

MP/.

341733



memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

una Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

A.H. Robins Company, Incorporated
(sociedad EE.UU.)

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

Richmond, Virginia (EE.UU.) 1407 Cummings Drive

OBJETO

"Procedimiento para producir 5- [(arildehidropiperidinil-
y arildehidropirrolidinil)-alquilo inferior] -2-oxazolidi-
nonas".

INVENTORES:

Carl D. Lunsford y William J. Welstead, Jr., ambos de
nacionalidad norteamericana.

PRIORIDAD:

Solicitud Patente USA. No. 556.872 del día 13 Junio 1966.



341733

1

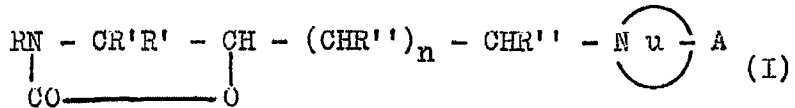
El presente invento se refiere a un procedimiento para la producción de 5-(sustituídas alquil-inferior)-2-oxazolidinonas y más particularmente se refiere a ciertas 5- [(arildehidropiperidinil-y arildehidropirrolidinil)-inferior-alquil]-oxazolidinonas, composiciones de las mismas y a la producción y uso de las mismas. Son de interés especial los compuestos designados como 5- [2-(3- y 4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinonas, las correspondientes 5- [2-(3-fenil-3,4-dehidropirrolidinil)-etil]-2-oxazolidinonas y sales de adición de ácido de las mismas.

5

10

El invento concierne especialmente a 5-[(3 y 4-fenil-dehidropiperidinil- y 3-fenil-dehidropirrolidinil)-alquil-inferior]-2-oxazolidinonas teniendo la fórmula:

15



en que n es 1 ó 2,

en que R es preferentemente hidrógeno o alquilo inferior pero también puede ser cicloalquil, fenialquil ó fenialquil sustituido,

20

en que R' es hidrógeno o metilo, preferentemente hidrógeno,

en que R'' es hidrógeno o metilo, preferentemente hidrógeno,

25

en que -Nu es un anillo heterocíclico seleccionado de 2,3-dehidropirrolidinil, 3,4-dehidropirrolidinil, 2,3-dehidropiperidinil y 3,4-dehidropiperidinil.



1 **341733**

en que A es fenilo o fenilo sustituido unido a un átomo de carbono del doble enlace del anillo y en la posición 3 ó 4 del anillo heterocíclico, satisfaciéndose las valencias restantes de los átomos de carbono del anillo heterocíclico por hidrógeno y cero a través de 4 grupos de metilo y sales de adición de los mismos. Puesto que puede existir isomerismo geométrico cis-trans debido a la presencia del anillo heterocíclico, la fórmula precedente y el presente invento se propone incluir y cubrir isómeros individuales de los compuestos, así como mezclas isoméricas de los mismos.

5 Los compuestos de la fórmula I son principalmente útiles como tranquilizantes principales. Los compuestos, que bloquean la conducta agresiva en ratones combatientes pueden clasificarse como tranquilizantes principales [Yen, C.Y. y otros Arch. Int. Pharmacodn. 123, 179 (1959)]. Los compuestos del presente invento poseen esta propiedad en un alto grado y, por lo tanto, se clasifican como tales.

15 Según esto, es un objeto del presente invento el proveer a compuestos nuevos y útiles, composiciones de los mismos, métodos para producir los mismos y métodos para la utilización de los mismos. Los objetos resultarán aparentes después, y todavía otros resultarán aparentes para los expertos en la materia.

20 En la definición de símbolos en las fórmulas de los mismos y donde aparecen en otros lugares a través de esta memoria descriptiva, los términos tienen el siguiente significado.



