



27 1965

330659

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE NORWICH PHARMACAL COMPANY.

RESIDENCIA: 17 Eaton Avenue - NORWICH, N.Y. -

ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARACION DE 1-(5-SUS  
TITUIDO)-FURFURILIDENAMINO-7-HIDANTOINAS  
E IMIDAZOLIDINONAS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 485.566 del 7-9-65

IG.

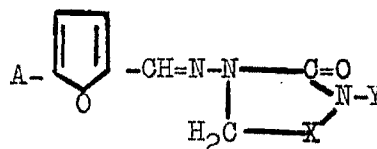
-1-



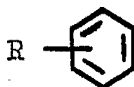
27

1 Este invento se refiere a compuestos químicos. Más  
particularmente se refiere a una serie de 1- [(5-sustituí-  
do)-furfurilidenamino]-hidantoinas e imidazolidinonas de -  
fórmula:

5



10 donde A. representa un miembro del grupo formado por furilo  
y



15

donde R representa de 1 a 2 sustituyentes seleccionados en  
tre el grupo formado por nitro, ciano, amino, cloro, bromo,  
acetilo, carboxi, metilo trifluormetilo e hidrógeno; X re-  
presenta un miembro del grupo formado por carbonilo y meti-  
lino e Y representa un miembro del grupo formado por hidro-  
xi etilo, hidrógeno, butilo y 4-piridiletilo; y a métodos -  
para la preparación de las mismas.

20

25

30

Los miembros de esta serie de compuestos químicos  
poseen actividad farmacológica. En particular son útiles -  
como relajantes musculares cuando se administran a anima--  
les de sangre caliente. Así, cuando se administran por vía  
intravenosa en dosis de 1 a 10 mg/kg a ratones o gatos, se  
consiguen efectos relajantes de los músculos. Tal adminis-  
tración se realiza fácil y cómodamente utilizando un vehí-  
culo parenteral tal como sulfóxido de dimetilo.



27

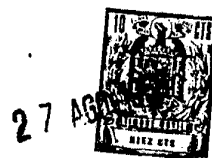
1 La preparación de los miembros de esta serie de -  
compuestos se realiza fácilmente. En realidad se prefiere  
prepararlos haciendo reaccionar un aldehído de fórmula



donde A tiene el significado indicado anteriormente, y la  
hidrazina en presencia de un disolvente tal como dimetil--  
formamida, agua y similares que sea inerte en las condicio  
nes de la reacción. Para acelerar esta última se puede su-  
10 ministrar calor a la mezcla reaccionante. El producto así  
obtenido puede hacerse reaccionar después, como en el caso  
de un producto que contenga un resto nitrofenilo, para dar  
el correspondiente aminoderivado siguiendo los métodos ha-  
bituales de reducción, por ejemplo hidrogenación en presen  
15 cia de paladio en carbón activo; o introducir el sustituu-  
yente Y en la fórmula definida anteriormente mediante pro--  
ducción de un derivado metálico, por ejemplo con hidruro só  
dico, seguido de tratamiento con un haluro tal como bromo-  
etanol, bromuro de butilo y similares o mediante reacción  
20 con compuestos etilénicos activos como la vinilpiridina.

Los aldehídos de partida son productos conocidos -  
en la técnica o que se pueden preparar fácilmente tratando  
la anilina adecuadamente sustituida con ácido nitroso, se-  
guido de reacción con furfural en presencia de un cataliza  
25 dor tal como cloruro cúprico. Otra alternativa es sustituir  
el furfural por furano e introducir a continuación el alde  
hído en la porción furilo mediante dimetilformamida y oxi-  
cloruro de fósforo.

Los miembros de esta serie de compuestos se combi-  
30 nan fácilmente en forma de composiciones farmacéuticas ta-



1 les como tabletas, suspensiones, elixires, cápsulas, solu-  
ciones y similares utilizando los coadyuvantes y vehícu-  
los comúnmente empleados en la técnica farmacéutica.

