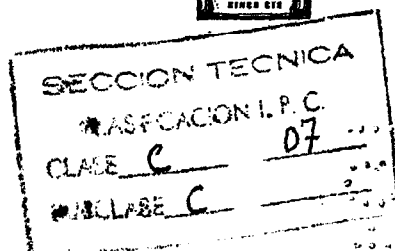


361607



Case 4-2743/MA 1328⁺



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 proce-
dimiento para la preparación de derivados nitrofurílicos
activos farmacológicamente, en especial de 5-nitro-2-
-furfurilidenamino-oxazolidinonas de la fórmula general I



Cuando el grupo R es un grupo alquílico, puede ser el alquilo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-octilo, isoctilo o n-nonilo.

5. Cuando el grupo R es un grupo alquénico, éste puede ser por ejemplo alilo, 2-metililo, but-2-enilo (crotilo), but-3-enilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, hex-1-enilo, hexadienilo o nonenilo.

10. Cuando el grupo R es un grupo cicloalquílico, el grupo cicloalquílico contiene de preferencia de 3 a 9 átomos de carbono en el anillo carbocíclico y puede ser por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o ciclomonilo.

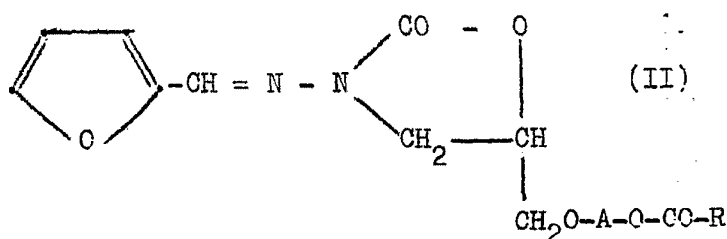
15. Cuando el grupo R es un grupo alcoxialquílico, puede ser éste por ejemplo metoximetilo, metoxietilo, metoxi-n-propilo, metoxiisopropilo, metoxi-n-butilo, metoxi-tercibulo, metoxi-hexilo, metoxioctilo, etoximetilo, etoxietilo, isopropoximetilo, tercibutoximetilo, octiloximetilo o butoxipentilo.

20. Los compuestos de la 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula general I se preparan al



nitrar el compuesto de oxazolidinona correspondiente de la fórmula general II

5.



en la que

A y R poseen la significación arriba indicada.

10.

La nitración puede realizarse con ácido nítrico bajo condiciones que son usuales en la nitración de derivados furílicos substituidos, por ejemplo mediante reacción en presencia de un agente fijador de agua, en donde el agente fijador de agua puede ser por ejemplo ácido sulfúrico, pero sin

15.

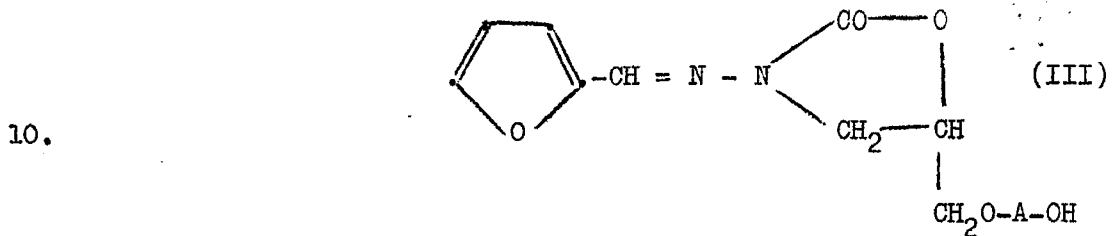
embargo es de preferencia anhídrido de ácido acético. En caso deseado puede estar presente en la mezcla reaccional una parte en ácido acético. La nitración se realiza de preferencia a una temperatura que no rebase 200°C bajo utilización de ácido nítrico concentrado o fumante. La reacción puede reali-

20.

zarse por ejemplo al adicionar una mezcla de ácido nítrico concentrado o fumante, ácido acético y anhídrido de ácido acético cuidadosamente a una suspensión o solución de oxazoli-



5. nona 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 general II puede prepararse durante la nitración mediante reacción del compuesto correspondiente de la fórmula general III



15. con un agente de acilación, cuyo agente de acilación contiene el grupo R, en donde A y R poseen la significación arriba indicada.

20. Agentes de acilación que pueden utilizarse por ejemplo en el procedimiento según la invención son ácidos carboxílicos superiores, anhídridos de ácido carboxílico y anhídridos mixtos y cloruros de ácido. De preferencia el agente de acilación es sin embargo anhídrido de ácido acético u otro anhídrido de ácido carboxílico.



