

254021

P.- 19.053

Nº A-44602 Case 17366/984
LH (LJR)

26 ENE 1960

254021



26 E

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en

E S P A Ñ A

Por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y.,- Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ARILOXIMETILOXAZOLIDINONAS"

Este invento se refiere a un procedimiento mejorado para preparar ariloximetil-2-oxazolidinonas y a nuevas ariloximetil-2-oxazolidinonas.

5 Se ha propuesto preparar las ariloximetil-oxazolidinonas por ciclación de un compuesto de cadena lineal, por ejemplo, mediante la reacción de un ariloxi-propanodiol con urea con ciclación de modo sucesivo y simultáneo. El proceso puede realizarse técnicamente si bien presenta algunos problemas. Como en la mayoría de las reacciones orgánicas, no es caunitativo y existe la posibilidad de que se produz-

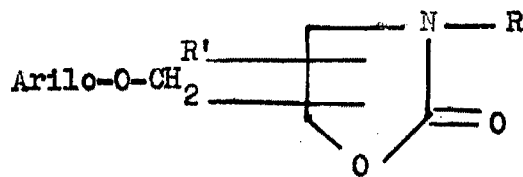
10

254021



ca más de un isómero. Por ejemplo, teóricamente es posible que se produzca una mezcla de 4-ariloximetil-2-oxazolidinonas y 5-ariloximetil-2-oxazolidinonas. El problema de purificación es también importante debido a la naturaleza heterogénea de los productos secundarios formados.

De acuerdo con este invento, se consigue un proceso para preparar ariloximetil-oxazolidinonas de la siguiente fórmula general:

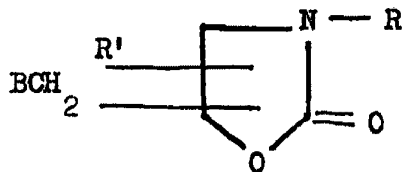


en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, R' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y el grupo arilo es monoo di-nuclear, caracterizado por

15 (1) hacer reaccionar un aril-derivado de la fórmula general



en la que M es un metal que forme sales y arilo tiene el significado anteriormente indicado, con una oxazolidinona de la siguiente fórmula general



25 en la que B es un átomo de halógeno o un radical arilsulfonilo

(2) y, si se desea, cuando R en la fórmula anterior sea hidrógeno, alquilar el producto formado en la fase (1) para convertir R en un radical alquilo o aralquilo inferior.

30 Además, de acuerdo con este invento, la reacción de la

254021

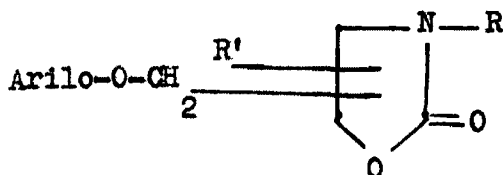


fase (1) se realiza, preferentemente, en condiciones anhidras.

La alquilación en la fase (2) puede llevarse a cabo formando la sal de la oxazolidinona y tratándola a continuación con un agente alquilante apropiado, según se describió en la patente belga 572.644.

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de este invento, que tiene la fórmula general I, poseen actividad tranquilizante o de tipo tranquilizante.

Las nuevas ariloximetil-oxazolidinonas de este invento tienen la fórmula general siguiente:



en la que R es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical aralquilo; R' es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el grupo arilo es mono- o di-nuclear, excepto que cuando R' es hidrógeno el grupo ariloximetilo está unido a la posición cuatro del núcleo de oxazolidinona.

La reacción tiene lugar suavemente y produce el isómero específico deseado de oxazolidinona, ya que la situación del grupo ariloximetilo en el núcleo de oxazolidinona está fijada por el material de partida. Una ventaja más del proceso es que es igualmente fácil obtener homólogos en los que se halle unido un grupo alquilo inferior al nitrógeno que oxazolidinonas sin sustituir, puesto que el núcleo se forma fácilmente y no existe problema en la preparación de productos intermedios que contengan el grupo alquilo infe-

254021



rior. Asimismo, no existe posibilidad de que la reacción -
tenga lugar en el átomo de nitrógeno no deseado en el caso
de ureas o compuestos de urea asimétricos.

5 Otra importante ventaja del proceso presente es que -
puede utilizarse prácticamente y con éxito para obtener 4-
ariloximetil-2-oxazolidinonas que son difíciles o imposi-
bles de obtener por otros procedimientos.

10 Los compuestos más importantes preparados por el pro-
ceso del presente invento son aquellos en los que el feno-
lato es un fenolato mononuclear como, por ejemplo, el pro-
pio fenolato metálico, y sus derivados de alquilo inferior,
alcoxi inferior y halogenados. Sin embargo, el invento no -
se halla limitado a fenolatos mononucleares, ya que pueden-
utilizarse fenolatos polinucleares como los alfa y beta naf-
15 tolatos.

