

326223

30 ABR



326223

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.

ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE

5-IMINO-1-METILCARBAMOIL-3-(5-NITRO

-2-FURIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 463.030 del 10. Junio. 1965

326223

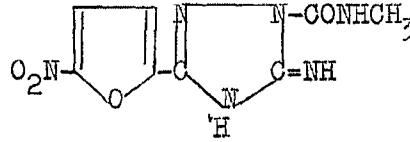
30



1

Este invento se refiere a un nuevo compuesto químico, 5-imino-1-metilcarbamoil-3-(5-nitro-2-furil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina de fórmula

5



y a un procedimiento para la preparación del mismo.

10

El nuevo compuesto de esta invención se distingue por su elevado grado de actividad antibacteriana, siendo perjudicial en cantidades muy pequeñas a una amplia gama de bacterias. La siguiente tabla ilustra su potencia antibacteriana describiendo su efecto in vitro sobre una variedad de bacterias:

15

Organismo	Variedad	CMI [≠] (mcg/ml)
Staphylococcus aureus	Mi-6 (sensible a la penicilina)	6,25
	Mi-12 (resistente a la penicilina)	1,5
Escherichia coli	Es-2	0,095
	Es-L	1,5
Salmonella typhosa	SaD-13	0,38
Streptococcus pyogenes	StA-1	12,5
Streptococcus agalactiae	StB-12	50,0
Streptococcus faecalis	StD-7	6,0
25 Erysipelothrix insidiosa	Er-4	0,38
Aerobacter aerogenes	Ae-6	3,0
Diplococcus pneumoniae	Di-10	6,0

30

[≠]CMI = Concentración Mínima de Inhibición.

326223

30



1 Por administración oral a ratones letalmente infectados con
Staphylococcus aureus, Salmonella typhosa o Escherichia coli
se garantiza la protección contra la muerte. Así, cuando se
administra en una dosis comprendida entre unos 20 a unos 35
5 mg/kg a tales ratones infectados, se obtiene la protección
del 50% de los animales.

El nuevo compuesto de este invento tiene una toxicidad relativamente baja. En ratones, su LD_{50} , en administración oral, es de unos 1.900 mg/kg.

10 Para comodidad de administración el compuesto de esta invención puede ser fácilmente formulado en composiciones farmacéuticas convencionales tales como comprimidos, suspensiones, cápsulas, pastillas, soluciones y similares, utilizando los excipientes y auxiliares comúnmente empleados en la técnica farmacológica.

15 Con objeto de que esta invención sea fácilmente asequible y comprendida por los expertos en la técnica, damos el siguiente Ejemplo ilustrativo:

EJEMPLO

20 A. Preparación de dihidrocloruro de N-guanidino-5-nitro-2-furamidina.

Se hace pasar cloruro de hidrógeno a través de una mezcla agitada constituida por 437 g (3,21 moles) de bicarbonato de aminoguanidina, 443 g (3,21 moles) de
25 5-nitro-2-furonitrilo y 7.340 ml de etanol, a gran velocidad, manteniendo la temperatura por debajo de 30° mediante un baño de hielo. Al cabo de 4,5 horas, se vierte la mezcla sobre 10 l. de éter y se refrigera durante toda la noche. El sólido se aísla por filtración y se lava con
30 éter. Secando al aire hasta peso constante se obtienen



326223

- 1 1.064 g (91,7 %). La curva IR (infrarrojo) de este material lo identifica como una mezcla de hidrocloreto de 5-nitro-2-furimidato de etilo y dihidrocloreto de aminoguanidina. La mezcla se añade sobre 4 l. de dimetilformamida
- 5 y se calienta a 55-60° mediante un baño de agua. Después de 30 minutos a esta temperatura, se vierte la mezcla sobre 10 l de éter y se refrigera durante toda la noche. El producto se aísla por filtración y se lava suspendiéndolo en 3,5 l. de etanol. Se lava el producto en el embudo
- 10 con éter y se seca hasta peso constante a 60°. Se obtienen 736 g (80 %) de dihidrocloreto de N-guanidino-5-nitro-2-furamidina que puede recristalizarse en metanol (30 ml/g) - éter (30 ml/g) para dar cristales que funden a unos 270°.
- 15 Anal. Calcd. para $C_6H_8N_6O_3 \cdot 2HCl$: C, 25,26; H, 3,54; Cl, 24,87; N, 29,48
Encontrado: C, 25,23; H, 3,58; Cl, 25,14; N, 29,49.

20 B. Preparación de 5-amino-3-(5-nitro-2-furil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina.

A lo largo de un intervalo de 5 minutos, se añaden rápidamente 500 g (1,75 moles) de dihidrocloreto de N-guanidino-5-nitro-2-furamidina sobre propilenglicol (800 ml) calentando a 180°C. El matraz y su contenido se enfrían a 50° y después se vierte la mezcla sobre agua

25 (10 l). El sólido resultante se aísla por filtración y se lava sobre el embudo con agua. Después de secar a 110°, se obtienen 130 g (38 %) de 5-imino-3-(5-nitro-2-furil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina, p.f. 269-271°.

30 C. Preparación de 5-imino-1-metilcarbamoil-3-(5-nitro-2-furil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina.

326223

30



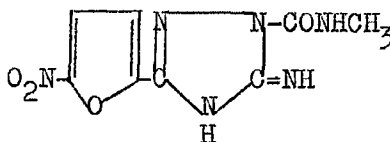
1 Se calienta durante 1 hora sobre baño de va-
 por una mezcla de 5-imino-3-(5-nitro-2-furil)- Δ^2 -1,2,4-
 triazolina (48,8 g 0,25 moles), isocianato de metilo (30
 ml, aproximadamente 0,5 moles) y dimetilformamida (225 ml).
 5 La mezcla se enfría, se diluye con agua (300 ml aproxima-
 da- mente) y se filtra. Se obtiene un rendimiento de 56 g (87%)
 de un sólido amarillo pálido después de secar a 110°; p.f.
 250° aproximadamente. Por recristalización en dimetilforma-
 mida (5 ml/g) se obtienen 33 g de producto que funde apro-
 10 ximadamente a 250°, resolidifica y funde de nuevo a 287-289°.
 Se obtiene una muestra analítica después de recristalización
 en dimetilformamida (5 ml/g); p.f. aproximadamente 235° y
 287-289°.

Anal. Calcd. para $C_8H_8N_6O_4$: C, 38,10; H, 3,20; N, 33,33
 15 Encontrado: C, 38,25; H, 3,34; N, 33,31

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

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de preparación de 5-
 20 imino-1-metilcarbamoil-3-(5-nitro-2-furil)- Δ^2 -1,2,4-tria-
 zolina de fórmula



25 que consiste en hacer reaccionar 5-imino-3-(5-nitro-2-furil)-
 Δ^2 -1,2,4-triazolina con isocianato de metilo.

2.- Se reivindica por último como objeto so-
 bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
 licita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 5-IMINO-1-METIL-
 30 CARBAMOIL-3-(5-NITRO-2-FURIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINA".

326223

30



1

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

5

Madrid, 30 Abril 1966

BERNARDO UNGRIA

P.P.

Fdo.: JUAN PEDRAZA.

10

15

20

25

30