

CASE 1621 B⁺



296164

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS HIDRAZONAS DE
5-NITRO-FURFUROL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.,
domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

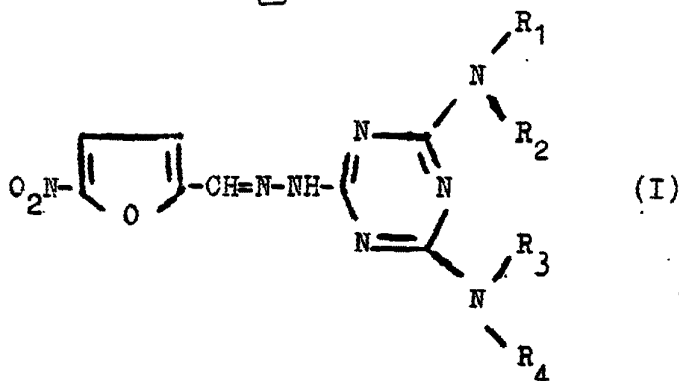
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de nuevas hidrazonas de 5-nitro-furfurol, dota-
das de valiosas propiedades farmacológicas, y en particular
antimicrobianas.

5. Se ha descubierto que las 5-nitro-furfurol-N'-
-triazinil-hidrazonas de la fórmula general I



296164



donde

5. R_1 y R_3 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o radicales alkilo, alkenilo, hidroxialkilo, alcoxialkilo, cicloalkilo, arilo o aralkilo, pudiendo los radicales arilo o aralkilo estar substituidos eventualmente por átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, alkilo inferior y/o alcoxi inferior, y

10. R_2 y R_4 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o grupos alkilo inferior o hidroxialkilo inferior,

pudiendo R_1 y R_2 , o respectivamente R_3 y R_4 , siempre que signifiquen radicales alkilo, estar unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno,

15. y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, manifiestan destacados efectos antimicrobianos, en particular contra las bacterias como, por ejemplo, los estafilococos, los estreptococos y las bacterias tuberculosas, lo mismo que contra los protozoos, como por ejemplo, el *Trichomonas foetus*, y también actividad fungistática, antihelmíntica y coccidiostática. Por



296164

ejempló, ya en concentración de 1 ppm y menos, inhiben el desarrollo de diversas razas tuberculósicas, entre ellas también ciertas razas resistentes a los medicamentos, en suero/agar de Youman 4Am. Rev. Tbc. 55, 530 (1947), los compuestos siguientes:

5.

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-etilamino-6'-dietilamino-1',3'-5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-isopropilamino-6'-dietilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

10.

la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-etilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-isopropilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

15.

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-isopropilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-etilamino-6'-isopropilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-alilamino-6'-isopropilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

20.

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-secubutilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona,

sulfato 5-nitro-furfurol-N'-[4'-etilamino-5'-(gamma-metoxipropilamino)-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, y

25.

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-isopropilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona.

296164



El desarrollo del *Trichomonas foetus* en medio para *Trichomonas* según G. Johnson y S.E. Trussel, Proc. Soc. Expo. Biol. Med. 54, 245 (1943) se inhiben por ejemplo, por medio de la

5. 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-isopropilamino-1',3',5'-
-triazinil-(2')]-hidrazona, y la

5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-tercibutilamino-1',3',5'-
-triazinil-(2')]-hidrazona,

en concentración de 10 ppm.

10. En los compuestos de la fórmula general I, R_1 y R_3 significan, además de hidrógeno, por ejemplo radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, n-octilo, 1-metil-heptilo, alilo, crotilo, metalilo, beta-hidroxi-etilo, beta-hidroxipropilo, gamma-hidroxipropilo, beta-metoxi-etilo, beta-etoxi-etilo, beta-n-butoxi-etilo, gamma-metoxipropilo, gamma isopropoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, clorofenilo, diclorofenilo, bromofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, isopropoxifenilo, bencilo, clorobencilo, p-isopropil-bencilo, 3,4-dimetoxibencilo o beta-feniletilo. Además R_1 y R_2 y/o R_3 y R_4 pueden significar respectivamente, junto con el átomo de nitrógeno vecino, por ejemplo radicales 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametiliminino o morfolino. R_2 y R_4 significan, además de hidrógeno, por ejemplo el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario o asimismo el radical beta-hidroxietilo o el radical beta- o gamma-

15.

20.

