

Case 4-2742/MA 1326<sup>A</sup>

361606



SECCION TECNICA	
ASOCIACION I. P. E.	
CLASE C	07
SUBCLASE C	

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

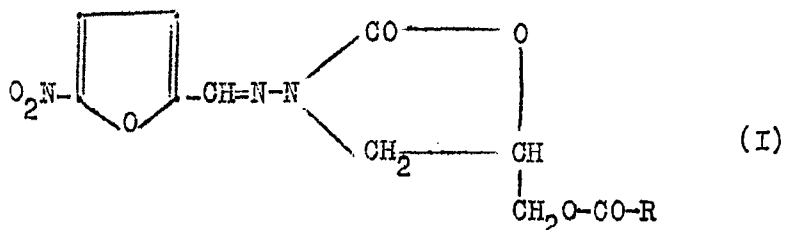
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS 5-NITROFURILICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos substituidos que poseen actividad farmacológica valiosa, y en especial derivados nitrofurílicos de oxazolidinonas.

5. Según la invención se obtienen 5-nitro-2-furfurilidenaminoxazolidinonas de la fórmula general



10. en la que



R significa hidrógeno o un radical hidrocarburo alifático o cicloalifático con 1 a 11 átomos de carbono o un grupo alcoxialquílico con 2 a 11 átomos de carbono.

5. El grupo R puede ser por ejemplo un grupo alquílico con 1 a 11 átomos de carbono, un grupo alquénílico con 2 a 11 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 3 a 11 átomos de carbono y de preferencia de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo carbocíclico.

10. Cuando el grupo R es un grupo alquílico, el alquilo puede ser por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, tercibutilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-octilo, isooctilo o n-undecilo.

15. Cuando el grupo R es un grupo alquénílico, puede ser el alquenilo por ejemplo alilo, 2-metililo, but-2-enilo (crotilo), but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, hex-1-enilo, hexadienilo o undecilenilo.

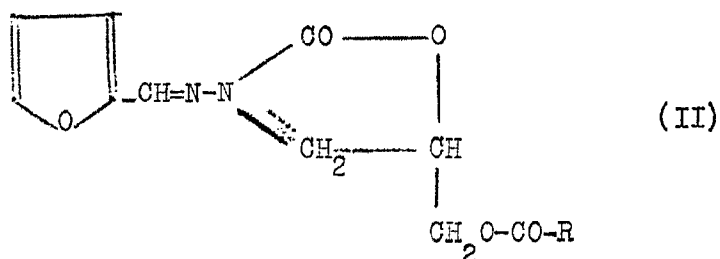
20. Cuando el grupo R es un grupo cicloalquilo, el cicloalquilo puede ser por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o cicloundecilo.

25. Cuando el grupo R es un grupo alcoxialquílico, este puede ser por ejemplo metoximetilo, metoxietilo, metoxi-n-propilo, metoxiisopropilo, metoxi-n-butilo, metoxi-tercibutilo, metoxihexilo, metoxioctilo, metoxidecilo, etoximetilo, etoxietilo, isopropoximetilo, tercibutiloximetilo, deciloximetilo o pentiloxihexilo.



Los compuestos de 5-nitro-2-furfurilidenaminoxazolidinona de la fórmula general (I), se preparan al nitrar el compuesto de la oxazolidinona correspondiente de la fórmula general II

5.

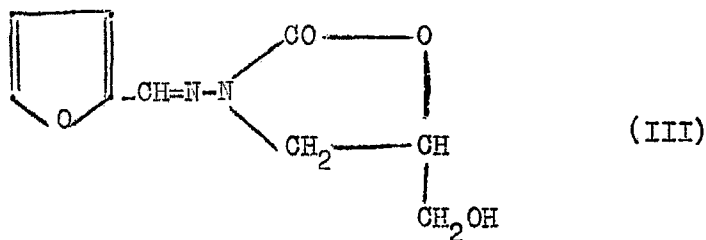


en la que

R posee la significación arriba indicada.

