



24 JUN 1961

278308

278308

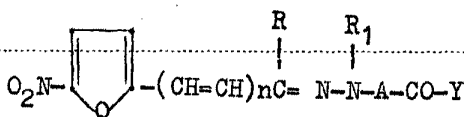
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO DE PREPARACION

DE UN COMPUESTO 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 127.156 del 27 de julio de 1961

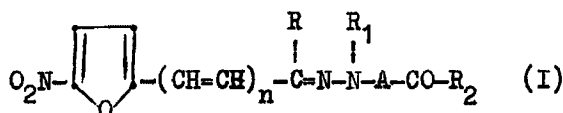
INVENTOR: Frank Frederick Ebetino, de nacionalidad estadounidense.



273308

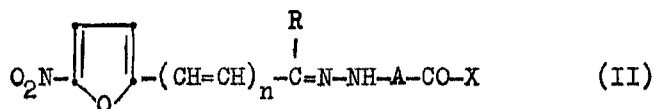
Esta invención se relaciona con nuevos compuestos químicos y con la preparación de los mismos. Más particularmente, se relaciona con una serie estrechamente relacionada de N¹-[5-nitro-2-furil)alquilideno]-N²-sustituido -N²-(N-sustituido carbamoilalquil) hidrazinas que comprende compuestos que poseen actividad antimicrobiana y compuestos útiles en la preparación de los mismos.

La serie de compuestos de esta invención puede representarse por la fórmula (I):



en la que n representa 0-1; R representa hidrógeno o metilo; R₁ representa hidrógeno, acilo, alcóxicarbonilo, haloalcóxicarbonilo o ciclohexilcarbonilo; A representa un grupo alquileo y R₂ representa amino, hidroxilo, dialquilamino, alquilamino, hidroxialquilamino, ferilamino, piperidilo, morfolinilo o pirrolidilo.

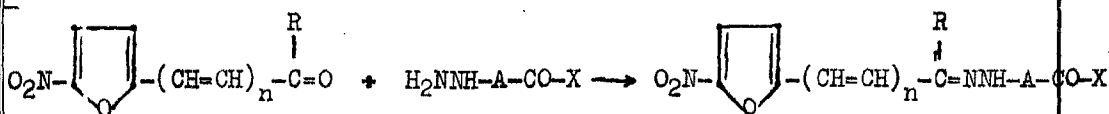
Los miembros de esta serie que son útiles en síntesis y particularmente como productos intermedios en la preparación de otros miembros de la serie, son aquellos que entran en el ámbito de la fórmula (I), más específicamente representados por la fórmula (II):



en la que n representa 0-1; A representa un grupo alquileo; R representa hidrógeno o metilo y X representa amino, alquilamino o hidroxilo.

La preparación de estos nuevos productos intermedios, de acuerdo con el método corrientemente preferido, incluye la reacción de un ácido alfa-hidrazinoalifático o amida con un compuesto nitrofurano carbonilo o un derivado funcional del mismo, fácilmente hidrolizable en él. Esquemáticamente, esta reacción puede representarse por la siguiente ecuación:

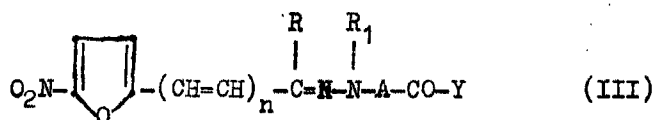
278308



en la que los símbolos R, A y X tienen los respectivos significados antes expuestos. En lugar del compuesto nitrofurano carbonilo, puede emplearse un compuesto carbonilo tal como acetona, metil etil cetona, bencaldehído o análogo en la reacción y someterse el producto de la condensación a tratamiento hidrolítico en presencia de un compuesto nitrofurano carbonilo para efectuar el cambio de los mismos.

Los reactivos son agrupados preferiblemente en presencia de un disolvente inerte como medio de la reacción. Adecuados disolventes inertes fácilmente obtenibles son los alcoholes, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano, ésteres de ácidos alifáticos y nitrometano. El producto de la reacción se recupera por filtración y se recristaliza si se desea. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o, para facilitarla, puede proporcionarse calor. Es conveniente llevar a cabo la reacción a un pH ligeramente ácido de 5 a 7 aproximadamente. Tal pH puede conseguirse añadiendo un ácido, por ejemplo ácido acético, a la mezcla de la reacción. Si se desea, puede producirse un medio más ácido mediante la adición de un ácido tal como el clorhídrico para asegurar el completamiento de la reacción y recuperar plenamente el producto final deseado.

Estos productos intermedios pueden usarse de una serie de maneras en la preparación de otros miembros de esta serie. El método adaptado a la preparación de un particular miembro está determinado en gran medida por su factibilidad y cualidades. Los métodos que corrientemente se prefieren en la preparación de miembros antimicrobianamente activos que entran en el ámbito de la fórmula (I) y se describen más específicamente por la fórmula (III):



278308



5 en la que n representa O-1; R representa hidrógeno o metilo; R₁ representa acilo, alcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo o cicloexiloxi carbonilo; A representa un grupo alquileo y Y representa amino, dialquilamino, alquilamino, acetilamino, hidroxialquilamino, fenilamino, piperidilo, pirrolidilo o morfolinilo, incluyen:

10 1. La reacción de un producto intermedio representado por la fórmula (II) en la que X es un grupo amino o alquilamino, con un haluro ácido, anhídrido ácido o haloformato de alquilo. En la realización de esta reacción, se agrupan simplemente los reactivos en un adecuado recipiente para reacciones. Cuando un anhídrido ácido es un reactivo, no es necesario usar un disolvente. Es preferible, cuando un anhídrido sea un reactivo, a fin de acelerar la reacción, 15 elevar la temperatura de la mezcla en reacción por encima de la temperatura ambiente y agitar la mezcla hasta uniformarla. En el caso de haluro ácido y haloformato alquílico como reactivos, se emplea preferiblemente un disolvente inerte. Adecuados disolventes son la dimetilformamida y la piridina que, además de ser vehículos de la reacción, sirven de aceptadores de sustancias ácidas producidas en el curso de la reacción. En las reacciones que implican haluros 20 ácidos y haloformatos alquílicos, es preferible mantener la mezcla en reacción a la temperatura ambiente aproximadamente por enfriamiento, si fuese necesario.

