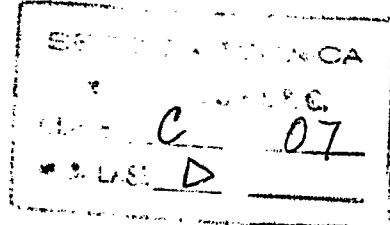




362888

Case G.261



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

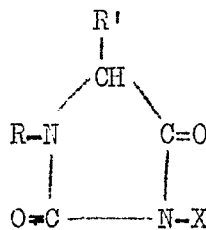
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE HIDANTOINA"
a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA,
residente en MILAN (Italia), Largo G. Donegani 1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de este invento se refiere a un procedimiento para preparar una nueva clase de derivados de hidantoina, útiles en terapéutica. Más particularmente, son objeto de este invento los nuevos compuestos de la fórmula estructural siguiente:

5.



(I)

10.



además por escasa toxicidad y por lo tanto tienen un índice terapéutico elevado.

La actividad de los productos de este invento se

ha determinado mediante pruebas "in vitro" e "in vivo"

5. en comparación con el conocido producto antibacteriano N-(5-nitro-2-furfuriliden)-l-aminohidantoina. Las pruebas de actividad antibacteriana "in vitro" se efectuaron en terreno nutritivo Difco con adición de diversas concentraciones de las substancias en examen.

10. Al cabo de 24 horas de incubación a 37°C, se determinó la dosis inhibidora mínima (DIM), expresada en gammas/cc, y los resultados obtenidos son los que figuran en la Tabla 1.



TABLA 1 - DIM (Gammas/cc)

Razas	1-metil- -3-(5'- nitro- furfu- rilen- diamino)- -hidan- toina	D,L-2,4- -diceto- -3-(5'- -nitro- -furfu- riliden- -amino- -imida zo-(1,5- -a)-pipe ridina	3-(5'-ni trofurfu riliden amino)- -hidan toina	1-isopro pil-3- (5'-nitro furfuri- lidenami no)-hidan toina	1-secu butil- -3-(5'- nitro furfu rilide namino)- -hidan toina	1-n.pro pil-3- -(5'-ni trofurfu rilidena mino)-hi dantoina	N-(5'-ni trofurfu riliden-1- amino)- -hidan toina
Staphy locco cus aureus 209P	2,5	5	2,5	20	0,6	1,25	2,5
Paci- llus subs- tilis	5	10	5	10	5	5	5
Esche richia coli	5	10	5	20	10	10	5
Abor- tive equin salmo nellā	1,25	1,25	2	2	2,5	1,25	1,25



Las pruebas de actividad antibacteriana "in vivo" se efectuaron sobre ratones infectados experimentalmente por via intraperitoneal con Staphylococcus aureus, Diplococcus pneumoniae, Escherichia coli y Shigella flexneri.

5. Los compuestos se administraron per os, a las dosis de 200, 100 y 50 mg/kg; en la Tabla 2 se exponen los resultados obtenidos, expresados como dosis terapéuticas DT 50 (en mg/kg) y tiempos medios de fenecimiento TL 50 (en días) después del tratamiento con 200 mg/kg.
10. En la Tabla 2 se exponen también los resultados de las dosis letales medias DL 50 (en mg/kg) que se obtuvieron en el ratón.

TABLA 2

Infecciones causadas por:	1-metil-3- (5-nitro- furfurilide- namino)-hi- dantoína		D, I-2, 4-dice- to-3-(5'-ni- trofurfurili- denamino)- -hidantoína		3-(5'-nitro- furfurili- denamino)- -hidantoína		1-isopropil- -3-(5'-nitro- furfurilide- mino)-hidan- toína		N-(5'-nitro- furfurilide- l-amino)-hi- dantoína		
	S. au- reus: coli neri	E. flex neri	S. au- reus: coli neri	E. flex neri	S. au- reus: coli neri	E. flex neri	S. au- reus: coli neri	E. flex neri	S. au- reus: coli neri	E. flex neri	
DT 50 (mg/kg)	>200	50	200	200	50	200	>200	200	>200	50	200
TL 50 (días) después del tra- tamiento con 200 mg/kg	5	7	4	7	4	7	7	7	5	8	8
DL 50 (mg/kg)	500	700	1000	2,500	350						

" 7 "



Handwritten text, possibly a signature or date, located on the right side of the page.



