

337904



11 M

PATENTE DE INVENCION

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de la firma CHEMISCHE FABRIK VON HEYDEN, AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en MÜNCHEN (ALEMANIA), Leopoldstrasse 4, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE NITROFURANO CON EFECTO ANTIBIOTICO".-

Memoria descriptiva

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de nitrofurano con efecto antibiótico, de gran eficacia y muy superior en comparación con otros derivados de nitrofurano ya conocidos, en la quimioterapéutica.

5 Desde hace mucho tiempo es conocido el que muchos nitrofuranos retardan el desarrollo de bacterias. Indicaciones más concretas y una orientación sobre la literatura existente se encuentran en la Revista "Pharmacie 1960", páginas 492 - 497. Numerosas variantes eran además objetos de solicitudes de patente,
10 de las que se desean mencionar las siguientes publicaciones alemanas, como por ejemplo: DAS 1.099.548, DAS 1.138.783, DAS-----1.186.079 y DAS 1.200.307. Con anterioridad los derivados de nitrofurano han encontrado también entrada en la práctica. En el



comercio se encuentran por ejemplo, los siguientes preparados:

15

- a) 5-nitrofurfurol-semicarbazona
- b) 1-(5'-nitro-2'-furfurilidenamina)-hidantoína
- c) 3-(5'-nitro-2'-furfurilidenamina)-oxazolidona

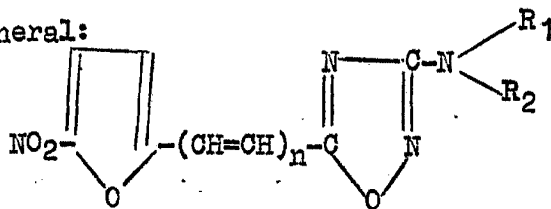
20

Ahora se ha podido encontrar el que a pesar de la cuidadosa exploración ya realizada de este grupo de sustancias existen todavía sendos grupos especiales elegidos de nitrofuranos, que, en comparación con los compuestos conocidos hasta el presente, llevan considerables ventajas, es decir, los derivados de 5-nitrofurano del 1,2,4-oxadiazol.

25

Objeto de la invención es la producción de nuevos derivados de 5-nitrofurano del 1,2,4-oxadiazol de la siguiente fórmula general:

30



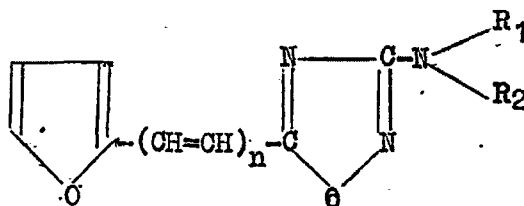
35

En dicha fórmula, significa n uno de los números 0 ó 1 ó 2, y R_1 y R_2 representa hidrógeno, un resto de alquil, un resto de aril, un resto de acil aromático o heterocíclico, un resto de halogenuro de acil, un resto de aminoacil, sustituido eventualmente en el grupo amino, o un resto de aminocarbonil sustituido, eventualmente en el grupo amino.

40

La preparación de los derivados de 5-nitrofurano del 1,2,4-oxadiazol se efectúa según métodos, de por sí conocidos, por ejemplo, por nitración de derivados de furano del 1,2,4-oxadiazol de la siguiente fórmula general :

45

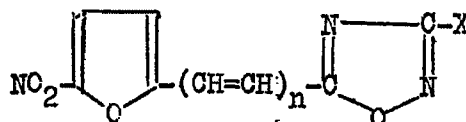


En dicho fórmula tienen n, R_1 y R_2 el significado arriba



50 ba indicado. A continuación de la nitración pueden efectuarse además transformaciones en el grupo amino o sus substituyentes, por ejemplo, aumento o reducción de la concentración acídica, transformación de un resto de halogenuro de acilo en un resto de aminoacil o formación de un resto de aminocarbonil por reacción con un isocianato. Para la preparación de los nuevos derivados de nitrofurano del 1,2,4-oxadiazol puede partirse además de combinaciones de la fórmula general:

