

Casa 1621A² bis.



3 0 1 7 1 0

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).

= . =

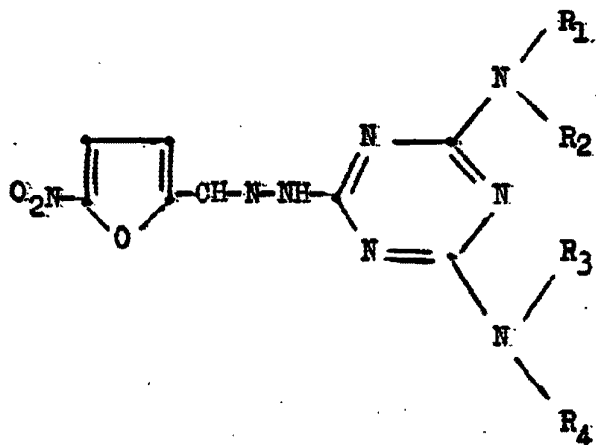
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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



301710



(I)

donde

5. R_1 y R_3 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o radicales alquilo, alquénilo, hidroxialquilo, alcoxiálquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, pudiendo los radicales arilo o aralquilo estar substituidos eventualmente por átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, alquilo inferior y/o alcoxi inferior, y

10.

R_2 y R_4 significan, independientemente uno de otro, hidrógeno o grupos alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

15.

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,

20.

y sus sales con ácidos inorgánicos u 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 coccidistática.



301710

ca. Por ejemplo, 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 (Am. Rev. Tbc. 55, 530 (1947), los compuestos siguientes:

5.

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴-etilamino-6⁴-dietilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazin-1-(2²)]-hidrazona,

10.

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴-isopropilamino-6⁴-dietilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona,

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴, 6⁴-bis-etilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona,

15.

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴, 6⁴-bis-isopropilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona,

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴-metilamino-6⁴-isopropilamino-1¹, 4⁴, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona,

20.

5-nitro-furfuroil-N⁴-etilamino-5⁴-isopropilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona,

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴-alilamino-6⁴-isopropilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona,

25.

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴-metilamino-6⁴-secubutilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona,

sulfato 5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴-etilamino-5⁴-(gamma-metoxipropilamino)-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona, y

30.

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4⁴-amino-5⁴-isopropilamino-1¹, 3³, 5⁵-triazinil-(2²)]-hidrazona.



301710

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

5-
5- nitro-furfuroil-N⁴-[4^u,6^t-bis-isopropilamino-1^t,3^t,5^t-
-triazinil-(2^u)]-hidrazona, y la

5-nitro-furfuroil-N⁴-[4^u,6^t-bis-tercibutilesamino-1^t,3^t,5^t-
-triazinil-(2^u)]-hidrazona,

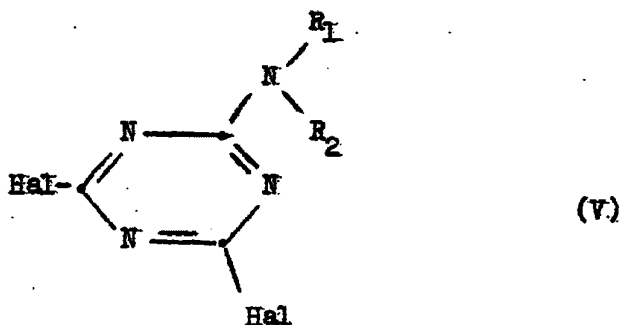
en concentración de 10 ppm.