341733

1
5
10
15
20
25

Un radical "sustituído de fenilo" es un radical de fenilo sustituído por cualquier radical o radicales que no sean reactivos o que no interfieran de otro modo bajo las condiciones de reacción, tales como nitro, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, alquilo inferior, dialquilamino inferior, hidroxilo, trifluorometilo, halo y semejantes. Los radicales sustituídos de fenilo tienen preferentemente no más de 1 a 3 sustituyentes, tales como los arriba citados y, además, estos sustituyentes pueden estar en varias posiciones disponibles del núcleo de fenilo y, cuando está presente más de un sustituyente, puede ser el mismo o diferente y puede estar en varias combinaciones de posición en relación recíproca. Los sustituyentes de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilmercapto inferior y dialquilamino inferior tienen cada uno preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, que pueden disponerse como cadenas rectas o ramificadas. Un total de nueve átomos de carbono en todos los sustituyentes de anillo, formando un total de 15 átomos de carbono en el radical, es el máximo preferido. El término "alquilo inferior", según se usa aquí, incluye radicales de cadena rectos y ramificados hasta 8 átomos de carbono inclusive, preferentemente no más de 6 átomos de carbono y se ejemplariza por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, eptilo, octilo y semejantes. Un grupo "alcoxi inferior" tiene la fórmula alquilo-O-inferior. El término "cicloalquilo" como se usa aquí, incluye primariamente ra -



341733

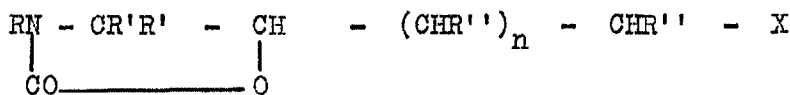
1
5
10
15
20
25

dicales cíclicos de alquilo conteniendo de 3 a 9 átomos de carbono inclusive y comprende grupos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metilciclohexilo, propilciclohexilo, etilciclopentilo, propilciclopentilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Incluidos en el término de "fenil alquilo" están grupos de arilo monocarbocíclico sustituido de alquilo inferior tales como bencilo, fenetilo, metilbencilo, fenpropilo y semejantes. Los grupos "fenilalquilo sustituidos" pueden contener todos los sustituyentes y variaciones del mismo ya citados para un radical "fenil sustituido". Cuando aquí se hace referencia al halógeno, de modo preferente, pero no necesario, se emplea un halógeno de peso atómico no mayor de 18. De los halógenos se prefieren cloro y fluor.

METODO DE PREPARACION
=====

Los compuestos de la fórmula I precedente pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema general:

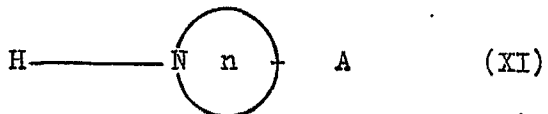
Un compuesto de partida de oxazolidinona de la fórmula:



en que R, R' y R'' tienen los significados asignados en la fórmula I, n es 1 ó 2, y X es un átomo de halógeno, se hace reaccionar en una convencional reacción de desplazamiento de halógeno con un compuesto de la fórmula:

341733

1

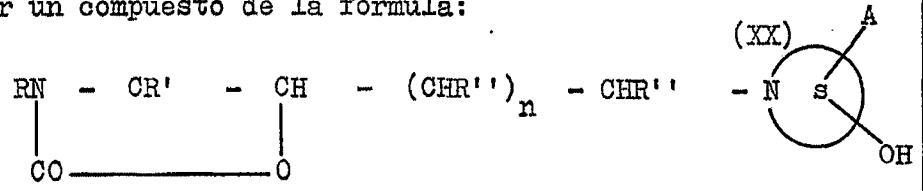


5

en que - N u - A es el resto de la molécula, que se desea introducir en la cadena de alquilo en la posición 5 del anillo de oxazolidinona para disociar fuera un haluro de hidrógeno.

Otro procedimiento para preparar los compuestos del presente invento (I) comprende la operación de deshidratar un compuesto de la fórmula:

10



15

en que R, R' y R'' tienen todos los valores anteriormente asignados, en que - N s es un anillo heterocíclico saturado, seleccionado del pirrolidinilo y piperidinilo, en que A es fenilo o fenilo sustituido, unido a un átomo de carbono en la posición 3 ó 4 del anillo heterocíclico, en que OH está enlazado al mismo átomo de carbono que A, satisfaciéndose las restantes valencias de los átomos de carbono del anillo heterocíclico por hidrógeno y cero, por medio de cuatro grupos de metilo, por lo menos uno de los átomos del anillo de carbono, adyacente al átomo de carbono, que lleva los grupos A y OH, teniendo por lo menos un átomo de hidrógeno enlazado al mismo, con un ácido para causar la disociación de agua y formación de un compuesto teniendo la fórmula (I) dada anteriormente. Estos compues-

25



341733

1
5
tos de partida se preparan a partir de la correspondiente amina hidroxí cíclica saturada y de la seleccionada 5-(2-haloalquil)-2-oxazolidinona (X), también de acuerdo con la convencional reacción de sustitución de halógeno. Otros detalles, tanto de la sustitución de halógenos, como de los procedimientos de hidrólisis, se darán a continuación.

