



9

Nº 317.856

317856

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

RESIDENCIA: 17 Eaton Avenue, Norwich, New York, EE.UU.

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL

COMPUESTO 1-METIL-3- \int 2-(5-NITRO-2-FURIL)-

VINIL \int - Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLIN-5-ONA "

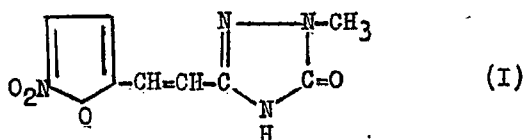
Prioridad: Patente estadounidense n.º 406.178 del 23-10-64



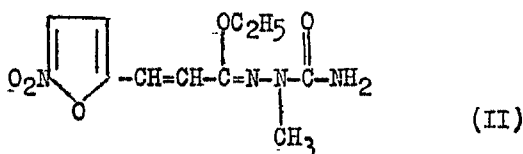
317856

1
5
10
15
20
25
30

Este invento se refiere a nuevos compuestos de nitrofurano. Trata principalmente del compuesto 1-metil-3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]-1,2,4-triazolin-5-ona de fórmula:



y el compuesto 1-etoxi-3-(5-nitro-2-furan)-2-propenal-2-metil semicarbazona de fórmula



El compuesto de fórmula I posee un elevado grado de actividad quimioterapéutica. Es capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos tales como Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Streptococcus pyogenes, Salmonella typhosa, Streptococcus agalactiae y Erysipelothrix insidiosa y por lo tanto se adapta a ser combinado con varios vehículos en forma de polvos, suspensiones, soluciones, comprimidos, pastas y similares para formar composiciones destinadas a prevenir y eliminar el crecimiento de parásitos. Además, por administración por vía oral a animales infectados con Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Trypanosoma gambiense o Schistosoma mansoni, el compuesto de fórmula I, en cantidades muy por debajo de la dosis tóxica, es capaz de prevenir la mortalidad y combatir los procesos infecciosos inducidos por estos organismos. Con dosis del orden de 30 a 50 mg/kg/día se obtienen los resultados citados sin manifestación de efectos secundarios.

Para su conveniente administración por vía oral, el compuesto de fórmula I se formula fácilmente en forma de dosis adecuadas utilizando los excipientes e ingredientes auxiliares habituales en farmacología.

El compuesto de fórmula II es un valioso compuesto intermedio

317856



1 en la preparación del compuesto de fórmula I. Así, cuando se trata con
oxicloruro de fósforo, se produce el cierre del anillo con formación
del compuesto de fórmula I.

5 Con objeto de que este invento pueda ser bien comprendido y
sea completamente asequible a los expertos en esta técnica, damos el
siguiente ejemplo.

EJEMPLO

A. 5-nitro-2-furfurilidenacetimidato de etilo (NF-1053)

10 Un matraz de tres bocas de 5 litros, provisto de un conden-
sador protegido con un tubo desecador, un agitador y un tubo para entra-
da de gases, y rodeado por un baño de hielo y sal, se carga con una
suspensión de 255 g (1,55 moles) de 5-nitro-2-furanacrilonitrilo en 2,5
litros de etanol. Se hace burbujear cloruro de hidrógeno a través de la
mezcla agitada a una velocidad tal que la temperatura no pase de 35°C.
15 Después de que la disolución es completa, se continúa la adición duran-
te media hora más. La mezcla se deja en reposo toda la noche. Se diluye
la mezcla con éter anhidro hasta turbidez y se enfría en su totalidad.
Se filtra el producto, se lava con éter anhidro y se seca a 60°C para
dar el producto en forma de cristales amarillos que funden a 226,5-227,
20 5°C (descompuesto) con un rendimiento de 229,6g (60 %).

B. 1-etoxi-3-(5-nitro-2-furan)-2-propenal-2-metil semicarbazona (NF -
1057)

25 Una mezcla de 62 g (0,25 moles) del compuesto obtenido en A
y 22,3 g (0,25 moles) de 2-metilsemicarbazida en 250 ml de etanol se
calienta a 50-60°C durante 30 minutos. Después de enfriar en un baño
de hielo, la mezcla se filtra. El sólido de color naranja se lava con
agua, isopropanol y después con éter. Se obtiene un rendimiento de 41g
(59%) de producto después de secar a 60°C; p.f. 172-174°. Por recristali-
zación en acetonitrilo (15 ml/g) se eleva el punto de fusión a 175,5-
30 177°.

Análisis. Calculado para $C_{11}H_{14}N_4O_5$: C, 46,81; H, 5,00; N, 19,85



1

Encontrado: C, 46,60; H, 4,64; N, 20,08

C.1-metil-3-[2-(5-nitro-2-furil)-vinil]- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ona
(NF-1051)

5

34 g (0,12 moles) del compuesto obtenido en B se añaden/sobre
oxicloruro de fósforo (135ml) y se calienta a reflujo durante 3-4 mi-
nutos. Se produce la disolución completa y después se separa un sólido
amarillo. Se enfría la mezcla, se diluye con éter y se filtra. El
sólido amarillo se lava con éter y se seca a 100° para dar 14,5g (52%)
de producto, p.f. 279-280°. La recristalización en 2-metoxietanol
(20 ml/g) eleva el p.f. a 282-283°.

10

Análisis calculado para C₉ H₈ N₄ O₄: C, 45,76; H, 3,41; N, 23,72

Encontrado: C, 45,71; H, 3,62; N, 23,74

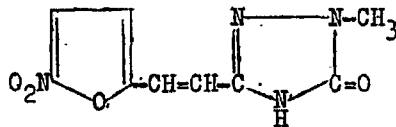
En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá
sobre las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

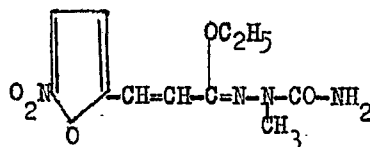
1. Un procedimiento para la preparación del compuesto 1-
METIL-3-[2-(5-NITRO-2-FURIL)-VINIL]- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLIN-5-ONA, de
fórmula:

20



que comprende el tratamiento de 1-ETOXI-3-(5-NITRO-2-FURANO)-2-PROPE-
NAL-2-METIL SEMICARBAZONA de formula:

25



con oxicloruro de fósforo.

30

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita: "Un procedimiento para
la preparación del compuesto 1-METIL-3-[2-(5-NITRO-2-FURIL)-VINIL]-
 Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLIN-5-ONA".

317856

-9



1

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

5

Madrid, 27 Septiembre 1.965

ALFONSO UNGRIA

P.P.

(Fdo. Juan Pedraza)

10

15

20

25

30