



289063

289063

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO PARA

LA PREPARACION DE CLORHIDRATO DE AMINO-3 OXAZOLIDONA-2"

a favor de

The Norwich Pharmacal Company

domiciliado en 17 Eaton Avenue, Norwich, New York,

EE.UU.

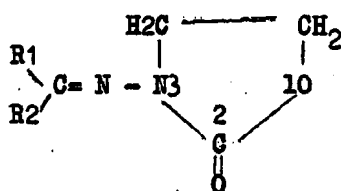
PRIORIDAD: de la solicitud de patente francesa P.V. Nº
901.448 del 21 de Junio de 1.962.



39063

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2 en solución acuosa.

5 Conocido es el interés que presentan las sales de amino-3 oxazolidona-2 para la obtención, por reacción con los aldehidos o las cetonas, de hidrazonas que responden a la fórmula general:



en la cual R_1 y R_2 representan, ya sea un átomo de hidrógeno, ya un grupo alifático, sustituido o no, ya un resto isocíclico, sustituido o no, o bien un núcleo heterocíclico, sustituido o no.

15 El clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2 puede servir particularmente para la fabricación de determinados compuestos conocidos por sus propiedades terapéuticas tales como la (nitro-5-furilideno)-amino-3 oxazolidona-2, por reacción con el nitro-5 fural o con su diacetato.

20 El presente invento ha sido concebido, principalmente, con el propósito de proporcionar a buen precio una solución acuosa ácida de clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2, que se pueda utilizar para la preparación de hidrazonas.

Se ha concebido, en particular, con miras a permitir la obtención de tal solución en varias fases llevadas a cabo sucesivamente en el mismo aparato, sin aislamiento de productos intermedios.

25 Según una particularidad del invento, el procedimiento comprende la reducción de nitroso-3 oxazolidona-2 por medio de zinc y de ácido clorhídrico con una fuerte aportación de frías y por adición, en una sola vez, de cinz en exceso, con miras a la obtención del clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2 en solución acuosa con un alto rendimiento.

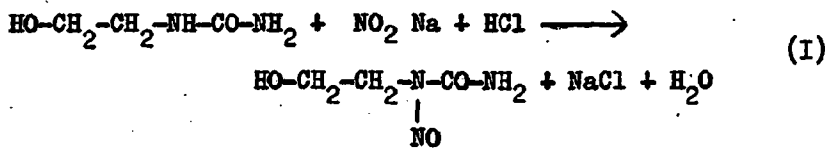
30



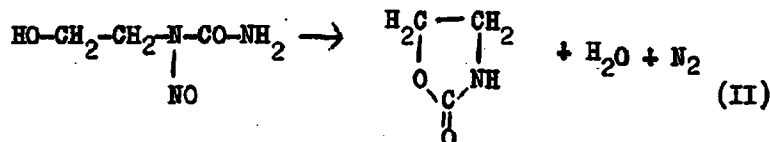
Otra particularidad del invento reside en la preparaci3n de una soluci3n acuosa de nitroso-3 oxazolidona-2 que contiene, por anticipado, la cantidad de 3cido clorh3drico requerida para la reducci3n en compuesto aminado, por dos nitrosaciones sucesivas de beta-hidroxi-etilo urea con ciclizaci3n desnitrosante intermedia, gracias a lo cual puede prepararse una soluci3n acuosa 3cida de clorh3drato de amino-3 oxazolidona-2 directamente a partir de esta urea en un mismo aparato sin aislamiento de producto intermedio.

En la puesta en pr3ctica del invento, es deseable, para lograr el mejor rendimiento, utilizar la cantidad m3nima de agua para la disoluci3n del nitrito de sodio empleado en el curso de la primera nitrizaci3n; esta cantidad puede ser de aproximadamente 2 veces el peso de la beta-hidroxi-etilo urea. Por la misma raz3n, es preferible utilizar el nitrito de sodio industrial en exceso con relaci3n a la cantidad requerida para fijar un grupo NO sobre una mol3cula de beta-hidroxi-etilo urea. El exceso conveniente es de un 10% aproximadamente con relaci3n a la cantidad estequiom3trica.

