

260690

30 AGO.



PATENTE DE INVENCION

Case 1220.

260690

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento de obtención de derivados de furano".

=====

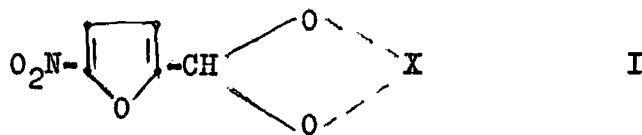
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

=====

Este invento se refiere a determinados derivados nuevos de furano, y a un procedimiento para su obtención.

Este invento proporciona, como productos nuevos, derivados de furano de la fórmula I,

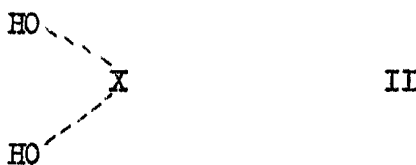
260690



5

en la que X representa una cadena alquilénica lineal o ramificada que puede estar sustituida con uno o dos grupos arilo monocíclicos; la mencionada cadena alquilénica contiene, convenientemente 10 o menos átomos de carbono.

Este invento proporciona también un procedimiento para la producción de los compuestos I anteriores, caracterizado por condensarse 5-nitro-2-furaldehido con un alcohol dihidrico de la fórmula general II,



10

en la que X tiene el significado antes indicado.

15

Un método de aplicar el procedimiento de este invento, es el siguiente: Una solución de 5-nitro-2-furaldehido, y una solución del alcohol dihidrico II anterior, por ejemplo glicol etilénico, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, se calientan a ebullición, con reflujo, con preferencia utilizando un separador de agua. El producto final preciso puede aislarse de la mezcla de reacción utilizando métodos conocidos y la purificación puede llevarse a cabo también por métodos corrientes, por ejemplo por destila-

20



260650

ción y/o recristalización; el término "conocidos" indica métodos en uso corriente, o descritos en la literatura sobre este asunto.

5 Los compuestos de la fórmula I antes citados, de los ejemplos, tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Por ejemplo, en la administración oral, los vasos sanguíneos periféricos se ensanchan con lo cual  
10 desciende la tensión sanguínea. Este descenso de la tensión sanguínea ocurre sin gran influencia en el ritmo cardíaco. El examen cardiográfico ha demostrado que estos compuesto no producen excitación apreciable del corazón, cuando se administran en cantidades suficientes para hacer  
15 descender la tensión sanguínea. Además, la toxicidad general de los compuestos de este invento, es relativamente baja. El efecto de los compuestos de la fórmula I es de duración relativamente elevada, por ejemplo, la tensión sanguínea permanece baja durante varias horas después de una sola administración de los mismos.

20 Además del empleo de los compuestos de este invento como medio para reducir la tensión sanguínea, pueden usarse también como productos intermedios para la preparación de cuerpos farmacéuticos.

25 En el procedimiento a que este invento se refiere, la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, aunque ventajosa, no es necesaria.

30 En los ejemplos siguientes que aclaran este invento, sin limitarlo en modo alguno, las temperaturas se indican en grados centígrados, y los puntos de fusión y ebullición, no están corregidos.

7 A GO

2606 30



EJEMPLO 1:            2-(5'-nitrofuril-2')-1.3-dioxolano.

5            En una vasija provista de separador de agua y condensador de reflujo, se calienta durante 16 horas, a ebullición, una mezcla de 28,2 g. de 5-nitro-2-furaldehido, 13,6 g. de glicol etilénico y algunos cristales de ácido p-toluenosulfónico en 150 cc. de benceno. La cantidad principal de agua que se forma durante la reacción, se separa durante las dos horas primeras. Luego se separan los residuos resinosos, por decantación; el benceno se evapora en vacío y el material restante se limpia con éter de petróleo, con lo cual se presenta la cristalización. Después de recrystalizar dos veces en etanol o éter/éter de petróleo, el material obtenido funde a 44-45°.

15            EJEMPLO 2:            2-(5'-nitrofuril-2')-4(5)-metil-1.3-dioxolano

20            Como en el ejemplo 1, se calienta durante 16 horas una mezcla de 28,2 g. de 5-nitro-2-furaldehido, 16,7 g. de 1.2-propanodiol y algunos cristales de ácido p-tolueno sulfónico en 150 cc. de benceno. Después de separar el residuo resinoso, por decantación, se evapora el benceno en vacío y el residuo resultante se destila en vacío, por cuyo medio el material deseado destila a 141°/1.1 mm. de mercurio, en forma de aceite ligeramente amarillo.

25            EJEMPLO 3 :            2-(5'-nitrofuril-2')-4(6)-metil-1.3-dioxano

              Como se describe en el ejemplo 1, se calienta durante 15 horas una mezcla de 28,2 g. de 5-nitro-2-furaldehido, 19,8 g. de 1.3-butanodiol y algunos cristales de ácido p-toluenosulfónico, en 150 cc. de benceno. Des-



260690

y de eliminar el benceno en vacío, el residuo cristalino amarillo se recrystaliza en éster etílico de ácido acético/éster de petróleo, y tiene un punto de fusión de 106-107°.

EJEMPLO 4 :     2-(5'-nitrofuril-2')-1.3-dioxepano.

5

Del modo descrito en el ejemplo 1, se calienta durante 2 horas una mezcla de 28,2 g. de 5-nitro-2-furaldehido, 19,8 g. de 1.4-butanodiol y algunos cristales de ácido p-toluenosulfónico en 150 cc. de benceno. Después de separar por decantación los residuos resinosos y de retirar el benceno en vacío, se trata el residuo en una mezcla de metanol/éster y se filtra. El material deseado tiene un punto de fusión de 87-89° después de recrystalizarse dos veces en benceno/éster de petróleo.

