

328798



PATENTE DE INVENCION

Case 5810/5526/1-3  
=====

328798

## Memoria Descriptiva

sobre:

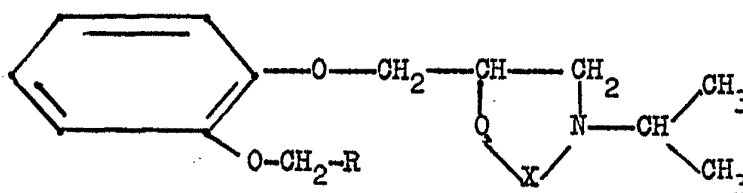
"Procedimiento para la obtención de derivados de la oxazolidina".

-----

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

-----

El objeto de la invención es la obtención de compuestos de fórmula



I

328798



en la cual R significa un resto de alqueno inferior, que muestra por lo menos 2, preferentemente no más de 4 átomos de carbono, y X un radical alquilideno.

5. El resto R es preferentemente el resto vinilo o también un resto propenilo o butenilo.

10. El radical alquilideno X es especialmente un radical alquilideno inferior, tal como un radical etilideno, n-propilideno, isopropilideno, un radical butilideno o pentilideno, recto o ramificado, ligado en cualquier lugar, ante todo el radical metilideno. El radical alquilideno, especialmente el radical metilideno, puede estar sustituido una o varias veces. Como sustituyentes entran en consideración los restos cicloalifáticos o, ante todo, los restos de carácter aromático.

15. Como restos de carácter aromático son de mencionar ante todo los restos mono-núcleares, ante todo los restos fenilo o los restos heterocíclicos de carácter aromático. Restos heterocíclicos de carácter aromático son, por ejemplo los restos furilo, tienilo, pirrilo o ante todo piridilo. Los restos de carácter aromático pueden estar sin sustituir o estar sustituidos una, dos o varias veces, siendo de mencionar como sustituyentes ante todo los átomos de halógeno, los radicales alquilo o alcoxi o los radicales trifluormetilo.

20. Los restos cicloalifáticos son especialmente los restos ciclopentilo y ciclohexilo.

25. Los átomos de halógeno son, ante todo, los átomos de cloro, bromo ó yodo, los radica-

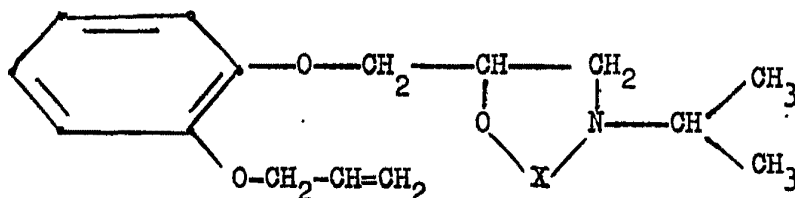
30.



les alquilo son, ante todo, los radicales de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, n-propilo, ó iso propilo, los radicales butilo o pentilo, rectos o ramificados, ligados en lugar arbitrario. Los radicales alcoxi son especialmente los radicales de alcoxi inferior, tales como los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o butoxi.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así inhiben especialmente los  $\beta$ -receptores adrenérgicos, tal y como se demuestra en los ensayos con animales, por ejemplo - en los gatos y en los corazones de los conejillos de Indias aislados. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto en la Angina pectoris o en las perturbaciones del ritmo cardiaco. Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de otros materiales útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

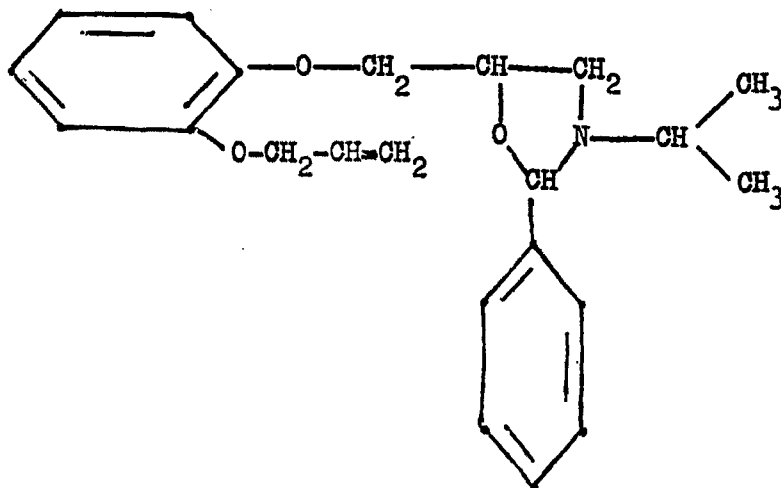
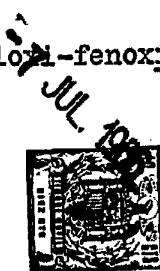
Especialmente valiosos, con relación a sus propiedades farmacológicas, son los compuestos de fórmula



en la cual X significa un radical alquilideno, ante todo la 2-(4-piridil)-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoxi-metil)-oxazolidina, la 2-(p-clorofenil)-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoximetil)-oxazolidina y, en pri