25 Los productos finales pueden recuperarse de la mezcla en reacción mediante enfriamiento o vertido de la mezcla en agua, basificando, si se desea, con un agente tal como el carbonato sódico, seguido de filtración. Pueden recristalizarse de adecuados disolventes tales como etanol, isopropanol, nitrometano, acetonitrilo o dimetilformamida.

30 2. La reacción de un compuesto intermedio representado por la fórmula (II) en la que X es hidroxilo, con un agente halogenador tal



14 JUN

278308

5 como el pentacloruro de fósforo, seguido de tratamiento del haluro
así producido con una amina. En la práctica de esta reacción, se
calienta suavemente a unos 50°C, hasta que ceda el desprendimiento
de gases, una mezcla del ácido nitrofurfurilidenoalifático
y agente halogenador, por ejemplo pentacloruro de fósforo, preferi-
blemente en presencia de un diluyente inerte tal como el benceno.
Luego se incrementa gradualmente la temperatura hasta que se produz-
ca reflujo. Después de refluir brevemente, se enfría la mezcla y se
filtra. Se añade la amina adecuada al filtrado en suficiente canti-
10 dad para producir un medio ligeramente básico. El producto final
que precipita es filtrado. Puede cristalizarse a partir de un di-
solvente adecuado tal como etanol, isopropanol o acetonitrilo.

15 Los miembros de esta serie representados por la fórmula
(III) son particularmente valiosos como agentes medicinales, Poseen
un amplio espectro antimicrobiano y son hostiles a los microorganismos
en cantidades muy pequeñas. Las enfermedades sistémicas provo-
cadas por varios microorganismos tales como el Staphylococcus aureus,
Escherichia coli, Eimeria tenella, Histomonas meleagridis y Sypha-
cia obvelata, son susceptibles de tratamiento con dosis de sólo una
20 fracción de la dosis tóxica de esos miembros. Se obtiene una respues-
ta quimioterapéutica particularmente notable en el tratamiento de in-
fecciones estafilocócicas resistentes. Digna de destacarse es tam-
bién su actividad sistemática contra la infección de E, coli, tal
como frecuentemente ocurre en la pielonefritis.

25 Las enfermedades protozoarias de las aves son eficazmen-
te combatidas mediante la administración de estos miembros. La coc-
cidiosis en pollos y la enterohepatitis en los pavos figuran entre
las enfermedades de agrupaciones de aves que son susceptibles de
tratamiento.

30 Otra destacada característica de estos miembros es su



273308

resistencia a la destrucción metabólica. Poseen la valiosa cualidad de aparecer en cantidad antimicrobiana en la orina de animales a los que han sido administrados oralmente en dosificación muy baja. Debido a este comportamiento, son útiles como antisépticos de las vías urinarias.

Estos miembros son relativamente atóxicos. Su máxima dosis tolerable oscila entre 400 y 2200 mg/kg en ratones. Otras especies que reciben cantidades terapéuticas de los mismos no han manifestado ninguna indebida respuesta tóxica.

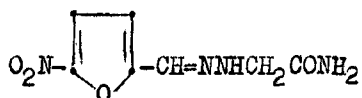
La administración de estos miembros es fácil. Pueden formularse formas de dosificación farmacéuticas convencionales usando excipientes y coadyuvantes comunes en el arte con la producción de tabletas, suspensiones, elixires, cápsulas, comprimidos, etc. En uso veterinario, el suministro de agua potable y alimentos de los animales ofrece un medio conveniente para aplicarlos.

Estos miembros difieren algo entre sí en cuanto al grado de actividad quimioterapéutica. El compuesto corrientemente preferido es la 2-(1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino)acetamida. Cuando se administra como suspensión en carboximetilcelulosa sódica acuosa a ratones mortalmente infectados de una raza resistente de Staphylococcus aureus, una dosis de sólo 30 mg/kg es efectiva para evitar la muerte.

A fin de que esta invención pueda ser fácilmente interpretada por los expertos en la materia, se adjuntan los siguientes ejemplos ilustrativos de la preparación de miembros de esta serie.

Ejemplo I

2-(5-nitro-2-furfurilidenohidrazino)acetamida



Se disuelven 1020 g (7,25 moléculas-gramo) de hidrazino-



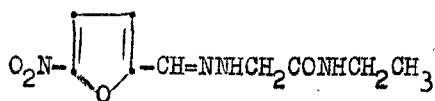
278308

5 acetato metílico hidrocioruro en 10,200 ml de solución concentrada de hidróxido amónico y se deja reposar la solución a la temperatura ambiente en un matraz tapado, durante 35 minutos. Se introducen burbujas de aire a través de la solución durante 3-1/2 horas para separar el exceso de amoniaco. Luego se acidifica la solución aproximadamente a un pH 5 (papel Hydrion) con 7200 ml de ácido acético. Se diluye la solución viscosa con 10,000 ml de agua y luego se trata con una solución carbonada de 920 g (6,25 moléculas-gramo) de 5-nitro-2-furaldehido disueltos en 6000 ml de metanol;

10 se añade en una fina corriente durante un período de 40 minutos. El sólido amarillo que se forma es agitado unos 25 minutos después de completarse la adición y se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Se recoge el sólido en un filtro. Se lava mediante agitación durante 30 minutos con 20 litros de agua. Se lava luego con 14 litros de metanol al 50%. La masa del filtro es enjuagada con 2500 ml de éter. Se seca en un horno de tiro forzado a 60°C. La producción de 2-(5-nitro-2-furfurilidenohidrazino) acetamida es de 1152 g (75% de lo teórico), con p.f. de 202,5 - 204,5°C.

Ejemplo II

20 N-etil-2-(5-nitrofurfurilidenohidrazino) acetamida



25 Se añade hidrazinoacetato metílico hidrocioruro (70 g, 0,5 molécula-gramo) a una solución de 300 ml de etilamina al 70% y 300 ml de agua y la resultante solución se deja reaccionar a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se ajusta el pH a 5-6 añadiendo ácido acético con enfriamiento y luego se agrega una solución de 70 g (0,5 molécula-gramo) de 5-nitrofurfural en 250 ml de alcohol. Después de agitar durante varios minutos, se enfría la mezcla, se filtra el sólido y se lava con una mezcla 50:50 de isopropanol -

30



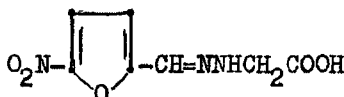
73308

éster. La recristalización a partir de 800 ml de isopropanol con carbón da 70 g (58%), con p.f. de 145-148°C, de N-etil-2-(5-nitrofurfurilidenohidrazino) acetamida.

