

PATENTE DE INVENCION.

Case 5474/R.

314013.



314013

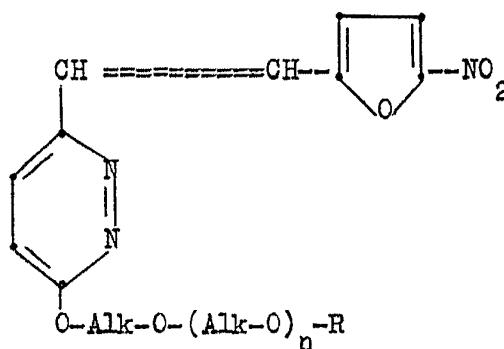
Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de
piridacinas".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:
Basilea, Suiza.

El objeto de la invención es la obten-
ción de piridacinas de fórmula general





314013

donde R significa un átomo de hidrógeno o un resto de alquilo inferior, los símbolos Alk restos de alquileno inferior que separan los átomos de oxígeno por lo menos por 2 átomos de carbono, y n representa un número entero de máximo 2.

5.

Un resto de alquilo inferior es por ejemplo un resto de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o pentilo.

10.

Los restos de alquileno inferior Alk son especialmente restos de alquileno inferior rectos o ramificados, tales como restos de 1,2-etileno, -1,2-propileno, 1,2-butileno, 1,3-propileno, 1,3-butileno o 2,3-butileno.

El símbolo n significa 1 ó 2.

15.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente propiedades antiparasitarias y antibacteriales. Muestran ante todo un efecto contra los protozoos y vermículos y son activos, por ejemplo, en el animal infectado,

20.

por ejemplo, en los ratones, contra las bacterias gramo-positivas y gramo-negativas, por ejemplo, estafilococos, Salmonella typhi o colibacilos, tales como Esch. coli. Los nuevos compuestos actúan especialmente, como se demuestra mediante ensayos en

25.

ratones y ovejas, contra los esquistosomas. Además poseen un efecto contra los coccidios. Los nuevos compuestos son, por lo tanto, correspondientemente

30.

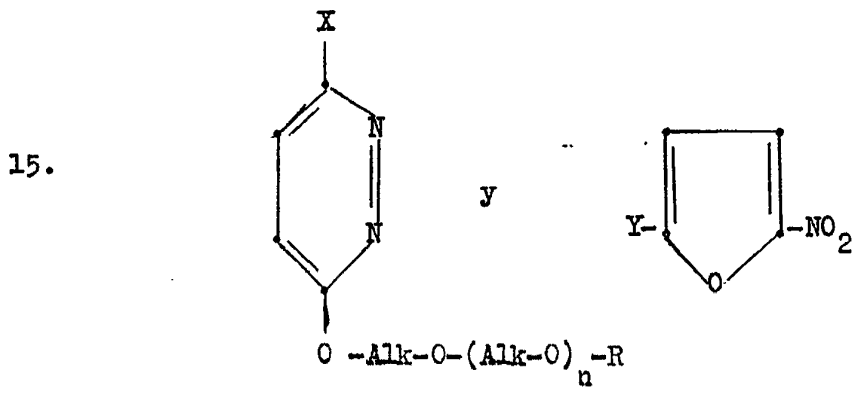
útiles como medios antiparasitarios y antibacteriales. Son especialmente adecuados para el tratamiento de las enfermedades producidas por los agentes



patógenos mencionados. Los nuevos compuestos son, -
sin embargo, también valiosos productos intermedios
para la obtención de otros materiales útiles.

5. Especialmente eficaz es la 3-[2-(5-nitro-
2-furil)-vinil]-6-(3,6,9-trioxadeciloxi)-piridaci-
na.

10. Los nuevos compuestos se obtienen según --
métodos en sí conocidos. Preferentemente se proco-
de haciendo reaccionar entre sí, directa o escalo-
nadamente, compuestos de fórmulas



20.

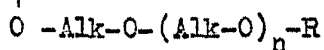
donde R, Alk y n tienen los significados indicados
y X e Y son restos dissociables durante la reacción
dejando un puente de etileno-(1,2).

