

Case E 4-2404/MA 1261<sup>+</sup>A

342153

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS  
NITRO-FURILICOS", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY,  
A. G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

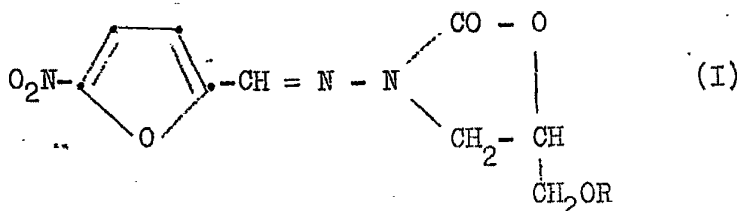
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados nitrofurílicos de oxazolidininas, activos farmacéuticamente, en especial de 5-nitro-2-furfurilidonamino-oxazolidinonas

5. de la fórmula general I



342153



5. en la que

R significa un grupo alquílico con 1-12 átomos de carbono, un grupo alquenílico con 3-6 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico con 3-10 átomos de carbono de anillo, un grupo alcoxialquílico o alcoxialcoxialquílico, un grupo bisalcoxialquílico o un grupo alqueniloxialquílico, en donde cada uno de los radicales R citados no contienen más de 12 átomos de carbono y cada parte alqueniloxí contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

10.

15. Cuando R significa un grupo alquílico, uno de estos grupos puede ser por ejemplo, un grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutílico, n-amílico, isoamílico, n-hexílico, n-octílico, iso-octílico, n-dodecílico o n-dodecílico. Sin embargo son en especial ventajosos los grupos alquílicos de cadena rectilínea

20.



342153

ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, en especial con 1 a 4 átomos de carbono.

5. Si R significa un grupo alquénico, puede tratarse, por ejemplo del grupo alílico, 2-metilalílico, 2-butenil-(crotilico), 3-butenílico, 1-pentenílico, 2-pentenílico o 1-hexenílico. Sin embargo, son especialmente ventajosos los grupos alquénicos de cadena rectilínea o ramificada con 1 de 3 a 4 átomos de carbono.
10. Si R significa un grupo cicloalquílico, se trata por ejemplo del grupo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentánico, ciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico o ciclodecílico, pero de preferencia un grupo cicloalquílico con de 3 a 6 átomos de carbono.
15. Si R significa un grupo alcoxialquílico, alcoxicicloalquílico o un grupo dialcoxialquílico, puede tratarse por ejemplo del grupo metoxietílico, etoxietílico, n-propoximetílico, isopropoximetílico, n-butoximetílico, isobutoximetílico, butoximetílico secundario, tercibutoximetílico, n-pentoximetílico, n-hexiloximetílico, n-octiloximetílico, iso-octiloximetílico, n-deciloximetílico, n-dodeciloximetílico, 1-metoxietílico, 1-etoxietílico, 1-n-propoxietílico, 1-isopropoxietílico, 1-n-butoxietílico, 1-tercibutoxietílico, 2-metoxietílico,
20. 2-etoxietílico, 2-n-propoxietílico, 2-isopropoxietílico,
- 25.



= 4 =

342153

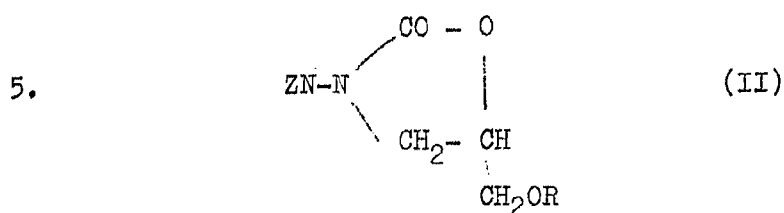
- 2-n-butoxietílico, 2-tercibutoxietílico, 2-n-hexiloxi-  
etílico, 2-n-deciloxietílico, 1-metoxipropílico, 1-eto-  
xipropílico, 2-metoxipropílico, 2-etoxipropílico, 3-me-  
toxipropílico, 3-etoxipropílico, 1-metil-1-metoxi-etíli-  
co, 1-metil-1-etoxi-etílico, 1-metil-2-metoxi-etíli-  
co, 1-metil-2-etoxi-etílico, dimetoxi-metílico, 1:1-  
dimetoxietílico, 1:2-dimetoxietílico, 2:2-dimetoxietíli-  
co, 1:1-dimetoxipropílico, 1:2-dimetoxipropílico, 1:2-  
dimetoxipropílico, 1:3-dimetoxipropílico, 2:2-dimetoxi-  
propílico, 2:3-dimetoxipropílico, 3:3-dimetoxipropí-  
lico, 1-metil-1:2-dimetoxietílico, 1-metil-2:2-dimeto-  
xietílico o dimetoximetilmetílico.