Ejemplo III

5

Acido (5-nitrofurfurilidenohidrazino) acético



10

A una solución de 4,02 litros (4120 g) de hidrato de hidrazina al 85% y 826 g de hidróxido sódico en un matraz de 12 litros calentado a 90°C, se añade una solución de 945 g (10 moléculas-gramo) de ácido cloroacético en 1,5 litros de agua durante 2 horas, manteniendo la temperatura a 100-105°C. Luego se refluje la solución durante 1 hora y se destila al vacío hasta que se recogen de 3,5 a 4 litros de destilado. Se trata el residuo con 1,5 galones de poliglicol 400 y se continúa la destilación hasta que no se recoge más destilado. Se filtra la mezola caliente y se enjuaga el sólido varias veces con metanol, secándose luego en un horno de vapor de agua. La producción de hidrazinoacetato sódico es de 1530 g.

15

20

Se ajusta a un pH 6 una solución carbonada de 500 g (4,46 moléculas-gramo de hidrazinoacetato sódico en 1,8 litros de agua, con ácido acético glacial acompañado de enfriamiento y se trata con una solución de 375 g (2,66 moléculas-gramo) de 5-nitrofurfural en 2,8 litros de alcohol. Después de agitar durante varios minutos, se separa un precipitado naranja. Se enfría la mezcla y se filtra el sólido, lavándose luego con isopropanol. La producción de ácido sódico (5-nitrofurfurilidenohidrazino)acético es de 304 g (29%), con p.f. de 165-175°C.

25

30

Una solución carbonada de 87 g de la sal sódica en 1,6 litros de agua es acidificada con ácido clorhídrico al 10%. Se filtra el sólido amarillo y se enjuaga con agua. La producción de



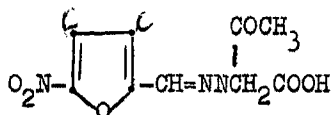
278308

ácido (5-nitrofurfurilidenohidrazino)acético es de 63,8 g, con p.f. de 132-135°C.

Ejemplo IV

Acido [1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acético

5



10

15

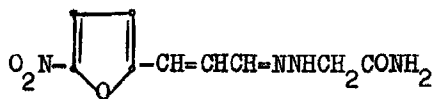
Se calienta sobre el baño de vapor de agua durante 10 minutos con agitación, una suspensión de 100 g (0,425 molécula-gramo) de 5-nitrofurfurilidenohidrazinoacetato sódico (Ejemplo III) en 300 ml de anhídrido acético. Se enfría la mezcla y se trata con éter para dar un sólido amarillo (111 g). El sólido es añadido a 2100 ml de agua y se ajusta la mezcla a un pH 8 con una solución al 10% de carbonato sódico. Después de añadir un auxiliar de filtración (Celite), se filtra la mezcla y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico al 10% para dar un sólido amarillo. La producción de ácido [1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino] acético es de 69 g (64%), con p.f. de 213-218°C.

Ejemplo V

2-[3-(5-nitro-2-furil)alilidenohidrazino]acetamida

20

25



Se deja reposar a la temperatura ambiente durante 35 minutos una solución de 281 g (2 moléculas-gramo) de hidrazinoacetato metílico hidrocloreuro en 2800 ml de hidróxido amónico al 68%, se carbona y se separa el exceso de amoníaco con un burbujeador de aire. Se ajusta el pH en 6 añadiendo ácido acético con enfriamiento y se agrega la mitad de la solución a una solución alcohólica caliente de 167 g (1 molécula-gramo) de 3-(5-nitro-2-furil)acroleína en 4 litros de alcohol. Después de enfriar, el sólido rojo es filtrado y enjuagado con alcohol, agua y luego alcohol, para dar 100 g (42%), p.f. 190-194°C, de 2-[3-(5-nitro-2-furil)alilidenohidrazino]-

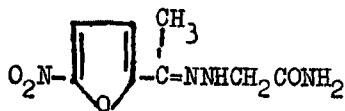


278308

acetamida.

Ejemplo VI

2-(alfa-metil-5-nitrofurfurilidenhidrazino)acetamida

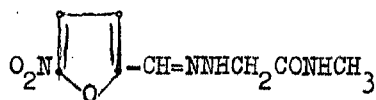


5 A una solución de 155 g (1 molécula-gramo) de metil 5-nitro-2-furil cetona en 2,5 litros de alcohol caliente se añade una solución de 1 molécula-gramo de hidrazinoacetamida (véase Ejemplo V). Se separa un sólido naranja al enfriarse, que se filtra y recristaliza a partir de 3,2 litros de alcohol. La producción de

10 2-(alfa-metil-5-nitrofurfurilidenhidrazino)acetamida es de 114 g (48%), con p.f. de 167-170°C.

Ejemplo VII

N-metil-2-(5-nitrofurfurilidenhidrazino)acetamida

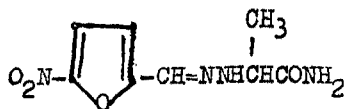


15 Se deja reposar a la temperatura ambiente durante 4 horas una solución de 70 g (0,5 molécula-gramo) de hidrazinoacetato metílico hidrocloreuro en 500 ml de metilamina al 40% y luego se ajusta a un pH de 5 a 6 con ácido acético acompañado de enfriamiento. Se añade la solución a 70 g (0,5 molécula-gramo) de 5-nitrofurfural en 250 ml de alcohol para dar un sólido naranja. Se filtra este sólido, se enjuaga con isopropanol, agua e isopropanol y se seca.

20 La producción de N-metil-2-(5-nitrofurfurilidenhidrazino) acetamida es de 99 g (88%), p.f. 155-163°C. La recristalización de 40 g del sólido a partir de 750 ml de alcohol da 36 g (80%), p.f. 162-164°C.

Ejemplo VIII

2-(5-nitrofurfurilidenhidrazino)propionamida



25



278308

5

10

A una solución de 210 g (4,2 moléculas-gramo) de hidrato de hidrazina al 100% en 300 ml de alcohol, se añade una solución de 150 g (1,38 moléculas-gramo) de ácido alfa-cloropropiónico en 300 ml de alcohol durante 1 hora. Se calienta la emulsión al reflujo durante 45 minutos, se agita durante 15 minutos y se satura con gas ClH seco. Se calienta la mezcla al reflujo durante 1 hora y se filtra caliente. Se enjuaga el dihidrocloruro de hidrazina con alcohol y éter. Los filtrados combinados se enfrían durante la noche produciendo un sólido blanco que se enjuaga con éter. La producción de alfa-hidrazinopropionato etílico es de 115 g (49,5%), p.f. 90-100°C. Los filtrados combinados se enfrían otra vez dando 27 g (11,6%), p.f. 103-106°C.

