

281232



281232

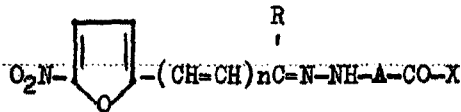
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION DIVISIONAL COMO DESGLOSE DE LA
SOLICITUD DE PATENTE Nº 278.308.-

por VEINTE años en España, por METODO DE PREPARA-

CION DE UN COMPUESTO REPRESENTADO POR LA FORMULA:



a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en NORWICH, New York, EE.UU.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense
nº 127.156 del 27 de julio de 1961.

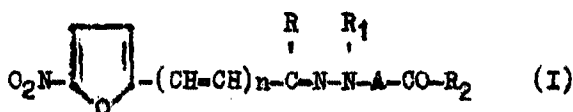
INVENTOR: Frank Frederick Ebetino, de nacionalidad
estadounidense.

281232



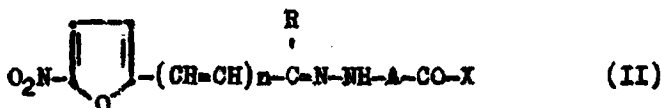
Esta invención se relaciona con nuevos compuestos químicos y con la preparación de los mismos. Más particularmente, se relaciona con una serie estrechamente relacionada de N¹-[(5-nitro-2-furil)alquilideno]-N²-sustituido-N²-(N-sustituido carbamoilalquil) hidrazinas que comprende compuestos que poseen 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, alcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo o cicloalcoxicarbonilo; A representa un grupo alquileo y R₂ representa amino, hidroxilo, dialquilamino, alquilamino, hidroxialquilamino, fenilamino, piperídilo, 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):

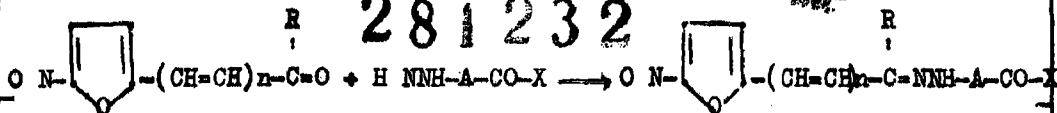


en la que n representa 0-1; A representa un grupo alquileo; R representa hidrógeno o metilo y X representa amino, alquilamino o hidroxilo.

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:



281232



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, benzaldehido 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.

5

Los reactivos son agrupados preferiblemente en presencia de un disolvente inerte como medio de la reacción. Adecuados disolventes inertes fácilmente obtenibles son los alcoholes, dimetilsulfuro, 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.

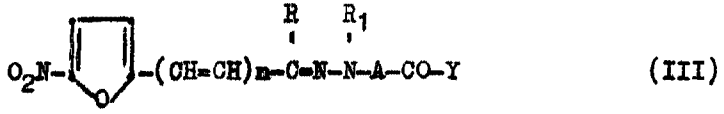
10

15

20

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):

25





281232

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

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, 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 ácidos y haloformatos alquílicos, es preferible mantener la mezcla en reacción a la temperatura ambiente aproximadamente por enfriamiento, si fuese necesario.

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.

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



281232

5 dor tal 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 nitrofurfurilidenohidrazinoalifático y agente halogenador, por ejemplo pentacloruro de fósforo, preferiblemente en presencia de un diluyente inerte tal como el benceno. Luego se incrementa gradualmente la temperatura hasta que se produzca reflujo. Después de refluir brevemente, se enfría la mezcla y se filtra. Se añade la amina adecuada al filtrado en suficiente cantidad para producir un medio ligeramente básico. El producto final que precipita es filtrado. Puede cristalizarse a partir de un disolvente adecuado tal como etanol, isopropanol o acetonitrilo.

10 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 provocadas por varios microorganismos tales como el Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Eimeria tenella, Histomonas meleagridis y Syphacia obvelata, son susceptibles de tratamiento con dosis de sólo una fracción de la dosis tóxica de esos miembros. Se obtiene una respuesta quimioterapéutica particularmente notable en el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes. Digna de destacarse es también su actividad sistemática contra la infección de E. coli, tal como frecuentemente ocurre en la pielonefritis.

15 Las enfermedades protozoarias de las aves son eficazmente combatidas mediante la administración de estos miembros. La coccidiosis en pollos y la enterohepatitis en los pavos figuran entre las enfermedades de agrupaciones de aves que son susceptibles de tratamiento.

20 Otra destacada característica de estos miembros es su

30

281232



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.