Los siguientes ejemplos se dan para que esta in-  
5 vención sea fácilmente asequible y comprendida por los ex-  
pertos en la técnica.

Ejemplo 1

1-5-(p-nitrofenil)-furfurilidenamino7-hidantoína (F-368)

Se disuelven 40,0 g (0,2 moles) de 5-(p-nitrofe-  
10 nil)-2-furaldehído en dimetil formamida. Se añaden 30,0 g  
(0,2 moles) de una solución acuosa de hidrocioruro de 1-  
aminohidantoína. La solución se enfría y se diluye con -  
agua. Se recoge el producto crudo y se recristaliza en so-  
lución acuosa de dimetilformamida dando 10,0 g (16%), p.f  
15 279-280°C.

Anál. Calculado para  $C_{14}H_{10}N_4O_5$ : C, 53,50; H, 3,21; N, 17,83.

Encontrado: C, 53,28; H, 3,16; N, 17,89.

Ejemplo 2

1-5-(p-aminofenil)-furfurilidenamino-hidantoína7 (F-405)

20 Se suspenden 15,7 g (0,05 moles) del compuesto -  
del Ejemplo 1 en 250 ml de etanol. Sobre esta suspensión  
se añaden 1,5 g de Pd/C al 5% suspendidos en agua. La va-  
sija se coloca en un hidrogenador Parr y se sacude bajo -  
una presión de 40 libras (2,8 kg) de hidrógeno durante 1  
25 hora aproximadamente o hasta que no se absorbe más hidró-  
geno. La temperatura asciende a 34°C. La mezcla de reac-  
ción se filtra y se concentra el filtrado. El residuo se  
recristaliza en dimetilformamida y agua dando 7,5 g (52%)  
p.f. 269-270°C.

30 Anál. Calculado para  $C_{14}H_{12}N_4O_3$ : C, 59,15; H, 4,25; N, 19,71.



1           Encontrado: C, 59,15; H, 4,09; N, 20,00

Ejemplo 3

1- $\sqrt{5}$ -(m-nitrofenil)-furfurilidenamino $\sqrt{7}$ -hidantoina (F-406)

5           Se calientan durante 15 minutos 138 g (1,0 moles)  
de m-nitroanilina con 150 ml de HCl concentrado y 200 ml -  
de agua. Casi todo el producto se disuelve antes de añadir  
otros 300 ml de HCl concentrado. La suspensión amarilla se  
enfria a 0°C y después se trata con una solución de nitri-  
to sódico (70 g, 1,0 moles en 350ml de agua) a una veloci-  
10          dad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 0°C.  
Después de la adición, la solución se agita durante 15 mi-  
nutos. Se añade una solución en acetona de furfural recién  
destilada (96 g, 1,0 moles), seguida de una solución de Cu  
Cl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (20 g en 30 ml de agua). La solución se deja calen  
15          tar hasta 15°C y se mantiene a esa temperatura hasta que -  
cesa el desprendimiento de nitrógeno (4-6 horas). A conti-  
nuación se filtra el sólido de color naranja y se lava con  
solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Después se disuelve el sólido en 2,5  
litros de dimetilformamida y a continuación se añade lenta  
20          mente sobre 15l g (1,0 moles) de hidrocioruro de l-aminohi  
dantoina en 1 litro de agua. La adición se realiza a lo -  
largo de un período de 3½ horas. Se filtra el sólido y se seca  
al aire durante la noche. El producto crudo (165 g) se sus  
pende en 300 ml de acetona y se filtra. El sólido se lava  
25          con acetona. El rendimiento es de 88 g (33%), p.f. 246-7°  
C.

Anál. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 53,50; H, 3,21; N, 17,83.

Encontrado: C, 53,62; H, 3,32; N, 18,25.