15

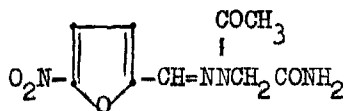
20

Se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente una solución de 12 g de alfa-hidrazinopropionato etílico en 120 ml de amoníaco. Después de filtrar, se separa el exceso de amoníaco con un burbujeador de aire y con enfriamiento se ajusta la solución a un pH de 6-7 con ácido acético. A esta solución se añaden 10,1 g de 5-nitrofurfural en 480 ml de alcohol. El sólido naranja es filtrado, enjuagado con isopropanol, agua e isopropanol y secado, dando 9,4 g (58%) de 2-(nitrofurfurilidenohidrazino)propionamida, p.f. 178-180°C. La recristalización de 5,0 g del sólido a partir de 1300 ml de acetanitrilo da 4,0 g (46,5%), p.f. 181,5-184°C.

Ejemplo IX

25

2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



30

Se añaden 750 g (3,54 moléculas-gramo) del compuesto del Ejemplo I durante un período de cuatro minutos a 3400 ml de anhídrido acético precalentado y bien agitado. La temperatura re-

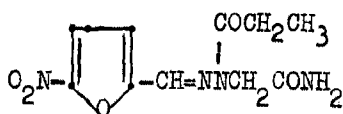


273308

sultante es de 108°C. Luego se calienta la mezcla al reflujo (136°C) con agitación. Después de que la mezcla ha permanecido a la temperatura de reflujo (136-137°C) durante tres minutos, se suprime el calor y se prosigue la agitación durante 5 minutos más; la temperatura desciende a 130°C durante este tiempo. Luego se enfría la mezcla durante 48 minutos en un baño de agua de hielo a 8°C. Se recoge el filtrado sobre un filtro de vidrio sinterizado; la masa del filtro es apretada y estratificada con 700 ml de anhídrido acético para separar el licor madre oscuro, enjuagándose luego con 500 ml de éter. Después de secarse al aire durante la noche, la producción de 2-1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino7-acetamida es de 652 g (72% de lo teórico, 898 g).

Ejemplo X

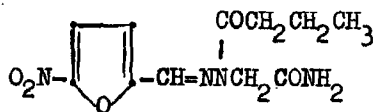
2-2-(5-nitrofurfurilideno)-1-propionilhidrazino7acetamida



Se calienta a 140-150°C durante 5 a 10 minutos una suspensión de 75 g (0,354 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 375 ml de anhídrido propiónico, para disolver completamente el sólido. Al enfriarse, el producto, 2-2-(5-nitrofurfurilideno)-1-propionilhidrazino7acetamida, se separa, filtrándose y lavándose con alcohol. La recristalización a partir de nitrometano (40 g/400 ml) da 28,7 g (30%), p.f. 220-227°C; de compuesto puro.

Ejemplo XI

2-1-butiril-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino7acetamida



Se calienta a 135-140°C durante 10 minutos una suspensión de 100 g (0,47 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 400 ml de anhídrido butírico para disolver completamente el sólido.



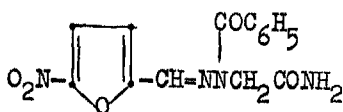
278308

lido. El sólido que precipita al enfriar es filtrado y enjuagado con isopropanol. Después de dos recristalizaciones a partir de alcohol, se obtienen 40 g (30%), p.f. 193-195°C, de 2-[1-butiril-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida.

5

Ejemplo XII

2-[1-benzoil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



10

A una suspensión de 170 g (0,8 molécula-gramo), del compuesto del Ejemplo I en 800 ml de dimetilformamida se añaden 100 ml (120 g, 0,85 molécula-gramo) de cloruro de benzoilo mientras se mantiene la temperatura a unos 20°C con enfriamiento. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte la solución en 6 litros de agua y el precipitado pardo se filtra y enjuaga con agua. El sólido crudo es añadido a 500 ml de alcohol hirviente, filtrado de un sólido pardo insoluble y el filtrado tratado con carbón. Al enfriarse, se separa un aceite oscuro que cristaliza parcialmente. El recalentamiento de esta mezcla hasta su ebullición da un sólido naranja insoluble que es filtrado de la solución caliente para dar 33 g, p.f. 170-185°C. El filtrado, al enfriarse, da más aceite, que cristaliza parcialmente. Después de hervir la mitad aproximadamente del alcohol, se filtra el sólido (7 g). La repetición de este proceso da 2 g más. Los sólidos combinados son recristalizados a partir de 1200ml de alcohol con carbón para dar 34 g (13,5%) de 2-[1-benzoil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida, p.f. 172°C, 185-186°C.

15

20

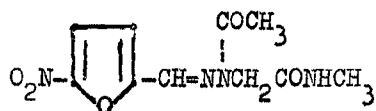
25



278308

Ejemplo XIII

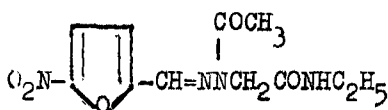
2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]-N-metilacetamida



5 Se calienta sobre un baño de vapor de agua una suspen-
 sión de 50 g (0,22 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo VII
 en 250 ml de anhídrido acético, hasta que se obtiene una solución
 clara y empieza a separarse el producto. Después de enfriar, se
 recristaliza la masa a partir de 1500 ml de isopropanol para dar
 53 g (91%) de 2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]-N-metil-
 10 acetamida, p.f. 203,5 - 207, 5°C.

Ejemplo XIV

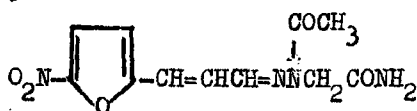
2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]-N-etilacetamida



15 Se calienta sobre el baño de vapor de agua durante 10
 minutos una suspensión de 35 g (0,146 molécula-gramo) del compuesto
 del Ejemplo II en 175 ml de anhídrido acético. Se enfría la solución
 clara y se filtra el sólido y se lava con éter. La producción de
 2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]-N-etilacetamida es
 de 36 g (88%), p.f. 204-207°C.