55



En dicha fórmula representa X un substituyente que puede ser in-

60

tercambiado por el grupo $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$, como por ejemplo, halógeno. A

continuación del intercambio del substituyente X por el grupo

65

$-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ pueden efectuarse otras transformaciones en el grupo

amino o sus substituyentes. Los nuevos derivados del 1,2,4-oxadiazol desarrollan una gran actividad antibiática que se extiende, entre otros, sobre agentes patógenos, protozoos y hongos grampositivos y gramnegativos. Ellos son por lo tanto excelentemente adecuados como materias activas en preparaciones que deben ser aplicadas para la evitación o la lucha contra el desarrollo de microorganismos.

70

Los productos resultantes del procedimiento son superiores a las combinaciones de nitrofurano conocidas y ya introducidas en la terapia. Como favorablemente activas en particular se han demostrado combinaciones con grupos amino libres, es decir, en especial aquellos que poseen un sencillo puente de vinil (n=1).

75

A continuación son ilustrados para la mejor explicación

- 4 - 337904



de la invención algunos ejemplos para la producción de preferi-
80 dos productos del grupo de sustancias reconocidos como ventajo-
sos.

EJEMPLO 1º

60 ml de anhídrido acético se hicieron reaccionar, removiendo y
enfriándolo hasta -15°C , con 24 ml de HNO_3 ($d = 1,52$). A la mis-
85 ma temperatura fueron introducidos a pequeñas porciones 11,2 gr
de 3-acetilamina-5- β -(2-furil)-vinil γ - 1,2,4-oxadiazol. La
sustancia entró primero en solución, pero pronto se separaron -
cristales finos. Al terminar la introducción se había formado una
pasta espesa de cristales, siguiéndose removiéndose 30 minutos -
90 más, aspirándose y lavándose con ácido acético glacial. El volu-
men de producción era de 6,0 gr de 3-acetilamina-5- β -(5-nitro-
2-furil)-vinil γ - 1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 253° en reac-
ción. La sustancia puede ser recristalizada con ácido acético --
glacial.

95 Para la preparación de la materia prima inicial fueron
suspendidos 5,8 gr de 3-amino-5- β -(2-furil)-vinil γ - 1,2,4-oxa-
diazol y 3,2 gr de piridina en 120 ml de cloroformo seco y mez-
clados, removiéndolos, gota a gota con 3,2 gr. de cloruro ^{de} aceti-
lo. El 3-acetil-amina-5- β -(2-furil)-vinil γ -1,2,4-oxadiazol se -
100 separaba por cristalización.

Volumen de producción 5gr. Punto de fusión $183/85^{\circ}$. -
Del agua madre se obtuvieron otros 1,5 gr de un producto no com-
pletamente puro.

EJEMPLO 2º

105 Se hervía 1 gr de 3-acetilamina-5- β -(5-nitro-2-furil)-vinil γ -
-1,2,4-oxadiazol junto con 20 ml de un ácido clorhídrico alcohó-
lico a 10 % en reflujo, se enfriaba y aspiraba los cristales co-
lor amarillo intenso, Volumen de producción : 0,6 gr de 3-amino-
-5- β -(5-nitro-2-furil)-vinil γ -1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión
110 232° en reacción.



EJEMPLO 3^o

115 Cuando se nitraban 11,5 gr de 3-propionilamino-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol (punto de fusión 178/180^o, preparados análogo a la combinación de 3-acetilamina como descrito en ejemplo 1^o) análogo a ejemplo 1^o, se obtenía 6 gr de 3-propionilamino-5- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol, punto de fusión 202-204^oC.