10. La nitración puede realizarse con ácido nítrico bajo condiciones que son usuales en la nitración de derivados jurídicos substituidos, por ejemplo mediante reacción en presencia de un agente ligador de agua, en donde el agente ligador de agua puede ser por ejemplo ácido sulfúrico, sin embargo de preferencia es anhídrido de ácido acético. En caso deseado puede presentarse una parte en ácido acético en la mezcla reaccional. La nitración se realiza de preferencia a una temperatura que no supere los 15° C bajo uti-
- 15.

- lización de ácido nítrico concentrado o fumante. La reacción puede realizarse por ejemplo al adicionar una mezcla de ácido nítrico concentrado o fumante, ácido acético y anhídrido de ácido acético, lentamente a una suspensión o solución de
5. oxazolidinona de la fórmula general (II) en una mezcla de ácido acético y anhídrido de ácido acético, mientras la temperatura se mantiene de 5 a 15° C, de preferencia a unos 10° C. En caso deseado, el compuesto de la fórmula (II) puede prepararse durante la nitración, al hacer reaccionar
10. el compuesto de la fórmula III



15. con un agente de acilación, que contiene la agrupación -CO-R. El agente de acilación puede ser por ejemplo un ácido carboxílico, un anhídrido de ácido carboxílico o un anhídrido mixto o un cloruro de ácido, sin embargo es de preferencia anhídrido de ácido acético u otro anhídrido de ácido carboxílico.



Los compuestos de la fórmula general (I) según la invención poseen propiedades valiosas antimicrobicas y en especial propiedades antibactericas, antihelminticas, coocidiostáticas, tripanocidas y antimaláricas, que son valiosas en la medicina humana o veterinaria. Los compuestos son en especial valiosos en el tratamiento de infecciones del tracto intestinal y urinario. Los compuestos pueden utilizarse asimismo para proteger material hidrófobo u otro material orgánico con peso molecular elevado, que es sensible a la destrucción por bacterias u otros microbios para lo cual el material orgánico se contacta, impregna o se trata en otra forma con los compuestos. Los compuestos también hallan aplicación como aditivos favorecedores del desarrollo en forraje para animales.

15. Según la invención se obtiene con ello asimismo un agente terapéutico, que contiene una dosis activa frente a microbios de una 5-nitro-2-furfurilidenaminooxazolidinona de la fórmula general (I) y un vehículo sólido tolerable farmacológicamente o un diluyente líquido tolerable farmacológicamente.

25. Los agentes farmacéuticos según la invención contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general (I) como sustancia activa junto con un vehículo farmacéutico usual. El tipo del vehículo utilizado en realidad depende esencialmente de la utilización intentada, por ejemplo se



- utilizan para aplicación externa en la desinfección de piel sana, en la desinfección de heridas y en el tratamiento de dermatosis y afecciones de las mucosas, que son ocasionadas por bacterias, en especial unguentos, preparaciones de polvos y tinturas. Las bases para unguentos pueden estar exentas de agua y constan por ejemplo de mezclas de lanolina y parafina blanda o pueden constar de emulsiones acuosas, en donde la substancia activa se suspende. Vehículos apropiados para elaboraciones de polvo son por ejemplo almidón de arroz y otros almidones, en donde el peso a granel del vehículo puede rebajarse en caso deseado, por ejemplo mediante adición de ácido silícico altamente disperso o puede elevarse mediante adición de talco. Las tinturas pueden contener por lo menos un componente activo de la fórmula (I) en etanol acuoso, en especial etanol del 45 al 75%, y a las cuales en caso deseado se les puede adicionar de 10 a 20% de glicerina. Soluciones preparadas a partir de polietilenglicol y otros promotores de solubilidad usuales y eventualmente asimismo emulgentes pueden utilizarse con ventaja especial en la desinfección de piel sana. La concentración del componente activo en agentes farmacéuticos para aplicación externa se encuentra de preferencia en la zona de 0,1 a 5% en peso.
5.  
10.  
15.  
20.