10- En los compuestos de la fórmula general I, R₁ y R₃ 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, cretilo, metalilo, beta-hidroxi-etilo, beta-hidroxipropilo, gamma-hidroxipropilo,
15- beta-metoxi-etilo, beta-etoxi-etilo, beta-n-butoxi-etilo, gamma-metoxi-propilo, gamma-isopropoxipropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, clorofenilo, diclorofenilo, bromofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, isopropoxifenilo, bencilo, clorobencilo, p-isopropil-bencilo, 3,4-dimetoxi-bencilo o beta-feniletilo. Además R₁ y R₂ y/o R₃ y R₄ pueden significar respectivamente, junto con el átomo de nitrógeno vecino, por ejemplo radicales 1-pirrolidinilo, piperidino, hexametilenoimino o morfolino. R₂ y R₄ significan,
20- además de hidrógeno, por ejemplo el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo, terciario o asimismo el radical betahidroxietilo o
25-

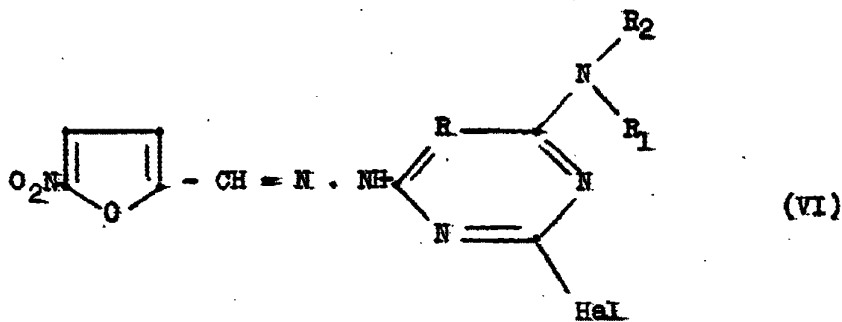


el radical beta- o gamma-hidroxi-propilo, **301710**

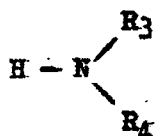
Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar 5-nitro-furfuroil-hidrazona con un compuesto de la fórmula general V,



5- donde R_1 , R_2 y Hal tienen el significado expuesto antes, en presencia de un agente combinador de ácido, y el producto así obtenido, de la fórmula general VI



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general IV



10- donde R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes, eventualmente,



301710

en presencia de un agente combinador de ácido.

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

5. En concepto de tales ácidos inorgánicos u orgánicos son aptos por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido tricloro-
10. ácido acético, 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 Y 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
15. materias activas únicas o adicionales de agentes antibacterianos, antimicóticos, antihelmínticos y coccidiostáticos, en forma concentrada o lista para el uso. Además en las puede añadir en calidad de materias protectoras al material orgánico atacado por bacterias u hongos.
20.

Los ejemplos que siguen explican la preparación de los nuevos compuestos de este invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

25. E J E M P L O 1.

6,8 partes de 5-nitro-furfurol-N'-/4'-cloro-6'-
-diétilamino-1', 3', 5'-triazinil-2']-hidrazona se disuelven en 71 partes de dimetilformamida y se calientan a 55-60°, con
30. agitación. Se instila a esta solución, en el curso de 5 minutos, una mezcla de 2,8 partes de pirrolidina y 24 partes de



301710

dimetilformamida. Terminada la adición, se aumenta la temperatura hasta 85°, durante 6 minutos, y se la mantiene a 80-85° durante 2 horas. Se deja la solución en reposo durante una noche y a continuación se la destila bajo presión reducida, hasta haber destilado 30 partes del disolvente. Se añaden al residuo 20 partes de agua, se separa por filtración el producto cristalino precipitado, de color amarillo, y se le lava con agua. Después de recristalización a partir de etanol, este produce forma cristales amarillos de 5-nitro-furfurol-N'-[4'-dimetilamino-5'-pirrolidino-1',3',5'-triazinil-2']-hidrazona, de punto de fusión 188-189,5° (descomposición).

La 5-nitro-furfurol-N'-[4'-cloro-6'-dietilamino-1',3',5'-triazinil-2']-hidrazona se prepara de la manera siguiente:

Mediante calentamiento a 50°, se prepara una solución de 12,2 partes de 3-nitro-furfurol-N'-[4',6'-dicloro-1',3',5'-triazinil-2']-hidrazona en 119 partes de dimetilformamida. A esta solución, mantenida a 55 ± 2°, se añaden 6 partes de dietilamina, disueltas en 37,5 partes de cloroformo, durante media hora y agitando. Se enfría la solución y se la deja en reposo por una noche; a continuación se la destila hasta haber separado 70 partes del disolvente. Se deja reposar el residuo y se separan los cristales del clorhidrato de dietilamino. Se mezcla el filtrado con 100 partes de agua, se separa por filtración el producto cristalino que se precipita, de color amarillo, y se la lava con agua. Después de recristalización a partir de metanol, este producto da agujas amarillas de 5-nitro-furfurol-N'-[4'-cloro-6'-dietilamino-1',3',5'-triazinil-2']-hidrazona, de punto de fusión 215-216° (descomposición).

