

CAS 4-2994/MA 1372+

376964



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION Y AG	
CLASE	607 A61
SURCLASE	d K

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

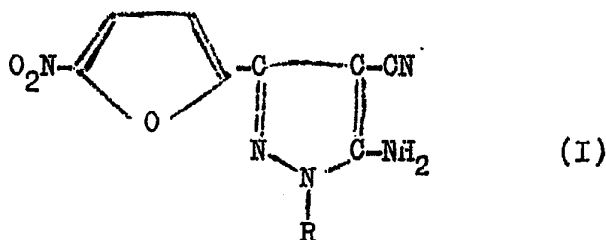
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NITROFURILPIRAZOLICOS", a favor de la firma suiza J.R.GELGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a derivados 5-nitrofurílicos substituidos de pirazoles y procedimiento para la preparación de estos compuestos de la fórmula general I

5.



en la que

10. R significa un grupo alquílico con 1 a 5 átomos

- 2 -
376964



de carbono insustituido, o sustituido mediante el grupo hidroxílico o un grupo alcóxicarbonílico con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alquílico,

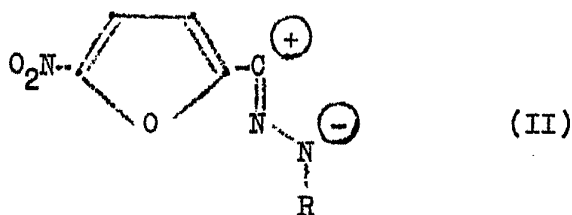
5. o de una sal de 5-nitrofurilpirazol de la fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico.

Cuando R significa un grupo alquílico, un grupo alquílico sustituido mediante un grupo hidroxílico, o un grupo alcóxicarbonílico, el radical alquílico, que abarca el

10. grupo R o que lo forma puede ser un grupo alquílico rectilíneo o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alquílicos abarcan: los grupos metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, tercibutílico y n-pentílico.

15. La presente invención describe además las sales de adición de nitrofurilpirazoles de la fórmula I con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplo de tales ácidos abarcan: el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido acético, 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.

25. Los nitrofurilpirazoles de la fórmula general I se preparan al hacer reaccionar la nitrofuril-nitrilimina correspondiente, de la que una forma catiónica puede representarse por la siguiente fórmula II



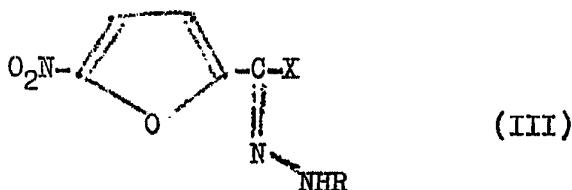
5.

con dinitrilo de ácido malónico, en donde R tiene la signi-
ficación arriba indicada y en caso deseado un compuesto ob-
tenido de la fórmula general I se hace reaccionar con un
ácido orgánico o inorgánico para formar una sal.

10.

La nitrofuril-nitrilimina de la fórmula general
II puede prepararse oportunamente, como es necesario para
la reacción con dinitrilo de ácido malónico, al tratar con
una base la nitrofuril-alfa-halohidrazona correspondiente
de la fórmula general III

15.



20.

en la que

X significa un átomo de halógeno y

R tiene la significación arriba indicada.

El tratamiento se realiza en caso deseado toda -
via en presencia de otro aceptor de hidrógeno usual. El

25.

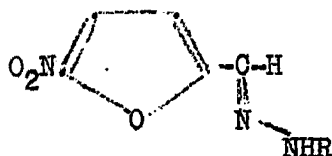
halógeno contenido en la halohidrazona de la fórmula gene-
ral III es de preferencia cloro o bromo.

Las nitrofuril-alfa-halohidrazonas de la fórmula
general III son nuevos compuestos y por su parte pueden pre-
pararse por ejemplo mediante reacción de las nitrofurilhi-

376964



drazonas correspondientes de la fórmula general IV



(IV)

5.

con los N-halocompuestos correspondientes.

La presente invención describe asimismo otra variante del procedimiento para la preparación de un nitrofurilpirazol de la fórmula I, que consiste en que nitrofuril-

10.

hidrazona correspondiente de la fórmula general IV se hace reaccionar con un N-halocompuesto, como por ejemplo N-halosuccinimida y el producto reaccional con ello resultante se hace reaccionar en presencia de una base con dinitrilo del ácido malónico.

15.

En el procedimiento según la invención no se aísla el producto intermedio de la reacción de la nitrofurilhidrazona de la fórmula IV con un N-halocompuesto, antes de que se haga reaccionar con dinitrilo de ácido malónico. Como N-halocompuestos pueden utilizarse N-halobenzotriazolas y

20.

