



27 005

252074

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de
THE NORWICH PHARMACAL COMPANY, Entidad norteamericana, residen
te en NORWICH, N.Y. - EE.UU., por
"UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS N-(5-NITRO-2-FURFURILIDENO)-
AMINOHETEROCICLOS".

INVENTORES: Elizabeth A. Bellamy }
Kenyon J. Hayes } norteamericanos.
Julian G. Michels }

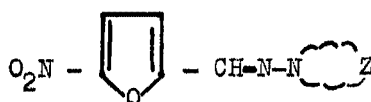
PRIORIDAD: Sol. Pat. EE.UU. Ser. 774.112, del 17-nov.-58

—ooOoo—

252074



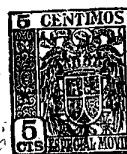
5.- Esta invención se relaciona con una nueva serie de com-
 puestos químicos que han ofrecido un elevado grado de eficacia quími-
 co terapéutica in vivo contra infecciones microbianas tras su administra-
 ción oral. La serie incluye un número de N-(5-nitro-2-furfurilideno)-
 aminoheterociclos estrechamente relacionados, que pueden representar-
 se por la fórmula:



10.- en la que Z representa los átomos que son necesarios para completar
 un anillo heterocíclico de seis miembros, escogido del grupo consisten-
 te en 2-piperidona, hidrouracilo, tetrahidro-2(1)-pirimidona, morfo-
 lina, piperidina y 4-metil piperazina.

15.- Los miembros de esta nueva serie de compuestos son poten-
 tes y valiosos agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de sujetos
 infectados con una variedad de microorganismos patógenos. Estos com-
 puestos, administrados oralmente a animales infectados con Salmonella
typhosa, Micrococcus pyogenes var. aureus, Syphacia obvelata o Eimeria
tenella, han demostrado su eficacia en el mejoramiento y prevención
 20.- de la morbilidad y mortalidad provocadas por tales organismos. Estos
 nuevos compuestos han demostrado poseer también la sorprendente pro-
 piedad de combatir eficazmente la Trichomonas vaginalis al ser admi-
 nistrados oralmente.

25.- La cantidad necesaria de estos compuestos para lograr un
 efecto terapéutico es bien tolerada sin manifestación de reacción tó-
 xica o inconveniente. Al administrarse a ratones infectados con Sal-
monella typhosa, Micrococcus pyogenes var. aureus, Syphacia obvelata
 o Trichomonas vaginalis, con una dosis comprendida entre 50 y 250
 30.- mg/kg. las curas obtenidas fueron del 80, 100, 90 y 90 por ciento,
 respectivamente. Incorporados a la alimentación dada a pollos expues-



252074

tos a la infección por la Elmeria tenella, al bajo nivel del 0,011%, se aseguró la protección contra los estragos de la coccidiosis producida por ese parásito.

5.- En ratones, la LD₅₀ de esos compuestos se halla comprendida entre 400 y 2.200 mg/kg. En los pollos no se han observado efectos adversos debidos a la presencia de estos compuestos en su alimentación.

10.- Aunque los diversos miembros de esta nueva serie de compuestos se distinguen por su eficacia como agentes terapéuticos, difieren entre sí algo en cuanto al grado de actividad quimioterapéutica, siendo ahora preferible la N-(5-nitro-2-furfurilideno)-3-aminotetrahidro-2(1)-pirimidona. Los miembros de esta nueva serie pueden componerse fácilmente en adecuadas formas de dosificación farmacológica para su administración oral. Tales formas son las de tabletas, polvos, cápsulas y suspensiones en las que se emplean excipientes comunes en la práctica farmacéutica. También se emplean fácilmente en el tratamiento de enfermedades de animales domésticos mediante su incorporación al alimento por ellos consumido, siendo así particularmente valiosos en el terreno de la veterinaria.

20.- El método ahora preferido en la preparación de los miembros de esta nueva serie comprende la condensación del adecuado N-aminoheterociclo con 5-nitro-2-furfural o un derivado del mismo capaz de producir aquella sustancia tras su hidrólisis, fácilmente efectuada en presencia de ácido.

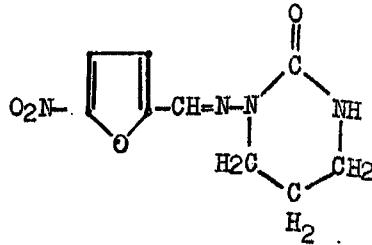
25.- A fin de que esta invención pueda ser totalmente comprendida por los expertos en la materia, seguidamente se describen brevemente métodos de preparación de miembros de esta serie de nuevos compuestos.

252074



EJEMPLO I

N-(5-nitro-2-furfurilideno)-3-aminotetrahidro-2(1)-pirimidona.