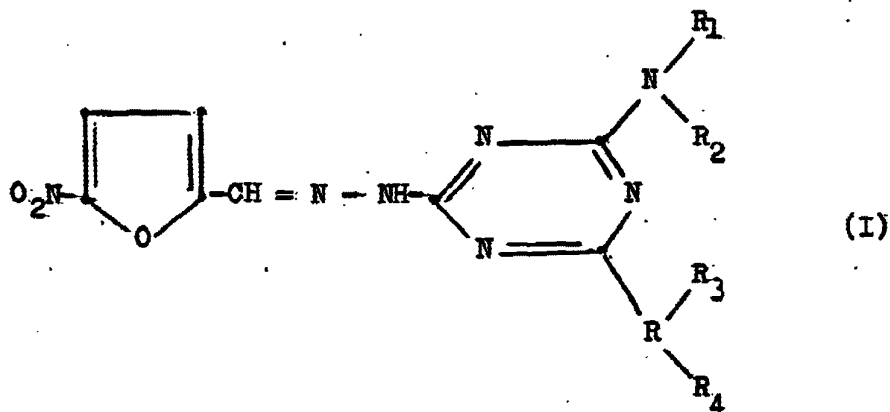


301710

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-furfurol, de la fórmula general I



donde

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

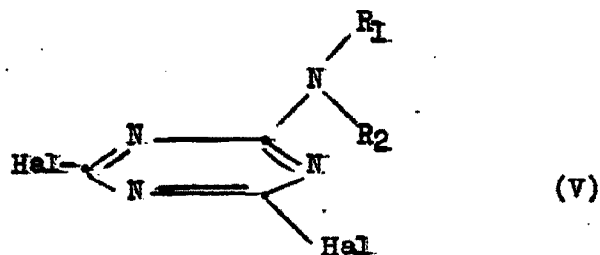
25.



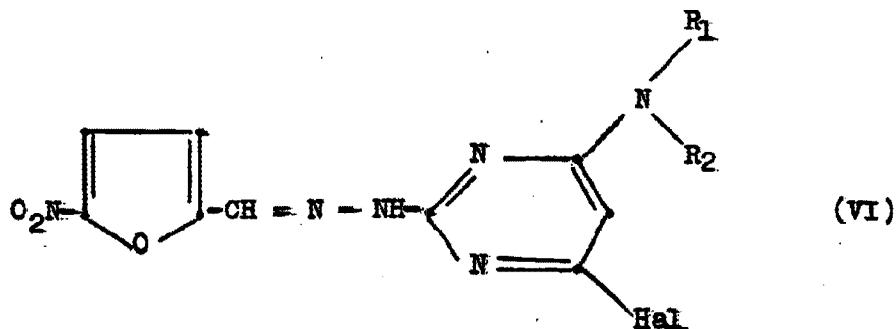
301710

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 hacerse reaccionar 5-nitro-furfurol-hidrazona con un compuesto de la fórmula general V



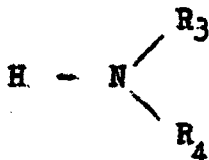
donde R_1 , R_2 y "Hal" tienen el significado expuesto antes, en presencia de un agente combinador de ácido y hacerse reaccionar el producto así obtenido, de la fórmula general VI





301710

donde R_1 , R_2 y "Hal" tienen el significado expuesto antes,
con un compuesto de fórmula general IV



y donde R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes, y si se
desea, transformarse un compuesto de la fórmula general I en una
5. sal con un ácido inorgánico u orgánico.

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

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

Madrid, a 4 JUL 1934

J.R. GEIGY, A.G.

P.S.

JAIME ISERN