Ejemplo 4

30          1- $\sqrt{5}$ -(p-clorofenil)-furfurilidenamino $\sqrt{7}$ -hidantoina (F-410)



1 Una solución de 127,6 g (1,0 moles) de p-cloroani-  
lina, 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de  
agua se agita y se calienta durante 10 minutos; a continua-  
ción se añaden 300 ml más de ácido y se enfría (5°C -0°C).  
5 La pasta clara se trata con 70 g de nitrito sódico en 350  
ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C y  
después se agita durante 15 minutos. Se añade una solución  
de 96 g de furfural en acetona seguida de 20 g de cloruro  
cúprico en 30 ml de agua. La temperatura se deja subir has-  
10 ta 15°C y se mantiene constante durante 5-6 horas. Se fil-  
tran los sólidos y se lavan a fondo con solución de carbo-  
nato sódico. El 5-p-clorofenil-2-furfural así producido se  
disuelve en 1000 ml de dimetilformamida y se añade lenta-  
mente sobre una solución de 151 g (1,0 moles) de hidroclo-  
15 ruro de l-aminohidantoína en 2000 ml de agua. El sólido se  
filtra y se seca al aire dando 140 g (44% en total, calcu-  
lado para p-cloroanilina), p.f. 275-7°C.

Anal. Calculado para  $C_{14}H_{10}ClN_3O_3$ : C, 55,37; H, 3,32; N,  
13,84.

20 Encontrado: C, 55,34; H, 3,20; N, 13,61

Ejemplo 5

1-5-(o-nitrofenil)-furfurilidenamino7-hidantoína (F-411)

Se calienta ligeramente durante 15 minutos una pas-  
ta clara formada por 138 g (1,0 moles) de o-nitroanilina,  
200 ml de agua y 150 ml de ácido clorhídrico concentrado.-  
25 Se añaden 300 ml más de ácido clorhídrico concentrado y -  
después la mezcla se enfría por debajo de 0°C. Sobre esta  
mezcla se añaden 70 g de nitrito sódico en 300 ml de agua  
y se agita a fondo durante 20 minutos. A continuación se -  
30 añaden 96 g de furfural en acetona seguido de 20 g de clo-



1 ruro cúprico en 30 ml de agua. Se deja que la temperatura  
ascienda a 15°C y se mantiene constante durante 6,5 horas.  
Se filtran los sólidos y se lavan a fondo con solución de  
5 carbonato sódico. Se disuelve el aldehído en 1000 ml de di-  
metilformamida y se añade lentamente sobre una solución de  
151 g (1,0 moles) de hidrocloreuro de 1-aminohidantoína en  
2000 ml de agua dando 10 g (32%). Este producto puede puri-  
ficarse lavando con acetona, p.f. 224-6°C.

Anál. Calculado para  $C_{14}H_{10}N_4O_5$ : C, 53,51; H, 3,21; N, 17,85  
10 Encontrado: C, 53,30; H, 3,11; N, 17,69.

Ejemplo 6

1- $\sqrt{5}$ -(2,4-diclorofenil)-furfurilidenamino $\sqrt{7}$ -hidantoína (F-413)

Se calientan 162 g (1,0 moles) de 3,4-dicloroanili-  
na con 450 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de  
15 agua, durante 2 horas. La suspensión se enfría a -10°C an-  
tes de añadir una solución de nitrito sódico (70 g, 1,0 mo-  
les). Se forma una solución que se agita durante 30 minutos  
a 0°C. Sobre la solución fría se añaden 96 g (1,0 moles) -  
de furfural en 100 ml de acetona seguido de 20 g de cloru-  
20 ro cúprico dihidrato en 30 ml de agua. Se deja calentar la  
solución a 20°C y después se agita durante 5-6 horas más.  
Se filtra el sólido, se seca parcialmente y después se di-  
suelve en 2 litros de dimetilformamida. La solución en di-  
metilformamida se añade sobre 151 g (1,0 moles) de hidro--  
25 cloruro de 1-aminohidantoína en 1 litro de agua a lo largo  
de un período de 2 horas. Se calienta la suspensión a 37-  
40°C y se agita durante 3 horas. Se vierte la suspensión -  
sobre 3 litros de agua y el sólido se filtra. El residuo -  
se lava con acetona dando 210 g (62%, p.f. 274-6°C).