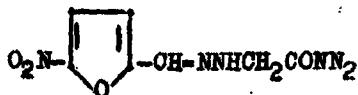
La administración de estos miembros es fácil. Pueden formularse formas de dosificación farmacéuticas convencionales usando excipientes y coadyuvantes comunes en el arte con la producción de tabletas, suspensiones, elixires, cápsulas, comprimidos, etc. En uso veterinario, el suministro de agua potable 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 30mg/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-furfurilideno)hidrazino)acetamida



281232



Se disuelven 1020 g (7,25 moléculas-gramo) de hidrazinoacetato metílico hidrocloreto 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 amoníaco. 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-furaldehído disueltos en 6000 ml de metanol; 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 se enjuaga con 2500 ml de éter. Se seca en un horno de tiro forzado a 60°C. La producción de 2-(5-nitro-2-furilidenohidrazino) acetamida es de 1152 g (75% de lo teórico), con p.f. de 202,5 - 204,5°C.

Ejemplo II

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



Se añade hidrazinoacetato metílico hidrocloreto (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

281232



el sólido y se lava con una mezcla 50:50 de isopropanol éter. La reoristalización 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.

5

Ejemplo III

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 poliglícol 400 y se continua la destilación hasta que no se recoge más destilado. Se filtra la mezcla 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 fil

281232



tra el sólido amarillo y se enjuaga con agua. La producción de ácido (5-nitrofurfurilidenohidrazino)acético es de 63,8 g, con p.f. de 132-135°C.

Ejemplo IV

5

Ácido 1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino/acético



10

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.

15

Ejemplo V

20

2-3-(5-nitro-2-furil)alilidenohidrazino/acetamida



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

30



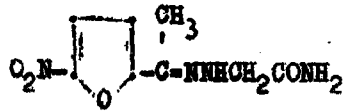
281232

con alcohol, agua y luego alcohol, para dar 100 g (42%), p.f. 190-194°C, de 2-[3-(5-nitro-2-furil)alilideno]hidrazino]acetamida.

Ejemplo VI

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

10

Ejemplo VII

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

15



Se deja reposar a la temperatura ambiente durante 4 horas una solución de 70 g (0,5 molécula-gramo) de hidrazinoacetato metílico hidrocioruro 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. La producción de N-metil-2-(5-nitrofurfurilidenohidrazino) 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.

20

25

Ejemplo VIII

2-(5-nitrofurfurilidenohidrazino)propionamida



281232



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.

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 reoristalización de 5,0 g del sólido a partir de 1300 ml de acetonitrilo da 4,0 g (46,5%), p.f. 181,5-184°C.

Ejemplo IX

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



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

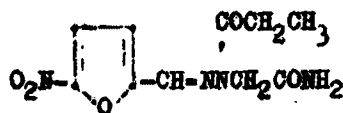
281232



flujo (136-137°C) durante tres minutos, se suprime el flujo y sigue 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)hidrazino]-acetamida es de 652 g (72% de lo teórico, 898 g).

Ejemplo X

2-[2-(5-nitrofurfurilideno)-1-propionilhidrazino]-acetamida



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-propionilhidrazino]-acetamida, se separa, filtrándose y lavándose con alcohol. La reocrystalización 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)hidrazino]-acetamida



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. El sólido que precipita al enfriar es filtrado y enjuagado con isopropanol. Después de dos reocrystalizaciones a partir de alcohol, se ob-

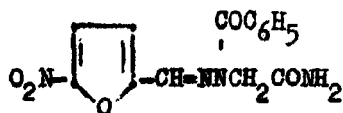


281232

tienen 40 g (30%), p.f. 173-195 °C, de 2-[1-butiril-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida.

Ejemplo XII

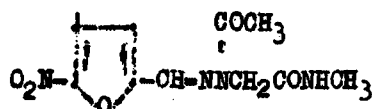
2-[1-benzoil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



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 hirviendo, filtrando de un sólido pardo insoluble y el filtrado tratado con carbón. Al enfriarse, se separa un aceite oscuro que oristaliza 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 oristaliza 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 reoristalizados a partir de 1200 ml 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.

Ejemplo XIII

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



Se calienta sobre un baño de vapor de agua una suspensión de 50 g (0,22 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo VII en 250

30

281232

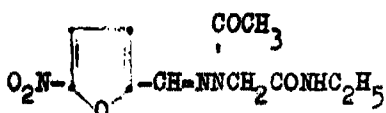


ml de anhídrido hasta que se obtiene una solución clara y empieza a separarse el producto. Después de enfriar, se recristaliza la masa a partir de 1500 ml de isopropanol para dar 53 g (91%) de 2-1-acetil-3-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino-7-N-metil acetamida, p.f. 203,5-207,5°C.

