



275 784

PATENTE DE INTRODUCCION

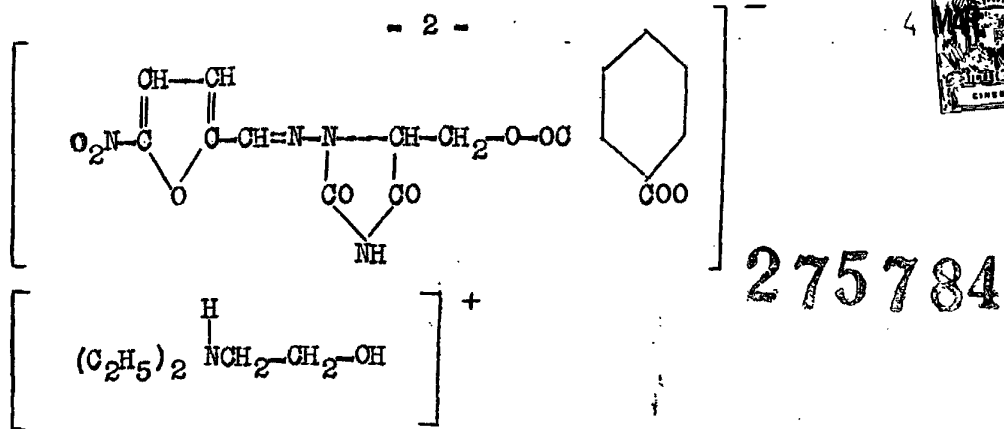
que por diez años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la Firma: ZAMBON S.P.A., de nacionalidad italiana, residente en BRESSO (Milano) ITALIA, Via C. Tagliabue, 12; por:
" PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE UN NUEVO PRODUCTO QUIMIOTERAPICO ".-

Memoria Descriptiva

La presente invención concierne un procedimiento para la síntesis de un nuevo compuesto quimioterápico de tipo nitrofuránico que se distingue por su hidro solubilidad.

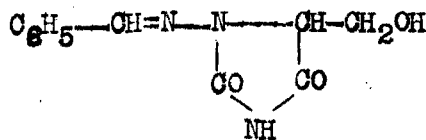
La solicitante ha descubierto que se pueden obtener compuestos quimioterápicos nitrofuránicos hidrosolubles cuando en la molécula están presentes grupos particulares, y precisamente los derivados del hidróxilo alcohólico convenientemente modificado.

El nuevo nitrofurano hidrosuble obtenido por el procedimiento de la invención es la sal dietilamocetánica del monoéster ftálico de la 5-hidroximefil-1-(5-nitro-2-furfurilidenamino)idantoina, cuya fórmula es la siguiente :

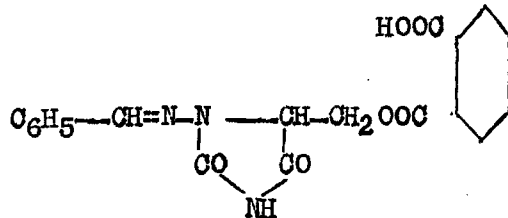


15

El procedimiento según la invención consiste en hacer - reaccionar la -1-bencilidenamino-5-hidroximetilidantoína (obtenida por ejemplo según otra Patente al nombre de la solicitante), de fórmula :