Ejemplo XV

2-[1-acetil-2-[3-(5-nitro-2-furil)alilideno]hidrazino]acetamida



25 Se calienta hasta su ebullición una suspensión de 50 g
 (0,21 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo V en 240 ml de
 anhídrido acético. En el punto de ebullición, se disuelve el sólido
 y entonces empieza a separarse el producto. Después de enfriar, se
 filtra el sólido y se enjuaga con alcohol. La producción del produc-



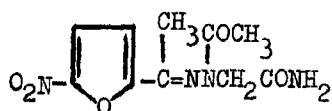
278308

to indicado en el epígrafe es de 47,3 g (80%) con p.f. de 223-230°C.

Ejemplo XVI

2-[1-acetil-2-(alfa-metil-5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida

5



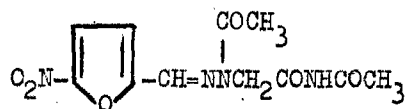
Se calienta sobre el baño de vapor de agua durante 30 minutos una suspensión de 94 g (0,42 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo VI en 305 ml de anhídrido acético. Al enfriar la solución rojo claro, se separa un sólido amarillo y se filtra, enjuagándose luego con éter. Dos recristalizaciones a partir de isopropanol dan 31 g (27%), p.f. 154-160°C, del producto indicado en el epígrafe.

10

Ejemplo XVII

2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]diacetamida

15



A. Se trata con 3 ml de ácido sulfúrico concentrado una suspensión de 60 g (0,236 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IX en 300 ml de anhídrido acético y se calienta sobre el baño de vapor de agua. Después de 10 minutos de calentamiento, el sólido se encuentra casi en solución y empieza a separarse el producto. Se enfría la mezcla y se filtra y enjuaga con alcohol el sólido. La producción del producto señalado en el epígrafe es de 48 g (69%), p.f. 212-213°C.

20

B. A una suspensión del compuesto del Ejemplo I en un exceso de anhídrido acético se añade una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. El sólido se disuelve gradualmente y luego se separa un sólido de la solución. Las agujas amarillo pálido del producto señalado en el epígrafe funden a 213-214°C.

25

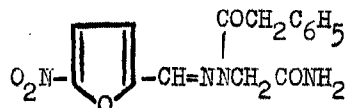
14 JUN



278308

Ejemplo XVIII

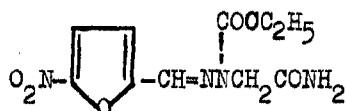
2-[2-(5-nitrofurfurilideno)-1-(fenilacetil)hidrazino]acetamida



5 A una suspensión de 115 g (0,543 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I se añaden 81 ml (94,5 g, 0,16 molécula-gramo) de cloruro de fenilacetilo mientras se mantiene la temperatura a 20-25°C. Después de reposar durante 30 minutos, se vierte la solución en 4050 ml de agua. El sólido elástico es triturado varias veces con agua y luego recristalizado a partir de 1500 ml de alcohol. La producción del material indicado en el epígrafe es de 109 g, p.f. 151-153°C. Una segunda recristalización del sólido a partir de 1700 ml de alcohol con carbón da 88 g (49%), p.f. 171-173°C.

Ejemplo XIX

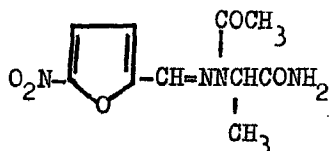
2-carbamilsilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbazato etílico



15 A una suspensión de 63 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 150 ml de dimetilformamida se añaden 112,5 ml de cloroformato etílico, manteniendo la temperatura a 20-25°C. Después de que se disuelve el sólido, se vierte la solución en 2,25 litros de agua. Se filtra el precipitado naranja, se enjuaga con agua y se recristaliza a partir de 1700 ml de alcohol con darco. La producción del material indicado en el epígrafe es de 38 g (45%), p.f. 188-193°C.

Ejemplo XX

2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]propionamida





278308

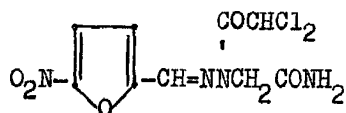
5

A una suspensión de 38 g (0,17 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo VIII en 85 ml de dimetilformamida se añaden 14,5 ml (16 g, 0,2 molécula-gramo) de cloruro de acétilo a 20-25°C con enfriamiento. Después de agitar durante 30 minutos, se vierte la solución en 850 ml de agua. El precipitado amarillo es filtrado, lavado con agua y recristalizado a partir de 950 ml de alcohol con carbón. La producción del material indicado en el epígrafe es de 31 g (68%), p.f. 185-186,5°C.

Ejemplo XXI

10

2-[1-dicloroacetyl-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



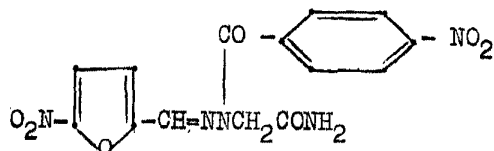
15

A una suspensión de 50 g (0,236 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 175 ml de dimetilformamida se añaden 40 g (0,27 molécula-gramo) de cloruro de dicloroacétilo con agitación y enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de reposar durante 30 minutos, se vierte la solución en 1750 l de agua y el precipitado se filtra y lava con agua. La producción del material indicado en el epígrafe es de 66,5 g, con pf. de 175-185°C. La recristalización del sólido a partir de 1100 ml de isopropanol con carbón da 36,7 g (48%), p.f. 192-197°C.

20

Ejemplo XXII

2-[1-(p-nitrobenzoil)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



25

A una suspensión de 85 g (0,4 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo II en 800 ml de dimetilformamida se añaden 85 g (0,46 molécula-gramo) de cloruro de p-nitrobenzoilo. Al agitar se disuelve el sólido y luego se separa un sólido amarillo. Des-



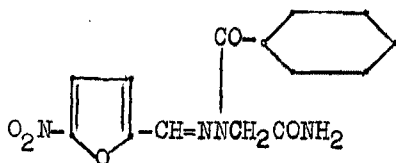
278300

5 pués de 30 minutos, se vierte la mezola en 4 litros de agua y se basifica con carbonato sódico al 10%. Se filtra el sólido y se lava con agua. La producción del material señalado en el epígrafe es de 84 g, p.f. 250-270°C. La recrystalización del sólido a partir de 3,75 litros de nitrometano con carbón da 56 g (39%), p.f. 278-280°C.