5

Ejemplo XIV

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



10

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-7-N-etilacetamida es de 36 g (88%), p.f. 204-207°C.

15

Ejemplo XV

2-1-acetil-2-3-(5-nitro-2-furil)alilideno7hidrazino acetamida



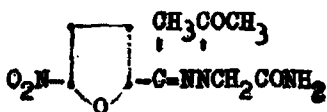
20

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

25

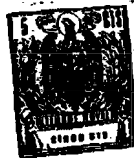
Ejemplo XVI

2-1-acetil-2-(alfa-metil-5-nitrofurfurilideno)hidrazino7acetamida



30

Se calienta sobre el baño de vapor de agua durante 30

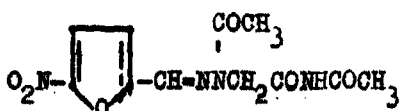


281232

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.

Ejemplo XVII

2/1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino/diacetamida

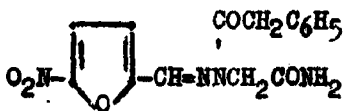


A. Se trata con 3 ml de ácido sulfúrico concentrado una suspensión de 60 g (0,236 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IX en 300 ml de anhídrido acético y se calienta sobre el baño de vapor de agua. Después de 10 minutos de calentamiento, el sólido se encuentra casi en solución y empieza a separarse 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.

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.

Ejemplo XVIII

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



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



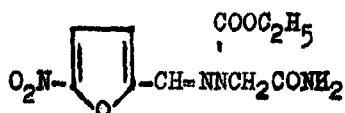
281232

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.

5

Ejemplo XIX

2-carbamoilmetil-3-(5-nitrofurfurilideno)carbamato etílico



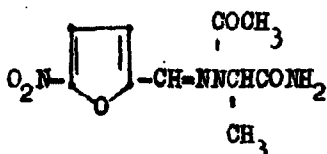
10

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 darcó. La producción del material indicado en el epígrafe es de 38 g (45%) p.f. 188-193°C.

15

Ejemplo XX

2-1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino/propionamida



20

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 acetilo 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.

25



281232

Ejemplo XXI

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



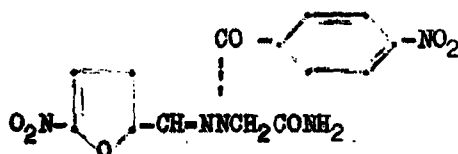
5

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 dicloroacetilo 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 reorientación del sólido a partir de 1100 ml de isopropanol con carbón da 36,7 g (48%), p.f. 192-197°C.

10

Ejemplo XXII

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



15

A una suspensión de 85 g (0,4 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I 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. Después de 30 minutos, se vierte la mezcla en 4 litros de agua y se basicifica 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 recristalización del sólido a partir de 3,75 litros de nitrometano con carbón da 56 g (39%), p.f. 278-280°C.

20

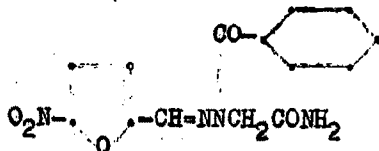
25



281232

Ejemplo XXIII

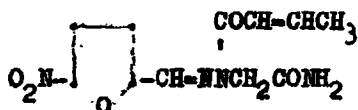
2-[1-ciclohexanocarbonil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino]acetamida



5 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 mezcla 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 re-
 10 cristalizado 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.

Ejemplo XXIV

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



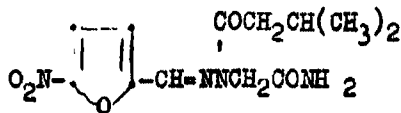
15 A una suspensión de 85 g (0,4 molécula-gramo) del compue-
 20 to del Ejemplo I en 400 ml de dimetilformamida se añaden 48 g (0,46 molécula-gramo) de cloruro de crotonilo con enfriamiento para mante-
 ner la temperatura a 20-25°C. Después de 30 a 45 minutos, se vierte la solución en 3 litros de agua. Se filtra el sólido y se lava con
 25 agua. La producción del material indicado en el epígrafe es de 98 g, p.f. 140-185°C. Dos recristalizaciones del sólido a partir de aceto-
 nitrilo dan 42 g (37,5%), p.f. 208-213°C.



