

334157 23



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

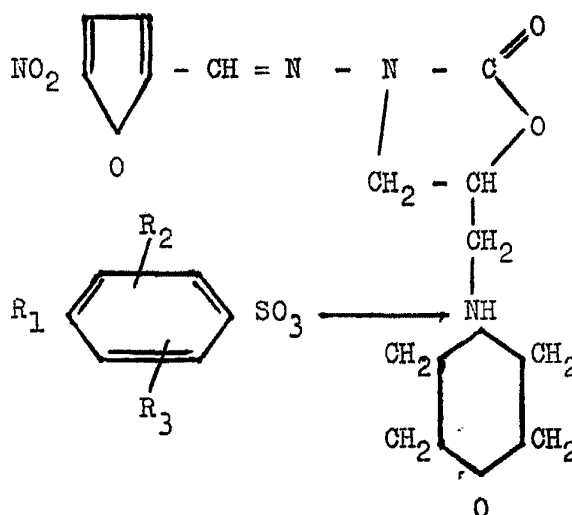
a favor de Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., domiciliada en Barcelona, Avda. Virgen de Montserrat, 221-223 y Laboratorios Espinós y Bofill, S.A., domiciliada en Cornellà de Llobregat (Barcelona), Martires de la Santa Cruzada, 30, ambas de entidad española, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE HIDROXI-BENCENO SULFONATOS DE DERIVADOS DE LA MORFOLINA".

- , -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente tiene por objeto un nuevo procedimiento para la preparación de hidroxibencenosulfonatos de derivados de la morfolina y más concretamente se refiere a la obtención de derivados morfolínicos de fórmula general:

5.



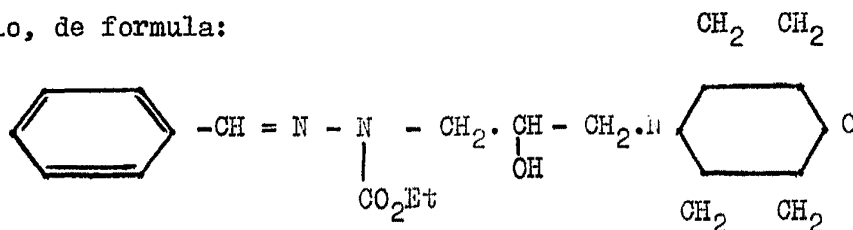
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógenos, radicales oxihidrílicos o grupos sulfónicos situados en algunos de los carbonos del núcleo bencénico.

5. Dentro de esta serie de productos se encuentra, entre otros, el 2,5-dihidroxibenceno-sulfonato de 5-morfolino-metil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidona, sustancia dotada de notables cualidades terapéuticas que se caracteriza por su actividad frente a gran variedad de gérmenes patógenos y su escasa toxicidad, muy inferior a la de otros derivados nitrofuránicos ya descritos.
- 10.

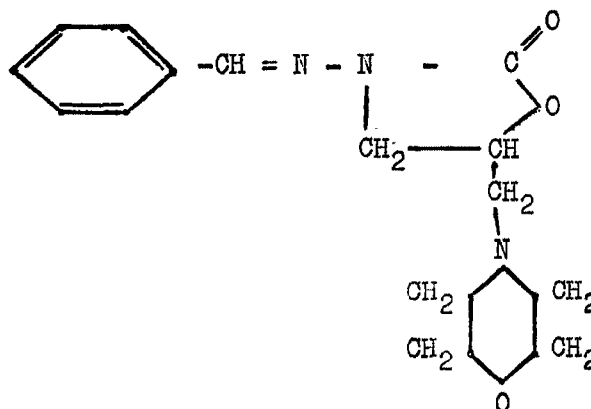
- Al lado de esta acción antimicrobiana, es preciso destacar su actividad antihemorrágica que es importante, sobre todo, cuando se utilizan estos productos preventiva o curativamente en veterinaria para combatir el C.R.D. y otras enfermedades del ganado con complicaciones hemorrágicas.
- 15.

