

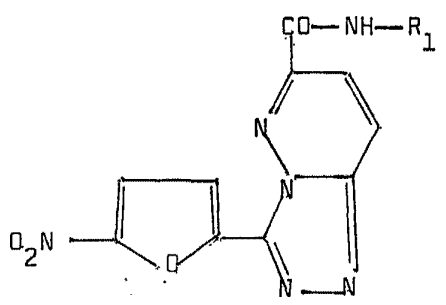


F.E. 7-3-75 **410659**
 Int. Cl.: C07D

410659

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de :
 BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
 dad alemana, domiciliada en Mannheim-Wal-
 dhof, (Alemania) ; por : "PROCEDIMIENTO
 PARA LA PREPARACION DE NITROFURIL-TRIAZOLO
 [4,3-b] piridazin-amidas".

El presente invento concierne a un procedimiento para
 la preparación de nuevas nitrofuril-triazolo [4,3-b] piridazin-
 amidas de la fórmula general I



(I)

en la cual R₁ significa hidrógeno o un grupo alcohilo saturado
 5 o insaturado con 2 a 5 átomos de carbono,
 a procedimientos para su preparación, a medicamentos con un
 contenido de compuestos de la fórmula general I, así como a la

410659

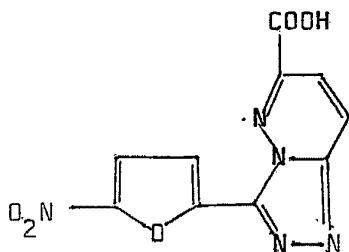


utilización de compuestos de la fórmula general I para la preparación de medicamentos con efecto antimicrobiano.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento tienen una actividad antibacteriana sorprendentemente elevada en la orina y por lo tanto son especialmente apropiados para el tratamiento de infecciones de vías urinarias. Los compuestos I manifiestan "in vitro" e "in vivo", en parte, valores de inhibición, especialmente contra Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa y Proteus mirabilis, que superan a la nitrofurantoína, que es el antiséptico de orina más eficaz que se encuentra en el comercio hasta ahora, de modo tan considerable que significan un enriquecimiento valioso para la práctica medicinal, especialmente para combatir las peligrosas infecciones crónicas del tracto urinario, por ejemplo la pielonefritis.

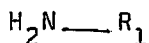
El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de compuestos de la fórmula general I está caracterizado porque, de manera de por sí conocida :

1.- se hace reaccionar el ácido de la fórmula II



(II)

o sus derivados reactivos, con aminas de la fórmula general III



(III)

en la cual R₁ tiene los significados arriba citados; o



410659

en la cual R_1 tiene los significados arriba citados.

En calidad de derivados de ácido de la fórmula II entran en consideración todos los compuestos que pueden ser hechos reaccionar con aminas para formar amidas. Así, por ejemplo, el nitrilo puede ser transformado en amidas de modo directo o pasando por las amidinas. En el caso más sencillo se emplearán halogenuros de ácido, especialmente cloruros de ácido, los cuales pueden obtenerse a partir del ácido carboxílico mediante agentes de halogenación, tales como por ejemplo cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo. Otros derivados reactivos son ésteres de ácido, por ejemplo el éster etílico, o imidazolidas de ácido. La reacción se efectúa en disolventes acuosos, en general con facilidad y con buenos rendimientos. El ácido propiamente dicho puede ser hecho reaccionar con aminas en presencia de carbodiimidas.

El ácido carboxílico II utilizado como producto de partida se obtiene del modo más sencillo mediante hidrólisis del correspondiente nitrilo, que a su vez se obtiene por ciclización oxidante de 6-ciano-3- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-hidrazino $\sqrt{7}$ -piridazina.

La ciclización oxidante del producto de partida arriba citado así como de los compuestos IV se efectúa a temperatura menos elevada, preferiblemente en ácido trifluoroacético, ácido acético glacial o en mezclas de éstos. En calidad de agente oxidante se ha acreditado especialmente tetraacetato de plomo.

Los compuestos de la fórmula IV se obtienen del modo más sencillo análogamente al procedimiento 1, pasando por el nitrilo o por otros derivados de ácido carboxílico reactivos.

410659



Para la condensación de los compuestos V con ácido
2-nitrofurancarboxílico-(5), los componentes son calentados sim-
plemente en un disolvente inerte de punto de ebullición más ele-
vado (por ejemplo dietilenglicoldimetiléter); por subsiguientes
5 adición de agua, alcalinización y extracción con un disolvente
orgánico pueden ser aislados los productos del procedimiento.

