

Case 4-3068/MA 1389<sup>+</sup> A



SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
CLAS. C.07 A.61  
SUBCLASE D K

380386

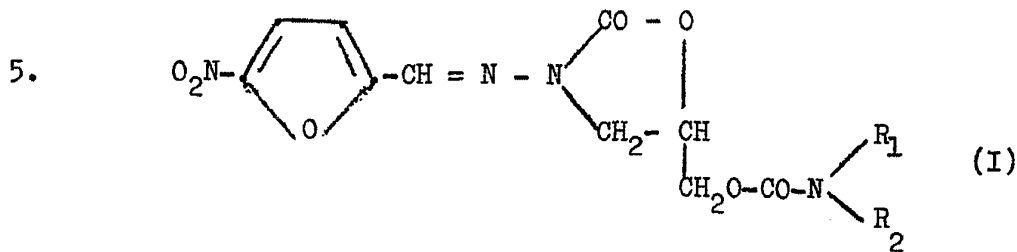
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-NITRO-2-FUR-  
FURILIDEN-AMINO-OXAZOLIDINONAS", 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 5-nitrofurílicos  
substituidos de oxazolidinonas de la fórmula general I





380386

en la que

5.  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo  $-CO-R_3$ , en donde  $R_3$  significa hidrógeno o un grupo alquílico con de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquénílico con de 2 a 6 átomos de carbono, y

10.  $R_2$  significa hidrógeno, sin embargo  $R_1$  y  $R_2$  no pueden significar ambas simultáneamente hidrógeno, un grupo alquílico con de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquénílico con 3 ó 4 átomos de carbono.

15. Cuando  $R_2$  significa un grupo alquílico, puede tratarse de un grupo metílico, etílico, n-propílico o isopropílico. Cuando  $R_3$  significa un grupo alquílico, puede tratarse de un grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, tercibutílico, n-pentílico o n-hexílico.

20. Cuando  $R_2$  significa un grupo alquénílico, puede tratarse de un grupo alílico, 2-metalílico, but-2-enil-(crotilico) o but-3-enílico. Cuando  $R_3$  significa un grupo alquénílico, puede tratarse de un grupo vinílico, alílico, 2-metalílico, but-2-enil-(crotilico), but-3-enílico, pent-1-enílico, pent-2-enílico, hex-1-enílico o hexadienílico. Sin embargo son en especial ventajosos los grupos alquénlicos rectilíneos o ramificados con

25. 3-4 átomos de carbono.

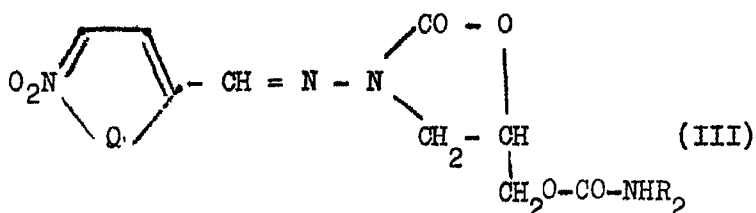
380386



- De preferencia la reacción se realiza en presencia de un agente orgánico, por ejemplo dioxano a 100°C, que en esencia es inerte bajo las condiciones reaccionales existentes. De preferencia, se presenta en la mezcla reaccional una base terciaria, por ejemplo diazo-biciclo-octano, en una dosis activa catalíticamente.

Los compuestos de la fórmula general I se preparan al hacer reaccionar una 5-nitrofurfurilidenamino-2-oxazolidinona de la fórmula II,

10.



- con un agente de acilación, que contiene la estructura -CO-R<sub>3</sub>, en donde R<sub>3</sub> tiene la significación anterior.

- El agente de acilación utilizado en el procedimiento es por ejemplo un ácido carboxílico, un anhídrido de ácido carboxílico o un anhídrido mixto o un cloruro de ácido. El procedimiento puede realizarse de forma que los reactivos se calientan juntos, eventualmente en presencia de un agente de condensación o bien deshidratante ácido o básico. Deshidratantes o bien agentes de condensación apropiados, que pueden utilizarse, con por ejemplo: ácido sulfúrico y otros ácidos, trimetilamina, trietilamina, piridina, dimetilanilina y otras bases orgánicas terciarias.