5.-

Se enfría a 3-4°C una solución de 7,0 g (0,07 molécula-gramo) de tetrahidro-2(1)-pirimidona en 200 cm³ de ácido 2 N sulfúrico, al tiempo que se agregan 4,9 g (0,071 molécula-gramo) de nitrato sódico sólido durante 6 minutos. Se continúa el removido durante unas 5 horas. Por espacio de 10 minutos se añaden 10 g (0,153 molécula-gramo) de polvo de cinc a 15-20°C. Se continúa el removido durante 30 minutos; luego se filtra el exceso de cinc. Se añade una solución de 10 g de 5-nitro-2-furfural disueltos en etanol y el precipitado amarillo que se forma es separado por filtración. Después del lavado con agua, alcohol y éter y del secado, el producto pesa 12,1 g (73%), fundiéndose a 238-245°C. Su recrystalización del nitrometano eleva el punto de fusión a 242,5-244,4°C.

10.-

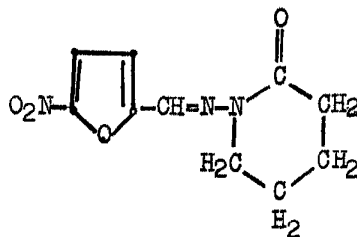
25.-

En lugar del 5-nitro-2-furfural, puede emplearse el diacetato de 5-nitro-2-furaldehído. Cuando se emplea éste, se aplica calor a la mezcla para elevar la temperatura a unos 75-85°C. durante un breve período de tiempo para efectuar su hidrolisis.

20.-

EJEMPLO II

N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-2-piperidona



25.-

252074

27 00



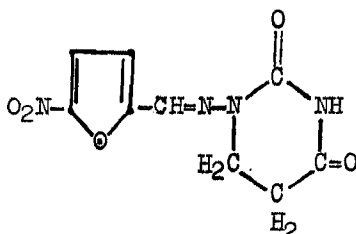
5.- Se enfría en hielo una solución de 65 g (0,657 molécula-gramo) de 2-piperidona en 250 cm³ de ácido acético helado, al tiempo que se hacen pasar "gases nitrosos" secos (generados con nitrito sódico y ácido sulfúrico) hasta que se sature (unas 12 horas). La resultante solución se pone al vacío para separar el exceso de óxidos de nitrógeno y luego se vierte sobre hielo. Se agrega polvo de cinc en pequeñas porciones hasta que desaparece el color amarillo. Se continúa el removido durante una hora más. El exceso de cinc es filtrado y se trata la solución acuosa con 25 g de 5-nitro-2-furfural disueltos en etanol.

10.- La producción es de 17 g (11%), con p.f. a 232-233°C. La recristalización con nitrometano:etanol, 1:1 eleva el p.f. a 234-235°C.

EJEMPLO III

N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminohidrouracilo

15.-



A. Hidrocloreuro de 1-aminohidrouracilo

20.-

Durante 45 minutos se calienta a 75-80°C una solución de 7 g (0,0476 molécula-gramo) de ácido 2-semicarbazidopropiónico en 39 g de ácido clorhídrico al 25%. Se enfría la mezcla reactiva por debajo de 10°C durante 30 minutos, tras lo cual se filtra el producto y se lava con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico, obteniéndose 7 g (89%) del mismo, con un punto de fusión indeterminado. Este producto es recristalizado con etanol diluido.

25.-

B. N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminohidrouracilo

30.-

A una solución acuosa de 1 g (0,006 molécula-gramo) de hidrocloreuro de 1-aminohidrouracilo obtenido en A, se añade una solución de 0,85 g de 5-nitro-2-furfural en etanol. El precipitado amari-

252074

27 00

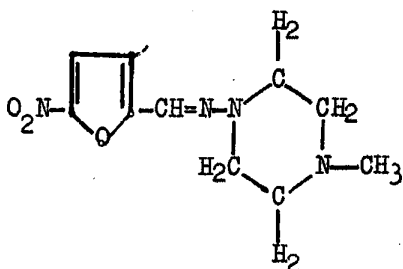


llo que se forma es filtrado y lavado con alcohol y éter, dando 1,3 g (86,6%) de N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminohidouracilo. Después de su recristalización con dimetilformamida, funde a 280°C.

EJEMPLO IV

5.-

N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-4-metil piperazina



10.-

A. N-nitroso-4-metil piperazina

A una solución de 200 g (2 moléculas-gramo) de 4-metil piperazina en 2.000 ml de ácido 2 N sulfúrico, se añade una solución de 160 g (2,32 moléculas-gramo) de nitrito sódico disuelto en 300 ml de agua durante 2 horas a 55-60°C. Después de media hora más se enfría la solución. A esta solución se agregan 400 ml de hidróxido sódico al 20% para llevar el pH a 8,4 aproximadamente. Se extracta diez veces la solución con porciones de 100 ml de cloroformo. Después de secar y de separar el cloroformo al vacío, se destila el residuo a través de una columna Vigreux. La producción de líquido amarillo, con p.e. a 76°C (1,5 mm), es de 151 g (58,6%).

