



273244

273244

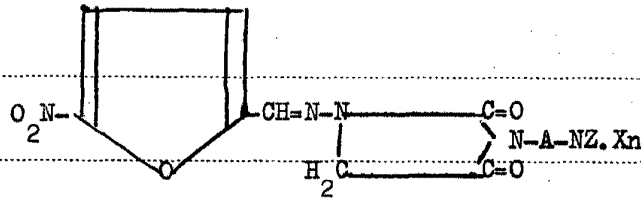
# MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "UN METODO DE PREPA-

RAR UN COMPUESTO REPRESENTADO POR LA FORMULA"



a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en Norwich, New York, EE. UU.

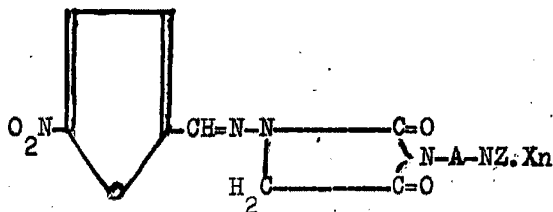
PRIORIDAD: Solicitud de patente estadounidense nº 78.330 del 27-DICIEMBRE-1960

INVENTOR: Julian G. Michels (Estadounidense)

273244



Este invento se refiere a una nueva serie de compuestos químicos que posean una gran actividad antibacteriana y muestran resistencia a la destrucción metabólica. Esta serie incluye un número de compuestos estrechamente ligados al nitrofurano y las sales ácidas añadidas del mismo que pueden describirse como 3-aminoalquilo-1-(5-nitrofurfurilidenoamino) hidantoínas. Pueden representarse por la fórmula:



en la que

A representa una cadena de alqueno conteniendo de 2 átomos de carbono a 4, inclusive;

NZ representa un radical del grupo consistente en monoalquilamino, dialquilamino y piperidino.

X representa un ácido; y

n representa un número de 0-1

Estos nuevos compuestos son agentes químicos terapéuticos muy eficaces sistemáticamente cuando se administran per os a animales infectados letalmente con bacterias altamente patógenas; por ejemplo, Staphylococcus aureus. Se evita la muerte en el 60% de los ratones infectados letalmente con este organismo mediante administración por vía oral, media hora después de la infección, de una sola dosis de 105 mg/Kg. de miembros de esta nueva serie. Los ratones infectados, pero no tratados con un miembro de esta serie, sufren una mortalidad del 95%

Estos nuevos compuestos no se limitan a la vía de administración oral para fines químico terapéuticos. Las sales ácidas añadidas, particularmente las formadas con ácidos fisiológicamente tolerables, tales como hidrolórico, sulfúrico, y fosfórico, son rápidamente solubles en medios acuosos. Estas sales, debido a su solubilidad pueden rápidamente



adaptarse a la administración por vía parenteral, por ejemplo intravenosa disolviéndolas en un disolvente fisiológicamente aceptable tal como solución isotónica salina o glucosa.

5 Estos nuevos compuestos son notablemente resistente a los procesos metabólicos que frecuentemente ocasionan destrucción substancial y pérdida del agente disponible activo. Cuando se administran a las ratas, aparece en la orina una sorprendente cantidad de la dosis, (del 12-30%). Esta cantidad comunica a la orina propiedades antibacterianas contra organismo como Escherichia coli y S. Aureus, que se encuentran frecuentemente y son muchas veces perjudiciales en las infecciones del tracto urinario. La facultad que poseen estos compuestos de resistir las influencias metabólicas y proporcionar concentraciones urinarias antibacterianas los hace valiosos químico terapéuticos para el tracto urinario.

10  
15 Estos nuevos compuestos son relativamente poco tóxicos. Existe, como podía esperarse, una variación en toxicidad de un miembro al otro. En los ratones la dosis más alta tolerada va de 360-1700 mg/kg.

20 La composición y formulación de las 3-aminoalquilo-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoinas en formas de dosificación tales como tabletas, suspensiones, elixires, jarabes, pastillas y similares se efectúa rápidamente utilizando aquellos excipientes y coadyuvantes comúnmente empleados en la práctica farmacéutica, mejor adaptados por conveniencia y comodidad.