En el proceso, tal como se indicó en la fórmula ante-
rior, M puede ser cualquier metal. Sin embargo, como es más
económico emplear un fenolato de un metal alcalino como el-
sodio y el potasio y la reacción tiene lugar fácilmente, en
20 la práctica se prefiere éste. Sin embargo, el invento no es
tá limitado de ningún modo y cualquier metal que sea capaz-
de formar un fenolato puede utilizarse. Por ejemplo, los me-
tales alcalinotérreos, como el calcio y el bario y los meta-
les del grupo IB, como la plata y similares, son muy apro-
25 piados, aunque no dan rendimientos lo suficientemente mejo-
rados respecto a los de los metales alcalinos ordinarios, -
para justificar el coste más elevado; por ejemplo, en el ca-
so de la plata, son económicamente menos convenientes. Se -
incluyen, sin embargo, en el aspecto amplio del invento.

30 La B en la fórmula anteriormente indicada puede ser un

254021



alógeno activo cualquiera o un grupo arilsulfoniloxi reac-
tivo. Entre los halógenos, se prefiere el cloro y el bromo.
El cloro tiene la ventaja ecocómica de ser más barato, mien-
tras que el bromo es algo más reactivo que el cloro y, en-
5 algunos casos, produce una mejora suficiente del rendimien-
to mayor de la que compensa su elevado coste. En otros ca-
sos, en los que no haya una diferencia tan grande del rendi-
miento, se prefiere el cloro por razones económicas.

10 El otro tipo de radical representado por B es un grupo
arilsulfoniloxi reactivo. Debido a su fácil disponibilidad,
baratura y excelente reactividad, el radical preferido es -
el p-toluensulfoniloxi. El grupo puede introducirse fácil-
mente en la oxazolidinona por medio del cloruro de p-toluen-
sulfonilo fácilmente asequible. El invento, sin embargo, no
15 se halla limitado al empleo de productos intermedios que --
tengan el grupo p-toluensulfoniloxi y pueden estar presen-
tes otros grupos arilsulfoniloxi reactivos. Son ejemplos tí-
picos el fenilsulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi y p-meto-
xifenilsulfoniloxi. Como el grupo desaparece en la reacción
20 y, por tanto, no se halla presente en la oxazolidinona fi-
nal, el grupo arilsulfoniloxi presente produce pocas diferen-
cias. Una de las ventajas del presente invento es que pueden
elegirse muchos radicales de este tipo en los productos in-
termedios de oxazolidinona empleados.

25 Debe hacerse observar que el intermedio de oxazolidi-
nona no debe considerarse de ningún modo como un radical --
inerte unido al halógeno reactivo o al grupo arilsulfonilo-
xi reactivo. Por el contrario, el núcleo de oxazolidinona--
es reactivo apareciendo la posibilidad de numerosas reaccio-
30 nes secundarias. Es completamente inesperado que la parte -



254021

de oxazolidinona del producto intermedio no dé lugar a reacciones secundarias indeseables en el presente proceso y este comportamiento inesperado y extraordinario es uno de los factores que hace al presente invento de gran significación práctica, ya que da lugar a un proceso en el que pueden obtenerse resultados precisos y compuestos definidos.

La reacción tiene lugar fácilmente en un disolvente orgánico en condiciones anhidras. Aunque el núcleo de oxazolidinona es muy reactivo en muchas condiciones, hemos descubierto sorprendentemente que, en un sistema anhidro, la reacción tiene lugar suavemente sin apertura del anillo y que los productos deseados se obtienen de un modo fácil. Los alcoholes anhidros son muy apropiados, por ejemplo, el etanol absoluto, metanol, isopropanol y similares. Sin embargo, otros disolventes anhidros, como los éteres y similares, pueden ser empleados también. Un método usual de preparar fenolatos de metal alcalino es hacer reaccionar el fenol con sodio o potasio metálicos en un disolvente anhidro, como, por ejemplo, un alcohol anhidro. En este caso, el fenolato metálico se produce en forma de solución o dispersión fina y una de las ventajas de la forma preferida del presente proceso es que el mismo medio de reacción utilizado para preparar el fenolato metálico puede utilizarse asimismo para la segunda fase, esto es, la reacción del fenolato con la halo metil-oxazolidinona. Esto supone un ahorro considerable y cuando el fenolato se prepara de este modo constituye una modificación preferida. Desde luego, el proceso no se halla limitado a ello, ya que es igualmente posible utilizar un fenolato metálico previamente formado.

El invento se describirá con mayor detalle en relación

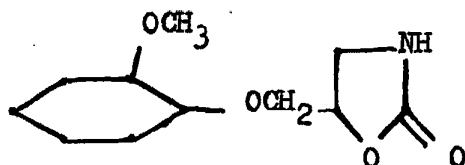
254021



26

con los siguientes ejemplos, en los que las partes son partes en peso a menos que se especifique otra cosa.

