



378236

13 Apr

378236

SECCION TECNICA  
 CLASIFICACION I. P. C.  
 CLASE E-07 A-61  
 SUBCLASE D K

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN  
 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 BERGKA-  
 MEN, Walstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PRO-  
 CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS  
 3-(5-NITRO-2-IMIDAZOLIL-METILENAMINO)-2-  
 OXAZOLIDINONAS".

-----ooo000ooo-----

La actividad de nitro-imidazoles contra Trichomo-  
 nadas es conocida desde el descubrimiento del antibiótico  
 azamicina (2-nitro-imidazol; S. Makamura y H. Umezawa, J.  
 Antibioticos (Tokio), 9A, 66 (1955)). Este y otros 2-nitro-  
 5 imidazoles no se mostraron sin embargo, en comparación con  
 el Metronidazol (vease más abajo), mejor que "in vitro" (G.  
 C.Lancini E.Lazzari, R. Pallanea, 11 Farmaco Ed. Sc. 21, 278  
 (1966)), y los valores de DC<sub>50</sub> y de DL<sub>50</sub> se encontraban en  
 un valor considerablemente más desfavorable (E.Grunberg, E.  
 10 Titsworth, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1965, 1966,

378236

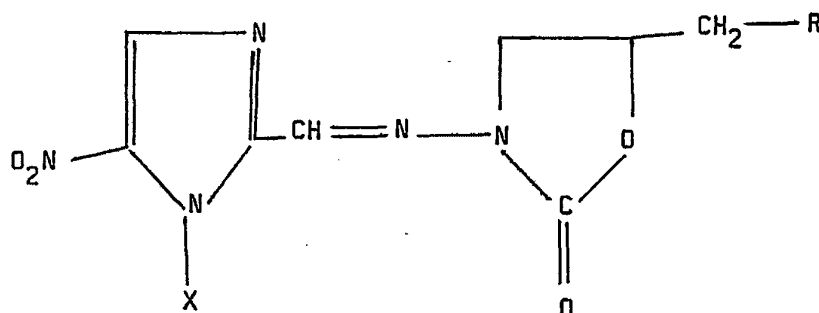
13



478). Solo a partir de los 5-nitro-imidazoles sobresalió,  
como el mejor de un gran número de compuestos sintetizados  
(C. Cosar, Arzneimittelforschung 16, 23(1966)) el prepara-  
do comercial Metronidazol (5-nitro-2-metil-1-(2-hidroxi-  
5 etil)-imidazol, véase la memoria de patente francesa 1.212.028)  
con una concentración inhibitoria mínima de 2,5  $\gamma$ /ml frente a  
Trichomonas vaginalis. Los 5-nitro-imidazoles, los cuales,  
tales como los nitrofuranos antibacterianos conocidos, lle-  
van en la posición 2 un átomo de carbono funcionalizado tal  
10 como por ejemplo un grupo aldehido, carboxilo o nitrilo, fue-  
ron conocidos por la solicitud australiana 55.580/65 y por  
la solicitud holandesa 64/09120. En la solicitud australia-  
na se describen, entre otros, también los derivados de los  
2-aldehidos tales como semicarbazonas, hidrazonas, etc., y  
15 se hace resaltar la actividad anti-trichomonadas, pero no  
existen datos sobre concentraciones inhibitorias mínimas.

Se ha encontrado ahora que los productos de conden-  
sación de los 5-nitro-2-imidazolilaldehidos 1-sustituídos  
con 3-amino-oxazolidinonas poseen una actividad muchísimo  
20 más intensa contra Trichomonas vaginalis que el Metronidazol.

Objeto del invento son nuevas 3-(5-nitro-2-imida-  
zolil-metilenamino)-2-oxazolidinonas de la fórmula general



378256

L3 A



5 en que X significa un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono, el cual eventualmente puede estar sustituido en la posición 2 por un grupo hidroxilo, aciloxi (con 1 a 5 átomos de carbono) o el grupo benziloxi, y R representa el grupo S-A o el grupo SO<sub>2</sub>-A, en que A representa un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 10 átomos de carbono, o R significa el grupo  $N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ , en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y pueden significar un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo o bencilo o, juntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo eventualmente sustituido por un grupo alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, que además puede contener otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

15 Los nuevos compuestos pueden ser preparados condensando 5-nitro-2-imidazolil-aldehidos con 3-amino-oxazolidinonas, y después eventualmente oxidando un átomo de azufre, esterificando un grupo hidroxilo, saponificando un grupo éster, y transformando los compuestos así obtenidos a continuación eventualmente en sus sales fisiológicamente compatibles.

