

384930



Case 4-3187/MA 1413⁺ C

PATENTE
DE

SECRETARIA
ACIÓNS
C. 207 A61
SUBCLAS. D B

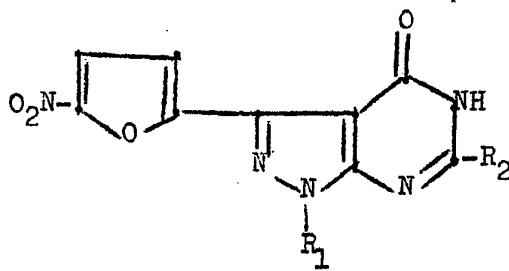
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS S-NITRO-FURILICOS", a favor de la firma suiza J.R. GELGY 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,



(I)

384930



en la que

5. 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,
10. 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 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 alquenílico con de 2 a 4 átomos de carbono.
- 15.

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

20. grupos metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, 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

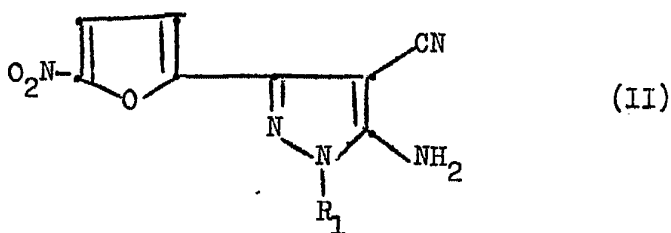
25. radical aralquílico, éste puede ser un grupo bencílico.

384930



Los compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 y R_2 tienen las significaciones arriba ya citadas, pueden obtenerse según la invención, de acuerdo con el siguiente procedimiento, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5. la general II,

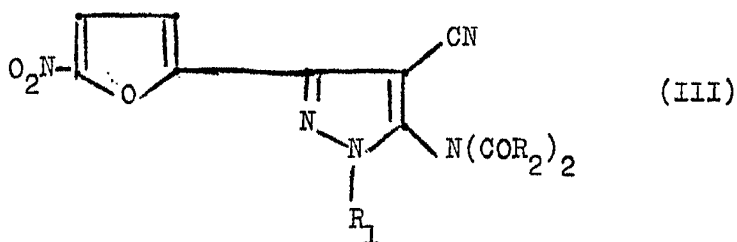


en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

15. con un exceso en anhídrido de ácido $(R_2CO)_2O$ en ausencia de un catalizador y luego el producto intermedio obtenido de la fórmula III

20.



en la que

= 4 =

384930



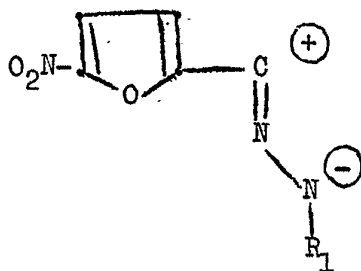
R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

se protoniza e hidroliza después o sin aislado precedente

5. Los compuestos de la fórmula general III son nuevos y muestran actividad antimicrobiana.

Este procedimiento, realizado en ausencia de un catalizador ácido, se diferencia de aquel, en el que compuestos de la fórmula general II se hacen reaccionar en presencia de un catalizador ácido o básico, como por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, con un anhídrido de ácido para formar compuestos de la fórmula general I.

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



(IV)

20.

en la que

= 5 =
384930

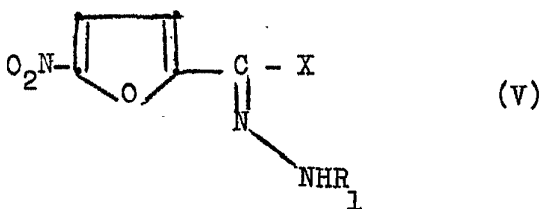


R_1 tiene la significación indicada/bajo la fórmula I,

con dinitrilo de ácido malónico y si se desea un compuesto obtenido de la fórmula general II se hace reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal.

5. 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-halohidrazona correspondiente de la fórmula general V

10.



en la que

15.

X significa un átomo de halógeno y

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

20.

V es de preferencia cloro o bromo.



Los compuestos de la presente invención de las fórmulas I y III poseen propiedades valiosas antimicrobianas, en especial propiedades antibactericas, antimicoplásmicas, antihelmínticas, antiprotozoarias, coccidiostáticas, tripanocidas y antimalarias de significación en la medicina humana y veterinaria.

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 ppm.

Según la invención se obtiene asimismo una composición de materia terapéutica, que consta de una parte activa en forma antimicrobiana de los compuestos de las fórmulas generales I y III y un vehículo sólido o diluyente fluido tolerable farmacológicamente.

Las composiciones de materia farmacéutica según la invención contienen por lo menos un compuesto de las fórmulas generales I y III, como materia activa junto con un vehículo farmacéutico usual. El tipo del vehículo se determina según el

= 7 =

384930



- 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 tratamiento de dermatosis y afecciones de las mucosas, que son originadas por bacterias, pueden entrar en consideración en especial unguentos, polvos y tinturas. Las bases para los unguentos pueden estar exentas de agua, por ejemplo constan de mezclas de lanolina y vaselina, 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 intermediarios 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%.