Ejemplo 1



10 A una solución de 6,9 g de guayacol en 75 ml de etanol absoluto se le añadió una cantidad equivalente, 1,28 g, de sodio metálico. Una vez que hubo reaccionado todo el sodio, se añadieron 7,5 g de 5-clorometil-2-oxazolidinona y la mezcla se calentó en un baño de vapor hasta que la reacción es esencialmente completa. El cloruro sódico producido se separó por precipitación y se eliminó por filtración. Ascendió al 97% de la teoría. El filtrado alcalino se aciduló débilmente con HCl 6N y se recogió algo más de sal sódica que precipitó. Después de esto, el filtrado se evaporó dando un aceite que se purifica por recristalización de etanol acuoso. El producto tenía un punto de fusión de 139-141°C y es la 5-(o-metoxifenoximetil)-2-oxazolidinona.

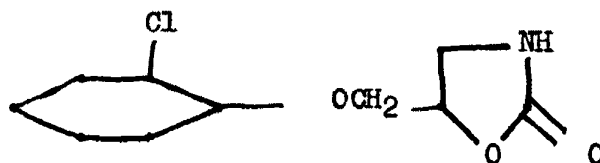
15

20

Ejemplo 2

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo I sustituyendo el etanol absoluto por una cantidad igual de isopropanol anhidro y sustituyendo la 5-clorometil-2-oxazolidinona por una cantidad equimolecular del correspondiente compuesto bromometílico. La reacción transcurre suavemente dando un producto idéntico con un rendimiento ligeramente superior.

Ejemplo 3

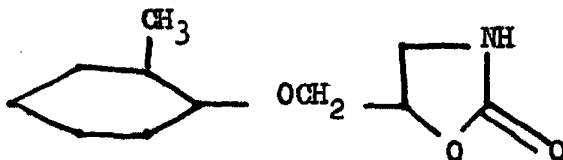


254021



38 g de o-clorofenol y 12 g de hidróxido sódico en lentejas se calientan en un baño de vapor con adición de 200 ml de benceno. Se produce el correspondiente clorofenolato sódico y el agua de la reacción se elimina por destilación azeotrópica. Después de esto, se añaden 20 g de 5-clorometil-2-oxazolidinona y 0,1 g de polvo de cobre. La mezcla se calienta en un baño de vapor con agitación, eliminándose la mayor parte del benceno por destilación. El residuo se disuelve en 120 ml de atanol absoluto y el cloruro sódico insoluble se separa por filtración. El filtrado alcohólico se diluye a continuación con 600 ml de agua y se recoge un producto bruto. Este se purifica por recristalización de atanol acuoso dando lugar a la 5-(o-clorofenoximetil)-2-oxazolidinona pura.

Ejemplo 4



Una mezcla de 32,5 g de o-cresolato sódico anhidro y 20 g de 5-clorometil-2-oxazolidinona se calientan a 100-130 °C hasta que la reacción es completa. La mezcla se diluye a continuación con 100 ml de atanol absoluto y el precipitado producido insoluble que contiene el cloruro sódico se separa por filtración y el filtrado alcohólico se evapora dando un residuo aceitoso que se disuelve a continuación en agua-caliente. Por enfriamiento y alcalinizando el atanol acuoso, precipita el producto bruto que se recupera por filtración. Se recristaliza de 50 ml de acetato de etilo hirviendo y es la 5-(o-toloximetil)-2-oxazolidinona purificada que tiene un punto de fusión de 120-122°C. De las aguas madres, se ob

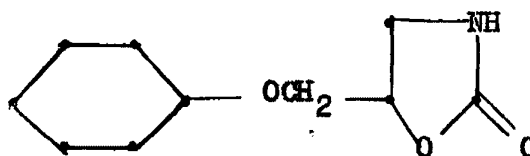


254021

tuvo otro producto impuro y se mezcló con nuevo producto puro y se recristalizó con la tanda siguiente.

Ejemplo 5

5



10

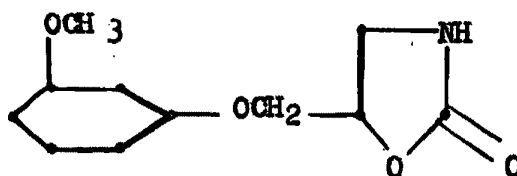
11 g de metilato sódico y 20 g de fenol en 200 ml de etanol absoluto se hacen reaccionar con 18 g de 5-clorometil-2-oxazolidinona en 100 ml de etanol absoluto. La mezcla se refluxe hasta que la reacción es prácticamente completa. Precipita cloruro sódico y se separa por filtración.

15

El filtrado se evapora aproximadamente al 1/3 de su volumen y se diluye con dos volúmenes de agua. Se separa un producto bruto precipitado y, por recristalización de 50 ml de benceno caliente, produce la 5-fenoximetil-2-oxazolidinona pura que tiene un punto de fusión de 120-121 °C.

