


Case 4-3070/MA 1393⁺-B

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE 10 A
SUBCLASE 1 K



P A T E N T E
D E **380392**
I N V E N C I O N

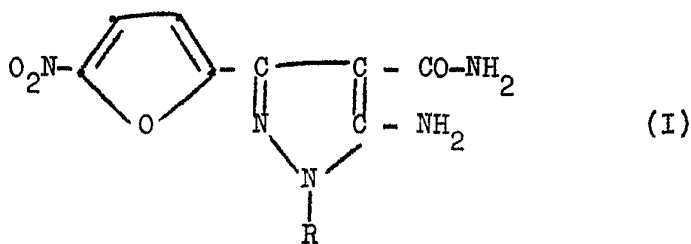
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 5-NITROFURIL-PIRAZOL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados 5-nitrofurílicos substituídos de pirazolonas.

La presente invención abarca 5-nitrofuril-pirazoles de la fórmula general I



10. en la que

R significa un grupo alquílico substituído mediante el grupo hidroxílico, con de 2 a 5 átomos de carbono.

15. Cuando R significa un grupo alquílico substituído mediante el grupo hidroxílico, contiene de preferencia de 2 a 3 átomos de carbono.

380392

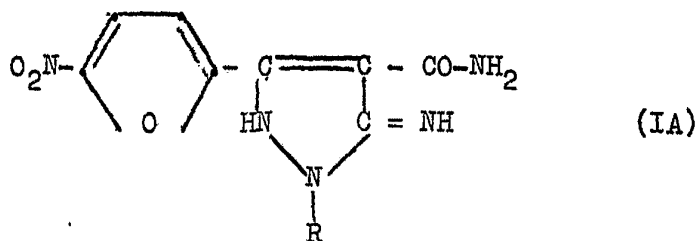


380392

La presente invención abarca asimismo sales de adición de 5-nitrofurilpirazoles de la fórmula I, con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplo de tales ácidos incluyen: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,

- 5. ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido mandélico.

- 10. Aun cuando los compuestos preparados según la invención se describen por la fórmula I, pueden también prepararse mediante la siguiente fórmula tautomérica IA.



15.

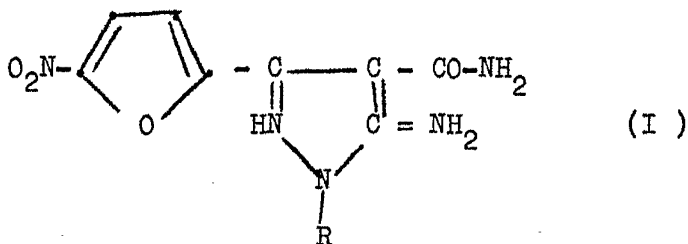
20.

en donde el compuesto determinado según la invención puede aparecer en una de las dos formas tautoméricas o bien en una mezcla de las mismas. Sin embargo, en esta descripción se describen los compuestos de la presente invención para mayor claridad por la fórmula I y por ello se describen y explican como derivados de nitrofuril-pirazol:



380392

Los compuestos de la fórmula general I



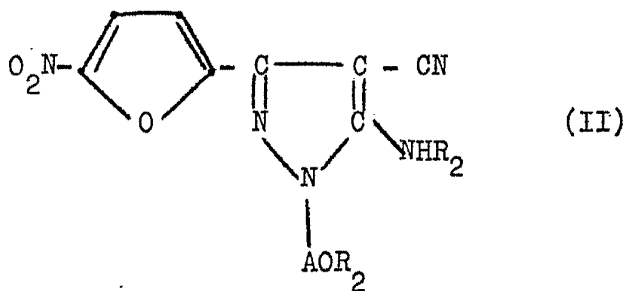
en la que

R significa un grupo alquílico con de 2 a 5 átomos de carbono, substituido mediante el grupo hidroxílico,

10.

al hidrolizar y diacilar un compuesto de la fórmula general II

15.



en la que

20.

R₂ significa un grupo acílico y

380392



A significa un grupo alquilénico con de 2 a 5 átomos de carbono,

al tratar el compuesto con un donador de protones en un disolvente polar y al hidrolizar el producto intermedio protonizado.

5.