25. Así se puede reaccionar, por ejemplo, un
compuesto de fórmula

314013-9



5.



10. donde R, n y Alk tienen los significados indicados, con 5-nitrofurfural o un derivado capaz de reacción del mismo, tal como un acetal, tioacetal o acilato, por ejemplo, en diacetato, o un compuesto bisulfítico

15. La reacción se efectúa en la forma usual, en caso dado en presencia de medios de condensación o de catalizadores, por ejemplo, según la naturaleza de los componentes carbonílicos, en presencia de medios disociadores de agua, alcohol o ácido, a temperatura normal o ventajosamente más elevada, mientras que, por ejemplo, los productos de reacción indeseados, tal como el agua y los alcoholes, se pueden extraer continuamente de la mezcla de reacción.

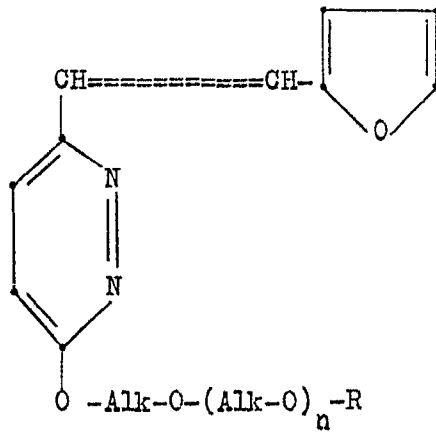
20. Otro procedimiento consiste en nitrar en forma usual los compuestos de fórmula

25.

3:4013.9



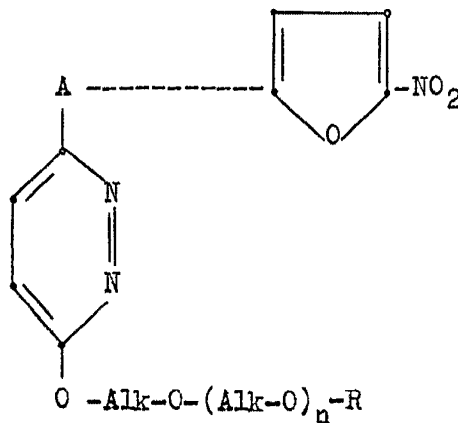
5.



10. donde R, n y Alk tienen los significados antes -
señalados. Ventajosamente se efectúa la nitración,
por ejemplo, bajo condiciones benignas, por ejem-
plo, a temperaturas bajas y en disolventes, tales
como ácido acético glacial o anhídrido del ácido
15. acético o mezclas de los mismos.

La invención comprende también aquellas -
formas de ejecución del procedimiento en las cua-
les se parte de un producto intermedio que se ob-
tiene en cualquier etapa del procedimiento, por -
20. ejemplo, de un compuesto de fórmula

25.



30.

314013

-9 JUN 20



- donde R, n y Alk tienen los significados antes m-
dicados y A significa un resto etílico que, bajo -
la formación de una doble unión, muestre restos di
sociables, tal como por ejemplo, radicales oxi, y
5. se efectúan las etapas del procedimiento que fal-
tan, tal como por ejemplo, la introducción de la -
doble unión bajo disociación de los restos mencio-
nados, por ejemplo, en el presente caso la disocia
ción de agua, o en los cuales los materiales de -
10. partida se emplean, en caso dado, en forma de sa-
les y/o se forman bajo las condiciones de reacción.
Así se puede, por ejemplo, liberar bajo condiciones
de reacción adecuadas del derivado funcional, tal
como de un compuesto bisulfítico o de una hidrazo-
15. na. Estas reacciones se efectúan asimismo en la -
forma usual.

- Para las reacciones según la presente in-
vención se emplean preferentemente aquellos mate-
riales de partida que producen los compuestos pre-
ferentes arriba mencionados.
20.