= 4 380386



- Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I poseen propiedades antimicrobianas valiosas, en especial propiedades antibacterias, antielmínticas, anti-protozoicas, coccidiostáticas, tripanocidas y antimaláricas de significación en la medicina humana y veterinaria. Como expresamente valiosos se muestran los compuestos en el tratamiento de infecciones del tracto intestinal o urinario. Además, pueden utilizarse para proteger materias hidrófobas u otras materias orgánicas de peso molecular elevado, que son sometidas a la descomposición por bacterias u otros microbios, en donde se impregna, incorpora o trata de otra forma, estas materias con los compuestos. Los compuestos se utilizan asimismo como aditivos que activan el desarrollo para piensos de animales.
- 5.
- 10.
15. Según la invención se obtiene asimismo una composición de materia terapéutica, que consta de una parte activa antimicrobiana de un compuesto de 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula I y un vehículo sólido o diluyente líquido tolerable farmacológicamente.
- 20.
25. Las composiciones de materias farmacéuticas según la invención contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I en calidad de materia activa junto con los vehículos farmacéuticos usuales. El tipo de vehículo depende ampliamente de la zona de aplica-

380386



ción. Para la aplicación exterior, por ejemplo para la desinfección de piel sana, como también para la desinfección de heridas y para el tratamiento de dermatosis e infecciones de las mucosas, que son ocasionadas por bacterias, pueden entrar en consideración especialmente unguentos, polvos y tinturas.

5. Las bases para los unguentos pueden estar exentas de agua, por ejemplo constan de mezclas de lanolina y vaselina, o también puede tratarse de emulsiones acuosas, en las que se suspende la materia activa. Como vehículo para polvos son apropiados por ejemplo los almidones, como almidón de arroz, que pueden hacerse más ligeros específicamente por ejemplo mediante adición de ácido silícico altamente disperso o más pesados mediante adición de talco. Las tinturas contienen por lo menos una materia activa en etanol acuoso, en especial del 45 al 75%, al que se adiciona en caso deseado de 10 a 20% de glicerina. En especial para la desinfección de la piel sana pueden entrar en consideración las soluciones, que se elaboran con ayuda de polietilenglicol y otros diluentes usuales, así como eventualmente emulgentes. El contenido de materia activa de las composiciones de materias farmacéuticas para la aplicación externa se encuentran de preferencia entre 0,1 y 5%.

10. Para la desinfección de la boca y la faringe son apropiadas por una parte el agua para gargarismos, o bien

15. 20. 25.



380386

- concentrados para su elaboración, en especial soluciones alcohólicas con de 1 a 5% de contenido de materia activa, a los que se pueden adicionar glicerina y/o materias aromáticas, y por otra parte tabletas desleibles, es decir formas sólidas unitarias de dosis, de preferencia con un contenido relativamente elevado en azúcar o materias similares y un conteado de materia activa relativamente bajo de por ejemplo 0,2 a 20% en peso, así como los aditivos usuales, como excipientes y materias aromáticas.
- 5.
10. Para la desinfección intestinal y para el tratamiento oral de infecciones del tracto urinario pueden entrar en consideración en especial las formas sólidas de dosis unitarias, como tabletas, grageas y cápsulas, que contienen de preferencia entre 10 y 90% de una metaria activa de la fórmula general I para posibilitar la administración de dosis diarias entre 0,1 y 2,5 gramos en hombres adultos o de dosis reducidas apropiadas en niños. Para la preparación de tabletas y núcleos de gragea se combina los compuestos de la fórmula general I con vehículos sólidos, en forma de polvo,
- 15.
20. 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 polietilenglicoles de peso molecular apropiados, a continuación los núcleos de gragea se recubren
25. por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden

380386



- contener por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolvente o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por
5. ejemplo para determinar dosis diferentes de materia activa. Las perlas y otras cápsulas cerradas constan por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y pueden contener por ejemplo mezclas de un compuesto de la fórmula I con polietilenglicol. Las cápsulas partidas contienen por
10. 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 y gelatina, así como estearato magnésico o ácido esteárico.
15. En todas las formas de aplicación, los compuestos de la fórmula general I pueden estar presentes como materias activas exclusivas o bien pueden combinarse con otras materias activas farmacológicas ya conocidas, en especial antibacterias y/o antimicóticas u otras antimicrobianas, por ejemplo
20. para ampliar la zona de aplicación. Se pueden combinar por ejemplo con 5,7-dicloro-2-metil-8-quinolinol u otros derivados de 8-quinolinol, con sulfamerazina o sulfafurazol u otros derivados de sulfanilamida, con cloramfenicol o tetraciclina u otros antibióticos, con 3,4,5-tribromosalicilanilida u
25. otras salicilanilidas halogenadas, con carbanilidas haloge-