20 La condensación de 5-nitro-2-imidazolil-aldehidos con 3-amino-oxazolidinonas puede llevarse a cabo por ejemplo en agua o en alcoholes inferiores a la temperatura ambiente o a temperatura elevada. En presencia de ácidos, la reacción transcurre con más rapidez y con mayor rendimiento; 25 en este caso, se obtienen las correspondientes sales.

378236 L3



La oxidación de un átomo de azufre puede tener lugar de manera de por sí conocida, por ejemplo, con permanganato de potasio o peróxido de hidrógeno. También una eventual saponificación o esterificación, o la transformación en la sal fisiológicamente compatible, pueden tener lugar de modo conocido. En calidad de ácidos para esta formación de sal se consideran por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido tartárico.

Los nuevos compuestos muestran buenos efectos antimicrobianos, especialmente contra *Trichomonas vaginalis*. La tabla muestra el efecto superior de las nuevas sustancias contra *Trichomonas vaginalis* en comparación con el Metronidazol. La toxicidad de los nuevos compuestos es pequeña. Pueden ser empleados con éxito para el tratamiento de infecciones de *Trichomonas vaginalis*.

Los nuevos compuestos pueden ser administrados en las formas de aplicación farmacéuticamente usuales, tales como píldoras, grageas, cápsulas, zumos, soluciones, tabletas vaginales, etc. Los nuevos compuestos deben ser utilizados en cantidades entre aproximadamente 0,1 y 2,0 g por paciente y por día.

S u s t a n c i a **378236** Concentración inhibitoria  
mínima contra Trichomonas  
vaginales en  $\gamma$ /ml

	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metile namino)-5-dimetilaminometil-2-oxazoli- dinona	0,40
5	3-(5-nitro-1-etil-2-imidazolil-metilena mino)-5-dietilaminometil-2-oxazolidino- na, clorhidrato	0,40
10	3-(5-nitro-1-butil-2-imidazolil-metile- namino)-5-dietilamino-metil-2-oxazoli- dinona	0,40
	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenami no)-5-dibutilamino-metil-2-oxazolidino- na	0,20
15	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metile- namino)-5-dialilamino-metil-2-oxazolidi- nona	0,10
	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metile- namino)-5-N-metil-anilino-metil-2- oxazolidinona	0,40
20	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metile namino)-5-isopropiltiometil-2-oxazoli- dinona	0,05
	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metila mino)-5-butiltiometil-2-oxazolidinona	0,05
25	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metile namino)-5-hexiltiometil-2-oxazolidinona	0,40
	3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metile namino)-5-octiltiometil-2-oxazolidino na	0,40
30	Metronidazol (Sustancia comparativa)	1,56

EJEMPLO 1:

310 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido y  
374 mg de 3-amino-5-dietilaminometil-2-oxazolidinona son pues  
tos a ebullición durante una hora en 4 ml de etanol con 4 ml  
de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. Después de enfriar,

378236



5 se mezcla con un poco de alcohol isopropílico y éter. La filtración con succión y la recristalización en alcohol isopropílico-metanol proporcionan 310 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-dietilaminometil-2-oxazolidinona en forma de clorhidrato de punto de fusión 233-234°C.

EJEMPLO 2:

10 2,5 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 3 g de 3-amino-5-piperidinometil-2-oxazolidinona son puestos a ebullición en 320 ml de alcohol con 1,5 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N durante 2 horas. El enfriamiento y la filtración con succión proporcionan 4 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-piperidinometil-2-oxazolidinona en forma de clorhidrato de punto de fusión 227-229°C.

15 Se obtiene la base libre a partir de esto recogiendo 1 g del clorhidrato en 3 ml de agua, mezclando con lejía de sosa 4 N, hasta que se ha alcanzado pH 10, y filtrando con succión. Rendimiento: 600 mg de punto de fusión 171-173°C.

EJEMPLO 3:

20 414 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 532 mg de 3-amino-5-piperidinometil-2-oxazolidinona son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 5 horas en 5 ml de etanol. La filtración con succión y la recristalización en etanol proporcionan 60 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-piperidinometil-2-oxazolidinona de punto de fusión 171-173°C.

25



378236

A partir de esto se obtiene el clorhidrato recogiendo en acetona, mezclando con ácido clorhídrico metanólico, y precipitando con éter. Rendimiento: 30 mg a partir de 28 mg de base libre. Punto de fusión 227-229°C.