Para realizar el procedimiento objeto de esta patente se prepara, a partir del derivado bencilidenuro

razólico del N-(3-morfolinil-2-propanol)-N-carboxilato de etilo, de formula:

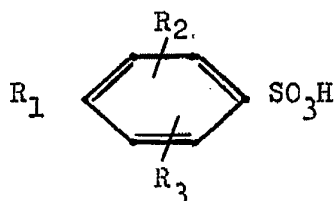


el correspondiente derivado bencilidénico de la 5-morfolinil-metil-3-amino-oxazolidona de fórmula:



5. Esta operación se realiza alcalinizando una suspensión acuosa del éster etílico del primer producto.

El derivado bencilidénico así obtenido, se hace reaccionar con un ácido benceno sulfónico de fórmula general:

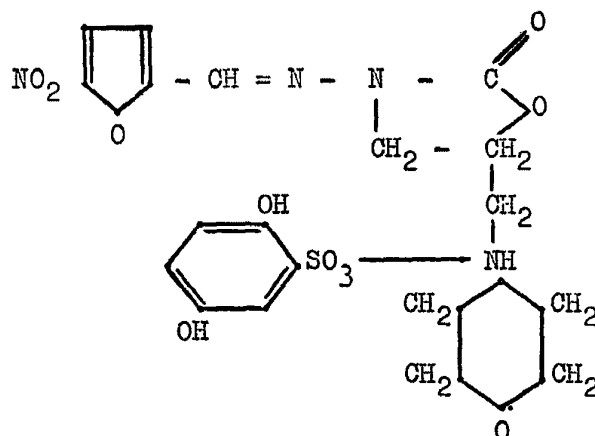


10. (en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados anteriormente indicados). Y, finalmente, sin aislar el hidroxibenceno-sulfonato de la 5-morfolinometil-3-bencilidenamino-2-oxazolidona formado, se añade al medio reaccionante una solución de 5-nitrofurfural, y se continúa la reacción de



tal manera que después de un determinado período de tiempo se separe el producto buscado.

5. Para facilitar la comprensión de este procedimiento y sin que ello pueda considerarse como limitación de la patente, se describe a continuación, como ejemplo, la preparación del 2,5-dihidroxi-benceno-sulfonato-de 5-morfolinometil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidona, cuya fórmula es la general indicada, en la que  $R_2$  y  $R_3$  se han substituído por dos grupos oxhidrilo en posición 2,5 con relación al grupo sulfónico y  $R_1$  por un hidrógeno:
- 10.



E J E M P L O

Preparación del 2,5-dihidroxi-benceno-sulfonato de 5-morfolinometil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidona.

15. En 100 ml. de n-butanol caliente, se disuelven 14,5 gr (0,05 mol) de 5-morfolinometil-3-bencilidenamino-2-oxazolidona, y se añaden 11,5 gr (0,06 mol) de ácido 2,5-dihidroxi-benceno-sulfónico. Con agitación se calienta la mezcla durante 10 minutos a unos 80°; luego se añaden



- de una solución de 7 gr (0,05 mol) de 5-nitrofurfural en 50 ml de butanol y se refluje durante unos 15 minutos la solución obtenida. Con ello se va formando un aceite amarillo que se deposita en el fondo del recipiente. Se deja enfriar; el aceite solidifica. Se separa el líquido y lava el sólido pulverizado, tres veces con metanol hirviente. Rendimiento 14 g.
- 5.

#### Características físicas y químicas

- El producto obtenido es un polvo amarillo que funde a  $212^{\circ}$  -  $214^{\circ}$  C. Se disuelve en el agua a la proporción de un 10% a la temperatura de  $20^{\circ}$  C. Es muy poco soluble en alcohol etílico e insoluble en la mayoría de disolventes orgánicos.
- 10.

#### Toxicidad

La D.L. 50 determinada en el ratón -al que se le ha administrado el producto por vía oral- es de 500 mg/kg.

#### Actividad antimicrobiana

- Se ha estudiado por el método de difusión y por el de incorporación en el medio, frente a diversas cepas de estafilicocos, salmonellas y colibacilos. Los resultados se resumen en los siguientes cuadros:
- 15.



T A B L A I

SENSIBILIDAD DE VARIOS GERMESES FRENTE AL PRODUCTO OBTENIDO QUE HA SIDO INCORPORADO EN EL MEDIO DE CULTIVO.