N-halosuccinimidas.

La N-halosuccinimida utilizada es de preferencia N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida.

25.

Los compuestos de la presente invención de la fórmula I tienen propiedades valiosas antimicrobianas y en especial antibactericas, antihelmínticas, antiprotozoarias, co₂sidios₂táticas, tripanocidas y antimaláricas, que son de valor en la medicina humana o veterinaria. Los compuestos son asimismo valiosos en el tratamiento de infecciones del tracto intestinal y urinario. Los compuestos también pueden uti



lizarse para proteger material hidrófobo molecular elevado u otro material orgánico, que es atacado por descomposición bacterica u otra de tipo microbial, en donde el material orgánico se pone en contacto, impregna o se trata en otra forma con los compuestos. Los compuestos también encuentran aplicación como aditivos para acelerar el desarrollo en materias para la alimentación de animales.

5. A consecuencia de esto, la presente invención origina una composición terapéutica, que contiene una dosis activa antimicrobicamente de un nitrofurilpirazol de la fórmula I y un vehículo sólido o un diluyente líquido tolerable farmacológicamente.

Las composiciones farmacéuticas según la invención contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I, en calidad de materia activa junto con un vehículo farmacéutico usual. Los tipos del vehículo utilizados en cada caso dependen en gran parte de la aplicación deseada, para el tratamiento externo, por ejemplo para desinfectar piel sana, desinfectar heridas y en el tratamiento de dermatosis e irritaciones de las mucosas, que se provocaron mediante bacterias, se utilizan en especial ungüentos, polvos y tinturas. Las bases de ungüentos pueden estar exentas de agua, por ejemplo pueden constar de mezclas de lanolina y parafina blanda, o pueden constar de emulsiones acuosas, en las que se suspenden la substancia activa. Vehículos apropiados, para polvos, son por ejemplo, almidón de arroz y otros almidones; el peso del vehículo puede disminuirse en caso deseado mediante adición de ácido silícico altamente disperso o elovarse mediante adición de talco. Las tinturas pueden con

10.

15.

20.

25.

376964



- tener por lo menos un componente activo de la fórmula I en etanol acuoso, en especial de 45 a 75% de etanol a las que se puede adicionar en caso deseado de 10 a 20% de glicerina. Las soluciones se preparan a partir de polietilenglicol y otros agentes usuales mejoradores de la solubilidad
5. y en caso deseado a partir de emulgentes, y pueden utilizarse con ventaja especial en la desinfección de piel sana. El contenido en componente activo en las composiciones farmacéuticas para la aplicación externa se encuentra de preferencia en la zona de 0,1 a 5%.
- 10.

- Los elixires o concentrados para su preparación y tales tabletas para la disolución lenta en la boca son apropiadas para la desinfección de la boca y de la faringe. Los primeros se preparan de preferencia a partir de
15. soluciones alcohólicas, que contienen de 1 a 5% de la sustancia activa a la que se puede adicionar glicerina o materias gustativas. Las tabletas desleibles, es decir unidades de dosis sólidas, tienen de preferencia un contenido relativamente elevado en azúcar o sustancias similares y un contenido relativamente bajo en sustancia activa, por ejemplo
20. de 0,2 a 20% en peso junto con los aditivos usuales, como ligantes y materias gustativas.

- Las formas unitarias de dosis, en especial tabletas, grageas (tabletas recubiertas de azúcar) y cápsulas se
25. utilizan en forma más conveniente en infecciones intestinales y para el tratamiento oral de infecciones del tracto urinario. Estas unidades contienen de preferencia de 10 a 90% del compuesto de la fórmula general I para la administración de dosis diarias de 0,1 a 2,5 gramos para adultos



- o dosis correspondientemente disminuidas para niños. Las ta bletas y los núcleos de gragea se preparan al combinar los compuestos de la fórmula general I con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, almidón de maíz, almidón de patata, o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, de preferencia bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico, o polietilenglicoles con peso molecular apropiado. Los núcleos de gragea se pueden luego recubrir, por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener asimismo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o pueden recubrirse con una laca, que esté disuelta en disolvente o mezclas de disolventes orgánicos volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosificaciones diferentes. Las cápsulas de gelatina blandas y otras cápsulas cerradas constan por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y pueden contener, por ejemplo mezclas del compuesto de la fórmula I con polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura contienen por ejemplo granulados de una sustancia activa con vehículos sólidos en forma de polvo, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones (como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados celulósicos de gelatinas y estearato magnésico o ácido esteárico.
5. 10. 15. 20. 25.
- En todas las formas de la administración de los compuestos de la fórmula general I pueden estar presentes como componentes activos únicos o pueden asimismo combinarse con otras materias conocidas activas farmacológicamente y en especial con sustancias activas antibacterianas y/o

