiticidas y resultan útiles para combatir bacterias, helmintos y protozoos. Su potencia paramitocida no se limita a demostraciones in vitro, pues son sistémicamente efectivos para combatir infecciones causadas por una amplia variedad de patógenos tales como el Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Erysipelothrix rhusiopathiae, Eimeria tenella, Trichomonas foetus, Syphacia obvelata y Ascaridia galli, en dosis bien toleradas y adaptadas a los regímenes comúnmente empleados.

25 Estos nuevos compuestos pueden producirse de una serie de maneras. La forma de producción de un miembro determinado está condicionada a la facilidad de obtención de los reactivos requeridos y a una consideración de su reactividad para asegurar una obtención óptima del producto final. Los siguientes esquemas ilustran vías que pueden seguirse para obtener estos compuestos:

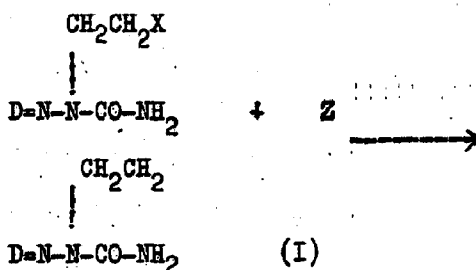
30 1. Por cianación de la apropiada hidrazina azacicliletífica en un medio acuoso y la ulterior adición de 5-nitro-2-furaldehído o derivado funcional del mismo capaz de producirlo bajo las condiciones





Se enfría la mezcla de reacción y se recupera el producto de manera convencional. El producto obtenido puede convertirse en una sal por tratamiento con un ácido; por ejemplo, añadiendo ácido clorhídrico concentrado a una solución del mismo en isopropanol. Los compuestos particularmente útiles en este esquema son el 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-piridil) ó (4-piridil)etil hidrazona.

3. Por reacción de una semicarbazona alquilideno 2-haloetflica con el heterociclo apropiado de acuerdo con la ecuación:



en la que D es un grupo alquilideno tal como bencilideno o isopropilideno; X es un átomo halógeno, preferiblemente cloro; y Z es un heterociclo tal como morfolina, piperidilo o piperazinilo; y subsiguiente agrupamiento de (I) y 5-nitro-2-furaldehído o un derivado reactivo del mismo hidrolizable a él en presencia de un ácido, preferiblemente bajo la influencia de calor en un medio de reacción inerte.

De acuerdo con este esquema, la semicarbazona, por ejemplo 2-(2-cloroetil)semicarbazona de benzaldehído, convenientemente producida por calentamiento de hidrocioruro de 3-bencilidencamino-2-iminocoxolidina en un disolvente hidrocarburo tal como xileno, se trata con Z en un disolvente tal como benceno a elevada temperatura hasta que se considere completada la reacción. Se filtra la mezcla de reacción y se recupera el producto deseado del filtrado en forma convencional. Se convierte al derivado nitrofurfurilideno como queda dicho.

Estos compuestos se formulan fácilmente de acuerdo con la práctica farmacéutica para su administración en forma de cápsulas, sus-

286802 - 5 -



pensiones, tabletas, comprimidos y similares, usando excipientes y -  
coadyuvantes bien conocidos en el arte, con los que no exista incompatibilidad alguna. En su aplicación a aves, pueden combinarse también en su alimentación para una conveniente administración.

5

Los miembros de esta serie varían algo entre sí en cuanto a su actividad sistémica. El miembro que ahora se prefiere y cuya actividad ejemplifica la amplia variedad de patógenos susceptibles, es el hidrócloruro de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)etil<sup>17</sup> semicarbazona: administrado oralmente en una sola dosis de 210 mg/kg a ratones media hora después de una inoculación mortal de Staphylococcus aureus, - se asegura una protección del 100%; administrado oralmente en una sola dosis de 120 mg/kg a ratones seis horas después de una infección mortal con Erysipelothrix rhusiopathiae, se obtiene una protección del 60%, administrado oralmente en una dosis de 300 mg/kg dos veces al día durante cuatro días a ratones infectados de Syphacia obvelata, se favorece la reducción y eliminación de la infección de este oxiuro; y administrado en su alimento a un nivel del 0,011% en peso a pollos infectados con Eimeria tenella, se evitan la morbilidad y mortalidad debidas a la coccidiosis oecal.