- Los compuestos según la invención de la fórmula general I tienen propiedades antimicrobianas valiosas, en especial propiedades antimicrobianas, antielmínticas, coctiostáticas y tripanocidas, y propiedad antimalaria, que son valiosas significativamente en la medicina humana o veterinaria. Los compuestos son asimismo valiosos en el tratamiento de infecciones del cuerpo intestinal y urinario. Los compuestos pueden utilizarse por ello para proteger material hidrófobo u otro material orgánico con alto peso molecular, que es susceptible de extrusión mediante bacterias u otros microbios, al contactar, impregnar o tratar en otra forma el material orgánico con los compuestos. Los compuestos se utilizan como aditivos para fomentar el desarrollo en piensos para animales.
- 5.
- 10.
15. Por consiguiente según la invención puede también prepararse un agente terapéutico que contiene una dosis activa contra los microbios de una 5-nitro-2-furfurilidena-amino-oxazolidinona de la fórmula general I y un vehículo sólido tolerable farmacológicamente u otro diluyente líquido tolerable farmacológicamente.
- 20.
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 de vehículo utilizado en realidad depende en gran medida de la utilización que se intenta, en



- donde para la utilización exterior, por ejemplo en la desinfección de piel sana, la desinfección de heridos y en el tratamiento de dermatosis y afecciones de las mucosas que son originadas por bacterias, se utiliza en especial engüentos, preparaciones de polvo y tintura. Los elementos de base pueden estar exentos de agua y pueden constar por ejemplo de mezclas de grasa de lana y parafina blanda o pueden constar de emulsiones acuosas, en donde se suspende la substancia activa. Vehículos apropiados para preparaciones en polvo son por ejemplo almidón de arroz y otros almidones, en donde el peso a granel del vehículo puede ser rebajado eventualmente, 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 general I en etanol acuoso, en especial en etanol del 45 al 75%, en donde en caso deseado se puede adicionar de 10 a 20% de glicerina. En especial se pueden utilizar con ventaja en la desinfección de piel sana soluciones preparadas a partir de polietilenglicol y otros promotores de solubilidad usuales y eventualmente también emulgentes. La concentración del componente activo en el agente farmacéutico para utilización externa se encuentra de preferencia en la zona de 0,1 a 5%.

- Las aguas de enjuague o concentrados para su preparación y las tabletas para disolución lenta en la boca



son apropiadas para la desinfección de boca y faringe. Las primeras se preparan de preferencia en soluciones alcohólicas, que contienen de 1 a 5% de sustancia activa, en donde se pueden adicionar glicerina o materias gustativas. Las

5. pastillas, es decir 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 materias gustativas.
- 10.

Las unidades de dosificación sólidas, en especial tabletas, grageas (tabletas recubiertas con azúcar) y cápsulas, son apropiadas para la utilización en la desinfección intestinal y para el tratamiento oral de infecciones del

15. tracto urinario. Estas unidades contienen de preferencia de 10 a 90% del compuesto de la fórmula general I para posibilitar la elaboración de dosis diarias de 0,1 a 2,5 gramos en adultos o de dosis reducidas en forma apropiada para niños. Las tabletas y núcleos de grageas se preparan al
20. 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 gelatinas, de preferencia bajo
25. adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles con peso molecular apropiado. Luego



- de 8-quinolinol, con sulfameracina o sulfafurazol u otros derivados de la sulfanilamina con cloranfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4',5-tribromosalicilanilida u otras salicilanilidas halogenadas, con carbanilidas
5. halogenadas, con benzoxazoles o benzoxazolonas halogenadas, con policlorohidroxidifenilmetanos, con sulfuros halogenodihidroxidifenílicos, con éter 4,4'-dicloro-2-hidroxidifenílico o éter 2',4,4'-tricloro-2-hidroxidifenílico u otros éteres polihalogenohidroxidifenílicos, con compuestos cuaternarios
10. bactericidas o con derivados de ácido ditiocarbámico determinado, como disulfuro de tetrametiltiuram. Asimismo pueden utilizarse vehículos, que poseen propiedades favorables farmacológicamente, por ejemplo azufre, como base de polvo o estearato de zinc como componente de base de pomada.
15. Según la invención se verifica un procedimiento para proteger un material orgánico, que es susceptible del ataque por bacterias u otros microbios, según el cual el material se trata con una 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula general I. El material orgánico puede
20. ser por ejemplo un material polímero natural o sintético una substancia proteínica o de hidrato de carbono u otra fibra natural o sintética o un material textil con ella preparado.
25. Según la invención también se verifica un agente de pienso para animales, que contiene una 5-nitro-2-furfu-



rilidenamina-oxazolidinona de la fórmula general I en una dosis que basta para fomentar el desarrollo del animal, que se alimenta con el agente.

- Los ejemplos siguientes aclaran la invención. Los datos en tanto por ciento se calculan sobre el peso, cuando no se indica lo contrario.