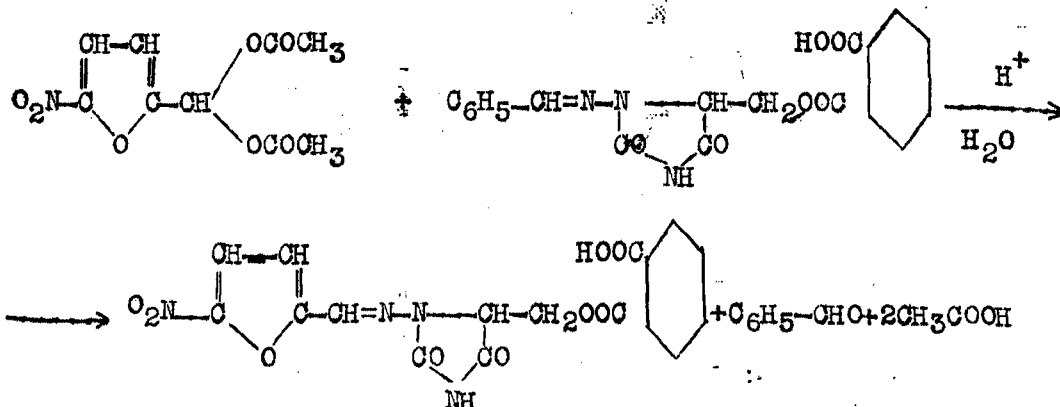


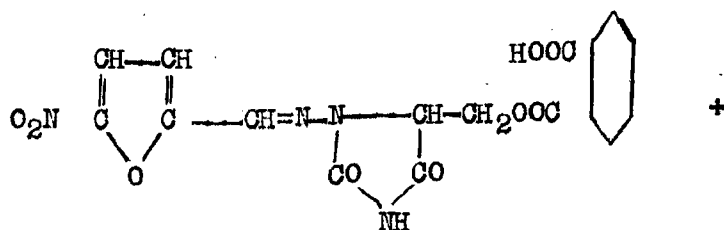
con anhídrido ftálico, obteniéndose el ftalato ácido de la 5-hidroximetil-1-bencilidenaminoidantoína, de fórmula :



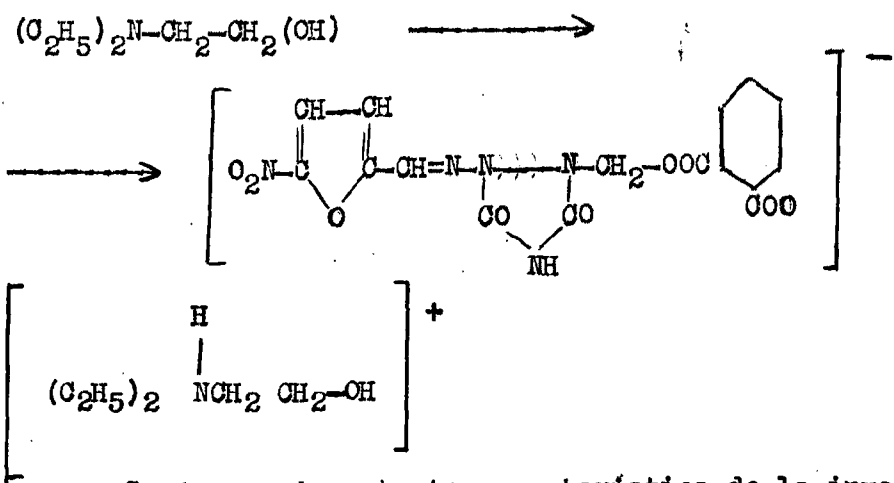
20

que, por sustitución del radical bencilidénico con el radical 5-nitro-2-furfurilidénico, es transformada en el monoéster, que es hecho reaccionar por fin con dietilaminoetanol, ocurriendo todo según el esquema siguiente :





275784

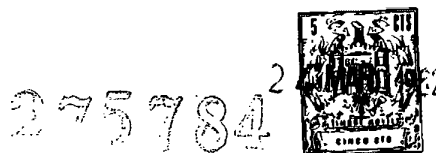


Según una importante característica de la invención, la -
sustitución de los dos radicales entre sí se verifica por reacción
en ambiente ácido.

25 El derivado nitrofuránico de la invención revela la acción
quimioterápica característica poseída generalmente por los nitro-
furanos, bacteriostática o bactericida en medida y grado suficien-
tes para permitir su útil empleo en los campos terapéutico y pro-
filáctico.

30 En particular, su toxicidad es muy baja; la DL₅₀ en la de-
terminación de la toxicidad aguda es de 0,5-0,6 g/Kg de peso del
animal sometido a experimento, por tanto con dosificaciones nota-
blemente superiores a las adecuadas para una útil acción quimio-
terápica.

35 En las dosificaciones suficientes para obtener una acción
quimioterápica útil, no se han comprobado acciones farmacodinámi-
cas tales que constituyan una particular contraindicación y limi-
tación del empleo clínico del nuevo derivado, ni tampoco se ha -
descubierto una particular acción tóxica crónica en el caso de -



40 prolongadas administraciones.

