



410662

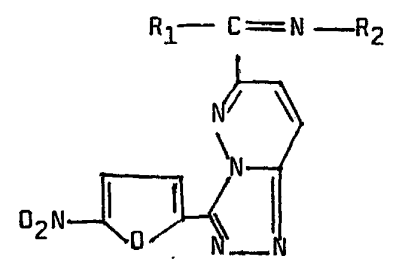
410662

MEMORIA DESCRIPTIVA de una Patente de Invención a nombre de: BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionalidad alemana, domiciliada en Mannheim-Waldhof, (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO NITROFURIL-TRIAZOLO [4,3-b] PIRIDAZIN-CARBOXILICO".

F.E. 7-3-75

Int. Cl.: C07D

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de nitrofuril-triazolo [4,3-b]piridazina de la fórmula general I



(I),

en la cual R1 significa un grupo alcoxi inferior o un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado unido a través de un



410662

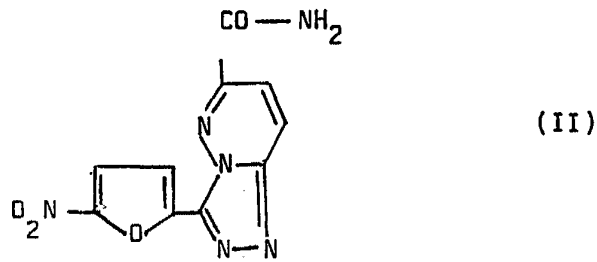
átomo de nitrógeno del anillo, que además de ello puede contener un átomo de oxígeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo eventualmente sustituido con alcohol inferior, y R_2 significa hidrógeno, pudiendo los radicales R_1 y R_2 representar conjuntamente también una línea de valencia, e procedimientos para su preparación, a medicamentos con un contenido de compuestos de la fórmula general I, así como a la 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 en la orina una actividad antibacteriana extraordinariamente elevada y, por lo tanto, son especialmente apropiados para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias. Los compuestos I muestran "in vitro" e "in vivo" en parte valores de inhibición, especialmente contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Proteus mirabilis*, que superan de modo tan considerable a la nitrofurantoina, que es el antiséptico de orina hasta ahora más eficaz que se encuentra en el comercio, que constituyen un valioso enriquecimiento 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 los compuestos de la fórmula general I está caracterizado porque, de manera de por sí conocida:

- 1) a) se somete a deshidratación la amida de la fórmula II

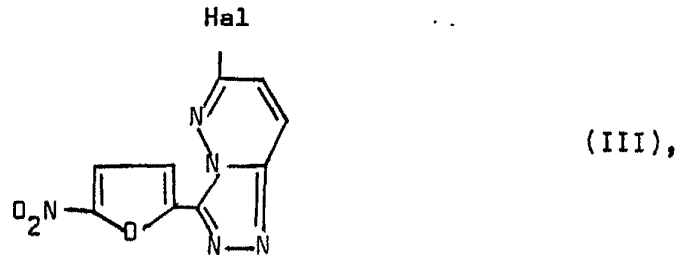
410662



5

o

b) se hacen reaccionar con cianuros compuestos de la fórmula general III



10

en la cual Hal significa un átomo de halógeno; o

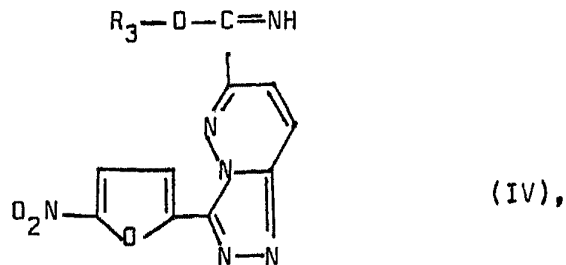
c) se somete a ciclización oxidante 6-ciano-3- $\bar{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-hidrazino $\bar{7}$ -piridazina; o

15

d) se trata con agentes que separan amoníaco N-(6-ciano-3-piridazinilamino)-(5-nitro-2-furemidina);

y el nitrilo de la fórmula I obtenido se hace reaccionar con un alcohol inferior en presencia de ácido clorhídrico gaseoso y las sales de los imidoésteres de fórmula general IV obtenidas

20



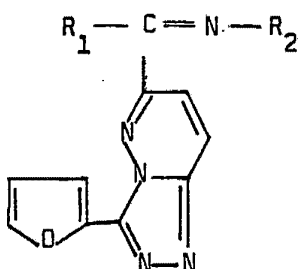
410662



en la cual R_3 significa un grupo alcoholo inferior, se hacen reaccionar eventualmente a continuación con una amina heterocíclica de acuerdo con R_1 , o

2) se someten a nitración compuestos de la fórmula general V

5



(V),

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba citados.

