



Case 4-3187/MA 1413⁺

384927

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	D K

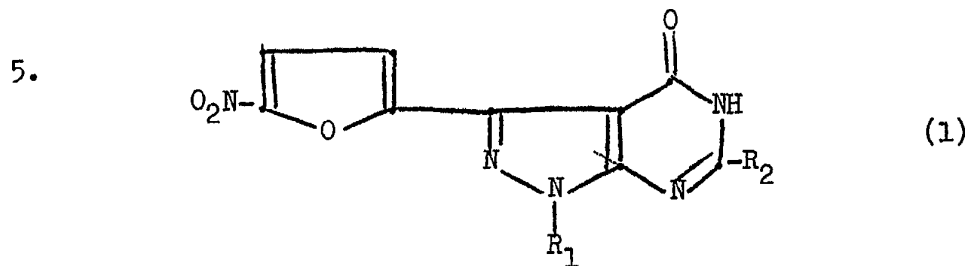
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE RIVADOS 5-NITRO-FURILICOS", 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 sustituidos de pirazolpirimidinona de la fórmula general I,



en la que

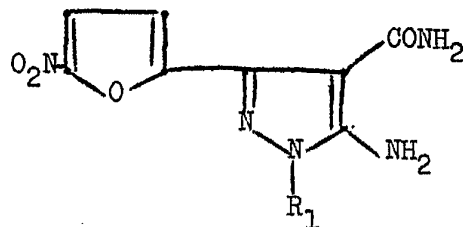


- R_1 significa un grupo alquílico insustituído con de 1 a 5 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonílico con de 1 a 5 átomos de carbono en el radical alquílico y,
5. R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquílico insustituído o sustituido con de 1 a 5 átomos de carbono, en el que 1 átomo de hidrógeno, varios átomos de hidrógeno o todos los átomos de hidrógeno pueden ser
10. reemplazados mediante átomos de cloro o bien de bromo, o un grupo cicloalquílico con de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo carbocíclico, un grupo aralquílico con a lo sumo 12 átomos de carbono o un grupo alquénico
15. con de 2 a 4 átomos de carbono.

- Por ejemplo, los grupos alquílicos, que personifican R_1 y R_2 o bien los grupos alquílicos que personifican el sostén de carbono de los grupos R_1 y R_2 , pueden significar los grupos metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico,
20. isobutílico, tercibutílico o n-pentílico. Cuando R_1 significa un grupo alquílico, contiene de preferencia de 1 a 3 átomos de carbono. Cuando R_2 significa un grupo cicloalquílico, el grupo cicloalquílico puede significar por ejemplo un grupo ciclohexílico. En caso de que R_2 signifique un
25. radical aralquílico, éste puede ser un grupo bencílico.

Los derivados 5-nitrofurílicos de las pirazolpirimidonas de la fórmula general I se preparan al hacer reaccionar 5-nitrofuril-pirazoles de la fórmula general II,

384927

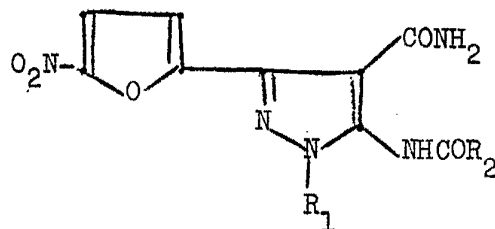


(II)

5. en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con un derivado de ácido carboxílico R_2 -COX o bien $(R_2CO)_2O$, en donde R_2 tiene la significación arriba indicada y X significa el grupo hidroxílico, un átomo de halógeno (de preferencia cloro o bromo), el grupo amino o el grupo R_3O donde R_3 integra un radical alquílico con de 1 a 3 átomos de carbono, y el producto intermedio obtenido de la fórmula general III

10.



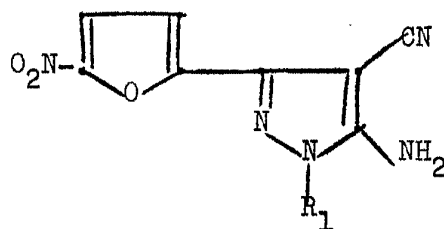
(III)

15.

se cicla sin aislado ulterior.

20.

Los compuestos de la fórmula general II se preparan al hidrolizar los compuestos nitrofuril-pirazólicos correspondientes de la fórmula general IV,



(IV)

25.