- Si R significa un grupo alquenoalquílico, se  
trata en la parte alquénica, por ejemplo de un grupo  
alílico, 2-metalílico, 2-butenil-(crotilico), 3-bute-  
nílico, 1-pentenílico, 2-pentenílico o 1-hexenílico,  
sin embargo son ventajosos especialmente como sustituyen-  
tes finales, grupos alquénicos de cadena rectilínea  
o ramificada con de 3 a 4 átomos de carbono. De esta  
forma R puede ser por ejemplo un grupo aliloximetíli-  
co, 2-aliloxietílico, 3-aliloxipropílico, 4-aliloxibutí-  
lico, 5-aliloxipentílico, 6-aliloxiexílico, 7-aliloxi-  
heptílico, 8-aliloxioctílico, 9-aliloxinonílico, 2-  
metaliloxi-metílico, crotiloximetílico, 3-buteniloxime-  
tílico, 1-penteniloximetílico, 2-penteniloxinetílico o  
1-hexeniloxinetílico.



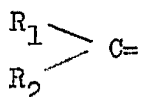
342153

Los compuestos de la fórmula I se preparan al hacer reaccionar 5-nitro-2-furfurol con una oxazolidinona correspondiente de la fórmula II



en la que

- 10.
- R tiene la significación precedente y
  - ZN significa el grupo  $\text{HO}\cdot\text{CH}_2\text{NH}$  o un grupo  $\text{NH}\cdot\text{CO}$ -alquilo inferior o
  - Z significa la agrupación bivalente



15. en donde

- $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , significan, cada una, un grupo alquílico con 1-5 átomos de carbono o
  - $\text{R}_1$  significa hidrógeno y
  - $\text{R}_2$  significa un grupo alquílico con 1-5 átomos de carbono o un grupo arílico insustituído o sustituido mediante un grupo nitro o alquílico y/o halógeno-sustituido
- 20.



342153

Si  $R_1$  y  $R_2$  o ambas en la agrupación Z significan un grupo alquílico, éste es de preferencia el grupo metílico, etílico, n-propílico o isopropílico.

5. Si  $R_2$  significa un grupo arílico, éste es de preferencia un grupo fenílico. Si  $R_2$  significa un grupo arílico sustituido mediante un grupo alquílico, éste es de preferencia un grupo toílico u otro fenílico sustituido mediante un grupo metílico. Si  $R_2$  significa un grupo arílico sustituido mediante un grupo de halógeno, éste es de preferencia un grupo monoclora-fenílico o monoclora-fenílico alquilado. Si  $R_2$  significa un grupo arílico sustituido mediante un grupo nitro, éste es de preferencia un grupo mononitro-fenílico.

10. La agrupación Z es de preferencia un grupo aralquilidénico un grupo aralquilidénico sustituido mediante un grupo alquílico, de halógeno o nitro. Las agrupaciones bivalentes Z, que pueden estar presentes en el agente reaccional de oxazolidinona de la fórmula III, incluyen por ejemplo agrupaciones de isopropilideno, bencilideno, p-metilbencilideno, p-clorobencilideno y p-nitrobencilideno.

15. Si se utiliza como agente reaccional en lugar de 5-nitro-2-furfurol un compuesto que libera 5-nitro-furfurol bajo las condiciones reaccionales existentes, este puede administrarse como material de partida para la preparación de 5-nitro-2-furfurol, como por ejemplo

20.

25.



342153

el diacetato u otro derivado funcional de 5-nitro-2-furfuroil.

5. El procedimiento se realiza convenientemente de forma que los reaccionantes se calientan juntos en el disolvente orgánico. El disolvente de preferencia utilizado se concentra en forma esencialmente inerte bajo las condiciones reaccionales y puede ser por ello, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol u otro alcanol inferior o una mezcla de dos o varios de ellos o benceno, tolueno o bien otros disolventes aromáticos o una mezcla de dos o varios de ellos. La reacción puede acelerarse en caso deseado de forma que la mezcla reaccional contenga ácido clorhídrico y/o mineral acuoso o ácido acético glacial.

10.

15. La oxazolidinona de la fórmula II utilizada en el procedimiento según la invención, puede prepararse mediante cierre del anillo de un compuesto 1-hidrazino-2-hidroxi-propánico correspondiente, sustituido en posición 3, según métodos conocidos, por ejemplo mediante reacción del carbonato dietílico y un alcoholato sódico. La propia oxazolidinona no precisa aislarse y el reaccionante de la fórmula II puede utilizarse según la preparación por cierre de anillo como producto intermedio, en caso deseado tras purificación

20.

25. parcial.