10

La amida de la fórmula II se obtiene, por ejemplo, por ciclización oxidante de 6-carboxi-3- $\overline{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-hidrazino $\overline{7}$ -piridazina para formar 3-(5-nitro-2-furil)-6-carboxi-s-triazolo $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ -piridazina y posterior transformación del grupo carboxilo en un grupo amido. La última etapa de reacción se efectúa del modo más sencillo pasando por el cloruro de ácido, el cual se obtiene por reacción del ácido libre con cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo, pero también pueden emplearse éteres de ácido o imidazolidas de ácido.

15

20

La ciclización oxidante del producto de partida arriba citado así como del correspondiente derivado de 6-cianopiridazina se efectúa a temperaturas menos elevadas, preferiblemente en ácido trifluoroacético, ácido acético glacial o en mezclas de éstos. En calidad de agente oxidante se ha acreditado especialmente el tetraacetato de plomo.

25

La deshidratación se lleva a cabo de manera de por sí

410662



conocida en un disolvente inerte libre de grupos hidroxilo con ayuda de pentóxido de fósforo o con oxitricloruro de fósforo sólo.

5 Se obtienen los compuestos III del modo arriba descrito ciclizando por ejemplo 6-cloro-3- $\bar{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-hidrazino $\bar{7}$ -piridazina. La introducción del grupo nitrilo se efectúa de modo análogo a la síntesis de nitrilos de Kolbe.

10 La N-(6-ciano-3-piridazinilamino)-(5-nitro-furamidina) utilizada como producto de partida se obtiene por condensación de 5-nitro-2-furan-imidoéter con 6-ciano-3-hidrazino-piridazina. La ciclización de acuerdo con el invento puede producirse por simple calentamiento en un disolvente inerte; la separación de amoníaco se efectúa, no obstante, también con ácidos minerales acuosos a la temperatura ambiente, eventualmente
15 con calentamiento.

Luego el correspondiente nitrilo es transformado, por ejemplo mediante ácido clorhídrico alcohólico a baja temperatura en disolventes libres de grupos hidroxilo tales como por
20 ejemplo nitrobenzeno, al que se ha añadido algo de éter, en primer término en el clorhidrato de imidoeter (IV) correspondiente, que puede ser hecho reaccionar a temperatura elevada, después de neutralización con bicarbonato de sodio acuoso, con la amina heterocíclica correspondiente en un disolvente orgánico
25 polar (por ejemplo dioxano).

La nitración de los compuestos V se efectúa de manera usual, por ejemplo con ácido nítrico en anhídrido acético en

410662



frío. Los productos de partida V se obtienen por ejemplo por
ciclisación de 6-ciano-3-(2-furfuriliden-hidrazino)-piridazina
y reacción del nitrilo de ácido carboxílico obtenido a partir
de ésta, de modo análogo al procedimiento 1 d) de la presente
solicitud de patente.

5

Las sustancias I pueden ser administradas por vía
oral y parenteral en forma líquida o sólida. Como medio para
inyección se utiliza preferiblemente agua, la cual contiene los
aditivos usuales en soluciones para inyección, tales como agen-
tes estabilizadores, agentes favorecedores de la disolución y/o
tampones. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de tartrato
o borato, etanol, dimetilsulfóxido, agentes formadores de com-
plejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético), polímeros
de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno) lí-
quido) para la regulación de la viscosidad. Sustancias excipien-
tes sólidas son por ejemplo almidón, lactosa, mannita, metil-
celulosa, 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 ani-
males y vegetales, polímeros de alto peso molecular sólidos (ta-
les como polietilenglicoles). Preparados apropiados para la ad-
ministración por vía oral pueden contener en caso deseado sus-
tancias saporíferas y edulcorantes. Para la administración por
vía externa las sustancias I de acuerdo con el invento pueden
utilizarse también en forma de polvos para espolvorear y poma-
das; para ello, son mezcladas por ejemplo con agentes diluyen-
tes fisiológicamente compatibles en forma de polvo o bases para

10

15

20

25

410662 1E



pomadas usuales.

