

325980



MEMORIA DESCRIPTIVA

para

una Patente de Invención
por veinte años en España,

325980

a favor de

A.H. Robins Company, Incorporated
(sociedad norteamericana)

residente en

Richmond (Virginia) EE.UU.

1407 Cummings Drive

por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR 2-oxizolidinona-5-substituída".

- o - o - o - o -

INVENTORES: Carl D. Lunsford y Marvel L. Fielden, ambos de nacionalidad norteamericana.

- o - o - o - o -

PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. Serial No. 451.970 del día 29 de Abril de 1965.

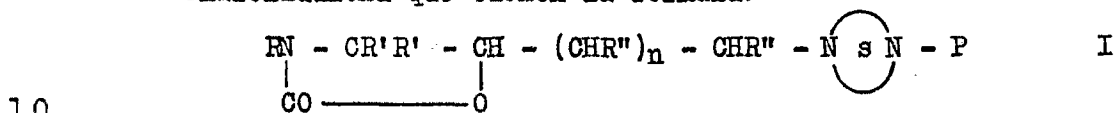
- o - o - o - o -

26 APR 1966

325980

5 La presente invención se refiere a ciertas 2-oxazolidinonas 5-substituidas y se refiere en particular con 5-(4-aryl-1-piperazino)-alquilo inferior)-2-oxazolidinona, ciertos compuestos 5-(alquilo inferior substituido)-2-oxazolidinona relacionadas, y sus sales de adición de ácido.

La invención se relaciona especialmente con la obtención de compuestos 5-(4-aryl-1-piperazino)-alquilo inferior)-2-oxazolidinona que tienen la fórmula:



en la cual n es 1 ó 2,

en la cual R es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior pero también puede ser cicloalquilo, fenilalquilo o fenilalquilo substituido,

15 en la cual R' es hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno, en la cual R'' es hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno en la cual - N s N - es un anillo de carbono heterocíclico saturado y nitrógeno que tiene 6 o 7 átomos en el anillo, estando los dos átomos de nitrógeno separados con por lo menos dos átomos de carbono y teniendo 4 hasta un total de 8 átomos de carbono, algunos de los cuales pueden estar presentes como C-alquilo inferior substituyente, preferiblemente metilo, y en el cual P es fenilo, fenilo substituido, quinolilo o piridilo, y sales de adición de ácido de los mismos.

25 Los compuestos de la fórmula I son principalmente

20 ABR 1966

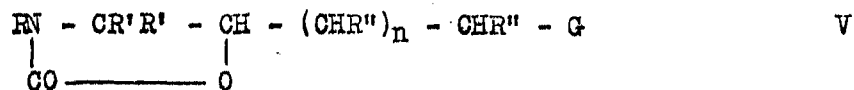
325980

útiles como tranquilizantes principales. Los compuestos de la fórmula I en los cuales R es diferente al hidrógeno no parecen tener el mismo orden de actividad elevada que los correspondientes compuestos en los cuales R es hidrógeno.

5 Los compuestos en los cuales R es metilo o etilo son los preferidos después de los compuestos en los cuales R es hidrógeno.

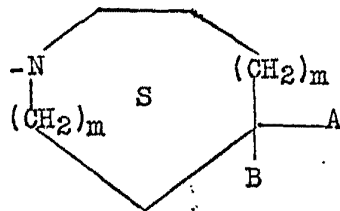
10 Los compuestos que en bloque se comportan agresivamente con las lauchas se pueden clasificar como tranquilizantes principales (Yen, G.Y., y otros, Arch. Int. Pharmacodn. 73, 179 (1959). Todos los análogos de AHR-1209, como ser compuestos con un grupo 5-etileno substituído adicional, claramente poseen esta propiedad y son clasificados como tranquilizantes principales.

15 También se incluyen dentro del alcance de la presente invención los compuestos de la fórmula:



en la cual n es 1 ó 2, en la cual G es

20



25

26 ABR 1968

325980

en la cual m es cero ó uno y no más de uno,
en la cual A es fenilo o fenilo substituído,
en la cual B es hidrógeno, hidroxí, alcanoiloxi inferior,
carboxí o carbalcoxi,

5 los símbolos restantes R, R' y R'' son los mismos que en la
fórmula I y sales de adición de ácido de los mismos.

Los compuestos de la fórmula V son principalmente
útiles como analgésicos.

10 Es por lo tanto un objeto de la presente invención
proveer compuestos novedosos y útiles y un método para obtener
los mismos.

Los objetos adicionales resultarán evidentes más ade-
lante y aún otros resultarán evidentes para aquellas personas
capacitadas en el arte.

15 En la definición de los símbolos en las fórmulas y
donde los mismos aparezcan en cualquier parte en toda esta me-
moría descriptiva los términos tienen el siguiente significado.

20 Un radical "fenilo substituído" es un radical fenilo
substituído por cualquier radical o radicales que no reaccionan
o interfieren por otra parte bajo las condiciones de reacción,
tales como nitro, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, al-
quilo inferior, di-alquilamino inferior, trifluoro metilo, halo
y similares. Los radicales fenilo substituídos preferiblemente
no tienen más de uno a tres substituyentes tales como aquellos
25 mencionados más arriba y además, aquellos substituyentes pueden

26 ABR. 1966

325980

5 estar en diferentes posiciones disponibles del núcleo de fenilo y, cuando está presente más de un sustituyente puede ser el mismo o diferente y puede estar en diferentes combinaciones de posiciones una en relación a la otra. Los sustituyentes alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilmecapto inferior y di-alquilamino inferior tienen cada uno preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono que pueden estar dispuestos como cadenas rectas o ramificadas.

10 Un total de nueve átomos de carbono en todos los sustituyentes de anillo, haciendo un total de 15 átomos de carbono en el radical constituye el máximo preferido. Cuando se menciona piridilo o quinolilo se incluyen los radicales 2,3- o 4-piridilo o quinolilo. La expresión "alquilo inferior" tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva incluye radicales de cadena recta y ramificada hasta de 8 átomos de carbono inclusive, preferiblemente no más de 6 átomos de carbono y son dados como ejemplo por grupos tales como metilo, etilo, propilo 15 isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. Un grupo "alcoxi inferior" tiene la fórmula alquilo inferior-O-. Un grupo alcanoiloxi inferior tiene la fórmula alquilo inferior-COO-.

20 El símbolo -N s N- es tal como se ha definido con anterioridad e incluye radicales tales como piperazino, 2,3,5,6-tetrametilpiperazino, 2- o 5-metilpiperazino, 2- o 5-etilpiperazino, 25



325980

2,5-dimetilpiperazino, 2,5-dietilpiperazino, 2-propilpiperazino
2-butilpiperazino, 3-metilpiperazino, homopiperazino y simila-
res. La expresión "cicloalquilo" tal como es usada en la pre-
sente incluye radicales alquilo principalmente cíclicos que
5 contienen de tres hasta nueve átomos de carbono inclusive y
abarca grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo
ciclopentilo,

metilciclohexilo, propilciclohexilo, etilciclopentilo, propil-
ciclopentilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
10 Se incluye en la expresión "fenilalquilo" los grupos arilos mo-
nocarbocíclicos alquilo inferior substituídos tales como benci-
lo, fenetilo, metilbencilo, fenpropilo y similares.

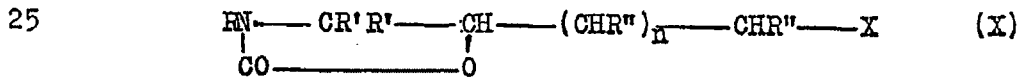
Los grupos "fenilalquilo substituídos" pueden conte-
ner todos los substituyentes y variaciones de los mismos ya
15 descriptos por un radical "fenilo substituído". Cuando en la
presente memoria se menciona el halógeno, preferible pero no
necesariamente se emplea un halógeno de peso atómico que excede
de 19 pero no más de 80. De los halógenos, el cloro es el pre-
ferido.

20 METODO DE PREPARACION

Los compuestos de las fórmulas I y V precedentes se
pueden preparar de acuerdo al siguiente plan general:

Etapa B

Un compuesto oxazolidinona inicial de la fórmula:



20 ABR 1966

325980

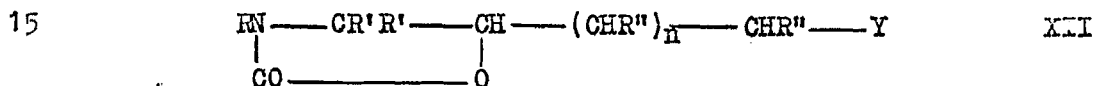
en la cual R, R' y R'' tienen los significados asignados en la fórmula I, n es uno o dos y X es un átomo de halógeno es hecho reaccionar en una reacción de desplazamiento de halógeno convencional con un compuesto de la fórmula:



en la cual Z es un átomo tal como H (como cuando Y es un radical amino terciario) para separar un haluro (Z⁺X⁻) e Y es el resto de la molécula que se desea que se introduzca en la cadena de alquilo en la posición 5 del anillo oxazolidinona.