Ejemplo XXIII

2-[1-ciclohexanocarbonil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida

10



15

A una suspensión de 63,75 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 300 ml de dimetilformamida se añaden 34,25 g (0,345 molécula-gramo) de cloruro de ciclohexanocarbonilo, mientras se mantiene la temperatura a 20°C. Después de 45 minutos, se vierte la solución en 2,25 litros de agua. Se filtra el sólido y se mezola en carbonato sódico diluido. La producción del material indicado en el epígrafe es de 65,25 g, p.f. 80-85°C. El sólido crudo es recrystalizado dos veces a partir de un 50% de alcohol con carbón y una vez a partir de isopropanol, dando 35,7 g (37%), p.f. 150-170°C.

20

Ejemplo XXIV

2-[1-crotonil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



25

A una suspensión de 85 g (0,4 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 400 ml de dimetilformamida se añaden 48 g (0,46 molécula-gramo) de cloruro de crotonilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20-25°C. Después de 30 a 45 minutos, se vierte la solución en 3 litros de agua. Se filtra el sólido y se



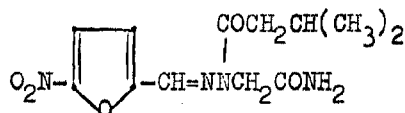
273308

lava con agua. La producción del material indicado en el epígrafe es de 98 g, p.f. 140-185°C. Dos recrystalizaciones del sólido a partir de acetonitrilo dan 42 g (37,5%), p.f. 208-213°C.

Ejemplo XXV

5

2-[1-isovaleril-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



10

A una mezcla de 106 g (0,5 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 375 ml de dimetilformamida se añaden 70 ml (0,575 molécula-gramo) de cloruro de isovalerilo con enfriamiento para mantener una temperatura de 20°C. Después de 30 minutos a la temperatura ambiente, se vierte la solución en 2250 ml de agua. El precipitado es filtrado, lavado con agua y recrystalizado tres veces a partir de etanol con carbón para dar 88 g del producto indicado en el epígrafe (60%), p.f. 155-157, 163-165°C.

15

Ejemplo XXVI

2-[1-butoxicarbonil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



20

A una mezcla de 63,75 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 150 ml de dimetilformamida se añaden 153 g (1,12 moléculas-gramo) de cloroformato butílico con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que el sólido se ha disuelto completamente, se vierte la solución en 2250 ml de agua. El sólido es filtrado, lavado con agua y recrystalizado dos veces a partir de etanol con carbón, dando 41,5 g del producto indicado en el epígrafe (44%), p.f. 185-187°C.

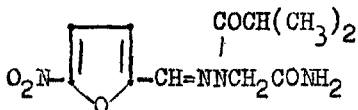
25



Ejemplo XXVII

278308

2-[1-isobutiril-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



5

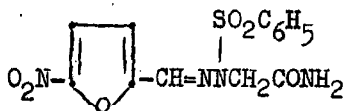
A 63,75 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 225 ml de dimetilformamida se añaden 36 ml (0,345 molécula-gramo) de cloruro de isobutirilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que se ha disuelto todo el sólido, se deja reposar la solución durante 30 minutos y luego se vierte en 2,25 litros de agua. El sólido es filtrado y recristalizado dos veces a partir de 1650 ml de etanol con carbón, dando 41 g del producto indicado en el epígrafe (48,5%), p.f. 215-220°C.

10

Ejemplo XXVIII

2-[1-bencenosulfonil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida

15



A 85 g (0,4 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 400 ml de piridina se añaden 50 g (0,44 molécula-gramo) de cloruro de bencenosulfonilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 minutos, se calienta la mezcla sobre el baño de vapor de agua durante 10 minutos. La mezcla enfriada es vertida en 3 litros de agua y el resultante sólido filtrado y lavado con agua y etanol. La producción del material indicado en el epígrafe es de 76 g, p.f. 110-137°C. Dos recristalizaciones a partir de etanol con carbón dan 26 g (18,5%), p.f. 155-162°C.

20

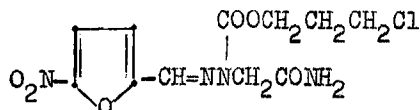
25

14 JUN 1951



Ejemplo XXIX

2-carbamoilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbazato de 3-cloropropilo

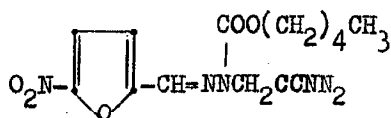


5 A 32 g (0,15 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I se añaden 87,8 g (0,56 molécula-gramo) de cloroformato de 3-cloropropilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que se disuelve el sólido y cede el desprendimiento de gases, se vierte la solución en 1125 ml de agua. El sólido es filtrado, enjuagado con agua y recristalizado a partir de 500 ml de etanol con carbón, dando 15,3 g del producto indicado en el epígrafe (32%), p.f. 144-148°C.

10

Ejemplo XXX

2-carbamoilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbazato de pentilo

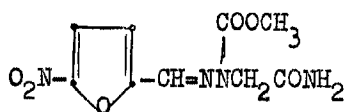


15 A 63,6 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 225 ml de dimetilformamida se añaden 166,5 g (1,116 molécula-gramo) de cloroformato de pentilo a 20°C. Después de que el sólido se disuelve y cede el desprendimiento de gases, se vierte la solución en 2.250 ml de agua. El sólido es filtrado, enjuagado con agua y recristalizado a partir de 375 ml de etanol con carbón, para dar 36,6 g del producto indicado en el epígrafe (37%), p.f. 148-153°C.

20

Ejemplo XXXI

2-carbamoilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbazato de metilo



25

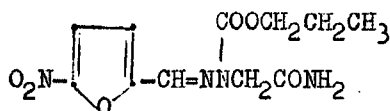


278303

A 127,2 g (0,6 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 450 ml de dimetilformamida se añaden 210 g (2,22 moléculas-gramo) de cloroformato de metilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que se ha disuelto el sólido y ha cedido el desprendimiento de gases, se vierte la solución en 4,5 l. de agua. El sólido es filtrado, enjuagado con agua y recristalizado dos veces a partir de 2,5 litros de nitrometano con carbón, para dar 45,8 g del producto indicado en el epígrafe (28%), p.f. 235-240°C.