Ejemplo 6

20

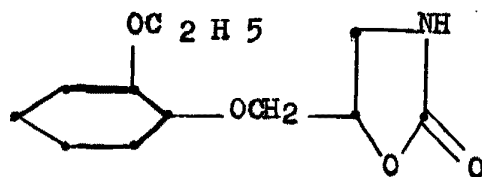


25

Se repite el procedimiento del ejemplo I, sustituyendo el o-metoxifenolato por una cantidad igual de m-metoxifenolato. La reacción tiene lugar suavemente y se produce 5-(m-metoxifenoximetil)-2-oxazolidinona pura. El punto de fusión del producto es 121-123 °C.

30

Ejemplo 7

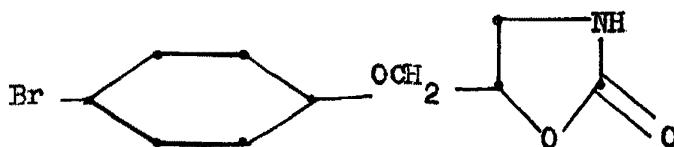


254021

5 Se repite el procedimiento del ejemplo 1 sustituyendo el o-metoxifenolato por una cantidad equivalente de o-etoxifenolato. La reacción tiene lugar suavemente produciendo un producto bruto que se recristaliza acetato de etilo dando la 5-(o-etoxifenoximetil)-2-oxazolidinona pura que tiene un punto de fusión de 103-105^o C.

10

Ejemplo 8

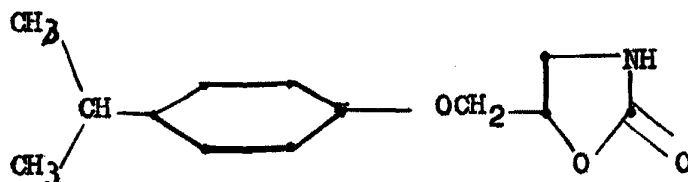


15

Se repite el procedimiento del ejemplo 3, sustituyendo el o-clorofenolato por p-bromofenolato. Se obtiene un producto bruto que, por recristalización de metanol en ebullición, produce 5-(p-bromofenoximetil)-2-oxazolidinona que tiene un punto de fusión de 151-152,5^o C.

20

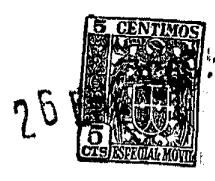
Ejemplo 9



25

Se repite el procedimiento del ejemplo 4, sustituyendo el o-cresolato por una cantidad equivalente de p-isopropilfenolato. Se obtiene un producto bruto, que por re-

30

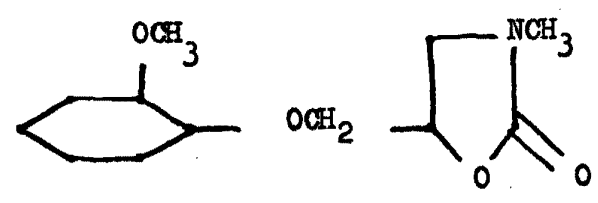


114021

crystalización de benceno produce 5-(p-isopropilfenoxime-
til)-2-oxazolidinona que tiene un punto de fusión de 120-
122°C.

5

Ejemplo 10



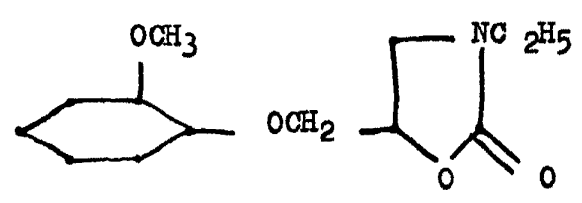
10

Se repite el procedimiento del ejemplo 1 sustituyen-
do la 5-clorometil-2-oxazolidinona por una cantidad equi-
valente de 5-bromometil-3-metil-2-oxazolidinona. Se obtie-
ne un producto bruto, que se purifica por disolución en -
benceno caliente, dilución con éter y separación. El pro-
ducto es la 5-(o-metoxifenoximetil)-3-metil-2-oxazolidino-
na que tiene un punto de fusión de 72,5-75°C.

15

Ejemplo 11

20



25

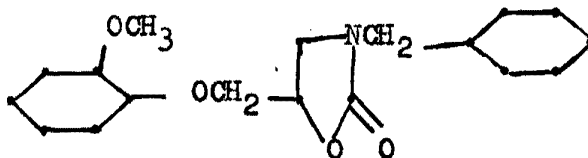
Se repite el procedimiento del ejemplo 10, sustituyen-
do la 5-bromometil-3-metil-2-oxazolidinona por una canti-
dad equivalente de 5-clorometil-3-etil-2-oxazolidinona. El
producto bruto se destila en vacío produciendo la 5-(o me-
toxifenoximetil)-3-etil-2-oxazolidinona que tiene un pun-
to de ebullición de 175-178°C a 0,1 mm.