25 Los varios miembros de la nueva serie de compuestos difieren algo unos de otros en grados de actividad terapéutica. Un miembro particular que se ha mostrado en muy alta concentración en la orina de los animales a los que ha sido administrado, y que muestra extraordinaria actividad contra el E. coli, es el hidrocloruro de 3-(3-isopropilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoina.

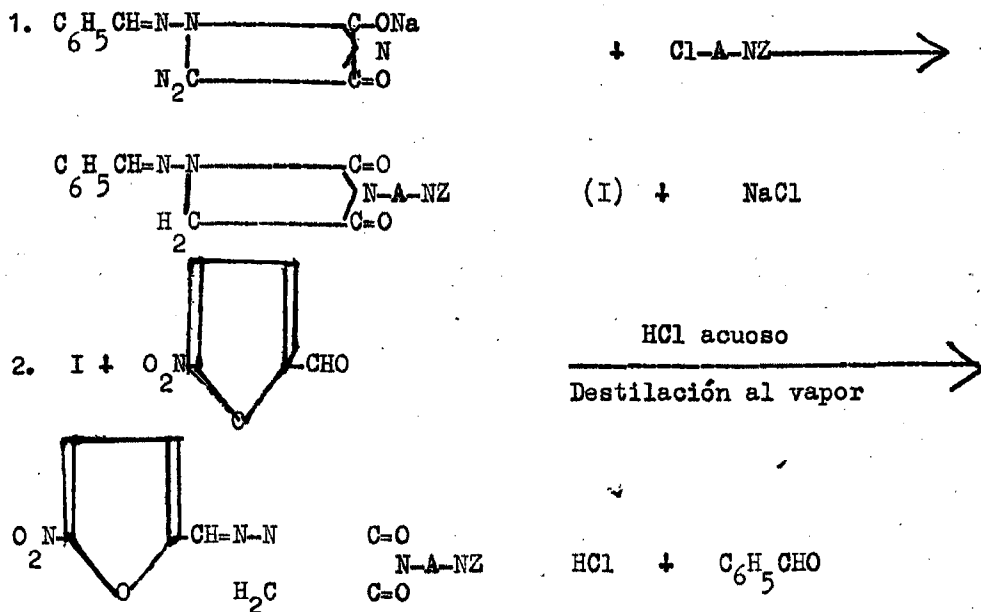
30 La preparación de miembros de esta serie puede rápidamente llevarse

273244



a cabo de varias formas. El método corrientemente preferible consiste en calentar una solución que comprende una sal de 1-alquilideno- o 1-araquilidenoaminohidantoina o aminoalquilhaloideo y un disolvente orgánico para producir una 3-aminoalquilo-1-alquilideno- o 1-araquilidenoaminohidantoina, tratamiento del producto de esa reacción para liberar la 3-aminoalquilo-1-aminohidantoina, que entonces se hace reaccionar con 5-nitrofurfural o un derivado del mismo capaz de suministrarse debajo las condiciones de reacción.

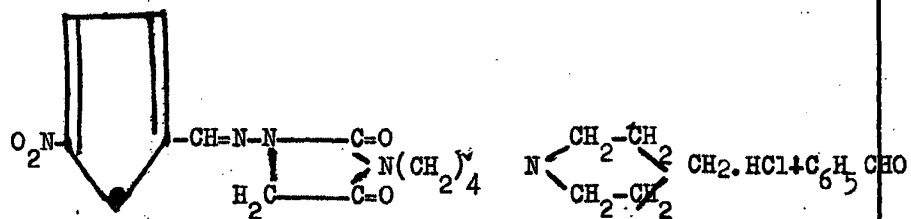
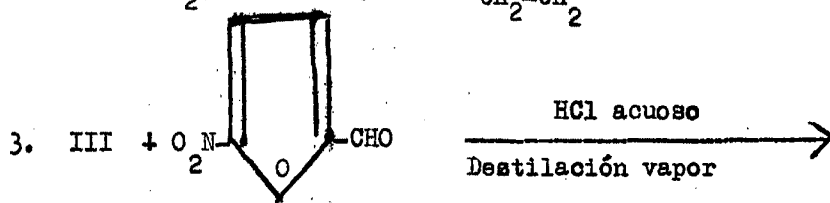
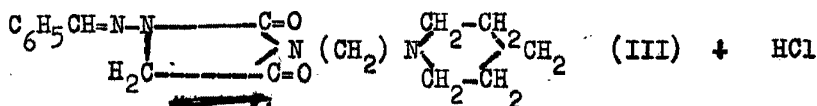
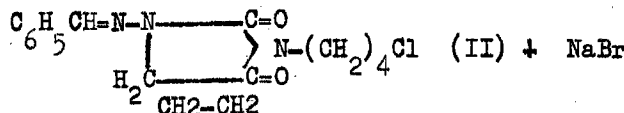
Más específicamente, se ha observado que una solución de 1-benzilidenamino-hidantoina sódica en dimetilformoamida reacciona rápidamente bajo la influencia del calor con el aminoalquilcloruro apropiado para producir la 3-aminoalquilo-1-benzilidenoaminohidantoina. La separación de la dimetilformoamida, seguida por la destilación al vapor del residuo en presencia de un ácido mineral acuoso, por ejemplo, hidroclicórico, para separar el benzaldehido y liberar la 3-aminoalquilo-1-aminohidantoina para reacción con 5-nitro-2-furfuraldehido produce la 3-aminoalquilo-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoina con excelente rendimiento. Las reacciones pueden ilustrarse como sigue en donde los símbolos tienen el significado arriba mencionado:





Otro método factible para obtener 3-aminoalquilo-1-(5-nitrofurfu-  
 rilidenamino)hidantoinas implica interaccionar una sal 1-alquilidene- o  
 1-araalquilideneaminohidantoina, tal como 1-benzilidenaminohidantoina  
 sódica con un dihalcalqueno tal como 1-bromo-4-clorobutano para producir  
 5 una 3-halo alquilo-1-alquilidene- o 1-araalquilideneaminohidantoina y  
 entonces producir tal 3-haloalquilo-1-alquilidene- o 1-araalquilideneaminohidantoina para reaccionar con la  
 emina apropiada; por ejemplo, piperidina, para formar la 3-aminoalqui-  
 lo-1-alquilidene- o 1-araalquilideneaminohidantoina seguido por cambio  
 de la parte de carbonilo de ese producto por el grupo 5-nitrofurfuri-  
 lido en presencia de un medio ácido acuoso conteniendo 5-nitro-2-fu-  
 10 raldehido o derivado reactivo del mismo.

Vease una descripción de las reacciones que tienen lugar en este  
 método y los reactivos del mismo:



Con objeto de que los compuestos comprendidos dentro de este inven-

273244



to puedan ser rápidamente apreciados y totalmente accesibles a los profesionales a continuación se dan ejemplos ilustrativos, pero no limitivos, de la preparación de los mismos;

EJEMPLO 1º

5 Hidrocloruro de 3-(2-Dimetilaminoetil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantofina

10 Se trata una solución de 50 g (0,25 moles) de 1-benzilidenaminohidantofina en 1250 cc. de dimetilformoamida con 11 g de hidruro sódico al 55% en aceite mineral. Cuando la reacción de está completa, se añaden 26.7 g (0,25 moles) de cloruro de 2-dimetilaminoetilo recién destilado y la mezcla se calienta a 110-115°C, toda la noche. La dimetilformoamida se destila totalmente bajo presión reducida y el residuo se destila al vapor en presencia del ácido hidrocórico. Cuando no se produce más benzilbido, se añade una solución de 35 g. (0,25 moles) de 5-nitro-2-furaldehido en alcohol. Se forma una pequeña cantidad de precipitado 15 amarillo que se elimina por filtración. El filtrado se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo amarillo se hierve con 250 cc de alcohol mientras se añade agua gradualmente. Se necesitan 100 cc. de agua para solución completa. Después de añadir carbón animal y hervir la mezcla se filtra caliente, después se enfría para dar 20 58 g (67.5%) de hidrocloruro de 3-(2-dimetilaminoetil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantofina, descomponiéndose gradualmente por encima de 200°C.

25 El hidrocloruro se convierte en base libre basificando su solución acuosa con bicarbonato sódico. La base libre se recupera por filtración

La base libre puede convertirse en sales, tales como sulfato o fosfato, reaccionándola con el ácido apropiado en alcohol anhidro.

En este ejemplo el diacetato 5-nitro-2-furaldehido puede ser substituido como fuente de 5-nitro-2-furaldehido.

30 EJEMPLO 2º

Hidrocloruro de 3-(3-Diatilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantofina.