15.-

20.-

B. N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-4-metil piperazina

En un matraz de 5 l. dotado de un removedor, un condensador de reflujo con tubo de secado, un termómetro y un embudo cuentagotas, se introducen 45 g (1,2 moléculas-gramo) de hidruro de litio y aluminio. Se añade éter anhidro (1.200 ml) y se remueve la suspensión, refluyéndola durante una hora.

25.-

Después de enfriarse a 5°C. se añade una solución de 110 g (0,85 molécula-gramo) de N-nitroso-4-metil piperazina en 500 ml de éter anhidro a un ritmo tal que la temperatura no pase de 10°C. Des-

30.-

252074



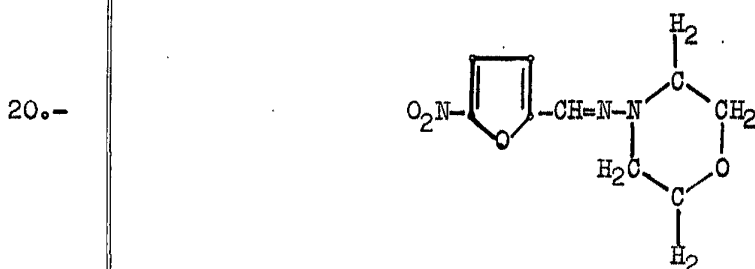
5.- pués de remover durante una hora más, se agregan 300 ml de éter lentamente y luego 125 ml de agua a gotas, a 6-22°C durante 20 minutos. Se filtra el sólido blanco, se recoge y se lava mezclándolo con éter. Se evapora el éter y se trata el residuo con 400 ml de agua. Tras la adición de 100 ml de ácido acético, el pH es de 4,5. Se añade una solución de 120 g (0,85 molécula-gramo) de 5-nitro-2-furfural en 250 ml de etanol, a 45°C. Tras reposar durante una hora, se extracta la solución dos veces con éter. Luego se añaden 210 ml de solución de carbonato sódico (100 g de monohidrato en 200 ml de agua), precipitan

10.- do la N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-amino-4-metil piperazina. Después de enfriarse durante una hora, se recoge el material sobre un filtro y se lava con agua. Se producen 105 g. de material marrón oscuro. La recristalización con isopropanol (aproximadamente 10 ml por gramo) produce 60 g (30%) de cristales color naranja, con punto de fusión

15.- a 118-119°C.

EJEMPLO V

N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminomorfolina



A. N-nitrosomorfolina

25.- En un matraz de 1 litro provisto de removedor, termómetro y condensador de reflujo se ponen 87 g (1 molécula-gramo) de morfina y 550 ml de ácido 2 N sulfúrico. Se calienta la solución al baño de vapor a 60°C y se añade una solución de 79 g (1,15 moléculas-gramo)

30.- de nitrito sódico en 150 ml de agua durante dos horas a 60-65°C. tras lo cual se continúa el calentamiento durante una hora.

252074



B. N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminomorfolina

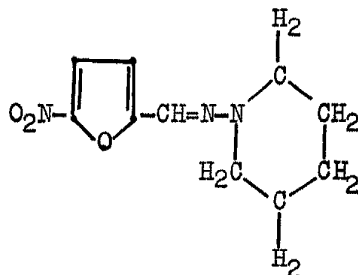
5.- La enfiada mezcla de nitración se añade a 3.500 ml de ácido 2 N sulfúrico en un matraz de 12 l provisto de un removedor y un termómetro. Luego se añaden por porciones 155 g (2,37 moléculas-gra-

10.- mo) de polvo de cinc a la solución removida a un ritmo tal que se mantenga la temperatura por debajo de 20°C. Esta adición requiere aproximadamente una hora. Después de remover durante treinta minutos más, se filtra el exceso de cinc. Luego se disuelven 141 g (1,0 molécula-

15.- gramo) de 5-nitro-furfural en un litro de etanol, añadiéndose un tercio de esta solución a la solución amínica a 40°C. Después que empieza la cristalización, se añade el resto de la solución y se remueve la mezcla durante media hora a 45°C, enfriándose luego a 5-10°C durante dos horas, filtrándose y lavándose con agua. Se disuelven los cristales en 2.500 ml de isopropanol caliente. A la solución caliente se añaden unos 10 g de carbón vegetal decolorante. Después de un breve agitado, se filtra la mezcla y se lava con 500 ml de isopropanol caliente. Los cristales color naranja obtenidos son secados. La producción de N-(5-nitro-2-furfurilideno)-aminomorfolina es de 172 g (76,5%) con p.f. a 119-120°C.