281232

Ejemplo XXV

2- $\sqrt{1}$ -isovaleril-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino/acetamida

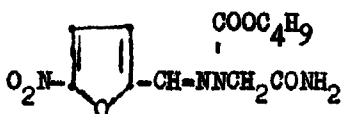


5 A una mezcla de 106 g (0,5 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 375 ml de dimetilformamida se añaden 70 ml (0,575 molécula-gramo) de cloruro de isovalerilo con enfriamiento para mantener una temperatura de 20°C. Después de 30 minutos a la temperatura ambiente, se vierte la solución en 2250 ml de agua. El precipitado es filtrado, lavado con agua y re cristalizado 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.

10

Ejemplo XXVI

2- $\sqrt{1}$ -butoxiocarbonil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino/acetamida



15 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 molécula-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 re cristalizado dos veces a partir de etanol con carbón, dando 41,5 g del producto indicado en el epígrafe (44%), p.f. 185-187°C.

20

Ejemplo XXVII

2- $\sqrt{1}$ -isobutiril-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrazino/acetamida



25 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

30



281232

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.

Ejemplo XXVIII

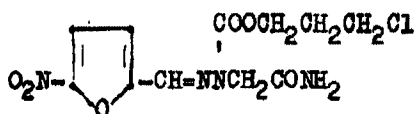
2-(1-bencenosulfonil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrasino)acetamida



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.

Ejemplo XXIX

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



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%),

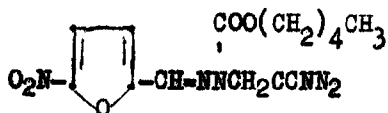
p.f. 144-148°C.



281232

Ejemplo XXX

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



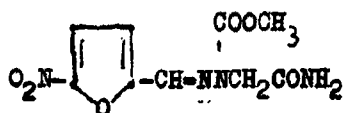
5

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.

10

Ejemplo XXXI

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



15

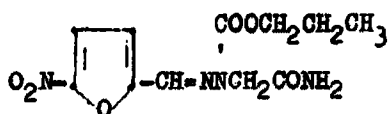
A 127,2 g (0,5 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 450 ml de dimetilformamida se añaden 210 g (2,22 moléculas-gramo) de cloroformato de metilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que se ha disuelto el sólido y ha cedido el desprendimiento de gases, se vierte la 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.

20

25

Ejemplo XXXII

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



30

A 106 g (0,5 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo



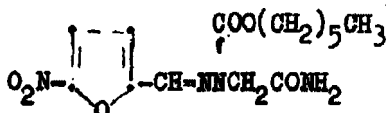
281232

I en 375 ml de dimetilformamida se añaden 227,5 g (1,85 molécula-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 reocrystalizado 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.

5

Ejemplo XXXIII

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



10

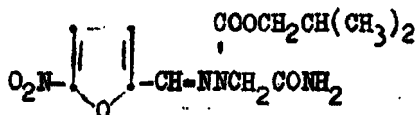
A 127,2 g (0,6 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 450 ml de dimetilformamida se añaden 367,5 g (2,22 molécula-gramo) de cloroformato de exilo con enfriamiento para mantener la temperatura a 20°C. Después de que el sólido se ha disuelto y ha cedido el desprendimiento de gases, se vierte la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

15

20

Ejemplo XXXIV

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



25

A 77,2 g (0,368 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I en 275 ml de dimetilformamida se añaden 185 g (1,4 molécula-gramo) de cloroformato 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-

30



281232

talizado dos veces a partir de acetonitrilo con carbón para dar 44,5 g del producto indicado en el epígrafe (39%), p.f. 89-95%, 163-166°C.

Ejemplo XXXV

2- $\sqrt{1}$ -formil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrasino/acetamida

5



10

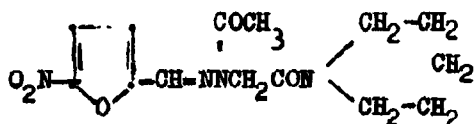
Se calienta a 50-60°C durante 2 horas con agitación una mezcla de 176 ml (1,87 molécula-gramo) de anhídrido acético y 74 ml (1,95 molécula-gramo) de ácido fórmico al 98%. Se enfría luego la solución a 30°C y se añaden 50 g (0,236 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo I, mientras se mantiene la temperatura a 32°C. Esta mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, se enfría y se filtra el sólido. Después de enjuagar con éter y secar, el sólido amarillo del producto indicado en el epígrafe pesa 37,3 g (66%) p.f. 200-208°C.

