



273246

273246

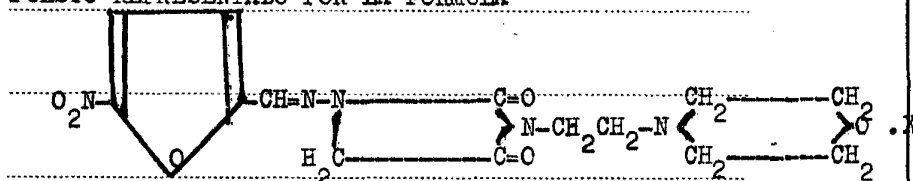
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO DE PREPARAR UN COM-

PUESTO REPRESENTADO POR LA FORMULA"



a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en 17 Eaton Avenue, Norwich, New York, EE. UU.

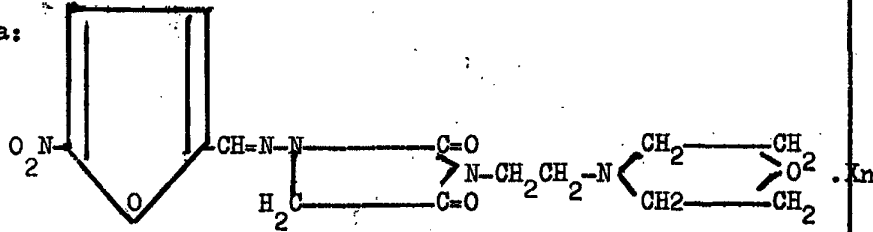
PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense nº.
78.331 del 27-Diciembre, 1960

INVENTOR: Julian G. Michels (Estadounidense)



273246

El presente invento se refiere a un nuevo compuesto químico con-
 adición de sales ácidas que tiene una gran actividad antibacteriana y
 muestra resistencia a la destrucción metabólica. Este compuesto puede
 describirse como 3-[2-(4-morfolino) etil]-1-(5-nitrofurfurilidenamino)
 hidantoína. El compuesto y sus sales ácidas añadidas está representado
 por la fórmula:



donde

X representa un ácido; y

n representa un número desde 0 - 1.

Este nuevo compuesto es un agente químico terapéutico muy eficaz
 cuando se administra per os a animales infectados mortalmente con bac-
 terias muy patógenas; por ejemplo, Staphylococcus aureus. Se evita
 la muerte del 100% de los ratones infectados mortalmente con S. aureus
 mediante la administración por vía oral, media hora después de la in-
 fección de una dosis de 200 mg/Kg. de este nuevo compuesto. Los rato-
 nes infectados de forma semejante, no tratados con este compuesto, su-
 fren una mortalidad del 95%. La eficacia extremadamente alta de este
 compuesto por combatir el S. aureus además de su toxicidad relativa-
 mente baja hacen de este compuesto un agente químico terapéutico muy
 útil.

Este nuevo compuesto se distingue además por la gran actividad
 coccidiostática que muestra para combatir infecciones de Eimeria tene
lla en las aves cuando se administra en cantidades mucho menores a las
 tóxicas. Puede utilizarse profilácticamente para la prevención de la
 coccidiosis o como tratamiento terapéutico de enfermedad debida a ese
 organismo. En el tratamiento terapéutico de concentraciones de cocci-
 diosis de hasta alrededor de 0.022 % por peso, basándose sobre el peso

273243



de las raciones de las aves, se puede utilizar ventajosamente. Cuando se utiliza profilácticamente, una cantidad menor, de alrededor de 0.008 a 0.011% según peso es suficiente normalmente.

5 El compuesto de este invento es notablemente resistente a los procesos metabólicos que frecuentemente ocasionan destrucción substancial y pérdida de agente activo disponible. Cuando se suministra a las ratas, un exceso del 10% de la dosis administrada aparece en la orina. Esta cantidad hace a la orina antibacteriana para organismos tales como Escherichia coli y S. aureus, que se encuentran frecuentemente y son muchas veces perturbadores en las infecciones del tracto urinario. La facultad que posee este compuesto de resistir influencias metabólicas y proporcionar concentraciones antibacterianas urinarias, hacen de él un valioso producto químico terapéutico del tracto urinario.

10 Este nuevo compuesto es relativamente poco tóxico. En los ratones el LD₅₀ es de unos 600 mg/Kg. Las aves que consumen pienso que contenga 0.022% del peso de este nuevo compuesto no dan muestra de toxicidad.

15 El nuevo compuesto del presente invento no se limita a la vía oral de administración para fines químico terapéuticos. Las sales ácidas añadidas particularmente las formadas con ácidos fisiológicamente tolerables, tales como el hidroc্লórico, sulfúrico y fosfórico, son prontamente solubles en medios acuosos. Estas sales debido a su solubilidad pueden adaptarse rápidamente a la vía parenteral de administración, por ejemplo, intravenosas, disolviéndolas en disolventes fisiológicamente apropiados tales como una solución de glucosa o isotónica salina.

20 La mezcla y formulación de 3-[2-(4-morfolino)etil]-1-(5-nitrofurilidenamino) hidantoína en forma de dosificación tales como tabletas, suspensiones, elixires, jarabes, pastillas y similares se efectúa rápidamente utilizando aquellos excipientes y coadyuvantes empleados comúnmente en la práctica farmacéutica.

