



Case 4-3068/MA 1389⁺ B

380387

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
W.B. CLASE <u>D</u> <u>K</u>

PATENTE
DE
INVENCION

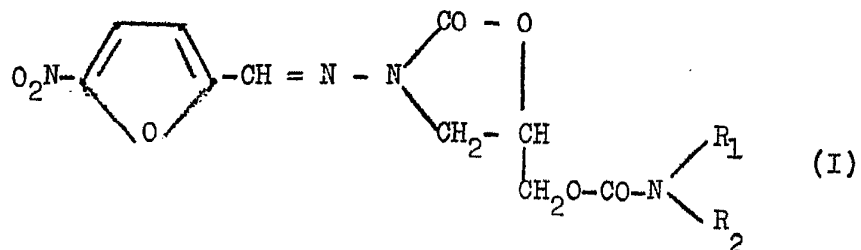
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-NITRO-2-FUR-
FURILIDEN-AMINO-OXAZOLIDINONAS", a favor de la firma
suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

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

5.





380387

en la que

- 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 alquenílico con de 2 a 6 átomos de carbono, y
5. 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 alquenílico con 3 ó 4 átomos de carbono.
- 10.

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.

15.

Cuando R_2 significa un grupo alquenílico, puede tratarse de un grupo alílico, 2-metalílico, but-2-enil-(crotilico) o but-3-enílico. Cuando R_3 significa un grupo alquenílico, 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 alquenílicos rectilíneos o ramificados con

20.

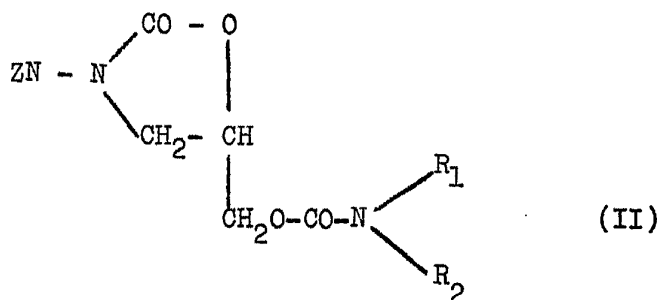
25. 3-4 átomos de carbono.

380387



Las 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinonas de la fórmula general I se preparan al hacer reaccionar 5-nitro-2-furaldehido o un compuesto, que bajo las condiciones reaccionales libera 5-nitro-2-furaldehido, con una oxazolidinona de la fórmula II

10.



en la que

15.

R_1 y R_2 tienen la significación anterior,

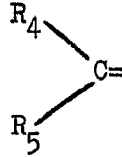
y

ZN significa la agrupación $\text{HO-CH}_2\text{NH}$ o un grupo NH-CO- alquílico inferior,

o

Z significa la agrupación bivalente

380387



en la que

5. R_4 y R_5 significa, cada una, un grupo alquílico con 1-5 átomos de carbono o R_4 significa hidrógeno y R_5 significa un grupo alquílico rectilíneo o ramificado con 1-5 átomos de carbono o un grupo arílico insubstituido o sustituido mediante nitro, alquilo o halógeno.
- 10.

Si o R_4 o R_5 o ambas significan en la agrupación Z un grupo alquílico, éste es de preferencia el grupo metílico, etílico, n-propílico o isopropílico.

15. Si R_5 significa un grupo arílico, éste es de preferencia un grupo alquílico. Si R_5 significa un grupo arílico sustituido por un grupo alquílico, éste es de preferencia un grupo toílico u otro grupo fenílico sustituido mediante un grupo metílico. Si R_5 significa un grupo arílico sustituido mediante halógeno, éste es de preferencia un grupo monocloro-fenílico o monocloro-fenílico alquilado. Si R_5 significa un grupo arílico sustituido mediante un grupo nitro, éste
- 20.



380387

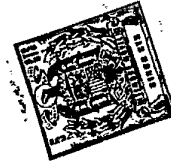
es de preferencia un grupo mononitro-fenílico.