10 Como resultará claro de lo precedentemente manifestado, en el procedimiento empleado para producir compuestos de las fórmulas antedichas, este resto de la molécula es designado como $\text{---} \text{N} \text{---} \text{R}$ y G, y comprende ciertos radicales amino terciarios.

El compuesto producido de ese modo tiene la fórmula:



en la cual todos los símbolos tienen los valores mencionados en las fórmulas X y XI.

Etapa C.

20 En caso que R en la fórmula XII sea bencilo, el grupo R puede ser convertido de bencilo a hidrógeno con un metal alcalino, como por ejemplo: sodio y amoníaco líquido.

25 El procedimiento de la etapa C puede ser generalmente descrito como un procedimiento para la producción de 2-oxazolidinona 5-omega-substituída seleccionada del grupo que con-



325980

siste de (A) compuestos de la fórmula XII tal como esta fórmula está descripta y definida en la presente memoria, en la cual R es hidrógeno y (B) sales de adición de ácidos de las mismas, que comprende la etapa de someter a debencilación un
5 compuesto inicial de dicha fórmula XII en la cual R es un radical bencilo.

Etapa A.

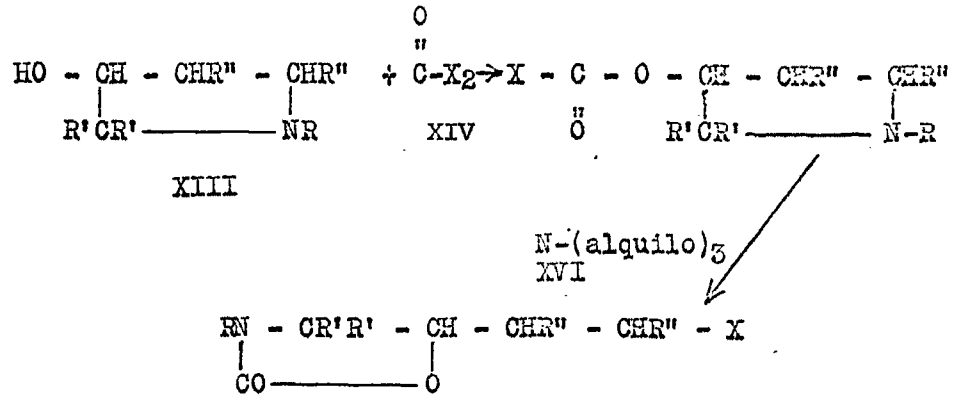
La etapa A puede ser generalmente descripta como un procedimiento para la producción de 5-(2-haloetil)-2-oxazolidi-
10 nona que comprende las etapas de (1) reaccionar (a) 3-pirrolidinol -1-substituído con (b) un dihaluro de carbonilo y (2) someter el producto de reacción a (c) una amina terciaria.

El compuesto inicial X está provisto en cualquier variedad de formas. Se provee preferiblemente haciendo reaccionar
15 3-pirrolidinol-1-substituído con fósgeno y el producto de reacción intermedio se hace reaccionar luego con una amina terciaria, por ejemplo con piridina u otra amina heterocíclica terciaria, dimetil anilina u otra dialquilaril amina o dietil amina u otra trialquilamina para producir el compuesto inicial
20 5-(haloalquil)-octasolidinona X deseado. La reacción es la siguiente:

Etapa A.

26 ABR 1966

325980



5

10

15

20

25

en la cual X en la fórmula XIV es halógeno, preferiblemente bromo o cloro y en la cual R, R' y R'' tienen todos los significados designados anteriormente en la formula I. La etapa A es un procedimiento totalmente novedoso que ha probado ser de gran valor en la producción conveniente de los compuestos de la fórmula X partiendo de los materiales iniciales 3-pirrolidinol-1-substituído, fácilmente disponibles y aptos en considerables variaciones en la molécula.

Los materiales iniciales 3-pirrolidinoles-1-substituídos XIII en los cuales R' y R'' son diferentes al hidrógeno pueden ser obtenidos por el procedimiento de C.W.Ryan et al., J.Org. Chem. 27, 2901-2905 (1962) o de acuerdo con la patente estadounidense 2.830.997 concedida a favor de Lunsford y otras fuentes citadas en la misma.

Etapa A.

Obtención de 5-HALOALQUIL-2-OXAZOLIDINONA.

Como procedimiento general para esta reacción novedosa, se lo representa de la manera siguiente:



20-13

325980

Una solución de 1-1,25 partes de dihaluro de carbonilo, por ejemplo fosgeno (dicloruro de carbonilo) o dibromuro de carbonilo, disuelto en cloroformo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano y otro solvente orgánico no reactivo se prepara en un
5 recipiente adecuado tal como una redoma de base redonda de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, embudo de goteo, condensador y termómetro y a esta solución se le agrega una parte de 3-pirrolidinol sustituido (XIII) adecuado.

La mezcla de reacción es enfriada en un baño de hielo
10 y la adición se efectua a un régimen tal que la temperatura del recipiente es mantenida entre 0 y 25°C., o con un enfriamiento suficiente como para controlar la reacción exotérmica. Después que se ha completado la adición del 3-pirrolidinol, continua la agitación a la temperatura arriba mencionada entre media y una
15 hora. Luego, con enfriamiento y agitación continuada, se agregan dos partes de una amina terciaria, tal como piridina u otra amina, heterocíclica terciaria, dimetilnilina u otra dialquilarilamina o trietilamina u otra trialquilamina y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La solución es extraída con ácido diluido, luego una base diluida y finalmente
20 con agua.

La capa orgánica es secada sobre sulfato de sodio u otro agente secador adecuado y el solvente separado a presión reducida. El material residual neutro se puede luego destilar
25 in vacuo o purificado por cristalización partiendo de un sol-

26 ABR 1966

325980

vente orgánico no polar. El rendimiento del producto purificado varía desde aproximadamente 25-70% de las cantidades calculadas. Las preparaciones I-X deben ser consultadas para datos y detalles adicionales.

5 Etapas E. REEMPLAZO DE HALOGENO

El halógeno de los compuestos 5-(2-haloalquil)-2-oxazolidinona (fórmula X) puede ser reemplazado por reacción del compuesto inicial seleccionado de la fórmula (X) con cualquiera de los diferentes reactivos (XI) que tienen un átomo reemplazable, como por ejemplo hidrógeno o un metal alcalino tal como se ha indicado anteriormente.

Los compuestos del tipo (X), en los cuales X es otro halógeno en vez de cloro se puede preparar también permitiendo que el compuesto de cloro X reaccione con sales de haluro tales como bromuro o yoduro de sodio en un solvente adecuado, tal como acetona o metiletil cetona.

Para reemplazar el halógeno en un compuesto de la fórmula (X) con amina, la haloalquil oxazolidinona X se puede calentar a reflujo ya sea con un gran excedente de amina apropiada o con un pequeño excedente de amina en un solvente apropiado tal como etanol. El tiempo requerido para estas reacciones usualmente varía desde aproximadamente 3 a 18 horas. El solvente o amina excedente puede ser entonces separada a presión reducida y el residuo dividido entre cloroformo y una base acuosa diluida. La solución de cloroformo es secada sobre un

10
23 ABR 1966
1117 CTS

325980

agente secador adecuado tal como el sulfato de sodio y el sol-
vente separado a presión reducida.

5 Las sales de amina residual se pueden preparar enton-
ces disolviendo la base libre en un solvente adecuado tal como
alcohol y agregando un ácido, tal como ácido clorhídrico anhi-
dro, ácido maleico o ácido fumárico.

10 En general, los compuestos 5-(aminoalquil)-2-oxazoli-
dinona se preparan calentando una solución de 5-(haloalquil)-
2-oxazolidinona seleccionada y la amina seleccionada en un sol-
vente de reacción adecuado, como por ejemplo etanol, un alcohol
de elevado punto de ebullición, tal como butanol, un solvente
hidrocarburo tal como tolueno o la amina misma puede ser sol-
vente en algunos casos. Por lo general se emplea una temperatu-
ra de reacción partiendo de la temperatura ambiente hasta apro-
ximadamente 120°C, preferiblemente 100 a 120°C y generalmente
15 es adecuado un período de reacción de aproximadamente ocho a
veinticuatro horas. Las temperaturas de reacción elevadas au-
mentan la velocidad de reacción, mientras que las temperaturas
por debajo de los 100°C frecuentemente requieren período de
20 reacción inadecuadamente prolongados. La amina se puede emplear
con exceso o se puede utilizar una base inorgánica tal como el
carbonato de potasio como aceptador de hidrógeno. La solución
resultante del producto de reacción de la amina es concentrada
in vacuo y el producto de la amina aislado, por lo general como
25 sal de hidroháluro cristalina correspondiente al halógeno en el

25 ABR 1966

325980

5 compuesto inicial omega-haloalquilo. En algunos casos la sal de hidroháluro, como por ejemplo, el hidrocloreto, cristaliza como hidrato. En casos en que una sal cristalina sea difícil o imposible de obtener, la amina básica libre misma puede ser destilada y cristalizada desde un solvente o mezcla solvente o alternativamente aislada como un aceite por destilación fraccionada.

