

322461

31



322461

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: THE NORWICH PHARMACAL COMPANY.....

RESIDENCIA: 17 Eaton Av., Norwich, N.Y., EE. UU.

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE
LA PATENTE PRINCIPAL N.º. 306.495 POR
"METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO
DE NITROFURANO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 438.743 del 10-3-65.

322461

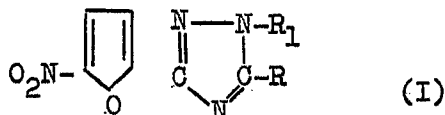
322461 31



1

Este invento se refiere a nuevos compuestos químicos y constituye una mejora de la invención descrita en la patente principal nº. 306.495. Más particularmente, se refiere a una nueva serie de compuestos de nitrofurano, 5-nitro-2-furil-1,2,4-triazoles de fórmula

5



10

donde R es un miembro del grupo formado por hidrógeno o un alquilo inferior, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y R₁ es un miembro del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo y metilcarbamilo.

15

Estos nuevos compuestos poseen un elevado grado de actividad antibacteriana siendo perjudiciales en cantidades muy pequeñas a las bacterias gram-positivas y gram-negativas tales como Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris y Erysipelothrix insidiosa. Así pues, están adaptados para combinarse con los vehículos convencionales, comúnmente utilizados para formar composiciones desinfectantes. Para tal aplicación se preparan corrientemente en forma de polvos, pulverizaciones, suspensiones, soluciones, comprimidos, ungüentos y similares utilizando excipientes y sustancias auxiliares bien conocidos en la técnica para tal fin.

20

25

La eficacia antibacteriana de los compuestos de fórmula I no se limita únicamente a un efecto in vitro, ya que, mediante administración oral a animales infectados con organismos patógenos tales como Staphylococcus aureus, Salmonella typhosa o Escherichia coli, los protegen contra

30

322461

322461 31 E



1 la muerte. Así, cuando se administran por vía oral a rato-
nes letalmente infectados por los organismos mencionados -
en dosis de 40 a 150 mg/kg, son capaces de evitar la morta-
5 lidad debida a tales fuerzas infecciosas. Tal administra-
ción también presenta niveles de suero antibacterianos de
estos compuestos, lo que los hace valiosos como composicio-
nes quimioterapéuticas sistemáticas.

La preparación de los compuestos de fórmula I en -
los que R tiene el significado mencionado se realiza fácil-
10 mente. El método que se prefiere corrientemente consiste -
en hacer reaccionar una N-alcanoilamido-5-nitro-2-furamidi-
ma con un agente capaz de producir el cierre del anillo. -
Agentes adecuados para este fin son el oxiclورو de fósfo-
ro y el ácido acético glacial. Es conveniente calentar la
15 mezcla para acelerar la reacción. Cuando la reacción es -
completa, se enfría rápidamente la mezcla y se filtra el -
producto sólido. Para purificarlo, el sólido puede recris-
talizarse en disolventes adecuados, tales como soluciones
acuosas de etanol o de ácido acético. La introducción del
20 sustituyente R₁ adecuado se realiza fácilmente mediante un
agente acilante tal como anhídrido acético o isocianato de
metilo o mediante un agente alquilante tal como yoduro de
metilo en presencia de una base.

Para que esta invención sea totalmente asequible y
25 comprendida por los expertos en la técnica, presentamos -
los siguientes ejemplos ilustrativos:

Ejemplo I

5-Metil-3-(5-nitro-furil)-1H-1,2,4-triazol (NF 1030)

30 Un matraz de tres bocas, de 2 litros de capacidad,
provisto de agitador, condensador y un tapón, se carga con

322461



1 50 g (0,68 moles) de acetilhidrazida, 150 g (0,68 moles)
de hidrocioruro de 5-nitro-2-furamidato de etilo, 38 g -
(0,7 moles) de metilato sódico y 850 ml de alcohol metíli-
co. La mezcla se calienta en baño de vapor durante 30 minu-
5 tos. Después de evaporar a vacío el alcohol metílico en ba-
ño de agua caliente, se vierte el residuo sobre agua para
dar un sólido de color marrón con un rendimiento de 120 g.
(83,5%). Este producto crudo (50 g) se mezcla con acetona
formando una pasta clara dando 43 g de N-acetamido-5-nitro
10 -2-furamidina que funde a 217-218°C. Puede recristalizarse
en etanol para elevar el punto de fusión a 224-225°C.
Análisis: Calculado para $C_7H_5N_4O_4$: C, 39,64; H, 3,80; N,
26,41.
Encontrado: C, 39,76; 39,79; H, 4,06, 4,11; N,
15 26,32, 26,35.