EJEMPLO VI

N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminopiperidina



A. N-nitrosopiperidina

30.- A una solución de 198 ml (170 g, 2 moléculas-gramo) de piperidina en 1.000 ml de ácido 2 N sulfúrico se añade una solución de 160 g (2,32 moléculas-gramo) de nitrito sódico en 300 ml de agua

252074



5.- durante dos a tres horas a 55-65°C. Se eleva gradualmente el pH durante la reacción desde un valor inicial de 3,1 al de 5,0 después que se ha agregado la mayor parte del nitrito. Se agregan dos porciones de 5 ml de ácido 2 N sulfúrico hacia el final de la reacción para mantener el pH por debajo de 5. Una vez completada la adición de nitrito, se remueve la solución durante una hora más a 50-60°C. La solución enfriada se extracta tres veces con porciones de 100 ml de cloroformo. Se seca la solución de cloroformo, se separa éste y se destila el residuo al vacío, obteniéndose 209 g (producción del 92%) de nitrosopiperidina, con punto de ebullición de 61°C (a 1 mm) a 67°C (a 1,5 mm).

10.- B. N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminopiperidina

15.- En un matraz de 12 litros provisto de un removedor y un termómetro, se introducen 184 g (1,615 moléculas-gramo) de nitrosopiperidina y 5.800 ml de ácido 2 N sulfúrico. Se enfría la solución a 15°C en un baño de agua helada. Luego se agregan 250 g (3,82 moléculas-gramo) de polvo de cinc por porciones acompañado de removido, a un ritmo tal que se mantenga la temperatura por debajo de 20°C. Esto requiere aproximadamente hora y media. Se filtra el exceso de polvo de cinc. Al filtrado se añaden 1.500 ml de etanol. Se agrega una solución de 240 g (1,70 moléculas-gramo) de 5-nitro-2-furfural en 1.750 ml de etanol. Se remueve la mezcla aproximadamente durante media hora a la temperatura ambiente y luego se enfría durante dos a tres horas en un baño de hielo. Las agujas color naranja son filtradas y lavadas bien con agua. Después del secado al aire y durante dos horas a 60°C, la producción de N-(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aminopiperidina es de 281 g (77,4%), con p.f. a 89-90,5°C.

25.-

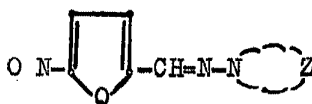
252074



REIVINDICACIONES

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita, recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

5.- 1. Un método de preparación de nuevos N-(5-nitro-2-furfurilideno)-aminoheterociclos, caracterizado porque dicho producto está representado por la fórmula:



10.- en la que Z representa los átomos que son necesarios para completar un anillo heterocíclico de seis miembros, escogido del grupo consistente en 2-piperidona, hidrouracilo, tetrahydro-2-(1)-pirimidona, morfolina, piperidina y 4-metil piperacina; y caracterizado además porque se hace que el 5-nitrofural o un derivado reactivo del mismo,
15.- reaccione con el N-aminoheterociclo apropiado.

2. Un método, según la reivindicación 1, caracterizado porque el 5-nitro-2-furfural o un reactivo derivado del mismo, es añadido a una solución que contiene 3-aminotetrahydro-2-(1)-pirimidona.

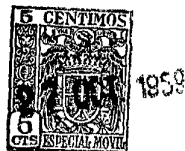
20.- 3. Un método, según la reivindicación 1, caracterizado porque, bien 5-nitro-2-furfural o bien un derivado reactivo del mismo, es añadido a una solución que contiene 1-aminohidrouracilo.

4. Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque, bien 5-nitro-2-furfural o un derivado reactivo del mismo es añadido a una solución que contiene 1-amino-2-piperidona.

25.- 5. Un método, según la reivindicación 1, caracterizado porque bien 5-nitro-2-furfural o un derivado reactivo del mismo es añadido a una solución que contiene 1-aminomorfolina.

30.- 6. Un método, según la reivindicación 1, caracterizado porque bien 5-nitro-2-furfural o un derivado reactivo del mismo, es añadido a una solución que contiene 1-aminopiperidina.

252074



7. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO DE PREPARACION DE NUEVOS N-(5-NITRO-2-FURFURILIDENO)-AMINOHEPTEROCICLOS".

5.- Todo conforme queda descrito en la presente memoria, que consta de once páginas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 16 de septiembre de 1959

ALFONSO UNGRIA