Aguas de enjuague o concentrados para su preparación y tabletas para disolución lenta en la boca son apro-

25



- piadas para la desinfección de la boca y faringe. Las primeras se preparan de preferencia a partir de soluciones alcohólicas, que contienen de 1 a 5 % en sustancia activa, a las cuales se puede adicionar glicerina o sustancias gustativas. Las pastillas, es decir las unidades de dosificación sólidas, tienen de preferencia un contenido relativamente elevado en azúcar o sustancias similares y un contenido relativamente bajo en sustancia activa, por ejemplo de 0,2 a 20% en peso y contienen los aditivos usuales, como ligantes y sustancias gustativas.
- 5.
- 10.

- Unidades de dosificación sólidas, en especial tabletas, grageas (tabletas recubiertas con azúcar) y cápsulas son para la utilización en la desinfección intestinal y para el tratamiento oral de infecciones del tracto urinario. Estas unidades contienen de preferencia de 10 a 90% del compuesto de la fórmula general (I) para la administración de dosis diarias de 0,1 a 2,5 gramos en adultos o para facilitar dosis reducidas en forma apropiada en niños. Las tabletas y núcleos de grageas se preparan al combinar los compuestos de la fórmula general (I) con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, almidón de maíz, almidón de patata o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, de preferencia bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico, o de polietilenglicoles con peso molecular apropiado. Los núcleos de gragea se
- 15.
- 20.
- 25.



- pueden recubrir luego por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que también pueden contener goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o pueden recubrirse con una laca, que está disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos volátiles. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para diferenciar entre dosificaciones diferentes. Las cápsulas blandas de gelatina y otras cápsulas cerradas constan por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y pueden contener por ejemplo mezclas del compuesto de la fórmula (I) con polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura contienen por ejemplo granulados de una sustancia activa con vehículos sólidos en forma de polvo, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina y estearato magnésico o ácido esteárico.
- 5.
- 10.
- 15.

- En todas las formas de administración, los compuestos de la fórmula general (I) pueden presentarse como único componente activo o también pueden combinarse con otras sustancias conocidas, activas farmacológicamente y en especial sustancias antibactericas y/o antimicóticas, por ejemplo al ensanchar la zona de aplicación. Pueden combinarse por ejemplo con 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol u otros derivados del 8-quinolinol, con sulfamerizina o sulfafurazol u otros derivados sulfanilamídicos, con cloranfenicol u tetra-
- 20.
- 25.



- ciclina u otros antibióticos, con 3,4',5-tribromosalicilánilida u otras salicilánilidas halógenadas, con carbanilidas halogenadas, con enzoxazoles halogenados o benzoxazolonas, con policlorohidroxidifenilmetanos, con sulfuros halogenodihidroxidifenílicos, con éter 4,4'-dicloro-2-hidroxidifenílico, éter 2',4,4'-tricloro-2-hidroxidifenílico u otros éteres polihalogenohidroxidifenílicos, con compuestos cuaternarios, bactericidas o con derivados de ácido ditiocarbámico determinados, como disulfuro de tetrametiltiuram. Pueden utilizarse asimismo como vehículo, que por si mismo poseen propiedades farmacológicas favorables, por ejemplo azufre como de base de polvo o estearato de zinc como componente de bases.
- 5.
- 10.

- Según la invención se obtiene asimismo un procedimiento al proteger un material orgánico, que es sensible frente al ataque por bacterias u otros microbios, según el cual se trata el material con una 5-nitro-2-furfurilidenaminoxazolidinona de la fórmula general (I). El material orgánico puede ser por ejemplo un material polímero natural o sintético, una substancia de proteína o de hidrato de carbono, una fibra natural o sintética, o un material textil preparado con ellas.
- 15.
- 20.

- Según la invención se obtiene un agente de forraje para animales, que contiene una 5-nitro-2-furfurilidenaminoxazolidinona de la fórmula general (I) en una dosis, que basta para favorecer el crecimiento del animal, que se alimenta con el agente.
- 25.