10 La extracción del producto de reacción con un solvente adecuado, como por ejemplo: éter, benceno, tolueno o acetato de etilo, frecuentemente ayuda a recuperar todo el producto disponible aislando por cristalización y ácido acuoso, como por ejemplo HCl dos normal o cetonas anhidras, como por ejemplo: metil etil cetona, son frecuentemente de valor como solvente o medio con el cual se efectúa la cristalización o recristalización.

15 Cuando se desea la base libre, esta se puede obtener convencionalmente, neutralizando el producto de reacción o una solución de la sal aislada con una base tal como amoníaco, hidróxido de amonio, carbonato de sodio u otro material alcalino adecuado, extrayendo la base liberada con un solvente adecuado tal como acetato de etilo o benceno, secando el extracto y evaporando hasta secarse in vacuo o fraccionada por destilación, ó de otra manera convencional. Se pueden preparar numerosas sales de adición de ácido partiendo de bases libres, ya sea aisladas o sin aislar del producto de reacción. Los compuestos de la

20 fórmula XII en la cual Y es N ó N-P ó G se preparan general-

26 APR 1966

325980

mente de la manera indicada precedentemente.

La 5-(cianoalquil)-2-oxazolidinonas se preparan generalmente de manera convencional por reacción de la 5-haloalquil-2-oxazolidinona seleccionada con un cianuro de metal alcalino, como por ejemplo: cianuro de sodio, calentando los reactivos juntos en un solvente orgánico adecuado, preferiblemente dimetil formamida. Este procedimiento se puede aplicar también a los compuestos 5-(beta-haloalquil) y los compuestos 5-(gamma-haloalquil), en cada caso para introducir el grupo ciano en lugar del átomo de halógeno y de ese modo extender la cadena 5-alquil-carbono. Un ejemplo representativo de este procedimiento se proporciona en el ejemplo 20.

Alargamiento de la cadena

Resultará obvio que en caso que se desee que la cadena de carbono en la posición 5 del núcleo oxazolidinona sea mayor de dos átomos de carbono, esto se puede efectuar convenientemente comenzando con el compuesto omega-haloalquilo de cadena lateral de dos átomos de carbono y preparando la omega-nitrilo de acuerdo con la descripción precedentemente y en particular de acuerdo con el ejemplo 20. Este nitrilo se puede convertir luego en ácido, que a su vez se puede convertir en haluro ácido.

Ya sea el haluro ácido, por ejemplo, cloruro, o el éster se puede convertir en el correspondiente compuesto omega-hidroalquilo por reducción, el ester con sodio y alcohol o haluro ácido con borohidruro de sodio de acuerdo con el proce-

26 ABR 1966

325980

5 dimiento convencional. El compuesto 5-(omega-hidroxi-
alquilo) se hace reaccionar luego con un agente adecuado de halogenación,
como por ejemplo: cloruro de tionilo, tricloruro fosforoso o
los reactivos a base de bromo correspondientes para reemplazar
el grupo hidroxilo por un átomo de halógeno y producir el corres-
pondiente compuesto omega-haloalquilo. Este a su vez puede ser
hecho reaccionar con un cianuro de metal alcalino para producir
nuevamente el nitrilo teniendo en cada caso un átomo de carbono
que contiene una cadena lateral más que la 5-(omega-haloalqui-
10 lo)-2-oxazolidinona inicial con la cual se origina la secuencia
de reacción si se lo desea.

Etapa C. DEBENCILACION

15 Esta etapa comprende la utilización de amoníaco lí-
quido y un metal alcalino, como por ejemplo sodio y se realiza
de manera convencional. El resultado es escindir un radical
bencilo unido al átomo de nitrógeno del anillo de oxazolidinona
y reemplazarlo por un átomo de hidrógeno. La reacción se aplica
a un compuesto de la fórmula XII, que incluye dentro de su al-
cance los compuestos de las fórmulas I y V. La debencilación se
20 aplica preferiblemente a un compuesto de la fórmula I o V.

El compuesto bencil inicial se disuelve preferible-
mente en un solvente orgánico no reactivo, por lo general un
solvente hidrocarburo de naturaleza bencenoide, aunque son ade-
cuados otros solventes no reactivos. El metal alcalino por lo
25 general se utiliza por lo menos en cantidades equimolares pre-

26 ABR 1966

325980

feriblemente en exceso y la relación molar generalmente es por lo menos de aproximadamente dos de metal con respecto a uno del compuesto bencilo inicial. El amoniaco se utiliza en grandes cantidades. El compuesto bencilo inicial en solución por lo general se agrega gota a gota al sodio en amoniaco líquido. Durante la reacción se efectúa una mezcla a fondo. Cuando se ha completado la adición, la agitación continua, se agrega el cloruro de amonio, se hace evaporar el amoniaco, se extrae el producto de reacción con ácido diluido y preparado para recuperar el producto de manera convencional, del cual el ejemplo X es representativo. Otros grupos reemplazables se pueden emplear y separar en vez del radical bencilo.

Las siguientes preparaciones y ejemplos son proporcionados a título ilustrativo solamente y no se debe interpretar como limitativos:

Preparación I - 5-(2-cloroetil)-3-metil-2-oxazolidinona AHR-1056.

A 198 gramos (2 moles) de fosgeno, disuelto en 800 ml de cloroformo frío contenido en una redoma de base redonda de tres cuellos y tres litros de capacidad equipado con agitador mecánico, embudo de goteo, termómetro y condensador se agregaron 204 gramos (2 moles) de 1-metil-3-pirrolidinol en 450 ml. de cloroformo. La mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo y se realizó la adición a un régimen tal que la temperatura fue mantenida por debajo de los 10°C. Después que se completó la adición de pirrolidinol, la agitación continuó en frío

26 ABR 1966

325980

5 durante 0,75 horas. Luego, con enfriamiento y agitación conti-
nua, se agregaron 270 ml. (2 moles) de trietilamina y la mezcla
de reacción se calentó a temperatura ambiente. La solución de
cloroformo fue extraída con HCl diluída, luego NaOH diluído y
finalmente con agua. La capa de cloroformo fue secada sobre
10 sulfato de sodio. El cloroformo fue separado a presión reducida
en un evaporador giratorio. El peso del aceite residual neutro
fue de 238 gramos. Este producto fue destilado in vacuo (0,3 a
0,6 mm.). (Durante la destilación hubo evidencia de cierta des-
composición). Después de un pequeño ensayo se recogió, 200 gra-
mos (rendimiento de 60%) de destilado (punto de ebullición 120-
135°C) que contiene una pequeña cantidad de sólido cristalino,
volviendo a destilarse nuevamente utilizando una columna calen-
tada de 15,24 cms. El producto (I) tuvo un punto de ebullición
15 de 120°C a 0,2 mm., un peso de: 169 gramos (rendimiento del 52%).
Análisis: Calc. para $C_6H_{10}NO_2Cl$: C, 44,04; H, 6,16; N, 8,56
Se halló : C, 44,59; H, 6,31; N, 8,41

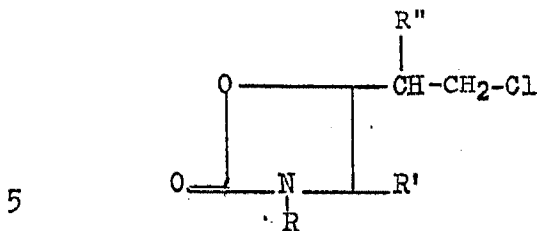
20 Las preparaciones II a VII son llevadas a cabo de la
misma manera que la preparación I. Los correspondientes compues-
tos 2-bromoetil se preparan utilizando dibromuro de carbonilo.
La tabla I indica la estructura de otra información pertinente
para estas preparaciones.

TABLA I

26 FEB 1966

325980

TABLA I



10

Preparación N°	AHR N°	R	R'	R''	P.F. °C.	P.E. °C.	Presión mm
II	1045	-C ₂ H ₅	H	H		120-122	0,2
III	1205	-n-C ₄ H ₉	H	H		134-141	0,2
IV	1158	ciclohexilo	H	H	56-59		
V	1060	bencilo	H	H	51-52		
VI	1206	-CH ₃	-CH ₃	H		125-130	1,5
VII	1207	-CH ₃	H	-CH ₃		112-122	0,1

15 Datos analíticos TABLA I (con't)

20

Preparación N°	Calculado para			Se halló		
	C	H	N	C	H	N
II	47,33	6,81	7,88	47,31	6,92	7,73
III			6,81			6,82
IV	57,01	7,83	6,04	57,18	7,84	6,16
V	60,12	5,89	5,84	60,11	5,76	5,87
VI			7,89			7,94
VII			7,89			7,87

Preparación VIII- 3-Bencil-5-(2-voctoetil)-2-oxazolidinona AHR-1208.