30 Anál. Calculado para  $C_{14}H_9Cl_2N_3O_3$ : C, 49,72; H, 2,68; N, 20,97





1

Ejemplo 8

1-5-(2-metil-4-nitrofenil)-furfurilidenamino7-hidantoína  
(F-416)

5

10

15

20

Se calienta ligeramente durante 15 minutos una suspensión de 76 g (0,5 moles) de 2-metil-4-nitroanilina, 75 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua, disolviéndose el sólido parcialmente. Entonces se añaden 150 ml de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión se enfría por debajo de 0°C y después se trata con una solución de 35 g de nitrito sódico en 175 ml de agua, a una velocidad tal que la temperatura no pase de 5°C. El producto se agita durante 15-20 minutos a esta temperatura y después se añaden 48 g (0,5 moles) de furfural en acetona, seguido de 10 g de cloruro cúprico en 15 ml de agua. La solución se continúa agitando a 15-20°C durante 6 horas, se filtra a continuación y se lava a fondo con solución de carbonato sódico. Se disuelve el aldehído en 750 ml de dimetilformamida y se agrega después lentamente sobre una solución de 76 g (0,5 moles) de hidrocloreuro de 1-aminohidantoína en 1000 ml de agua dando 76 g (45 %). Este producto puede recristalizarse en dimetilformamida, p.f. 256-9°C.

Anál. Calculado para  $C_{15}H_{12}N_4O_5$ : C, 54,88; H, 3,69; N, 17,07.

Encontrado: C, 54,93; H, 3,44; N, 16,63.

Ejemplo 9

25

1-5-(p-acetilfenil)-furfurilidenamino7-hidantoína (F-417)

30

Se tratan 100 g (0,75 moles) de p-aminoacetofenona con 322 ml de HCl concentrado y 150 ml de agua. Esta suspensión se agita durante 30 minutos antes de enfriar a -5°C. Sobre la solución fría se añade una solución de 52 g (0,75 moles) de  $NaNO_2$  en 200 ml de agua. La solución se



27

1 agita durante 30 minutos a 0°C antes de añadir 71 g (0,75  
moles) de furfural y 15 g de cloruro cúprico dihidrato. La  
solución se deja calentar lentamente hasta 15°C y se man--  
tiene a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento  
5 de nitrógeno. El precipitado se filtra y se deja secar al  
aire durante toda la noche. Se obtienen 120 g. El aldehído  
(90 g, 0,46 moles) se disuelve en 1600 ml de dimetilforma-  
mida y se enfría a 15°C. Sobre esta solución se añaden 60  
g (0,4 moles) de hidrocioruro de 1-aminohidantoína en 900  
10 ml de agua, a lo largo de un período de 1 hora, manteniend--  
do la temperatura por debajo de 20°C. Una vez completada -  
la adición, la mezcla se agita durante 1½ horas. Se vierte  
la suspensión sobre 2 litros de agua y se filtra el precipi-  
tado. El residuo se lava con acetona y se recristaliza en  
15 dimetilformamida y agua dando 95 g (76 % con respecto al -  
aldehído), p.f. 269-70°C.

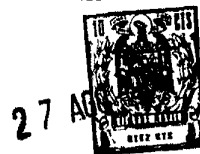
Anál. Calculado para  $C_{16}H_{13}N_3O_4$ : C, 61,73; H, 4,21; N, 13,50.  
Encontrado: C, 61,58; H, 4,47; N, 13,24.

Ejemplo 10

20 1-5-(p-nitrofenil)-furfurilidenamino7-2-imidazolidinona  
(F-418)

Se vierte una solución templada de 54 g (0,25 mo--  
les) de 5-p-nitrofenil-2-furfural en 250 ml de dimetilfor-  
mamida sobre una solución de 1-amino-2-imidazolidinona -  
25 (0,25 moles) en agua. La suspensión se calienta a 100°C du-  
rante 20 minutos y después se enfría. El sólido de color -  
rojo carmesí obtenido se filtra y se lava con etanol y -  
agua. Este producto puede recristalizarse en dimetilforma-  
mida, p. f. 283-4°C.