10
15
En el caso de que R en la fórmula XX es bencilo, el grupo R, si se desea, puede ser convertido desde bencilo a hidrógeno con un metal de álcali, por ejemplo, sodio y amoniaco líquido. El procedimiento de esta fase puede describirse generalmente como un procedimiento para la producción de un compuesto de partida de la fórmula XX, en que R es hidrógeno, y sales de adición del mismo, que comprenden la operación de someter un compuesto de partida de dicha fórmula XX, en que R es un radical de bencilo, a debencilación.

20
25
El compuesto de partida X se procura por cualesquiera de una variedad de modos. Preferentemente se procura haciendo reaccionar un 3-pirrolidinol con fosgeno y sometiendo después el producto de reacción intermedio a una reacción con una amina terciaria, es decir piridina u otra amina heterocíclica terciaria, dimetilnilina u otra dialquilarilamina, o trietilamina u otra trialquilamina, para producir la deseada 5-(haloalquil)-oxazolidinona (X) de partida. Este nuevo procedimiento ha demostrado ser de gran valor en la producción conveniente de compuestos de la fórmula X a partir de materiales de partida de 3-pirrolidinol



341733

1

fácilmente disponibles y es adaptable a considerables variaciones en la molécula. Los 3-pirrolidinoles de partida, en que R' y R'' son distintos al hidrógeno, pueden obtenerse por el procedimiento de Ryan y otros, J. Org. Chem. 27, 2901 - 2905 (1962) o de acuerdo con Lunsford U.S. Patente 2.830.997 y otras fuentes citadas aquí.

5

PRODUCCION DE 5-HALOALQUIL-2-OXAZOLIDINONA

=====

Como un procedimiento general para esta reacción es representativo el siguiente:

10

Una solución de 1-1,25 partes de dihaluro de carbonilo, disueltas en cloroformo, tolueno, benceno, tetrahydrofurano u otro disolvente orgánico no reactivo, se prepara en un recipiente adecuado, tal como un matraz de tres bocas, de fondo redondo con agitador mecánico, embudo de goteo, termómetro de cazoleta y condensador, y a esta solución se añade una parte del 3-pirrolidinol apropiadamente sustituido.

15

La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y la adición es a un régimen tal que la temperatura del recipiente se mantiene entre cero y 25°C o con suficiente refrigeración para controlar la reacción exotérmica. Después de la adición completa de 3-pirrolidinol, se continúa la agitación a la temperatura arriba indicada durante media hora hasta una hora. Después, con continuada refrigeración y agitación se añaden dos partes de una amina terciaria, tal como piridina u otra amina terciaria heterocíclica, dimetilanimilina u otra dialquilarilamina, o trietil-

20

25



341733

1

amina u otra trialkuilamina y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. La solución se extrae con ácido diluído, después con base diluida y finalmente con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico u otro agente secante adecuado y el disolvente se elimina a presión reducida. El material neutro residual después, o bien puede destilarse al vacío, o purificarse por cristalización desde un disolvente orgánico no polar. El rendimiento del producto purificado varía entre aproximadamente 25 - 70% de las cantidades calculadas. Deberán consultarse las preparaciones I-X para ulteriores características y detalles.

5

10

SUSTITUCION DE HALOGENO
= = = = =

15

El halógeno de las 5-(2-haloalquil)-2-oxazolidinonas (fórmula X) de partida pueden remplazarse por reacción del compuesto seleccionado de partida con cualesquiera de los varios reactivos H - N u - A como se ha indicado previamente.

20

Los compuestos de la fórmula (X) en que X es halógeno distinto al cloro, también pueden emplearse y se preparan, permitiendo que el compuesto de cloro reaccione con sales de haluro, tales como yoduro y bromuro de sodio en un disolvente apropiado, tal como acetona o metil-etil cetona.

