

323742



323742

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

RESIDENCIA: 17 Eaton Avenue, NORWICH, N.Y. EE.UU.

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARACION DE 1-(5-NITRO
FURFURILIDENAMINO)-2-IMIDAZOLIDINONAS
3-SUSTITUIDAS".

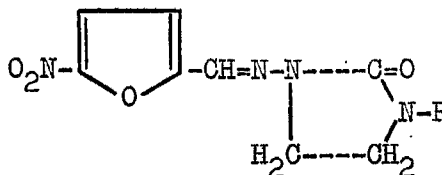
Prioridad: Patente estadounidense n.º 438.770 del 10.3.65.

MGS.-

323742.2



1 Este invento se refiere a compuestos químicos de fórmula:



donde R es un miembro del grupo formado por 2-metoxietilo y propargilo y a su preparación.

10 Estos compuestos son útiles como antisépticos capaces de inhibir el desarrollo de las bacterias en cantidades muy pequeñas. Las especies bacterianas de tipo gram-positivo y gram-negativo tales como Escherichia coli, Salmonella typhosa, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae y similares son controladas por medios que contenga de 0,38 a 25 µg/ml de estos -

15 compuestos. Estos compuestos no solamente son útiles a este respecto sino que también son capaces de combatir las infecciones letales en animales. Así, cuando se administran por vía oral en dosis que varían entre 20 y 82 mg/kg/día -

20 a ratones letalmente infectados con Staphylococcus aureus, Salmonella typhosa o Escherichia coli, se logra la protección contra la mortalidad.

25 Los compuestos de esta invención pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar una sal alcalina de una 1-arilidenamino-2-imidazolidinona, tal como 1-bencilidenamino-2-imidazolidinona sódica con el haluro apropiado, tal como cloruro de 2-metoxietilo o bromuro de propargilo, en presencia de un disolvente inerte, tal como dimetilformamida y preferiblemente bajo los efectos del calor, para -

30 formar la 1-arilidenamino-2-imidazolidinona 3-sustituida

323742 -2



1 que, por interacción con 5-nitrofurfural en medio ácido, -
preferiblemente bajo los efectos del calor, da la deseada
3-(2-metoxietil) ó alquinil 1-(5-nitrofurfurilidenamino)-
2-imidazolidinona.

5 Los compuestos de esta invención pueden ser incor-
porados a unidades de dosificación adecuada tales como cáp-
sulas, comprimidos, pastillas, suspensiones, jarabes y si-
milares utilizando los excipientes y productos auxiliares
familiares a esta técnica.

10 Para que esta invención sea fácilmente asequible
a los expertos en la técnica, damos los siguientes ejem-
plos ilustrativos.

EJEMPLO 1

3-(2-metoxietil)-1-(5-nitrofururilidenamino)-2-imidazoli-
dinona

15 A. 1-bencilidenamino-3-(2-metoxietil)-2-imidazolidinona

Se introduce 1-bencilidenamino -2-imidazolidinona
(95 g, 0,5 moles) en un matraz de tres bocas, de 5 litros
de capacidad, provisto de agitador hermético, termómetro,
embudo de adición (del tipo igualador de presiones), un -
20 tubo lateral de entrada de gas y un condensador de refl-
ujo coronado por un tubo que conduce a un borboteador. El
compuesto se disuelve en dimetilformamida (2.500 ml apro-
ximadamente). Despues de borbotear nitrógeno seco a través
del sistema, se añade hidruro sódico en forma de disper-
25 sión al 56,6% en aceite (21,5 g, 0,5 moles). La mezcla se
agita a una temperatura próxima a la de reflujo durante -
cuatro horas. La mezcla de reacción se enfria a 80°C. A
través del abudo de adición se añade sobre la mezcla clo-
30 ruro de 2-metoxietilo (47,5 g, 0,5 moles) disuelto en di-

323742-2



1 metilformamida. La mezcla de reacción se calienta y agita
a unos 80°C durante toda la noche. La solución se concen-
tra a presión reducida. El residuo se diluye con agua has-
ta que aparece un precipitado, se filtra, se lava con agua
5 y se seca a 65°C dando 113 g (90%) de A, p.f. 115°C apro-
ximadamente.

B. 3-(2-metoxietil)-1-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-imidazo-
lidinona

10 En un matraz se introduce 1-bencilidenamino-3-(2-
metoxietil)-2-imidazolidinona (113 g, 0,457 moles), agua
(700 ml) y metanol (500 ml). La solución se acidula con
ácido clorhídrico concentrado y se calienta en baño de va-
por durante diez minutos. Se añade 5-nitrofurfural (63 g,
0,45 moles) disuelto en algo de metanol. La mezcla reaccio-
15 nante se calienta sobre baño de vapor durante dos horas, -
se enfría en baño de hielo y se filtra. El producto se la-
va con agua y se seca a 65°C dando 76 g (60%) del produc-
to del título. Este puede recristalizarse en nitrometano-
etanol dando 35 g, p.f. 156-158°C (corregido).