30



Ejemplo 12

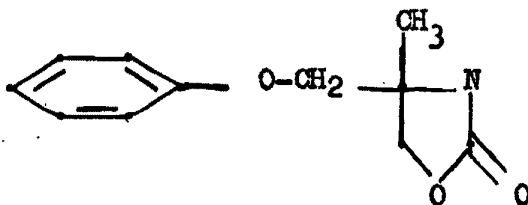
25 4021



5 Se repite el procedimiento del ejemplo 10, utilizando una cantidad equivalente de 5-bromometil-3-bencil-2-oxazolidinona. Se obtiene un producto bruto que se purifica por recristalización de acetato de etilo, por adición de éter y, finalmente, de acetona por adición de agua. El --
10 producto es la 5-(o-metoxifenoximetil)-3-bencil-2-oxazolidinona y tiene un punto de fusión de 57-58 ° C.

Ejemplo 13

15



20

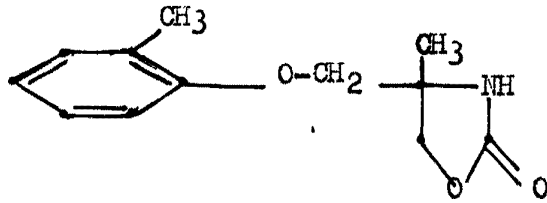
A una solución de 5 g de sodio metálico en 150 ml de etanol absoluto se le añaden 20 g de fenol y la mezcla se calienta en baño de vapor unos 5 minutos. Se añaden 30 g de 4-clorometil-4-metil-2-oxazolidinona y se continúa la calefacción durante unas 2 horas. El cloruro sódico producido se separa precipitado y se elimina por filtración.
25 El filtrado alcohólico se evapora a pequeño volumen o se diluye con agua, según se desee, para obtener el producto bruto que se recoge. La recristalización de alcohol acuoso da lugar a la 4-metil-4-fenoximetil-2-oxazolidinona purificada; p.f. 112,5--114 ° C.
30



26

254021

Ejemplo 14

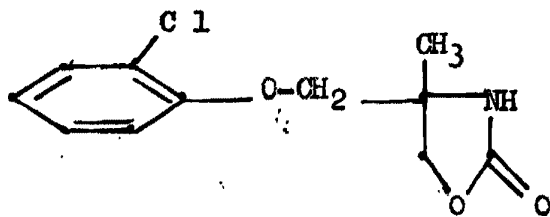


5

Se repite el procedimiento del ejemplo 13, sustituyendo el fenol por una cantidad equivalente de o-cresol. La reacción transcurre fácilmente dando lugar a un producto bruto que se recristaliza de alcohol acuoso dando la 4-metil-4-(o-toloximetil)-2-oxazolidinona purificada, p.f. 99-101 C.

10

Ejemplo 15

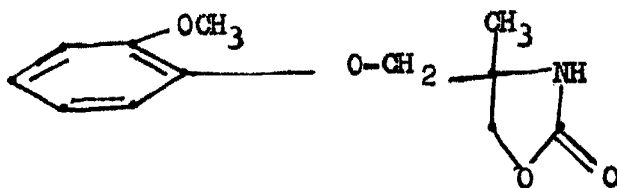


15

Se repite el procedimiento del ejemplo 13, sustituyendo el fenol por una cantidad equivalente de o-clorofenol. La reacción transcurre suavemente dando lugar a un producto bruto que es la 4-(o-clorofenoximetil)-4-metil-2-oxazolidinona prácticamente pura, p.f. 135-137 C.

20

Ejemplo 16



25

Se prepara una solución de 25 g de guayacol y 12 g de-

30



254021

5 metilato sódico en 1000 ml de etanol absoluto. A esta solución se le añaden 57 g de 4-metil-4-(p-tolilsulfoniloximetil)-2-oxazolidinona y la mezcla se calienta en baño de vapor hasta que la reacción es prácticamente completa. La sal sódica formada precipita y se separa por filtración. Se añaden unos 5 g de cloruro amónico para eliminar cualquier metilato sódico sin reaccionar y la mezcla se filtra nuevamente, el filtrado se evapora y se obtiene un producto bruto.

10 Este producto bruto se recrystaliza de éter produciendo 4-(o-metoxifenoximetil)-4-metil-2-oxazolidinona purificada, p. f. 88-90°C.

Ejemplo 17

15 28 g de metilato sódico y 69 g de guayacol se disuelven en 750 ml de etanol absoluto y la solución se calienta en baño de vapor, añadiendo, a continuación, 75 g de 4-clorometil-4-metil-2-oxazolidinona. La mezcla se refluxe hasta que la reacción es prácticamente completa y se trata con 10 g de cloruro amónico para neutralizar cualquier metilato sódico sin reaccionar. Las sales inorgánicas precipitadas se separan después por filtración, el filtrado se diluye con éter y se filtra de nuevo. El filtrado final se evapora obteniendo un producto bruto que se purifica por recrystalización de éter, iniciándose la cristalización mediante la adición de éter de petróleo.

