



273248

273248

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

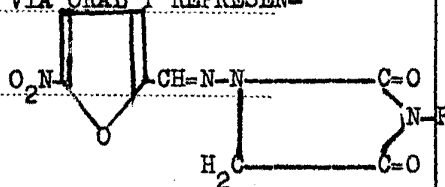
PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "EL METODO DE PRE-

PARAR UN COMPUESTO QUE TENGA ACTIVIDAD QUIMICO TERA-

PEUTICA TRAS ADMINISTRACION POR VIA ORAL Y REPRESENTADO POR LA FORMULA:

TADO POR LA FORMULA:



a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

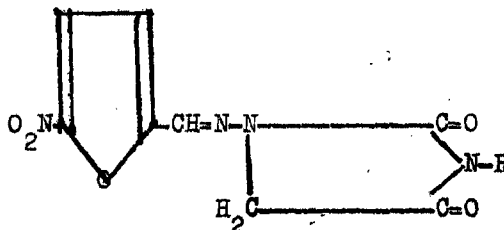
domiciliado en 17 Eaton Avenue, NORWICH, N.Y., EE. UU.

PRIORIDAD: Solicitud Patente EE. UU. Nº 78.329
del 27 Diciembre, 1960

INVENTOR: Julian M. Michels, de nacionalidad norteamericana.



El presente invento se refiere a 3-acetil- y 3-hidroximetil-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoínas que muestran una eficaz actividad química terapéutica. Mas particularmente, este invento concierne a 3-substituido-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoínas correspondientes a la fórmula:



10 en la que R representa un radical del grupo consistente en acetoilo e hidroximetilo.

Estas hidantoínas poseen características que las hacen agentes químicos terapéuticos valiosos y distintivos. Se ha visto que estas hidantoínas son agentes antibacterianos sistemáticos, eficaces cuando se administran en cantidades inferiores a las tóxicas a animales infectados con microorganismos patógenos tales como Salmonella typhosa y Staphylococcus aureus. Administrada en una sola dosis de 210 mg/kg suspendida en carboximetilcelulosa a ratones infectados letalmente, se obtiene una supervivencia del 50%. Dada en tres dosis divididas de 70 mg/kg. media, cuatro y ocho horas tras la infección cifra de supervivientes es del 60%.

Se ha descubierto además que estas hidantoínas, cuando se administran a animales, experimentan una reordenación molecular y cambian para formar nitroturantoína. Esta labilidad que poseen estas hidantoínas de producir in situ un agente químico terapéutico notable del tracto urinario, las hace una forma alternativa valiosa para lograr una terapéutica química del tracto urinario. Cuando se administran oralmente a las ratas, del 23-33% de la dosis ingerida se elimina por la orina. Una cantidad tal, hace la orina antibacteriana a organismos tales como E. coli, que se encuentran muchas veces

273248



y son perjudiciales en las infecciones del tracto urinario.

5 Estas hidantoínas no se limitan a la vía oral de administración. Se ha observado que son relativamente solubles en disolventes orgánicos hidroxilados tales como los glicoles de polietileno, y pueden prescribirse para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa. Una dosis intramuscular de unos 20 mg/kg. de glicol 400 de polietileno ocasiona la eliminación en la orina del 40-48% de la misma como nitrofurotoína.

10 Estas hidantoínas pueden rápidamente combinarse y formularse en formas de dosificación farmacéuticas comunes tales como soluciones, cápsulas, tabletas, suspensiones y similares utilizando excipientes y coadyuvantes conocidos de los profesionales.

15 Los métodos utilizables para preparar 3-R-sustituido-1-(5-nitrofurfurilidenamino) hidantoínas en los que R tiene la significación dada más arriba, son sencillos y se llevan a efectos rápidamente. La introducción del grupo R en el núcleo hidantoino puede efectuarse poniendolo en contacto con compuestos reactivos capaces de suministrar el grupo R. Compuestos reactivos adecuados que son rápidamente accesibles, son el anhídrido acético y el formaldehído.

20 El método que se prefiere corrientemente para preparar el 3-Rsustituido-1-(nitrofurfurilidenamino)hidantoínas en el que R tiene la significación dada arriba, consiste en reaccionar nitrofurotoína con anhídrido acético o formaldehído bajo la influencia del calor. En este método la nitrofurotoína se mezcla simplemente con el reactante suministrador de R apropiado y la mezcla se refunde. El producto se filtra y seca.

25 Con objeto de que este invento pueda ser fácilmente accesible y comprensible para los profesionales, se dan los siguientes ejemplos:

30 EJEMPLO I.



3-Hidroximetil-1-(5-nitrofurfurilinenamino) hidantoína

Tres litros de solución de formaldehido 5% (2625 c.c. de agua y 375 co. de formalina 40%) conteniendo 50 gm de nitrofuran-
toina se derriten durante unos 5 minutos, después se filtra en ca-
liente y se enfría. El producto cristalizado se filtra y lava con
solución de formaldehido 1%. Se seca al aire y después se vuelve a
secar a 65°. Se obtienen 33 g de 3-hidroximetil-1-(5-nitrofurfurili-
denamino)hidantoína que al analizarse muestran:

Cal.	C	H	N
	40.30	3.01	20.89
Fd.			
	40.31	3.40	21.06

EJEMPLO 2º

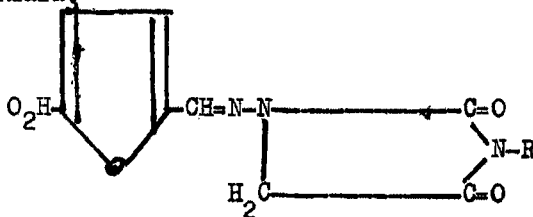
3-Acetil-1-(5-nitrofurfurilidenamino)hidantoína

Se derrite durante una hora una mezcla de 35 g (0,147 moles) de nitrofurantoína y 150 cc de anhídrido áctico. El enfria-
miento de la solución roja hace que cristalice 3-acetil-1-(5-nitro-
furfurilidenamino) hidantoína en bruto. Se filtra, lava con éter y
se seca al aire. Se obtienen 35 g (85%). La recristalización desde
el nitrometano (4cc/g) dá 28 g de 3-acetil-1-(5-nitrofurfurilidenamino)
hidantoína para que se descomponen a 200-204°.

REIVINDICACIONES

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

1º.- El método de preparar un compuesto que tenga activi-
dad química terapéutica tras administración por vía oral y represen-
tado por la fórmula:





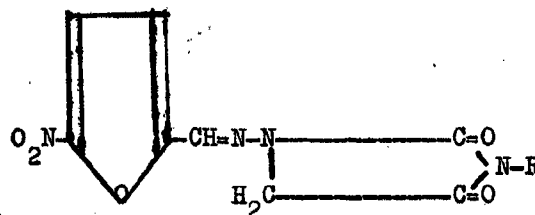
en que R representa un radical del grupo consistente en acetilo e hidroximetilo que consiste en hacer reaccionar nitrofurantoina con un miembro del grupo consistente en anhídrido acético y formaldehído bajo la influencia del calor.

5

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

"EL METODO DE PREPARAR UN COMPUESTO QUE TENGA ACTIVIDAD QUIMICO TERAPEUTICA TRAS ADMINISTRACION POR VIA ORAL Y REPRESENTADO POR LA FORMULA:

10



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

15

Madrid, 26 de Diciembre, 1961

ALFONSO UNGRIA

P.P.

20

25