GERMENES	PRODUCTO OBTENIDO					TESTIGOS
	Concentración en $\mu\text{g/ml.}$					
	8	4	2	1	0,5	
<u>Estafilicocos</u>						
Cepa 1	0	0	0	0	0	N
" 2	0	0	0	0	N	N
" 3	0	0	0	0	N	N
" 4	0	0	0	0	N	N
" 5	0	0	0	0	N	N
" 6	0	0	0	0	N	N
<u>Salmonella pollorum</u>						
Cepa 1	0	0	0	0	N	N
" 2	0	0	0	0	N	N
<u>Salmonella gallinarum</u>						
Cepa 1	0	0	0	0	0	N
<u>Colibacilo</u>						
Cepa 1	0	0	N	N	N	N
" 026	0	0	0	0	N	N
" 0111	0	0	0	N	N	N

Nota: 0 = Ausencia de crecimiento - N = Crecimiento análogo al de la placa testigo.

T A B L A II

ACTIVIDAD DEL PRODUCTO OBTENIDO FRENTE A VARIOS GERMESES POR PRUEBA DE DIFUSION EN AGAR.

GERMENES	PRODUCTO OBTENIDO	
	Discos impregnados con solución 100 $\mu\text{g/ml.}$ Promedio $\phi$ halos inhibición	
<u>Estafilococo</u>		
Cepa 1	17,4	mm.
" 5	15,9	mm.
" 7	15,6	mm.
<u>Salmonella pollorum</u>		
Cepa 1	13,90	mm.
" 2	14,--	mm.
Colibacilo - Cepa 026	12,80	mm.



### Acción antihemorrágica

- El producto tiene una poderosa acción hemostática que se pone de relieve observando sus efectos sobre el tiempo de sangría. Estos efectos pueden ser puestos de manifiesto mediante la determinación del tiempo de sangría
5. medio del conejo, utilizando una modificación de la técnica de ROSKAM (ver LAPORTE, J.: Au sujet de l'essai pharmacologique des hémostatiques. *Chemotherapie*, 3 : 62-80, 1961) antes y después de la administración del producto. Por otra parte, los efectos ejercidos por la nueva droga sobre el
10. tiempo de sangría medio (T.S.M.) del conejo son proporcionales a la cantidad de producto administrada. Así, en sendos grupos de seis conejos se ha observado que la administración de 3,5 mg/kg de producto produce un descenso medio del T.S.M. del 18 por 100; con dosis de 7 mg/kg de producto
15. el descenso medio del T.S.M. es del 33 por 100, y cuando la dosis administrada ha sido de 14 mg/kg el descenso medio del T.S.M. ha sido un 40 por 100.

### Aplicaciones

- El producto obtenido por este procedimiento puede utilizarse en terapéutica humana para combatir infecciones
20. provocadas por gérmenes gram-positivos y negativos, siendo especialmente eficaz en las infecciones producidas por el estafilicoco.

- Para dichos tratamientos, puede administrarse el
25. producto por vía oral o parenteral en forma de comprimidos o grageas de 0,375 g de producto activo o en inyectable de 0,250 gr disueltos en 3 cc de solución isotónica. La dosis



total diaria es de 3 a 6 comprimidos o grageas, o de una a dos ampollas.

5. Se puede utilizar también en veterinaria para tratar infecciones de tipo bacteriano y muy especialmente para combatir preventiva o curativamente el C.R.D. (Cronic Respiratory Disease -enfermedad respiratoria crónica de las aves- ) y otras enfermedades del ganado con complicaciones hemorrágicas.

10. Las dosis dependen de la forma de administración, del peso del animal y de la gravedad de la infección.

La administración se puede realizar mezclando el producto con el pienso o disuelto en el agua de bebida o, finalmente, por vía parenteral.

15. Serán independientes del objeto de esta patente, los detalles accesorios y característicos auxiliares empleadas en la puesta en práctica de la misma, así como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