Se ha comprobado, además, que la dosis letal media, DL 50, para la 1-n.propil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina es de 5000 mg/kg. La actividad antiprotozoaria "in vitro" se ha investigado sobre la Trichomonas

5. foetus en un terreno nutritivo por adición de los productos en examen a la concentración de 100, 10 y 1 gamma/cc. Después de 3 días de incubación a 37°C, se determinó la DIM (en gammas/cc), o sea la concentración mínima inhibidora del crecimiento del Trichomonas foetus, y la DI 50 (en gammas/cc), o sea la concentración que inhibe en el 50% el crecimiento. En la Tabla 3 figuran los resultados obtenidos, comparados con los de la N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-amino-hidantoina.

TABLA 3

Compuestos	DIM, en gammas/cc.	DI, en gammas/cc.
15. 3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina	10	0,5
1-isopropil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina	1	0,1
1-secubutil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina	20	0,1
20. 1-n.propil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina	1	0,1
N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoina	2	0,2



Las pruebas de actividad antiprotozoaria "in vivo" se efectuaron sobre el ratón infectado experimentalmente con Trichomonas foetus. Los compuestos se administraron por vía subcutánea, a las dosis de 50, 25 y 12,5 mg/kg.

5. En la Tabla 4 figuran los resultados expresados como porcentaje de mortalidad, como tiempo letal medio TL 50 (en días) y como dosis terapéutica media DT 50 (en mg/kg),

TABLA 4

Grupos	Dosis, en mg/kg	Porcentaje de mortalidad		LT 50, en días	TD 50, en mg/kg
		al cabo de 10 días	al cabo de 15 días		
Controles	-	33	65	12,5	-
1-isopropil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina	50	0	0	>20	15
	25	0	8	>20	
	12,5	16	41	15	
N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoina	50	8	8	50	25
	25	8	25	27	
	12,5	33	50	16	

Las aplicaciones clínicas son preferentemente todas las infecciones del aparato genito-urinario y diversas infecciones: pielonefritis, cristopielitis, cistitis, uretritis, prostatitis, hidronefrosis, calculosis

20. infectada, e infecciones post-operatorias. Los productos



de este invento pueden administrarse por via oral o parenteral. Las composiciones terapéuticas constan de uno o más productos del invento con cierta cantidad de vehículo farmacéutico, sólido o líquido. Las composiciones pueden prepararse en forma de soluciones, jarabes, pastillas o píldoras y vehículos apropiados con el almidón, la lactosa, el talco y análogos. Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el invento sin limitar su alcance.

EJEMPLO 1

10. 3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina

Se disuelven 41,25 g de glicinato de etilo en 100 cc de cloroformo absoluto, se enfría la solución hasta -15°C y se le añade a gotas y con agitación una solución de 53,64 g de cloroformiato de p-nitrofenilo en 100 cc de cloroformo absoluto, procediendo de modo que la temperatura se mantenga a -5 °C.

Después de 2 horas a -5°C y una noche a la temperatura ambiente, se filtra la solución, se la diluye con cloroformo y se la lava en frio con ácido clorhídrico 0,5-n y luego con agua. Se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se cristaliza en éter el residuo sólido.

Se obtienen 43,62 g de p-nitrofeniloxycarbonilgli-



cinato de etilo, fundente a 94-96°C. La muestra analítica, recristalizada en éter, funde a 98-100°C.