En el procedimiento citado se utiliza en calidad de medio reaccional ventajoso, ácido clorhídrico etanólico, en forma apropiada en una concentración de 40% en peso. Otros donadores de protones, como por ejemplo ácido sulfúrico pueden utilizarse asimismo en otros disolventes polares.

10.

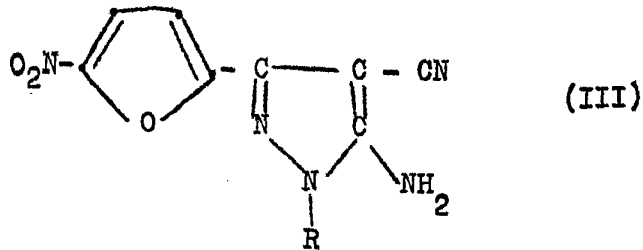
Normalmente, la materia de partida en el procedimiento según la invención se calienta con un donador de protones, como por ejemplo ácido clorhídrico etanólico hasta que se verifica con seguridad la reacción. A continuación se enfría la mezcla reaccional y se adiciona una mezcla de agua y hielo, o la mezcla reaccional se vierte sobre una mezcla de agua y hielo para completar el producto deseado. Estos procedimientos pueden realizarse a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente polar.

15.

20.

Las materias de partida para el procedimiento según la invención son nuevos compuestos, que poseen por si mismos propiedades antimicrobianas. Estos compuestos de la fórmula general II, pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general III

25.



en la que

R significa un grupo hidroxi-alquílico,

mediante acilación con un agente de acilación apropiado.

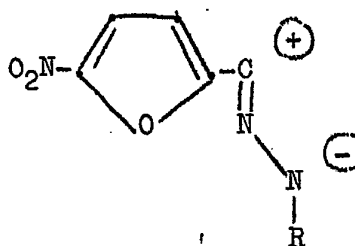
10. El procedimiento puede realizarse bajo las condiciones usuales para la hidrólisis de preferencia bajo las condiciones usuales para la hidrólisis ácida de nitrilos, por ejemplo mediante el tratamiento con ácido sulfúrico acuoso dentro de una zona de temperatura de 0° a 100°C. De preferencia, la hidrólisis se realiza a temperatura
15. elevada, para lo cual es en especial conveniente una temperatura reaccional en la zona de 90 a 100°C. De preferencia, el compuesto de la fórmula II se calienta junto con una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y etanol, para lo cual es conveniente un tiempo reaccional de 1 a 2 horas.



El producto reaccional obtenido se vierte a continuación en un exceso de agua para obtener como precipitado el nitrofuril-pirazol de la fórmula general I deseado.

5. Los nitrofenilpirazoles de la fórmula general III se preparan al hacer reaccionar la nitrofuril-nitrilimina correspondiente, de la que se muestra una forma mesómera mediante la fórmula general IV siguiente,

10.



IV

en donde

15.

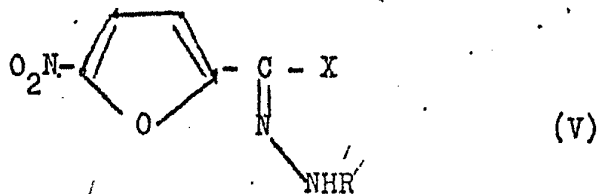
R tiene la significación arriba indicada,

con dinitrilo de ácido malónico.

20.

La nitrofuril-nitrilimina de la fórmula general IV puede prepararse oportunamente, como se requiere para la reacción con dinitrilo de ácido malónico, al tratar con una base la nitrofuril-alfa-halogenohidrazona correspondiente de la fórmula general V,

380392



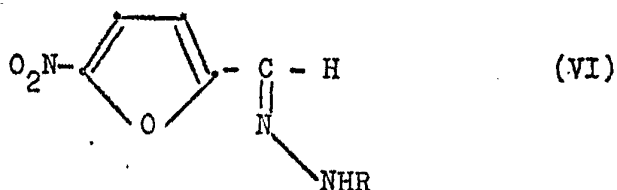
en donde

X significa un átomo de halógeno, y

R tiene la significación arriba indicada.

10. El tratamiento se realiza en caso deseado todavía en presencia de otro aceptor usual de hidrácido. El halógeno obtenido en la halogenohidrazona de la fórmula general V es de preferencia cloro o bromo.