Las ventajas del compuesto obtenido según la invención, que son una directa consecuencia de su característica químico-física, consisten en el hecho de que la solubilidad en agua o en líquidos acuoso o en los líquidos biológicos es la base para obtener las siguientes posibilidades de empleo clínico, obtenibles sólo de manera limitada e incompleta, anteriormente, para otros nitrofuranos;

- 45
- 1) Empleo parenteral como soluciones acuosas;
 - 2) Empleo endocavitario como soluciones acuosas;
 - 3) Empleo tópico como soluciones acuosas sobre epitelios internos y
 - 50 externos donde se requiera una elevada concentración del producto quimioterápico;
 - 4) Empleo oral en solución en el agua de bebida para aplicaciones zootécnicas y veterinarias.

Las ocasiones de empleo pueden ser las profilácticas y las curativas; las formas de empleo que se presentan son las de comprimidos y de polvos; producto liofilizado, ampollas, preparados según la Técnica farmacéutica corriente y para elegir de acuerdo con las necesidades particulares del caso concreto.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán de los Ejemplos siguientes, que se dan a mero título de indicación y que no limitan de modo alguno el alcance de la invención. En particular, en el Ejemplo 1 se describe la preparación de un producto intermedio; en el Ejemplo 2, la transformación de un tal producto intermedio en otro producto intermedio; por fin, en el Ejemplo

60

3, la obtención de la sal nitrofuránica hidrosoluble.

65 EJEMPLO 1.- Preparación del ftalato ácido de la 5-hidroximetil-1-bencilidenaminoidantoina por reacción de la 5-hidroximetil-1-bencilidenaminoidantoina con anhídrido ftálico.



70

Se calienta durante 8 horas a 70° C., en solución con 8,2 g de piridina y con 12,25 g de anhídrido ftálico en 100 ml de dimetilformamida, 12 g de 1-bencilidenamino-5-hidroximetil-idantoína, obtenidos por ejemplo según el procedimiento descrito en otra Patente de la solicitante.

75

Se deja luego reposar a temperatura ambiente durante una noche y se trata con éter etílico hasta que se separa un líquido oleoso moreno, que se disuelve en 120 ml de dimetilformamida o se precipita con 110 ml; de HCl 1 N en 700 g de hielo; se separa, se lava hasta un PH = 3,5 y se seca a baja temperatura.

80

Se purifica el producto en bruto así obtenido por disolución en sosa caústica 0,5 N o en dietilamino-etanol 0,5 normal y precipitación con ácido clorhídrico diluido en cantidad equivalente a la sosa empleada, lavado hasta un pH = 3,5 y secado a 50° C. en vacío. Punto de fusión 187-189°.

Título acidimétrico 97,8%.

85

Análisis elemental

	Teórico	Hallazgo
N	11,02%	11,15%

90

EJEMPLO 2.- Preparación del ftalato ácido de la 5-hidroximetil-1-(5-nitro-2-furfurilidenamino)idantoína por reacción del ftalato ácido de la 5-hidroximetil-1-bencilidenaminoidantoína con diacetato de 5-nitro-2-furaldehído.

95

A una mezcla de 51,1 g de dimetilformamida y 18,9 g de ácido clorhídrico concentrado (37%) se añaden 10 g de ftalato ácido de 5-hidroximetil-1-bencilidenaminoidantoína y 12,5 g de diacetato de 5-nitro-2-furaldehído, manteniendo la temperatura de la mezcla sobre unos 100° C.

Después de 17 minutos, se enfría rápidamente la mezcla de reacción y se trata con éter etílico (300 ml) para separar el ni-



100 trofurano en estado de aceite incoloro; se vuelve a disolver éste en 32 ml de dimetilformamida, se hace gotear la solución en 200 g de agua y hielo y se filtra luego el producto en bruto precipitado. Se purifica éste por disolución a baja temperatura en NaOH 0,5 N, o bien en dietilaminoetanol 0,5 normal, y nueva precipitación a 0° C. con ácido clorhídrico normal en cantidad equivalente a la base
 105 empleada. Una variante del procedimiento de purificación final consiste en la disolución en tetrahidrofurano (concentración = 400% - aproximadamente) a temperatura ambiente, o nueva precipitación con cloroformo en cantidad igual al doble del disolvente empleado.