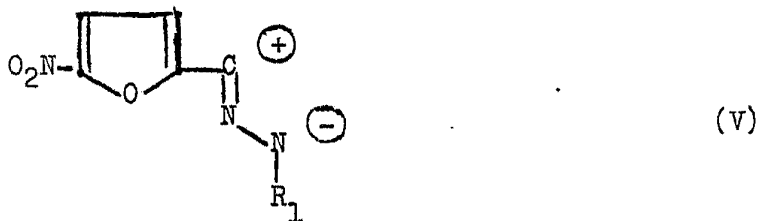
en la que



R_1 tiene la significación previamente definida.

Los nitrofurilpirazoles de la fórmula general V se preparan al hacer reaccionar la nitrofuril-nitrilimina correspondiente, de la cual una forma mesómera puede representarse por la siguiente fórmula general V,

5.



10.

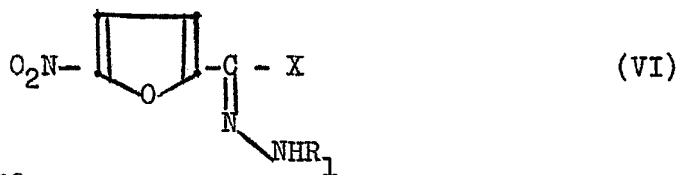
en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I, con dinitrilo de ácido malónico y si se desea un compuesto obtenido de la fórmula general V se hace reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal.

15.

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

20.



en la que

X significa un átomo de halógeno y

25.

R_1 tiene la significación arriba indicada.

El tratamiento se realiza si se desea todavía en presencia de otro aceptor de hidrácido usual. El halógeno obtenido en la halohidrazona de la fórmula general VI es de preferencia cloruro o bromo.

384927



5. Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I poseen propiedades valiosas antimicrobianas, en especial propiedades antibactericas, antimicoplásmicas, antihelmínticas, antiprotozoarias, coccidiostáticas, tripanócidas y antimalarias de significación en la medicina humana y veterinaria.
10. Como especialmente valiosos se muestran los compuestos en el tratamiento de infecciones del tracto intestinal o del tracto urinario. Además pueden utilizarse para proteger materias hidrófobas u otras materias orgánicas con peso molecular elevado, que están sometidas a la descomposición por bacterias u otros microbios, en donde estas materias se unen, impregnan o se tratan de otra forma con los compuestos. Los compuestos se utilizan asimismo como aditivos estimuladores de desarrollo en los piensos de animales, a los que se adicionan en la proporción de 5 a 500 pp .
15. Según la invención se obtiene asimismo una composición de materia terapéutica, que consta de una parte activa en forma antimicrobiana de los compuestos de la fórmula general I y un vehículo sólido o diluyente fluido tolerable farmacológicamente.
20. Las composiciones de materia farmacéutica según la invención contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I, como materia activa, junto con un vehículo farmacéutico usual. El tipo del vehículo se determina según el campo de utilización. Para la aplicación externa, como por ejemplo para la desinfección de piel sana, como también para la desinfección de heridas y para el trata
- 25.

384927



- miento de dermatosis y afecciones de las mucosas, que son originadas por bacterias, pueden entrar en consideración en especial ungüentos, polvos y tinturas. Las bases para los ungüentos pueden estar exentas de agua, por ejemplo constan de mezclas de lanolina y vasclina, o también se puede tratar de emulsiones acuosas, en las que se suspende la materia activa. Como vehículos para polvos son apropiados por ejemplo almidones, como almidón de arroz, que puede hacerse eventualmente específicamente más ligero por ejemplo mediante adición de ácido silícico altamente disperso o más pesado mediante adición de talco. Las tinturas contienen por lo menos una materia activa en etanol acuoso, en especial del 45 al 75%, donde se adiciona eventualmente de 10 a 20% de glicerina. En especial para la desinfección de piel sana pueden entrar en consideración las soluciones, que se elaboran con ayuda de polietilenglicol y otros intermedios de solución usuales, así como eventualmente emulgentes. El contenido de materia activa de las composiciones de materias farmacéuticas para la aplicación externa se hallan de preferencia entre 0,1 y 5%.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Para la desinfección de la boca y de la faringe son apropiadas por una parte el agua para gargarismos, o bien los concentrados para su elaboración, en especial soluciones alcohólicas con 1-5% de contenido de materia activa, a las que se puede adicionar glicerina y/o materias aromáticas, y por otra parte tabletas desleibles, es decir formas unitarias de dosis sólidas, de preferencia con un contenido relativamente elevado en azúcar o materias similares y un

25.