5        EJEMPLO 4:

310 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 402 mg de 3-amino-5-morfolinometil-2-oxazolidinona son puestos a ebullición durante 4 horas en 6 ml de etanol con 2 ml de ácido clorhídrico metanólico 11,8 N. El enfriamiento y la filtración con succión proporcionan 553 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-morfolinometil-2-oxazolidinona en forma de clorhidrato de punto de fusión 214-215°C.

10

EJEMPLO 5:

310 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 430 mg de 3-amino-5-(4-metil-piperazino-metil)-2-oxazolidinona son agitados en 3 ml de agua con 3 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de una hora a la temperatura ambiente, la solución es llevada a pH 4-5 con lejía de potasa 1 N, y los cristales resultantes son filtrados con succión y recristalizados en metanol. Rendimiento: 617 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-(4-metil-piperazino-metil)-2-oxazolidinona en forma de clorhidrato de punto de fusión 245-246°C.

15

20

EJEMPLO 6:

25        5,15 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y

378256

C 3 AB



5,4 g de 3-amino-5-metiltiometil-2-oxazolidinona son puestos a ebullición durante 2 horas en 13 ml de metanol con 13 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. El enfriamiento y la filtración con succión proporcionan 3,0 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-metiltiometil-2-oxazolidi  
5 nona de punto de fusión 173-174°C.

EJEMPLO 7:

3,0 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 3,4 g de 3-amino-5-etil-tiometil-2-oxazolidinona son trata-  
10 dos como en el Ejemplo 6. Después del enfriamiento y del mez-  
clado de la solución con agua se obtienen 1,6 g de 3-(5-nitro-  
1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-etiltiometil-2-oxazoli-  
dinona de punto de fusión 80-81°C. Después de recristalizar en metanol, el punto de fusión sube a 129-131°C.

15 EJEMPLO 8:

1,06 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 1,3 g de 3-amino-5-isopropiltiometil-2-oxazolidinona son tra-  
tados como en el Ejemplo 7. Rendimiento: 950 mg de 3-(5-ni-  
tro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino-5-isopropiltiometil)-2-  
20 oxazolidinona de punto de fusión 148-150°C.

EJEMPLO 9:

1,45 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído y 2 g de 3-amino-5-butiltiometil-oxazolidinona son tratados co-  
mo en el Ejemplo 7. Una rescritalización múltiple en metanol

378236

L3 AD



proporciona 460 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-butiltiometil-2-oxazolidinona de punto de fusión 111-113°C.

EJEMPLO 10:

5                   596 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-metiltio-2-oxazolidinona son mezclados en 12 ml de ácido acético, gota a gota, con 2 ml de peróxido de hidrógeno al 30% de tal modo que la temperatura permanece por debajo de 30°C. Después de 3 días a la temperatura ambiente, se  
10 concentra hasta sequedad por evaporación en vacío, se cristaliza el residuo con agua y se recristaliza el precipitado filtrado con succión en acetona-agua. Rendimiento: 168 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-metilsulfonilmetil-2-oxazolidinona de punto de fusión 216-218°C.

15

EJEMPLO 11:

                  18 g de 3-dimetilamino-1,2-epoxi-propano fueron añadidos gota a gota a 42 g de hidrato de hidrazina caliente a 55°C, aumentando la temperatura a 95°C. Después de 15 minutos más a 100°C, se concentró hasta sequedad y se destiló.  
20 17,3 g de 1-hidrazino-3-dimetilamino-2-propanol con el punto de ebullición de 91-95°C a 0,05 mm de Hg se obtuvieron de tal manera. Estos fueron añadidos gota a gota, junto con 16,9 g de carbonato de dietilo, a una solución de 480 mg de sodio en 21 ml de metanol absoluto. La mezcla fué puesta a ebullición a continuación durante una hora, después se separaron  
25

378236

3 AB



5 por destilación lentamente 29 ml de disolvente a la presión normal. El residuo de 20 g de 3-amino-5-dimetilamino-metil-2-oxazolidinona cristalizó al secar en vacío. 159 mg de este compuesto fueron puestos a ebullición durante 2 horas con -  
10 155 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído en 3 ml de etanol con 0,096 ml de HCl 12,5 N. El enfriamiento y la filtración con succión proporcionaron 63 mg de clorhidrato de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-dimetilamino metil-2-oxazolidinona de punto de fusión 251°C. Si se agitan  
15 159 mg de 3-amino-5-dimetilaminometil-2-oxazolidinona con 155 mg de aldehído en 1,5 ml de agua y 1,25 ml de ácido clorhídrico 1 N durante 3 horas a la temperatura ambiente, y se alcaliniza a continuación con lejía de potasa 1 N, se obtienen 73 mg de la correspondiente base libre de punto de fusión - 174°C.