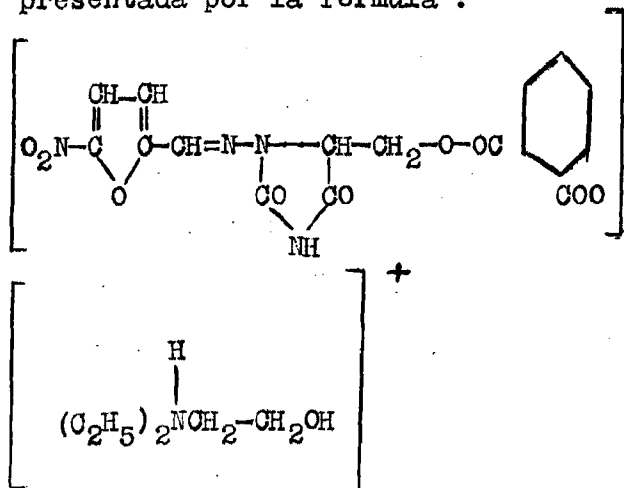
Punto de fusión 136-138° C.

110 Título acidimétrico en seco 99,1%.

Análisis elemental

	Hallazgo	Cálculo
C	49,89%	49,04%
H	3,10%	2,88%
115 N	13,28%	13,45%

EJEMPLO 3.- Preparación de la sal dietilaminoetanol del monoéster ftálico de la 5-hidroximetil-1-(5-nitro-2-furfurilidenamino)idantoina, cuya característica principal es la de ser hidrosoluble, representada por la fórmula :





120 por reacción del monoéster ftálico del Ejemplo 2 con dietilamino-
etanol.

Se suspende en agua el monoéster ftálico en la relación de 1
parte de éster por 15 partes de agua, y se trata a 0° C. con dieti-
laminoetanol 0,5 N, en cantidad correspondiente al 98, 5% aproxima-
125 damente de la equivalente al monoéster empleado; se filtra la solu-
ción y se somete a liofilización para obtener así la sal buseada.

Aunque no se han descrito más que algunos ejemplos de reali-
zación de la invención, será ahora facil para un experto en la ma-
teria, enterado de la idea de la invención, realizar numerosas va-
130 riantes y modificaciones que, no aportando idea inventiva alguna,
deben ser consideradas, como tales, dentro del alcance de protec-
ción de la presente Patente.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la síntesis de un nuevo producto quimioterá-
135 pico de tipo nitrofuránico, caracterizado por el hecho de consistir
en la esterilización de la 1-bencilidenamino-5-hidroximetilidantoina
con anhídrido ftálico, en la transformación del ftalato ácido de la
5-hidroximetil-1-bencilidenamino-idantoina obtenida en 5-hidroximetil-
1-(5-nitro-2-furfurilidenamino)idantoina por sustitución del radi-
140 cal bencilidénico con el radical 5-nitro-2-furfurilidénico, y en
hacer reaccionar con dietilaminoetanol el producto resultante de la
sustitución de las radicales.

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por el
hecho de que se efectúa la esterilización en presencia de una base;

145 3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado
por el hecho de ser orgánica la base, por ejemplo piridina.

4). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracteriza-
do por el hecho de que la esterilización es desarrollada en fase -
homogénea y en disolventes orgánicos hidrosolubles, inertes con -



24 MAR 1952
275 734

150 respecto al agente esterificante.

5). Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de ser dimetilformamida el disolvente.

6). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el monoéster ftálico de la 5-hidroximetil

155 -1-bencilidenaminoídantoína es separado del agente esterificante en exceso por precipitación con éter etílico.

7). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que la purificación de la 5-hidroximetil-1-bencilidenaminoídantoína es efectuada por solidificación y disolución

160 con bases en agua y sucesiva nueva precipitación con ácido.

8). Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el intercambio del radical bencilidénico con el radical 5-nitro-2-furfurilidénico se verifica por la acción del diacetato de la 5-nitro-2-furaldehído sobre el ftalato ácido de la 5-hidroximetil-1-bencilidenaminoídantoína.

165

9). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que la reacción de intercambio se efectúa en ambiente ácido.

10). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que el ácido empleado es un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado.

170

11). Procedimiento según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por el hecho de que la purificación del monoéster ftálico de la 5-hidroximetil-1-(nitro-2-furfurilidenaamino)idantoína se efectúa por disolución del producto obtenido en tetrahidrofurano y sucesiva precipitación con cloroformo.

175

12.- "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE UN NUEVO PRODUCTO QUIMIO-
TERAPÉUTICO".-

275784²⁴



Consta la presente memoria descriptiva de nueve hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.

MADRID, 24 MARZO DE 1.962.-

Rodolfo de la Torre

p. p.