# 328798

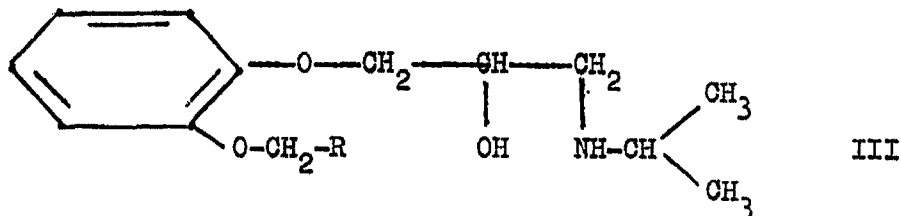
mer lugar, la 2-fenil-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoxi  
metil)-oxazolidina de fórmula



que, por ejemplo en los gatos, en administraciones de 0,01 - 0,1 mg/kg i.v. muestra un destacado efecto -  
5. bloqueador.

Los nuevos compuestos se obtienen según procedimientos en sí conocidos.

Preferentemente se procede reaccionando un compuesto de fórmula

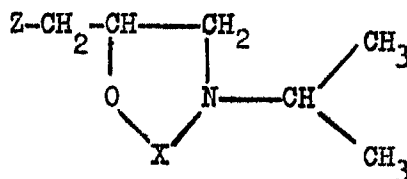


10. en la cual R tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula X=O, en la cual X tiene el significado arriba indicado, ó con un derivado carbonílico capaz de reacción del mismo.



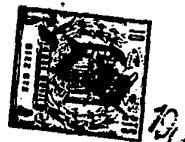
- Como derivados carbonílicos capaces de reacción entran ante todo en consideración los acetales, los cetales, los tiocetales, especialmente los dimetil- ó dietilacetales ó -cetales, o los acilales, especialmente aquéllos con ácido acético o con un hidrácido de halógeno, tal como por ejemplo los compuestos de fórmulas  $XCl_2$  ó  $XBr_2$ , en las cuales X tiene el significado de arriba. La reacción se efectúa en la forma usual, en presencia o bajo ausencia de disolventes, a temperatura normal o a temperatura más elevada y, si es necesario, bajo adición de medios de condensación, especialmente de medios de condensación ácidos.

- Además se pueden obtener los nuevos compuesto si un compuesto de fórmula



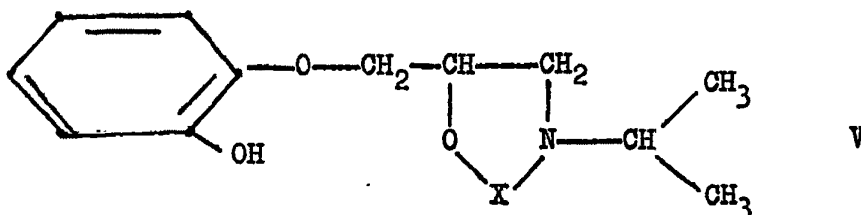
IV

- en la cual X tiene el significado arriba indicado y Z significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, se hace reaccionar con un p-(R-CH<sub>2</sub>-O)-fenol, en la cual R tiene el significado de arriba.
- Un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es ante todo un radical hidroxilo esterificado, con un ácido fuerte inorgánico u orgánico, tal como un hidrácido de halógeno, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico/ yodhídrico, o un ácido sulfónico, tal como un ácido arilsulfónico,



- por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente - en presencia de un medio de condensación básico, especialmente de uno que sea adecuado para la formación de sal con el fenol, tal como por ejemplo un alcoholato alcalino o bajo el empleo de una sal metálica -
5. previamente formada, tal como una sal alcalina, por ejemplo la sal sódica o potásica, del fenol.