Ejemplo XXXII

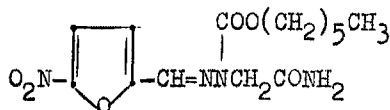
2-carbamoilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbazato de propilo



A 106 g (0,5 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 375 ml de dimetilformamida se añaden 227,5 g (1,85 moléculas-gramo) de cloroformato de propilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que se ha disuelto el sólido y cede el desprendimiento de gases, se vierte la solución en 3375 ml de agua. El sólido es filtrado, enjuagado con agua y recristalizado dos veces a partir de 1,5 litros de agua con carbón, dando 51 g del producto indicado en el epígrafe (34%), p.f. 183-185°C.

Ejemplo XXXIII

2-carbamoilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbazato de exilo



A 127,2 g (0,6 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 450 ml de dimetilformamida se añaden 367,5 g (2,22 moléculas-gramo) de cloroformato de exilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que el sólido se ha disuelto y ha cedido el desprendimiento de gases, se vierte la solución en 4,5



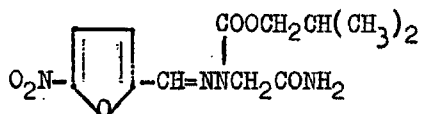
10 273303

litros de agua. El sólido es filtrado, enjuagado con agua y reocris-
talizado una vez a partir de isopropanol (500 ml) con carbón y dos
veces a partir de etanol, dando 60 g del producto indicado en el
epígrafe (29%), p.f. 145-155°C.

5

Ejemplo XXXIV

2-carbamoilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbazato de isobutilo



10

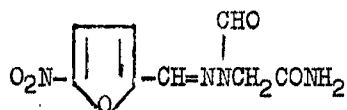
A 77, 2 g (0,368 molécula-gramo) del compuesto del
Ejemplo I en 275 ml de dimetilformamida se añaden 185 g (1,4 molé-
cula-gramo) de clorofornato de isobutilo con enfriamiento para
mantener la temperatura a 20°C. Después de que se ha disuelto el
sólido y cesado el desprendimiento de gases, se vierte la solución
en 2,75 litros de agua. El sólido es filtrado, enjuagado con agua
y reocris-
talizado dos veces a partir de acetonitrilo con carbón
para dar 44,5 g del producto indicado en el epígrafe (39%), p.f.
85-95, 163-166°C

15

Ejemplo XXXV

2-1-formil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino/acetamida

20



25

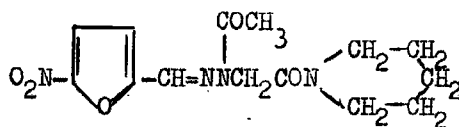
Se calienta a 50-60°C durante 2 horas con agitación
una mezcla de 176 ml (1,87 molécula-gramo) de anhídrido acético y
74 ml (1,95 molécula-gramo) de ácido fórmico al 98%. Sen enfría
luego la solución a 30°C y se añaden 50 g (0,236 molécula-gramo)
del compuesto del Ejemplo I, mientras se mantiene la temperatura a
30°C. Esta mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 ho-
ras, se enfría y se filtra el sólido. Después de enjuagar con éter
y secar, el sólido amarillo del producto indicado en el epígrafe
pasa 37,3 g (66%), p.f. 200-208°C.



278308

Ejemplo XXXVI

1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)-1-(piperidinocarbonilmetil)hidrazina.



5 Se trata una suspensión agitada de 76,5 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IV en 750 ml de benceno con 67,5 g (0,325 molécula-gramo) de pentacloruro de fósforo y se calienta a 45°C hasta que cede el desprendimiento de gas ClH. De esta manera se aumenta la temperatura hasta el punto de ebullición en incrementos de 5°C y luego se hierve durante varios minutos.

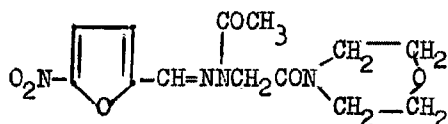
10 Se agita la mezcla caliente al vacío (bomba de agua) hasta que la temperatura interna desciende a 20°C, filtrándose luego. El filtrado es tratado con piperidina con agitación y enfriamiento hasta basificarlo justamente al pepel pH.

15 Se añade más benceno a la espesa mezcla antes de que se agregue toda la piperidina. El sólido es filtrado y enjuagado con benceno y luego con agua. La producción del material indicado en el epígrafe es de 58,5 g. La recristalización del sólido a partir de 360 ml de isopropanol con carbón da 40 g (41%), p.f. 155-158°C.

20

Ejemplo XXXVII

1-acetil-1-(morfolinocarbonilmetil)-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrezina



25 Se trata una suspensión agitada de 76,5 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IV en 750 ml de benceno con 67,5 g (0,325 molécula-gramo) de pentacloruro de fósforo y se calienta a 45°C hasta que cede el desprendimiento de gas ClH. De esta manera se aumenta la temperatura hasta el punto de ebullición en incrementos de 5°C y luego se hierve durante varios minutos. Se agita la

30



78308

5

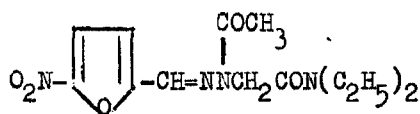
10

mezcla caliente al vacío (bomba de agua) hasta que la temperatura interna desciende a 20°C, filtrándose entonces. El filtrado se trata con morfolina con agitación y enfriamiento hasta basificarse al papel pH. Se añade más benceno a la mezcla antes de que se haya agregado toda la morfolina. Se filtra el sólido y se enjuaga con benceno y luego con agua. La producción es de 78 g, p.f. 153-156°C. La recristalización del sólido a partir de 700 ml de alcohol con carbón da 50 g, p.f. 162-167°C. Una segunda recristalización del sólido a partir de 800 ml de alcohol da 22,4 g de sólido que funde a 182-184,5°C y al enfriarse, 21,5 g de sólido que funde a 180-183°C para una producción total de 43,9 g (45%) del producto indicado en el epígrafe.

