

P/204403

- 1 -



17 MAR. 1960

264402
264402

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por veinte años en España, por " METODO DE PREPARACION
DEL COMPUESTO DE HIDRACINA 1-ACILO-1-(2-ETILO SUBSTITUI-
DO)-2-(5-NITROFURFURILIDENO) "

a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en Norwich, Nueva York, EE. UU.,

Inventor: Frank F. Ebetine, de nacionalidad norteamericana

Prioridad: De las solicitudes de Patentes norteamericanas
Números 10.039 y 10.040 del 23 de Febrero de
1960.

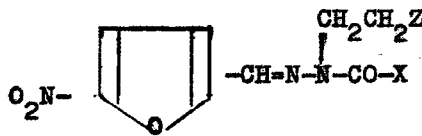
- C/M -

254402

- 2 -



La presente invención se refiere a una serie de nuevos compuestos químicos que son agentes quimioterapéuticos altamente eficaces por administración oral; a la preparación de los mismos y a un compuesto nuevo que es útil como intermediario en la preparación de los miembros de la nueva serie de agentes quimioterapéuticos. Se pueden caracterizar tales series como compuestos de hidracina 1-acilo-1-(2-etilsubstituido)-2-(5-nitrofurfurilidene) que pueden representarse por la fórmula:



donde:

Z representa un miembro del grupo que consta de hidroxilo, cloro y ciano, y

15 X representa un miembro del grupo que consta de amino y alquilo inferior, con tal de que cuando Z es hidroxilo, X es alquilo inferior.

Se ha descubierto que los miembros de las series de nuevos compuestos poseen un alto grado de actividad terapéutica sistemática cuando se administran a organismos infectados por diversos microorganismos patogénicos en dosis que no producen manifestación alguna de efecto tóxico.

20 Pollos infectados con una pesada inoculación del organismo Eimeria tenella, el agente causante de coccidiosis cecal, quedan protegidos contra las estragos de aquella enfermedad por la administración en su dieta de 0.011% por peso de los nuevos compuestos. Ratones con una cantidad letal de Staphylococcus aureus son salvados hasta en una proporción del 60 al 80% por la administración peroral después de la infección de 210 mg./Kg. de miembros de las nuevas series.

25 Los nuevos compuestos son relativamente no tóxicos, siendo tolerada una dosis de 2200 mg./Kg. sin efecto perjudicial por los ratones.



264402

La composición y formulación de los nuevos compuestos en forma de dosis susceptibles de ser administradas sin dificultad se puede conseguir fácilmente de acuerdo con la práctica aceptada en la profesión. Comprimidos, suspensiones, cápsulas y formas de dosificación similares que contengan los nuevos compuestos en cantidades apropiadas pueden ser preparados cómodamente utilizando los excipientes, adyuvantes y vehículos portadores de uso convencional. En veterinaria se utilizará una mezcla de los nuevos compuestos dentro del agua potable y de los alimentos para proporcionar una forma de dosis ingestiva.

Se ha comprobado que el nuevo compuesto químico es un valioso intermediario sintético en la preparación de miembros de la serie 5-nitrofurfurilideno 2-cianoetilo hidrazona.

(1) En la preparación de los nuevos compuestos de 1-alcanoil-1-(2-hidroxi-ó cianoetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina, el compuesto de partida se condensa con 5-nitrofurfural para dar 5-nitrofurfurilideno-2-(hidroxi o ciano)etilhidrazona que se acila sometiendo a un tratamiento como un ácido alcanoico anhídrido bajo la influencia de calor para obtener el deseado producto final; o bien el compuesto de partida, 2-cianoetilhidracina ó 2-hidroxietilhidracina se condensan con un compuesto de carbonilo apropiado, tal como acetona o benzaldehído, y la hidrazona así obtenida se somete a acilación para producir un intermediario que se somete a un cambio de compuesto de carbonilo con 5-nitrofurfural.

(2) La 1-carbamil-1-(2-hidroxi-ó cianoetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina que se ha inventado, se puede preparar sometiendo 2-hidroxietilhidracina, 2-cianoetilhidracina o una sal (v.g., el sulfato) de 2-cianoetilhidracina a la cianación para formar la semi-carbáida, la cual a continuación fácilmente se puede condensar con nitrofurfural para obtener el producto final. Los derivados de 1-carbamil de la presente invención, de igual modo, pueden ser formados por la con-

264402



densación de hidracina con 5-nitrofurfural, tratándolos a continuación con un agente de cianación.