384927



contenido de materia activa relativamente bajo de por ejemplo 0,2-20% en peso, así como los aditivos usuales, como excipientes y materias aromáticas.

- Para la desinfección intestinal y para el tratamiento oral de infecciones del tracto urinario pueden entrar en consideración en especial formas unitarias de dosis sólidas, 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 personas adultas o de dosis reducidas apropiadamente para niños. Para la preparación de tabletas y núcleos de gragea se combinan 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 aminopectina, derivados de celulosa o gelatina, de preferencia bajo adición de deslizantes como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, los núcleos de grageas se recubren a continuación por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden 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 pueden adicionar colorantes, por 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 cáps-
5. to oral de infecciones del tracto urinario pueden entrar en consideración en especial formas unitarias de dosis sólidas, 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 personas adultas o de dosis reducidas apropiadamente para niños. Para la preparación de tabletas y núcleos de gragea se combinan 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 aminopectina, derivados de celulosa o gelatina, de preferencia bajo adición de deslizantes como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado, los núcleos de grageas se recubren a continuación por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden 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 pueden adicionar colorantes, por 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 cáps-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

384927



5. sulas partidas contienen 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 gelatinas así como estearato magnésico o ácido estcárico.

- En todas las formas de aplicación pueden utilizarse los compuestos de las fórmula general I como materias activas únicas, o se pueden combinar con otras materias activas farmacológicamente ya conocidas, en especial antimicrobianas y/o antimicóticas u otras antimicrobianas, por ejemplo para ampliar la zona de utilización. Pueden unirse por ejemplo con 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol u otros derivados de 8-quinolinol, con sulfameracina o sulfafurazol u otros derivados de sulfanilamida, con cloranfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4',5-tribromosalicilanilida u otras salicilanilidas halogenadas con carbánilidas halogenadas, con benzoxazoles halogenados o benzoxazolonas halogenadas, con policloro-hidroxi-difenilmetanos, con sulfuros halo-dihidroxi-difenílicos, con éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difenílico o con éter 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenílico u otros éteres polihalohidroxi-difenílicos o con compuestos cuaternarios bactericidas o con derivados de ácido ditiocarbámico deseados, como disulfuro de tetrametiltiuram. Pueden utilizarse asimismo vehículos, que poseen por sí mismos propiedades farmacológicas favorables, por ejemplo azufre como base de polvo o estcarato de cinc como un componente de las bases de unguento.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

384927



- La invención preve asimismo un procedimiento para proteger materias orgánicas expuestas al ataque de bacterias u otros microbios, que se caracteriza porque las materias se tratan con un compuesto de la fórmula general I. La
5. materia orgánica puede ser por ejemplo un material polí-
mero natural o sintético, una substancia conteniendo proteí-
na o conteniendo hidrato de carbono o un material fibroso
o textil natural o sintético preparado a partir de estas
sustancias.
10. Según la invención se obtiene también una compo-
sición de materia de pienso animal, que contiene un nitro-
furil-pirazol de la fórmula general I en dosis suficientes
para fomentar el desarrollo del animal alimentado con la
composición de materia.
15. Los ejemplos siguientes aclaran la presente in-
vención. Los tantos por ciento se indican sobre el peso,
cuando no se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

- Una mezcla de 10 gramos de 5-amino-4-carbamoil-1-me-
20. til-3-(5-nitro-2-furil)-pirazol y 100 cc de anhídrido de ácido
acético se calienta a reflujo durante 6 horas y luego se en-
fria. La materia sólida cristalina se separa, se lava con
alcohol y recristaliza en dimetilformamida. Se obtiene la
1,6-dimetil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-
25. -4(5H)-ona con un punto de fusión de $>300^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 2

De la forma descrita en el Ejemplo 1 se utiliza



5. en lugar de anhídrido de ácido acético bajo las mismas condiciones reaccionales, anhídrido de ácido crotónico en calidad de material de partida. Se obtiene la 1-metil-6-(1-propenil)-3-(5-nitro-2-furil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-(5H)-ona con un punto de fusión de $> 300^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 3

10. De la forma descrita en el Ejemplo 1 se utiliza en lugar de anhídrido de ácido acético bajo las mismas condiciones reaccionales, anhídrido de ácido cloroacético en calidad de material de partida. Se obtiene la 6-clorometil-1-metil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-(5H)-ona con un punto de fusión de $> 300^{\circ}\text{C}$ bajo descomposición.