273244



Se prepara el hidrocloreto de 3-(3-Dietilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína por el mismo procedimiento utilizado, en el Ejemplo 1º usando 50 g (0,25 moles) de benzilidenaminohidantoína, 1250 cc. de dimetilformoamida, 11 g de hidruro sódico, 39 g (0.26 moles) de recientemente destilado cloruro de dietilaminopropilo (P.e. 51,5-52º C. a 8.5-9 mm) y 35 g de 5-nitro-2-furaldehído. Después de tratar con carbón animal y filtrarlo caliente, el filtrado se enfría para cristalizar el producto en bruto. Se lava con alcohol y éter y se seca para dar 64 g. (66%) de hidrocloreto de 3-(3-dietilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína. La recrystalización se efectúa con 500 cc. de alcohol y 100 cc de agua usando carbón animal. Se obtiene una recuperación de 94% de hidrocloreto de 3-(3-dietilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína que descompone a 238-239ºC.

**EJEMPLO 3º**

Hidrocloreto de 3-(3-Dimetilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína.

Se prepara hidrocloreto de 3-(3-Dimetilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína por el mismo procedimiento usado en el Ejemplo I utilizando 17 g (0.084 moles) de benzilidenaminohidantoína, 425 cc de dimetilformoamida, 3.8 g de hidruro sódico, 11 g (0.09 moles de cloruro de dimetilaminopropilo (p.e. 58º C.a 55 mm) y 10 g de 5-nitro-2-furaldehído. El producto en bruto obtenido por evaporación se recrystaliza desde una mezcla de 200 cc de alcohol y 50 cc de agua usando carbón animal. Se obtienen 23.7 g (54%) de hidrocloreto de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína que descompone a 238-241ºC.

**EJEMPLO 4º**

Hidrocloreto de 3-(2-Dietilaminoetil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína.

Se prepara hidrocloreto de 3-(2-Dietilaminoetil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína por el mismo procedimiento utilizado en el



Ejemplo 1º usando 40 g (0.2 moles) de benzilidenaminohidantoína, 1 litro de dimetilformoamida, 8.8 g de hidruro sódico, 28.3 g (0.21 moles) de cloruro de dietilaminoetil (p.e. 64º C. a 32 mm) y 28 g 5-nitro-2-furaldehido. Tras tratamiento con carbón animal y filtrando en caliente, el filtrado se enfría para que cristalice 49.3 g de hidrocloreuro de 3-(2-dietilaminoetil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína. La evaporación de este filtrado y recristalización del residuo desde alcohol de una segunda cantidad de hidrocloreuro de 3-(2-dietilaminoetil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína. Las dos cantidades se combinan y recristalizan dos veces desde una mezcla de alcohol-agua usando carbón animal. Se obtienen 33 g (42,5%) de hidrocloreuro de 3-(2-dietilaminoetil)-1-nitrofurfurilidenamino) hidantoína que descompone a 227-230ºC.

EJEMPLO 5º

Hidrocloreuro de 3-(4-Piperidinobutil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína.

Una solución de 50 g de 1-benzilidenamino-3-(4-clorobutil) hidantoína (preparada reaccionando 1-benzilidenaminohidantoína sódica con 1-bromo-4-clorobutano) disuelto en 400 ml. de piperidina se calienta al baño de vapor durante 2 horas y después se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se tritura con agua, se filtra lava con agua y se disuelve en Hol 10%. La solución se filtra a través de celita y se hierve hasta que el benzaldehido no se desprende más. Se añade una solución de 24 g de 5-nitro-2-furaldehido en metanol a la solución caliente. El producto se cristaliza desde etanol para producir 40 g (56,5%) p.f. 229-233ºC.) bajo descomposición de hidrocloreuro de 1-(5-nitrofurfurilidenamino)-3-(4-piperidinobutil) hidantoína.

EJEMPLO 6º

Hidrocloreuro de 3-(2-Disopropilaminoetil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoína.