30 Anál. Calculado para  $C_{14}H_{12}N_4O_4$ : C, 56,00; H, 4,03; N, 18,66.



1                   Encontrado: C, 55,73; H, 4,23; N, 18,39.

Ejemplo 11

1- $\sqrt{5}$ -(p-bromofenil)-furfurilidenamino $\gamma$ -hidantoína (F-419)

5                   Una mezcla de 86 g (0,5 moles) de p-bromoanilina,  
100 ml de agua y 75 ml de ácido clorhídrico se calienta du  
rante 15-20 minutos. A continuación se añaden 150 ml más  
de ácido clorhídrico. La suspensión se enfría por debajo  
de 5°C para añadir una solución de 35 g de nitrito sódico  
en 150 ml de agua. La mezcla se agita a 5°C durante 20 mi  
10                   nutos y después se añade una solución de 48 g de furalde  
hído en acetona y otra solución de 10 g de cloruro cúpri  
co en 20 ml de agua. La solución se agita durante 4 horas  
a una temperatura comprendida entre 15 y 20°C. Se decanta  
el líquido y el sólido se lava dos veces con agua. A con  
15                   tinuación se disuelve el aldehído en dimetilformamida y -  
se vierte sobre una solución de 76 g de hidrocloreuro de l-  
aminohidantoína en 1000 ml de agua dando un producto que  
se recristaliza en dimetilformamida, p.f. 284-5°C.

Anál. Calculado para  $C_{14}H_{10}BrN_3O_3$ : C, 48,30; H, 2,90; N, 12,07.

20                   Encontrado: C, 48,28; H, 2,85; N, 12,15.

Ejemplo 12

3-butyl-1- $\sqrt{5}$ -(p-nitrofenil)-furfurilidenamino $\gamma$ -hidantoína

(F-420)

25                   Sobre una solución de 78,5 g (0,25 moles) del com  
puesto del Ejemplo 1 en 1000 ml de dimetilformamida se añ  
den, en pequeñas porciones, 11 g de hidruro sódico al 55%  
en aceite mineral. Después de la adición la mezcla se agi  
ta durante 40-45 minutos en cuyo momento precipita la sal  
sódica. Sobre la suspensión se añaden 34,3 g (0,25 moles)  
30                   de bromuro de n-butilo. Se eleva la temperatura a 120°C y



1 se mantiene durante 18 horas, en presencia de un exceso de  
bromuro de butilo. Se separa el exceso de bromuro de buti-  
lo, se enfría el producto y después se agrega sobre 4000  
5 ml de agua fría. El sólido amarillo se filtra y se lava a  
fondo con agua. Se obtienen 92 g de producto crudo que re-  
cristalizado en etanol tiene un p.f. de 201,5-202°C.

Anal. Calculado para  $C_{18}H_{18}N_4O_5$ : C, 58,37; H, 4,90; N, 15,13.

Encontrado: C, 58,41; H, 4,82; N, 15,06

Ejemplo 13

10 1-5-(p-carboxifenil)-furfurilidenamino7-hidantoína (F-422)

Se calienta ligeramente, durante 15 minutos aproxi-  
madamente, una pasta clara formada por 69 g (0,5 moles) -  
de ácido p-aminobenzoico, 75 ml de ácido clorhídrico y 100  
ml de agua y después se añaden 150 ml más de ácido clorhí-  
15 drico. La suspensión se enfría por debajo de 5°C para aña-  
dir 35 g de nitrito sódico en 175 ml de agua y después se  
deja reaccionar durante 15-20 minutos a 0°C. A continua- -  
ción la solución se trata con 48 g de furfural en acetona,  
seguido de 10 g de cloruro cúprico en 20 ml de agua. Se de-  
20 ja que la temperatura de reacción se eleve a 15°C y se man-  
tiene constante durante 6 horas. El aldehído se filtra, se  
lava con agua y se seca al aire. Sobre una solución de 76 g  
(0,5 moles) de 1-aminohidantoína y 1000 ml de agua se aña-  
de el aldehído disuelto en 1500 ml de dimetilformamida. La  
25 suspensión resultante se vierte sobre 4000 ml de agua y se  
filtra. Este producto puede ser recristalizado en dimetil-  
formamida y lavado con acetona dando un rendimiento del  
31%.