25

Para remplazar el halógeno en un compuesto de la fórmula (X) con la amina seleccionada H - N u - A, la haloalquil oxazolidinona (X) puede ser calentada a reflujo, bien sea con un gran exceso de la apropiada amina, o con un pequeño exceso de la amina en un disolvente apropiado, tal



341733

1

como etanol. El tiempo requerido para estas reacciones usualmente varía desde alrededor de 3 a 18 horas. El disolvente o exceso de amina puede eliminarse después a presión reducida y el residuo puede repartirse entre cloroformo y base acuosa diluida. La solución de cloroformo puede ser secada sobre un apropiado agente secador, tal como sulfato sódico y el disolvente puede eliminarse a presión reducida. Las sales de la amina residual pueden prepararse entonces disolviendo la base libre en un disolvente apropiado, tal como alcohol y añadiendo un ácido, tal como ácido clorhídrico anhidro, ácido maléico, o ácido fúmarico.

5

10

15

20

25

En general se preparan los compuestos de 5-(aminoalquil)-2-oxazolidinona calentando una solución de la 5-(2-haloalquil)-2-oxazolidinona seleccionada y la amina seleccionada en un disolvente de reacción adecuado, por ejemplo etanol, un alcohol de punto de ebullición más alto, tal como butanol, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno, o la amina misma puede ser el disolvente en algunos casos. Se emplea usualmente una temperatura de reacción desde alrededor de temperatura ambiente hasta alrededor de 120°C, preferentemente 100 a 120°C y un periodo de reacción desde alrededor de 8 a 24 horas es usualmente adecuado. Las temperaturas de reacción más altas incrementan la velocidad de reacción, mientras que las temperaturas por debajo de 100°C frecuentemente requieren periodos de reacción indeseablemente prolongados. La amina puede emplearse en exceso o una base inorgánica, tal como carbonato potásico,



1901

341733

- 10.-

1 puede usarse como aceptador de hidrógeno. La solución re-
sultante del producto de reacción de amina se concentra,
por ejemplo, al vacío, y se aísla el producto de amina,
usualmente como la sal cristalina de hidroháluro, correspon-
5 diente al halógeno en el compuesto de haloalquilo de parti-
da. En algunos casos la sal de hidroháluro, por ejemplo,
el hidrocloreuro, cristaliza como el hidrato. En casos, en
que es difícil o imposible de obtener una sal cristalina,
la amina básica libre misma puede ser destilada y cristali-
10 zada desde un disolvente o mezcla de disolvente, o alterna-
tivamente puede aislarse como un aceite por destilación frac-
cionada. La extracción del producto de reacción con un di-
solvente adecuado, por ejemplo, éter, benceno, tolueno o
etil acetato, frecuentemente ayuda a recuperar todo el pro-
15 ducto disponible para aislamiento por cristalización y áci-
do acuoso, por ejemplo, dos HCl normales, o cetonas anhidras,
por ejemplo, metil-etil cetona, son frecuentemente de valor
como disolvente o como medio desde el cual se efectúa la
cristalización o recristalización. Donde se desea la base
20 libre, ésta puede obtenerse convencionalmente neutralizando
el producto de reacción o una solución de la sal aislada
con una base, tal como amoníaco, hidróxido de amonio, carbo-
nato sódico, u otro material alcalino adecuado, extrayendo
la base liberada con un disolvente adecuado tal como etil
25 acetato o benceno, secando el extracto y evaporando a seque-
dad al vacío o destilando fraccionalmente, o de otra manera
convencional. Pueden prepararse de las bases libres numero-



341733

1 sas sales de adición de ácido, bien sea aisladas o sin aislamiento desde el producto de reacción. Deberá hacerse referencia a los ejemplos apropiados para ulteriores características y detalles.

5 De acuerdo con el procedimiento de hidrolisis, un compuesto de la fórmula I se produce por hidrolisis de un compuesto de la fórmula XX; que tiene un anillo saturado de piperidina o pirrolidina o un sustituyente hidroxilo en la posición 3 ó 4 del mismo, es decir, en la misma posición
10 que el sustituyente de fenilo o de fenilo sustituido, con un ácido, incluyendo el uso de un compuesto, que sea capaz de formar un ácido allí mismo en la mezcla de reacción en cuestión. Es ventajoso usar un fuerte ácido mineral u orgánico, tal como un haluro de hidrógeno, por ejemplo ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico, bien sea concentrado o diluido, o en mezcla con ácido acético o sulfónico, benceno sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, o ácido tricloro-acético, o un compuesto, que sea capaz de formar un ácido fuerte en la mezcla de reacción, efectuándose por ello la deshidratación de un modo especialmente fácil y suave. Como
20 ejemplo de tales compuestos del tipo ultimamente mencionado pueden citarse haluros de ácido inorgánico tales como cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo y haluros de ácido fosfórico, tales como oxiclорuro de fósforo y tricloruro de fósforo, haluros de ácido orgánico tales como cloruro de acetilo y cloruro de benzoilo, y anhídridos de ácido, tales
25 como trióxido de azufre y semejantes.



