



317319

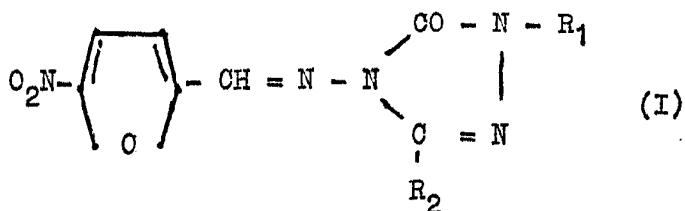
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS 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 nuevos derivados de 5-nitrofurfurol de la fórmula general I



5. en la que

317319



5. R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico inferior substituído por hidroxilo o por un átomo de halógeno, un grupo alcanoílico inferior, un grupo alkenoílico inferior o un grupo alcoxicarbonílico inferior, y
- R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior.

10. El grupo alquílico indicado en la definición de R_1 puede ser de cadena recta o ramificada y consistir, por ejemplo, en el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico terciario, n-amílico o isoamílico.

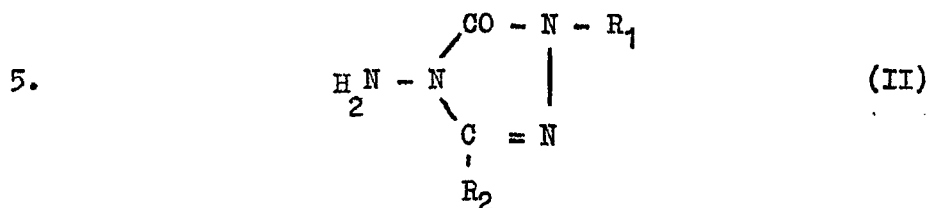
15. Si R_1 significa un grupo alquílico substituído por halógeno, el halógeno puede ser fluor o yodo, pero de preferencia es cloro o bromo. Si el grupo R_1 significa un grupo alcanoílico o alkenoílico, puede ser, por ejemplo, un grupo formílico, acetílico, propionílico, n-butílico, n-valerílico, n-caproílico o crotonílico. Si el grupo R_1 significa un grupo alcoxicarbonílico, se trata
20. preferentemente de un grupo metoxicarbonílico o etoxicarbonílico.

Si R_2 significa un grupo alquílico inferior, se trata por ejemplo de un grupo metílico, etílico, etc., hasta amílico.

25. El procedimiento de este invento se caracteriza por condensarse 5-nitrofurfurol, o un derivado de él



que dé 5-nitrofurfurol en las condiciones de la reacción, con una 4-aminotriazolona substituída, de la fórmula general II



10. en la que

R_1 y R_2 tienen el significado expuesto en la fórmula I,

o con una sal de este compuesto.

15. Para este fin, por ejemplo, el 5-nitrofurfurol o su derivado funcional, junto con la 4-aminotriazolona o una sal de este compuesto, pueden calentarse en un disolvente orgánico prácticamente inerte en las condiciones de la reacción. Se recomienda calentar en reflujo los componentes de la reacción en el disolvente hasta la

20. temperatura de ebullición. El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, etanol. La mezcla reaccional puede calentarse dentro de un amplio intervalo de tiempo, pero de preferencia la duración del calentamiento es de pocos mi-



nutos hasta 1 hora.

Las 4-amino-triazolonas substituídas de la fórmula general II en que R_1 significa un átomo de hidrógeno y R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico, utilizadas como componentes de reacción en el procedimiento de este invento, pueden prepararse, por ejemplo, de manera ya conocida, por reacción de carbohidrazida con el correspondiente ortoéster de la fórmula general III

5.

10.



donde

R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior, y

R_3 significa un grupo alquílico inferior o un grupo aralquílico.

15.

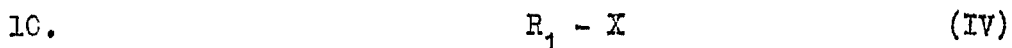
De preferencia, el grupo R_3 significa, en los ortoésteres de la fórmula general III, un grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico o bencílico. Para la reacción, puede, por ejemplo, calentarse en reflujo el ortoéster III con la carbohidrazida y eliminarse, de preferencia por destilación, el alcohol R_3OH originado. El ortoéster alquílico de ácido monocarboxílico puede ser un orto-monocarboxilato de etilo, por ejemplo ortoformiato de etilo, ortoacetato de etilo u ortopropionato de etilo.

20.