25 Una solución de 12 gs. (0,05 moles) de 3-bencil-5-(2-

26 ABR 1966

325980

5 cloroetil)-2-oxazolidinona (preparación V) y 10,5 gramos (0,07 moles) de yoduro de sodio en 100 ml. de acetona se calentó suavemente a reflujo con agitación mecánica durante 20 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y el precipitado blanco fue separado por filtración y lavado con acetona. El precipitado pesó 2,8 gramos (rendimiento teórico de cloruro de sodio 95,5%). El filtrado combinado y la acetona fueron concentrados en un evaporador giratorio. Obteniéndose un aceite marrón con un peso de 16,8 gramos. El aceite fue repetidamente extraído con éter de isopropilo caliente dejando un residuo insoluble oscuro. La solución de éter de isopropilo que se deposita por enfriamiento es un sólido levemente coloreado que por recristalización del éter de isopropilo rindió 5 gramos de un sólido cristalino blanco, punto de fusión: 42-43°C. Asimismo, se recuperaron 3,5 gramos de un sólido levemente decolorado, punto de fusión: 42-43°C

10 Rendimiento: 51,5%.

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{14}NO_2I$: N, 4,23

Se halló: N, 4,44

De la misma manera se preparó el correspondiente compuesto a base de bromo, utilizando bromuro de sodio en lugar de yoduro de sodio.

20

Preparación IX - 3-bencil-5-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-2-oxazolidinona.

1-bencil-2,2-dimetil-3-pirrolidinol (preparado de acuerdo con el método de Ryan, G.W. y otros, J.Org. Chem. 27,

25

26 ABR 1968

325980

2901-5(1962) pero utilizando bencilamina en lugar de metilamina se hace reaccionar como fosgeno tal como se describe para la preparación I para producir el compuesto arriba identificado.

Preparación X

5 Otros compuestos de cloroetilo preparados por el mismo método tal como se mencionó anteriormente son indicados más adelante y los pirrolidinoles a partir de los cuales son derivados. Estos pirrolidinoles se preparan también por el método de Ryan y otros.

10 Se obtiene 3-bencil-5-(1-cloro-2-propil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-bencil-4-metil-3-pirrolidinol y fosgeno.

Se obtiene 3-bencil-5-(2-cloroetil)-4-metil-2-oxazolidinona partiendo de 1-bencil-2-metil-3-pirrolidinol y fosgeno.

15 Se obtiene 3-bencil-5-(2-cloropropil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-bencil-2-metil-4-pirrolidinol y fosgeno.

20 Cuando las preparaciones precedentes producen un compuesto que tiene un grupo metilo y el otro grupo alquilo inferior, debe comprenderse que los compuestos que contienen otros grupos alquilo inferiores de naturaleza recta o ramificada y
25 conteniendo hasta 8 átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo y octilo, se preparan de la misma manera por substitución en el procedimiento del material inicial alquilo inferior adecuado y diferente.
Asímismo, cuando está presente el cloro o el otro átomo de ha-



325980

lógono, aunque el cloro es el preferido, se pueden preparar otros compuestos halogenados, incluyendo compuestos de yodo, bromo, cloro y fluoro partiendo del material inicial halogenado adecuado. Asimismo, se pueden efectuar fácilmente otros cambios moleculares.

EJEMPLOS

Compuestos del tipo de fórmula I

(a) R = otro que no sea hidrógeno

Ejemplo 1: Hidrocloruro de 3-ciclohexil-5-(2-(4-fenilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona AHR-1210.

Una solución de 11,5 gramos (0,05 moles) de 5-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-2-oxazolidinona y 16 gramos (0,10 moles) de 4-fenil-piperazina en 100 ml. de etanol (95%) fue calentada a reflujo durante 8 horas. La solución oscura fue deshidratada por destilación con benceno en un evaporador giratorio. Al enfriarse, se formó un precipitado blanco, el cual fue separado por filtración y secado en aire. Rendimiento: 4 gramos; punto de fusión: 235-238°C. (Este producto fue el hidrocloruro de la amina inicial). El filtrado fue concentrado en un evaporador rotatorio para separar el etanol. El residuo fue suspendido en agua y hecho alcalino con hidróxido de sodio diluido. Precipitó un aceite marrón viscoso. El sobrenadante fue decantado y el aceite lavado varias veces con agua y finalmente disuelto en etanol y secado mediante destilación con benceno en el evaporador rotatorio. El volumen fue llevado a 100 ml. con etanol ab-

23 ABR. 1968

325980

5 soluto. La solución fue hecha ácida con HCl etéreo. El sólido blanco precipitado fue separado por filtración y lavado con etanol y con éter de isopropilo. Rendimiento: 12,4 gramos; punto de fusión: 270-280°C (con descomposición). El producto fue re-

5 cristalizado de una mezcla a base de etanol-agua, rendimiento: 10,1 gramos (51,5%), punto de fusión 276-279°C (con descomposición).

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{32}ClN_3O_2$: N, 10,68

Se halló: N, 10,78

10 Ejemplo 2: Hidrocloruro de 3-bencil-5-(2-(4-fenilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona AHR-1126.

Se empleó el procedimiento del ejemplo 1.

Las cantidades de reactivos fueron:

3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona 24 gramos (0,1 mol)
15 1-fenil-piperazina 17,8 gramos (0,11 mol)
Etanol (absoluto) 100 ml. (solvente)

El producto fue recristalizado partiendo de agua y finalmente del etanol. Rendimiento: 5,4 gramos (27%), punto de fusión 228-230°C. (con descomposición).

20 Análisis: Calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_2$: C, 65,74; H, 7,02; N, 10,46

Se halló: C, 65,57; H, 7,17; N, 10,38

Ejemplo 2a: 3-Bencil-5-(2-(4-o-tolilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona.

25 Se empleó el procedimiento del ejemplo 1 para preparar este compuesto, pero se utilizó 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-

325980



oxazolidinona (Preparación V) y 1-o-tolilpiperazina. La base fue aislada como aceite y utilizada como tal para preparar el compuesto debencilado.

5 Ejemplo 2b: 3-bencil-5-(2-(4-p-tolilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona.

Se empleó el procedimiento del Ejemplo 1 para preparar este compuesto pero utilizando 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona (Preparación V) y 1-p-tolilpiperazina.

10 La base fue aislada como aceite y utilizada como tal para preparar el compuesto debencilado.

Ejemplo 2c: 3-bencil-5-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona.

15 Se empleó el procedimiento del Ejemplo 1 para preparar este compuesto pero utilizando 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona (Preparación V) y 1-(o-metoxifenil)piperazina. La base fue aislada como aceite y utilizada como tal para preparar el compuesto debencilado.

Ejemplo 2d:

20 Otros compuestos preparados por el mismo procedimiento son:

3-Bencil-(2-(4-(3-metoxifenil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona.

3-Bencil-(2-(4-(4-metoxifenil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona.

25 Ejemplo 3: 3-Bencil-4,4-dimetil-5-(2-(4-fenilpiperazino)etil)-

325980



2-oxazolidinona.

Este compuesto se prepara mediante la reacción de 3-bencil-5-(2-cloroetil)-4,4-dimetil-2-oxazolidinona con 1-fenilpiperazina de la manera como se ha especificado en el Ejemplo 1.

5 Ejemplo 4:

Comenzando con la adecuada 3-bencil-5-cloroalquil-2-oxazolidinona, los siguientes compuestos se preparan de la manera como se ha especificado en el Ejemplo 3 o 1.

10 Se prepara 3-Bencil-5-(1-(4-fenilpiperazino)-2-propil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-fenilpiperazina y 3-bencil-5-(1-cloro-2-propil)-2-oxazolidinona.

Se prepara 3-Bencil-4-metil-5-(2-(4-fenilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-fenilpiperazina y 3-bencil-4-metil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona.

15 Se prepara 3-Bencil-5-(2-(4-fenilpiperazino)propil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-fenilpiperazina y 3-bencil-5-(2-cloropropil)-2-oxazolidinona.

Ejemplo 5: 3-Bencil-5-(2-(4-(2-piridil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona.

20 Este compuesto se prepara haciendo reaccionar 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona con 1-(2-piridil)piperazina de la manera como se ha especificado en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6:

25 Otros compuestos que se preparan de la manera indicada en el Ejemplo 1 utilizando aminas cíclicas apropiadas son:

20 ABR. 1957



325980

3-Bencil -5-(2-(4-(2-quinolil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona partiendo de 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 1-(2-quinolil)piperazina.