La nitración de los compuestos VI se efectúa de manera
usual, por ejemplo con ácido nítrico en anhídrido acético en
frío. Los productos de partida VI se obtienen por ejemplo por
10 ciclización de 6-ciano-3-(2-furfuriliden-hidrazino)-piridazina
y reacción del producto de reacción obtenido a partir de ello
de modo análogo al procedimiento 1 de la presente solicitud de
patente.

Las amidrazonas de la fórmula general VII utilizadas
15 como productos de partida se obtienen por condensación de 5-nitro
-2-furan-imidoésteres con los correspondientes derivados de 3-hidra-
zino-piridazina. La ciclización de los compuestos VII según el
invento puede efectuarse simplemente calentando en un disolvente
inerte; no obstante, la separación de amoníaco se efectúa también
20 en el caso de tratamiento de las amidrazonas VII con ácidos mi-
nerales acuosos a la temperatura ambiente o eventualmente bajo
calentamiento.

Los nitrilos, como etapas previas para formar los com-
puestos II, IV, V, VI y VII pueden obtenerse a partir de los co-
25 rrespondientes compuestos halogenados de modo análogo a la sínte-
sis de nitrilos de Kolbe.

Partiendo de los nitrilos de los compuestos preceden-
temente citados, por puesta en ebullición en ácido clorhídrico

410659 4106599



alcohólico se llega en primer término a los correspondientes ésteres de ácido carboxílico, que luego pueden ser saponificados en ácido fórmico acuoso con adición de ácido metansulfónico, para formar los ácidos carboxílicos.

5 Las sustancias I pueden ser administradas por vía oral y parenteral en forma líquida o sólida. En calidad de medio para inyección se utiliza preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en soluciones para inyección tales como agentes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución y/o tampones, Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato o borato, etanol, dimetilsulfóxido, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético), polímeros de alto peso molecular (tales como polióxido de etileno líquido) para la regulación de la viscosidad. Sustancias excipientes sólidas
10 son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácido silícico muy disperso, ácidos grasos de elevado peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, polímeros de alto peso molecular sólidos (tales como polietilén-
15 glicoles). Preparados apropiados para la administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes. Para la administración por vía externa las sustancias I de acuerdo con el invento pueden ser utilizadas también en forma de polvos para espolvorear y pomadas; para ello, son
20 mezcladas por ejemplo con agentes diluyentes en forma de polvo, fisiológicamente compatibles, o con bases usuales para pomadas.

En los siguientes Ejemplos se explica el invento con más detalle :

410659



Ejemplo 1.

3-(5-nitro-2-furil)-6-carbamoil-s-triazolo [4,3-b]piridazina.

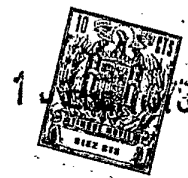
0,147 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-cloroformil-s-triazolo [4,3-b]piridazina se agita durante una hora a la temperatura ambiente con 1 ml de amoníaco acuoso concentrado, luego se filtra con succión el producto no disuelto, se lava con agua y se obtienen 0,1 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-carbamoil-s-triazolo [4,3-b]piridazina, que es recristalizada en 4 ml de dioxano-dimetilformamida 9:1 con adición de carbón. Se obtienen 0,06 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-carbamoil-s-triazolo [4,3-b]piridazina en forma de producto de color amarillo claro; p.de f. 274-276°C (con descomposición).

La 3-(5-nitro-2-furil)-6-cloroformil-s-triazolo [4,3-b]piridazina, utilizada como producto de partida, es preparada del siguiente modo :

230 g de 3-cloro-6-ciano-piridazina se suspenden en 2.500 ml de etanol, se añaden a la temperatura ambiente bajo enfriamiento 198 ml de hidrato de hidrazina, se agita ulteriormente durante 30 minutos a la temperatura ambiente, luego se filtra con succión el producto cristalizado resultante, se le lava con etanol, luego se le tritura con un poco de agua helada, se filtra con succión, se lava con agua helada y de este modo se obtienen 195 g de 3-hidrazino-6-ciano-piridazina bruta (p.de f. 186-192°C).