- Otro procedimiento para la obtención
10. de los nuevos compuestos consiste en introducir en un compuesto de fórmula



- en la cual X tiene el significado arriba indicado, - el resto de fórmula  $-\text{CH}_2-\text{R}$ , en la cual R tiene el - significado arriba indicado, en forma conocida, por
15. ejemplo mediante reacción con un compuesto de fórmula  $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{R}$ , en la cual Z significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, tal como uno - de los arriba mencionados, ante todo un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo. En
20. la reacción se emplea el compuesto de fórmula V ventajosamente en forma de sus sales metálicas, especialmente de las sales alcalinas, tales como las sales sódicas o potásicas, o se trabaja bajo adición de medios de condensación que sean adecuados para la for-



mación de tales sales, tal como por ejemplo los alcoholatos alcalinos.

- Los nuevos compuestos se obtienen además, si un éster del isopropanol capaz de reacción,
5. se hace reaccionar con el producto que se obtiene por condensación de un 1-amino-2-hidroxi-3- $\overline{\text{O}}$ -(R-CH<sub>2</sub>-O)-fenoxi $\overline{\text{I}}$ -propano y un compuesto de fórmula X=O, o un derivado carbonílico capaz de reacción del mismo, en lo cual R y X tienen los significados indicados.
10. Como éster capaz de reacción se emplean ante todo los ésteres con un ácido fuerte inorgánico u orgánico, tal como un hidrácido de halógeno, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o un ácido sulfónico, tal como un ácido arilsulfónico, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente bajo adición de medios de condensación, tales como medios de condensación básicos, y/o mediante calentamiento.
15. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.
- Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los materiales finales en forma libre o en la forma, así mismo incluida en la invención, de sus sales. Las sales de los materiales finales se pueden transformar en forma conocida en la base libre, por ejemplo con alcalis o intercambiadores de iones. De esta última se pueden obtener sales mediante reacción con
20. ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con
- 25.
- 30.

328798

" 7 JUL.



- aquéllos que son adecuados para la obtención de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados por ejemplo: los hidrácidos de halógeno, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pivúrico; el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico; el ácido halogenobenzenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfanílico, la metionina, el triptofano, la lisina o la arginina.

- Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando nuevamente la base de las sales. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entienden, en lo anterior y a continuación, bajo las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

- La invención se refiere también a aquéllas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtie



ne en cualquier etapa del procedimiento, como producto intermedio, y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales los materiales de

5. partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de reacción se presentan asimismo en forma de sus sales.

Así se puede por ejemplo hacer reaccionar isopropilamina con un 3- $\overline{\text{O}}$ -(R-CH<sub>2</sub>-O)-fenoxi-1,2-epoxi-propano ó con un 3- $\overline{\text{O}}$ -(R-CH<sub>2</sub>-O)-fenoxi-1-Z-propanol-2 y un compuesto de fórmula X=O, o con un derivado carbonílico capaz de reacción del mismo, teniendo R y X los significados arriba indicados y Z significando un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, tal como uno de los arriba indicados.

10. Aquí se forman intermediariamente los compuestos arriba mencionados de fórmula III, que entonces se ciclizan según el presente procedimiento.
- 15.

Los nuevos compuestos se pueden presentar como racematos, en caso dado como mezclas de racematos o en forma de sus antípodos. Las mezclas de racematos se pueden descomponer en la forma usual en los racematos diastereoisómeros y los racematos en los antípodos. Ventajosamente se aísla el antípoda más eficaz.

- 20.
- 25.
- Los nuevos compuestos se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en forma libre o en caso dado en forma de sus sales en mezcla con un material vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, sólido
- 30.

328798<sup>-10</sup>



-7 Jul 1968

- o líquido, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, este arato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoho-  
5. les bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina u otros vehículos medicinales conocidos. Los prepara-  
10. dos farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En ca-  
so dado estarán esterilizados y/o contendrán materia-  
les auxiliares, tales como medios de conservación, -  
estabilización, humectación o emulsión, facilitado-  
15. res de la solución o sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los prepara-  
dos farmacéuticos se obtienen según métodos conocidos.

20. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

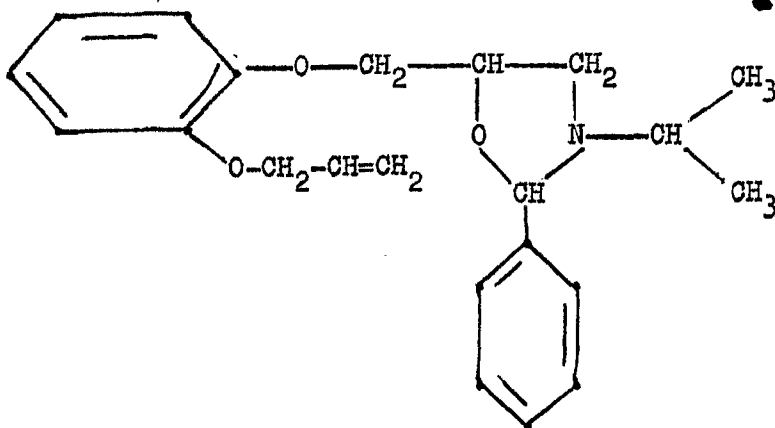
Ejemplo 1 -

- Una solución de 13,0 g de 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(o-aliloxi-fenoxi)-propano y  
25. 6,0 g de benzaldehído en 150 ml de benceno se hierve durante 6 horas en el separador de agua. A continua-  
ción se destila el benceno en el separador de agua. El residuo se destila en alto vacío. Se obtiene así  
la 2-fenil-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoximetil)-oxa-  
30. zolidina de fórmula

328798



- 7 JUN 1951



que hierve a 175-180°/0,1 mm.

El material de partida se obtiene de la manera siguiente:

- 75 g de éter pirocatequin-monoalí
5. lico, 75 g de epiclorohidrina, 75 g de potasa y 400 ml de acetona se calientan agitando durante 12 horas hasta hervir. A continuación se filtra la potasa. El disolvente se destila en vacío al chorro de agua. Queda un aceite que se disuelve en éter y se extrae
  10. agitando con solución 2N de sosa cáustica. El éter se separa, se seca y se destila. El residuo que queda se destila en vacío al chorro de agua. El 3-(o-aliloxi-fenoxi)-1,2-epoxi-propano destila al p.e. 11 145-157°.
  15. Una solución de 15 g de 3-(o-aliloxi-fenoxi)-1,2-epoxi-propano y 15 g de isopropilamina en 20 ml de etanol se hierve durante 4 horas bajo reflujo. El amina en exceso y en alcohol se separan por destilación en vacío. Queda el 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(o-aliloxi-fenoxi)-propano, que después de recristalización en hexano funde a 75-80°.
  - 20.

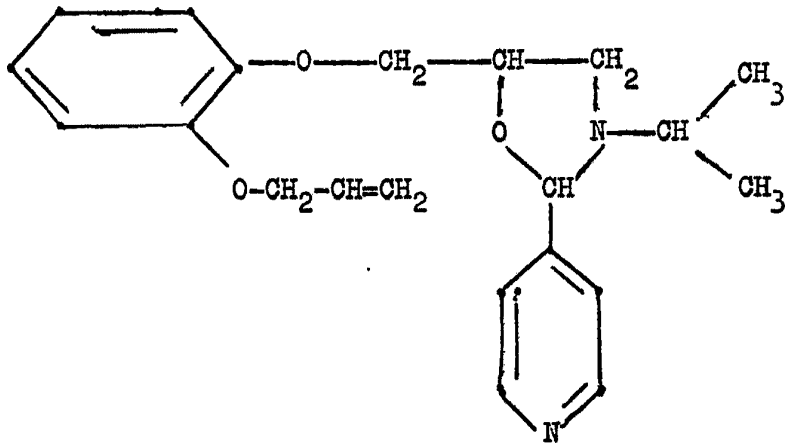


328798

Ejemplo 2 -

Una solución de 13,0 g de 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(o-aliloxi-fenoxi)-propano y 8,0 g de 4-piridinaldehído en 100 ml de benceno se hierve durante 8 horas en el separador de agua. A continuación se separa el benceno por destilación a presión normal. El residuo se fracciona en alto vacío. A 205-210°/0,07 mm. destila la 2-(4-piridil)-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoximetil)-oxazolidina de fórmula