341733

1

En adición algunas veces pueden utilizarse para efectuar la deshidratación, ácidos más débiles o compuestos, que son capaces de formar ácidos más débiles en las mezclas de reacción. Como ejemplos pueden mencionarse, ácidos fosfóricos, especialmente ácido fosfórico diluido, ácido dicloroacético, ácido bórico, triacetato de ácido bórico y semejantes.

5

10

Dicha deshidratación en muchos casos puede efectuarse incluso con cantidades muy pequeñas de dichos ácidos o compuestos formadores de ácido y, de acuerdo con una modificación especialmente conveniente del procedimiento, tal ácido o compuesto se usa en la fase de deshidratación en una cantidad sustancialmente menor que aquella equivalente al material de partida hidroxisustituído saturado. De esta manera, se evita o limita la formación de productos secundarios, que pudieran resultar de otro modo de la deshidratación.

15

20

Además se ha encontrado que la deshidratación se efectúa de un modo especialmente fácil y suave cuando se ejecuta en presencia de un agente capaz de enlazar el agua liberada por la reacción, tal como anhídrido de ácido acético o semejante.

25

Análogamente, algunas veces es ventajoso emprender la fase de deshidratación en presencia de un disolvente. Ejemplos adecuados disolventes son hidrocarburos, especialmente hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo,



1967

341733

- 13.-

1

alcanoles, tales como metanol y etanol, éteres, ácido acético y semejantes.

5 La deshidratación en muchos casos se efectúa libremente a una temperatura ambiente y, especialmente en casos, en que la deshidratación se efectúa por un fuerte ácido o un compuesto capaz de formar tal ácido fuerte en la mezcla de reacción en cuestión, en una cantidad aproximadamente equivalente a la cantidad de material de partida hidroxisustituído saturado o en exceso, es ventajoso en algunos casos efectuar la deshidratación mientras se refrigera con el fin de limitar la formación de productos secundarios.

10

15

20

25

Con el fin de asegurar un tiempo razonable de reacción, puede ser conveniente en otros casos omitir la refrigeración de la mezcla de reacción o incluso emprender la deshidratación a una temperatura aumentada, por ejemplo, en la vecindad del punto de ebullición de un disolvente elegido para la fase de deshidratación, por ejemplo, hasta alrededor de 120°C. Sin embargo, no se forma o no necesita formarse ninguna cantidad sustancial de producto secundario, aún a tales temperaturas aumentadas, siendo sólo necesario que el ácido o compuesto formador de ácido, se use en caso de temperaturas más altas, en una cantidad sustancialmente menor que aquella equivalente al compuesto hidroxisaturado de partida.

Extensión de la cadena: En el caso de que se desee que la cadena de carbono en la posición 5 del núcleo



1967

341733

- 14. -

1

oxazolidinona sea mayor que dos átomos de carbono, esto se consigue convenientemente comenzando con el apropiado compuesto de dos átomos de carbono en la cadena lateral, omega-haloalquilo y preparando el omega-nitrilo. Este nitrilo puede convertirse después en el ácido que, a su vez, puede convertirse en el haluro de ácido o puede convertirse en un éster. Bien sea el haluro ácido, por ejemplo, cloruro, o bien el éster puede convertirse en el correspondiente compuesto de omega-hidroalquilo por reducción, el éster con sodio y alcohol, o el haluro ácido con borohidruro de sodio, de acuerdo con el procedimiento convencional. El compuesto de 5-(omega-hidroalquilo) se hace reaccionar después con un adecuado agente halogenador, por ejemplo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, o los correspondientes reactivos de bromo, para remplazar el grupo hidroxilo por un átomo de halógeno y producir el correspondiente compuesto omega-haloalquilo. Este, a su vez, puede hacerse reaccionar con un cianuro de metal de álcali para producir de nuevo el nitrilo, teniendo en cada caso una cadena lateral conteniendo un átomo de carbono más que la 5-(omega-haloalquil)-2-oxazolidinona de partida, con la que se origina la secuencia de reacción, si se desea. Alternativamente, el toxilato puede ser producido desde el compuesto omega-hidroalquilo y cloruro de sulfonilo de para-tolueno. Bien sea el omega-haloalquilo o el compuesto de omega-toxilato puede hacerse reaccionar con la amina cíclica secundaria seleccionada para dar el deseado

10

15

20

25



341733

1

compuesto de amina, teniendo una cadena lateral de propilo.