EJEMPLO 12:

11 g (78 milimoles) de 5-nitro-1-etil-imidazol fue  
ron calentados en tubo cerrado con 11,7 g de paraformaldehído en 57 ml de dimetilsulfóxido durante 48 horas a 110°C. Des  
20 pués de separar por destilación las porciones volátiles a 1 mm de Hg y a una temperatura del baño de 100°C, se recrystalizó el residuo dos veces en benceno. Se obtuvieron 5,1 g de 5-nitro-1-etil-2-hidroximetil-imidazol de punto de fusión 101°C. 3,42 g de este compuesto fueron puestos a ebullición  
25 durante 8 horas en 113 ml de benceno con 15 g de acetato de plomo tetravalente. El enfriamiento, la filtración, el lavado

378256

3 AB



5 hasta quedar neutra y el secado de la solución bencénica pro-  
porcionaron, después de concentrar por evaporación en vacío,  
2,37 g de 5-nitro-1-etil-2-imidazolilaldehído en forma de -  
aceite. 2,08 g de este aldehído fueron puestos a ebullición  
10 durante 2 horas en 36 ml de etanol con 2,25 g de 3-amino-5-  
dietilaminometil-2-oxazolidinona y 1,15 ml de ácido clorhí-  
drico metanólico 12,5 N. Después de mezclar con un volumen do-  
ble de isopropanol, se enfrió y se filtró con succión. Se ob-  
tuvieron de esta manera 1,6 g de clorhidrato de 3-(5-nitro-  
1-etil-2-imidazolil-metilenamino)-5-dietilaminometil-2-oxazo-  
lidinona de punto de fusión 176°C.

EJEMPLO 13:

15 4,0 g de 5-nitro-1-butil-2-hidroximetil-imidazol  
fueron tratados con acetato de plomo tetravalente y fueron  
trabajados tal como se describe en el Ejemplo 12. Se obtuvie-  
ron 3,03 g de 5-nitro-1-butil-2-imidazolil-aldehído en forma  
de aceite. 610 mg de este aldehído fueron puestos a ebulli-  
ción durante 2 horas en 10 ml de etanol con 580 mg de 3-amino-  
5-dietilaminometil-2-oxazolidinona y 0,3 ml de ácido clorhídri-  
20 co metanólico 12,5 N. La concentración y la cromatografía por  
capas preparativa con metanol-cloroformo 1:1 proporcionaron  
342 mg de 3-(5-nitro-1-butil-2-imidazolil-metilenamino)-5-  
dietilaminometil-2-oxazolidinona en forma de base libre de  
punto de fusión 79°C.

25 EJEMPLO 14:

2,84 g de 5-nitro-1-(2-acetoxi-etil)-2-imidazolil-

378236



aldehido fueron puestos a ebullición durante 2 horas en 40 ml  
de etanol con 2,34 g de 3-amino-5-dietilaminometil-2-oxazoli-  
dinona y 1 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. El en-  
friamiento y la filtración con succión proporcionaron 3,3 g de  
5 clorhidrato de 3- $\int$ 5-nitro-1-(2-acetoxietil)-2-imidazolil-metile-  
namino $\int$ -5-dietilaminometil-2-oxazolidinona de punto de fusión  
203°C.

EJEMPLO 15:

2,7 g de clorhidrato de 3- $\int$ 5-nitro-1-(2-acetoxi-  
10 etil)-2-imidazolil-metilenamino $\int$ -5-dietilaminometil-2-oxazoli-  
dinona fueron puestos a ebullición durante 3 horas en 75 ml  
de etanol con 0,15 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N.  
El enfriamiento y la filtración con succión proporcionaron  
2,08 g de clorhidrato de 3- $\int$ 5-nitro-1-(2-hidroxi-etil)-2-  
15 imidazolil-metilamino $\int$ -5-dietilaminometil-2-oxazolidinona  
de punto de fusión 175°C.

EJEMPLO 16:

155 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido y  
242 mg de 3-amino-5-dibutilaminometil-2-oxazolidinonona fueron  
20 puestos a ebullición durante 4 horas en 3 ml de etanol con  
0,096 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. El enfriamien-  
to y la filtración con succión proporcionaron 53 mg de 3-(5-  
nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-dibutilaminometil-

378236



2-oxazolidinona, de modo digno de mención en forma de base libre de punto de fusión 136°C.