10

EJEMPLO 5 :     2-(5'-nitrofuril-2')-1.3-dioxonano.

15

Utilizando el método del ejemplo 1, se calienta durante 16 horas una mezcla de 28,2 g. de 5-nitro-2-furaldehido, 25,9 g. de 1.6-hexanodiol y algunos cristales de ácido p-tolueno sulfónico, en 150 cc. de benceno. Después de separar, por decantación, el residuo resinoso, se retira el benceno en vacío y el residuo se hierve con 200 cc. de acetona. Se lleva a cabo el enfriamiento, se separa por filtración la masa cristalina resultante y se recrystaliza en piridina. El producto deseado tiene un punto de fusión de 189-191°.

20

EJEMPLO 6 :     2-(5'-nitrofuril-2')-4.5-difenil-1.3-dioxiano

25

Del modo descrito en el ejemplo 1, se calienta durante 5 horas una mezcla de 14.1 g. de 5-nitro-2-furaldehido, 23,4 g. de hidrobencoina (una mezcla de las formas meso- y racémica) y algunos cristales de ácido p-tolueno sulfónico en 100 cc. de benceno. Después de

30



260690

separar por decantación el residuo resinoso y de eliminar el benceno en vacío, se recristaliza dos veces el residuo cristalino en benceno. El producto deseado funde a 168°.

5 Del líquido madre en benceno, es posible obtener el estereoisómero del producto deseado, con un punto de fusión de 133-135°, reduciendo el líquido madre de volumen y añadiendo un poco de éter de petróleo.

EJEMPLO 7 : 2-(5'-nitrofuril-2')4(6)-fenil-5.5-dietil-1.3-dioxano.

10 Del modo descrito en el ejemplo 1, se calienta durante 6 horas una mezcla de 14,1 g. de 5-nitro-2-furaldehído, 22,8 g. de 1-fenil-2.2-dietil-1.3-propanodiol y algunos cristales de ácido p-toluenosulfónico en 150 cc. de benceno. La cantidad principal del agua resultante se  
15 separa ya después de dos horas. Luego se separa el residuo resinoso, por decantación, se evapora el benceno en vacío y el residuo oleaginoso oscuro se cromatografía en óxido de aluminio; el producto deseado se extrae con benceno. Después de recristalización en benceno/éter de pe-  
20 tróleo, el producto deseado tiene un punto de fusión de 85-86°.

25 Se hace referencia a la tabla siguiente en la que figuran otros 5 ejemplos para la producción de compuestos de la fórmula general I anterior. En cada caso se utiliza como material de partida 5-nitro-2-furaldehído, además del alcohol dihidrico indicado en la tercera columna de la tabla.



260690

Ejemplo nº	Producto final	Alcohol dihidrico	Propiedades	Obtenido utilizando el método del ejemplo nº
8	2-(5'-nitrofuril-2')-4(5)-fenil-1.3-dioxolano	Glicol fenil-etilénido †)	Punto de ebullición 180°/0.2 mm. de mercurio; aceite viscoso rojo oscuro	2
9	2-(5'-nitrofuril-2')-4.5-dimetil-1.3-dioxolano	2.3-butano-diol	Punto de ebullición 135°/1.2 mm. de mercurio, aceite ligeramente amarillo	2
10	2-(5'-nitrofuril-2')-4(6)-fenil-1.3-dioxano	1-fenil-1.3-propanodiol	Punto de fusión 103° en benceno /éter de petróleo	3
11	2-(5'-nitrofuril-2')-5.5-dietil-1.3-dioxano	2,2-dietil-1.3-propanodiol	Punto de fusión 97-98° en benceno-éter de petróleo	3
12	2-(5'-nitrofuril-2')5-etil-5-n-butyl-1.3-dioxano	2-etil-2-n-butyl-1.3-propa-nodiol	Punto de fusión 98-99° en benceno éter de petróleo	3

†) Producido por reducción de ácido mandélico con  $\text{LiAlH}_4$

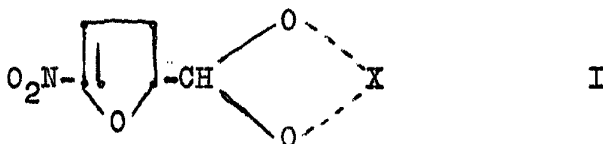


N O T A

260690

5 Descrita suficientemente la naturaleza del  
invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,  
debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente  
indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle  
en cuanto no alteren su principio fundamental. También  
se hace constar que el invento corresponde a dos solici-  
tudes de patente presentadas en Suiza con fechas 2 de sep-  
tiembre y 1 de diciembre de 1959, núms. 77.684 y 81.332,  
10 respectivamente, acogiéndose, por lo tanto, a los bene-  
ficios que conceden los Convenios Internacionales en vi-  
gor, siendo lo que constituye la esencia del referido in-  
vento y por lo que se solicita Patente de Invención por  
20 años en España: "Procedimiento de obtención de deri-  
vados de furano"; caracterizándose por lo siguiente:

15 1º.- Procedimiento de obtención de derivados  
de furano, de la fórmula general I

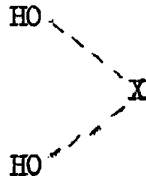


20 en la que X representa una cadena alquilénica lineal o  
ramificada que puede estar sustituida con uno o dos  
grupos arílicos monocíclicos, caracterizado porque se  
condensa 5-nitro-2-furaldehído con un alcohol dihidri-  
co de la fórmula general II



260690

II



en la que X tiene el significado antes indicado.

2º.- Procedimiento de obtención de derivados de furano; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 30 AGO. 1960

SANDOZ, A.G.

J. GÓMEZ CLEBO Y MORÁN  
c. s.