La agrupación Z es de preferencia un grupo aralquilideno o un grupo aralquilideno sustituido mediante un grupo alquílico, halógeno o un grupo nitro. Agrupaciones Z, que pueden estar presentes en los reactivos de oxazolidinona de la fórmula IV, incluyen por ejemplo agrupaciones de isopropilideno, bencilideno, p-metilbencilideno, p-clorobencilideno y p-nitrobencilideno.

- 5.
10. Si en el procedimiento según la invención se utiliza como medio reaccional, en lugar de 5-nitro-2-furaldehído, un compuesto, que libera 5-nitro-2-furaldehído bajo las condiciones reaccionales, éste puede utilizarse como material de partida para la preparación de 5-nitro-2-furaldehído, como por ejemplo el diacetato u otro derivado funcional del 5-nitro-2-furaldehído.
- 15.

- El procedimiento según la invención se realiza convenientemente, de forma que los reactivos se calientan juntos en el disolvente orgánico. El disolvente utilizado de preferencia se mantiene esencialmente inerte bajo las condiciones reaccionales y puede ser por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol u otro alcanol inferior o una mezcla de dos o más de ellos o benceno, tolueno u otro hidrocarburo aromático o una mezcla de dos o más de ellos. La reacción puede activarse, si se desea, cuando la mezcla reaccional contenga ácido clorhídrico acuoso y/u otro ácido mineral.
- 20.
- 25.

380387



- Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I poseen propiedades antimicrobianas valiosas, en especial propiedades antibacterias, antihelmínticas, 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.
5. 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.
- 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.
- 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
25. de vehículo depende ampliamente de la zona de aplica-

380387



5. 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 ungüentos, polvos y tinturas.

10. Las bases para los ungüentos 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 acuosos, 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%.

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

380387



- 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 contenido 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

380387



- contener por ejemplo todavía goma arábica, 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 para ampliar la zona de aplicación. Se pueden combinar por
20. 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-

380387



- nadas, con benzoxazoles o benzoxazonas 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-fenílicos o 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 ungüento.
- 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.

= 11 . =
380387



El ejemplo siguiente aclara ulteriormente la presente invención. Los porcentajes están calculados sobre el peso, cuando no se indica lo contrario.

EJEMPLO

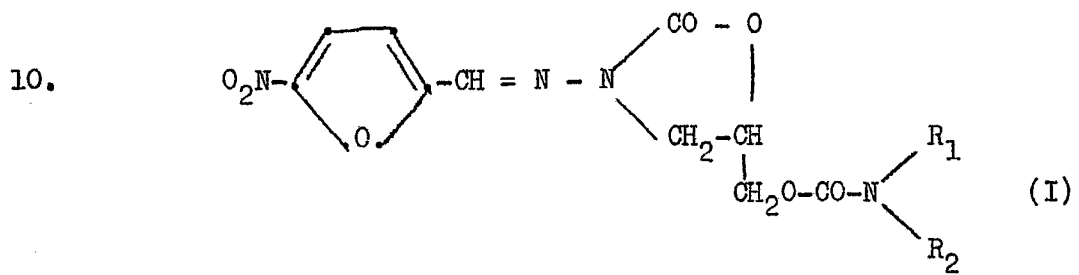
5. a) Una mezcla de 0,3 gramos de 3-bencilidenamin-5-metilcarbamoiloximetil-2-oxazolidinona y ácido sulfúrico desleído se destila con vapor. La solución acuosa así obtenida se trata con 0,3 gramos de 5-nitro-2-furaldehído en 3 cc de etanol.
- El producto se filtra y seca.
10. Como producto se obtiene 5-metilcarbamoiloximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona de punto de fusión 179°C.
- b) El producto intermedio necesario aquí, la 3-bencilidenamino-5-metil-2-oxazolidinona, se obtiene como sigue:
15. Una suspensión de 22,0 gramos de 3-bencilidenamino-5-hidroximetil-2-oxazolidinona, 10 cc de isocianato metílico y 0,75 gramos de diazabicyclo-octano en 300 cc de dioxano se agita durante 8 horas a 100°C. La solución clara obtenida se vierte en 200 cc de agua y el producto cristalino se filtra, recristaliza en dimetilformamida acuosa y se seca.
20. Como producto se obtiene 3-bencilidenamino-5-metilcarbamoiloximetil-2-oxazolidinona, punto de fusión 137-138°C.