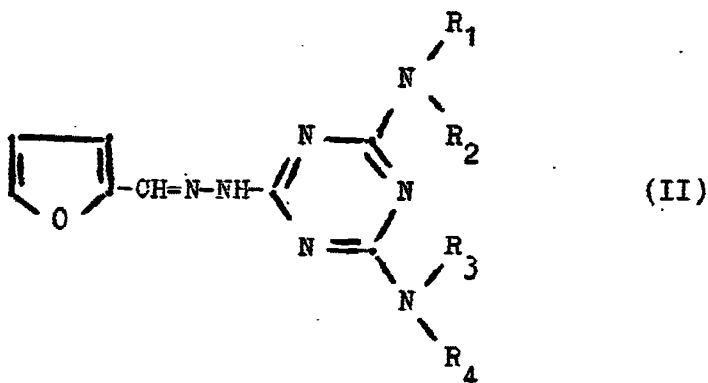
25.



296164

hidroxipropilo.

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, se nitran compuestos de la fórmula general II



5. donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes.
- por tratamiento con una mezcla de ácido nítrico concentrado, ácido acético y anhídrido acético. De preferencia, la reacción se lleva a cabo en ausencia de agua, por ejemplo mediante adición lenta de una mezcla de ácido nítrico concentrado, ácido acético y anhídrido acético a una suspensión o solución de un
10. compuesto de la fórmula general II en mezcla de ácido acético y anhídrido acético, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional a unos 10°.

15. Si se desea, los compuestos de la fórmula general I obtenidos se transforman en sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

En concepto de tales ácidos inorgánicos u orgáni-



296164

cos son aptos, por ejemplo: el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido estandisulfónico, el ácido tricloroacético, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico y el ácido mandélico.

Las nuevas hidrazonas de la fórmula general I pueden emplearse en la medicina humana y veterinaria, tanto para uso interno como externo, conforme a sus propiedades antimicrobianas y demás propiedades biológicas, en particular como materias activas únicas o adicionales de agentes antibacterianos, antimicóticos, antihelmínticos y coccidiostáticos, en forma concentrada o lista para el uso. Además se las puede añadir en calidad de materias protectoras al material orgánico atacado por bacterias u hongos.

El ejemplo que sigue explica la preparación de los nuevos compuestos de este invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO

Se agita a 10° una solución de 8,3 g de furfurolo-
-N'-[4',6'-bis-(dimetilamino)-1',3',5'-triazinil-(2')] -hi-
drazona en 105 cc de ácido acético glacial y 27 cc de anhídri-
do acético. En un período de 15 minutos se le añaden a gotas 4,1
g de ácido nítrico concentrado en 11 cc de anhídrido acético y
42 cc de ácido acético glacial. Se agita la mezcla reaccional
a 10-15° durante una hora y luego se la vierte sobre 250 cc
de agua helada y se neutraliza con bicarbonato sódico sólido.
Se separa por filtración el producto bruto segregado, de color
amarillo, y se la lava con agua. Después de recristalización a



296164

partir de etanol, la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(dimetil-amino)-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona así obtenida funde a 201-203°.

5. La furfurol-N'-[4',6'-bis-(dimetilamino)-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona puede obtenerse de la manera siguiente:

A una solución de 19,7 g de 2-hidrazino-4,6-bis-(dimetilamino)-1,3,5-triazina en 263 cc de etanol hirviente se añade una solución de 9,6 g de furfurol en 26 cc de etanol. Se agita bien la mezcla reaccional y se la deja en reposo en baño de agua hirviente durante una hora. El producto reaccional que se precipita, prácticamente incoloro, es separado de la solución después del enfriamiento y lavado con etanol. Después de recristalización a partir de metanol, la furfurol-N'-[4',6'-bis-(dimetilamino)-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona así obtenida funde a 210-211°.

De manera análoga se obtienen:

20. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-etilamino-6'-dietilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 185-187°;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-dietilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 220-221°, con descomposición;

25. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-(2'-hidroxi-etilamino)-6'-propilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 152-154°;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-dietilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 255° (con descomposición);

296164



- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-isopropilamino-1',
,3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 237-239^o
(con descomposición);
5. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-etilamino-1',3',
5'-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 234-237^o (con
descomposición);
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-tercibutilamino-
-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 219-
-222^o (con descomposición);
10. la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(isopropilamino)-1',3',
5'-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 220-222^o;
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-dimetilamino-
-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 250-
-252^o (con descomposición);
15. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-etilamino-6'-isopropilamino-
-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 199-
-201^o;
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-n-butilamino-
-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 168-170^o;
20. la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(tercibutilamino)-1',3',5'-
-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 269-271^o (con
descomposición);
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(alilamino)-1',3',5'-
-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 189-190^o (con
descomposición);
25. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-anilino-1',3',5'-
-triazinil-(2')]-hidrazona;



296164

- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-anilino-1',3',5'-
-triazinil-(2')]7-hidrazona de punto de fusión 236° (con des-
composición);
5. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-isopropilamino-6'-anilino-
-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(p-cloroanilino)-1'-
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(o-cloroanilino)-1'-
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;
10. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(3"-trifluorometil-
-anilino)-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fu-
sión 246° (con descomposición);
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(p-trifluorometilani-
lino)-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;
15. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(o-tolilamino)-1',
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(p-tolilamino)-1',
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;
20. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(o-metoxianilino)-
-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 268-
-269° (con descomposición);
- la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(p-metoxianilino)-
-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;
25. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(p-etoxianilino)-1',
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;