- Se somete a reflujo por 3 horas una solución de 10,56 g del p-nitrofeniloxycarbonilglicinato de etilo y
5. 1,97 cc de hidrato de hidracina al 99-100% en 100 cc de etanol absoluto y luego se la deja reposar por una noche, a 0°C. Se filtra el precipitado y, lavándolo con etanol y luego con éter, se obtienen 1,99 g de 3-amino-hidantoina, fundente a 195-197°C.
10. Sobre un paño de aceite precalentado a 85°C, se agita en la oscuridad, por 30 minutos, una suspensión de 1,15 g de 3-aminohidantoina y 2,40 g de diacetato de 5-nitro-2-furaldehído en 140 cc de una solución acuosa que contiene 8% de ácido acético y 12% de ácido sulfúrico concentrado
15. (en volumen) y 14 cc de etanol.
- Después del enfriamiento, se filtra el precipitado y se le lava con etanol y luego con éter. Se obtienen 2,4 g de 3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 165-175°C (con descomposición), los cuales se suspenden en
20. 10 cc de dimetilformamida y se filtran para separar un residuo insoluble.
- Se diluye la solución con etanol y el precipitado así obtenido se suspende en 300 cc de ácido acético hirviente y se filtra en caliente para separar una parte no disuelta.
25. ta.



De la solución acética tibia se separa 1 g del producto, fundente a 220-221°C.

EJEMPLO 2

5. 1-Metil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina

Se disuelven 37,49 g de sarcosinato de etilo en 100 cc de cloroformo absoluto, se enfría hasta -15°C y, agitando, se instila una solución de 32,25 g de cloroformiato de p-nitrofenilo.

10. Procedimiento como en el Ejemplo 1, se obtienen por cristalización en éter/éter de petróleo 41,24 g de p-nitrofeniloxycarbonilsarcosinato de etilo, fundente a 58-59°C.

Se somete a reflujo por 8 horas una solución de 36,85 g de p-nitrofeniloxycarbonilsarcosinato de etilo en 300 cc de etanol absoluto y 6,40 cc de hidrato de hidracina al 99-100%, se evapora el disolvente bajo presión reducida, se lava el residuo oleoso tres veces por decantación con éter hirviente y luego se le cristaliza en etanol/éter.

20. Se obtienen 10,20 g de 1-metil-3-amino-hidantoina, fundente a 93-95°C. La muestra analítica, recristalizada en cloruro de metileno/éter de petróleo, funde a 94-96°C.

Sobre un baño de aceite precalentado a 85°C, se agita en la oscuridad, por 30 minutos, una suspensión de 1,29 g de la 1-metil-3-amino-hidantoina y 2,40 g de diacetato



de 5-nitro-2-furaldehído en 140 cc de una solución acuosa que contiene 8% de ácido acético y 12% de ácido sulfúrico concentrado (en volumen) y 14 cc de etanol.

- Después del enfriamiento, se filtra el precipitado y se le lava con etanol y luego con éter. Se obtienen
5. 1,48 g de 1-metil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 174°C.

Por cristalización en dimetilformamida/etanol, se obtiene la muestra analítica, fundente a 175°C.

10. EJEMPLO 3

DL-2,4-diceto-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-imidazo-(1,5-a)-piperidina

- Con agitación y a -5°C, se añaden 3,235 g de cloroformiato de p-nitrofenilo a una solución de 5,188 g de
15. DL-pipecolinato de etilo en 40 cc de cloroformo absoluto.

- Después de 40 minutos a la temperatura ambiente, se añaden, a -5°C, 3,235 g más de cloroformiato de p-nitrofenilo, seguidos por 4,58 cc de trietilamina. Se deja la solución en reposo por 4 horas a la temperatura
20. ambiente y luego se la lava con ácido clorhídrico 0,5-n y con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se cristaliza el residuo en etanol.



Se obtienen 10 g de p-nitrofeniloxycarbonil-D,L-pipecolinato de etilo, fundente a 80-82°C.

5. Se somete a reflujo por 6 horas una solución de 14,35 g del p-nitrofeniloxycarbonil-D,L-pipecolinato de etilo en 32 cc de etanol absoluto y 32 cc de hidrato de hidracina al 98%. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recoge el residuo con cloroformo.

10. Por filtración, se separa de un residuo insoluble de color rojo-anaranjado la solución clorofórmica y se evapora el disolvente.

El residuo oleoso resultante se disuelve en 60 cc de agua y se somete la solución a reflujo por 1/2 hora.

Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida y se cristaliza el residuo en éter/éter de petróleo.

