

3 02 838

e 5 A



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE
PREPARACION DE UN COMPUESTO PARASITICIDA".

A favor:

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en: 17 Eaton Avenue, Norwich, N.Y.,

E.E. UU.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente norteamericana No. 312.279 del 30 de Septiembre de 1.963.

INVENTOR: Louis Edmond Benjamín, de nacionalidad norteamericana.

IG.



302838

Ejemplo I (NF-1019)

Dihidrocloreuro de N-guanidino-5-nitro-2-furamidina

A. Preparación de hidrocloreuro de 5-nitro-2-furimidato etílico y dihidrocloreuro de aminoguanidina, mezclados.

5 Se pasa cloruro de hidrógeno a través de una mezcla agitada de 437 g (3,21 moles) de bicarbonato de aminoguanidina, 443 g (3,21 moles) de 5-nitro-2-furonitrilo y 7340 ml de etanol a un ritmo rápido, manteniéndose la temperatura por debajo de 30° por medio de un baño de hielo. Al final de un período de 4,5 horas, se vierte la
10 mezcla en 10 litros de éter y se refrigera durante toda la noche. - Se aísla el producto por filtración y se lava con éter.

Tras secar al aire en un peso constante, se obtienen 1064 g (91,7%). La curva IR de este material lo identificó como una mezcla de hidrocloreuro de 5-nitro-2-furimidato etílico y dihidrocloreuro de aminoguanidina.
15

B. Preparación de dihidrocloreuro de N-guanidino-5-nitro-2-furamidina.

Se añade la anterior mezcla sólida a 4 litros de dimetilformamida y se calienta a 55-60° por medio de un baño de agua. -
20 Después de 30 minutos a esta temperatura, se vierte la mezcla en 10 litros de éter y se refrigera durante toda la noche. Se aísla el producto por filtración y se lava suspendiéndolo en 3,5 litros de etanol. Se lava el producto sobre el embudo con éter y se seca a un peso constante a 60°. Se obtienen 736 g (80%) del compuesto del epígrafe.
25

Puede recrystalizarse a partir de metanol (30 ml/g) y éter (30 ml/g) para dar el producto en forma de cristales amarillo pálido que funden a unos 270°. Análisis calculado para $C_6H_8N_6O_3 \cdot 2ClH$: C, 25,26; H, 3,54; Cl, 24,87; N, 29,48. Observado: C, 25,23; H, 3,58
30 Cl, 25,24; N, 29,49.



Ejemplo II (NF-1021)

302838

N-(2-hidroxi-etil)ureido-5-nitro-2-furamidina

Se calienta a 50° una mezcla de hidrocioruro de 5-nitro-2-furimidato etílico (44 g, 0,2 mol), 2-(2-hidroxi-etil)semicarbazida (24 g, 0,2 mol) y etanol (100 ml) y se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con éter para dar un sólido elástico. Tras la separación del disolvente por decantación, se disuelve este sólido elástico en una cantidad mínima de agua caliente (aproximadamente 3 ml/g.). Cualquier sólido presente se separa por filtración. Se basifica el filtrado con carbonato sódico sólido y se enfría en un baño de hielo. Se separa un sólido naranja y se recoge por filtración. La producción de material del epígrafe es de 20 g (40%).

Puede recristalizarse a partir de metanol (30 ml/g); p.f. 181-182°. Análisis calculado para $C_8H_{11}N_5O_5$: C, 37,35; H, 4,31, N, 27,23. Observado: C, 37,22; H, 4,13; N, 26,98.

Ejemplo III (NF-1027)

N-ureido-5-nitro-2-furamidina

Se calienta a 50-60° durante 30 minutos, con agitación ocasional, una mezcla de hidrocioruro de 5-nitro-2-furimidato etílico (100 g, 0,45 mol), semicarbazida (34 g, 0,45 mol) y etanol (400 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra. El sólido naranja es lavado con agua, isopropanol y, luego, con éter. Se obtienen 49 g (51%) de producto del epígrafe, después de secar por succión. El producto funde a unos 200°, resolidifica y funde de nuevo a 270°.

Se disuelve el producto en dimetilformamida (10 ml/g) por calentamiento sobre un baño de vapor de agua. Se diluye la solución caliente con acetonitrilo (10 ml/g) y se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de varias horas a temperatura ambiente, se recoge -



302838

el producto por filtración. Se obtiene un punto de fusión de 274-275°
Análisis calculado para $C_6H_7N_5O_4$: C, 33,81; H, 3,31; N, 32,86. Ob-
servado: C, 33,98; H, 3,61; N, 32,81.