5 3-Bencil-5-(2-(2-metil-4-fenilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona partiendo de 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 2-metil-1-fenilpiperazina.

3-Bencil-5-(2-(4-fenilhomopiperazino)etil)-2-oxazolidinona partiendo de 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 1-fenilhomopiperazina.

10 Ejemplo 7: Maleato de 5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona AHR-1209B.

Un ensayo de 0,195 mol fue llevado a cabo agregando una cantidad equimolar de ácido maleico en acetona a AHR-1209 disuelto en isopropanol. La solución caliente fue tratada con
151 Norite A (carbón vegetal activado) y filtrado por gravedad. Al enfriarse el filtrado se recogió 0,143 moles del producto. Este material cristalino fue disuelto en etanol al 95% y extraído en la oscuridad con éter isopropílico. La solución fue enfriada y se obtuvieron 50 gramos de material cristalino blanco soluble
20 en agua. Rendimiento: 70,5%; punto de fusión: 141-143°C., peso molecular 391,40 (base 70,5%).

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_6$: C, 58,30; H, 6,44; N, 10,74

Se halló: C, 58,74; H, 6,52; N, 10,65

25 Ejemplo 8: Maleato de 3-metil-5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona AHR-1404.

325980

28 ABR 1966



La base fue preparada agregando un volumen de 100 ml. de tolueno seco 22 gramos (0,08 moles) de 5-(2-(4-fenilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona y 3,31 gramos (0,085 moles) de amida de sodio y llevada a reflujo con agitación. La reacción fue mantenida a reflujo hasta que no despidió más amoníaco (aproximadamente 4 horas). Se hizo enfriar la reacción a -5°C y se agregaron 5,44 gramos (0,43 moles) de sulfato dimetilico. La reacción fué luego agitada durante varias horas a temperatura ambiente y llevada a reflujo durante una hora. Después de enfriar a 15°C y lavar previamente con aproximadamente 50 ml. y luego extrayendo con una cantidad suficiente de ácido clorhídrico diluido, la capa de ácido fue separada y basificada en frío con hidróxido de sodio al 25% y extraído con cloroformo. La porción de cloroformo fue secado sobre sulfato de sodio y concentrada produciendo 16 gramos de aceite ambar. (0,0554 moles) 69,4%.

La formación de sal fue la misma que en el ejemplo 7 con estas excepciones. La formación inicial fue llevada a cabo utilizando un sistema de metil etil cetona y metanol. Las cristalizaciones subsiguientes se hicieron partiendo del isopropanol. El producto fue levemente tostado, soluble en agua y tuvo un peso molecular de 405,44 (base 71%). Rendimiento: 34%; punto de fusión: 151-153,5 $^{\circ}\text{C}$.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 59,24; H, 6,71; N, 10,36
Se halló: C, 59,40; H, 6,68; N, 10,16

23 APR 1966

325980

Ejemplo 9: Maleato de 3-etil-5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-oxazolidinona AHR-1439.

5 1-fenilpiperazina (15 gramos; 0,924 moles), 8,2 gramos (0,046 moles) de 3-etil-5-(2-cloroetil)-oxazolidinona y 50 ml. de isopropanol fueron agitados y sometidos a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción caliente fue filtrada; el filtrado enfriado (10°C) fue tratado con 15 ml. de un material cáustico al 50%, seguido por 50 gramos de hielo y transferido a un embudo separador. La capa superior después de concentrarse a la mitad de su volumen original, fue vertida en 10 volúmenes de éter de isopropilo y el aceite que fue separado fue cristalizado mediante trituración con éter de isopropilo fresco. Rendimiento: 5,0 gramos (35,7%). Punto de fusión: 82-85°C.

10 15 La base libre (3,83 gramos; 0,013 moles) en 50 ml. de isopropanol se trató con 1,47 gramos (0,013 moles) de ácido maleico y luego fué mantenida en reposo durante dos horas a temperatura ambiente, siendo la mezcla filtrada para producir, después del secado, 4,8 gramos (90,5%) de sal de maleato, punto de fusión: 157-159°C. La sal fue recristalizada partiendo de una cantidad mínima de metanol a ebullición, punto de fusión del maleato recristalizado 160-162°C. El sólido incoloro fue soluble en agua y tuvo un peso molecular de 419,466 (base libre 72%).

20 25 Análisis: Calculado para $C_{21}H_{29}N_3O_6$: N, 10,02
Se halló: N, 10,26

325980

26 ABR 1966



Compuestos del tipo de fórmula

(b) R = hidrógeno.

Ejemplo 10: 5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona

AHR-1209

5 Se disuelve sodio (1,7 gramos; 0,075 moles) en aproximadamente 75 ml. de amoníaco líquido. A esta solución de color azul profundo se agregó gota a gota 14,7 gramos (0,04 moles) de 3-bencil-5-(2-(4-fenilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona en 100 ml. de tolueno. Cuando se agregó aproximadamente el 80%
10 de la solución de tolueno el color azul desapareció.

 Se agregaron 0,2 gramos adicionales de sodio a la mezcla de reacción y continuó la adición de la solución de tolueno. Antes de haber sido agregada toda esta solución, el sólido que se formó en el frasco de reacción se hizo dificultosa la
15 mezcla. Después que la adición se completó, la agitación continuó durante una hora y se agregaron posteriormente 5,4 gramos (0,1 mol) de cloruro de amonio. Mediante agitación continuada se provocó la evaporación del amoníaco. La mezcla de reacción fue luego extraída con HCl diluido. A este extracto acuoso se
20 agregó cuidadosamente hidróxido de amonio acuoso con agitación. El primer precipitado fue un aceite gomoso oscuro del cual se decantó el líquido sobrenadante. Se continuó la adición de hidróxido de amonio al líquido sobrenadante y se produjo un sólido cristalino que fue separado por filtración, lavado con
25 agua y secado in vacuo. Rendimiento: 6,8 gramos, punto de fu-

26 ABR 1966



325980

sión: 135-140°C. Después de dos recristalizaciones partiendo de alcohol isopropílico fueron obtenidos 2,8 gramos (rendimiento de 23,8%) de un sólido cristalino blanco, punto de fusión: 151-152°C.

5 Análisis: Calculado para $C_{15}H_{21}N_3O_2$: C, 65,43; H, 7,69; N, 15,26
Se halló: C, 65,38; H, 7,62; N, 15,35

Ejemplo 11: Maleato de 5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona AHR-1209B

10 Un ensayo de 0,195 mol fue llevado a cabo agregando una cantidad equimolar de ácido maleico en acetona a AHR-1209 disuelta en isopropanol. La solución caliente fue tratada con Norite A (carbón vegetal activado) y filtrado por gravedad. Al enfriarse el filtrado de 0,143 moles de producto fue recogido.

15 Este material cristalino fue disuelto en etanol al 95% y extraído en la oscuridad con éter de isopropilo. La solución fue enfriada y se recogieron 50 gramos de material cristalino blanco insoluble en agua. Rendimiento: 70,5%; punto de fusión: 141-143°C., peso molecular 391,40 (base 70,5%).

20 Análisis: Calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_6$: C, 58,30; H, 6,44; N, 10,74
Se halló: C, 58,74; H, 6,52; N, 10,65

Ejemplo 12: Maleato de 5-(2-(4-o-tolilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona AHR-1443

25 La base fue formada de la misma manera tal como se ilustra en el Ejemplo 10, utilizando el correspondiente compuesto de bencilo (Ejemplo 2a).

325980

20 ABR 1966



5 El producto final como sal se forma combinando 31
gramos (0,107 moles) de 5-(2-(4-o-tolilpiperazino)-etil)-2-
oxazolidinona disuelta en isopropanol con 12,4 gramos (0,107
moles) de ácido maleico disuelto en una cantidad mínima de me-
tanol. Se forma un producto cristalino blanco mediante reposo
y después de varias recrystalizaciones partiendo de una mezcla
de metanol-etanol, se obtiene 26,2 gramos de un material leve-
mente soluble en agua con un punto de fusión 182-185°C. Rendi-
miento: 25,3%. El peso molecular fue de 405,44 (base 71,5%).
10 Análisis: Calculado para $C_{20}H_{27}N_3O_6$: C, 59,24; H, 6,71; N, 10,36
Se halló: C, 59,56; H, 6,75; N, 10,97

Ejemplo 13: Maleato de 5-(2-(4-p-tolilpiperazino)-etil)-2-oxa-
zolidinona AHR-1444

15 Se ha obtenido 0,35 mol de una manera idéntica a la
indicada en el Ejemplo 10, empleando el correspondiente com-
puesto de bencilo (Ejemplo 2b).