15. Se obtienen 5,5 g de D,L-2,4-diceto-3-amino-imidazo-(1,5-a)-piperidina, fundente a 98-102°C.

20. Luego se agita en la oscuridad, a 85°C y por una hora, una suspensión de 1,40 g de la D,L-2,4-diceto-3-amino-imidazo-(1,5-a)-piperidina y 2,00 g de diacetato de 5-nitro-2-furaldehído en 140 cc de una solución acuosa que contiene 8% de ácido acético y 12% de ácido sulfúrico concentrado (en volumen). Después de enfriar, se filtra el precipitado, se le lava con agua y se le recristaliza en metanol/agua (1:1).

25. Se obtienen 2 g de D,L-diceto-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-imidazo-(1,5-a)-piperidina, fundente a 169-170°C.



EJEMPLO 4

1-isopropil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina

A una solución de 7,25 g de N-isopropilglicinato de etilo en 45 cc de cloroformo absoluto se añaden en dos
5. partidas, como en el Ejemplo 3, 10,06 g de cloroformiato de p-nitrofenilo y 6,94 cc de trietilamina.

Actuando como en el Ejemplo anterior, se obtienen 15 g de p-nitrofeniloxycarbonil-N-isopropilglicinato de etilo.

10. Se somete a reflujo por 6 horas una solución de 3,10 g de p-nitrofeniloxycarbonil-N-isopropilglicinato de etilo en 7,5 cc de etanol absoluto y 7,5 cc de hidrato de hidracina al 98%.

Procediendo como en el Ejemplo 3, se obtienen
15. 1,1 g de 1-isopropil-3-aminohidantoina, en forma oleosa.

Se agita en la oscuridad y a 85°C, por una hora, una suspensión de 1,10 g de la 1-isopropil-3-amino-hidantoina y 2,43 g de diacetato de 5-nitro-2-furaldehído en 80 cc de una solución acuosa que contiene 8% de ácido acético y
20. 12% de ácido sulfúrico concentrado (en volumen) y 8 cc de etanol.

Procediendo como en el Ejemplo 3, se obtienen, por recristalización en metanol/agua (1:1), 1,6 g de
25. 1-isopropil-3-(5'-nitro-furfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 180-182°C.



EJEMPLO 5

Procediendo como en el Ejemplo 4, se prepararon los productos siguientes:

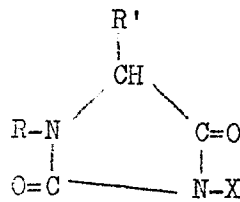
5. l-n.propil-3-(5'-nitro-furfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 184-186°C,
- l-secubutil-3-(5'-nitro-furfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 156-158°C,
- l-isobutil-3-(5'-nitro-furfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 165-166°C,
10. l-tercibutil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 194-195°C.
- l-n.butil-3-(5'-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina, fundente a 134-135°C.



N O T A

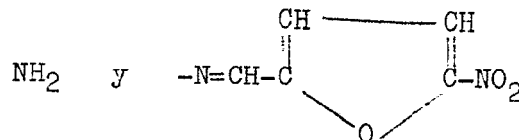
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 12029 A/68 del 26.1.68.

5. 1. Un procedimiento para preparar derivados de hidantoina de la fórmula estructural:

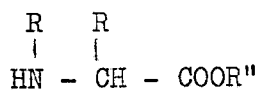


en la que R se toma del grupo constituido por hidrógeno y alquilo inferior; R' es hidrógeno; R y R' pueden formar un anillo cíclico de 5 o 6 átomos; y X se toma del grupo constituido por

- 15.



caracterizado por hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula



en la que R y R' tienen el mismo significado que antes, mientras que R'' es un radical alquílico,

5. con cloroformiato de p-nitrofenilo, en un disolvente orgánico inerte y a temperatura de -20°C a +30°C, y hacerse reaccionar el producto así obtenido, en caliente, con hidrato de hidracina, para obtener el respectivo derivado de 3-amino-
10. -hidantoina, el cual puede aislarse como tal o hacerse reaccionar con 5-nitro-2-furaldehído para obtener el respectivo derivado de 3-(5-nitrofurfurilidenamino)-hidantoina.

2. Un procedimiento para preparar derivados de hidantoina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 ENE. 1969

P. P. JAIME ISERN

ENCARGADO JOSÉ RODRIGUEZ