273244



- 9 -

Se calienta una mezcla de 62,5 g (0.31 moles) de 1-benzilidenamino-  
hidantofina, 13,5 g (0.31 moles) de una dispersión de hidruro sódico  
en aceite mineral y 1300 ml. de dimetilformoamida al baño de vapor  
hasta que la reacción es completa. La mezcla se retira del baño de  
vapor y se añaden 50% g (0.31 moles) de cloruro de diisopropilaminoe-  
tilo. La mezcla se calienta en un baño de aceite a 110-120°C. Durante  
20 horas. El cloruro sódico precipitado se filtra (17.1 g; 95% del teórico)  
de la solución caliente. Tras el enfriado, el filtrado deposita 78 g  
(77%) de 3-(2-diisopropilaminoetil)-1-benzilidenaminohidantofina crista-  
lina. Esta se recoge y su filtrado se concentra bajo presión reducida  
en un pequeño volumen. La adición de agua ocasiona la separación de  
otra cantidad adicional pequeña del producto (calculada en 10-15 g).  
Esta se junta con la primera recogida; se suspende en 1200 ml. de agua;  
y se le añaden 30 ml. de ácido hidroclicórico. Esta mezcla se destila al  
vapor hasta que cesa la evolución del benzaldehído (unas 10 horas) con  
adición de 10 ml. de ácido hidroclicórico cada 3-4 horas. Se añade una  
solución de 43 g (0.31 moles) de 5-nitro-2-furaldehído en 300 ml. de  
etanol. Después de 2 horas la solución se filtra y concentra bajo pre-  
sión reducida en un residuo aceitoso. La adición de 500 ml. de alcohol  
de isopropil caliente produce cristalización; 74 g de hidroclicoruro de  
3-(2-diisopropilaminoetil)-1-(nitrofurfurilidenamino)hidantofina en  
bruto son obtenidos. La recristalización desde 2.5 l. de 90% etanol  
usando carbón animal, seguida de recristalización desde metanol, pro-  
duce 44 g p.f. 230-240°C. bajo descomposición.

#### Ejemplo 7°

Hidroclicoruro de 3-(3-Isopropilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidena-  
mino) hidantofina.

Se calienta una mezcla de 55 g (0,27) moles de benzilidenaminohi-  
dantofina, 12 g (0.27 moles) de una dispersión del 54% de hidruro sódico  
en aceite mineral y un litro de dimetilformoamida al baño de vapor



5 hasta reacción completa. Entonces se añaden 37 g (0.27 moles) de cloruro de 3-isopropilaminopropilo y la mezcla se calienta a 115-125°C. durante 17 horas. El cloruro sódico precipitado se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida hasta unos 200 ml. Se añade agua y la mezcla se enfría en hielo. Los cristales que se separan se filtran, lavan con agua y se disuelven en 1 litro de agua que contenga 30 ml. de ácido hidroclicórico. Esta solución se destila al vapor hasta que cesa la evolución del benzaldehído. Se añade una solución de 30. g de 5-nitro-2-furaldehído en etanol y la solución se enfría en hielo. El sólido cristalino amarillo se recoge, lava con alcohol isopropílico y seca al aire; se obtienen 14.5 g de producto en bruto. Este se reocrystaliza desde agua-alcohol isopropílico para producir 11 g de hidroclicoruro de 3-(3-Isopropilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoina, p.f. 247-248°C bajo descomposición.

15 **EJEMPLO 8º**

Hidroclicoruro de 3-(3-Diisopropilaminopropil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoina.

20 Se hacen reaccionar, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1º, 88.5 g (0.43 moles) de 1-Benzilidenaminohidantoina disuelta en 2 litros de dimetilformoamida, 18.- g de hidruro sódico 55% en aceite mineral, 76 g de cloruro de 3-diisopropilaminopropil y 60.63 g de 5-nitro-2-furaldehído. Después de añadir 5-nitro-2-furaldehído y concentrando al vacío se forman cristales amarillos que se filtran y lavan con etanol y éter seco; p.f. 138-141°C, peso= 116.72 g (71% de producción). Estos se reocrystalizan desde una solución etanol-agua (aprox. 25 10:1) para producir hidroclicoruro de 3-(3-diisopropilaminopropil)-1-(nitrofurfurilidenamino-hidantoina; p.f. 224-227°C, peso = 63,8 (producción 39%).

**EJEMPLO IX**

30 Hidroclicoruro de 3-(4-Dimetilaminobutil)-1-(5-nitrofuffurilidenamino) hidantoina e hidroclicoruro de 1-Benziliden-3-(4-yodobutil)hidantoina hidroclicoruro.