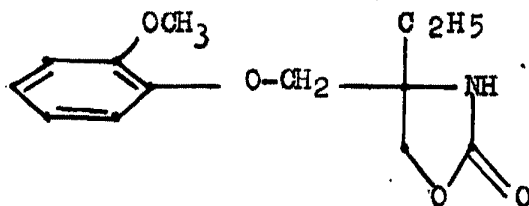
25

Este proceso que es análogo al proceso del ejemplo 5, da lugar a un producto que es idéntico al del ejemplo 16, según se demuestra por el punto de fusión y espectro de absorción infrarrojo.

30

Ejemplo 18

254021

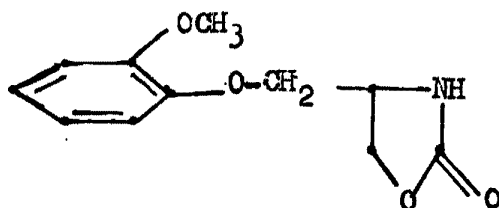


5

Se repite el procedimiento del ejemplo 16, sustituyendo la 4-metil-4-(p-tolilsulfoniloximetil)-2-oxazolidinona por una cantidad equivalente de 4-etil-4-(p-tolilsulfoniloximetil)-2-oxazolidinona. Se obtiene un producto bruto que se purifica dando 4-etil-4-(o-metoxifenoximetil)-2-oxazolidinona.

10

Ejemplo 19



15

45 g de guayacol y 8 g de sodio metálico se disuelven en 1000 ml de alcohol absoluto y la solución se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 90 g de 4-(p-tolilsulfoniloximetil)-2-oxazolidinona y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y, finalmente, se refluje hasta que la reacción es completa. La sal sódica precipitada se separa por filtración y el filtrado alcohólico se evapora dando un residuo aceitoso. Este residuo se purifica parcialmente por extracción en eter y recuperación por evaporación del disolvente dando el producto bruto en forma de aceite viscoso. A continuación, se disuelve en cloroformo, la solución clorofórmica se lava con agua y el disolvente se evapora. El producto se recupera de nuevo en forma de aceite. La trituración con acetato de etilo en ebullición y la dilu---

20

25

30

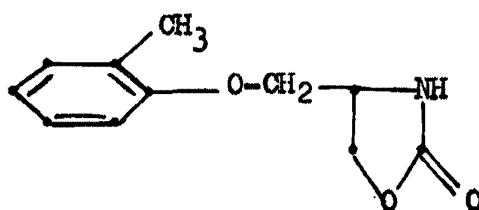
254021

26 EN



ción del filtrado con unos 2 volúmenes de eter de petróleo
 produce la precipitación de un sólido que se recoge. La pu
 rificación posterior por recristalización de eter, median
 te la adición de eter de petróleo produce un producto blan
 5 co cristalino que es la 4-(o-metoxifenoximetil)-2-oxazoli
 dinona. La 4-(o-metoxifenoximetil)-2-oxazolidinona purifi
 cada funde a 86-88 ° C y es isómera con el producto del ejem
 plo 1. Los puntos de fusión y la absorción en el infrarro
 10 jo de los productos de los ejemplos 1 y 19 son totalmente
 diferentes.

Ejemplo 20



A una solución de 6 g de sodio metálico en 1000 ml de
 etanol absoluto que se calienta en baño de vapor se le añ
 20 den 40 g de o-cresol. La mezcla se agita, se deja enfriar
 a temperatura ambiente y se le añaden 60 g de 4-(p-tolil--
 sulfoniloximetil)-2-oxazolidinona. Se continúa la agitación
 a temperatura ambiente durante la noche y, finalmente, la
 mezcla se refluxe hasta que la reacción es completa. La sal
 25 sódica precipitada se separa por filtración y el filtrado
 se neutraliza con ácido clorhídrico. La mezcla se filtra
 nuevamente y el filtrado se evapora dando un residuo acei
 toso. Este residuo se tritura con éter y el sólido que pre
 cipita se recoge. La purificación posterior por recristali
 30 zación de acetona mediante la adición de éter da lugar a -

254021

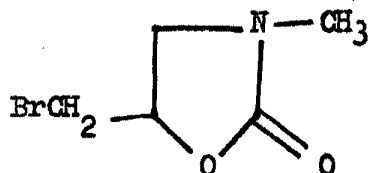
26



un producto blanco cristalino que es la 4-(o-toloximetil)-
-2-oxazolidinona. La 4-(o-toloximetil)2-oxazolidinona pu--
rificada funde a 124-126°C y es isómera con el producto --
del ejemplo 4. Los productos de los ejemplos 4 y 20 no son
5 idénticos como se demuestra por una marcada depresión del
punto de fusión de la mezcla y por la absorción infrarroja
completamente diferente.