Anal. Calculado para  $C_{15}H_{11}N_3O_5$ : C, 57,51; H, 3,54; N, 13,41.

30 Encontrado: C, 57,71; H, 3,75; N, 13,25.



1

Ejemplo 14

1-5-(m-trifluormetilfenil)-furfurilidenamino7-hidantoína  
(F-423)

5

10

15

20

Se tratan con 150 ml de ácido clorhídrico concentrado, 161 g (1,0 moles) de m-trifluormetilánilina en 200 ml de agua para producir una suspensión blanca. Sobre la pasta clara agitada se añaden 300 ml más de HCl concentrado y 200 ml de agua. La suspensión blanca se enfría a -10 °C antes de añadir gota a gota, a lo largo de un periodo de media hora, una solución de 70 g de NaNO<sub>2</sub> en 200 ml de agua. La temperatura se mantiene entre -5 y 0°C. Una vez completada la adición, se añaden 96 g de furfural (1,0 moles) en 100 ml de acetona, seguido de 20 g de CuCl<sub>2</sub> en 100 ml de agua. La mezcla se calienta lentamente a 20°C a lo largo de un periodo de 2 horas y después se agita durante 5 horas más. La capa inferior se separa y se lava con agua. El residuo oleoso de color oscuro se disuelve en 1 litro de dimetilformamida y después se añade lentamente sobre 151 g (1,0 moles) de hidrocloreuro de 1-aminohidantoína. La suspensión amarilla se diluye con dos litros de agua y se filtra dando 82 g (40%), p.f. 205-207°C.

Anál. Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: C, 53,42; H, 2,99; N, 12,45.

Encontrado: C, 53,32; H, 3,31; N, 12,43.

Ejemplo 15

25

1-5-(2-cloro-5-trifluormetilfenil)-furfurilidenamino7-hidantoína (F-424)

30

Una pasta clara formada por 97,8 g (0,5 moles) de 2-cloro-5-trifluormetilánilina, 75 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de agua se calienta hasta que la suspensión se disuelva y después se añaden 150 ml más de



1 ácido clorhídrico concentrado. Se enfría la suspensión por  
debajo de 0°C y a continuación se añaden 35 g de nitrito -  
sódico en 175 ml de agua a una velocidad tal que la tempe-  
ratura se mantenga por debajo de 5°C. Después de agitar du-  
5 rante 20-30 minutos se añade una solución de 48 g de furfu-  
ral en acetona y 10 g de cloruro cúprico en 15 ml de agua.  
El producto se agita a 15-20°C durante 2 horas y después -  
se deja en un baño de hielo a 5-10°C durante toda la noche.  
El aceite oscuro se lava a fondo con agua (decantando) y -  
10 después se disuelve en dimetilformamida. A continuación el  
aldehído se vierte sobre una solución de 76 g de hidroclo-  
ruro de 1-aminohidantoína en 1000 ml de agua dando 181 g -  
de producto que puede recristalizarse en acetonitrilo, p.f  
244-6°C.

15 Anál. Calculado para  $C_{15}H_{19}ClF_3N_3O$ : C, 48,47; H, 2,44; N, 11,30.  
Encontrado: C, 48,56; H, 2,72; N, 11,07.

Ejemplo 16

1-5-(2-furil)-furfurilidenamino7-hidantoína (F-425)

20 Sobre una solución de 60 g (0,4 moles) de hidroclo-  
ruro de 1-aminohidantoína en 1200 ml de agua se vierte len-  
tamente una solución de 65 g (0,4 moles) de 5-(2-furil)-2-  
furaldehído en 200 ml de dimetilformamida. Se forma inme-  
diatamente un sólido blanco que se filtra y se lava con -  
agua dando 60 g. El material puede purificarse en dimetil-  
25 formamida y etanol, p.f. 241-3°C.