Es conveniente preparar en primer lugar tal soluci3n acuosa de nitrito de sodio y de beta-hidroxi-etilo urea e introducirlo a continuaci3n gradualmente en 3cido clorh3drico concentrado, a fin de producir una nitrizaci3n seg3n la ecuaci3n



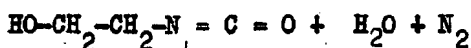
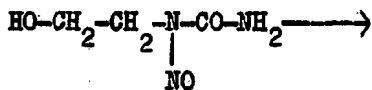
La nitroso beta-hidroxi etilo urea (I) es muy inestable y se descompone r3pidamente, tan pronto como su soluci3n acuosa alcanza una temperatura superior a 20°, para dar oxazolidona, por desnitrosaci3n con separaci3n de nitr3geno:



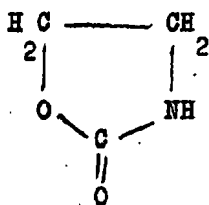


Aun cuando el invento no está ligado a ninguna explicación o hipótesis a este respecto, es de presumir que la descomposición implica la formación intermedia de isocianato de hidroxí etilo (III) que se cicliza inmediatamente:

5



(III)



10

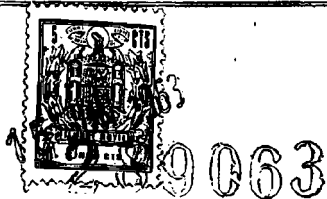
De todos modos, es posible y ventajoso proceder de manera que la primera fase del procedimiento objeto del invento conduzca de una sola vez a la producción de una solución de oxazolidona, sacando partido del carácter exotérmico de la reacción. Se puede, en particular, introducir gradualmente la solución acuosa de nitrito de sodio y de beta-hidroxí etilo urea en ácido clorhídrico concentrado a una temperatura de 0 a 15°, más especialmente a unos 10°, de modo que la nitrización se efectúe a baja temperatura, y dejar que la temperatura se eleve espontáneamente, a medida de la adición de la solución; después, en caso necesario, calentar hasta por lo menos 35°; la temperatura final puede ser de 35 a 50°, más particularmente de unos 40°; se mantiene hasta el cese del desprendimiento de nitrógeno.

20

La cantidad de ácido clorhídrico que ha de ponerse en funciones estará, de preferencia, calculada para que el ácido asegure la nitrización inicial, la nitrización del producto ciclizado -es decir, la oxazolidona-, la reducción de la nitroso oxazolidona y, finalmente, la acidez del medio final que contiene la amino oxazolidona. En la práctica, el peso del ácido clorhídrico concentrado, contado en ácido

25

30



de densidad 1,19, debe ser de por lo menos 8 veces, más especialmente de unas 10 veces, el de la beta-hidroxi etilo urea puesta en función. La cantidad de ácido a emplear no tiene límite superior dictado salvo por consideraciones económicas.

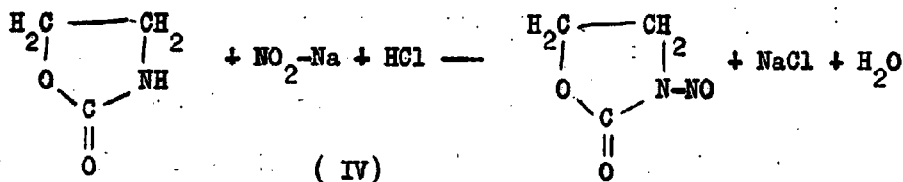
5

Una vez terminado el desprendimiento de nitrógeno, se enfría la solución de oxazolidona con miras a una nueva nitrización. Basta con hacer pasar su temperatura a 0° pero una temperatura más baja, por ejemplo entre 0 y -15°, es igualmente conveniente. Se añade entonces gradualmente nitrito de sodio en cantidad sensiblemente igual a la precedente, en solución en el mínimo de agua capaz de disolverlo, o sea de 1 a 2 veces, aproximadamente, y en particular 1 vez y media, el peso del nitrito. Conviene regular la velocidad de adición a fin de que la temperatura no se eleve por encima de los 10°.