EJEMPLO 4^o

120 Se preparaba una mezcla de nitración de 60 ml de anhídrido acético, 25 ml de ácido nítrico fumante (d = 1,51) y 0,1 gr, de trióxido bórico. Se introducía, removiéndolo, 6 gr de 3-cloroacetilamino-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol (temperatura -20^o) y seguía removiéndose 6 horas más a esta temperatura. El volumen de producción era de 3,2 gr. de 3-cloroacetilamino-5- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 125 después de la recristalización con ácido acético glacial =191/193^o

EJEMPLO 5^o

130 De 7,7 gr. de 3- β -cloropropionilamino-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol (p. f. 170/71^o en reacción) se obtuvo, análogo al ejemplo 4^o, un volumen de producción de 2,3 gr. de 3- β -cloropropionilamino-5- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol, P.F. 196/97^o en reacción.

EJEMPLO 6^o

135 En una mezcla de nitración de 12 ml de anhídrido acético, 5 ml de HNO₃ (d = 1,51) y 0,1 gr. de B₂O₃ se introdujeron a -20^o 2 gr de 3-morfolinacetilamina-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol. La sustancia entró en solución. Se seguía removiendo 20 minutos más, se colocaba la mezcla de la reacción sobre 140 50 gr de hielo, se diluía con igual cantidad de agua, llevando la solución de NaHCO₃ hasta pH₄. Se filtraba y llevaba con otro bicarbonato sódico hasta pH 6. En ello se preparaban por cristalización 1,1 gr de 3-morfolin-acetilamina-5- β -(5-nitro-2-furil)-

- 6 337904



145 -vinil-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 164° en reacción. -
La sustancia puede ser recristalizada con dioxano y funde en-
tonces a 166/68° en reacción.

El producto inicial fué preparado como sigue:

150 12 gr de 3-cloroacetilamina-5-β-(2-furil)-vinil-1,2,4-oxa-
diazol fueron mezclados con 70 cm³ de tetrahidrofurano, añadi-
diéndose a la mezcla de una vez 17 gr de morfolina, entrando
la mayor parte en solución. Después de un breve removido se for-
maba una pasta espesa que ya no podía ser removida y que se de-
jaba en reposo un día más. Luego se aspiraba y lavaba con tetra-
hidrofurano.

155 Volumen de producción aproximadamente cuantitativo, -
punto de fusión 170/75°.

EJEMPLO 7°

160 Se enfriaban 30 ml de anhídrido acético hasta -20°, añadiéndose
13 ml de HNO₃ (d = 1,51) gota a gota. En la solución de nitra-
ción fueron introducidos a la misma temperatura 5 gr. de 3-(β mor-
folinpropionilamina)-5-β-(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol. El
producto entró rápidamente en solución. Después de un removi-
do de 30 minutos a -20° se separó un cristalizado amarillo. Vo-
lumen de producción 2,7 gr. punto de fusión 225° en reacción. -
El agua madre fué vertida sobre hielo. Se obtuvieron otros 1,2
165 gr. de producto. P.F. 225° en reacción. Volumen de producción
total: 3,7 gr. 3-(β -morfolinpropionilamina)-5-β-(5-nitro-3-
-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol en forma de nitrato. Mediante
removido durante más tiempo con solución de bicarbonato sódico
se obtuvo la libre combinación. Punto de fusión: 150/52°.

170

El producto inicial fué preparado como sigue:

En una mezcla de 200 ml de agua y 35 gr. de morfolina se intro-
dujeron 18 gr de 3-β-cloropropionil-5-β-(2-furil)-vinil-1,2,
4-oxadiazol. A continuación se removía 2 horas a 45°C, siendo
mantenida esta temperatura (aprox. 3 horas), hasta que una prue-

- 7 337904



175 ba de la mezcla de reacción que iba poniéndose más espesa, se di solvía fácilmente en 2n -ácido clorhídrico. Después del enfriado se aspiraba. Volumen de producción: 16 gr. de 3-(β -morfolinpropionilamina)-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión: 176/77 $^{\circ}$.