EJEMPLO 17:

155 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido y  
5 211 mg de 3-amino-5-dialilaminometil-2-oxazolidinona fueron agitados durante 3 horas en 1,5 ml de agua y 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 N. Si se alcaliniza con lejía de potasa 1 N, se obtienen en calidad de precipitado 210 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-dialilaminometil-2-oxazolidinona de punto de fusión 157°C.  
10

EJEMPLO 18:

32,6 g de 3-N-metil-anilino-1,2-epoxipropano fueron añadidos gota a gota a 46,6 g de hidrato de hidrazina caliente a 55°C, subiendo la temperatura a 95°C. Después de 15 minutos más a 100°C, se concentró en vacío. 1,95 g del 1-hidrazino-3-N-metil-anilino-2-propanol bruto así obtenido fueron añadidos gota a gota, junto con 1,3 g de carbonato de dietilo, a una solución de 37 mg de sodio en 1,6 ml de metanol. Se calentó lentamente a una temperatura del baño de 110°C, y en el espacio de una hora se separaron por destilación a la presión normal 2 ml de disolvente. 221 mg de la 3-amino-5-N-metilanilino-metil-2-oxazolidinona bruta obtenida de esta manera fueron puestos a ebullición durante 2 horas con 155 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido en 3 ml de etanol y 0,096 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. El enfria -  
15  
20  
25

378236

3



miento y la filtración con succión proporcionaron 84 mg de  
3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-N-metil-ani-  
lino-metil-2-oxazolidinona de punto de fusión 233°C. Se ob-  
tienen 205 mg del mismo compuesto al agitar las mismas can-  
5 tidades de productos de partida en 3 ml de ácido clorhídri-  
co 0,5 N después de 2 horas y media en forma de precipitado.

EJEMPLO 19:

12,0 g de 3-hexilmercapto-1,2-epoxi-propano fueron  
añadidos gota a gota a 90°C a 17 g de hidrato de hidrazina,  
10 subiendo la temperatura hasta 110°C. Después de 2 horas más  
a 100°C se concentró por evaporación en vacío. En este caso  
se obtuvieron 13,9 g de 1-hidrazino-3-hexilmercapto-2-propa-  
nol en forma de residuo cristalino de punto de fusión 45- 50°C.  
5,0 g de este compuesto fueron añadidos, en 4 ml de metanol  
15 junto con 2,8 g de carbonato de dietilo, a una solución de  
28 mg de sodio en 1 ml de metanol. En el espacio de una ho-  
ra se separaron por destilación a la presión normal 6 ml de  
disolvente. El rendimiento bruto de 3-amino-5-hexilmercapto  
metil-2-oxazolidinona fué de 5,3 g. 500 mg de este compues-  
20 to fueron puestos a ebullición durante una hora en 1,2 ml de  
metanol con 333 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido.  
El enfriamiento, el mezclado con 20 ml de agua y la filtra-  
ción con succión proporcionaron, después de recristalización  
en metanol, 121 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metile-  
25 namino)-5-hexilmercaptometil-2-oxazolidinona de punto de fu-  
sión 117°C.

378236



EJEMPLO 20:

5 A 47 g de epiclorhidrina y 1 ml de agua se añaden a 20°C 50,5 g de diisopropilamina. Después de 8 horas a 50°C, se enfría a 20-25°C, y 24 g de hidróxido de sodio en 40 ml de agua son añadidos a esto gota a gota a esta temperatura. Después de una hora de agitación, se añaden 100 ml de agua, hasta que se ha disuelto el cloruro de sodio formado. La capa orgánica superior es separada y la capa acuosa es extraída con éter 3 veces. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre hidróxido de potasio, son filtradas, y el disolvente es eliminado en vacío. La destilación del residuo a 13 mm de Hg proporciona, a 70-81°C : 15,1 g de 1-diisopropilamino-2,3-epoxipropano.