73244



Se disuelven 42.3 g (0.144 moles) de 1-benziliden-3-(4-clorobutil)hidantofina en aproximadamente 4 litros de acetona en frio y entonces se añaden 105 g (0.7 moles) de yoduro sódico en acetona. La solución resultante se disuelve durante dos horas. La sal (cloruro sódico) formada se filtra y seca, peso = 7.12 g (producción 83%), y el filtrado se vierte en agua. Un sólido blanco se precipita inmediatamente. Este se filtra y lava bien con agua (peso = 40 g; producción 72.3%. Después del secado el p.f. es de 138-140°C.

1-Benzilidenamino-3-(4-dimetilaminobutil)hidantofina

Se disuelven 38.5 (0.1 moles) de 1-benzilideno-3-(4-yodobutil)hidantofina en 3500 ml. de etanol mediante el calentamiento. Cuando la solución está completa, se añaden en tres porciones el total de 6 equivalentes de dimetilamina en etanol. Tres equivalentes (195 ml. de etanol conteniendo 13.5 g) al comienzo; 1 1/2 equivalentes (100 ml. de etanol conteniendo 6.75 g) al fin de tres horas de reflujo; otro 1 1/2 equivalente después de dos horas más de reflujo. La mezcla de la reacción se refluja durante 24 horas. Después de permanecer toda una noche a temperatura normal de habitación, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad al baño de vapor bajo presión reducida. El residuo blanco se tritura con agua, se calienta y filtra mientras está todavía caliente. La solución acuosa se hace aloalina con hidróxido de amoniaco concentrado. Se precipita inmediatamente un sólido blanco. Después de enfriamiento en baño de hielo durante una media hora, se filtra, lava bien con agua y seca. Un secado adicional a 60°C da 23,0 g (76.2%).

Hidrofloruro de 3-(4-Dimetilaminobutil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino)hidantofina

23,0 g de la amina libre arriba mencionada se destila al vapor en presencia de ácido hidroclicórico concentrado hasta que no puede detectarse olor a benzaldehido. La mezcla se concentra por destilación a presión reducida. Al concentrado se añaden 10,72 g (0,76 moles) de 5 nitro-

273244



-2-furaldehido en etanol. Tras el enfriamiento se precipita un sólido amarillo. Se lava con etanol y eter. Se recristaliza de la mezcla de etanol-agua para dar 18,0 g de hidrocioruro de 3-(4-dimetilaminobutil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantofna. Una muestra analítica da un punto de fusión de 233-235°C con descomposición.

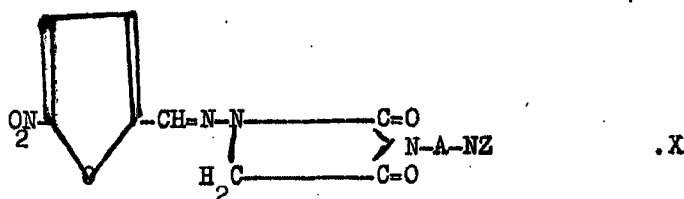
5

REIVINDICACIONES

En resumen; La Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1º .- El Método de preparar un compuesto representado por la fórmula:

10



en la que

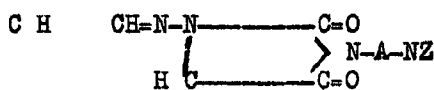
15

A representa una cadena de alquileo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, inclusives;

NZ representa un radical del grupo consistente en monoalquilamino, dialquilamino y piperidino.

X representa un ácido mineral; que comprende hidrolización de 3-aminoalquilo-1-(benzilidenamino) hidantofna representado por la fórmula:

20



en la que

25

A y NZ tienen la significación dada arriba en solución diluída mineral ácida bajo la influencia del calor; añadiendo a dicha solución un radical del grupo consistente en 5-nitro-2-furaldehido y derivados funcionales del mismo, hidrolizables además; y recuperando el producto resultante de dicha solución.

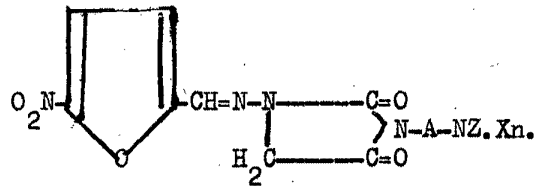
30

2º.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

273244



" UN METODO DE PREPARAR UN COMPUESTO REPRESENTADO POR LA FORMULA: "



5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de trece páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 de Diciembre, 1961

ALFONSO UNGRIA

*P.P. [Signature]*

10