342153

- Los compuestos según la invención, de acuerdo con la fórmula general I poseen propiedades farmacológicas útiles y en especial antimicrobianas y representan un agente antibacterico, antihelmintico, coccidiostático, y tripanocida y un agente contra la materia de significación en la medicina humana y veterinaria. Como especialmente valiosos se muestran los compuestos en el tratamiento de infecciones del tracto intestinal o urinario. Además pueden utilizarse para proteger materias hidrofobas u otras materias orgánicas con peso molecular elevado, que se someten a descomposición por bacterias u otros microbios, por lo cual estas materias se unen con los compuestos, se impregnan o se tratan de otra forma. Los compuestos también hallan utilización como aceleradores de crecimiento en piensos para animales.
- 5.
- 10.
- 15.

- De acuerdo con la invención también se obtiene una combinación de materia terapéutica, que consta de una parte de actividad antimicrobiana de una 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula I y un vehículo sólido o diluente líquido admisible farmacológicamente.
- 20.

- Las combinaciones de materias farmacéuticas según la invención, contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I como materia activa junto con vehículos farmacéuticos usuales. La clase de los vehículos se determina vastamente según la zona de aplicación. Para
- 25.



# 342153

- la aplicación exterior, por ejemplo para la desinfección de la piel sana, como también para desinfección de heridas y para tratamiento de dermatosis o infecciones de mucosas, que son originadas por bacterias,
5. pueden entrar en consideración. en especial pomadas, polvos, tinturas. Las bases para pomadas pueden ser exentas de agua, por ejemplo a partir de mezclas que constan de lanolina y vasolina, o puede tratarse asimismo de emulsiones acuosas, en las que se suspende
10. la materia activa. Como vehículos para polvos son apropiados, por ejemplo, almidones, como almidón de arroz, que en caso de secado pueden hacerse específicamente más ligeros por ejemplo, mediante adición de ácido silícico altamente disperso, o hacerse más pesados mediante adición de talco.
- 15.

- Las tinturas contienen por lo menos una materia activa de la fórmula general I en etanol acuoso, en especial del 45 al 75%, al que se adiciona eventualmente de 10 a 20% de glicerina. En especial para la
20. desinfección de la piel sana pueden entrar en consideración asimismo soluciones, que se elaboran con ayuda de disolventes usuales, como por ejemplo polietilenglicol, así como eventualmente emulgentes. El contenido de materia activa de las formas de aplicación externa
25. arriba citadas se halla de preferencia entre 0,1 y 5%



342153

- Para la desinfección de la boca y de la garganta son apropiados, por una parte, gargarismos o bien concentrados para su elaboración, en especial emulsiones alcohólicas con aproximadamente del 1 al 5% de contenido en materia activa, a los que puede adicionarse glicerina y/o materias aromáticas, y por otra parte, tabletas para chupar, es decir formas unitarias de dosis sólidas con un contenido relativamente elevado en azúcar o en materias similares y un contenido en materia activa relativamente bajo de aproximadamente 0,2 a 20%, así como los aditivos usuales como excipientes y materias aromáticas.
- 5.
- 10.

- Para la desinfección de los intestinos y para el tratamiento oral de infecciones del trato urinario, pueden entrar en consideración en especial formas de dosificación unitaria sólidas, como tabletas, grageas y cápsulas, que contienen de preferencia entre el 10 y el 90% de una materia activa de la fórmula general I, para facilitar la administración de dosis diarias entre 0,1 y 2,5 g en hombres adultos o en dosis reducidas apropiadas para niños. Para preparación de tabletas y núcleos de grageas se combina la materia activa de la fórmula general I, con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, almidón de maiz, almidón de patata o amilopectina, derivados de
- 15.
- 20.
- 25.



342153

- celulosa o gelatina, de preferencia bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles de peso molecular apropiado. Los núcleos de gragea se recubren a continuación, por ejemplo con
5. soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes,
  10. por ejemplo para la determinación de dosis de materia activa diferentes. Las perlas y otras cápsulas cerradas constan como por ejemplo, de una mezcla de gelatina y glicerina y contienen, por ejemplo, mezclas de una materia activa de la fórmula general I con polietilenglicol.
  15. Las cápsulas abribles, contienen, por ejemplo, granulados de una materia activa con vehículos sólidos, en forma de polvo, como por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa
  20. o gelatina, así como estearato magnésico o ácido esteárico.

En todas estas formas de utilización pueden aplicarse los compuestos de la fórmula general I como materias activas exclusivas, pero asimismo pueden combinarse con otras materias conocidas antimicrobianas,

- 25.