376964



- antimicóticas u otras antimicrobicas para mejorar por ejemplo la zona de aplicación. Por ejemplo pueden combinarse con 5,7-dicloro-2-metil-8-hidroxi-quinolina u otros derivados de 8-hidroxi-quinolina, con sulfamerazina o sulfafurazol u otros derivados de sulfanilamida, con cloranfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4', 5-tribromosalicilanilida u otras salicilanilidas halogenadas, con carbamidas halogenadas, con benzoxazoles halogenados o benzoxazolonas halogenadas, con policlorhidroxidifenilmetanos, con sulfuros halodihidroxidifenílicos, con éter, 4,4'-dicloro-2-hidroxidifenílico o éter 2',4,4'-tricloro-2-hidroxidifenílico u otros éteres polihalohidroxidifenílicos, o con compuestos bactericidas cuaternarios o con derivados deseados de ácido ditiocarbámico, como disulfuro de tetrametiluram.
5. Además pueden utilizarse vehículos que tienen por si mismos propiedades farmacológicas apropiadas, por ejemplo azufre como base para polvo o estearato de zinc como componente de base de unguento.
- 10.
- 15.

- La invención se refiere a un procedimiento para proteger material sensible frente a los ataques de bacterias u otros microbios, que consta en que el material se trata con un microfurilpirazol de la fórmula I. El material orgánico puede ser por ejemplo un material polímero natural o sintético, una substancia de tipo proteínico o de tipo de hidrato de carbono o fibras naturales o sintéticas o un material textil formado con ellas.
- 20.
- 25.

La invención se refiere asimismo a una composición de alimento animal, que contiene un nitrofurilpirazol de la fórmula I en una dosis que acelera el desarrollo del

376964



animal que es alimentado por la composición.

Los ejemplos siguientes aclaran la presente invención. Los porcentajes están calculados sobre el peso cuando no se indique lo contrario.

5. EJEMPLO 1.-

a) A una mezcla de 13,1 gramos de alfa-cloro-N'-etoxicarbonilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído y 3,3 gramos de dinitrilo de ácido malónico disueltos en 75 cc de metanol se adiciona lentamente una mezcla de 5,1 gramos de trietilamina y 50 cc de metanol de 10 a 20°C.

Tras el reposo se recoge el precipitado cristalino, se lava con agua, se seca y luego recristaliza en acetato etílico.

15. Como producto se obtiene el 5-amino-4-ciano-1-etoxi-carbonil-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol con un punto de fusión de 207°C.

b) A una mezcla agitada de 22,7 gramos de N'-etoxicarbonilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído y 100 cc de ácido clorhídrico concentrado y 20 cc de agua se adiciona lentamente una solución de 14,2 gramos de cloro, disueltos en 100 cc de ácido acético glacial, de 0 a 10°C.

20. Tras ulterior agitación, se deslíe la mezcla con 1 litro de agua, y se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca. La materia sólida seca recristaliza en tolueno.

25. Como producto se obtiene alfa-cloro-N'-etoxicarbonilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído con un punto de fusión de 125°C.

EJEMPLO 2.-

376964



A una solución agitada de 33,8 gramos de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído, disueltos en 300 cc de dimetilformamida, se adiciona lentamente de 20 a 30°C, 35,8 gramos de N-bromosuccinimida.

5. Tras otra agitación, la mezcla se deslíe con 250 cc de agua helada, y se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca. La materia sólida seca recristaliza en ciclohexano.

Como producto se obtiene alfa-bromo-N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído con un punto de fusión de 122°C.

EJEMPLO 3.-

15. A una solución agitada de 16,9 gramos de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído, disueltos en 100 cc de dimetilformamida, se adiciona de 20 a 30°C, lentamente 17,8 gramos de N-bromosuccinimida.

Tras ulterior agitación se enfría la mezcla a 10°C

20. A la mezcla agitada se adiciona de 10 a 20°C 6,6 gramos de dinitrilo de ácido malónico, seguido de una lenta adición de una mezcla de 10,1 gramos de trietilamina y 25 cc de dimetilformamida. Tras ulterior agitación, se deslíe la mezcla con 500 cc de agua helada, y se recoge el precipitado se lava con agua y se seca. La materia sólida seca recristaliza en acetato etílico.

25. Como producto se obtiene 5-amino-4-ciano-1-metil-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol con un punto de fusión de 250°C bajo descomposición.

EJEMPLO 4.-

El procedimiento se realiza como se describe en el Ejemplo 3 bajo utilización de N'-isopropilhidrazona de

376964



5-nitro-2-furaldehido como material de partida en lugar de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehido, en donde las condiciones reaccionales usuales esencialmente son las mismas.