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

Encontrado: C 46,74; 46,82; H 4,94, 5,00;
N 20,05, 19,93-

EJEMPLO 2 (NF-1256)

3-propargil-1-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-imidazolidinona

25 A. 1-bencilidenamino-3-propargil-2-imidazolidinona

Se introduce 1-bencilidenamino-2-imidazolidinona
(95 g, 0,5 moles) en un matraz de tres bocas, de 5 litros
de capacidad, provisto de un agitador hermético, termóme-
tro, embudo de adición (del tipo igualador de presiones),
30 un tubo lateral de entrada de gas y un condensador de re-



1 flujo coronado por un tubo que conduce a un borboteador.
 El compuesto se disuelve en dimetilformamida (2.500 ml. -
 aproximadamente). Después de borbotear nitrógeno seco a -
 través del sistema, se añade hidruro sódico en forma de -
 5 dispersión al 56,6% en aceite (24,0 g, 0,566 moles). La -
 mezcla se agita a 130°C aproximadamente durante 4 horas.
 Después de enfriar a unos 50°C, se añade a través del em-
 budo de adición bromuro de propargilo (60,0 g, 0,5 moles)
 disuelto en dimetilformamida. La mezcla se agita y se re-
 10 fluye durante toda la noche. La dimetilformamida se separa
 a presión reducida y el residuo se lava con agua, se reco-
 ge y se seca dando 81,1 g (71,0%), p.f. 158-164 °C.

B. 3-propargil-1-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-imidazolidinona

15 Se disuelve en solución acuosa de metanol 1-benci-
 lidenamino-3-propargil-2-imidazolidinona (81,1 g, 0,358 -
 moles). Se añade 5-nitrofurfural (51,0 g, 0,358 moles) di-
 suelto en metanol junto con unos pocos mililitros de ácido
 clorhídrico concentrado. La solución se calienta sobre ba-
 ño de vapor durante dos horas, se enfría en baño de hielo
 20 y se filtra. El rendimiento en el compuesto del título es
 de 74 g. (78%), p.f. 192-195°C.

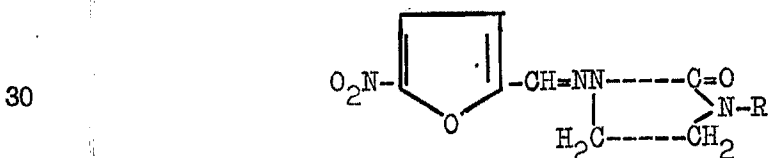
Análisis: Calculado; C 50,38; H 3,84; N 21,37.

Encontrado: C 50,39; H 4,06; N 21,09.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
 ta recaerá sobre las siguientes:

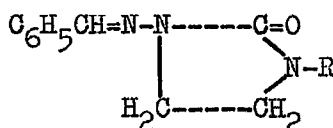
REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de 1-(5-nitrofurfuri-
 lidenamino)-2-imidazolidinonas 3-sustituidas, de formula:





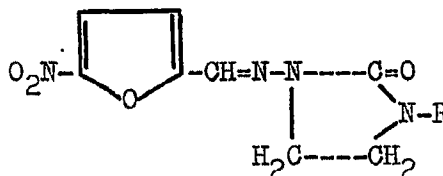
1 donde R es un miembro del grupo formado por 2-metoxietilo
 y propargilo, que consiste en hacer reaccionar 1-bencilide
 namino-2-imidazolidinona sódica y un miembro del grupo for
 mado por cloruro de 2-metoxietilo y bromuro de propargilo,
 5 en presencia de un disolvente inerte y bajo los efectos --
 del calor, seguido de la interacción del compuesto resul
 tante de fórmula:



10 donde R tiene el significado indicado anteriormente con ni
 trofurfural en un medio ácido y bajo los efectos del calor.

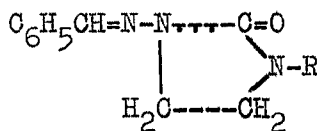
2. Un método de preparación de 1-(5-nitrofurfuri
 lidenamino)-2-imidazolidinonas 3-sustituidas, de formula:

15



20

donde R es un miembro del grupo formado por 2-metoxietilo
 y propargilo, que consiste en hacer reaccionar un compues
 to de formula:



25

donde R tiene el significado indicado anteriormente, con
 5-nitrofurfural en presencia de un medio ácido y bajo los
 efectos del calor.

30

3. Se reivindica por último como objeto sobre el
 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
 "UN METODO DE PREPARACION DE 1-(5-NITROFURFURILIDENAMINO)-
 2-IMIDAZOLIDINONAS 3-SUSTITUIDAS",

323742 -2



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de siete páginas
mecanografiadas.

Madrid, 2 de marzo de 1.966

5

BERNARDO UNGRIA

p.p.

Fdo. Juan Pedraza

10

15

20

25

30