19,5 g de 3-hidrazino-6-ciano-piridazina se disuelven en 365 ml de agua y 192 ml de etanol en caliente. A 50°C se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 2 N y una solución de 22,3 g de 5-nitro-furan-2-aldehído en 192 ml de metanol, se agita posteriormente durante 15 minutos a esta temperatura y luego durante 30

410659



minutos a la temperatura ambiente. Después se filtra con succión el material sólido, se lava con metanol acuoso al 50%, finalmente con éter, y de este modo se obtienen 35,17 g de 6-ciano-3- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-hidrazin $\overline{7}$ piridazina bruta, que se extrae por ebullición durante 15 minutos con 220 ml de dioxano; se filtra con succión a 50°C y de esta manera se obtienen 23,6 g del compuesto puro (p.de f. 275-278°C, con descomposición).

23,6 g de 6-ciano-3- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-hidrazin $\overline{7}$ piridazina de p.de f. 275-278°C (con descomposición) se disuelven en 320 ml de ácido trifluoroacético caliente, se diluye con 320 ml de ácido acético glacial, y entre 45°C y 50°C se incorporan en porciones, con agitación, 46,5 g de tetraacetato de plomo, se agita ulteriormente a 50°C durante 30 minutos, se filtra con succión rápidamente de un poco de producto no disuelto, se concentra cuidadosamente por evaporación en vacío el producto filtrado, se tritura con agua helada el residuo de concentración por evaporación y de esta manera se obtienen 19,7 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-ciano-s-triazolo $\overline{4,3-b}$ piridazina bruta (p.de f. 186/190/198°C).

Después de la recristalización en isopropanol-dioxano 1:1 con adición de carbón, el compuesto funde a 212-214°C (con descomposición).

15,8 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-ciano-s-triazolo $\overline{4,3-b}$ piridazina se ponen en ebullición con 369 ml de ácido clohídrico estañólico al 19% durante dos horas a reflujo, se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente, luego se filtran con succión 1,7 g de material sólido, el producto filtrado se concentra por evaporación en vacío hasta sequedad, el re-

410659



siduo de concentración por evaporación se incorpora en porciones en bicarbonato de sodio acuoso saturado, se filtra con succión el producto separado, se lava con agua y se recristaliza en 350 ml de dioxano-etanol 6:4, obteniéndose 6,4 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-etoxicarbonil-s-triazolo[4,3-b]piridazina (p.de f. 225-228°C).

Luego, este éster de ácido carboxílico se pone en ebullición, para efectuar la saponificación ácida, en 21,2 ml de ácido fórmico acuoso al 90%, al cual se han añadido 2 g de ácido metansulfónico, se calienta durante 2 horas a reflujo, se añaden nuevamente 1 ml de ácido metansulfónico y se mantiene a reflujo durante dos horas más. Después del enfriamiento se precipita mediante agua el producto de reacción, es decir el ácido carboxílico libre, se filtra con succión, se lava con agua y de esta manera se obtienen 5,5 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-carboxi-s-triazolo [4,3-b]piridazina bruta (p.de f. 268-273°C), que después de la recristalización en dioxano-dimetilformamida 9:1 con adición de carbón funde a 280-282°C (con descomposición).

La 3-(5-nitro-2-furil)-6-carboxi-s-triazolo [4,3-b]piridazina así obtenida se pone en ebullición a reflujo durante 8 horas con 55 ml de cloruro de tionilo, luego la solución se concentra por evaporación hasta sequedad, el residuo se tritura bien a fondo con tricloroetileno y de esta manera se obtienen 5,6 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-cloroformil-s-triazolo [4,3-b]piridazina, que a diferencia del ácido libre es bien soluble en dioxano.

Ejemplo 2.

3-(5-nitro-2-furil)-6-(N-n-butil-carbamoil)-s-triazolo [4,3-b]piridazina.

410659



0,88 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-cloroformil-s-triazolo
 [4,3-b]piridazina bruta se agitan a la temperatura ambiente du-
 rante una hora con 11 ml de solución acuosa al 6% de n-butilamina,
 luego se filtra con succión el producto de reacción, se lava con
 5 agua y se recristaliza en 18 ml de metanol acuoso al 80% con adi-
 ción de carbón, resultando 0,55 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-(N-n-
 butil-carbamoil)-s-triazolo [4,3-b]piridazina en forma de sustan-
 cia de color blanco amarillento de p. de f. 156-157°C.

Ejemplo 3.