Anál. Calculado para  $C_{12}H_9N_3O_4$ : C, 55,60; H, 3,50; N, 16,21.  
Encontrado: C, 55,59; H, 3,58; N, 16,10.

Ejemplo 17

1-5-(p-nitrofenil)-furfurilidenamino7-3,2-(4-piridil)-  
30 etilhidantoína (F-429)



1                    Se calienta a reflujo durante 27 horas una suspen-  
sión de 31,4 g (0,1 moles) del compuesto del Ejemplo 1, 170  
ml de piridina y 10,5 g (0,1 moles) de 4-vinilpiridina. La  
mezcla se disuelve al cabo de 3 ó 4 horas de reflujo. La -  
5                    solución resultante se enfría y entonces se vierte sobre -  
agua y se filtra. La torta del filtro se lava a fondo con  
agua dando 40 g (rendimiento 98%) de un producto que pue-  
de recristalizarse en dimetilformamida y etanol, p.f. 227-  
30°C.

10                    Anal. Calculado para  $C_{21}H_{17}N_5O_5$ : C, 60,14; H, 4,09; N, 16,70  
Encontrado: C, 59,70, H, 4,01; N, 16,45.

Ejemplo 18

1-5-(p-cianofenil)-furfurilidenamino7-hidantoina (F-433)

15                    Se calienta hasta que se disuelve una suspensión -  
de 50 g (0,5 moles) de p-aminobenzonitrilo, 100 ml de agua  
y 75 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añaden 150 ml  
más de ácido clorhídrico concentrado y la suspensión se en-  
fría por debajo de 0°C. Sobre esta suspensión se añaden 35  
g de nitrito sódico en 200 ml de agua. El material se agi-  
20                    ta a 5°C durante 30 minutos y después se añaden unas solu-  
ciones de 48 g de furaldehído en acetona y 10 g de cloruro  
cúprico en 20 ml de agua. La temperatura se deja subir has-  
ta 15-20°C y la solución se agita durante 4 horas. Se fil-  
tran los sólidos y se lavan con agua. El 5-(p-cianofenil)-  
25                    2-furaldehído se purifica en etanol. El aldehído se disuel-  
ve en 800 ml de dimetilformamida y se vierte lentamente so-  
bre una solución de 91 g (0,6 moles) de hidrocioruro de 1-  
aminohidantoina en 1000 ml de agua. Se filtra el sólido -  
amarillo (96 g, 65%) y se lava a fondo con agua. El produc-  
30                    to se purifica lavando con acetona y después se recristali



27

1       za en dimetilformamida, etanol y agua, p.f. 281-5°C, con  
descomposición.

Anál. Calculado para  $C_{15}H_{10}N_4O_3$ : C, 61,22; H, 3,42; N, 19,04  
Encontrado: C, 61,15; H, 3,68; N, 18,66.

5

Ejemplo 19

3-(2-hidroxietil)-1- $\beta$ -(p-nitrofenil)-furfurilidenamino- $\gamma$ -  
hidantoina (F-438)

10       Sobre 62,8 g (0,2 moles) del compuesto del Ejemplo  
1 y 1000 ml de dimetilformamida se añaden, en pequeñas por  
ciones, 9,6 g de hidruro sódico (al 50% en aceite mineral).  
Una vez que la sal sódica ha precipitado de la solución, -  
se añaden 50 g (0,4 moles) de 2-bromoetanol. Se eleva la -  
temperatura hasta 60°C y se mantiene constante durante 18  
horas. A continuación se vierte la solución en 4000 ml de  
15       agua helada. Se filtra el sólido y se seca al aire durante  
toda la noche y después se seca a 60°C durante 4 horas dan  
do 66 g (92%) de producto, que puede ser recristalizado en  
dimetilformamida (3 ml/g), p.f. 245,5-7°C.

