

296812

296812



24 FEB.

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

por, mejoras en el objeto de la patente principal  
número 294.664 por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR  
UN COMPUESTO PARASITICIDA"

a favor de:

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliada en: Norwich, New York, EE.UU.

INVENTORES: Homer Albert Burch y  
Lewis Edmond Benjamin.

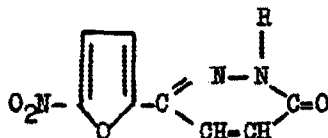
MGS.-



233812

Los experimentos efectuados con posterioridad a los descubrimientos expuestos en nuestra solicitud de patente No. 294.664 dieron por resultado la producción de dos compuestos adicionales similares a los expuestos en la citada solicitud de patente y cubiertos por la misma fórmula genérica. La obtención de estos compuestos se expone específicamente en los ejemplos adicionales Nos. III y IV incluidos en la presente memoria.

Este invento se refiere a nuevos compuestos de nitrofurano correspondientes a la fórmula:



donde R representa un miembro perteneciente al grupo de hidrógeno y alquilo inferior, preferentemente 1-3 átomos de carbono, y particularmente a los procedimientos para la preparación de los mismos; y a las composiciones que los contengan como ingrediente activo.

Los compuestos de este invento son parasiticidas sumamente activos y pueden utilizarse como constituyente tóxico en composiciones destinadas a la destrucción de microorganismos. En pequeñas cantidades resultan hostiles a organismos grampositivos y gramnegativos. En forma de polvos, soluciones, elixires, suspensiones, tabletas, etc., utilizando excipientes normales fácilmente disponibles y coadyuvantes, como los ingredientes respectivos, estos compuestos sirven, cuando son incorporados a ellos para combatir y extirpar contaminaciones de tipo bacteriano.

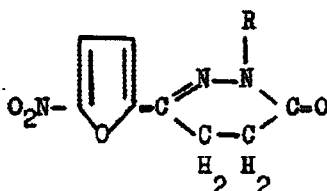
Estos compuestos poseen también propiedades sistemáticas quimioterapéuticas. Cuando se administra per os a ratones mortalmente infectados de Stafilococcus aureus o Salmonella tifosa, se asegura la protección contra la mortalidad mediante dosis aproximada de 110-150 mg-Kg. Cuando se administra en la dieta de pollos infectados de Eimeria tenella a un nivel aproximado de 0,022% en peso, se obtiene protección contra



293812

los estragos de dicha infección.

Los compuestos de este invento pueden prepararse fácilmente por oxidación de un compuesto correspondiente a la fórmula:



10 donde R tiene la significación atribuida anteriormente. Para desarrollar este procedimiento puede utilizarse cualquier oxidante apropiado. Normalmente se prefiere usar bromo y ácido acético glacial para este fin. De acuerdo con esta estructura, el compuesto que ha de ser oxidado se mezcla con ácido acético glacial y la mixtura se trata con bromo, preferentemente bajo la influencia del calor. Cuando se ha completado la reacción, se temple la mezcla en agua y se filtra el sólido resultante. Este producto, que se ajusta a la fórmula estructural citada en primer término, puede recristalizarse, si se desea. Un solvente recristalizador apropiado es la dimetiloformamida.

15 Con el fin de facilitar la realización de este invento y de hacerlo comprensible para los expertos en la materia, se dan los siguientes ejemplos ilustrativos:

20 EJEMPLO I

6-(5-nitro-2-furilo)-3(2H)-piridazinona

25 Se coloca en un frasco de I. I., 3 de cuello, dotado de termómetro y embudo cuentagotas, una mezcla de NF-910 (4,5-dihidro-6(5-nitro-2-furilo)-3(2H)-piridazinona (41,8 g. 2 mol) preparada para condensar propionato  $\beta$ -(2furoyl) con hidrato de hidrazina seguido por ciclización de la hidrazona así formada bajo la influencia de calor y nitración de dicho producto, y ácido acético glacial (200 ml.). Se calienta la mezcla a 90° y se detiene el calentamiento. Se añade bromo ( 2 ml.) del embudo cuentagotas. Cuando comienza la evolución del bromuro de hi-



296812

drógeno, el bromo restante (total 32 g., 10,3 ml., 0,2 mol), se añade en tal proporción como para mantener una temperatura de 90-95 grados C. Cuando la adición se ha completado, se calienta la mezcla a 100 grados C. (temperatura interior) con un manguito incandescente durante 30 minutos. Se enfría la mezcla y se diluye con agua. El sólido tostado se recobra mediante filtración y se lava con agua. El producto (secado a 110 grados C) es de 39 g. (94%): p.f. 293-295 grados C. Una recristalización a base de dimetiloformamida (10 ml/g) proporcionó 32 g. del producto; p.f. 289-290 grados C.