10. la

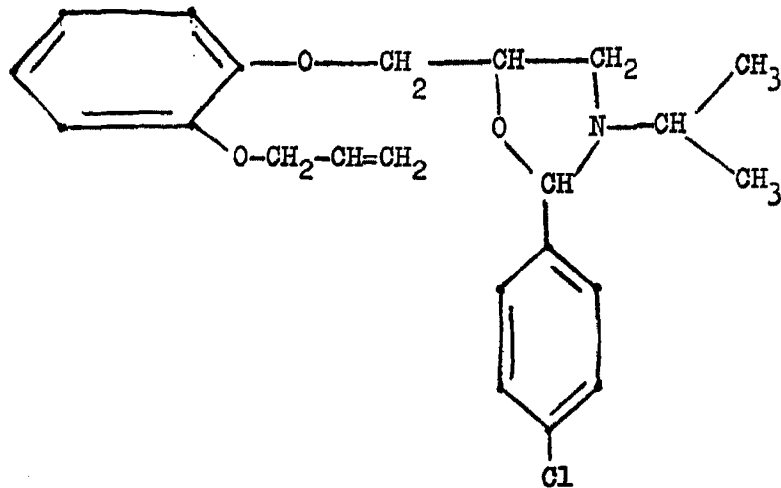


Ejemplo 3 -

Una solución de 13,0 g de 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(o-aliloxi-fenoxi)-propano y 8,0 g de p-clorobenzaldehído, en 150 ml de benceno, se hierve durante 6 horas en el separador de agua. Seguidamente se separa el benceno por destilación a presión normal. El residuo se destila en alto vacío. Se obtiene la 2-(p-clorofenil)-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoximetil)-oxazolidina de fórmula

20.

328798



como aceite, que hierve a 195-205<sup>o</sup>/0,1 mm.

Ejemplo 4 -

Para la obtención de cápsulas se emplea la mezcla siguiente:

- 5. 2-fenil-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoxi-metil)-oxazolidina 20 mg
- Glicol polietilénico (M = 400) 105 mg

El material activo se mezcla con el glicol polietilénico y en porciones de 125 mg se llenan cápsulas de gelatina blanda,

10.

Ejemplo 5 -

- Los nuevos compuestos se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos que los contengan junto con compuestos dilatadores de los vasos, especialmente dilatadores de la coronaria, tales como ante todo los ésteres dilatadores de los vasos del ácido nítrico o del ácido nitroso, ante todo nitroglicerina, pentaeritritoltetranitrato, trietanolaminotrinitrato, nitromanita, además teobromina,
- 15.
20. teofilina, oxi-etilteofilina, dihidroxi-propilteofi-

328798



- lina y otros derivados dilatadores de la coronaria de la teobromina y de la teofilina, así como el 2-etil-3-(3',5'-diyodo-4'-hidroxi-benzoil)-benzofurano, 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirimidino/5,4-d/ pirimidina y N-3'-fenil-propil-(2')-1,1-difenil-propil-(3)-amina ó adenosina.

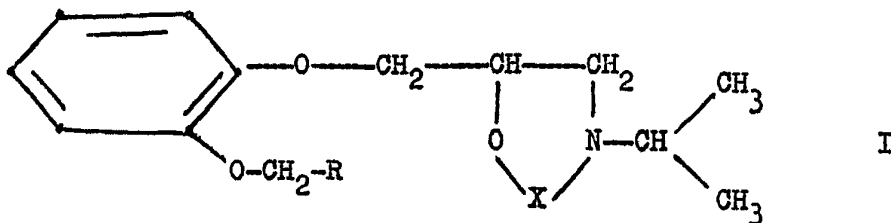
- Las cápsulas de gelatina blanda se formulan por ejemplo de manera que la dosis diaria - de 20-500 mg de 2-fenil-3-isopropil-5-(o-aliloxi-fenoxy-metil)-oxazolidina y 5-50 mg de pentaeritritol-tetranitrato, efectuándose la administración conveniente 3 veces al día.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patentes presentadas en Suiza con fecha 9 de julio de 1.965 17 de noviembre de 1.965 y 6 de mayo de 1.965, bajo los números 9629/65, 15854/65 y 6670/66, acogándose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA OXAZOLIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:

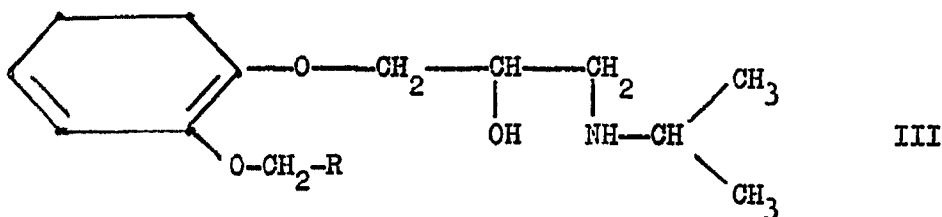
328798

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la oxazolidina de fórmula general



