

257459

ms



PATENTE DE INVENCION

a favor de

D. José Antonio BOFILL AUGÉ y D. José M^{re} ESPINOS TAYA -
de nacionalidad española - domiciliados en Calle Balmes
N^o 294 y Calle Porvenir N^o 49 - BARCELONA.

por:

"Procedimiento para la preparación de derivados oxazolidónicos".

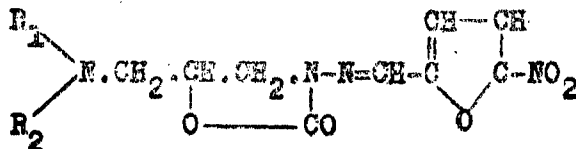
-----: oOo :-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Esta patente se refiere a un procedimiento
ideado para preparar una serie de derivados oxazolidó-
nicos que tienen como fórmula general



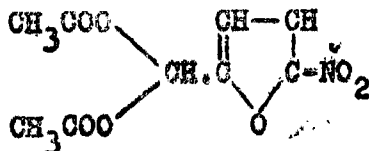
257459



5 en la que R₁ y R₂ representan hidrógenos o radicales alqui-
 licos o arílicos simples, hidroxilados o halogenados igua-
 les, distintos o unidos entre sí formando con el nitroge-
 no un radical heterocíclico simplemente nitrogenado o
 además oxigenado o sulfurado (significado que mantendrán
 10 en el transcurso de toda la memoria). Esta serie de com-
 puestos tiene importancia por comprender algunos productos
 dotados de notables cualidades terapéuticas.

Este procedimiento consiste esencialmente en
 hacer reaccionar el gem-diacetato de 5-nitrofurfural

15



20

con la azometina del benzaldehído y aminooxazolidona subs-
 tituida de fórmula general



25

en un medio ácido diluido y generalmente a la temperatura
 de ebullición del agua.

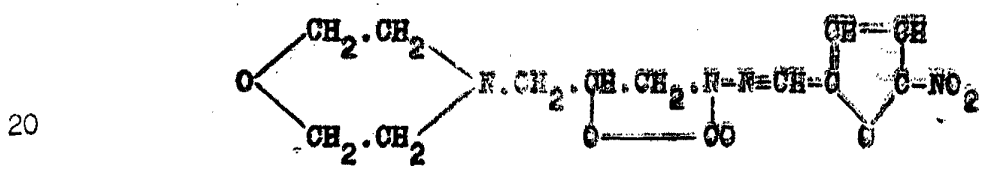
Y esta azometina se obtiene a su vez, preparando
 en primer lugar la hidrazona substituida de fórmula gene-
 ral

257459



zina substituida y el benzaldehido, obteniéndose la corres-
 pondiente hidrazona substituida, que reacciona luego con clo-
 roformiato de etilo dando el éster correspondiente, el cual
 se alcaliniza con hidroxido sódico y por hidrolisis da la
 5 azometina del benzaldehido y aminooxazolidona substituida.
 Este último producto reacciona finalmente con el gem-diace-
 tato de 5-nitrofurfural, resultando de esta reacción el
 derivado oxazolidónico buscado.

Para facilitar la comprensión de este proce-
 dimiento y sin que ello pueda considerarse limitación de
 la patente, se describe a continuación el proceso de la
 preparación de uno de los miembros de la serie cuya fórmu-
 la general se indica al principio, concretamente el que re-
 sulta de substituir R₁ y R₂ por la cadena que, junto con el
 15 nitrógeno, constituye el radical morfólinico, dando lugar
 al producto: 5-morfolinometil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-
 2-oxazolidona cuya fórmula completa es



y cuyas extraordinarias cualidades terapéuticas son muy
 apreciadas.

EJEMPLO

25 a) Preparación de la 5-morfolinometil -3-
 bencilidenamino-2-oxazolidona.

Se disuelven 24 gr. de l-hidrazino-3-morfoli-
 nil-propanol-2, obtenido por el método ordinario, en 125 cc.
 de agua y 14 gr. de benzaldehido en 50 cc. de alcohol de
 30 96%, se mezclan ambas soluciones, con ácido acético se ajus

257459



ta el pH de la mezcla a 7, y se calienta con agitación unos minutos a 60-65°. Se enfría a 20°, se añaden 40 gr. de acetato sódico, y luego, manteniendo la temperatura a 20-25° y en el transcurso de una hora, se añaden 20 gr. de cloroformiato de etilo recientemente destilado, se continúa la agitación a aquella temperatura durante otros 30 minutos, se añade una solución de 7'5 gr. de hidróxido sódico en 50 cc. de agua, y se agita durante una hora a temperatura ambiente, se enfría, decanta y lava con agua el sólido pastoso formado, Finalmente se cristaliza en alcohol de 96°, con lo que se obtiene un polvo, blanco cristalino que pesa 17 gr. y funde a 166-167° (Aparato Koffler).

b) Preparación de la 5-morfolinometil-3-(5-nitrofurfuriliden-amino)-2-oxazolidona.