15

Ejemplo XXXVI

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

20



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

30



281232

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 reocrystalización del sólido a partir de 360 ml de isopropanol con carbón da 40 g (41%), p.f. 155-158°C.

Ejemplo XXXVII

1-acetil-1-(morfolinocarbonilmetil)-1-(5-nitrofurfurilideno)hidrazina



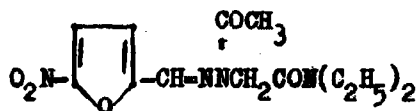
Se trata una suspensión agitada de 76,5 g (0,3 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IV en 750 ml de benceno con 67,5 g (0,325 molécula-gramo) de pentacloruro de fósforo y se calienta a 45°C hasta que cede el desprendimiento de gas ClH. De esta manera se aumenta la temperatura hasta el punto de ebullición en incrementos de 5°C y luego se hierve durante varios minutos. Se agita la mezcla caliente al vacío (bomba de agua) hasta que la temperatura interna desciende a 20°C, filtrándose entonces. El filtrado se trata con morfina con agitación y enfriamiento hasta basificarse al papel pH. Se añade más benceno a la mezcla antes de que se haya agregado toda la morfina. 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 reocrystalización del sólido a partir de 700 ml de alcohol con carbón da 50 g, p.f. 162-167°C. Una segunda reocrystalización 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 180-173°C para una producción total de 43,9 g (45%) del producto indicado en el epígrafe.



281232

Ejemplo XXXVIII

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



5

10

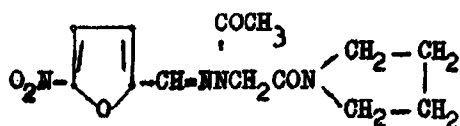
15

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.

Ejemplo XXXIX

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

20



25

30

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

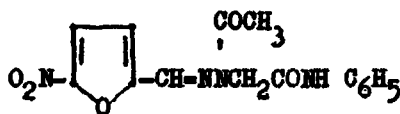


281232

5 con pirrolidina con agitación y enfriamiento hasta basicarse 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 39 g del producto indicado en el epígrafe (42%), p.f. 206-208°C.

Ejemplo XI

2-[1-acetil-2-(5-nitrofurfurilideno)hidrasino]7-N-fenilacetamida



10 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 basicarse al papel pH. El sólido es filtrado y lavado con benceno, agua y éter.

15 La producción es de 75 g, p.f. 130-160°C. La recristalización 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 recristalización 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.

20

25

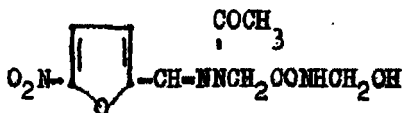
281232



Ejemplo XLI

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

5



10

15

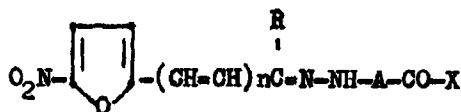
A 4,5 g (0,018 molécula-gramo) del compuesto del Ejemplo IX dn 5 ml de formaldehido al 37% diluido con 15 ml de agua, se añade una pizca de carbonato sódico. Después de hervir durante unos 15 minutos, se filtra la mezcla. El precipitado que se separa al enfriar es recogido, lavado con unos 25 ml de agua y 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 formaldehido 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.

REIVINDICACIONES

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

20

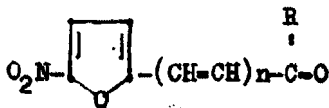
1. Método de preparación de un compuesto representado por la fórmula:



25

en la que n representa un número de cero a uno; R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno y metilo; A representa un grupo alquileo; y X representa un miembro del grupo consistente en amino, alquilamino e hidróxilo, que comprende la reacción de un compuesto nitrogenado de estructura

30



2 OCT



281232

en la que n y R tienen los significados anteriores, con un miembro del grupo consistente en ácidos alfa-hidrazinoalifáticos y amidas de los mismos, de estructura:

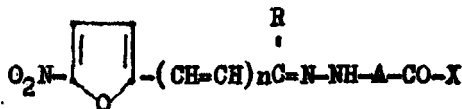


5

en la que A y X tienen los significados anteriores, uniendo los reactivos en un medio acidificado.

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

10



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

Madrid, 2 de octubre de 1962

ALFONSO UNGRIA

[Handwritten signature]