5 (3) Las 1-carbamilo o 1-alcanoil-1-(2-cloroetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracinas de la presente invención pueden ser preparadas sometiendo los productos substituidos de 2-hidroxietilo de los precisados apartados 1 y 2 a un tratamiento con cloruro de tionilo.

10 En la preparación de los nuevos compuestos de referencia anterior, se puede utilizar en lugar de 5-nitrofurfural, un derivado del mismo, como por ejemplo 5-nitrofurfural diacetato, el cual, en las condiciones de reacción, se puede hidrolizar a 5-nitrofurfural.

Con el objeto de que la práctica de la presente invención pueda ser aprovechada íntegramente por los expertos en la materia, se dan los ejemplos ilustrativos siguientes:

EJEMPLO I

15 1-acetilo-1-(2-cianoetilo)-2-(5-nitro-2-furfurilideno)hidracina

81 g. (0.389 mole) de 5-nitrofurfurilideno-2-cianoetilhidrazona (p.f. 132-133°) preparados por condensación de 5-nitrofurfural con 2-cianoetilhidracina de la manera convencional para efectuar tal condensación, y 150 ml. de anhídrido acético se calientan a reflujo durante 20 15 minutos. La solución oscura se enfría en un baño de hielo, se filtra el sólido precipitado de color anaranjado rojizo, se forma una lechada con etanol y se filtra otra vez. El sólido seco pesa 82 g.; p.f. 185-188°. El sólido crudo se puede recrystalizar a partir de una 25 mezola de 300 ml. de nitrometano y 450 ml. de etanol, clarificada con carbón vegetal y enjuagada con una mezcla de 30 ml. de nitrometano y 60 ml. de etanol. El rendimiento de sólido anaranjado, 1-acetilo-1-(2-cianoetilo)-2-(5-nitro-2-furfurilideno)hidracina representa 70 g. (72%) p.f. 188-190°.

EJEMPLO II

30 1-butililo-1-1-(2-cianoetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina

81 g. (0.389 mol.) de 5-nitrofurfurilideno-2-cianoetilhidrazona se tratan con 160 ml. de anhídrido butírico y 8 ml. de piridina



264402

17 MAR

que se calientan a 125-135° hasta que se separa un sólido amarillo al enfriarse la mezcla de reacción. A continuación se enfría la reacción más aún en un baño de hielo, se filtra el sólido anaranjado amarillento y se lava dos veces con etanol. El rendimiento representa 71 g. de 1-butirilo-1-(2-cianoetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina (65,6%) p.f. 129-131°. Se puede recristalizar a partir de 1200 ml. de isopropanol para dar 66 g., p.f. 131-132°.

EJEMPLO III

1-carbamilo-1-(2-cianoetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina

A una solución de 8.1 g. de cianato de potasio disuelto en 100 ml. de agua se agregan 13,4 g. de 2-cianoetil hidracina sulfato en porciones al tiempo que se conserva un pH de aproximadamente 6-6,5. Una vez agregada se acidula la solución aun más con ácido clorhídrico. A esta se añade con agitación una solución de 14.1 g. de 5-nitrofurfural en 100 ml. de etanol. Después de un breve periodo de inducción se deposita un sólido que se filtra, se lava bien con alcohol y agua, secándolo acto seguido. Se obtienen 6,5 g. (25%) de 1-carbamilo-1-(2-cianoetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina; p.f. 223-226°. Puede ser recristalizado con nitrometano.

EJEMPLO IV

1-carbamilo-1-(2-cloroetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina

A una suspensión de 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-hidroxietilo)semicarbazona en benceno seco se agrega con agitación y calor cloruro de tionilo a tal velocidad que asegure la conservación de una temperatura de 40-45°C. dentro del recipiente de reacción. Una vez terminada la evolución de gas, se calienta la suspensión a 55-65°C. durante una hora. La mezcla se enfría, y se filtra el N-(5-nitro-2-furfurilideno)-3-amino-2-iminooxazolidina clorhídrico.