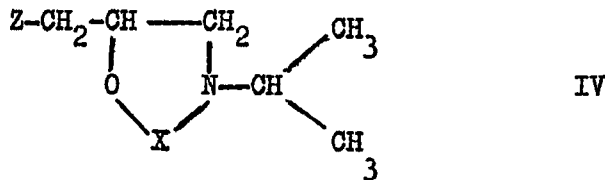
en la cual R significa un resto alqueno inferior, que muestra por lo menos 2 átomos de carbono, y X un

5. radical alquilidénico, caracterizado porque un compuesto de fórmula



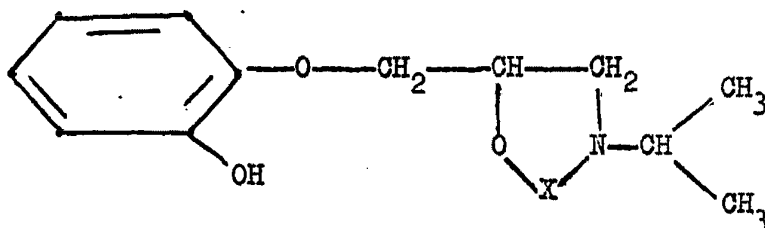
en la cual R tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X=O, en la cual X tiene el significado arriba indicado, o -

10. con un derivado carbonílico capaz de reacción del mismo, ó un compuesto de fórmula



en la cual X tiene el significado arriba indicado y Z significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, se hace reaccionar con un o-(R-CH2-O)-fe

no1, en el cual R tiene el significado arriba indicado, ó en un compuesto de fórmula



- se introduce el resto de fórmula  $-\text{CH}_2-\text{R}$ , en las cuales X y R tienen los significados arriba indicados,
5. o un éster capaz de reacción del isopropanol se hace reaccionar con el producto que se obtiene mediante condensación de un 1-amino-2-hidroxi-3- $-\text{[(O-R-CH}_2\text{-O)]-fenol}$ -propano y un compuesto de fórmula  $\text{X=O}$ , o un derivado carbonílico capaz de reacción del mismo,
10. lo cual X y R tienen el significado indicado, y, si se desea, las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos diastereoisómeros y, si se desea, los racematos obtenidos se disocian y/o las sales obtenidas se transforman en las bases libres o
15. las bases libres obtenidas en sus sales.

- 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un acetal, un cetal, un tiocetal o un acilal de un compuesto de fórmula  $\text{X=O}$  con un compuesto de la fórmula III mostrada en la reivindicación 1, teniendo X y R los significados indicados en la reivindicación 1<sup>a</sup>.
- 20.

- 3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el
25. dimetil- ó dietilcetal ó -acetal de un compuesto de



fórmula  $X=O$  se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, teniendo X y R los significados indicados en la reivindicación 1.

- 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula IV en la cual Z significa un átomo de halógeno y X tiene el significado indicado en la reivindicación 1.
5. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque se emplea un compuesto de fórmula IV en la cual Z significa un átomo de cloro y X tiene el significado indicado en la reivindicación 1.
10. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4 y 5, caracterizado porque la reacción de un compuesto de fórmula IV con un o-(R-CH<sub>2</sub>-O)-fenol, en la cual R tiene el significado indicado en la reivindicación 1, se efectúa en presencia de un medio de condensación básico.
15. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 4 y 5, caracterizado porque un compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con una sal sódica o potásica de un o-(R-CH<sub>2</sub>-O)-fenol en la cual R tiene el significado indicado en la reivindicación 1.
20. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula V, indicada en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula HO-CH<sub>2</sub>-R, en la cual R y X tie-
25. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula V, indicada en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un compuesto de fórmula HO-CH<sub>2</sub>-R, en la cual R y X tie-
- 30.



nen el significado indicado en la reivindicación 1.

5. 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado porque un compuesto de la fórmula V, indicada en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Hal-CH<sub>2</sub>-R, en la cual Hal significa un átomo de halógeno y R y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

10. 10ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1, 8 y 9, caracterizado porque un compuesto de la fórmula V, indicada en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Cl-CH<sub>2</sub>-R en la cual X y R tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

15. 11ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 y 8-10, caracterizado porque se trabaja en presencia de medios de condensación básicos.

20. 12ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 y 8-10, caracterizado porque el compuesto de fórmula V se emplea en forma de su sal sódica o potásica.

25. 13ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque se parte de un producto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o un material de partida se forma "in situ" y/o se emplea en forma de una sal.

30. 14ª.- Procedimiento para la obten



- 7 JUL. 1966

ción de derivados de la oxazolidina; tal y como queda  
sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diecinueve  
hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 7 JUL. 1966

CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
P. P. Firmado: F. Hernández