Ejemplo 21

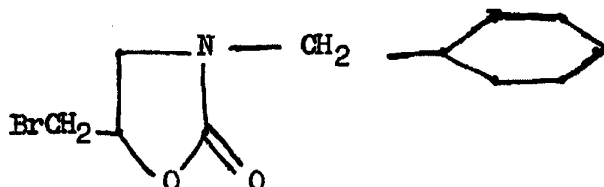
10



Una solución de 75 g de bromo en 50 ml de cloroformo--
se añade a una solución enfriada con hielo de 67 g de N --
15 -metil-N-carbetoxialilamina, (preparada por condensación --
de N-metilalilamina con cloroformiato de etilo) en 100 ml-
de cloroformo. El disolvente se elimina en vacío y se re-
cupera la N-metil-N-carbetoxi-2-,3-dibromopropilamina. Es-
20 te producto intermedio se calienta a continuación a 180 --
-190°C para llevar a cabo la ciclización y la 5-bromometil
-3-metil-2-oxazolidinona producida se aísla y se purifica.

Ejemplo 22

25



El procedimiento del ejemplo precedente se repite --
sustituyendo la N-metil-N-carbetoxialilamina por una canti-
30 dad equivalente de N-bencil-N-carbetoxialilamina. Se ob--

254021



tiene la N-bencil-N-carbetoxi-2,3-dibromopropilamina y se ciclisa dando la 3-bencil-5-bromometil-2-oxazolidinona.

Ejemplo 23

5



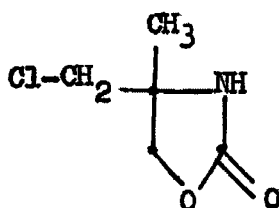
10

Una solución enfriada con hielo de 120 g de N-carbetoxi-N-etilalilamina (preparada por condensación de la N-etilalilamina con cloroformiato de etilo) en 150 ml de tetracloruro de carbono se satura con cloro gaseoso. El disolvente se elimina en vacío y se recupera la N-carbetoxi-N-etil-2,3-dicloropropilamina. Este producto intermedio se calienta a continuación a 185-195 °C para efectuar la ciclización y el producto, la 5-clorometil-3-etil-2-oxazolidinona, se aísla.

15

Ejemplo 24

20



25

A una mezcla de 10 g de 4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolidinona y algunas gotas de piridina se le añaden gradualmente a temperatura ambiente 12 ml de cloruro de tionilo. La reacción es algo exotérmica y la mezcla se agita sin calefacción exterior durante unos 30 minutos. La mezcla se calienta a continuación a la temperatura de reflujo hasta que la reacción es completa. Se enfría y se diluye con unos 40 ml de acetato de etilo. La solución de ace

30



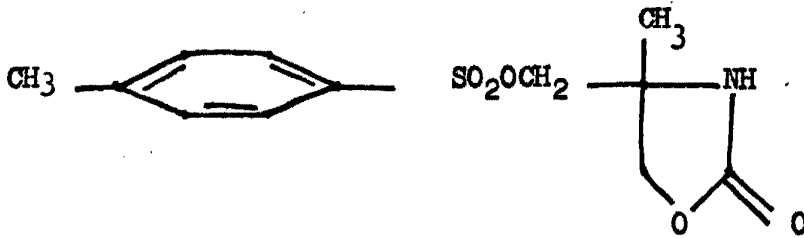
2540

tato de etilo se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida dando un residuo aceitoso. Este producto bruto se disuelve en una mezcla de 100 ml de cloroformo y 100 ml de éter y la capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato cálcico anhidro. Después de eliminar el disolvente, la 4-clorometil-4-metil-2-oxazolidinona se obtiene por destilación a presión reducida.

5

Ejemplo 25

10



A una solución de 131 g de 4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolidinona en 300 ml de piridina se añaden gradualmente con agitación 200 g de cloruro de p-toluensulfonilo, manteniendo la temperatura a 0-5 °C con enfriamiento exterior. Una vez que la adición es completa, la mezcla se agita durante una hora y, a continuación, se deja estar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trata con 100 g de carbonato potásico, 1000 ml de cloroformo y se añaden 1000 ml de etanol calentado la suspensión a la temperatura de ebullición. La suspensión caliente se filtra y el filtrado, después de evaporado para eliminar los disolventes, da lugar al producto bruto en forma cristalina. La recrystalización de etanol acuoso da lugar a la 4-metil-4-(p-toluensulfoniloximetil)-2-oxazolidinona purificada.