EJEMPLO 1

5. a) Una mezcla de 80 gramos de 1-hidrazino-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etoxi)-propano, 78,3 gramos de carbonato dietílico, 80 gramos de metanol y 5,43 gramos de metilato sódico se calientan paulatinamente a 120°C en el curso de 3 horas, con lo cual se arrastra durante este espacio metanol y etanol. El residuo se acidula con ácido acético diluido y se trata con 22 gramos de furaldehído.
10. b) Una mezcla de 4,5 g de 3-furfurilidenamino-5-(2-hidroxi-etoximetil)-2-oxazolidinona y 10 g de anhídrido de ácido acético se calienta a reflujo durante 1 hora. El producto obtenido es la 5-(2-acetoxi-etoximetil)-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona.
15. c) A una mezcla de 10,3 g de anhídrido de ácido acético y 1,9 g de ácido nítrico concentrado se adiciona bajo refrigeración y en forma de porciones 2,9 g de 5-(2-acetoxi-etoximetil)-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona. La mezcla
- 20.



reaccional se deja reposar y luego se colecta la materia sólida amarilla resultante y recristaliza en etanol.

Como producto se obtiene la 5-(2-acetoxietoximetil)-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 118°C.

5.

EJEMPLO 2

La forma de trabajo descrita en el ejemplo 1b) se realiza bajo utilización de ácido fórmico 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-(2-formiloxietoximetil)-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona.

10.

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

15.

El producto es la 5-(2-formiloxietoximetil)-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 107°C:

20.

EJEMPLO 3

La forma de trabajo descrita en el ejemplo lb) se realiza bajo utilización de anhídrido de ácido butírico en lugar de anhídrido de ácido acético, con lo cual

5. las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas. El producto intermedio así preparado es la 5-(2-butiriloxietoximetil)-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona.

La forma descrita en el ejemplo lc) se realiza luego bajo utilización de la 5-(2-butiriloxietoximetil)-

10. 3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona en lugar de la 5-(2-acetoxietoximetil)-3-furfurilidenamino-2-oxazolidinona, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

El producto es la 5-(2-butiroloxietoximetil)-3-(5-

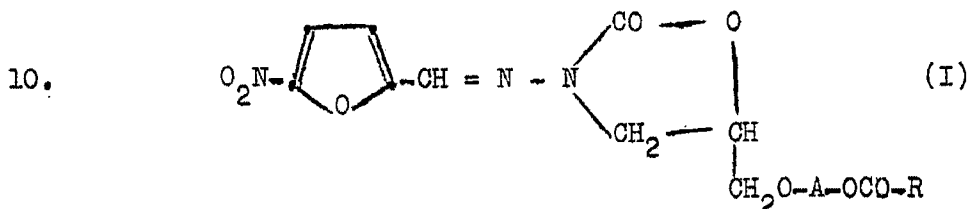
15. nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona con un punto de fusión de 68°C.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se deelarar nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente inglesa nº 57587/67 del 19 de Diciembre de 1967.

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

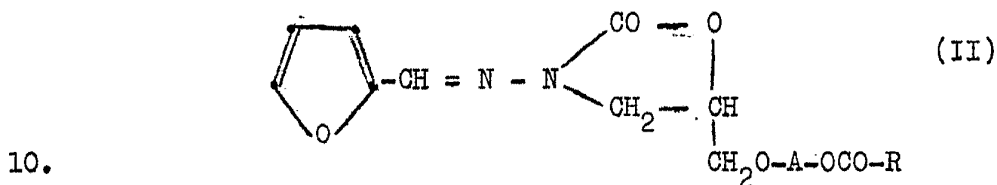


en la que

15. A significa un grupo alquilénico con 2 ó 3 átomos de carbono y
- R significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarburo alifático con 1 a 9 átomos de carbono, un radical de hidrocarburo cicloalifático con 3 a 9 átomos
20. de carbono o un grupo alcoialquílico con 2 a 9 átomos



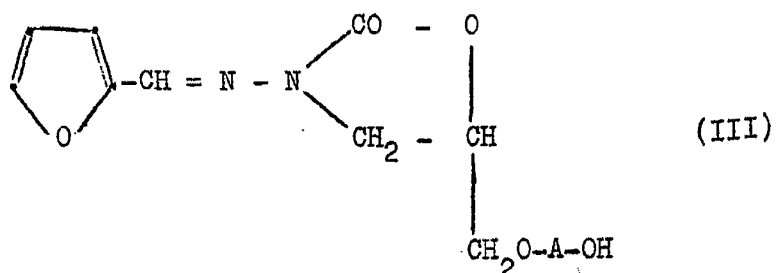
- de carbono, en donde el número de átomos de carbono existente conjuntamente en los grupos A y R no rebasa el de 11, caracterizado porque se nitra el compuesto de oxazolidinona correspondiente de la fórmula general II
- 5.



en la que

A y R poseen la significación arriba indicada.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general II se prepara durante la nitración al hacer reaccionar el
15. compuesto correspondiente de la fórmula general III



5. con un agente de acilación, que contiene la agrupación -CO-R, en donde A y R poseen la significación indicada en la reivindicación 1.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados 5-nitrofurílicos.

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

Madrid, a 18 Diciembre de 1968

p.a.

JAIMESERN
P. P.

Firmado: ROQUE SANZ HERRERO