Los ejemplos siguientes aclaran la invención. Las indicaciones de porcentaje son calculadas sobre el peso cuando no se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

5. a) A una solución de 13,2 gramos de 3-amino-5-hidroximetil-2-oxazolidinona en 100 gramos de agua se adiciona 9,6 gramos de furfurool. Tras el reposo se colecta el producto y se seca.

10. El producto es la 3-furfurilidenamino-5-hidroximetil-2-oxazolidinona.

15. b) Una mezcla de 8,2 g de 3-furfurilidenamino-5-hidroximetil-2-oxazolidinona y 50 g de anhídrido de ácido acético se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla reaccional se concentra hasta sequedad y el residuo recristaliza en etanol.

El producto obtenido es la 5-acetoximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona.

20. c) A una mezcla de 10,3 gramos de anhídrido del ácido acético y 1,9 gramos de ácido nítrico concentrado se adiciona bajo refrigeración y en forma de porciones 2,5 gramos de 5-acetoximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona. La mezcla reaccional se deja reposar y luego se colecta



la sustancia sólida amarilla obtenida y recristaliza en éster etílico del ácido acético.

5. Como producto se obtiene la 5-acetoximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxalidinona con un punto de fusión de 186°C,

10. d) A una mezcla de 10,3 gramos de anhídrido del ácido acético y 1,9 gramos de ácido nítrico concentrado se adiciona bajo refrigeración y en forma de porciones 2,2 gramos de 3-furfurilidenamino-5-hidroximetil-2-oxazolidinona. La mezcla reaccional se deja reposar, después de lo cual se colecta la sustancia sólida amarilla obtenida y recristaliza en etanol.

15. El producto es la 5-acetoximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 186°C,

#### EJEMPLO 2

20. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 b) se realiza bajo utilización de ácido fórmico en lugar de anhídrido del ácido acético, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas. El producto intermedio así preparado es la 5-formiloximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona.



La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 c) se realiza luego bajo utilización de la 5-formiloximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

5. El producto es la 5-formiloximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 161°C.

### EJEMPLO 3

10. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 b) se realiza bajo utilización de anhídrido del ácido propiónico en lugar de anhídrido del ácido acético, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas. El producto intermedio así preparado es la 3-furfurilidenamino-5-propioniloximetil-3-oxazolidinona.

15. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 c) se realiza luego bajo utilización de la 3-furfurilidenamino-5-propioniloximetil-2-oxazolidinona en lugar de la 5-acetoximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

20. El producto es la 3-(5-nitrofurfurilidenamino)-5-propioniloximetil-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 192°C.



EJEMPLO 4

5. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 b) se realiza bajo utilización de anhídrido de ácido butírico en lugar de anhídrido de ácido acético, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas. El producto intermedio así preparado es la 5-butiriloximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona.

10. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 c) se realiza luego bajo utilización de la 5-butiriloximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona en lugar de la 5-acetoximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

15. Como producto se obtiene la 5-butiriloximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 148°C.

EJEMPLO 5

20. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 b) se realiza bajo utilización de anhídrido de ácido valérico en lugar de anhídrido de ácido acético, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas. El producto intermedio así preparado es la 3-furfurilidenamino-5-valeriloximetil-2-oxazolidinona.



La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 c) se realiza luego bajo utilización de la 3-furfurilidenamino-5-valeriloximetil-2-oxazolidinona en lugar de la 5-acetoximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

El producto es la 3-(5-nitrofurfurilidenamino)-5-valeriloximetil-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 129°C.

#### EJEMPLO 6

10. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 b) se realiza bajo utilización de anhídrido de ácido crotonico en lugar de anhídrido de ácido acético, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas. El producto intermedio así preparado es la 5-crotoniloximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona.