15 15,1 g de esta sustancia son añadidos gota a gota bajo agitación a hidrato de hidrazina al 100%, previamente calentado a 55°C. Después se calienta lentamente a 100°C y se agita durante 30 minutos a esta temperatura. El hidrato de hidrazina en exceso es eliminado en vacío. Se obtienen 16,0 g de 1-diisopropilamino-3-hidrazino-2-propanol bruto. 16,0 g de esta sustancia son añadidos gota a gota junto con 11,2 g de carbonato de dietilo, a una solución de 310 mg de sodio en 13,5 ml de metanol absoluto. A continuación se calienta en el espacio de una hora a 110°C (temperatura del baño), y en el espacio de 1 a 2 horas se separan por destilación a la presión normal los disolventes. Se obtienen, en calidad de residuo, 18,4 g

20

25 de 3-amino-5-diisopropilaminometil-2-oxazolidinona bruta.

215 mg de esta sustancia son agitados con 155 mg de

378230

3 APR



5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido en 1,5 ml de agua y 1,25 ml de ácido clorhídrico 2 N a la temperatura ambiente. Después se alcaliniza con lejía de potasa 1 N y se filtra con succión. El precipitado es recristalizado en metanol. Se obtienen 175 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-diiso propilaminometil-2-oxazolidinona de punto de fusión 205-206°C.

EJEMPLO 21:

Epiclorhidrina y di-n-propilamina proporcionan, tal como se describe en el Ejemplo 20, 1-di-n-propilamino-2,3-epoxipropano, pero la reacción transcurre espontáneamente y debe ser mantenida a 40-45°C por enfriamiento. Rendimiento: 17%, punto de ebullición a 13 mm de Hg 70-77°C. Con hidrato de hidrazina resulta entonces, tal como se describe en el Ejemplo 20, 1-di-n-propilamino-3-hidrazino-2-propanol(bruto) con un rendimiento de 92%, de lo que resulta, con carbonato de dietilo, 3-amino-5-di-n-propilaminometil-2-oxazolidinona (bruta) con un rendimiento de 92% y a partir de esto, con 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido, 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-di-n-propilaminometil-2-oxazolidinona de punto de fusión 169-170°C (en metanol-isopropanol) con un rendimiento de 55%.

EJEMPLO 22:

Epiclorhidrina y diisoamilamina proporcionan, tal como se describe en el Ejemplo 20, 1-diisoamilamino-2,3-epoxipropano. Rendimiento:38%, punto de ebullición a 12 mm de Hg:115-117°C.

378236

3



Tal como se describe en el Ejemplo 20, resulta a partir de esto, con hidrato de hidrazina( no obstante a 160°C), 1-diisoamilamino-3-hidrazino-2-propanol (bruto) con un rendimiento de 70%, a partir de lo cual, con carbonato de dietilo, resulta 3-amino-5-di-iso-amilaminometil-2-oxazolidinona (bruta) con un rendimiento de 82%, y a partir de esto, con 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido, resulta 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-diisoamilaminometil-2-oxazolidinona de punto de fusión 122-125°C, con un rendimiento de 20%, la cual recristalizó en forma de base libre a partir de la solución en ácido clorhídrico.

EJEMPLO 23:

Epíclorhidrina y 4-metil-piperidina proporcionan, tal como se describe en el Ejemplo 21, 1-(4-metil-piperidino)-2,3-epoxipropano. Rendimiento: 50%. Punto de ebullición a 13 mm de Hg 89-92°C.

Tal como se describe en el Ejemplo 20, resulta a partir de esto, con hidrato de hidrazina, 1-(4-metil-piperidino)-3-hidrazino-2-propanol (bruto) con un rendimiento de 80%, a partir de lo cual, con carbonato de dietilo, resulta 3-amino-5-(4-metil-piperidinometil)-2-oxazolidinona (recristalizada dos veces en isopropanol) con un rendimiento de 23%. 2,76 g de esta sustancia y 2,0 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido son puestos a ebullición durante 2 horas en 36 ml de etanol absoluto con 1,16 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. Después de enfriar, filtrar con succión y

378236

13



recristalizar en metanol, se obtiene clorhidrato de 3-(5-ni-  
tro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-(4-metil-piperidi-  
nometil-2-oxazolidinona con un rendimiento de 63% y un punto  
de fusión de 229-230°C.

5 EJEMPLO 24:

Tal como se describe en el Ejemplo 20, a partir de  
1-pirrolidino-3-hidrazino-2-propanol bruto y carbonato de di-  
tilo, resulta 3-amino-5-pirrolidinometil-2-oxazolidinona (bru-  
ta) con un rendimiento de 70%. 185 mg de esta sustancia y 155  
10 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehido son puestos a ebu-  
llición durante 2 horas en 3 ml de metanol absoluto con 0,1  
ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. Después de enfriar,  
mezclar con isopropanol y recristalizar el precipitado resul-  
tante en isopropanol, se obtiene clorhidrato de 3-(5-nitro-1-  
15 metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-pirrolidinometil-2-oxazo-  
lidinona. Rendimiento: 41 mg de punto de fusión 220-222°C.