10

Según la ecuación

15



se obtiene así la N-nitroso oxazolidona (IV) en estado disuelto. La solución contiene igualmente cloruro de sodio procedente de las dos nitrizaciones sucesivas y una cantidad suficiente de ácido clorhídrico para asegurar la reducción por el zinc en el curso de la etapa siguiente.

20

Para esta última, como se ha indicado más arriba, es de interés efectuar la reducción muy rápidamente, a una temperatura tan baja que se pueda realizar industrialmente, pues el rendimiento es tanto mejor. En la práctica, es suficiente enfriar la solución a unos -20°, bien entendido que se puede operar a una temperatura aún más baja, y añadir una cantidad suficiente de hielo triturado para que la temperatura, en el curso de la reducción por el zinc, no sobrepase los 15°. Se añade entonces de una sola vez cinz en polvo en exceso, exceso que será

25

30



89033

de 10 a 40% con relación a la cantidad teórica, de preferencia de 15 a 20%. Cuando la reducción ha quedado completada y ha cesado todo desprendimiento de hidrógeno, se filtra la masa para separar las impurezas sólidas procedentes del polvo de zinc.

5 La solución así obtenida contiene, además del clorhidrato de amino-3-oxazolidona-2, cloruro de sodio, cloruro de zinc y ácido clorhídrico. Puede emplearse, tal como se encuentra o bien después de proceder a la neutralización del ácido clorhídrico por el acetato de sodio, a la preparación de hidrazonas por adición de aldehidos o de cetonas.

10 La beta-hidroxi etilo urea se puede preparar por aplicación de uno de los métodos conocidos de alcoilación de la urea; se puede, particularmente, operar como sigue, conforme al invento:

15 a) por calentamiento de cantidades equimoleculares de monoetanolamina y de urea durante cuatro horas, a una temperatura comprendida entre 110 y 115°. La beta-hidroxi etilo urea así obtenida puede utilizarse en estado bruto sin purificación ulterior por cristalización.

20 b) por ebullición de una solución acuosa de clorhidrato de monoetanolamina con un exceso de urea. Las soluciones de beta-hidroxi etilo urea obtenidas, que contienen igualmente el exceso de urea y cloruro amónico, pueden utilizarse tal como se encuentran para la nitrización.

25 c) por reacción del cianato de potasio o de sodio sobre una solución de clorhidrato de mono-etanolamina. La solución de beta-hidroxi etilo urea obtenida, que contiene igualmente cloruro de potasio o de sodio, puede utilizarse para la nitrización.

El ejemplo que sigue se da a título ilustrativo, pero no limitativo del invento:

30 EJEMPLO:



289063

Se calienta durante 4 horas, a una temperatura comprendida entre 110 y 115°, una mezcla de

mono-etanolamina : 12 gramos

urea : 12 "

5 Se enfría la masa hasta 80° y se añaden 35 g de agua. A esta solución se le añaden 16 gramos de nitrito de sodio -solución I).

10 En un globo provisto de un agitador, de un termómetro y de una ampolla de colada y sumergido en un baño de hielo, se cargan, por otra parte 230 ml de ácido clorhídrico concentrado de densidad 1,19 y se enfría agitando hasta una temperatura de + 10°.

La solución I se vierte en la ampolla de colada y se la añade poco a poco al ácido clorhídrico enfriado, regulándose la velocidad de colada de modo que la temperatura alcance rápidamente 25° y se mantenga en este punto.

15 Cuando se ha añadido la totalidad de la solución I, se calienta la masa hasta 40° y se mantiene esta temperatura hasta que cese todo desprendimiento gaseoso.