10

15

20

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

Hidrocloreuro de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(2-piridil)etil<sup>17</sup> semicarbazona.

25

Se ajusta una solución de 25 g de 2-(2-piridil)etilhidrazina 200 cm<sup>3</sup> de agua a un pH de 7 con unos 9 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se añaden 13 g de cianato potásico. Se mantiene la solución aproximadamente a 15-20°C mientras se añaden a gotas 34 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (pH3). Se añade una solución de 25 g de - -

30

286802

- 6 -



5-nitro-2-furaldehído de 100 cm<sup>3</sup> de etanol, a gotas y con agitación.- Al cabo de poco tiempo, aparece un precipitado. Se filtra la mezcla - para producir 46 g de hidrocioruro de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(2-pi-  
ridil)etil] semicarbazona. Del filtrado se obtienen 7,3 g de la base  
libre alcalinizándola con hidróxido amónico.

El producto puede recristalizarse a partir de agua.

Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
Calc.	45,95	4,16	20,62	10,45
observado	46,30	4,06	20,60	10,44

#### Ejemplo II

Hidrocioruro de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -4-piridil)etil] semicarba-  
zona.

A una solución de 57,4 g de 2-(4-piridil)etilhidrazina en 1000  
cm<sup>3</sup> de agua se añaden 17 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (pH7).-  
Se agregan 40 g de cianato potásico y lentamente 80 cm<sup>3</sup> de ácido clor-  
hídrico concentrado, con vigorosa agitación (la temperatura se mantie-  
ne a 15-20°C) hasta que el pH es de 2,6. Luego se añade una solución -  
de 75 g de 5-nitro-2-furaldehído en 150 cm<sup>3</sup> de isopropanol, a gotas y  
con agitación. La resultante solución es clarificada y el filtrado ex-  
tractado con 3 porciones de 250 cm<sup>3</sup> de éter. Se alcaliniza la capa -  
acuosa con hidróxido amónico (se añade agua suficiente para formar un  
volumen total de 3000 cm<sup>3</sup>) y se filtra la mezcla. El filtrado es lava-  
do con isopropanol y éter y recristalizado a partir de 600 cm<sup>3</sup> de di-  
metilformamida para producir 67,5 g (53%) de 5-nitro-2-furaldehído -  
2- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil]semicarbazona, p.f. 234-5°C.

Se suspende el producto en 100 cm<sup>3</sup> de isopropanol, se aña-  
den 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se caliente la suspen-  
sión hasta su ebullición. Se añade agua (300 cm<sup>3</sup>), se clarifica la so-  
lución caliente y se enfría el filtrado para producir 66,5 g, p.f. -



1963

- 7 -

286802

240-245°C.

La sal puede convertirse en la base añadiendo hidróxido amónico a su solución acuosa.

Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calc.	45,95	4,16	20,62	10,45
Observado	46,25	4,11	20,63	10,37

Ejemplo III

Hidrocloruro de 1-acetil-1-[2-(2-piridiletíl)-2-(5-nitrofurfurilideno)]hidrazina.

A. Hidrocloruro de 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-piridil)etilhidrazona.

Se disuelven 27,4 g (0,2 m-g) de 2-(2-piridil)etilhidrazina en 100 ml de etanol al 60%, se acidifica a un pH 6 con ClH concentrado y luego se vierte en una solución de 32,2 g (0,235 m-g) de 5-nitro-2-furaldehído (85%) en 100 ml de etanol al 60%. Se agita la mezcla durante 10 minutos y luego se enfría en el refrigerador. Se filtra el sólido rojo y se enjuaga con etanol. La producción es de 48 g (81%), con p.f. de 144-6°C. Concentrando el filtrado se obtiene una segunda producción, haciendo un total del 95%.

El producto puede recristalizarse de una mezcla de 200 ml. de isopropanol y 175 ml de etanol para dar 25,5 g, con p.f. de 148,5-151°C.

Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calc.	48,55	4,42	11,95
Observado	48,28	4,18	11,88

B. Se añaden 47 g (0,18 m-g) de A anterior a 140 ml de anhídrido acético y se calienta la mezcla al punto de ebullición durante 3 minutos para disolver por completo el sólido. El sólido amarillo que

286802

- 8 -



JUN. 1963

precipita al enfriar en el refrigerador es filtrado y mezclado en agua (con adición de  $\text{NH}_4\text{OH}$  para dar un pH de 9). Después de filtrar y secar el sólido pesa 51 g (93,5%), con p.f. de 135-6°C. La base libre puede disolverse en 1 litro de isopropanol caliente y tratarse mientras está caliente con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado para precipitar la sal, hidrocioruro de 1-acetil-1- $\sqrt{2}$ -(2-piridil)etil-2-(5-nitrofurilideno)hidrazina.

## Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calc.	49,64	4,46	10,46
Observado	49,85	4,31	10,17

Ejemplo IV

Hidrocioruro de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)etil/semicarbazona.

A. Hidrocioruro de 3-bencilidenoamino-2-iminooxazolidina.

Se tratan gradualmente 175 g (0,84 m-g) de benzaldehído 2-(2-hidroxi)etil)semicarbazona en 560 ml de benceno con 236 ml (396 g) (3,3 m-g) de cloruro de tionilo en 400 ml de benceno. Después de que la reacción exotérmica ha cedido, se calienta la mezcla con agitación a 60-65°C durante 3-1/2 horas. Después de enfriarse, el sólido es filtrado, lavado con benceno y secado a 60°C. La producción es de 183 g (97%), con p.f. de 160-5°C.

B. Benzaldehído 2-(2-cloroetil)semicarbazona:

Se calientan 175 g (0,775 m-g) de la iminooxazolidina suspendidos en 1 litro de xileno seco al reflujo, con agitación, durante 20 minutos, se enfría a 70°C y se filtra de una pequeña cantidad de sólido color pardo. Al enfriarse más, el filtrado deposita un sólido alquitranoso claro que se separa por filtración y se seca a 60°C. La producción es de 140 g (80%), con p.f. de 125-127°C.

C. Benzaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)etil/semicarbazona.

286802

- 9 -



1963

5 Se tratan 50 g (0,221 m-g) del compuesto cloroetílico en -  
150 ml de benceno (redestilado) con 38,6 g (0,442 m-g) de morfolina y  
se calientan al reflujo sobre el baño de vapor de agua. A la tempera-  
tura de reflujo, se disuelve prácticamente todo el material inicial y  
luego se separa hidrocioruro de morfolina. Se refluje la mezcla duran-  
te 35 minutos, se filtra en caliente del hidrocioruro, 25 g (91,7%),  
con p.f. de 172-5°C, y se enfría el filtrado para dar el producto só-  
lido blanco, benzaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)etil] semicarbazona, cu-  
ya producción es de 40,5 g (66,4%), con p.f. de 135-140°C.

10 D. Se añaden 40 g (0,145 m-g) del compuesto morfolinico de  
C a una mezcla de 100 ml de agua y 35 ml de ácido clorhídrico concen-  
trado y luego se destila con vapor de agua para separar el benzaldehí-  
do. Se añaden 20,4 g (0,145 m-g) de 5-nitro-2-furaldehído en 50 ml de  
15 etanol a la solución caliente y se calienta algunos minutos. Se deja -  
enfriar la mezcla durante la noche, se filtra en una pequeña cantidad  
de sólido blanco, se extracta con éter y luego se trata con solución -  
de hidróxido amónico para precipitar un sólido naranja, 30,6 g (68%),  
con p.f. de 185-195°C. El sólido crudo fué recristalizado de 500 ml de  
20 acetonitrilo + carbón vegetal formándose agujas amarillas de 5-nitro-2-  
furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)etil] semicarbazona. Al enfriarse el -  
filtrado en el refrigerador, dio una segunda producción que tenía un -  
p.f. inferior. La recristalización de la segunda producción a partir -  
de acetonitrilo da una producción total de base libre pura de 22 g -  
(50%), con p.f. de 205-6°C. La base libre fué disuelta en una mezcla -  
25 caliente de 800 ml de isopropanol y 200 ml de nitrometano y se trató -  
mientras aún estaba caliente con 10 ml de ClH concentrado para precipi-  
tar el hidrocioruro de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(4-morfolinil)etil]  
semicarbazona. La producción es de 25 g (30%), con p.f. de 250-1°C.

30 En lugar de 5-nitro-2-furaldehído, pueden emplearse adecuados  
derivados reactivos del mismo, como la 5-nitro-2-furaldoxima y el dia-

286802

- 10 -



1963

acetato de 5-nitro-2-furaldehído.

Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calc.	41,44	5,21	10,20
Observado	41,25	5,13	10,16

Ejemplo V

5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(1-piperidil)etil/semicarbazona.

A. Se calientan al reflujo durante 15 minutos 70 g (0,31 m-g) de benzaldehído 2-(2-cloroetil) semicarbazona (véase Ejemplo IV, B) y 32,5 g (0,62 m-g) de piperidina en 210 ml de benceno seco. Se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y se filtra la piperidina. ClH (39,5 g, 103%). Se concentra el filtrado al vacío (30-60°C) aproximadamente a 1/2 volumen y se enfría para dar un sólido que se agita con éter. La producción es de 27,85 g (32,8%), p.f. 120-130°C.

B. Se destilan con vapor de agua 25 g (0,091 m-g) del compuesto benzal en 100 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  al 10% para separar el benzaldehído y luego se tratan mientras aún están calientes con 12,9 g (0,091 m-g) de diacetato de 5-nitro-2-furaldehído en 25 ml de etanol. Después de enfriar y extractar cuatro veces con éter, se trata la solución roja con un exceso de solución de hidróxido amónico para causar la separación de una goma naranja que cristaliza lentamente al enfriarse y frotarse. La producción de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(1-piperidil)etil/semicarbazona es de 25 g (90%), con p.f. de 110-135°C. Este sólido es recristalizado a partir de 100 ml de butanol y carbón vegetal para dar la base amarilla, 18 g, con p.f. 152-163°C. Luego se disuelve la base en 250 ml de butanol templado y mientras está aún templado se trata con 6 ml de ClH concentrado. El hidrocloreuro de 5-nitro-2-furaldehído 2- $\sqrt{2}$ -(1-piperidil)etil/semicarbazona es filtrado, enjuagado con alcohol y secado a 110°C. La producción es de 10,6 g (62,5%), con p.f. de 250°C aproximadamente.

286802

- 11 -



Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calc.	45,20	5,83	10,26
Observado	45,52	5,75	10,26

Ejemplo VI

Dihidrocloruro hidrato de 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etil)semicarbazona.

Se calientan al reflujo con ocasional agitación, durante 35 minutos, 68 g (0,3 m-g) de benzaldehído 2-(2-cloroetil)semicarbazona (véase Ejemplo IV, B) y 38,3 g (0,45 m-g) de N-hidroxietilpiperazina (96,8%) en 200 ml de benceno seco. La capa superior de benceno caliente es decantada del aceite viscoso y enfriada para dar un sólido blanco. La producción es de 39,1 g (40%), con p.f. de 137-140°C. Este sólido se añade a 100 ml. de ClH al 10%, se temple durante algunos minutos sobre el baño de vapor de agua, se filtra de un sólido blanco insoluble (1,9 g) y se trata el filtrado con 27,6 g (0,1135 m-g) de diacetato de 5-nitro-2-furaldehído. Se calienta la mezcla sobre el baño de vapor de agua hasta que todo el diacetato de 5-nitro-2-furaldehído entre en solución y luego se extracta la solución enfriada con éter y se evapora hasta su secamiento al vacío sobre el baño de vapor de agua. Se tritura el sólido con isopropanol para dar 44 g (87%), con p.f. de 205-210°C con descomposición. Después de su recristalización a partir de 1320 ml de isopropanol y 250 ml de H<sub>2</sub>O, se obtienen 28,8 g, con p.f. de 208-210°C, con descomposición, de sólido amarillo, dihidrocloruro hidrato de 2-(2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etil)semicarbazona.

Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calc.	37,75	5,88	15,92
Observado	37,89	5,53	15,89

Ejemplo VII



286802

Hidrocioruro hidrato de 1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)-1- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)-etil/ hidrazina.

A. Hidrocioruro de 5-nitro-2-furaldehído 2-(4-piridil)etil-hidrazona.

5 Se disuelven 13,7 g (0,1 m-g) de 2-(4-piridil)etilhidrazina en 50 ml de etanol al 50%, se ponen a un pH 6 con ClH concentrado y luego se añaden de una vez a una solución de 16,6 g (0,1175 m-g) de 5-nitro-2-furaldehído (85%) en 35 ml de etanol y 25 ml de agua. Se separa un sólido rojo después de varios minutos de agitación. Se deja re-  
 10 posar la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfría en el refrigerador. Se filtra el sólido, dando 27,85 g (94%), con p.f. de 178-180°C, con descomposición. Se recristaliza el sólido a par-  
 15 tir de una mezcla de 300 ml de etanol y 15 ml de agua. La producción de hidrocioruro hidrato de 1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)-1- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil/ hidrazina es de 23,4 g, con p.f. de 181-2°C, con descomposición.