30



La preparación de este nuevo compuesto y sus sales ácidas añadidas puede llevarse a cabo prontamente de varias maneras. El método preferido corrientemente, consiste en hacer reaccionar una solución que comprende una sal de 1-aralkilidenaminohidantoína en un disolvente orgánico con cloruro de morfolinoetilo para producir 3-morfolinoetil-1-aralkilidenaminohidantoína; seguido por tratamiento de este producto para liberar la 3-morfolinoetil-1-aminohidantoína que después se condensa con 5-nitrofurfural o un derivado del mismo capaz de suministrarlo bajo las condiciones de reacción.

Más específicamente, una solución de 1-benzilidenaminohidantoína sódica en dimetilformamida reacciona rápidamente bajo la influencia del calor con cloruro morfolinoetilico para producir 3-morfolinoetil-1-benzilidenaminohidantoína. La extracción de la dimetilformamida seguida de la destilación al vapor del residuo en presencia de un ácido mineral acuoso, por ejemplo, hidrocórico, para eliminar el benzaldehído y liberar el 3-morfolinoetil-1-aminohidantoína para reacción con el 5-nitrofurfural, produce 3-[2-(4-morfolino)etil]-1-(5-nitrofurfurilidenamino)hidantoína con excelente rendimiento.

Con objeto de que este invento esté más rápidamente a disposición de los profesionales, a continuación se muestra el siguiente ejemplo ilustrativo.

EJEMPLO 1º

hidracloruro de 3-[2-(4-morfolino)etil]-1-(5-nitrofurfurilidenamino)hidantoína.

Se trata una solución de 23,5 g. de 1-benzilidenaminohidantoína en 600 cc. de dimetilformamida con 5,1 g. de hidruro sódico en aceite mineral. Cuando la reacción es completa, se añaden 17,3 g. de cloruro morfolinoetilico y la mezcla se calienta a 110-115°C. Se destila la dimetilformamida bajo presión reducida y se destila al vapor el residuo en presencia del ácido hidrocórico. Cuando no se produce más benzal-



273246

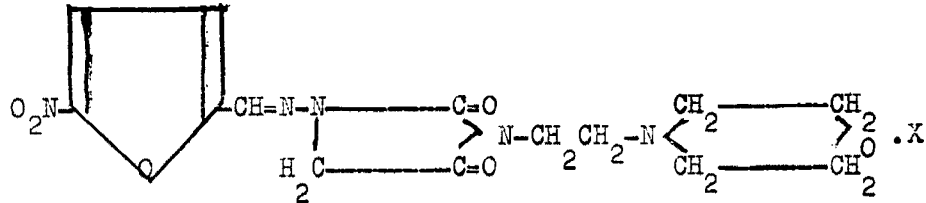
dehído, se añade una solución de 20 g. de 5-nitro-furfural en alcohol. La sal hidroclicórica de 3-[2-(4-morfolino)etil]-1-(5-nitrofurfurilidena-amino) hidantoína se precipita y filtra (31,1 g., 69%). Esta se recristaliza desde agua usando carbón animal para clarificar. Mediante acetona acuosa se efectúa recristalización adicional para suprimir cualquier impureza. Así se obtienen 15,6 g. de producto purificado con un punto de fusión de 225°C., con descomposición. La base libre se prepara tratando una solución acuosa de la sal con bicarbonato sódico.

En lugar de 5-nitrofurfural puede utilizarse diacetato de 5-nitrofurfural.

NOTA

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

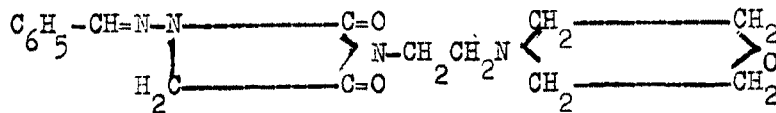
1ª.- Método de preparar un compuesto representado por la fórmula:



en el cual

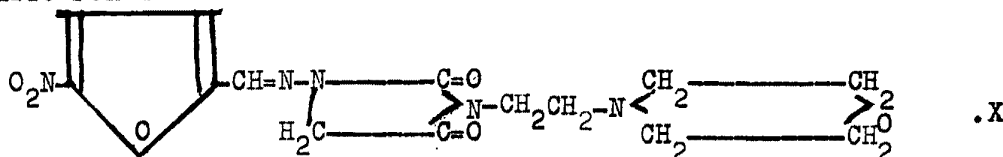
X representa un ácido mineral;

que comprende la hidrolización de 3-morfolinoetil-1-benzilidenamino) hidantoína representado por la fórmula:



en solución ácida mineral diluida bajo la influencia del calor; añadiendo a dicha solución un radical del grupo consistente en 5-nitro-2-furaldehído y derivados funcionales del mismo, hidrolizables además; y recuperando el producto precipitado de dicha solución.

2ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: METODO DE PREPARAR UN COMPUESTO POR LA FORMULA"



273246



Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente
Memoria que consta de seis páginas escritas a máquina.

Madrid, 26 de Diciembre, 1961

ALFONSO UNGRIA

P.P. *[Handwritten signature]*

5