- 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 solucio-

384930



nes 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

5. relativamente elevado en azúcar o materias similares y un 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,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

384930



- 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
5. 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
10. 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 esteárico.
15. En todas las formas de aplicación pueden utilizarse los compuestos de las fórmulas generales I y III 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.
20. 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-
25. -tribromosalicilanilida u otras salicilanilidas halogenadas

384930



5. con carbanilidas halogenadas, con benzoxazoles halogenados o benzoxazolonas halogenadas, con policloro—hidroxidifenilmetanos, con sulfuros halo-dihidroxi-difenílicos, con éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difenílico o con éter 2',4,4'-tricloro-2-hidroxidifenílico u otros éteres polihalohidroxidifenílicos o con compuestos cuaternarios bactericidas o con derivados de ácido ditiocarbámico deseados, como disulfuro de tetrametil-tiuram. Pueden utilizarse asimismo vehículos, que poseen por si mismos propiedades farmacológicas favorables, por ejemplo azufre como base de polvo o estearato de cinc como un componente de las bases de unguento.

101

15. La invención prevé 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 las fórmulas generales I y III. La materia orgánica puede ser por ejemplo un material polímero natural o sintético, una sustancia conteniendo proteína o conteniendo hidrato de carbono o un material fibroso o textil natural o sintético preparado a partir de estas sustancias.

20.

Según la invención se obtiene también una composición de materia de pienso animal, que contiene un nitrofuril-pirazol de las fórmulas generales I y III en dosis suficientes para fomentar el desarrollo del animal alimentado con la composición de materia.

384930

El ejemplo siguiente aclara la presente invención. Los tantos por ciento se indican sobre el peso, cuando no se indique lo contrario.

EJEMPLO

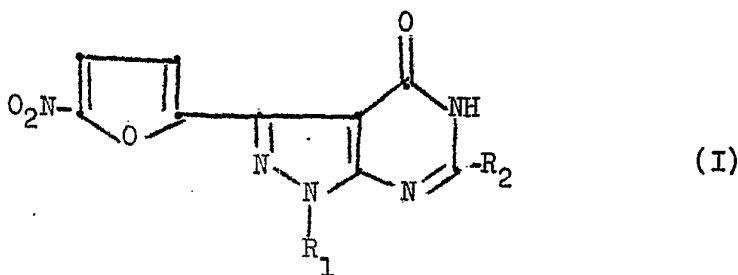
5. Una mezcla de 0,5 gramos de 5-amino-4-ciano-3-(5-nitro-2-furil)-1-n-propilpirazol y 5 cc de anhídrido de ácido acético se calienta a reflujo durante 3 horas y luego se enfria. El exceso en anhídrido de ácido acético se elimina mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se machaca con éter, se recoge y se seca. Tras recristalización en etanol acuoso se obtiene el 4-ciano-5-diacetilamino-3-(5-nitro-2-furil)-1-n-propilpirazol con un punto de fusión de 156°C.
10. Una mezcla de 0,3 gramos de 4-ciano-5-diacetilamino-3-(5-nitro-2-furil)-1-n-propilpirazol y 5 cc de solución de ácido clorhídrico etanólico al 40% (tanto por ciento en peso) se calienta bajo reflujo durante 30 minutos y luego se enfria. La materia sólida cristalina se separa, se lava con agua y se seca. Se obtiene la 6-metil-1-n-propil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidín-4(5H)-ona con un punto de fusión de 276°C.
- 15.
- 20.



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 43.054/70 del 9.9.70

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



10.

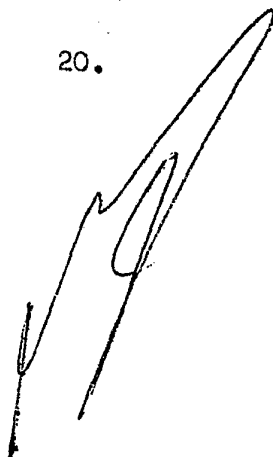
en la que

R₁ significa un grupo alquílico insustituido, 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

15.

R₂ significa hidrógeno; un grupo alquílico que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, que puede estar insustituido 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

20.

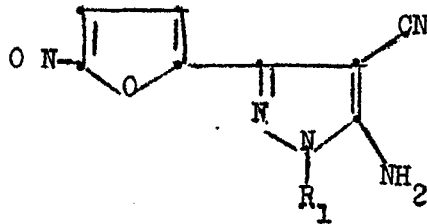


384930



carbono; o un grupo alquenílico que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

5.



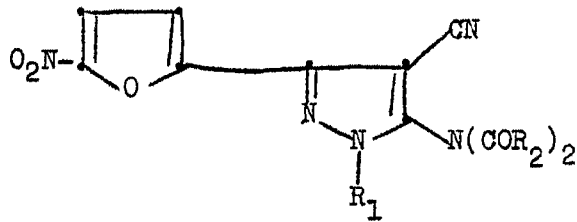
(II)

10.

sin catalizador con un exceso de anhídrido de ácido $(R_2CO)_2O$, en donde R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada,

y un producto intermedio obtenido de la fórmula general III

15.



(III)

en la que

20.

R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

de protoniza e hidroliza seguidamente con aislado o sin aislado precedente.



384930



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

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

5.

Madrid, a 27 Octubre 1970

p.a.

JAIME ISERN

ROQUE SANZ HERRERO