Los materiales de partida son conocidos o
se pueden obtener según métodos conocidos.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear,
por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos
que los contengan en mezcla con un material vehícu-
lo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farma-
cético, adecuado para . . aplicación enteral, paren-
25. teral o topical. Para la formación de los mismos en-
tran aquellos materiales en consideración que no -
30. reaccionan con los nuevos compuestos, tal como por

314013-9



- ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para la variación de la presión osmótica y soluciones tampón. Pueden asimismo contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según los métodos usuales.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria, por ejemplo, en una de las formas mencionadas o en forma de piensos o de aditivos a los piensos de animales. Aquí se emplean, por ejemplo, los alargadores o diluyentes o los piensos usuales.
- 20.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.
- 25.

Ejemplo 1.

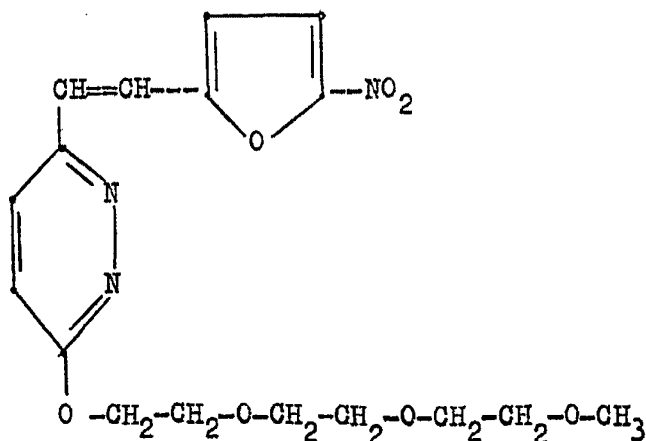
- 12,8 g de 3-metil-6-(3,6,9-trioxa-decilo-xi)-piridacina y 7,05 g de nitrofurfural se calientan en 50 ml de anhídrido acético durante 4 horas a 140-150°. La solución de reacción evaporada, que
- 30.

314013.9



5. mienza a cristalizar, después de reposar algún tiempo, se disuelve en solución 2-N de ácido clorhídrico. La solución negra se trata con carbón, se filtra y el filtrado se pone con solución de hidrogenocarbonato sódico saturada a un pH de 7. Los cristales precipitados se filtran en vacío y se recrystalizan en acetona-éter de petróleo. Se obtiene así la 3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-6-(3,6,9-trioxa-deciloxi)-piridacina de fórmula

10.



15.

20. del p.f. 85-87°.

Ejemplo 2.

25. Los nuevos compuestos se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos ascendiendo la dosis diaria a 0,2 - 20 mg/kg de peso del cuerpo. La administración puede efectuarse, por ejemplo, en forma de cápsulas que contengan la cantidad deseada de los compuestos activos, ante todo de la 3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-6-(3,6,9-trioxa deciloxi)-piridacina.

30. Como aditivo al pienso, por ejemplo, -



piensos para aves, se pueden los nuevos compuestos, especialmente la 3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-6-(3,6,9-trioxadeciloxi)-piridacina, mezclar por ejemplo, con cerelesa (contenido en compuesto activo, - por ejemplo, 0,2 - 2 %, preferentemente 1 %. Esta mezcla previa se puede agregar al pienso en forma acostumbrada, convenientemente de manera que el contenido en derivado piridacínico asciende a aproximadamente 0,02 %.

10. Ejemplo 3.

Se pueden preparar tabletas que contengan 500 mg de 3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-6-(3,6,9-trioxadeciloxi)-piridacina, por ejemplo, en la composición siguiente:

15. por tableta:

3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-6-(3,6,9-trioxadeciloxi)-piridacina	500,0 mg
Fécula de trigo	50,0 mg
Gelatina	6,0 mg
20. Fécula de maranta	20,0 mg
Talco	18,0 mg
Estearato de magnesio	6,0 mg
	600,0 mg
	=====

25. Preparación.

La gelatina se disuelve en 10 veces su cantidad de agua, agitando, en el baño de vapor. Con esta solución se humecta igualmente la mezcla de 3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-6-(3,6,9-trioxadeciloxi)-piridacina y fécula de trigo y se -

30.



amasa hasta que se ha formado una masa plástica. -
La masa plástica se pasa a través de un tamiz de 4
- 5 mm. de ancho de malla y se seca a 45°C. El granu-
lado secado se pasa a través de un tamiz de 0,8 -
5. 1,5 mm. de ancho de malla y se mezcla homogeneamen-
te con medios de humectación, lubricación y desli-
zantes. La mezcla se prensa en la forma usual a ta-
bletas con 11,5 mm. de diámetro y un peso bruto de
600 mg.