20 La sal de maleato se obtiene combinando 33 gramos
(0,114 moles) de la base en isopropanol con 13,4 gramos (0,115
moles) de ácido maleico en una cantidad mínima de metanol. Man-
teniéndolo en reposo durante toda la noche se obtuvo un produc-
to cristalino. Este material fue recrystalizado con un sistema
de isopropanol-metanol obteniéndose 43 gramos de una substancia
cristalina blanca que fue levemente soluble en agua. Rendimien-
to: 30%; punto de fusión: 144-145,5°C., peso molecular 405,44
25 (base 71,5%).

325980

28 ABR 1966



Análisis: Calculado para $C_{20}H_{27}N_3O_6$: C, 59,24; H, 6,71; N, 10,36

Se halló: C, 59,65; H, 6,81; N, 10,36

Ejemplo 13a: Maleato de 5-(2-(4-(2-metoxifenil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona AHR-1464

5 La base del compuesto arriba indicado se preparó de la misma manera que el indicado en el Ejemplo 10, empleando el correspondiente compuesto de bencilo (Ejemplo 2c). La sal de maleato se preparó tal como se describe en el Ejemplo 13, pero se recristalizó partiendo del etanol (95%). Rendimiento: 33%,
10 punto de fusión: 179,5-182,5°C.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{27}N_3O_7$: C, 57,00; H, 6,46; N, 9,97

Se halló: C, 57,35; H, 6,60; N, 10,26

Ejemplo 13b:

15 Otros compuestos preparados de la misma manera utilizando las 1-fenilpiperazinas adecuadamente substituídas son:

5-(2-(4-(3-metoxifenil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona.

5-(2-(4-(4-metoxifenil)piperazino)etil)-2-oxazolidinona.

20 Ejemplo 14: 5-(2-(4-(2-clorofenil)-piperazino)etil)-2-oxazolidinona.

25 Se agrega un mol de 1-(2-clorofenil)piperazina a una solución de isopropanol de 0,5 moles de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona que se prepara haciendo reaccionar 4-cloro-1,2-epoxibutano con uretano utilizando un catalizador de litio amida.

26 ABR 1966

325980

5 La reacción es sometida a reflujo durante 18 horas, enfriada a 15°C y se agrega 0,5 moles de hidróxido de sodio al 25%. La mezcla de reacción es luego concentrada a presión reducida (aproximadamente 100 mm. de mercurio) y 80°C. El residuo es disuelto en isopropanol y se agrega una cantidad equimolar de ácido maleico. Los cristales resultantes son cristalizados varias veces para producir el producto deseado.

Ejemplo 15:

10 Otros compuestos preparados de la misma manera utilizando 1-fenilpiperazinas adecuadamente sustituidas son:

5-(2-(4-(3-trifluorometilfenil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina y 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona.

15 5-(2-(4-(4-fluorofenil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-(4-fluorofenil)-piperazina y 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona.

5-(2-(4-(2-metoxifenil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-(2-metoxifenil)-piperazina y 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona.

20 5-(2-(4-(3-metoxifenil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-(3-metoxifenil)-piperazina y 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona.

25 5-(2-(4-(4-metoxifenil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona partiendo de 1-(4-metoxifenil)-piperazina y 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona.

325980



Ejemplo 16: 5-(2-(4-(2-Piridil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona.

5 3-bencil-5-(2-(4-(2-piridil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona es debencilada de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 10 para producir el compuesto arriba mencionado.

Ejemplo 17:

Otros compuestos que se preparan de la misma manera utilizando en cada caso la correspondiente 3-bencil-2-oxazolidinona son:

10 5-(2-(4-(2-Quinolil)-piperazino)-etil)-2-oxazolidinona
5-(2-(2-Metil-4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona
5-(2-(4-Fenilhomopiperazino)-etil)-2-oxazolidinona

Ejemplo 18: 4,4-Dimetil-5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona.

15 3-Bencil-4,4-dimetil-5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona es debencilada por el procedimiento descrito, en el Ejemplo 10 para producir el compuesto arriba mencionado.

Ejemplo 19:

20 Otros compuestos preparados de la misma manera substituyendo en cada caso el compuesto 3-bencil correspondiente son:

5-(1-(4-Fenilpiperazino)-2-propil)-2-oxazolidinona
4-Metil-5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona
5-(2-(4-Fenilpiperazino)-propil)-2-oxazolidinona

25 Los compuestos del Tipo adicional (I) que son preparados de la

325980

26 ABR 1960

misma manera de los adecuados materiales iniciales seleccionados son:

Tipo (I)

5 3-Metil-5-(2-(4-(2-metiltiofenil)-piperazino)-etil)-
2-oxazolidinona

5-(2-(4-(3-Dimetilaminofenil)-piperazino)etil)-3-metil-2-oxazolidinona

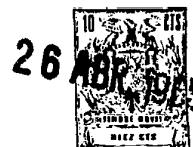
3-Metil-5-(2-(4-(3-nitrofenil)-piperazino)etil)-2-oxazolidinona

10 3-Etil-5-(2-(4-(2-metiltiofenil)-piperazino)-etil)-
2-oxazolidinona

Ejemplo 20: 5-(2-Cianoetil)-3-metil-2-oxazolidinona AHR-1214

15 Una mezcla de 8,2 gramos (0,05 moles) de 5-(2-cloroetil)-3-metil-2-oxazolidinona y 3,8 gramos (0,075 moles) de cianuro de sodio en 50 ml. de sulfóxido de dimetilo se calentó en un baño de vapor durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró para separar las sales inorgánicas insolubles y la mayor parte del sulfóxido de dimetilo fue destilado a presión reducida. El residuo fue disuelto en aproximadamente 60 ml
20 de agua y la solución fue extraída con cloroformo. La solución de cloroformo fue secada con sulfato de sodio y el solvente separado en un evaporador rotatorio. El peso de aceite residual fue de 7,6 gramos (rendimiento: 99%). Este aceite fue destilado in vacuo y se recogieron 4,2 gramos de un aceite levemente amarillo,
25 punto de ebullición 165-175°C a 0,2 - 0,4 mm. El aceite

325980



lar al Ejemplo 10 para producir el ácido carboxílico titulado.
"5-(2-(4-etil carboxilato 4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidi-
nona" se prepara partiendo del ácido titulado por métodos con-
vencionales, es decir: sometiendo a reflujo el ácido en un exce-
dente de etanol con cantidades catalíticas de un ácido mineral.

Otros alquilcarboxilatos-inferiores y compuestos 4-
fenilo substituidos, que se definen en la presente memoria des-
criptiva como "fenilo substituidos", se preparan de manera idé-
ntica partiendo del compuesto 3-bencilo correspondientemente
substituido. Los compuestos pirrolidino y 3-piperidino substi-
tuido correspondientes se obtienen de la misma forma partiendo
de los materiales iniciales de bencilo correspondientes.

Ejemplo 23: Fumarato de 3-bencil-5-(2-(4-propionoxi-4-fenil-pi-
peridino)-etil)-2-oxazolidinona.

Una mezcla agitada de 5 gramos (0,013 moles) de 3-
bencil-5-(2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil)-2-oxazolidinona
y 4 gramos (0,029 moles) de carbonato de potasio en 50 ml. de
cloroformo fueron tratados inmediatamente con 1,22 gramos (0,013
moles) de cloruro de propionilo recién destilado en 10 ml. de
cloroformo. Después de agitarlo durante un fin de semana, la
cromatografía de una capa delgada indicó que persistía una pe-
queña cantidad de amina inicial. Se agregó un adicional 0,4
gramos de cloruro de propionilo y la mezcla de reacción fue
agitada durante 2 horas. Luego se agregaron 50 ml. de agua, se
continuó agitando durante 30 minutos y la capa de cloroformo

325980



fue separada. Después de secarla sobre sulfato de magnesio, la
capa orgánica fue evaporada bajo presión reducida hasta obtener
un aceite. El aceite fue disuelto en isopropanol caliente y
tratado con la cantidad calculada de ácido fumárico en isopro-
panol. La adición de éter de isopropilo a la solución produjo
un precipitado de un producto de 5,2 gramos (73%) que fundió
entre 156-158°. La recristalización partiendo del mismo solven-
te no cambió el punto de fusión. Una pequeña muestra de base
libre fue convertida en hidrocioruro que fue cristalizado de
éter partiendo de isopropanol-isopropilo y fundió entre 162-164°.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{33}ClN_2O_4$ (hidrocioruro):
C, 66,02; H, 7,03; N, 5,92

Se halló: C, 65,92; H, 7,02; N, 6,02

Ejemplo 24: Hidrocioruro de 5-(2-(4-propionoxi-4-fenilpiperidi-
no)-etil)-2-oxazolidinona.

