

-1-
306494



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

..... PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO DE PREPA-
RACION DE UN COMPUESTO DE NITROFURANO".

.....
.....
a favor de

..... THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en 17 Eaton Avenue NORWICH, N.Y. ESTA-

..... DOS UNIDOS.

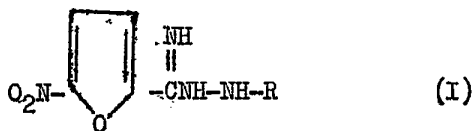
PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadouniden-
se No. 336.640 del 9 de Enero de 1.964.

INVENTOR: Homer Albert Burch.



Esta invención se relaciona con nuevos compuestos químicos y más particularmente con nuevos compuestos nitrofuranos que pueden denominarse N-alcanoilamido-5-nitro-2-furamidinas, de fórmula

5



10

en la que R es un grupo alcanoilo inferior que tiene preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Esta invención se relaciona también con métodos de preparación de los compuestos de fórmula I y con composiciones que contienen uno o más de ellos.

15

Los compuestos de fórmula I son agentes antimicrobianos altamente eficaces. Son especialmente dignos de destacarse por su eficacia antibacteriana, siendo capaces de controlar bacterias tales como el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Erysipelothrix insidiosa* y similares, en cantidades muy pequeñas. Están pues adaptados para combinarse con vehículos farmacéuticos comunes en forma de polvos, pulverizados, unturas, suspensiones, soluciones y similares, para preparar composiciones destinadas a controlar y erradicar el desarrollo de organismos bacterianos.

20

25

Los compuestos de fórmula I no se limitan en su efecto antibacteriano a una mera potencia in vitro pues tras una administración oral a animales infectados con organismos tales como el *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhosa* o *Escherichia coli*, proporcionan protección contra la mortalidad producida por ellos. Así, una dosis de los compuestos de fórmula I que oscilen entre 15 y 200 mg/kg combaten eficazmente procesos infecciosos en ratones, inducidos por los organismos antes mencionados.

30

Otro atributo significativo de los compuestos de fórmula I es su capacidad de resistencia a la destrucción metabólica cuando son

306494

- 3 -

27



ingeridos por animales.

La orina de los animales así tratados se hace antibacteriana en virtud de su capacidad de resistencia metabólica, haciendo así valiosos a estos compuestos en el tratamiento de infecciones en las vías urinarias provocadas por especies bacterianas tales como el Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Proteus vulgaris. Correspondientemente, el suero de los animales a los que se administran oralmente los compuestos de fórmula I, es antibacteriano.

Los compuestos de fórmula I son útiles también como intermedios en la preparación de otros compuestos nitrofuranos. Como se indica en mi copendiente solicitud de patente depositada con igual fecha que la presente, pueden tratarse con agentes capaces de efectuar un cierre anular, tal como el oxicloloruro de fósforo, ácido acético glacial, o térmicamente para formar 5-(5-nitro-2-furil)-4H-1,2,4-triazoles.

La preparación de los compuestos de fórmula I se lleva a cabo fácilmente. El método corrientemente preferido consiste en agrupar 5-nitro-2-furamidato etílico hidrocloreuro y una hidrazida alcanólica. En la realización de la reacción, se emplea preferiblemente un disolvente inerte tal como metanol, así como un medio alcalino tal como metilato sódico, que funcione como aceptor de ácidos. Para acelerar la reacción puede aplicarse calor a la mezcla en reacción. Después de completarse ésta, se temple la mezcla y se recupera el producto por filtración. Puede recristalizarse a partir de un disolvente adecuado, tal como etanol.

A fin de que esta invención pueda ser comprendida e interpretada por los expertos en el arte, se ofrecen los siguientes ejemplos ilustrativos.

EJEMPLO I

N-acetamido-5-nitro-2-furamidina (NF-1031)

306494

- 4 -

27



Se carga un matraz de 2 litros y 3 cuelos, provisto de -
agitador, condensador e interruptor, con 50 gramos (0,68 mol) de hi-
drazida acetilica, 150 gramos (0,68 mol) de 5-nitro-2-furamidato etí-
lico hidrocioruro, 38 gramos (0,7 mol) de metilato sódico y 850 ml de
5 alcohol metílico. Se calienta la mezola sobre un baño de vapor de -
agua durante 30 minutos. Después de evaporar el alcohol metílico en -
vacío sobre un baño de agua caliente, se vierte el residuo en agua pa-
ra dar un sólido pardo en una producción de 120 gramos (83,5%). Este
producto crudo (50 gramos) se suspende en acetona para dar los 43 gra-
10 mos de sólido naranja que funde a 217-218°. Puede recrystalizarse a -
partir de etanol 2 veces para elevar el p.f. a 224-225°.

Análisis calculado para $C_7H_5N_4O_4$: C, 39,64; H, 3,80, N, 26,41.

Observado: C, 39,76, 39,79; H, 4,06, 4,11; N, 26,32, 26,35.