20       Anál. Calculado para  $C_{16}H_{14}N_4O_6$ : C, 53,63; H, 3,94; N, 15,64.  
Encontrado: C, 53,65; H, 4,05; N, 15,61.

Ejemplo 20

1- $\beta$ -(5-fenil)-furfurilidenamino- $\gamma$ -hidantoina (F-439)

25       A. En un matraz provisto de un agitador mecánico,  
termómetro, embudo de adición, entrada de nitrógeno y tubo  
de desecación, se introducen 21,9 g (0,3 moles) de dimetil  
formamida. Sobre la amida se añaden con precaución 45,9 g  
(0,3 moles) de oxiclóruo de fósforo. El sólido resultante  
se deja en reposo durante 0,5 horas y después se calienta  
a 30°C. Se añaden, con agitación, 37 g (0,27 moles) de 2-  
30       fenilfurano. La reacción isotérmica se controla con un ba

27



1 ño de hielo (máximo 40°C). El producto se continúa agitan-  
 do durante 2 horas y después se calienta durante 1 hora -  
 con un baño de vapor. La mezcla de reacción se vierte so--  
 bre 500 ml de agua helada y se neutraliza con carbonato po  
 5 tásico. La solución se extrae con dos porciones de 1000 ml  
 de éter. Se separan por destilación los extractos etéreos  
 y el residuo se destila fraccionadamente para dar 31 g de  
 5-fenilfurfural (p.e. 122-30/0,25 mm.).

10 B. Sobre una solución de 45 g (0,3 moles) de hidro  
 cloruro de 1-aminohidantoína en 250 ml de agua se añade una  
 solución de 36 g (0,21 moles) de 5-fenilfurfural en 150 ml  
 de dimetilformamida. La suspensión se agita durante 2 ho--  
 ras y después se vierte sobre 2000 ml de agua fría dando 51  
 g (94%) de 1-(5-fenilfurfuriliden)-aminohidantoína, p.f.  
 15 258-60°C.

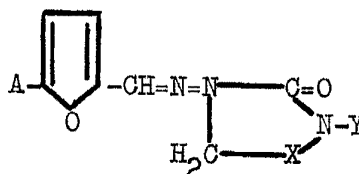
Anál. Calculado para  $C_{14}H_{11}N_3O_3$ : C, 62,87; H, 4,84; N, 18,33.  
 Encontrado: C, 62,87; H, 5,03; N, 18,53.

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

20 - REIVINDICACIONES -

1. Un método de preparación de 1-[(5-sustituído-  
 furfurilidenamino]-hidantoinas e imidazolidinonas de fórmu  
 la:

25



donde

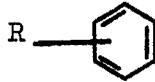
A es un miembro del grupo formado por furilo y

30

330.639



1



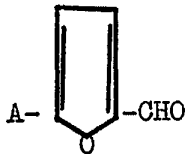
5

donde R es de uno a dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por nitro, ciano, amino, cloro, bromo, acetilo, metilo, carboxi, trifluormetilo e hidrógeno;

X es un miembro del grupo formado por carbonilo y metileno;

10

e Y es un miembro del grupo formado por hidroxietilo, hidrógeno, butilo y 4-piridiletilo, que consiste en hacer reaccionar un aldehído de fórmula

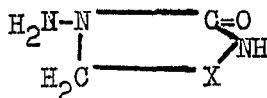


15

donde

A tiene el significado indicado anteriormente, con una hidrazina de fórmula:

20



donde

X es un miembro del grupo formado por carbonilo y metileno, para producir un compuesto en el cual Y es hidrógeno y después hacer reaccionar con un agente alquilante para produ-

25

cir un compuesto donde Y es hidroxietilo, butilo o 4-piridiletilo.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

30

"UN METODO DE PREPARACION DE 1-(5-SUSTITUIDO)-FURFURILIDENAMINO-7-HIDANTOINAS E IMIDAZOLIDINONAS".

27



1

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

5

Madrid, 27 de Agosto 1.966

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10

15

20

25

30