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

EJEMPLO I

5 3-(5-nitro-2-furil)-6-ciano- \bar{s} -triazolo/4,3-b $\bar{7}$ piridazina.

230 g de 3-cloro-6-ciano-piridazina se suspenden en 2500 ml de etanol, a la temperatura ambiente se añaden con enfriamiento 198 ml de hidrato de hidrazina, se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 30 minutos, luego el producto cristalizado resultante se filtra con succión, se lava con etanol, se tritura luego 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).

15 19,5 g de 3-hidrazino-6-ciano-piridazina se disuelven en 365 ml de agua y 192 ml de metanol 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 durante 15 minutos a esta temperatura y luego durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después se filtra con succión el material sólido, se lava con metanol acuoso al 50%, y finalmente con éter, y de este modo se obtienen 35,17 g de 6-ciano-3- $\bar{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-hidrazino $\bar{7}$ 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).

410662



23,6 g de 6-ciano-3- $\bar{2}$ -(5-nitro-2-furfuriliden)-
hidrazino $\bar{7}$ -piridazina de p. de f. 275 - 278°C (con descompo-
sición) se disuelven en 320 ml de ácido trifluoroacético ca-
liente, se diluye con 320 ml de ácido acético glacial, y a una
5 temperatura entre 45°C y 50°C se incorporan en porciones, con
agitación, 46,5 g de tetraacetato de plomo, se agita ulterior-
mente durante 30 minutos a 50°C, se filtra con succión rápida-
mente de un poco de producto no disuelto, el producto filtra-
do se concentra cuidadosamente en vacío, se tritura con agua
10 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/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina bruta (p. de f. 186/190/198°C).

Después de la recristalización en isopropanol-dioxa
no 1:1 con adición de carbón el compuesto funde a 212-214°C
15 (con descomposición).

EJEMPLO 2

Ester etílico de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/ $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ -
piridazin-6-carboximídico.

1,28 g de 3-(5-nitro-2-furil)-6-ciano-s-triazolo
20 $\bar{4}$,3-b $\bar{7}$ piridazina son disueltos en 20 ml de nitrobenceno mo-
deradamente caliente, son mezclados a la temperatura ambiente
con 0,3 ml de etanol y 5 ml de éter y se hace pasar a través
de ellos cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro entre 0°C y 5°C
durante una hora, luego se deja reposar en la nevera durante
25 la noche con exclusión de la humedad y a continuación se pre-
cipita el producto de reacción con ayuda de 150 ml de éter.



410662

5 Luego se filtra con succión, se lava rápidamente con éter, y después el clorhidrato de imidoéster bruto así obtenido es incorporado, en porciones, en una solución acuosa saturada y en friada de bicarbonato de sodio, obteniéndose, después de filtrar con succión y secar 0,95 g de imidoéster bruto. Por recristalización en 12 ml de dioxano con adición de carbón se obtienen 0,47 g de éster etílico de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b /piridazin-6-carboximídico (p. de f. 196-198°C), con el que están unidos aproximadamente 1/2 equivalentes molares de dioxano.

10

EJEMPLO 3

Morfolida de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b /piridazin-6-carboximídico.

15 0,9 g de éster etílico de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b /piridazin-6-carboximídico bruto, disueltos en 120 ml de dioxano, se mezclan con 1,3 g de morfolina y luego se ponen en ebullición a reflujo durante 1 1/2 horas. Después del subsiguiente enfriamiento de la solución durante dos horas en baño de hielo, se filtra con succión el producto cristalizado resultante, se lava con dioxano y con éter, y se obtienen 0,45 g de morfolida de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b /piridazin-6-carboximídico de color amarillo oliva (p. de f. 232-234°C; con descomposición).

20

25 De manera análoga, a partir de éster etílico de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b /piridazin-6-carboximídico se obtienen:

410662



con pirrolidina: pirrolidida de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b 7piridazin-6-carboximídico.