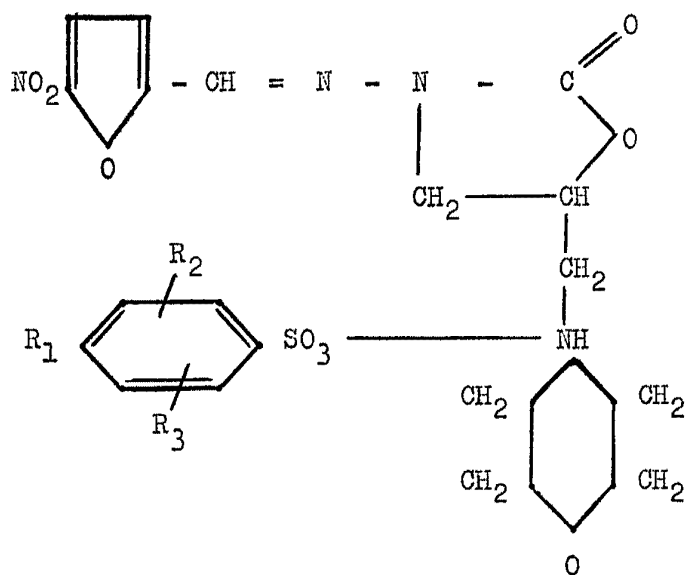
#### N O T A

20. Se reivindica como objeto de esta patente de invención:

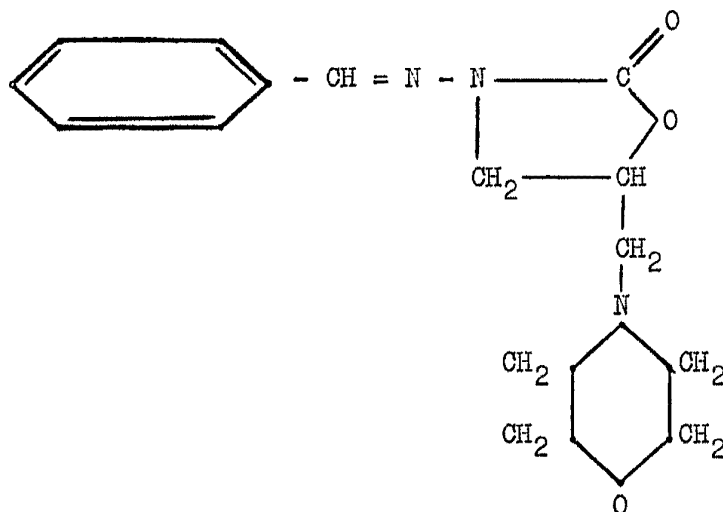
1. Procedimiento para la preparación de hidroxibenceno-sulfonatos de derivados de la morfolina de fórmula



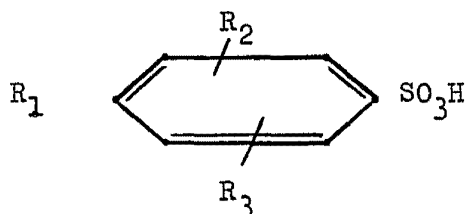
general:



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógenos, radicales ox  
hidrúlicos o grupos sulfónicos, unidos a carbonos del nú  
cleo bencénico, caracterizado por hacer reaccionar en ca  
liente y en medio no acuoso, el derivado N-bencilidénico  
de la 5-morfolinometil-3-amino-2-oxazolidona:



con un ácido benceno sulfónico de fórmula general:



(en la que R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados indicados mas arriba) y luego tratar la combinación obtenida, con el 5-nitrofurfural para obtener el producto final.

5. 2. Procedimiento para la preparación de hidroxibenceno-sulfonatos de derivados de la morfolina, según la reivindicación anterior caracterizado porque el ácido reaccionante es el 2,5-dihidroxibenceno sulfónico.
10. 3. Procedimiento para la preparación de hidroxibenceno-sulfonatos de derivados de la morfolina, según la reivindicación anterior caracterizado porque el ácido reaccionante es el 2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfónico.
15. 4. Procedimiento para la preparación de hidroxibenceno-sulfonatos de derivados de la morfolina según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por realizar la reacción en un disolvente no acuoso, en presencia o ausencia de catalizadores, disolventes y diluyentes orgánicos o inorgánicos.
20. 5. Procedimiento para la preparación de hidroxibenceno-sulfonato de derivados de la morfolina según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por realizar la reacción a temperatura comprendida entre los 70° y 120° C.
6. Procedimiento para la preparación de hidroxibenceno-sulfonatos de derivados de la morfolina.

La presente memoria consta de once hojas foliadas

33



escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 23 de noviembre de 1966

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.  
LABORATORIOS ESPINOS Y BOFILL, S.A.

p.a.