EJEMPLO 25:

Tal como se describe en el Ejemplo 20, a partir de  
hexametenimina e hidrato de hidrazina, resulta 1-hexamete-  
20 nimino-3-hidrazino-2-propanol (bruto) con un rendimiento de  
83%, y a partir de esto, con carbonato de dietilo, resulta  
3-amino-5-hexameteniminometil-2-oxazolidinona (bruta) con un  
rendimiento de 100%.

2,56 g de esta sustancia son puestos a ebullición  
25 durante 2 horas con 1,86 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-

378236

3 A



aldehído en 34 ml de etanol y 1,08 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N, durante 2 horas. Después de enfriar, filtrar con succión y recristalizar en metanol, se obtienen 610 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-hexametiliminometil-2-oxazolidinona en forma de base libre de -  
5 punto de fusión 163-165°C. Clorhidrato: punto de fusión 235-238°C.

EJEMPLO 26:

390 mg de clorhidrato de 3-(5-nitro-1-(2-hidroxi-  
10 etil)-2-imidazolil-metilenamino)-5-dietilaminometil-2-oxazolidinona son mezclados en 4 ml de piridina con 1 ml de dimetilformamida y 0,23 ml de cloruro de benzoilo. Después de 24 horas a la temperatura ambiente y de 1 hora a 50°C, se vierte en 60 ml de agua helada. Se filtra con succión del ácido  
15 benzoico resultante, se lava el filtrado con acetato de etilo, y se alcaliniza con lejía de sosa. El precipitado resultante es filtrado con succión y es recristalizado en etanol. De este modo, se obtienen 40 mg de 3-(5-nitro-1-(2-benzoilo  
xietil)-2-imidazolil-metilenamino)-5-dietilaminometil-2-oxa  
20 zolidinona de punto de fusión 168-170°C.

EJEMPLO 27:

23 g de epiclorhidrina y 41 g de 1-octantiol son mezclados a la temperatura de ebullición con 0,5 g de cloruro de zinc. Se inicia una vigorosa reacción exotérmica. Después de seguir agitando durante una hora a 120°C se destila.  
25

378236

13



Se obtienen 32 g de 1-cloro-3-octantio-2-propanol de punto de ebullición 126-136°C a una presión de 0,2 mm de Hg. Índice de refracción  $n_D^{25} = 1,4830$ . 27 g de esta sustancia son mezclados con 31 g de hidróxido de potasio en 40 ml de agua, de modo que la temperatura permanece entre 15 y 20°C. Después de dos horas a la temperatura ambiente, se extrae con éter, se secan las fases etéreas, se filtra y se concentra en vacío. La destilación del residuo proporciona 8,6 g de 1-octantio-2,3-epoxi-propano de punto de ebullición 78-81°C a 0,05 mm de Hg de presión, Índice de refracción  $n_D^{25} = 1,4706$ . Toda la sustancia es añadida gota a gota, a 90°C, a 10,5 g de hidrato de hidrazina al 98%. Después de 2 horas más a 100°C, se elimina en vacío el hidrato de hidrazina en exceso. Se obtienen 9,9 g de 1-octantio-3-hidrazino-2-propanol en forma de residuo cristalino-higroscópico. Esta sustancia es tratada con carbonato de dietilo tal como se describe en el Ejemplo 20, y proporciona 3-amino-5-cotiltiometil-2-oxazolidinona (bruta) con un rendimiento de 80%. 560 mg de esta sustancia son puestos a ebullición durante una hora con 333 mg de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído en 1,2 ml de metanol absoluto y 0,2 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N. Después de enfriar, se mezcla con algo de agua, se filtra con succión y se recristaliza el precipitado dos veces en metanol-agua. Se obtienen 152 mg de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilamina)-5-octiltiometil-2-oxazolidinona de punto de fusión 101-103°C.