10.

N O T A

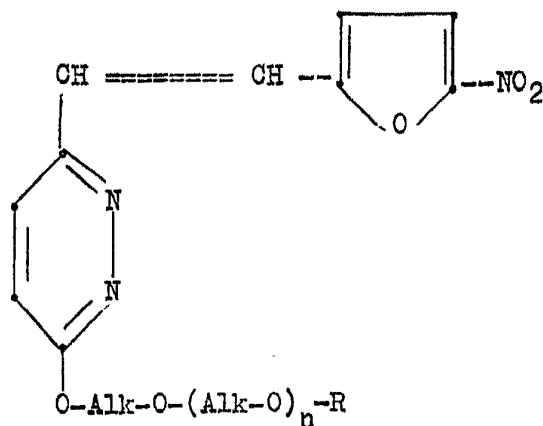
Descrita suficientemente la naturaleza -
del invento, así como la manera de realizarlo en la
práctica, debe hacerse constar que las disposicio-
nes anteriormente indicadas son susceptibles de mo-
15. dificaciones de detalle, en cuanto no alteren su
principio fundamental. También se hace constar que
el invento corresponde a una solicitud de patente -
presentada en Suiza con fechas 11 de Junio de 1.964
y 12 de Abril de 1.965 bajo los números 7608/64 y
20. 5100/65 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios
que conceden los Convenios Internacionales en vigor
y siendo lo que constituye la esencia del referido
invento y por lo que se solicita Patente de inven-
ción por 20 años, en España "Procedimiento para la
25. obtención de piridacinas", caracterizándose por lo
siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la obtención de
piridacinas" de fórmula general

314013



5.



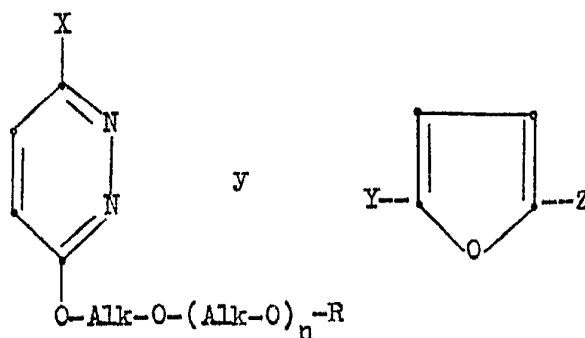
10.

donde R significa un átomo de hidrógeno o un resto de alquilo inferior, los símbolos Alk son restos de alquileo inferior que separan los átomos de oxígeno, por lo menos, por 2 átomos de carbono, y

15.

n es un número entero, como máximo de 2, caracterizado porque los compuestos de fórmulas

20



25.

se hacen reaccionar directamente o escalonadamente entre sí, donde R, Alk y n tienen el significado indicado Z significa hidrógeno o el radical nitro y X e Y son restos dissociables que durante la reacción dejan un puente de etileno-(1,2), y se nitran

30.

los compuestos obtenidos en los cuales Z significa

3 4 0 1 3



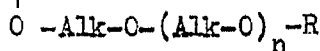
hidrógeno.

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de fórmula

5.



10.



15.

donde R, n y Alk tienen el significado señalado - en la reivindicación 1ª, se reaccionan con 5-nitrofurfural o un compuesto capaz de reacción del mismo.

20.

3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se reacciona con 5-nitrofurfural.

25.

4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la nitración se efectúa bajo condiciones benignas.

5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la nitración se efectúa a temperatura baja y en ácido acético o anhídrido del ácido acético o mezclas de éstos.

30.

6ª.- "Procedimiento para la obtención de piridacinas"; tal y como queda substancialmente

3,4013



descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 59 JUN 1905

CIBA SOCIETE ANONYME,