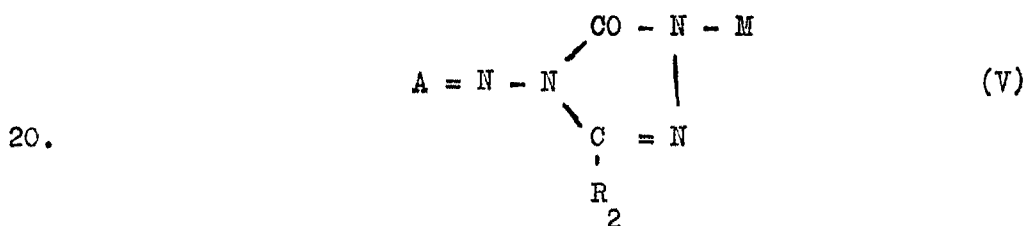


317319

Las 4-aminotriazolonas substituídas de la fórmula general II en las que R₁ significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada, substituído por hidroxilo y con 2 átomos de carbono por lo menos, empleadas como componentes de la reacción en el procedimiento de este invento, pueden prepararse por reacción del correspondiente haluro de la fórmula general IV



con el correspondiente compuesto ariliden-substituído de la fórmula general V



25. e hidrólisis del grupo A=N- a grupo amino.

(En estas fórmulas:

X significa un átomo de cloro, de bromo o de yodo,

A significa un grupo arilidénico, de preferencia un grupo bencilidénico,

317319



- M significa un átomo de sodio, litio o potasio, pero de preferencia un átomo de sodio,
- R₁ significa un grupo alquílico de cadena recta o ramificada, substituído por hidroxilo y con 2 átomos de carbono por lo menos, y
5. R₂ tiene el significado expuesto en la fórmula I)

- Los compuestos preparables según este invento poseen valiosas propiedades farmacológicas y, en particular, antimicrobianas; son valiosos agentes de acción antibacteriana, fungicida, antihelmíntica o coccidiostática para el uso externo en la medicina humana o veterinaria. Pero pueden emplearse también para la protección de un material expuesto a la descomposición por bacterias, hongos u otros microorganismos, para lo cual se asocia, impregna o trata de otro modo este material con los compuestos del invento.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula general I en que uno por lo menos de los grupos R₁ y R₂ significa un átomo de hidrógeno constituyen agentes de acción antimicrobiana sumamente valiosos, en particular el compuesto de la fórmula general I en que R₁ y R₂ significan hidrógeno. En los organismos vivos son activos, por ejemplo, contra las infecciones generales por estafilococos.
- 20.

- Conforme al invento se obtiene también una composición de materia que contiene una proporción antimicrobianamente activa de un compuesto de la fórmula general I y un vehículo sólido o un disolvente líquido farmacológica-
- 25.



1965

317319

mente aceptables.

- For último, el invento abarca también un procedimiento para la protección de un material orgánico expuesto al ataque de bacterias, hongos u otros microorganismos, procedimiento que se caracteriza por tratarse el material con un compuesto de la fórmula general I. El material orgánico puede ser, por ejemplo, un material polimero natural o sintético, un compuesto proteínico, un hidrato de carbono o un material fibroso o textil, natural o sintético, hecho de él.

El invento se explica a continuación con más detalles a base de los ejemplos.

EJEMPLO 1.

- A una solución de 10 g de 4-amino-1,2,4-triazolona-5-en 120 cc de ácido clorhídrico acuoso normal, se agregan 14,1 g de 5-nitro-furfurool en 200 cc de etanol. Se calienta la mezcla en reflujo durante breve tiempo y luego se la deja enfriar despacio hasta la temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado amarillo y cristalino que se va formando, se le recristaliza en dimetilformamida y se le seca en vacío a 100°C. El producto es la 4-(5'-nitro-2'-furfuriliden-amino)-1,2,4-triazolona-5, con punto de fusión de 216°C (descomposición).

EJEMPLO 2.

- Se procede tal como se ha expuesto en el ejemplo 1, pero empleando, fundamentalmente en las mismas con-



diciones de reacción, 3-metil-4-amino-1,2,4-triazolona-5 en lugar de 4-amino-1,2,4-triazolona-5.

5. Se obtiene como producto 3-metil-4-(5'-nitro-2'-furfuriliden-amino)-1,2,4-triazolona-5, con punto de fusión de 267°C (descomposición).

La 3-metil-4-amino-1,2,4-triazolona-5 empleada como material de partida se prepara como sigue:

10. Se calienta en reflujo durante 6 horas una mezcla de 73 g de ortoacetato de etilo y 25 g de carbhidrazida. Se aparta por destilación (al final, con presión reducida) el etanol originado en la reacción y se obtiene como residuo 3-metil-4-amino-1,2,4-triazolona-5 bruta, de punto de fusión 130°C.

EJEMPLO 3.

15. Se procede tal como se ha expuesto en el ejemplo 1, pero empleando, fundamentalmente en las mismas condiciones de reacción, 3-etil-4-amino-1,2,4-triazolona-5 en lugar de 4-amino-1,2,4-triazolona-5.

20. Se obtiene como producto 3-etil-4-(5'-nitro-2'-furfuriliden-amino)-1,2,4-triazolona-5, con punto de fusión de 240°C (descomposición).