Ejemplo IV (NF-1037)

5

Dihidrocloreto de N-(1-metilguanidino)-5-nitro-2-furamidina

Se calienta a 50-60° durante 30 minutos, una mezcla de -
hidrocloreto de 5-nitro-2-furimidato etílico (110 g, 0,5 mol) y 62 g
(0,5 mol) de hidrocloreto de 1-metil-1-aminoguanidina en dimetilfor-
mida (350 ml). Se enfría la solución y se diluye con éter para dar
10 un aceite. Se separa el aceite de la solución por decantación y se -
lava con acetona hasta que se obtiene una goma. Cuando se calienta -
ésta con isopropanol (300 ml) durante unos minutos, se separa un só-
lido casi incoloro. Después de enfriar a temperatura ambiente, se -
filtra la mezcla para obtener 35 g (21%) de producto del epígrafe en
15 forma de su dihidrato; p.f. 303-305°.

Puede recristalizarse a partir de metanol (10 ml/g) y
éter (10 ml/g). Análisis calculado para $C_7H_{10}N_6O_3 \cdot 2ClH \cdot 2H_2O$: C, 25,10
H, 4,81; Cl, 21,16; N, 25,10. Observado: C, 25,21; H, 4,63; Cl, 21,28
N, 25,04.

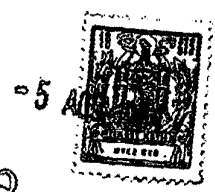
20

Ejemplo V (NF-1042)

N-(1-metilureido)-5-nitro-2-furamidina

Se calienta a 50-60° durante 30 minutos, una mezcla de hi-
drocloreto de 5-nitro-2-furimidato etílico (110 g, 0,5 mol) y 45 g
(0,5 mol) de 2-metilsemicarbazida en 250 ml de etanol. Se enfría la -
25 mezcla en un baño de hielo durante 30 minutos, se diluye con éter y -
se filtra para dar el hidrocloreto en forma de sólido higroscópico
lor tostado.

Se disuelve el hidrocloreto en agua (800 ml). Después de
filtrarse, se basifica la solución con una solución acuosa concentra-
30 da de carbonato sódico. Se enfría la solución en un baño de hielo y



302838

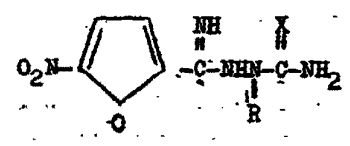
se filtra para producir 73 g (64%) de un sólido naranja después de lavarse con isopropanol y éter y secarse a 100°. El producto crudo funde a 180-185°. Se disuelve el producto en dimetilformamida (10 ml/g) por calentamiento sobre un baño de vapor de agua. Después de enfriarse lentamente a temperatura ambiente, se enfría la solución en un baño de hielo durante unos minutos y se filtra. Se obtienen 54 g de producto del epígrafe, con p.f. de 189-190° después de secarse a 110°.

Puede recristalizarse a partir de metanol (60 ml/g), p.f. 195-196°. Análisis calculado para C₇H₉N₅O₄: C, 37,01; H, 3,99, N, 30,83
 Observado : C, 36,89; H, 3,77; N, 30,86.

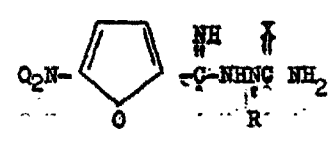
En resumen, la Patente de Invención que se solicita, - recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

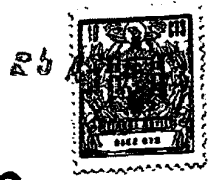
1. Procedimiento de preparación de un compuesto parasitocida seleccionado del grupo consistente en unabase de fórmula



en la que R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno, metilo y 2-hidroxietilo; y X representa un miembro del grupo consistente en oxígeno e imina y su sal hidrocloreuro, cuyo método comprende el agrupamiento de hidrocloreuro de 5-nitro-2-furimidato estílico y un compuesto de fórmula:



en la que R y X tienen los significados arriba señalados, en presen



302838

cia de un disolvente inerte y bajo la influencia de calor.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE - PREPARACION DE UN COMPUESTO PARASITICIDA".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de Agosto de 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.p.

10

15

20

25

30