15. La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 c) se realiza luego bajo utilización de la 5-crotoniloximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona en lugar de la 5-acetoximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

20. El producto es la 5-crotoniloximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 181° C.



EJEMPLO 7

La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 b) se realiza bajo utilización de anhídrido de ácido hexánico en lugar de anhídrido de ácido acético, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas. El producto intermedio así preparado es la 3-furfurilidenamino-5-hexanoilosimetil-2-oxazolidinona.

La forma de trabajo descrita en el Ejemplo 1 c) se realiza luego bajo utilización de la 3-furfurilidenamino-5-hexanoiloximetil-2-oxazolidinona en lugar de la 5-acetoximetil-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

El producto es la 5-hexanoiloximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 133° C.

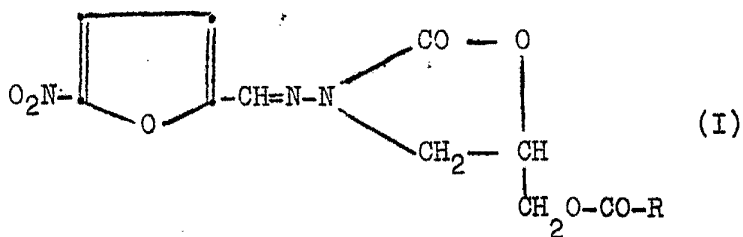


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de la solicitud de patente inglesa nº 57585/67 del 19.12.67

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados 5-nitrofurílicos, esencialmente 5-nitro-2-furfurilidenaminooxazolidinonas de la fórmula general I

10.



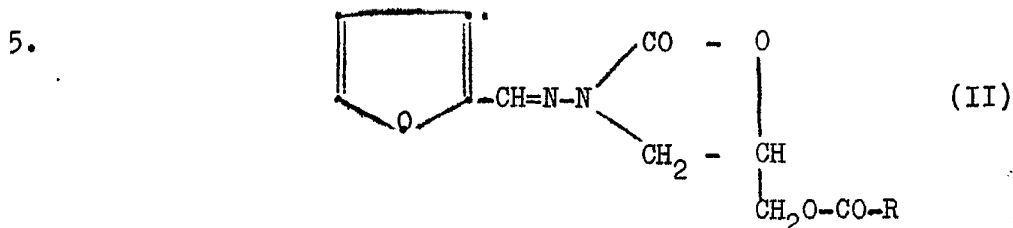
en la que .:

15.

R significa hidrógeno, un radical de hidrocarburo alifático o cicloalifático con 1 a 11 átomos de carbono ó un grupo alcoxialquílico con 2 a 11 átomos de carbono, .



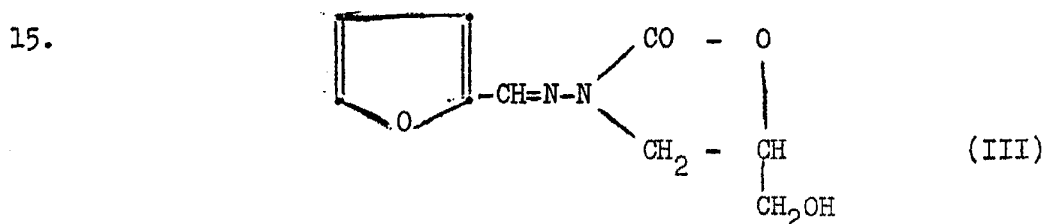
caracterizado porque se nitra el compuesto de oxazolidinona correspondiente de la fórmula general II,



en la que

10. R posee la significación arriba indicada.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de oxazolidinona de la fórmula general (II) se tratará durante la nitración al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III



20. 3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados 5-nitrofurilicos.



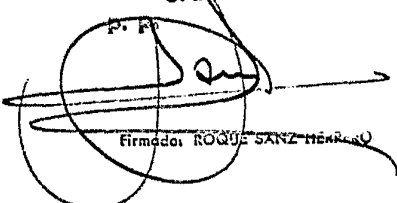
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 de Diciembre de 1968

p.a.

JAI ME ISERN

P. F.



Firmado: ROQUE SANZ NEBRO