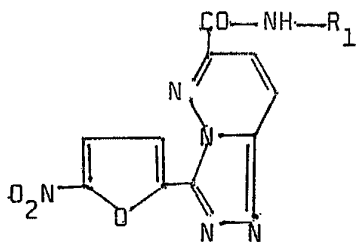
10 3-(5-nitro-2-furil)-6-(N-alilcarbamoil)-s-triazolo[4,3-b]piridazina

0,8 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-cloroformil-s-triazolo
 [4,3-b]piridazina se incorpora en una solución acuosa al 6% de
 alilamina agitada, se agita ulteriormente a la temperatura am-
 biente durante una hora, se filtra con succión la sustancia só-
 lida, se lava con agua y se recristaliza en 85 ml de metanol acuo-
 15 so al 80% con adición de carbón, obteniéndose 0,42 g de 3-(5-nitro-
 2-furil)-6-(N-alilcarbamoil)-s-triazolo [4,3-b]piridazina en for-
 ma de producto de color amarillo (p. de f. 183-185°C).

--- N O T A ---

20 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de nitrofuril-triazolo
 [4,3-b]piridazin-amidas de la fórmula general I



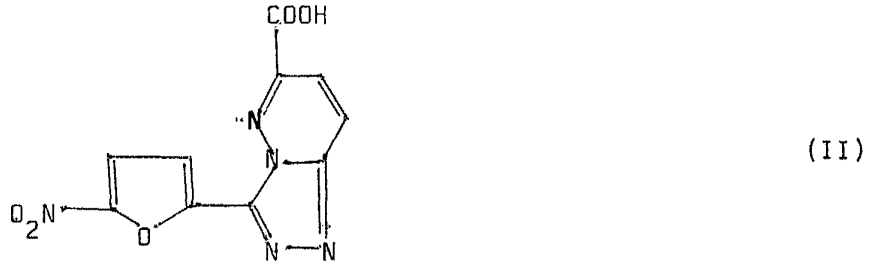
(I)



410659

en la cual R_1 significa hidrógeno o un grupo alcohol saturado o insaturado con 2 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque:

a) se hace reaccionar el ácido de la fórmula II

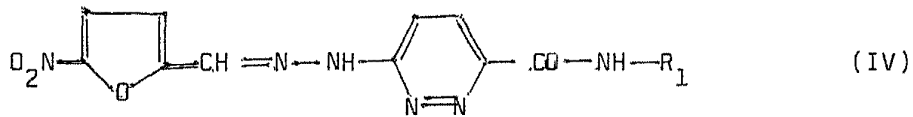


o sus derivados reactivos, con aminas de la fórmula general III



5 en la cual R_1 tiene los significados arriba citados; o

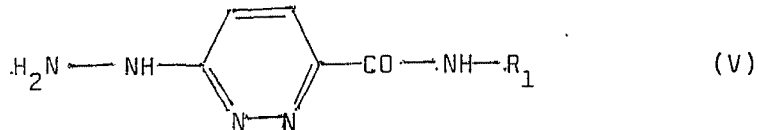
b) se someten a ciclización oxidante compuestos de la fórmula general IV



en la cual R_1 tiene los significados arriba citados; o

c) se condensa con ciclización ácido 2-nitrofurancarboxílico-(5)

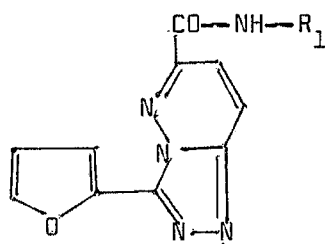
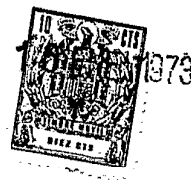
10 con derivados de hidrazinopiridazina de la fórmula general (V)



en la cual R_1 tiene los significados arriba citados; o

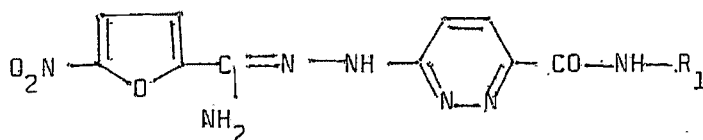
d) se someten a nitración compuestos de la fórmula general VI

410659



(VI)

en la cual R_1 tiene los significados arriba citados; o
 e) se tratan con agentes que separan amoníaco compuestos de la
 fórmula general VII



(VII)

en la cual R_1 tiene los significados arriba citados.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NITROFURIL-TRIAZOLO
 [4,3-b]piridazin-amidas.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 ENE. 1973

CARLOS FERNANDEZ COMPELAS