20 Se enfría nuevamente el contenido del globo por medio de una mezcla de hielo y de sal hasta que la temperatura del líquido alcance los -5° y se carga la ampolla de colada con una solución II que se habrá preparado disolviendo 16 gramos de nitrito de sodio en 25 g de agua.

25 Se añade la solución II de nitrito de sodio progresivamente a la masa agitada, de modo que la temperatura permanezca por debajo de 10°.

30 Después de ser añadida la solución II, se enfría la masa a -20° y se añaden 200 gramos de hielo triturado. Se vierten entonces de una sola vez 30 gramos de zinc en polvo pasados por tamiz 300. La reacción es brutal y la temperatura sube rápidamente a 10-15°. Se agita nuevamente durante 30 minutos y se filtra la solución para separar las in-



289063

purezas sólidas procedentes del zinc.

Se obtiene así una solución de un volumen de 500 cm³ aproximadamente, que contiene:

- 5 Amino-3 oxazolidona-2
(bajo forma de clorhidrato) 8,6 gramos
- Cloruro de sodio 27 "
- Cloruro de zinc 62,5 "

Tal solución, que contiene además un exceso de ácido clorhídrico, puede servir directamente para preparar la N-(nitro-5 furilideno) amino-3 oxazolidona-2, por ejemplo del modo siguiente:

10 Se añaden 20 ml de solución acuosa de formaldehído a 40% y 21 gramos de diacetato de nitro-5 fural en cristales. Se hace subir la masa a 80°, agitando, y se mantiene esta temperatura durante 30 minutos. Se ve aparecer en primer lugar una coloración amarilla, y después la N-(nitro-5 furilideno) amino-3 oxazolidona-2 comienza a precipitar bajo la forma de cristales color amarillo intenso. Después de un reposo de una noche, se separan los cristales por filtración, se lavan con agua y se secan a 100°. Se obtienen así 20 gramos de N-(nitro-5 furilideno) amino-3 oxazolidona-2 prácticamente pura.

20 Es creencia de los solicitantes que la nitroso beta-hidroxi etilo urea y la N-nitroso oxazolidona son compuestos nuevos y forman parte del invento así como sus soluciones acuosas.

REIVINDICACIONES

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

- 25 1. Procedimiento para la preparación de clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2, que comprende:
- a) calentamiento de una mezcla de monoetanolamina y urea,
 - b) enfriamiento y nitrización,
 - c) calentamiento de la solución resultante para liberar el nitrógeno.
- 30



15 JUN 1963 289063

- d) enfriamiento y nitrización,
- e) enfriamiento y adición de un agente reductor, y
- f) filtrado para obtener dicho clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2.

2. Procedimiento para la preparación de clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2, que comprende:

- a) calentamiento de una mezcla de monoetanolamina y urea hasta una temperatura de 110° C a 115°, aproximadamente,
- b) enfriamiento e introducción de una solución acuosa de nitrato sódico,
- c) acidificación de la solución resultante y calentamiento hasta una temperatura superior a los 20° C para efectuar la liberación del nitrógeno,
- d) enfriamiento e introducción de una solución acuosa de nitrato sódico,
- e) enfriamiento y adición de zinc en polvo, y
- f) filtrado para obtener dicho clorhidrato de amino-3 oxazolidona-2.

3. Procedimiento para la preparación de clorhidrato nitroso-3 oxazolidona-2, mezclando monoetanolamina y urea, nitrizando, desnitri- zando y ciclizando, nitrizando, reduciendo y filtrando.

4. Procedimiento para la preparación de N-nitrosodihidroxi- etilo urea, que comprende el calentamiento de la mezcla de monoetanolamina y urea, seguido de nitrización.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CLORHIDRATO DE AMINO-3 OXAZOLIDONA-2".

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de nueve páginas escritas a máquina.

Madrid, 15 de Junio de 1.963

ALFONSO UNGRIA
P.P.