380387
N O T A



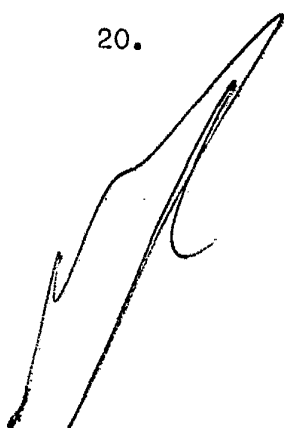
Descripto el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente británica nº 28.421/69 del 5.6.69.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de 5-nitro-2-furfuriliden-amino-oxazolidinonas en las cuales R₁ o R₂ significa hidrógeno, de la fórmula general I,



en la que

- 15. R₁ significa hidrógeno o un grupo -CO-R₃, en donde R₃ 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. R₂ significa hidrógeno, sin embargo R₁ y R₂ no pueden significar ambas simultáneamente hidrógeno, o un grupo alquílico con de 1 a 3 átomos de car



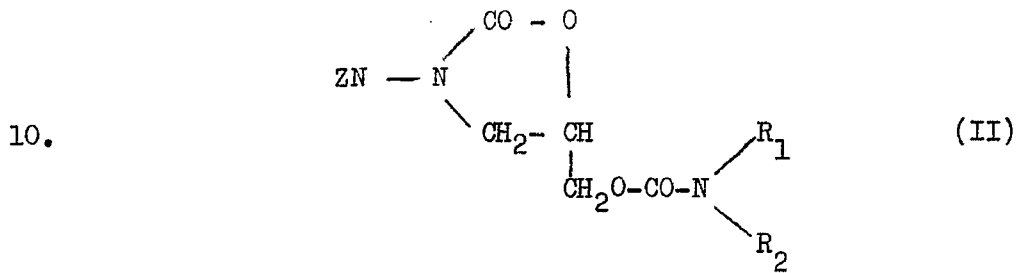
380387



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

caracterizado porque 5-nitro-2-furaldehido o un compuesto, que libera bajo las condiciones reaccionales 5-nitro-2-

5. furaldehido, se hace reaccionar con una oxazolidinona de la fórmula general II,



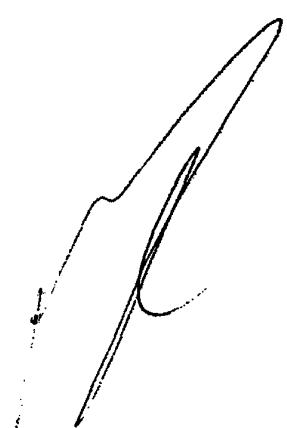
en la que

15. R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I y

ZN significa la agrupación $\text{HO}-\text{CH}_2\text{NH}$ o un grupo alquílico inferior $\text{NH}-\text{CO}$ o Z significa una agrupación bivalente



en donde R_4 y R_5 significan cada una, un grupo al-



1-2-73

- 14 -
380387



quílico con 1-5 átomos de carbono o R_4 significa hidrógeno y R_5 significa un grupo alquílico rec-
tilíneo o ramificado con 1-5 átomos de carbono o un grupo arílico insustituido o substituido me-
diante nitro, alquilo o halógeno.

5.

2. Procedimiento para la preparación de 5-nitro-
-2-furfurilidenamino-oxazolidinonas.

Según se describe y reivindica en la presente me-
moria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escri-
tas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 4 de Junio de 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: **EDUARDO SANZ HERRERO**