



286 465

286465

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE GmbH, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-
WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PA
RA LA FABRICACION DE SALES INSIPIDAS DE LA
N-(5-NITROFURFURILIDEN)-1-AMINOHIDANTOINA".

=====0000000=====

La N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína es un químico
terapéutico de gran eficacia que se ha dado a conocer con el nombre
de "Nitrofurantoin" y "Furadantin", y se ha acreditado extraordina-
riamente bien en todas las enfermedades infecciosas de las vías urinarias
5 derivativas. Aún cuando este derivado de nitrofurano tiene muy poca
solubilidad en agua (unos 20 mg/100 ml), posee un sabor persistente
más amargo, al que tampoco se puede neutralizar del todo con adiciones
mejoradas del sabor. La fabricación de un preparado insípido de nitro-
furantoína tiene gran importancia para la pediatría.

10

Un medio generalmente viable para mejorar el sabor de medica-
mentos consiste en la preparación de derivados insolubles en agua.



Estos tienen que cumplir las siguientes condiciones:

- 1) Tienen que ser totalmente insolubles en agua; la mínima solubilidad en agua se deja sentir ya claramente en la lengua.
- 15 2) La parte activa de la molécula tiene que quedar libre en el organismo lo más de prisa y completamente posible.
- 3) Aparte de la materia activa, en la disociación en el organismo deben formarse sólo materias biológicamente indiferentes y bien tolerables.

20 Se ha descubierto ahora que la N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína con alquilaminas de 12-22 átomos de carbono forma sales que satisfacen de pleno las anteriores condiciones para un derivado medicinal insípido. Estas nuevas sales de alquilamina son insolubles en agua y, por lo tanto, carecen completamente de sabor; en el
25 cuerpo dejan en seguida libre la sustancia activa y son bien tolerables. Se las elabora de preferencia en estado micronizado en forma de jarabes o gotas. El nivel de sangre y orina asequibles con estos preparados corresponde completamente al de la nitrofurantóina libre.

30 La fabricación de las sales sugeridas por el invento se lleva a cabo de modo en sí conocido por reacción de la N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína con las alquilaminas en disolventes orgánicos. La nitrofurantóina puede disolverse, por ejemplo, en alcoholes inferiores, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo; como disolventes para las alquilaminas son apropiados, por ejemplo, alcoholes inferiores, acetona, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno.
35 Cada uno de los componentes se disuelve en disolventes idénticos o diferentes y seguidamente se mezclan, con lo que se produce un calentamiento; después de enfriarse, las sales se separan por cristalización. No obstante, la reacción puede hacerse también triturando

286465



40 bien uno con otro el compuesto de nitrofurano y la alquilamina, y
suspendiéndolos luego en un disolvente; despues de una prolonga-
da remoción de la mezcla reaccionante entra en completa reacción for-
mando así la sal deseada. Pero también es posible hacer reaccionar
45 las sales solubles en agua de la N-(5-nitrofurfuriliden)-1-amino
hidantoína (por ejemplo los compuestos alquílicos) con los hidro-
cloruros u otras sales solubles en agua de las alquilaminas.

EJEMPLOS

1) 4,76 g de N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína se
disuelven en 50 ml de sulfóxido de dimetilo y se mezclan con una so-
50 lución de 5,39 g de estearilamina en 200 ml de cloroformo. Se pro-
duce un calentamiento; después de su enfriamiento en la nevera se
separan por cristalización cristales anaranjados en drusas acicula-
res, a las que se recristaliza a partir de metanol. La sustancia
es totalmente insípida. Punto de fusión 133 - 135°C (descomposición).

55 Análisis: hallado C 61,0 % H 8,6 % N 14,1 %
calculado C 61,5 % H 8,9 % N 13,8 %

El contenido calculado estequiométricamente de N-(5-nitro
furfurilíden)-1-aminohidantoína en la sal asciende al 46,9 %; el con-
tenido determinado a partir de la absorción ultravioleta a 367 mμ es
60 del 46,9 %.

2) 47,6 g de N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantóina y
53,9 g de estearilamina se muelen finamente, se suspenden en 600 ml
de metanol y se agitan durante unas horas. Los cristales resultantes
se recristalizan a partir de metanol; presentan entonces las mismas
65 propiedades que se señalan en el ejemplo 1.



3) 4,76 g de N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína y 4,83 g de cetilamina se muelen finamente, se suspenden en 200 ml de metanol y se dejan reposar durante la noche. Los cristales de color naranja formados se recristalizan a partir de metanol; Punto de fusión 117 - 119°C (descomposición).

Análisis: hallado C 60,4 % H 8,7 % N 14,5 %
calculado C 60,1 % H 8,6 % N 14,6 %

El contenido calculado estequiométricamente de N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína en la sal asciende al 49,66 % y, el contenido determinado por absorción ultravioleta, al 46,9 %.

4) 4,76 g de N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína y 3,71 g de laurilamina se muelen finamente, se suspenden en 80 ml de metanol y se dejan reposar 2 días, agitando si fuese necesario. La suspensión amarillenta se vuelve de tono pardo rojizo. Los cristales resultantes de color cobreado se recristalizan a partir de metanol; punto de fusión 128°C (descomposición).

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la fabricación de sales insípidas de la N-(5-nitrofurfuriliden)-1-aminohidantoína, caracterizado porque al compuesto de nitrofurano, o a sus sales solubles en agua, se le hace reaccionar con alquilaminas de 12 - 22 átomos de carbono o con sus sales solubles en agua.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SALES INSIPIDAS DE LA N-(5-NITROFURFURILIDEN)-1-AMINOHIDANTOINA"

- 5 -

286465



Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 MAR. 1993

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS

P. P.