La sal puede convertirse en la base por basificación de su solución acuosa.

20 B. Se tratan 44,1 g (0,17 m-g) de base libre de A con 132 ml de anhídrido acético (destilado) y se calientan con agitación a 110°C.- Se disuelve todo el sólido y al enfriarse se forma un precipitado amarillo que es filtrado y luego lavado con agua (basificada con NH<sub>4</sub>OH).- La producción es de 33,6 g (65%), con p.f. de 173-6°C. El sólido fué -  
 25 disuelto en 1250 ml de etanol caliente con carbón vegetal, enfriado a 50°C y tratado con 12 ml de ClH concentrado. La producción es de 32,15 g (p.f. 205-9°C) de hidrocioruro hidrato de 1-acetil-1-(5-nitrofurfurilideno)-1- $\sqrt{2}$ -(4-piridil)etil/hidrazina.

Análisis:

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calc.	47,15	4,80	9,94
Observado	47,36	4,84	9,80

286802

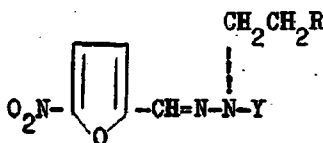


286802

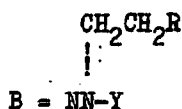
REIVINDICACIONES

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

1.- Proceso de preparación de compuestos de 1-acil-1- $\sqrt{2}$ -(azaciclil)etil-2-(5-nitrofurfurilideno) hidrazinas representados por la fórmula general:



en la que R representa un miembro del grupo consistente en 2-piridilo, 4-piridilo, 4-morfolinilo, 1-piperidilo y 4-(2-hidroxi)etil)piperazini-  
lo e Y representa un miembro del grupo consistente en acetilo y carba-  
milo; que comprende la condensación de un derivado azo representado -  
por la fórmula:



en la que R e Y tienen los respectivos significados antes indicados, y  
B es seleccionado del grupo consistente en H<sub>2</sub>, bencilideno e isopropi-  
lidenio; con 5-nitro-2-furaldehído o un derivado funcional del mismo hi-  
drolizable a él.

2.- Proceso según la reivindicación 1, en el que el derivado  
azo es preparado mediante tratamiento de una hidrazina azacicliletli-  
ca en un medio acuoso con un agente cianador, seleccionado del grupo -  
consistente en cianato sódico y potásico, en presencia de un ácido mi-  
neral.

3.- Proceso según la reivindicación 1, en el que el derivado  
azo es preparado mediante calentamiento de una alquilideno azaciclile-  
til hidrazina con un agente acetilador.

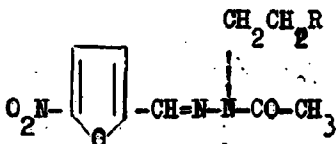
4.- Proceso según la reivindicación 1, en el que el derivado  
azo se prepara uniendo una alquilideno 2-haloetil semicarbazona y un -



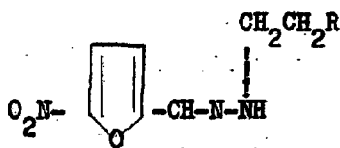
286802

N-heterociclo en un disolvente hidrocarburo bajo la influencia de calor.

5.- Proceso de preparación de los compuestos representados por la siguiente fórmula general:



en la que R representa un miembro del grupo consistente en 2-piridilo, 4-piridilo, 4-morfolinilo, 1-piperidilo y 4-(2-hidroxietil) piperazini lo que comprende el calentamiento de una 5-nitrofurfurilideno azaciclil etil hidrazina representada por la fórmula:



en la que R tiene el mismo significado que anteriormente se indica, en presencia de un agente acetilador.

6.- Por último se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención, por "PROCESO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE 1-ACIL-1-[2-(AZACICLIL)ETIL]-2-(5-NITROFURFURILIDENO) HIDRAZINAS".

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

Madrid, 5 de Abril de 1.963

ALFONSO UNGRIA

P.P.