Ejemplo XXXVIII

2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]-N,N-dietilacetamida

15



20

25

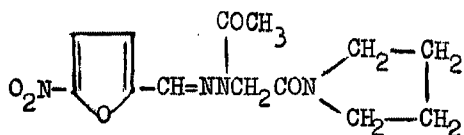
Se trata una suspensión agitada de 76,5 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IV en 950 ml de benceno con 67,5 g (0,325 molécula-gramo) de pentacloruro de fósforo y se calienta a 45°C hasta que cede el desprendimiento de gas ClH. De esta manera se aumenta la temperatura hasta el punto de ebullición en incrementos de 5°C y luego se hierve durante varios minutos. Se agita la mezcla caliente al vacío (bomba de agua) hasta que la temperatura interna desciende a 20°C, filtrándose luego. El filtrado se trata con dietil amina con agitación y enfriamiento hasta basificarse al papel pH. El sólido es filtrado, lavado con benceno y agua y recristalizado a partir de 310 ml de alcohol con carbón. La producción del material indicado en el epígrafe es de 37,6 g (40%), p.f. 168-170°C.



278308

Ejemplo XXXIX

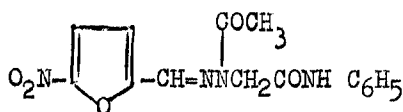
1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)-1-(1-pirrolidinilcarbonilmetil)hidrazina.



6 Se trata una suspensión agitada de 76,5 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IV en 950 ml de benceno con 67,5 g (0,325 molécula-gramo) de pentacloruro de fósforo y se calienta a 45°C hasta que cede el desprendimiento de gas ClH. De esta manera se aumenta la temperatura hasta el punto de ebullición en incrementos de 5°C y luego se hierve durante diez minutos. La mezcla caliente es agitada al vacío (bomba de agua) hasta que la temperatura interna desciende a 20°C, filtrándose luego. El filtrado es tratado con pirrolidina con agitación y enfriamiento hasta basificarse al papel pH. El sólido amarillo es filtrado, lavado con benceno y agua y recristalizado a partir de 1600 ml de alcohol con carbón, dando 15 39 g del producto indicado en el epígrafe (42%), p.f. 206-208°C.

Ejemplo XL

2-(1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino)-N-fenilacetamida



20 Se trata una suspensión agitada de 76,5 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IV en 950 ml de benceno con 67,5 g (0,325 molécula-gramo) de pentacloruro de fósforo y se calienta a 45°C hasta que cede el desprendimiento de gas ClH. De esta manera se aumenta la temperatura hasta el punto de ebullición en incrementos de 5°C y luego se hierve durante cinco minutos. La mezcla caliente es agitada al vacío (bomba de agua) hasta que la temperatura interna desciende a 20°C, filtrándose luego. El filtrado es tratado con anilina con agitación y enfriamiento hasta basificarse al papel pH. El sólido es filtrado y lavado con benceno, agua y éter. La 25



278308

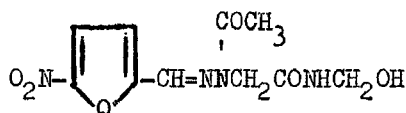
5

producción es de 75 g, p.f. 130-160°C. La recrystalización del sólido a partir de 2,1 litros de alcohol con carbón da 36,3 g, p.f. 200-220°C y concentrando el filtrado a un cuarto de su volumen y enfriando, da 4,7 g, p.f. 200-215°C. La recrystalización de las dos producciones a partir de 500 ml de acetonitrilo con carbón da 27,5 g del producto indicado en el epígrafe (28%) p.f. 212-218°C.

Ejemplo XLI

2-(1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino)-N-hidroximetil acetamida

10



15

A 4,5 g (0,018 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IX en 5 ml de formaldehído al 37% diluido con 15 ml de agua, se añade una pizca de carbonato sódico. Después de hervir durante unos 15 minutos, se filtra la mezcla. El precipitado que se separa al enfriar es recogido, lavado con unos 25 ml de agua, 7 ml de metanol y 25 ml de éter. Después de secar al aire a la temperatura ambiente, el peso es de 3,1 g (63%), p.f. 175,5 - 177,5°C. El producto indicado en el epígrafe, es recrystalizado a partir de 20 ml de agua conteniendo 5 ml de formaldehído al 37%. Se lava el sólido con 25 ml de agua y un poco de metanol y de éter, 1,5 g, p.f. 176-176,5°C.

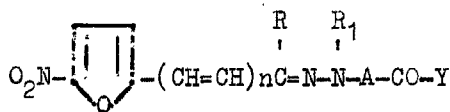
20

REIVINDICACIONES

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

25

1. Método de preparación de un compuesto representado por la fórmula:



30

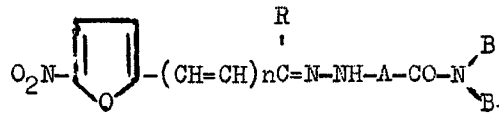
en la que n representa un número de cero a uno; R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y metilo; R₁ representa



27.8308

5

un miembro del grupo consistente en acilo, alcoxicarbonilo, halcal-
 coxicarbonilo y ciclooxoiloarbonilo; A representa un grupo alquile-
 no; y Y representa un miembro del grupo consistente en amino, alqui-
 lamino, dialquilamino, acetilamino, hidroxialquilamino, fenilamino,
 piperidilo, pirrolidilo y morfolinilo, que comprende la reacción
 de un compuesto seleccionado de entre los de fórmula

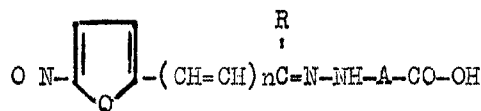


10

en la que n, R y A tienen los significados antes descritos; B y B₁
 representan cada uno un miembro del grupo consistente en hidrógeno
 y alquilo; y B y B₁ conjuntamente y el átomo de nitrógeno adyacente
 forman un radical heterocíclico seleccionado del grupo consistente
 en piperidilo, pirrolidilo y morfolino, con un miembro del grupo
 consistente en haluros ácidos, anhídridos ácidos y haloformatos al-
 quílicos; y

15

b.

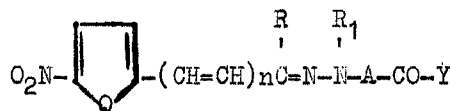


20

en la que n, R y A tienen los significados anteriores, con un agen-
 te halogenador bajo la influencia del calor para producir un cloru-
 ro ácido, y el tratamiento de dicho cloruro ácido con una amina.

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que
 ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita:
 'METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO REPRESENTADO POR LA FORMULA:

25



Todo conforme queda descrito en la presente Memoria,
 que consta de veintiocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 14 de junio de 1962

ALFONSO UNGRIA

P.P. *[Handwritten signature]*