Método A:

Se calienta a reflujo durante una hora una solu-
ción de 51,0 (0,24 moles) de N-acetamido-5-nitro-2-furami-
dina en 200 ml de oxiclóruo de fósforo. La mezcla enfria-
20 da se vierte en agua con hielo y se agita durante 1 hora.
El producto crudo se recoge por filtración, se lava con -
agua fría y se seca al aire, dando 23,3 g (50%). Por re-
cristalización en solución acuosa diluida de etanol da el
producto del título en forma de agujas de color amarillo
25 claro que funden a 254,5-256°C (desc.).
Análisis: Calculado para $C_7H_6N_4O_3$: C, 43,30; H, 3,12; N,
28,86.
Encontrado: C, 43,39, 43,36; H, 3,46, 3,28; N,
28,69, 28,78.

Método B:

30

322461

31



1 Se calienta a reflujo durante tres horas una solu-
ción de 40,0 g (0,19 moles) de N-acetamido-5-nitro-2-fura-
midina en 200 ml de ácido acético glacial. Al enfriar la
5 mezcla se separa el producto del título en forma de cris-
tales de color pardo que se filtran, se lavan con agua y
se secan a 60°C dando 28,0 g (76,5%); p.f. 250-255°C (desc).

Ejemplo II

5-Etil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-1,2,4-triazol (NF 1045)

10 A una solución de 10,5 g (0,195 moles) de metila-
to sódico en 380 ml de metanol se añaden 43 g (0,195 mo-
les) de hidrocloruro de 5-nitro-2-furamidato de etilo y
17,2 g (0,195 moles) de propionilhidrazida. La mezcla re-
sultante se hierve durante 45 minutos. El disolvente se -
separa a vacío en baño de vapor y el residuo se agita en
15 500 ml de agua con hielo. Se recoge el producto crudo y -
se recristaliza en etanol. El producto, N-propionamido-5-
nitro-2-furamidina, se separa en forma de agujas rojas -
que funden a 204-205°C, con un rendimiento de 21,6 g (49%).
Por recristalizaciones adicionales se eleva el punto de -
20 fusión a 207 - 207,5°C.

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

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

25 Se calienta a reflujo durante 4 horas aproximada-
mente una solución de 80,0 g (0,35 moles) de N-propionami-
do-5-nitro-2-furamidina en 240 ml de ácido acético gla- -
cial. La mezcla de reacción caliente se trata con carbón
activo y se filtra con succión. El filtrado se diluye con
30 un volumen igual de agua y se enfría. El producto crudo -

322461 32246131



1 se recoge por filtración y se lava con agua fría. Por re-
cristalización en solución acuosa diluída de ácido acético
se obtiene el producto del título en forma de agujas de co-
lor pardo claro que funden a 181,5-183,5°C, con un rendi-
5 miento de 37,7 g (51,5%).

Análisis: Calculado para $C_8H_8N_4O_3$: C, 46,15; H, 3,87; N,
26,92.

Encontrado : C, 46,08, 46,21; H, 3,94, 3,75; N,
26,84, 26,66.

10 Ejemplo III

3-(5-Nitro-2-furil)-1H-1,2,4-triazol (NF 1065)

A una solución de 30,0 g (0,55 moles) de metilato
sódico en 1 litro de metanol se añaden 121 g (0,55 moles)
de hidrocioruro de 5-nitro-2-furamidato de etilo y 33,0 g
15 (0,55 moles) de formhidracida. La solución se hierve duran-
te una hora, después de lo cual se separa a vacío el disol-
vente sobre baño de vapor. El residuo se agita con 400 ml
de agua con hielo y se filtra. Por recristalización de los
sólidos en etanol se obtiene el producto, N-formamido-5-ni-
tro-2-furamidina, en forma de agujas amarillas, con un ren-
20 dimiento de 27,3 g. Por dilución del filtrado con 250 ml -
de agua y posterior enfriamiento se obtienen otros 6,2 g
más. El rendimiento total es de 33,5 g (30,6%). El produc-
to funde a 180°C aproximadamente, solidifica y se descompo-
ne a 259-260°C.

25 Análisis: Calculado para $C_6H_6N_4O_4$: C, 36,37; H, 3,05; N,
28,28.

Encontrado: C, 36,59, 36,65; H, 3,34, 3,22; N,
28,27, 28,39.

30 Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución
de 34 g (0,17 moles) de N-formamido-5-nitro-2-furamidina -

322461

31



1 en 110 ml de ácido acético glacial. Se enfría la mezcla y
se recoge el producto crudo por filtración. Por recrista-
lización en solución acuosa diluida de ácido acético se -
obtiene el producto del título en forma de microcristales
5 de color pardo claro que se descomponen a 252-254°C, con
un rendimiento de 8,4 g (27,4%). Por posterior recristali-
zación se eleva el punto de descomposición a 259-260°C.
Análisis: Calculado para $C_6H_4N_4O_3$: C, 40,01; H, 2,24; N,
31,31.