15. Las nitrofenil-alfa-halogenohidrazonas de la fórmula general V son compuestos nuevos y pueden prepararse por su parte por ejemplo mediante reacción de nitrofurilhidrazonas correspondientes de la fórmula general VI



con los compuestos N-halógenos correspondientes.

Los compuestos de la presente invención de las fórmulas poseen las generales I y II / propiedades antimicrobianas valiosas,



en especial propiedades antibactericas, antihelmínticas, anti protozoicas, coccidiostáticas, tripanocidas y antimaláricas de significación en la medicina humana y veterinaria. Como expresamente valiosos se muestran los compuestos en el tratamiento de infecciones del tracto intestinal o urinario. Además, pueden utilizarse para proteger materias hidrófobas u otras materias orgánicas de peso molecular elevado, que son sometidas a la descomposición para bacterias u otros microbios, en donde se impregna, incorpora o trata de otra forma, estas materias con los compuestos. Los compuestos se utilizan asimismo como aditivos que activan el desarrollo para piensos de animales.

Según la invención se obtiene asimismo una composición de materia terapéutica, que consta de una parte activa antimicrobiana de un compuesto de 5-nitrofurilpirazol de la fórmula general I ó II y un vehículo sólido o diluyente líquido tolerable farmacológicamente.

Las composiciones de materias farmacéuticas según la invención contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I o de la fórmula general II en calidad de materia activa junto con los vehículos farmacéuticos usuales. El tipo de vehículo depende ampliamente de la zona de aplicación. Para la aplicación exterior, por ejemplo para la desinfección de piel sana, como también para la desinfección



de heridas y para el tratamiento de dermatosis e infecciones de las mucosas, que son ocasionadas por bacterias, pueden entrar en consideración especialmente unguentos, polvos y tinturas.

5. Las bases para los unguentos pueden estar exentas de agua, por ejemplo constan de mezclas de lanolina y vaselina, o también puede tratarse de emulsiones acuosas, en las que se suspende la materia activa. Como vehículos para polvos son apropiados por ejemplo los almidones como almidón de arroz, que pueden hacerse más ligeros específicamente por ejemplo mediante adición de ácido silícico altamente disperso o más pesados mediante adición de talco. Las tinturas contienen por lo menos una materia activa en etanol acuoso, en especial del 45 al 75%, al que se adiciona en caso deseado de 10 a 20% de glicerina. En especial para la desinfección de la piel sana pueden entrar en consideración las soluciones, que se elaboran con ayuda de polietilenglicol y otros diluentes usuales, así como eventualmente emulgentes. El contenido de materia activa de las composiciones de materia farmacéuticas para la aplicación externa se encuentran de preferencia entre 0,1 y 5%.
- 10.
- 15.
- 20.

Para la desinfección de la boca y la faringe son apropiadas por una parte el agua para gargarismos, o bien concentrados para su elaboración, en especial soluciones



alcoholicas con de 1, a 5% de contenido de materia activa, a los que se pueden adicionar glicerina y/o materias aromáticas, y por otra parte tabletas desleibles, es decir formas sólidas unitarias de dosis, de preferencia con un contenido relativamente elevado en azúcar o materias similares y un contenido de materia activa relativamente bajo de por ejemplo 0,2 a 20% en peso, así como los aditivos usuales, como excipientes y materias aromáticas.

- 5.
10. Para la desinfección intestinal y para el tratamiento oral de infecciones del tracto urinario pueden entrar en consideración en especial las formas sólidas de dosis unitarias, como tabletas, grageas y cápsulas, que contienen de preferencia entre 10 y 90% de una materia activa de la fórmula general I para posibilitar la administración de dosis diarias entre 0,1 y 2,5 gramos en hombres adultos o de dosis reducidas apropiadas en niños. Para la preparación de tabletas y núcleos de gragea se combina 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 de peso molecular apropiados, a continuación los núcleos de gragea se recubren por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden
- 15.
- 20.