378236



EJEMPLO 28:

Se añaden 11,8 g de carbonato de dietilo a una solución de 120 mg de sodio en 4 ml de metanol absoluto, y se añaden a esto 16,8 g de 1-metil-sulfonil-3-hidrazino-2-propanol. Se calienta lentamente a 110°C, separándose disolvente por -  
5 destilación. Se diluye el residuo con 30 ml de etanol y se añaden a esto 10 ml de ácido clorhídrico metanólico 12,5 N así como 15,5 g de 5-nitro-1-metil-2-imidazolil-aldehído. Después de poner a ebullición durante una hora, se enfría y se diluye  
10 con algo de agua. La recristalización del precipitado filtrado con succión en acetona/agua proporciona 7 g de 3-(5-nitro-1-metil-2-imidazolil-metilenamino)-5-metilsulfonilmetil-2-oxazolidinona de punto de fusión 216-218°C.

EJEMPLO 29:

15 2 g de 5-nitro-1-(2-benzoiloxietil)-imidazol, 1,15 g de paraformaldehído y 7 ml de dimetilsulfóxido son tratados en el tubobomba durante 24 horas a 110°C. El residuo obtenido después de eliminar el disolvente es extraído con benceno. A partir del benceno cristalizan 345 mg de 5-nitro-2-hidroximetil-1-(2-benzoiloxietil)-imidazol, punto de fusión 136-139°C.  
20 264 mg de esta sustancia son puestos a ebullición durante 8 horas en 5 ml de benceno con 656 mg de acetato de plomo tetravalente. Después de filtrar con succión, mezclar el filtrado con agua, lavar hasta quedar neutro, y concentrar la fase orgánica, se obtienen 224 mg de 5-nitro-1-(2-benzoiloxietil)-2-  
25 imidazolil-aldehído de punto de fusión 113-114°C. 145 mg de

*g*

378236



este compuesto, junto con 93 mg de 3-amino-5-dietilaminometil-  
 2-oxazolidinona son puestos a ebullición durante una hora en  
 4 ml de alcohol con 0,05 ml de ácido clorhídrico metanólico  
 12,5 N. Después de enfriar, filtrar con succión, recoger el  
 5 precipitado en metanol-agua y mezclar la solución con lejía de  
 sosa acuosa, se obtienen 40 mg de 3-(5-nitro-1-(2-benzoiloxie  
 til)-2-imidazolil-metilenamino)-5-dietilamino-metil-2-oxazoli  
 dinona de punto de fusión 168-170°C.

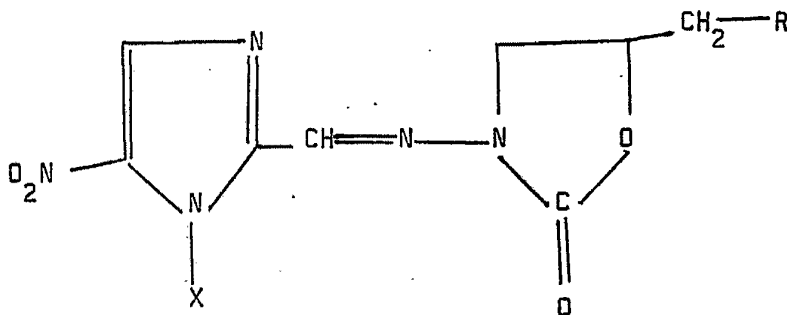
10

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevas 3-(5-  
 nitro-2-imidazolil-metilenamino)-2-oxazolidinonas de la fór-  
 mula general

15



20

en que X significa un radical hidrocarbonado saturado o insa-  
 turado con 1 a 5 átomos de carbono, que eventualmente puede -  
 estar sustituido en la posición 2 por un grupo hidroxilo, un  
 grupo aciloxi (con 1 a 5 átomos de carbono) o el grupo benzoil-  
 oxilo, y R representa el grupo S-A o SO<sub>2</sub>-A, en que A representa

25

un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 10 át-  
 mos de carbono, o R significa el grupo N  $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$  en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>

378236



son iguales o diferentes y pueden significar un radical hidrocarbonado saturado o insaturado con 1 a 5 átomos de carbono o un radical fenilo o bencilo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, un anillo eventualmente sustituido por un grupo alcoholilo con 1 a 5 átomos de carbono, el cual puede contener además otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se condensan 5-nitro-2-imidazolil-aldehidos con 3-amino-oxazolidinonas y a continuación, eventualmente, se oxida un átomo de azufre, se esterifica un grupo hidroxilo, se saponifica un grupo éster, y se transforman los compuestos así obtenidos a continuación, eventualmente, en sus sales fisiológicamente compatibles.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 3-(5-NITRO-2-IMIDAZOLIL-METILENAMINO)-2-OXAZOLIDINONAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintitres hojas escritas a maquina por una sola cara.

Madrid, 3 ABR. 1970