



380388

Case 4-3068/MA 1389^{to}

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE	C.07 P.01
SUBCLASE	D K

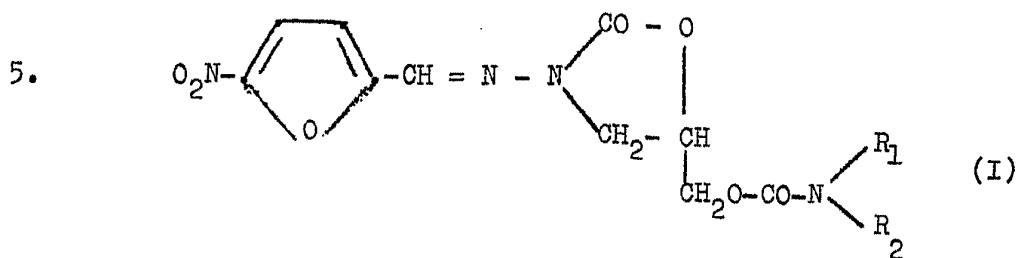
PATENTE
DE
INVENCION

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



380388



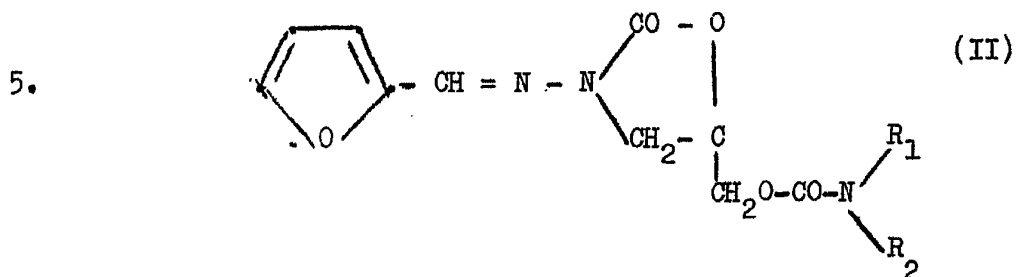
en la que

- 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 alquénílico 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 alquénílico 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 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
20. 3-4 átomos de carbono.
- 25.

380388



Las 5-nitro-2-furfurilidenamino-oxazolidinonas de la fórmula general I pueden prepararse al nitrar un compuesto de oxazolidinona de la fórmula II,



en la que

R_1 y R_2 tienen la significación anterior,

10. La nitración puede efectuarse con ácido nítrico bajo condiciones, que son usuales para la nitración de derivados de furano funcionales, por ejemplo en presencia de un agente ligador de agua como ácido sulfúrico, sin embargo de preferencia anhídrido de ácido acético. Si se desea, una parte de
15. ácido acético puede estar presente en la mezcla reaccional. La nitración se realiza de preferencia a una temperatura por debajo de 15°C bajo utilización de ácido nítrico concentrado o fumante. Por ejemplo la reacción puede realizarse de tal forma que, verbigracia, la oxazolidinona de la fórmula
20. II se adiciona en forma de porciones a una mezcla de ácido nítrico concentrado o fumante, mientras que la temperatura se mantiene constante a $5-15^{\circ}\text{C}$, de preferencia a unos 10°C .



380388

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

5. 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.
- 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 de vehículo depende ampliamente de la zona de aplica-
- 25.

380388



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.

5. 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 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.



380388

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 for-

5. mas 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.
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. 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
20. por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden
- 25.

380388



- 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, almidón, 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-

380388



- nadas, con benzoxazoles o benzoxazolonas halogenadas, con policloro-hidroxidifenilmetanos, con sulfuros halógeno-dihidroxi-difenílicos, con éter 4,4'-dicloro-2-hidroxi-difenílico o éter 2',4,4'-tricloro-2-hidroxidifenílico u otros éteres
5. polihalogenohidroxfenílicos 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 mismas 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.
- 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
15. 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
20. preparado a partir de estas substancias.

- 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.

380388



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 suspensión de 21,0 gramos de 3-furfurilidenamino-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.
- 10.

El producto intermedio así preparado, la 3-furfurilidenamino-5-metilcarbamoiloximetil-2-oxazolidinona tiene un punto de fusión de 202-203°C:

- b) 0,85 gramos de nitrato sódico y 2,6 gramos de 3-furfurilidenamino-5-metilcarbamoiloximetil-2-oxazolidinona se muelen íntimamente entre sí y luego se adiciona bajo agitación 25 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de 1 hora se vierte la solución rojo oscura sobre hielo, con lo que se obtiene un aceite.
- 15.

20. Recristaliza en dimetilformamida acuosa y se seca.

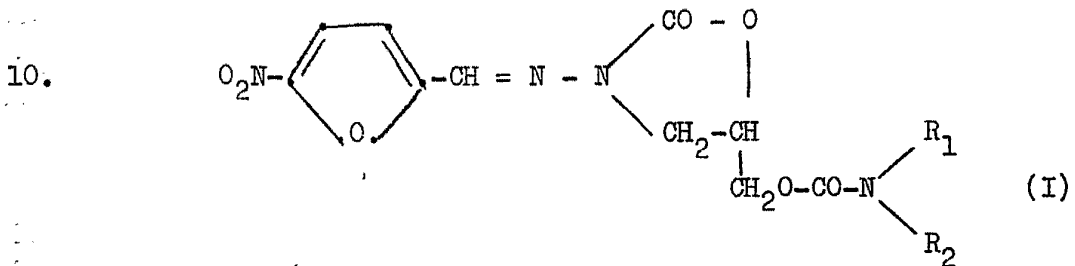
Como producto se obtiene 5-metilcarbamoiloximetil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona, punto de fusión 179°C.

380388
NOTA



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

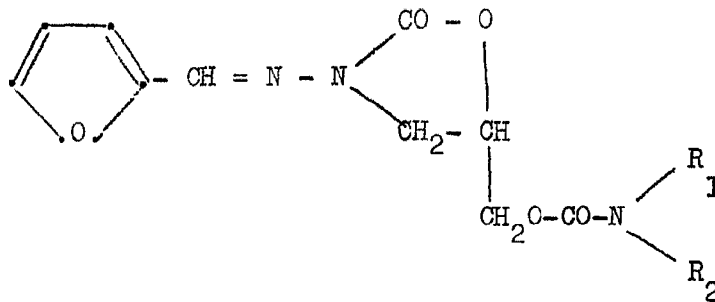
15. R_1 significa hidrógeno o un grupo $-CO-R_3$, en donde R_3 significa hidrógeno o un grupo alquílico con de 1 a 6 átomos de carbono, o bien un grupo alquénico con 2 a 6 átomos de carbono, y
20. R_2 significa hidrógeno, sin embargo R_1 y R_2 no pueden significar ambas simultáneamente hidrógeno, o un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



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

caracterizado porque se nitra un compuesto de oxazolidinona de la fórmula general II

5.



10.

en la que

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

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

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 4 de Junio de 1970

p.a.

JAIME IERN

P. P.

 Firma del Sr. Jaime IERN HERRERO