380392



- contener por ejemplo todavía goma arábica, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por
5. ejemplo para determinar dosis diferentes de materia activa. Las cápsulas blandas de gelatina y otras cápsulas cerradas constan por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y pueden contener por ejemplo mezclas de un compuesto de la fórmula I con polietilenglicol. Las cápsulas partidas con-
10. tienen por ejemplo granulados de una materia activa con vehículos sólidos, en forma de polvo, como por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa y gelatina, así como estearato magnésico o ácido esteárico.
15. En todas las formas de aplicación, los compuestos de la fórmula general I o de la fórmula general II pueden estar presentes como materias activas exclusivas o bien pueden combinarse con otras materias activas farmacológicas ya conocidas, en especial antibactericas y/o antimicóticas u otras
20. antimicrobianas, por ejemplo para ampliar la zona de aplicación. Se pueden combinar por ejemplo con 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol u otros derivados de 8-quinolinol, con sulfame-razina o sulfafurazol u otros derivados de sulfanilamida, con cloramfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4',
25. 5-tribromosalicilanilida u otras salicilanilidas halogenadas,

380392



- con carbanilidas halogenadas, con benzoxazoles o benzoxazonas halogenadas, con policloro-hidroxifenilmetanos, con sulfuros halógeno-dihidroxi-difenílicos, con éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difenílico o éter 2',4'4'-tricloro-2-hidroxi-difenílico u otros éteres polihalogenohidroxifenílicos o con compuestos bactericidas cuaternarios o con derivados de ácido ditiocarbámico deseados, como disulfuro de tetrametil-tiuram. Asimismo pueden utilizarse vehículos, que poseen por sí mismos propiedades farmacológicas favorables, como
5. azufre en calidad de base de polvo o estearato de zinc en calidad de un componente de las bases de unguento.
- 10.

- La invención se refiere asimismo a un procedimiento para proteger materias orgánicas expuestas al ataque de bacterias u otros microbios, que se caracteriza porque las materias se tratan con un nitrofuril-pirazol de la fórmula general I o II. La materia orgánica puede ser por ejemplo un material polímero natural o sintético, una substancia conteniendo proteína o conteniendo hidratos de carbono o un material fibroso o textil natural o sintético preparado a partir de estas substancias.
- 15.
- 20.

- Según la invención se obtiene asimismo una composición de materia de pienso animal, que contiene un nitrofuril-pirazol de la fórmula general I o II en dosis suficientes para fomentar el desarrollo del animal alimentado con la composición de materia.
- 25.

380392



El ejemplo siguiente aclara ulteriormente la presente invención, Los porcentajes están calculados sobre el peso, cuando no se indica lo contrario.

EJEMPLO

5. a) Una mezcla de 12,0 gramos de 5-acetamido-1-(2-acetoxietil)-4-ciano-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol y 50 cc de ácido clorhídrico etanólico (40% en peso) se calienta a reflujo durante 15 minutos y se enfría.
- A la mezcla se adiciona luego 100 cc de agua helada, y se fija la materia sólida precipitada, recristaliza en agua y se seca. Como producto se obtiene el 5-amino-4-carbamoil-1-(2-hidroxietil)-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol, punto de fusión 202°C.
10. b) Se calienta a reflujo durante 4½ horas una mezcla de 10 gramos de 5-amino-4-ciano-1-(2-hidroxietil)-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol y 200 cc de anhídrido de ácido acético y a continuación se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido produce, tras recristalización en dimetilformamida acuosa, el 5-acetamido-1-(2-acetoxietil)-4-ciano-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol, punto de fusión 191°C.
15. c) El 5-amino-4-ciano-1-(2-hidroxietil)-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol necesario como compuesto de partida se pre-
- 20.



380392

para como sigue:

A una solución agitada de 19,9 gramos de N'-2-hidroxiethylhidrazona de 5-nitro-2-furaldehido, disuelta en 100 cc de dimetilformamida, se adiciona de 20 a 30°C, lentamente, 17,8 gramos de N-bromosuccinimida.

5.

Tras ulterior agitación se enfría la mezcla a 10°C.