EJEMPLO 4

15. De la forma descrita en el Ejemplo 1 se utiliza en lugar de anhídrido de ácido acético bajo las mismas condiciones reaccionales, anhídrido de ácido ciclohexancarboxílico en calidad de material de partida. Se obtiene la 6-ciclohexil-1-metil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-(5H)-ona con un punto de fusión de $> 300^{\circ}\text{C}$.

20. EJEMPLO 5

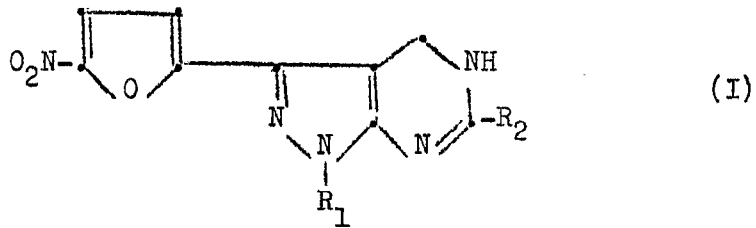
25. De la forma descrita en el Ejemplo 1 se utiliza en lugar de anhídrido de ácido acético bajo las mismas condiciones reaccionales, anhídrido de ácido fenilacético en calidad de material de partida. Se obtiene la 6-bencil-1-metil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-(5H)-ona con un punto de fusión de $> 300^{\circ}\text{C}$.



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 52,663/69 del 28.10.69.

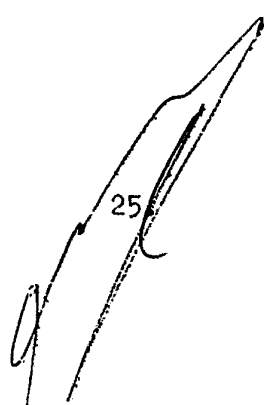
- 5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados 5-nitrofurílicos de la fórmula general I



en la que

- 15. R_1 significa un grupo alquílico insustituído, que contiene 1 a 5 átomos de carbono ; o un grupo carbalcoxi que contiene en la parte alquílica de 1 a 5 átomos de carbono, y
- 20. R_2 significa hidrógeno; un grupo alquílico que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, que puede estar insustituído o en el que uno, varios o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de cloro o de bromo ; o un grupo cicloalquílico que contiene en el anillo carbocíclico de 5 a 7 átomos de carbono; un grupo aralquílico que contiene hasta 12 átomos de carbono; o un grupo alquenílico que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,

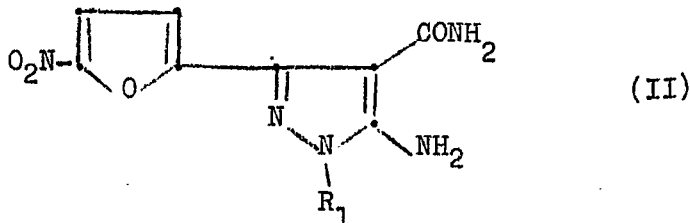
25.



384927

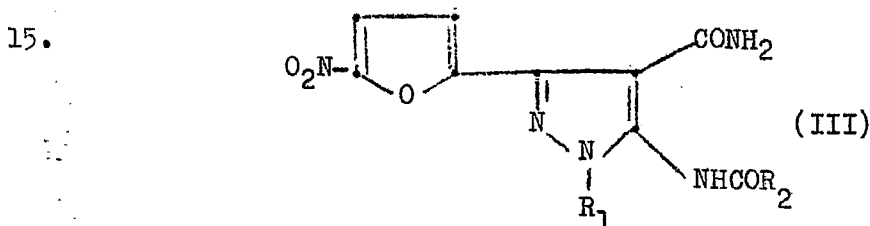


caracterizado, porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en la que

10. R_1 tiene la significación indicada, con un derivado de ácido carbónico, R_2COX o $(R_2CO)_2O$, en donde R_2 tiene la significación indicada y X significa un grupo hidroxílico, un grupo amino o el grupo OR_3 , en donde R_3 significa el grupo alquílico o alquénico que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y un compuesto obtenido de la fórmula general III



en la que

20. R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I, se cicla sin aislado.

2. Procedimiento para la preparación de derivados 5-nitrofurílicos.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 27 Octubre 1970

JAIMÉ ISEÑA

JOSÉ RODRÍGUEZ