10

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Análisis calculado por $C_8H_5N_3O_4$	46,38	2,43	20,29
Hallado:	46,43	2,69	20,07

EJEMPLO II

2-metilo-6-(5-nitro-2-furilo)-3-piridazinona

15

Una mezcla de 4,5-dihidro-2-metilo-6-(5-nitro-2-furilo)-3-piridazinona (47 g. 0,21 mol), preparada condensando etilo  $\beta$ -(2-furoyl) propionato con metilohidrazina seguida de ciclización de la hidrazona formada bajo la influencia del calor y nitración de dicho producto, y ácido acético glacial (300 ml), se calienta hasta refluir. A la solución refluente se le añade bromo a gotas (33,6 g., 0,21 mol). Después de 3 minutos aproximadamente tiene lugar una fuerte reacción y se libera el bromuro de hidrógeno. La mezcla se refluje durante 20 minutos después de haber añadido el bromo y después de enfriarla y diluye con 1 l. de agua. El sólido amarillo que separa se recobra mediante filtración, se lava con agua y se seca a 100 grados C. El producto es de 41,3 g. (89%): p.f. 220 grados C.

20

25

Puede purificarse el producto disolviéndolo en dimetiloformamida caliente (10 ml/g.) y precipitar el producto añadiéndole agua. El producto es de 36 g.; p.f. 231-232 grados C.

30



206812

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Análisis calculado por $C_9H_7N_3O_4$	48,87	3,19	19,00
Hallado:	49,13	3,21	18,85

EJEMPLO III

2-propil-6-(5-nitro-2-furil)-3-piridazinona

Una mezcla de 25,0 gramos (0,12 moles) del compuesto del ejemplo I y 6,5 gramos (0,12 moles) de metilato sódico en 400 mililitros de metanol se pone a reflujo mediante agitación durante aproximadamente 3 horas. Después de haber añadido 30 mililitros de yoduro n-propílico (bromuro n-propílico puede emplearse en vez de yoduro), la mezcla se pone a reflujo durante la noche. Los disolventes se eliminan al vacío sobre un baño de vapor y el residuo se agita con aproximadamente 300 mililitros de una solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla fría se filtra y el residuo se lava completamente con agua fría.

La recristalización del residuo a base de etanol acuoso diluido, empleándose carbón vegetal, presenta al producto del título como agujas amarillas que se funden a 103-105° en un rendimiento de 9,7 gramos (32,5%).

La recristalización adicional eleva el punto de fusión a 106,5-107,5° C.

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Análisis calculado por: $C_{11}H_{11}N_3O_4$	53,01	4,45	16,86
Hallado:	53,10	4,57	16,74

EJEMPLO IV

2-etil-6-(5-nitro-2-furil)-3-piridazinona

Una mezcla de 50,0 gramos (0,24 moles) del compuesto del ejemplo I y 13,0 gramos (0,24 moles) de metilato sódico en 1 litro de metanol se pone a reflujo mediante agitación durante aproximadamente 3 horas. Después de haber añadido 50 mililitros de yoduro etílico, la mezcla se pone a reflujo durante la noche. Los disolventes se eliminan al



296812

5 vacío sobre un baño de vapor y el residuo se agita con aproximadamente 500 mililitros de una solución fría de hidróxido sódico al 5%. La mezcla fría se filtra, y el residuo se lava completamente con agua fría. La recristalización del residuo a base de etanol acuoso diluido presenta al producto del título como cristales amarillos y claros que se funden a 148-150°C en un rendimiento de 22,4 gramos (39,5%).

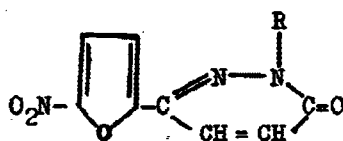
La recristalización adicional muestra un punto de fusión de 149-149,5°C.

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10	Análisis calculado por $C_{10}H_9N_3O_4$	51,06	3,86	17,87
	Hallado:	51,06	3,79	17,73

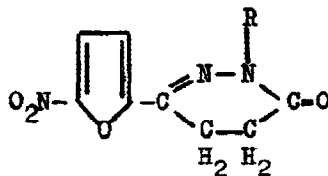
En resumen, el Certificado de Adición cuyo registro se solicita, recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Mejoras en el objeto de la Patente No. 294.664 por "Procedimiento para preparar un compuesto parasitocida", caracterizadas porque comprenden un procedimiento para preparar un compuesto parasitocida de fórmula:



en la cual R representa un miembro perteneciente al grupo hidrógeno y alquilo inferior cuyo procedimiento comprende la oxidación de un compuesto de fórmula:



en la cual R tiene el significado atribuido anteriormente.

30 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de

296812



recaer el Certificado de Adición cuyo registro se solicita: "MEJORAS  
EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 294.664 POR "PROCEDIMIENTO PARA  
PREPARAR UN COMPUESTO PARASITICIDA".

5  
Todo tal y como se describe en la presente memoria que consta de siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 24 de febrero de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30