296164

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-ciclohexilamino-1',
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6-ciclopentilamino-1',
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 218°C;

5. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-ciclopentilami-
no-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 136°
(con descomposición);

la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(ciclohexilamino)-1',
3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 218-220°
(con descomposición);

10. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-alilamino-1',3',5'-
-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 225° (con des-
composición);

15. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-metilamino-1',3',5'-
-triazinil-(2')]7-hidrazona;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(2"-hidroxietilamino)-
-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(2"-hidroxietilamino)-
1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona;

20. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(1"-pirrolidina)-
-1',3',5'-triazinil-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 282°
(con descomposición);

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-piperidino-1',3',5'-triazinil-
-(2')]7-hidrazona, de punto de fusión 270° (con descomposición);



296164

la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(piperidino)-1',3',5'-
-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 218^o (con des-
composición);

5. la 5-nitro-furfurol-N'-[4',6'-bis-(2"-hidroxipropilamino)-
-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-bencilamino-1',3',5'-
-triazinil-(2')]-hidrazona, de punto de fusión 215^o;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-amino-6'-(p-clorobencilamino)-
-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona;

10. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-(2"-metoxietilamino)-6'-iso-
propilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona;

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-(3"-metoxipropilamino)-6'-
-isopropilamino-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona;

15. la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-(secubutilamino)-6'-isopropil-
amino-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona, y

la 5-nitro-furfurol-N'-[4'-metilamino-6'-isopropilami-
no-1',3',5'-triazinil-(2')]-hidrazona.



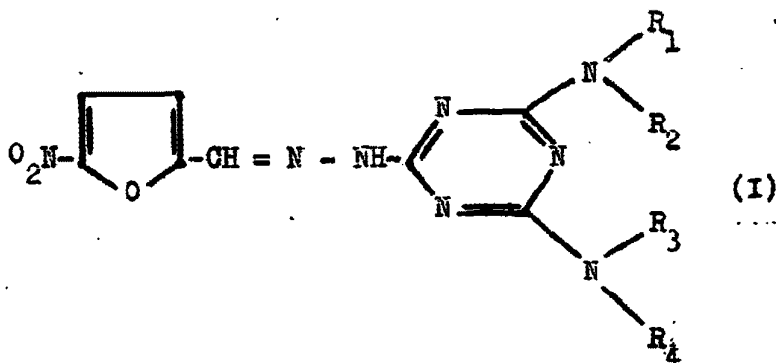
296164

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de nuevas hidrazonas de 5-nitro-furfuro1, de la fórmula general I

10.



15.

donde

20.

R_1 y R_3 , independientemente uno de otro, significan hidrógeno o radicales alquilo, alquenoilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, pudiendo los radicales arilo o aralquilo, eventualmente, estar sustituidos por átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, alquilo inferior y/o alcoxi inferior, mientras que

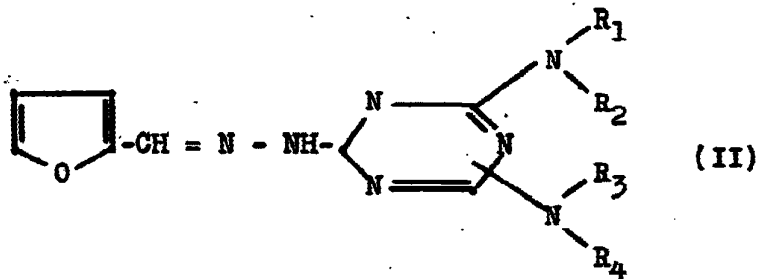
25.



290164

5. R_2 y R_4 , independientemente uno de otro, significan hidrógeno o grupos alquilo inferior o hidroxialquilo inferior, pudiendo R_1 y R_2 , o respectivamente R_3 y R_4 , siempre que signifiquen radicales alquilo, estar unidos entre sí directamente o por medio de un átomo de oxígeno,

10. así como de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado por nitrarse, mediante tratamiento con una mezcla de ácido nítrico concentrado, ácido acético y anhídrido acético, un compuesto de la fórmula general II



25. donde R_1 a R_4 tienen el significado expuesto antes, para formar un compuesto de la fórmula general I y, si se desea, por convertirse un compuesto de la fórmula general I en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevas hidrazonas de 5-nitro-furfuroil:



296164

Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 6 de febrero de 1964.

J.R. GEIGY A.G.

P. a.

J A I M E I S E R N
P. P.
[Handwritten signature]