La 3-etil-4-amino-1,2,4-triazolona-5 empleada como material de partida se prepara como sigue:

25. Se calienta en reflujo durante 6 horas una mezcla de 90 g de ortopropionato de etilo y 30 g de carbhidrazida. Se aparta por destilación (al final, con presión



reducida) el etanol originado en la reacción y se obtiene 3-etil-4-amino-1,2,4-triazolona-5, en forma de un jarabe amarillo, que sin más purificación, se emplea para la reacción con el 5-nitrofurfurol.

5. EJEMPLO 4.

Una mezcla de 20 g de 4-benciliden-amino-1,2,4-triazolona-5 en 500 cc de dimetilformamida se trata con 5,1 g de hidruro sódico al 50% en aceite mineral. Se calienta la mezcla en reflujo hasta la reacción completa del hidruro sódico. Se añaden a continuación 9,6 g de 2-cloroetanol y se calienta la mezcla a 120°C y agitando durante 17 horas. Luego se elimina la dimetilformamida por destilación bajo presión reducida y se destila el residuo por medio de vapor de agua en presencia de ácido sulfúrico diluido. La solución acuosa originada se hace reaccionar con una mezcla de 10,5 g de 5-nitrofurfurol en 100 partes de alcohol etílico.

Se filtra la substancia cristalina y amarilla obtenida, se la recristaliza en una mezcla de alcohol etílico y dimetilformamida y se la seca a 100°C en vacío. Se obtiene como producto 1-(2'-hidroxietil)-4-(5"-nitro-2"-furfuriliden-amino)-1,2,4-triazolona-5, de punto de fusión 158° a 160°C.

EJEMPLO 5.

25. Con empleo de 3-cloropropanol en lugar de 2-cloroetanol, se procede tal como se ha expuesto en el ejemplo 4, y fundamentalmente, con las mismas condiciones de

317319



DIC. 1965

reacción. Se obtiene como producto 1-(3'-hidroxipropil)-
-4-(5"-nitro-2"-furfuriliden-amino)-1,2,4-triazolona-5, de
punto de fusión 142 a 143°C.

EJEMPLO 6.

5. Se calienta en reflujo durante 15 minutos una
mezcla de 5 g de 4-amino-1,2,4-triazolona-5, 12,1 g de dia-
cetato de 5-nitrofurfurol, 50 cc de ácido clorhídrico 1-n
y 80 cc de etanol. Después de enfriamiento hasta 15°C,
se filtra el precipitado obtenido y se le recristaliza en
10. dimetilformamida.

Se obtiene como producto 4-(5-nitro-2'-fur-
furiliden-amino)-1,2,4-triazolona-5, de punto de fusión
216°C (descomposición).

15. Los compuestos de este invento, o las mezclas
de 2 o más de ellos, pueden combinarse de la manera ordi-
naria con vehículos sólidos o diluentes líquidos farmaco-
lógicamente aceptables.

317319

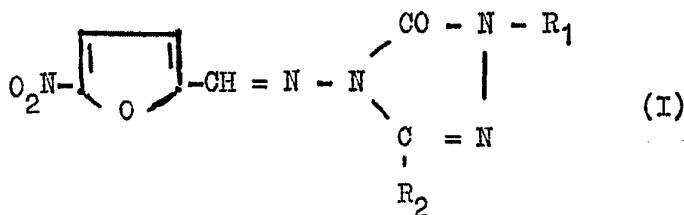


DIC. 1965

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad británica nº 37390/64 del 12 de septiembre de 1964:

- 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 5-nitro-furfurol, de la fórmula general I



- 10. en la que

R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico inferior substituído por hidroxilo o por un átomo de halógeno, un grupo alcoilo inferior, un grupo alkenoilo inferior o un grupo alcoxicarbonilo inferior, y

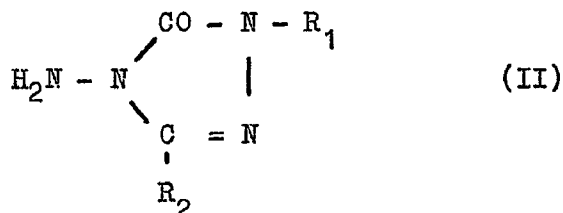
- 15.

R₂ significa un átomo de hidrógeno un grupo alquílico inferior,

caracterizado por condensarse, con salida de una molécula de agua, 5-nitrofurfurol, o un derivado funcional de él



que dé 5-nitro-furfurol en las condiciones de la reacción, con una 4-aminotriazolona substituída, de la fórmula general II



5. donde R₁ y R₂ tienen el significado expuesto en la fórmula I,

o con una sal de un compuesto de esta índole.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 5-nitro-furfurol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 12 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de septiembre de 1965

15.

p.a. JAIME ISEKIM

J. P.