342153

- en especial antibactericas y/o antimicóticas, por ejemplo, para la difusión de la zona de aplicación. Pueden combinarse, por ejemplo, con 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol u otros derivados de 8-quinolinol, con
5. sulfamerazina o sulfafurazol u otros derivados de sulfamelamida con cloranfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4',5-tribromosalicilánilida u otras salicilanilidas halogenadas, con carbanilidas halogenadas, con bonzoxazoles o bonzoxazolonas halogenadas, con policloro-hidroxi-difenilmotano, con
10. sulfuros halogeno-dihidroxi-difenílicos, con éteres 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difenílicos o éteres 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenílico u otros éteres polihalogenohidroxidifenílicos, o con compuestos cuaternarios
15. bacterianos o con derivados de ácido ditiocarbámicos deseados, como disulfuro de tetrametil-tiuram. Pueden utilizarse como materias de vehículo, que poseen por sí mismas propiedades farmacológicas apropiadas, como por ejemplo azufre, como base de polvo o estearato de cinc
20. como un componente de la base para ungüentos.

Finalmente, la invención provee asimismo un procedimiento para proteger materias orgánicas expuestas al ataque mediante bacterias u otros microbios, que se caracteriza porque las materias se tratan con un 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula I.

25.



342153

5. La materia orgánica puede ser por ejemplo un material polímero natural o sintético, una sustancia conteniendo proteína o conteniendo hidrato de carbono o una materia textil o fibrosa sintética o natural preparada a partir de esta sustancia.

10. De acuerdo con la invención se obtiene asimismo una composición de pienso para animales, que contiene 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula I en dosis suficientes para favorecer el desarrollo del animal con ayuda de la composición de materia.

Los ejemplos siguientes aclaran más de cerca la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



342153

EJEMPLO 1

5. Una mezcla de 0,7 g de 3-bencilidenamino-5-metoximetil-2-oxazolidinona, 0,4 g de 5-nitro-2-furfurol y 5 cc de ácido clorhídrico concentrado se agitan a 18° durante 24 horas. El producto reaccional originado amarillo y sólido se filtra y seca.

Como producto se obtiene la 5-metoximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona, punto de fusión 188°, tras la recristalización en etanol.

10. EJEMPLO 2

15. Una mezcla de 0,9 g de 5-metoximetil-3-(4-nitrobencilidenamino)-2-oxazolidinona, 0,4 g de 5-nitro-2-furfurol y 5 cc de ácido clorhídrico concentrado se agita durante 24 horas a 18°. El producto reaccional originado amarillo sólido se filtra y seca.

Como producto se obtiene tras la recristalización en etanol, la 5-metoximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con el punto de fusión de 188°

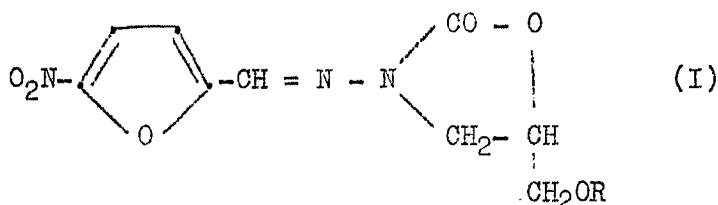


342153

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente británica núm. 27 818/66 del 22 de Junio de 1966.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados nitro-furílicos, en especial de 5-nitro-2-furfurilidon-amino-oxazolidinona de la fórmula general I



en la que

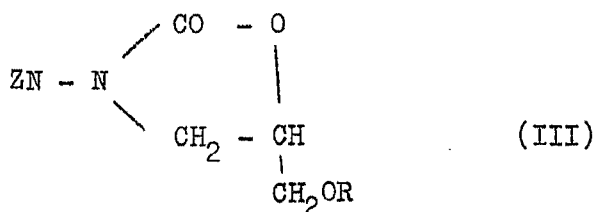
15. R significa un grupo alquílico con 1-12 átomos de carbono, un grupo alquénico con 3-6 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico con 3-10 átomos de carbono del anillo, un grupo alcoxialquílico o alcoxialcoxialquílico, un grupo bisalcoxialquílico o alqueniloxialquílico, en donde cada radical R citado no contiene más de 12 átomos de carbono y cada parte alqueniloxi contiene de 3 a 6 átomos de



342153

carbono, caracterizado porque se hace reaccionar 5-nitro-2-furaldohido con una piazolidinona correspondiente de la fórmula general III

5.

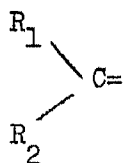


en la que

10.

R tiene la significación indicada en la fórmula I y  
 ZN significa el grupo HO.CH<sub>2</sub>NH o un grupo NH.CO-alquí-  
 lico inferior o  
 Z significa la agrupación bivalente

15.



20.

en la que cada uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significa un grupo alquílico inferior con 1-5 átomos de carbono o en la que R<sub>1</sub> significa hidrógeno y R<sub>2</sub> un grupo alquílico con 1-5 átomos de carbono o un grupo arílico insustituido, halógeno-sustituido y/o sustituido mediante un grupo nitro, o un grupo alquílico.



342153

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados nitro-furílicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 Junio 1967

p.p.

**JAIME ISEBA**  
*J. Iseba*  
**FRANCISCO JOSÉ RODRIGUEZ**