5. Como producto reaccional se obtiene 5-amino-4-ciano-1-isopropil-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol.

EJEMPLO 5.-

10. El procedimiento se realiza, como se describe en el Ejemplo 3, bajo utilización de N'-n-pentilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehido como material de partida en lugar de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehido, en donde las condiciones reaccionales usuales son esencialmente las mismas.

Como producto se obtiene 5-amino-4-ciano-1-(n-pentil)-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol.

15. EJEMPLO 6.-

20. El procedimiento se realiza, como se describe en el Ejemplo 3, bajo utilización de N'-(2-hidroxietyl)-hidrazona de 5-nitro-2-furaldehido, como material de partida en lugar de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehido, con lo cual las condiciones reaccionales usuales son esencialmente las mismas.

Como producto se obtiene 5-amino-4-ciano-1-(2-hidroxietyl)-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol con un punto de fusión de 216°C.

25. EJEMPLO 7.-

El procedimiento se realiza, como se describe en el Ejemplo 3, bajo utilización de N'-etilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehido como material de partida en lugar de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehido, con lo cual las



condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

Como producto reaccional se obtiene 5-amino-4-ciano-1-etil-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol con un punto de fusión de 189°C.

5. EJEMPLO 8.-

El procedimiento se realiza, como se describe en el Ejemplo 3, bajo utilización de N'-n-propilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído como material de partida en lugar de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído, con lo cual las condiciones reaccionales usuales son esencialmente las mismas.

10.

Como producto se obtiene 5-amino-4-ciano-3-(5-nitro-2-furil)-1-n-propil-pirazol con un punto de fusión de 165°C.

EJEMPLO 9.-

El procedimiento se realiza, como se describe en el Ejemplo 3, bajo utilización de N'-n-pentoxicarbonil-hidrazona de 5-nitro-2-furaldehído como material de partida en lugar de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído, con lo cual las condiciones reaccionales usuales son esencialmente las mismas.

15.

20.

Se obtiene el 5-amino-4-ciano-3-(5-nitro-2-furil)-1-n-pentoxicarbonil-pirazol.

EJEMPLO 10.-

El procedimiento se repite, como se describe en el Ejemplo 2, bajo utilización de N'-(2-hidroxi-etil)-hidrazona de 5-nitro-2-furaldehído como material de partida en lugar de N'-metilhidrazona de 5-nitro-2-furaldehído, en donde las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

25.

Como producto reaccional se obtiene la alfa-bromo N'-(2-hidroxi-etil)-hidrazona de 5-nitro-2-furaldehído con el

376964



punto de fusión de 98°C.

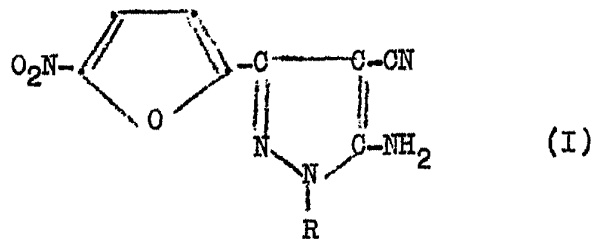
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 11064/69 del 1 de marzo de 1969.

5.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados nitrofurilpirazólicos de la fórmula general

10.



en la que

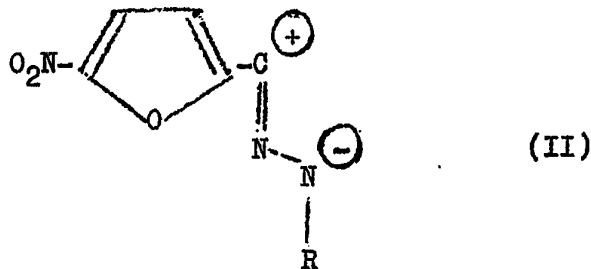
15.

R significa un grupo alquílico con 1 a 5 átomos de carbono, insustituído o sustituido mediante el grupo hidroxílico o un grupo alcoxicarbonílico con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alquílico, o una sal del 5-nitrofurilpirazol de la fórmula I con un

20.

ácido orgánico o inorgánico, caracterizado porque la nitrofuril-nitrilimina correspondiente, cuya forma catiónica puede estar representada por la fórmula general II,

25.



376964



en la que

R tiene la significación indicada bajo la fórmula I, se hace reaccionar con dinitrilo de ácido malónico, y en caso deseado los compuestos obtenidos de la fórmula general I

5. se transforman con un ácido orgánico o inorgánico en una sal de adición.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados nitrofurilpirazólicos.

10. 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 27 de febrero de 1970.

JAIME ISERN

p.a.

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

MLA.