Una suspensión agitada de 5 gramos (0,0172 moles) de
5-(2-hidroxi-4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidinona y 4 gramos
(0,027 moles) de carbonato de potasio en 50 ml. de cloroformo
fue tratada lentamente con 2,05 gramos (0,021 mol) de cloruro
de propionilo recién destilado en 25 ml. de cloroformo. La mez-
cla fue agitada 1,5 horas, luego tratada con 50 ml. de agua y
agitada durante 15 minutos adicionales.

La capa de cloroformo fue separada y la capa acuosa
lavada varias veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo
combinado fueron secados sobre sulfato de magnesio, luego eva-
porado bajo presión reducida hasta obtener un aceite que fue

26 ABR. 1966

325980

5 extraído en isopropanol y tratado con HCl etéreo. Después de enfriar precipitaron 4 gramos (61%) de sal de hidrocloreuro que fundió entre 195-196°. Una muestra analítica fue recrystalizada partiendo de isopropanol y fundida entre 186-188°. La cromatografía de capa delgada de las bases libres regeneradas partiendo de dos sales de diferente punto de fusión exhibió manchas idénticas.

Ejemplo 25: 3-Bencil-5-(2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil)-2-oxazolidinona.

10 Una mezcla de 35 gramos (0,145 moles) de 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona, 25 gramos (0,141 mol) de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina y 20 gramos (0,145 moles) de carbonato de potasio en 300 ml. de n-butanol fueron sometidos a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar las sales fueron filtradas, y el filtrado fue evaporado
15 bajo presión reducida hasta obtener un aceite. La trituración con éter seco produjo 38,6 gramos (72,5%) de un producto crudo. La recrystalización partiendo de benceno-isooctano produjo 36 gramos de producto puro que fundió entre 108-110°.

20 Análisis: Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_3$: C, 72,60; H, 7,42; N, 7,36
Se halló: C, 72,51; H, 7,34; N, 7,26

Ejemplo 26: 5-(2-(4-Hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil)-2-oxazolidinona.

25 Una suspensión de 26 gramos (0,0685 moles) de 3-bencil-5-(2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidinona en

325980

28 ABR 1966



30 ml. de tetrahidrofurano seco (THF) fue agregada lentamente a una solución agitada de 3,3 gramos (0,143 moles) de sodio en 200 ml. de amoníaco líquido. Se formó un precipitado denso durante la adición. Después que finalizó la adición la característica de color azul desapareció, de modo que se agregaron a la mezcla 1,5 gramos adicionales de sodio. Después que finalizó la adición, la mezcla fue agitada durante 3 horas adicionales, y luego el amoníaco fue hecho evaporar lentamente. El sodio resultante fue tratado con 300 ml. de THF, luego lentamente con 50 ml. de isopropanol, y luego por 300 ml. de agua salada. La capa orgánica fue separada y la capa de agua fue extraída varias veces con THF adicional. Los extractos orgánicos combinados fueron evaporados hasta obtener un sólido que fue extraído nuevamente en THF, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado. La adición de éter seco hizo que el producto precipitara, rendimiento: 13,5 gramos (68%); punto de fusión: 180-183°. La recristalización partiendo de benceno-alcohol absoluto no cambió el punto de fusión.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_3$: C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65
Se halló: C, 66,29; H, 7,73; N, 9,54

Ejemplo 27: 3-Bencil-5-(2-(4-fenilpiperidino)-etil)-2-oxazolidinona.

Una mezcla de 20 gramos (0,0835 moles) de 3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona, 13,5 gramos (0,0835 moles) de 4-fenilpiperidina y 25,3 gramos (0,25 moles) de carbonato de po-

325980 26



tasio en 150 ml. de n-butanol fue sometida a reflujo durante 26 horas. Las sales suspendidas fueron separadas por filtración y el filtrado resultante fue evaporado bajo presión reducida hasta obtener un aceite. El aceite cristalizado partiendo de benceno-isooctano, produjo 15,9 gramos; punto de fusión: 96-98°.

5 El filtrado fue evaporado hasta obtener un aceite que fue disuelto en benceno y cromatografiado en 350 gramos de absorbente Florisil utilizando benceno para legivar. El aceite parcialmente purificado fue disuelto en éter y tratado con HCl 3N. Se

10 formaron tres capas. La capa acuosa y la capa de sal insoluble fueron combinadas, neutralizadas con NaOH 3N y el aceite resultante extraído en cloroformo. Después de secar sobre MgSO₄, la solución de cloroformo fue evaporada hasta obtener un aceite (4

15 gramos), que cristalizó por digestión con el producto puro, rendimiento total: 19,9 gramos (67%).

Ejemplo 28: 5-(2-(4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidinona.

Una suspensión de 18 gramos (0,05 mol) de 3-bencil-5-(2-(4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidinona en 30 ml. de tetrahidrofurano se agregó lentamente a una solución agitada de 2,5

20 gramos (0,11 moles) de sodio en 200 ml. de amoníaco líquido. Se agregaron 0,5 gramos adicionales de sodio después de la adición para mantener presente un leve excedente. Después de agitar 30 minutos se agregó cloruro de amonio hasta que el color azul desapareció, luego el amoníaco fue hecho evaporar durante la noche.

25 El sólido resultante fue tratado con agua y extraído en



325980

5 cloroformo. La capa de cloroformo fue extraída varias veces con HCl 3N. La neutralización del extracto ácido produjo cristales impuros de un producto crudo. La recrystalización del acetato de etilo produjo 4 gramos de producto puro que fundió entre 134-137°C.

El compuesto adicional del tipo (V) fue preparado de la misma manera de los materiales iniciales seleccionados adecuados que incluyen:

10 3-Metil-5-(2-(4-hidroxi-4-(2-metiltiofenil) piperidino)etil)-2-oxazolidinona.

3-Metil-5-(2-(4-hidroxi-4-(3-dietilaminofenil) piperidino)etil)-2-oxazolidinona.

3-Metil-5-(2-(4-hidroxi-4-(3-nitrofenil) piperidino)etil)-2-oxazolidinona.

15 3-Etil-5-(2-(4-hidroxi-4-(2-metiltiofenil) piperidino)etil)-2-oxazolidinona.

3-Etil-5-(2-(4-hidroxi-4-(3-dietilaminofenil) piperidino)etil)-2-oxazolidinona.

20 Cuando cualquiera de los ejemplos precedentes producen un compuesto que tiene un grupo metilo u otro alquilo inferior, debe comprenderse que los compuestos que contienen otros grupos alquilo inferiores de naturaleza recta o ramificada y conteniendo hasta ocho átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, 25 butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo y octilo se

325980

26 APR 1966



preparan de la misma manera substituyendo en el procedimiento el material inicial alquilo inferior adecuado y diferente. El fenilo se puede reemplazar por el "fenilo substituído".

5 Asímismo, cuando está presente el cloro u otro átomo de halógeno, aunque el cloro es el preferido, otros compuestos halogenados incluyendo los compuestos a base de yodo, bromo, cloro y fluoro son preparados partiendo del material inicial halogenado adecuado. Asímismo, cuando está presente el metoxi u otro grupo alcoxi inferior, los compuestos que tienen otros
10 grupos alcoxi inferiores conteniendo varios grupos alquilo inferior que tienen hasta 8 átomos de carbono inclusive, se preparan de la misma manera partiendo del material inicial alcoxi inferior apropiado y diferente. Además, cuando un grupo di-alquilamino-inferior, tal como el grupo dimetilamino, está presente en un compuesto, otros compuestos di-alquilamino-inferior
15 se preparan de la misma manera partiendo únicamente del compuesto di-alquilamino-inferior seleccionado y diferente. De la misma manera, se obtienen los productos orto y meta en lugar del producto para, pero utilizando el material inicial orto o
20 meta substituído seleccionado. Asímismo, fácilmente se pueden realizar otros cambios moleculares dentro del alcance de la invención.

25 Los compuestos de la invención que tienen un átomo de nitrógeno (amino) básico en la molécula se emplean más convenientemente en forma de sales de adición no tóxicas de ácido.

325980



Tales sales también tienen una solubilidad en agua mejorada. Aunque las sales no tóxicas son las preferidas, cualquier sal se puede preparar para ser utilizada como un intermedio químico como en la preparación de otra sal de adición de ácido pero no tóxica. Los compuestos básicos libres, de la fórmula I y otras fórmulas mencionadas en la presente memoria descriptiva, en las cuales el átomo de nitrógeno básico (amino) indispensable está presente, se pueden convertir convenientemente en sus sales de adición de ácido haciendo reaccionar la base libre con el ácido seleccionado. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar las sales de adición no tóxicas de ácido preferidas son aquellos que producen, cuando se combinan con las bases libres, sales de aniones los cuales son relativamente inocuos al organismo animal, en dosis de sales terapéuticas, de manera que las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes en las bases libres no se vician por los efectos laterales atribuibles a los aniones.