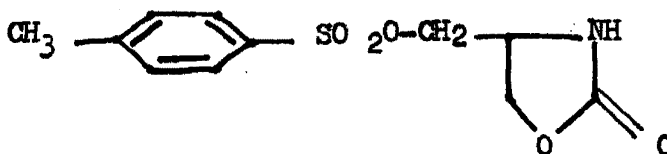
15

20

25

Ejemplo 26

30

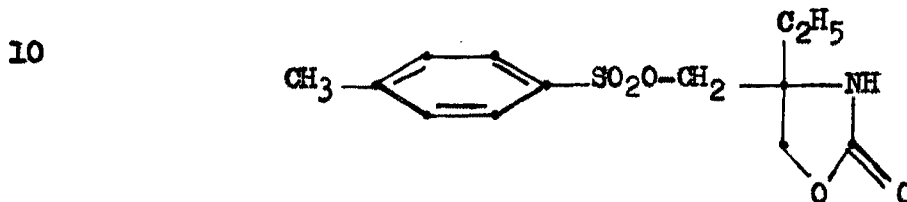


254021



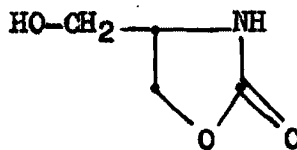
5 Se repite el procedimiento del ejemplo 24 utilizando 4-hidroximetil-2-oxazolidinona en lugar de la 4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolidinona. Se hacen reaccionar 20 g de 4-hidroximetil-2-oxazolidinona en 200 ml de piridina con 40 g de cloruro de p-toluensulfonilo y el producto obtenido es la 4-(p-tolilsulfoniloximetil)-2-oxazolidinona.

Ejemplo 27



15 El procedimiento del ejemplo 24 se repite sustituyendo la 4-hidroximetil-4-metil-2-oxazolidinona con una cantidad equivalente de 4-etil-4-hidroximetil-2-oxazolidinona. La reacción tiene lugar suavemente y el producto obtenido es la 4-etil-4-(p-tolilsulfoniloximetil)-2-oxazolidinona.

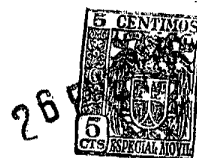
20 Ejemplo 28



25 Una mezcla de 54 g de oxalato de 2-amino-1,3-propanodiol y 30 g de metilato sódico en 1000 ml de etanol absoluto se calientan en baño de vapor y se añaden a continuación 98 g de carbonato de dietilo. Después de refluir la mezcla de reacción hasta que la reacción es completa, la sal inorgánica se separa por filtración. El fil

30

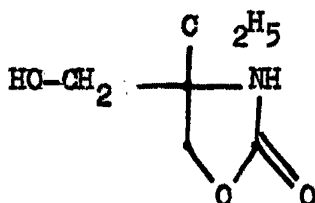
254021



trado se evapora dando un residuo aceitoso y este producto
bruto se extrae con 2.500 ml de acetato de etilo hirviente.
La solución en acetato de etilo se decanta y se evapora —
dando un volumen de unos 750 ml. Esta solución se diluye —
5 con unos 500 ml de éter de petróleo y el producto, la 4-hi-
droximetil-2-oxazolidinona, cristaliza y se recoge.

Ejemplo 29

10



15

Se repite un procedimiento semejante al del ejemplo 28
sustituyendo el 2-amino-1,3-propanodiol por 2-amino-2-etil-
-1,3- propanodiol. Una mezcla de 59,5 g de 2-amino-2-etil-
-1,3-propanodiol, 68 g de carbonato de dietilo y 1 g de me-
tilato sódico se calienta en baño de vapor y el etanol for-
mado durante la reacción se recoge gradualmente por desti-
lación. La reacción procede suavemente y da lugar a la 4-
20 etil-4-hidroximetil-2-oxazolidinona.

20

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada
en E. U. A., el 9 de Diciembre de 1958, bajo el número 779
069 y 23 de Noviembre de 1959, se acoge a los beneficios —
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

N O T A

30

Los puntos de invención propia y nueva que se presen-

254021

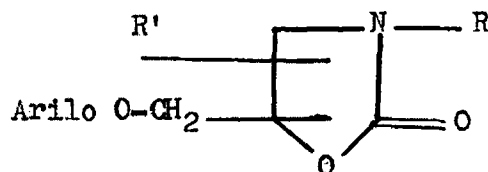
26



tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1. Un procedimiento para preparar ariloximetiloxazolidinonas de la siguiente fórmula general:

5



10

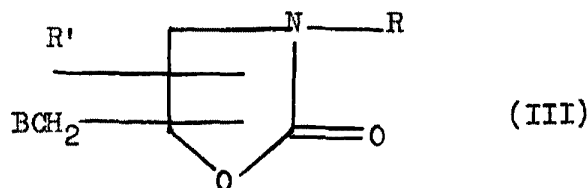
en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o aralquilo, R' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y el grupo arilo es mono- o dinuclear, caracterizado por. (1) Hacer reaccionar un aril-derivado de la siguiente fórmula general

15



en la que M es un metal que forme sales y arilo tiene el significado anteriormente indicado, con una oxazolidinona de la siguiente fórmula general

20



25

en la que B es un átomo de halógeno o un radical arilsulfonilo, (2) y, si se desea, cuando R en la fórmula anterior sea hidrógeno, alquilar el producto formado en la fase (1) para convertir R en un radical alquilo o aralquilo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción de la fase (1) se realiza en condiciones anhidras.

30

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones

254021



1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la reacción de -
la fase (1) se realiza en un disolvente inerte.

4. Un procedimiento para preparar ariloximetiloxazolidi
nonas.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,
y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintitrés hojas escritas a -
máquina por una sola cara.

Madrid,

26 ENO 1960

Alberto de Elzaburu
Por Rodas