EJEMPLO II

N-propionamido-5-nitro-2-furamidina (NF-1044)

15 A una solución de 10,5 gramos (0,195 mol) de metilato só-
dico en 380 ml de metanol, se añaden 43 gramos (0,195 mol) de 5-nitro-
2-furamidato etílico hidrocioruro y 17,2 gramos (0,195 mol) de hidra-
zida propionilica. La resultante mezola se hierve durante 45 minutos.
20 Se separa el disolvente en vacío sobre un baño de vapor de agua y se
agita el residuo en 500 ml de agua helada. Se recoge el producto cru-
do y se recrystaliza a partir de etanol. El producto se separa en for-
ma de agujas rojas que funden a 204-205° en una producción de 21,6 gra-
mos (49%). Adicionales recrystalizaciones elevan el punto de fusión a
25 207-207,5°.

Análisis calculado para $C_8H_{10}N_4O_4$: C, 42,48; H, 4,46; N, 24,77.

Observado: C, 42,56, 42,44; H, 4,54, 4,49; N, 24,48, 24,41.

EJEMPLO III

N-butiramido-5-nitro-2-furamidina (NF-1046)

30 A una solución de 19,7 gramos (0,36 mol) de metilato sódi-

306494

- 5 -

27 NOV



5 co en 700 ml de metanol, se añaden 80,0 gramos (0,36 mol) de 5-nitro-2-furamidato etílico hidrocloreuro y 37,0 gramos (0,36 mol) de hidrazida butirílica. Se hierve la mezcla sobre un baño de vapor de agua durante 45 minutos. Se separa el disolvente en vacío y se agita el residuo con agua fría. Se recogen los sólidos y recristalizan a partir de etanol, del que se separa el producto en forma de agujas naranjas que funden a 202-203° en una producción de 62,5 gramos (71,5%). Una adicional recristalización da un punto de fusión de 199-200°.

10 Análisis calculado para $C_9H_{12}N_4O_4$: C, 45,00; H, 5,04; N, 23,33.
Observado: C, 44,80; 44,62; H, 5,08, 5,11; N, 23,42, 23,59.

EJEMPLO IV

N-formamido-5-nitro-2-furamidina (NF-1048)

15 A una solución de 30,0 gramos (0,55 mol) de metilato sódico en un litro de metanol, se añaden 125 gramos (0,55 mol) de 5-nitro-2-furamidato etílico hidrocloreuro y 33,0 gramos (0,55 mol) de formhidrazida. Se hierve la solución durante una hora, después de lo cual se separa el disolvente en vacío sobre un baño de vapor de agua. Se agita el residuo con 400 ml de agua helada y se filtra. La recristalización de los sólidos a partir de etanol da el producto en forma de agujas amarillas en una producción de 27,3 gramos. La dilución del filtrado con 250 ml de agua y adicional enfriamiento da 6,2 gramos más. La producción total es de 33,5 gramos (30,6%). El producto funde a 180° aproximadamente y se solidifica y descompone a 259-260°.

20 Análisis calculado para $C_6H_6N_4O_4$: C, 36,37; H, 3,05; N, 28,28
25 Observado: C, 36,59, 36,65; H, 3,34, 3,22; N, 28,27, 28,39.

EJEMPLO V

N-isobutiramido-5-nitro-2-furamidina (NF-1052)

30 A una solución de 27,0 gramos (0,50 mol) de metilato sódico en 1,5 litros de metanol, se añaden 111,0 gramos (0,50 mol) de 5-nitro-2-furamidato etílico hidrocloreuro y 56,0 gramos (0,50 mol) de

306494

- 6 -

27 NOV



hidrazida isobutirílica. Después de hervir la mezcla sobre un baño de vapor de agua durante una hora, se separa el disolvente en vacío casi hasta su secamiento. El residuo se vierte en un litro de agua helada. Los sólidos son filtrados, lavados con agua y recristalizados a partir de etanol, del que se separa el producto en forma de agujas amarillas en una producción de 100 gramos (83,5%). Una segunda recristalización de 74 gramos da 35,8 gramos de producto que funde a 218-218,5°. La dilución del filtrado con agua da 6,4 gramos más que funden a 213-214°. Una adicional recristalización eleva el p.f. a 221-222°.

Análisis calculado para $C_9H_{12}N_4O_4$: C, 45,00; H, 5,04; N, 23,33
Observado: C, 44,87, 44,97; H, 5,20, 5,18; N, 23,17, 23,19.

En resúmen, la Patente de Invención que se solicita, recae rá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un compuesto nitrofurano de fórmula



en la que R es un grupo alcanoilo inferior, que comprende la agrupación de 5-nitro-2-furamidato etílico hidrocioruro y un compuesto de fórmula $H_2NNHCOR$, en la que R tiene la significación anteriormente indicada, en presencia de un aceptor de ácidos.

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el aceptor de ácidos es metilato sódico.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "MÉTODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE NITROFURANO".

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

Madrid, 27 Noviembre 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.