En un balón sumergido en un baño de aceite mantenido a unos 150° se somete a arrastre por vapor de una mezcla formada por 17 gr. de 5-morfolinometil-3-bencilidena amino-2-oxazolidona, obtenida en la fase a) del presente ejemplo, 15 gr. de gem-diacetato de 5-nitrofurfural, 160 cc. de agua y 6 cc. de ácido sulfúrico concentrado. En el transcurso de hora y media se hacen pasar a través de aquella mezcla unos 1.400 gr. de vapor de agua, luego se añaden al residuo 50 cc. de alcohol isopropílico y se refluxe durante unos 30 minutos. Se deja enfriar, se filtra con carbón, y con amoniaco diluido se neutraliza el filtrado hasta pH=6. Con ello precipita la 5-morfolinometil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidona como un polvo amarillo cristalino que, filtrado y lavado con agua y alcohol y secado, pesa unos 19 gr. y funde a 206 ° (Aparato Koffler).



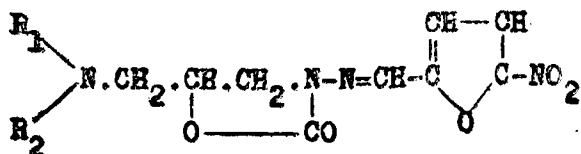
207489

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la preparaci3n de derivados oxazolid3nicos de f3rmula general

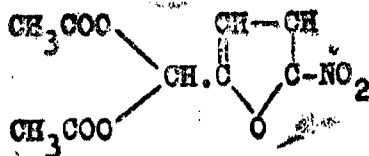
5



10

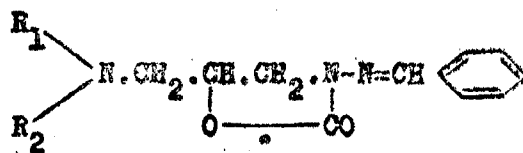
en la que R₁ y R₂ representan hidr3genos, radicales alqu3licos o ar3licos simples, hidroxilados o halogenados iguales, distintos o unidos entre s3 formando con el nitr3geno un radical heteroc3clico simplemente nitrogenado o adem3s oxigenado o sulfurado, caracterizado dicho procedimiento por hacer reaccionar en un medio hidrol3tico el gem-diacetato de 5-nitrofurfural

15



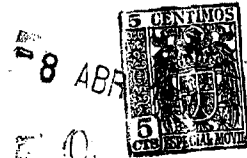
20

con la azometina del benzaldehido y la amino-oxazolidona substituida de f3rmula general

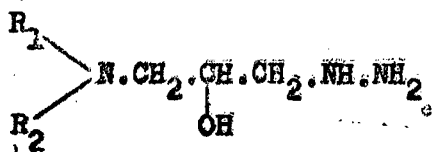


25

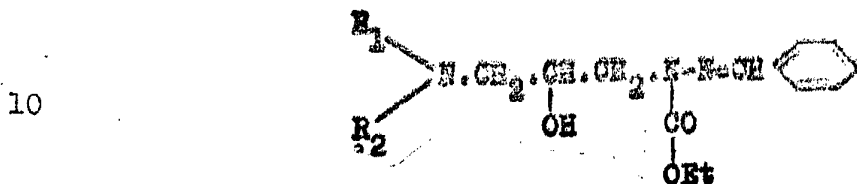
en la que R₁ y R₂ tienen los significados anteriormente indicados, obtenida a su vez por condensaci3n del benzaldehido y la hidrazina substituida representada por la f3rmula



257459

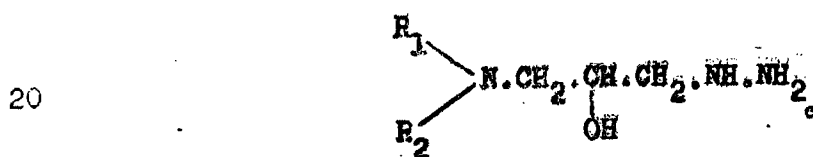


5 por reacción inmediata en medio adecuado de la hidrazona substituida resultante con cloroformiato de etilo para dar un compuesto de fórmula general



10 y por hidrolisis final en medio alcalino del producto obtenido con formación del anillo oxazolidónico.

15 2.- Procedimiento para la preparación de derivados oxazolidónicos según la reivindicación anterior, caracterizado por hacer reaccionar el benzaldehido con la hidrazina substituida representada por la fórmula

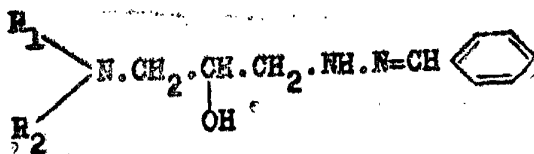


20 en un medio acuoso alcoholico, a pH comprendido entre 6 y 8 y a una temperatura comprendida entre 30° y 70°.