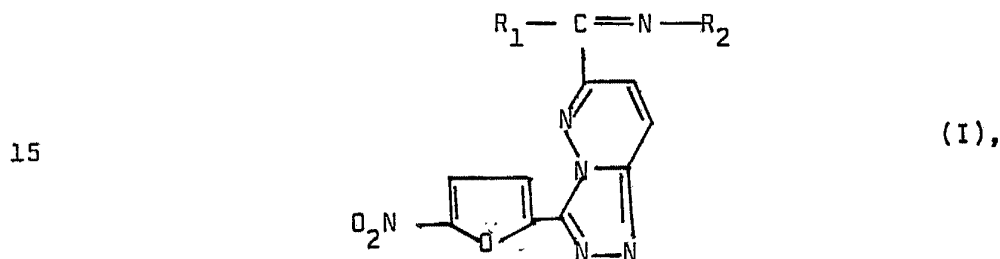
con piperidina: piperidida de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b 7piridazin-6-carboximídico.

5 con 4-metil-piperazina: 4-metil-piperazida de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-s-triazolo/4,3-b 7piridazin-6-carboximídico.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

10 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido nitrofuril-triazolo/4,3-b 7piridazin-carboxílico de la fórmula general I

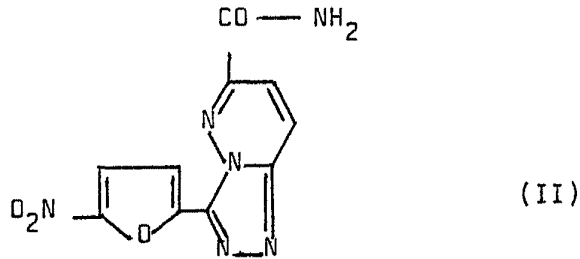


20 en la cual R₁ significa un grupo alcoxi inferior o un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo, que además de ello puede contener un átomo de oxígeno en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo eventualmente sustituido con alcohol inferior y R₂ significa hidrógeno, pudiendo los radicales R₁ y R₂ representar conjuntamente también una línea de valencia caracterizado porque

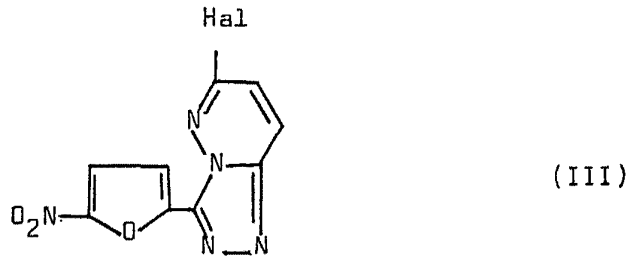
410662



1) a) se somete a deshidratación la amida de la fórmula II



5 o b) se hacen reaccionar con cianuros compuestos de la fórmula general III

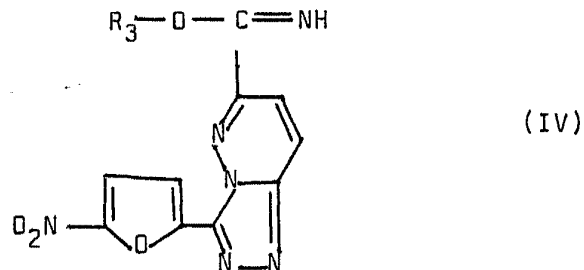


10 en la cual Hal significa un átomo de halógeno; o

c) se somete a ciclización oxidante 6-ciano-3- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-2-fur-
furylideno)-hidrazino $\sqrt{7}$ -piridazina; o

d) se trata con agentes que separan amoníaco N-(6-ciano-3-pirida-
zinilamino)-(5-nitro-2-furamidina); y el nitrilo de la fórmula I

15 obtenido se hace reaccionar con un alcohol inferior en presen-
cia de ácido clorhídrico gaseoso y las sales de los imidoéteres
de fórmula general IV obtenidos



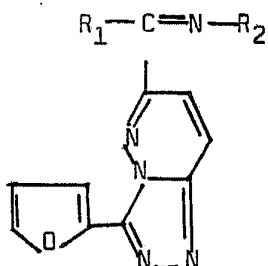
410662



en la que R_3 significa un grupo alcoholo inferior se hacen reaccionar eventualmente a continuación con una amina heterocíclica de acuerdo con R_1 ; o

2) se someten a nitración compuestos de la fórmula general V

5



(V)

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba citados.

10

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO NITROFURIL-TRIAZOLO [4,3-b]PIRIDAZIN-CARBOXILICO".

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 FERRAZ BAYO
P. P.