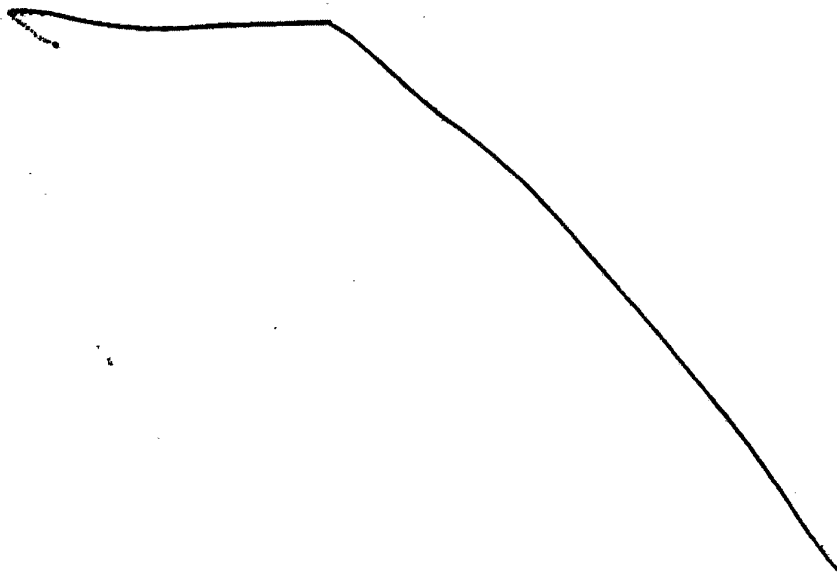
A la mezcla agitada se adiciona de 10 a 20°C a continuación, 6,6 gramos de dinitrilo de ácido malónico seguido de una lenta adición de una mezcla de 10,1 gramos de trietilamina y 25 cc de dimetilformamida.

10.

Tras ulterior agitación, se deslía 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.

15.

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



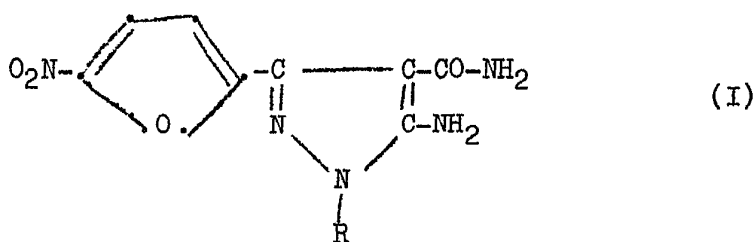
380392



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente británica nº 20.274/70 del 28.4.70.

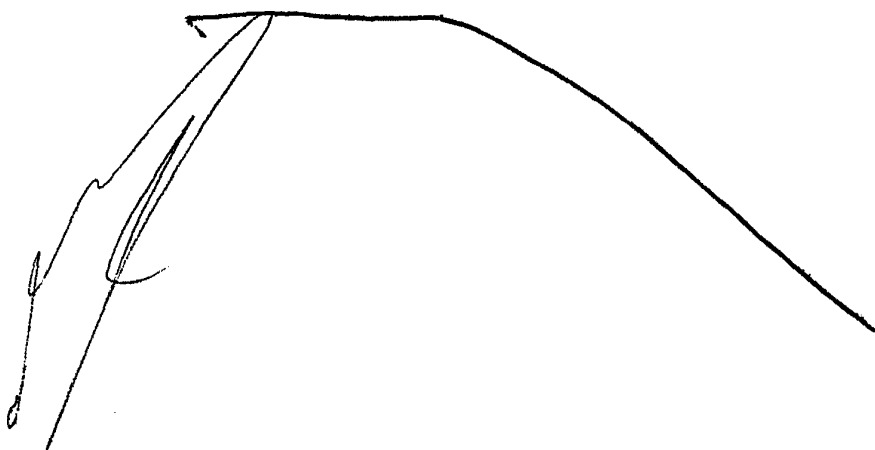
5. 1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de 5-nitrofuril-pirazol de la fórmula general I



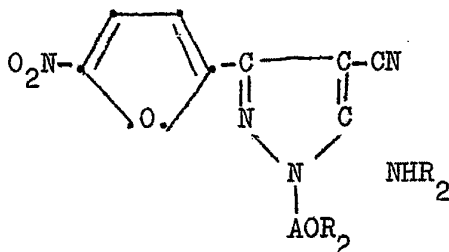
en la que

15. R significa un grupo alquílico con 2 a 5 átomos de carbono, substituido mediante un grupo hidroxílico,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



- 16 -
380392



5.

en la que

R_2 significa un grupo acílico y

A significa un grupo alquílico con de 2 a 5 átomos de carbono,

10.

se hidroliza y deacila al tratar el compuesto con un donador de protones en un disolvente polar y al hidrolizar el producto intermedio protonizado.

15.

2. Procedimiento para la preparación de un compuesto de 5-nitrofuril-pirazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 4 de Junio de 1970

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: ROQUE SANZ HERRANO