380386

- nadas, con benzoxazoles o benzoxazolonas halogenadas, con policloro-hidroxi-difenilmetanos, con sulfuros halógeno-dihidroxi-difenílicos, con éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difenílico o éter 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenílico u otros éteres polihalogenohidroxi-difenílicos u con compuestos bactericidas cuaternarios o con derivados de ácido ditiocarbámico deseados, como disulfuro de tetrametil-tiuram. Asimismo pueden utilizarse vehículos, que poseen por si mismos propiedades farmacológicas favorables, como por ejemplo azufre en calidad de base de polvo o estearato de zinc en calidad de un componente de las bases de unguento.
- 5.
- 10.

- La invención se refiere asimismo a un procedimiento para proteger materias orgánicas expuestas al ataque de bacterias u otros microbios que se caracteriza porque las materias se tratan con una 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula I. La materia orgánica puede ser por ejemplo un material polímero natural o sintético, una substancia conteniendo proteína o conteniendo hidratos de carbono o un material fibroso o textil natural o sintético preparado a partir de estas substancias.
- 15.
- 20.

- Según la invención se obtiene asimismo una composición de materia de pienso animal, que contiene una 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinona de la fórmula I en dosis suficientes para fomentar el desarrollo del animal alimentado con la composición de materia.
- 25.

380386



Los ejemplos siguientes aclaran ulteriormente la presente invención. Los porcentajes están calculados sobre el peso, cuando no se indica lo contrario.

EJEMPLO 1

5. Una mezcla de 12,48 gramos de 5-metilcarbamoiloximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona, 15 cc de anhídrido de ácido acético y 0,2 cc de ácido sulfúrico concentrado se calienta durante 6 horas a 100°C. El producto cristalino obtenido tras refrigeración recristaliza en dimetilformamida acuosa y se seca.
- 10.

Como producto se obtiene 5-(N-acetil-N-metil-carbamoiloximetil)-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona, punto de fusión 200°C.

EJEMPLO 2

15. Se realiza el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 bajo utilización de anhídrido de ácido hexánico (anhídrido de ácido caprónico) en lugar de anhídrido de ácido acético como materia de partida, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

20. Como producto se obtiene 5-(N-hexanoil-N-metilcarbamoiloximetil)-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona, punto de fusión 115-116°C.