El N-(5-nitro-2-furfurilideno)-3-amino-2-iminooxazolidina clorhídrico (186 g.) en 2 litros de xileno se calienta a reflujo durante

264402



17 MAR 1934

aproximadamente treinta minutos. El sólido anaranjado se filtra y se lava con éter, agua y etanol. Se obtienen 178 g. (96%) de 1-carbamilo-1-(2-cloroetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina; p.f. 194-196°C. Se puede recrystalizar a partir de acetonitrilo.

5 EJEMPLO V

1-acetilo-1-(2-cloroetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina

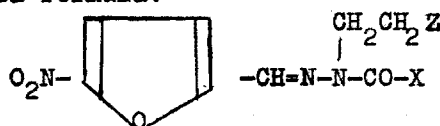
10 A. Se disuelven 107 g. (0,54 mol) de 5-nitrofurfurilideno 2-hidroxietilo hidrazona en 750 cc. de ácido acético y se calienta a una temperatura de 75-110°C. durante treinta minutos con 55 g. (0,54 mol) de anhídrido acético. La mezcla se vierte sobre hielo y se neutraliza con Na₂CO₃ saturado para precipitar el producto amarillo. Este producto se filtra y puede ser recrystalizado a partir de benceno para obtener 78 g. (60%) de 1-acetilo-1-(2-hidroxietilo)-2-(5-nitrofurfurilideno) hidracina; p.f. 115-116°C.

15 B. A 25 ml. de cloruro de tionilo se agregan 10 g. de 1-acetilo-1-(2-hidroxietilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina con agitación durante un periodo de 10 minutos. Dentro de breve plazo se inicia la separación de un sólido. La mezcla se vierte dentro de 100 ml. de benceno. El sólido se filtra, se lava con benceno y se seca. El rendimiento de 1-acetilo-1-(2-cloroetilo)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidracina representa 8,5 g. (79%); p. f. 141-146°C. La recrystalización a partir de isopropanol o benceno eleva el p.f. a 145-146°C.

N O T A

26 En resumen: la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1.- Método de preparación del compuesto de hidracina 1-acilo-1-(2-etilo substituido)-2-(5-nitrofurfurilideno), cuyo compuesto está representado por la fórmula:



donde:

Z representa un miembro del grupo que consta de cloro, hidroxil



264402

y ciano, y

5 X representa un miembro del grupo que consta de amino y alquilo inferior, con tal de que cuando Z es hidroxilo, X es alquilo inferior; que comprende condensar una 2-hidroxilo ó 2-ciano-substituido etilhidracina con 5-nitrofurfural o un derivado del mismo hidrolizable a él, y luego carbonilizar dicho producto con un miembro seleccionado del grupo que consta de anhídrido ácido alcanoico inferior y agentes de cianación, seguido por la fase opcional de tratar el producto de hidroxilo substituido con cloruro de tionilo para formar el derivado de cloro substituido de la arriba indicada fórmula.

10

2.- Método, según la reivindicación 1, en el que dicha 2-hidroxilo ó 2-ciano substituido etilhidracina en primer lugar se carbonilata con un agente de cianación y luego se condensa con 5-nitrofurfural.

3.- Método, según la reivindicación 1, en el que dicho agente de cianación es ácido cianico.

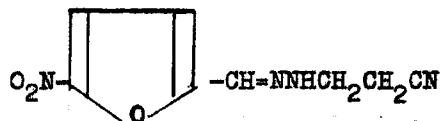
15

4.- Método, según la reivindicación 1, en el que dicho anhídrido ácido alcanoico es anhídrido acético.

5.- Método, según la reivindicación 1, en el que dicho anhídrido ácido alcanoico es anhídrido butírico.

6.- Método para la preparación del intermediario de la reivindicación 1, representado por la fórmula

20



25 que comprende la condensación de 5-nitrofurfural o un derivado del mismo, hidrolizable a él con 2-cianoetilhidracina.

7.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: " METODO DE PREPARACION DEL COMPUESTO DE HIDRACINA 1-ACILO-1-(2-ETILO SUBSTITUIDO)2-(5-NITROFURFURILIDENO)"

30



17 MAR 1961

- 8 -
264402

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de siete páginas escritas a máquina.

Madrid, 27 de Enero de 1961

ALFONSO UNGRIA

[Handwritten signature]

5.