Las sales de adición de ácido adecuadas son aquellas que se derivan de los ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido tartárico. La sal de adición de ácido preferida es generalmente el hidrocloreuro, maleato o fumarato.

Las sales de adición de ácido se preparan ya sea di-

325980



5 solviendo la base libre en una solución acuosa que contiene el ácido adecuado y aislando la sal evaporando la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido seleccionado en un solvente orgánico, en cuyo caso la sal generalmente se separa directamente o se puede recuperar convencionalmente concentrando la solución o similar. Por el contrario la base libre se puede obtener convencionalmente neutralizando la sal de adición de ácido con una base adecuada tal como amoníaco, hidróxido de amonio, carbonato de sodio o similares, extrayendo la base liberada con un solvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o benceno, secando el extracto y evaporando hasta secarse o por 10 destilación fraccionada o en otra manera convencional.

15 Cuando hay dos o más átomos de nitrógeno básico presente en los compuestos de la presente invención, las sales de adición poliácidas se pueden obtener empleando las adecuadas y recientes relaciones molares de ester o ácido a la base libre.

Formulación y administración: Las cantidades eficaces de cualquiera de los compuestos farmacológicamente activos mencionados anteriormente de las fórmulas I y V se pueden administrar a un cuerpo de un animal vivo en cualquiera de las diferentes formas, por ejemplo, por vía oral como ser en cápsulas o en 20 tabletas, parenteralmente en la forma de soluciones estériles o suspensiones, y en algunos casos en forma intravenosa, como por ejemplo en la forma de solución estériles isotónicas. Los compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros 25

325980



agentes farmacológicamente activos tales como analgésicos, sedantes, antiácidos, agentes tranquilizantes, drogas reguladoras del apetito o anti-ulcerosas, o similares, como así también como amortiguadores (buffers) y diluyentes o portadores farmacéuticos corrientes. Los compuestos básicos libres de amino, aunque son eficaces, preferiblemente se formulan y se administran en la forma de sus sales de adición no tóxicas de ácido con fines convenientes de cristalización, solubilidad creciente y similares. Los compuestos de la fórmula I, especialmente en las formas de sus sales de adición de ácido, representan un grupo preferido de compuestos muy activos, de los cuales los compuestos fenil-piperazinos son notablemente activos. Los grupos preferidos en la posición 3 son hidrógeno, metilo o etilo y en la posición 5 un grupo fenilpiperazinoetilo, como compuestos estos grupos característicos son notables por su actividad.

Aunque muy pocos materiales activos de la presente invención que tienen la fórmula I y V son eficaces cuando se trata de una terapia menor o en los casos de administración a individuos que tienen un peso relativamente bajo, las dosis unitarias son por lo general de 5 miligramos o más y preferiblemente de 25, 50 o 100 miligramos o aún más, dependiendo desde luego de la emergencia de la situación y el resultado particular deseado. De cinco a cincuenta miligramos es la cifra óptima por dosis unitaria mientras que las dosis mayores usuales varían de 1 a 100 miligramos por dosis unitaria. Los agentes ac-

325980



tivos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes farmacológicamente activos o con amortiguadores anti-ácidos o similares para la administración y la proporción del agente activo en las composiciones puede variar ampliamente.

5 Solo es necesario que el ingrediente activo constituya una cantidad eficaz, es decir en una forma tal que se pueda obtener una dosis eficaz adecuada compatible con la forma de dosis empleada. Obviamente, varias formas de dosis unitarias se pueden administrar aproximadamente en el mismo tiempo.

10 Las dosis individuales exactas, como así también las dosis diarias en un caso particular se deben determinar desde luego de acuerdo a los principios médicos establecidos bajo la dirección de un médico o veterinario. Los resultados de la administración de estos materiales novedosos han probado hasta
15 ahora ser muy beneficiosos.

325980

25

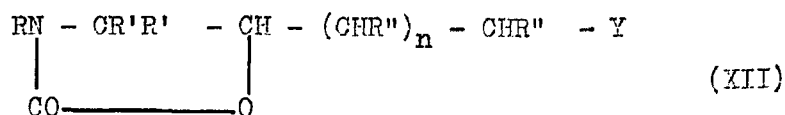


N O T A . -

=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para producir 2-oxazolidinona-5-substituído seleccionado del grupo que consiste de los compuestos (A) de la fórmula:



10 en la cual n es seleccionado del grupo que consiste de 1 y 2, en la cual R es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenil alquilo y fenil alquilo substituído, en el cual los substituyentes son seleccionados del grupo que consiste de halo-alquilo inferior, alcoxi inferior,

15 trifluoro metilo, alquil mercapto inferior, di-alquillamino inferior y nitro,

en la cual R' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y metilo,

en la cual R'' es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y metilo,

20 y en la cual Y es seleccionado del grupo que consiste de (a)



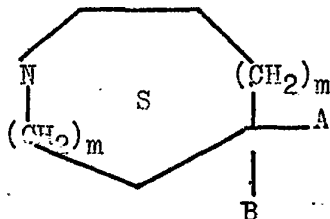
en la cual - $\text{N} \text{ s } \text{N}$ - es un anillo heterocíclico saturado seleccionado del grupo que consiste de anillos de carbono-nitrógeno de 6 y 7 miembros, estando los dos átomos de nitrógeno separados por lo menos por dos átomos de carbono, el radical total - $\text{N} \text{ s } \text{N}$ - que tiene 4 hasta un total de 8 átomos de carbono, en la cual P es fenilo, fenilo substituído en la cual los substituyentes son seleccionados del grupo que consiste de halo-alquilo

325980

26 ABR 1958



inferior, -alcoxi inferior, trifluorometilo, alquil mercapto inferior, di-alquilamino inferior y nitro, quinolilo y piridilo, y (b)



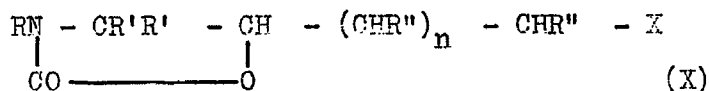
en la cual m es seleccionado de cero a uno, no siendo m más de uno,

10 en la cual B es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, alcanciloxi inferior, carboxi y carbalcoxi; en la cual A es fenilo, fenilo substituído en el cual los substituyentes son seleccionados del grupo que consiste de halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, alquil mercapto inferior, di-alquilamino inferior y nitro,

15 y (B) sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



20 en la cual Y tiene el valor mencionado más arriba con una 5-omega halo-alquil-2-oxazolidinona de la fórmula:



25 en la cual R, R', R'' y n tienen los valores asignados anteriormente y en la cual X es un átomo de halógeno reemplazable para provocar el desplazamiento de dicho átomo de halógeno y la formación del compuesto que tiene la fórmula (XII) mencionada anteriormente.

325980

26 APR 1956



5 2.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, para la producción de un 2-oxazolidinona-5-substituído seleccionado del grupo que consiste de (A) compuestos de la fórmula (XII) como esta fórmula es indicada y definida de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual R es hidrógeno y (B) sales de adición de ácido de las mismas, caracterizado porque comprende la etapa adicional de someter un compuesto inicial de dicha fórmula (XII), en la cual R es un radical bencilo a debencilación.

10 3.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido es 3-alquil-inferior o 3-bencil-5-(2-(4-fenilpiperazino)-etil)-2-oxazolidinona, en particular los compuestos: 3-metilo, 3-etilo - 3-bencilo o una sal de adición de ácido de los mismos.

15 4.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto obtenido es 5-(2-(fenilpiperazino) etil)-2-oxazolidinona o una sal de adición ácida de la misma, en particular 5-(2-(4-fenilpiperazino)etil)-2-oxazolidinona o una sal de adición de ácido de la misma.

20 5.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto es una 3-bencil-5-(2-(4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidinona, especialmente un 4-alquil-inferior carboxilato, un 4-alcanoiloxi-inferior o un derivado 4-hidroxi carboxilato, un 4-alcanoiloxi-inferior o un derivado 4-hidroxi del mismo o una 3-bencil-5-(2-(4-fenilpiperidino)-etil)-2-oxazolidinona que es de una forma no substituída en la posición -4 o una sal de adición de ácido de las mismas.

25

325980

26 ABR. 1966



5
6.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el producto de reacción es una 5-(2-(4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidinona, especialmente un 4-alkilo-inferior carboxilato, un 4-alcanoihoxi inferior o un derivado 4-hidroxi del mismo o una 5-(2-(4-fenilpiperidino)etil)-2-oxazolidinona que es de otra forma no substituída en la posición -4 o una sal de adición de ácido de la misma.

10
7.- Procedimiento para producir 2-oxizolidinona-5-substituída.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de cuarenta y nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15
Madrid, a 25 ABR. 1966

CARLOS ROEB
[Handwritten signature]