10 Encontrado: C, 40,00; H, 2,26; N, 31,53.

Ejemplo IV

1-Metilcarbamoil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-1,2,4-triazol (NF-1223)

15 Una solución de 50 g (0,278 moles) del compuesto -
del Ejemplo III en 300 ml de dimetilformamida que contiene
50 ml de isocianato de metilo se calienta sobre baño de va-
por, con agitación, durante 45 minutos. La solución calien-
te se trata con carbón activo, se filtra, se enfría, se di-
luye con 300 ml de agua y se enfría completamente. El pro-
ducto se filtra y se lava completamente con agua. La re-
20 cristalización se efectúa rápidamente tratando porciones -
del producto con etanol hirviendo, filtrando la mezcla rá-
pidamente con succión y enfriando el filtrado lo más rápi-
damente posible. Se separa el producto del título en forma
de largas agujas amarillas que funden a 188-190°C (corregi-
do), con resolidificación y descomposición a 257-259°C -
25 (cpr.). El rendimiento es de 31,5 g (47,7%).

Análisis: Calculado para $C_8H_7N_5O_4$: C, 40,51; H, 2,97; N,
29,53.

Encontrado: C, 40,75; H, 3,18; N, 29,45.

30

Ejemplo V

322461

31 E



1 1-Acetil-3-(5-nitro-2-furil)-1H-1,2,4-triazol (NF-1226)

Se calienta en baño de vapor durante 2 horas una -
solución de 45 g (0,25 moles) del compuesto del Ejemplo III
en 300 ml de anhídrido acético. El disolvente se separa a
5 vacío, después de lo cual el residuo se recristaliza en -
etanol. El producto se separa en forma de agujas de color
amarillo pálido que funden a 167-168°C (corr.), con un ren-
dimiento de 38,6 g (69,5%).

10 Análisis: Calculado para $C_8H_6N_4O_4$: C, 43,25; H, 2,72; N,
25,22.

Encontrado: C, 43,40; H, 2,72; N, 25,28.

Ejemplo VI

15 1,5-Dimetil-3-(5-nitro-2-furil)-1,2,4-triazol (NF-1103)

A una suspensión agitada de 40 g (0,21 moles) del
compuesto del Ejemplo I en un litro de metanol se añaden
11,3 g (0,21 moles) de metilato sódico. Después de refluir
la mezcla durante 20 minutos, se añaden gota a gota, du-
rante 10 minutos, 40 ml de yoduro de metilo. La mezcla se
calienta a reflujo durante 1,5 horas más. El disolvente -
se separa a vacío, sobre baño de vapor; el residuo se mez-
cla con agua fría formando una pasta clara y se filtra. -
Por recristalización en metanol se obtiene el producto -
del título en forma de agujas amarillas que funden a 178-
180°C, con un rendimiento de 15 g (34,4%). Por recristali-
25 zación, el punto de fusión se eleva a 184,5-185°C (corr.).

Análisis: Calculado para $C_8H_8N_4O_3$: C, 46,15; H, 3,87; N,
26,92.

Encontrado: C, 46,25; H, 4,06; N, 26,76.

En resúmen, el Primer Certificado de adición que
se solicita, recaerá sobre las siguientes:

30

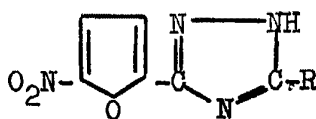
322461

81 E



- REIVINDICACIONES -

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº. 306.495 por "METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE NITROFURANO" caracterizadas porque comprenden la preparación de un compuesto de fórmula:



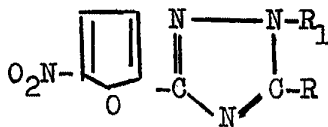
donde R es un miembro del grupo formado por hidrógeno y un alquilo inferior, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde R es un grupo alcanóilo inferior, con un agente formador de anillo.

2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el agente formador de anillo es seleccionado entre el grupo formado por oxiclórico de fósforo y ácido acético glacial.

3. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº. 306.495 por "METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE NITROFURANO", caracterizadas porque comprenden la preparación de un compuesto de fórmula:



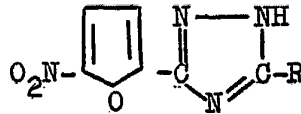
donde R es un miembro del grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior y R₁ es un miembro del grupo formado por hidrógeno, metilo, acetilo y metilcarbamoilo, que consis-

322461

31



1 te en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



5 donde R tiene el significado dado anteriormente, con un agente seleccionado entre el grupo formado por anhídrido acético, isocianato de metilo y yoduro de metilo.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer el Primer Certificado de Adición que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE
10 PRINCIPAL Nº. 306.495 POR "METODO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE NITROFURANO".

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

Madrid, 31 de Enero de 1.966

BERNARDO UNGRIA

P.P.

(Fdo. Juan Pedraza)

20

25

30