180

EJEMPLO 8 $^{\circ}$

En una mezcla de nitración de 15 ml de anhídrido acético y 8 ml de HNO₃ (d = 1,51) fueron introducidos 2,5 gr. de 3-(N-acetil)-etilamina-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol (temperatura de reacción -20 $^{\circ}$). Se removía 30 minutos y vertía sobre hielo.

185

La masa clara castaña viscosa que se separaba fué tratada todavía algunas veces con agua y absorbida en poco etanol. Durante el reposo en el frigorífico se formaban cristales. Se obtuvieron 0,65 gr de 3-(N-acetil)-etilamina-5- β -(5-nitro-2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol, punto de fusión 82/85 $^{\circ}$. La sustancia puede ser recristalizada con etanol.

190

La preparación del producto inicial es descrita a continuación:

195

44 gr de 3-acetilamina-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol fueron mezclados con 220 ml de solución de 2n metilato sódico, removiéndose una hora; luego se separaba el metanol por destilación en vacío, siendo absorbido el residuo con 300 ml de dimetilformamida destilada. Se añadían 78 gr de yoduro de etil, removiéndose 16 horas a temperatura ambiente. La solución clara fué liberada de dimetilformamida en vacío y mezclada con agua. Se llevaba con ácido clorhídrico diluido hasta pH 7 y absorbía, disolviéndose la jalea separada en eter. El residuo fué extraído con eter de petróleo y recristalizado dos veces con metanol. El 3-(N-acetil)-etilamina-5- β -(2-furil)-vinil-1,2,4-oxadiazol fundía a 73/76 $^{\circ}$.

200

205

EJEMPLO 9 $^{\circ}$

En una mezcla preparada a -20 $^{\circ}$ de 325 ml de anhídrido acético,



- 8 337904

210 130 ml de HNO_3 ($d = 1,51$), 0,7 gr. de trióxido bórico, se introducían 50,7 gr. de 3-acetilamina-5-(2-furil)-1,2,4-oxadiazol. Después de un removido de 30 minutos se disolvía todo, siguiendo removiéndose 15 minutos más a -10° y vertía sobre suficiente hielo. La solución clara fué llevada con NaHCO_3 sólido hasta pH 4 y dejada en reposo en el frigorífico durante la noche. Después del aspirado se obtuvieron 44,9 gr. de 3-acetilamina-5- $\sqrt{5}$ -nitro-(2-furil) $\sqrt{7}$ -1,2,4-oxadiazol, punto de fusión 182/82 $^\circ$ en reacción. Después de la recristalización con dioxano la sustancia fundió a 182/83 $^\circ$.

El producto inicial fué preparado por acetilación de 3-amino-5-(2-furil)-1,2,4-oxadiazol con cloruro acético en piridina. p.f. 151 $^\circ$.

220

EJEMPLO 10 $^\circ$

10 gr. de 3-acetilamina-5- $\sqrt{5}$ -nitro-(2-furil) $\sqrt{7}$ -1-2-4-oxadiazol y 200 ml de ácido clorhídrico alcohólico a 1% fueron hervidos durante 3 horas en refrigerante de reflujo. Después del enfriado los cristales precipitados fueron aspirados. Se concentraba el agua madre y separaba el residuo por cristalización en etanol. 225 Volumen de producción total 7,2 gr. de 3-amino-5- $\sqrt{5}$ -nitro(2-furil) $\sqrt{7}$ -1,2,4-oxadiazol, punto de fusión 200/202 $^\circ$.

EJEMPLO 11 $^\circ$

230 Cuando se nitra 5 gr de 3-(5-nitro-2-furil)-amino-5-(2-furil)-1,2,4-oxadiazol (a preparar de 3-amino-5-(2-furil)-1,2,4-oxadiazol y 5-nitro-2-cloruro de furoilo en presencia de piridina) análogo a ejemplo 1 $^\circ$) se obtenían 3,1 gr. de 3-(5-nitro-2-furoil)-amino-5-(5-nitro-2-furil)-1,2,4-oxadiazol, punto de fusión 227/29 $^\circ$.