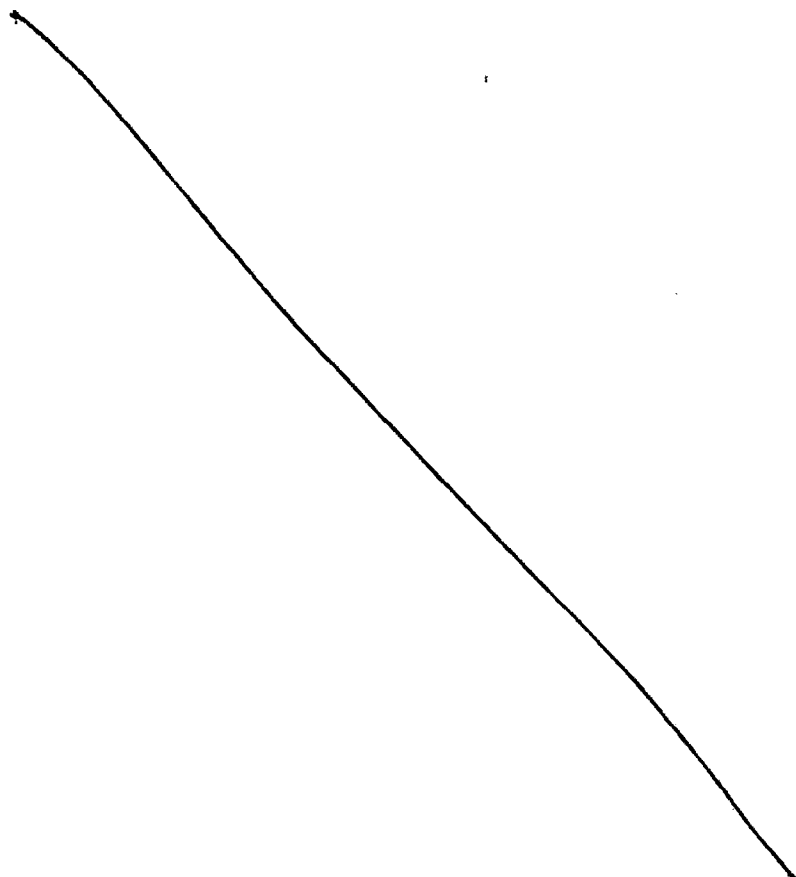


380386

EJEMPLO 3

Se realiza el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 bajo utilización de anhídrido de ácido crotonico en lugar de anhídrido de ácido acético como materia de partida, con lo cual las condiciones reaccionales son esencialmente las mismas.

5. Como producto se obtiene 5-(N-crotonoil-N-metil-carbamoyloximetil)-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona, punto de fusión 169-169°C.

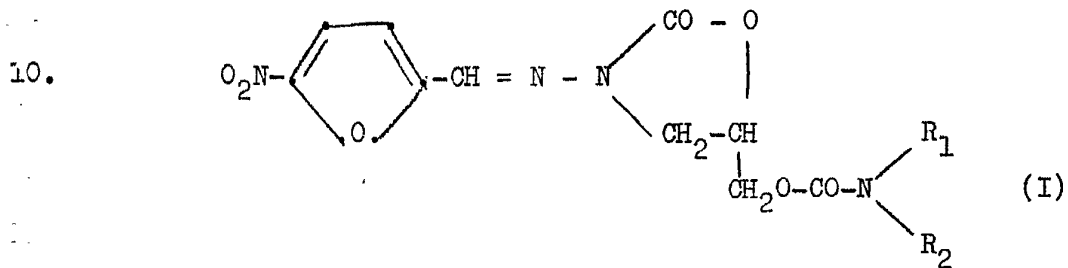


NOTA 380386

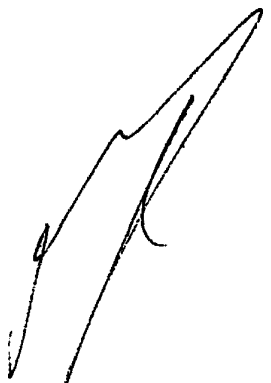


Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente británica nº 28.421/69 del 5.6.69.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 5-nitro-2-furfuriliden-amino-oxazolidinonas en las cuales  $R_1$  o  $R_2$  significa hidrógeno, de la fórmula general I,



en la que

15.  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo  $-CO-R_3$ , en donde  $R_3$  significa hidrógeno o un grupo alquílico con de 1 a 6 átomos de carbono, o bien un grupo alquénico con 2 a 6 átomos de carbono, y
20.  $R_2$  significa hidrógeno, sin embargo  $R_1$  y  $R_2$  no pueden significar ambas simultáneamente hidrógeno, o un grupo alquílico con de 1 a 3 átomos de car
- 

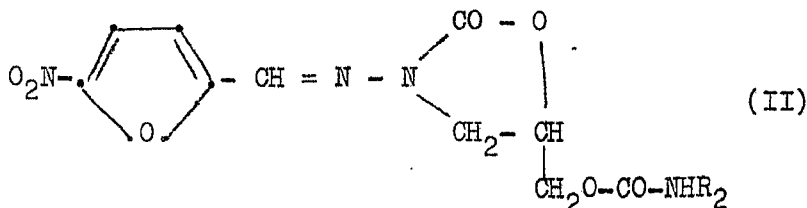
380386



bono o un grupo alquénflico con 3 ó 4 átomos de carbono,

caracterizado porque se hace reaccionar 5-nitrofurfurilidena-amino-2-oxazolidinona de la fórmula II

5.



10.

en la que

R<sub>2</sub> tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

con un agente de acilación, que contiene la estructura -CO-R<sub>3</sub>, en la que R<sub>3</sub> tiene la significación indicada bajo la fórmula I.

15.

2. Procedimiento para la preparación de 5-nitro-2-furfuriliden-amino-oxazolidinonas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 4 de Junio de 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

*[Handwritten signature]*  
 FERRER, ROQUE DÍAZ HERRERO

*[Large handwritten signature]*