25 3.- Procedimiento para la preparación de derivados oxazolidónicos según la reivindicación 1ª caracterizado por hacer reaccionar la hidrazona del benzaldehido e hidrazina substituida representada por la fórmula



257459



5 con el cloroformiato de etilo, en frio o en caliente, y con
o sin catalizadores, disolventes o diluyentes, tanto orgáni
cos como inorgánicos, en medio tamponado por acetatos o
fosfatos, y formar el anillo oxazolidónico por hidrolisis
mediante alcali del producto obtenido, en el mismo medio
10 y en frio o en caliente.

4.- Procedimiento para la preparación de deri-
vados oxazolidónicos según la reivindicación 1ª, caracteri
zado por hacer reaccionar la azometina del benzaldehido y
aminooxazolidona substituida, preparada según la reivindi-
15 cación anterior, con el gem-diacetato del 5-nitrofurfural
en medio ácido, a ebullición simple del agua o arrastre por
vapor y en presencia o ausencia de catalizadores, disolven-
tes y diluyentes orgánicos o inorgánicos.

5.- Procedimiento para la preparación de deriva-
20 dos oxazolidónicos.

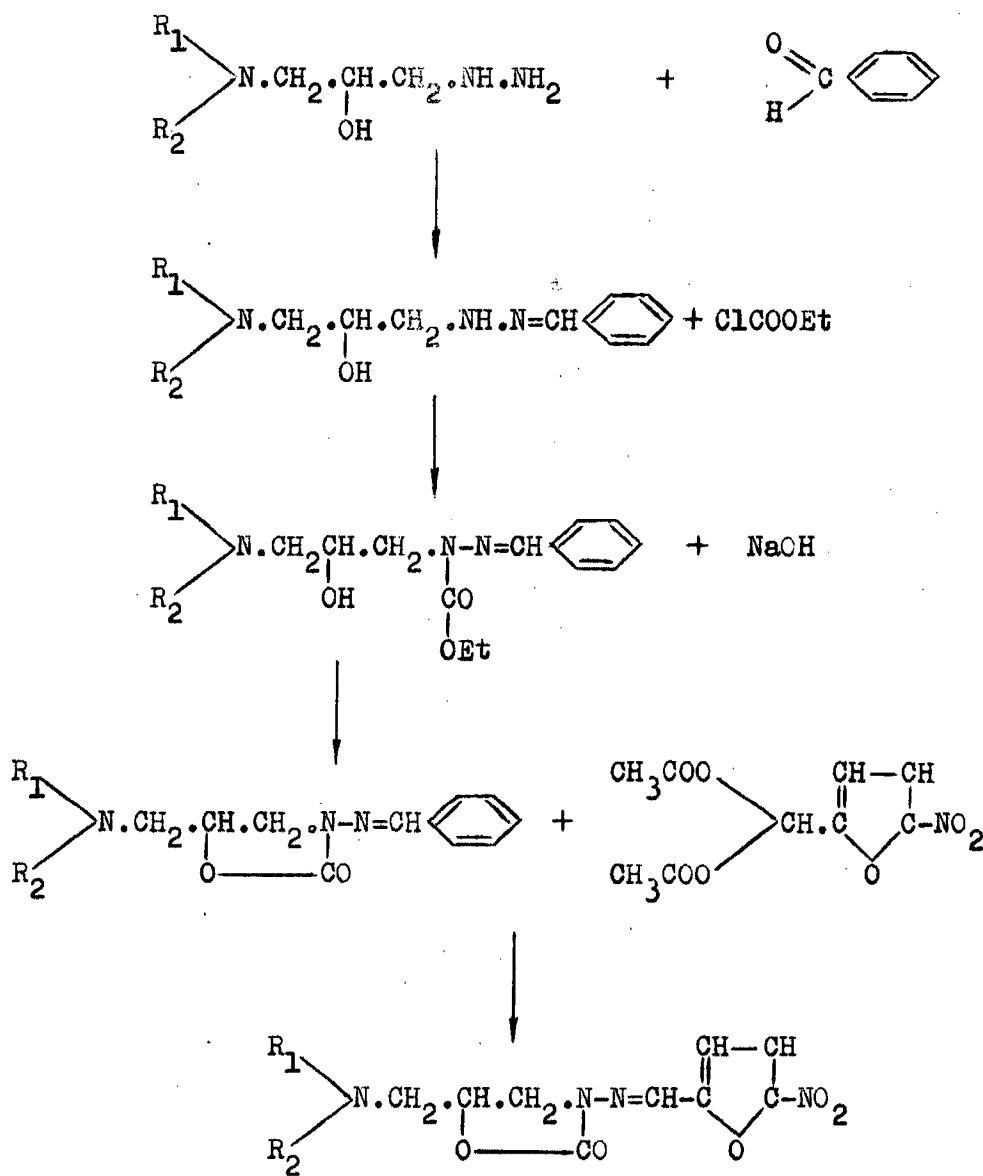
Esta memoria consta de ocho páginas escritas por
una sola cara.

BARCELONA, -8 ABR 1960

[Handwritten signature]
D. A. ...
José M. Soler
C. F.



257459



P.M.
 JOSE M. BOFILL
 P.P.