235

Descrita suficientemente la naturaleza y alcance de la naturaleza y alcance de la presente invención, se hace constar que en la misma podrán ser variables los materiales, dimensiones y en general aquellos otros detalles accesorios o secundarios que no alteren cambien ni modifiquen la esencialidad propuesta.



240

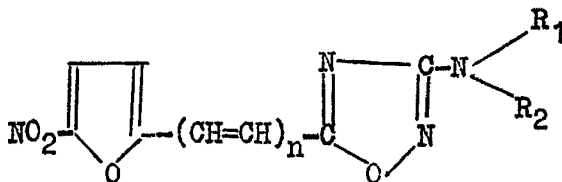
Los términos en que queda redactada esta memoria son ciertos y fiel reflejo del objeto descrito, debiéndose tomar en un sentido más amplio y nunca en forma limitativa.

REIVINDICACIONES

245 Se reivindica como de la propia y nueva invención, la propiedad y explotación exclusiva de:

1a.-Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de nitro furano con efecto antibiótico, caracterizado porque para fines de obtención de derivados de 5-nitrofurano del 1,2,4-oxadiazol de la fórmula general:

250

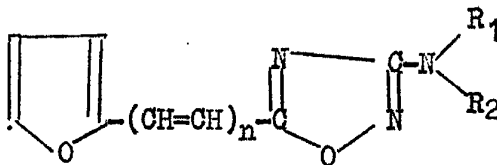


255

en que n significa uno de los números cero ó 1 ó 2 y R₁ y R₂ representan hidrógeno, un resto de alquil, un resto de aril, un resto de acil alifático aromático o heterocíclico, un resto de halogenuro de acil, un resto de aminoacil, sustituido eventualmente en el grupo amino, o un resto de aminocarbonil, sustituido eventualmente en el grupo amino, se nitran derivados de furano del 1,2,4-oxadiazol de la siguiente fórmula general:

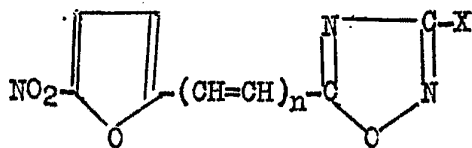
260

265



en que n, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, procediéndose a continuación de la nitración eventualmente a una transformación en el grupo amino, o respectivamente, sus sustituyentes, o que se tratan combinaciones de la fórmula general

270



-- 10 - 337904



275

en que X representa un sustituyente que puede ser intercambia-
do por el grupo $\begin{matrix} R_1 \\ -N \\ R_2 \end{matrix}$ con combinaciones de la fórmula general
 $\begin{matrix} R_1 \\ HN \\ R_2 \end{matrix}$, procediéndose eventualmente a continuación a transfor-
maciones en el grupo amino o, respectivamente, sus sustituyen-
tes.

280

285

2ª.-Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de nitro-
furano con efecto antibiótico, según reivindicación 1ª, caracte-
rizado porque se eligen materias primas iniciales, en cuya fór-
mula general significa n el número 1.

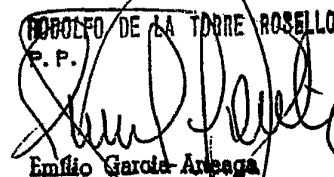
290

3ª.-Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de Nitro-
furano con efecto antibiótico, según una de las reivindicaciones
1ª y 2ª, caracterizado, porque se eligen materias primas inicia-
les o condiciones de reacción para la formación de tales produc-
tos, en cuya fórmula general R_1 y R_2 significan hidrógeno.

4ª.-"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE NI-
TROFURANO CON EFECTO ANTIBIOTICO".-

Consta la presente memoria descriptiva de diez hojas
numeradas y mecanografiadas por una sólo cara.

MADRID, 11 DE MARZO DE 1.967.-

BOFOLFO DE LA TORRE ROSELLO
P. P.

Emilio Garcia Arceaga