5

10

Las 5-(omega-cianoalquil)-2-oxazolidinonas se preparan de la manera convencional por reacción de la 5-haloalquil-2-oxazolidinona seleccionada con un cianuro de metal de álcali, por ejemplo, cianuro sódico, usualmente calentando juntos los reactivos en un adecuado disolvente orgánico, preferentemente dimetilformamida. Este procedimiento puede ser aplicado igualmente bien a los compuestos de 5-(beta-haloalquil) y a los compuestos de 5-(gamma-haloalquil), en cada caso para introducir el grupo ciano en lugar del átomo de halógeno y así extender la cadena de carbono 5-alkilo.

15

Las 5-(omega-carboxialquil)-2-oxazolidinonas se preparan por hidrólisis ácida convencional de las correspondientes 5-(omega-cianoalquil)-2-oxazolidinonas, empleando un reactivo ácido mineral concentrado. Un periodo de reacción de 24 horas y una temperatura, que no exceda de 100°, son usualmente adecuados.

20

25

Las 5-(omega-carbalcoxialquil)-2-oxazolidinonas se preparan desde las 5-(omega-carboxialquil)-2-oxazolidinonas por procedimiento standard de esterificación comprendiendo el ácido y el alcohol seleccionado en presencia de un adecuado catalizador de esterificación, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, resinas de intercambio de cationes o un ácido sulfónico aromático, tal como benceno o ácido p-tolueno sulfónico, preferentemente con eliminación, bien sea del producto de éster, o de agua de reacción, si se desean rendimientos óptimos. Alternativamente, el ácido



341733

1

puede hacerse reaccionar con un diazoalcano, por ejemplo, diazometano, en excelente rendimiento, o un haluro de alquilo puede hacerse reaccionar con una sal de metal de álcali del ácido, de la manera usual. Además, el ácido puede convertirse primeramente en un haluro ácido, como por tratamiento con cloruro y bromuro de tionilo o tricloruro o tribromuro de fósforo, de la manera aceptada para tal tipo de reacciones, y el cloruro ácido se hace reaccionar después con un álcali o fenol seleccionado o sal de metal de álcali del mismo para dar altos rendimientos del éster deseado.

10

Las siguientes preparaciones y ejemplos se indican a título de ilustración solamente y no deben entenderse como limitadores: Preparación I: 5-(2-cloroetil)-3-metil-2-oxazolidinina AHR-1056.

15

A 198 gramos (2 moles) de fosgeno, disueltos en 800 ml de cloroformo frío, contenido en un matraz de tres litros, de tres bocas, de fondo redondo con un agitador mecánico, embudo goteador, termómetro de cazoleta y condensador, se añadieron 204 gramos (2 moles) de 1-metil-3-pirrolidinol en 450 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y la adición se efectuó a un régimen tal que la temperatura del cazo se mantuvo por debajo de 10°C. Después de adición completa de pirrolidinol, se continuó la agitación en frío durante 0,75 horas. Después, continuando la refrigeración y agitación, se añadieron 270 ml (2 moles) de trietilamina y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La solución de cloroformo fué extraída con HCl diluído, después NaOH diluído y final-

25



341733

1

mente agua. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato
sódico. El cloroformo se eliminó a presión reducida en un
evaporador rotativo. El peso del aceite residual neutro
fué de 238 gramos. Este producto fué destilado al vacío
5 (0,3 a 0,6 mm). (durante la destilación hubo alguna eviden-
cia de descomposición). Después de una pequeña preparación
se recogieron 200 gramos (60% de rendimiento) de destilado
(punto de ebullición 120 - 135°C) que contenía una pequeña
cantidad de sólido cristalino, que se redestiló usando una
10 pequeña columna calentada de seis pulgadas. El producto (I)
hirvió a 120°C a 0,2 mm, peso 169 gramos (52% de rendimiento)
Análisis: Calculado para $C_6H_{10}NO_2Cl$: C, 44,04; H, 6,16; N, 8,56
Hallado: C, 44,59; H, 6,31; N, 8,41

10

15

Las preparaciones de II hasta VII se efectúan de
la misma manera que la preparación I. Los correspondientes
compuestos de 2-bromo-etilo se preparan usando dibromuro de
carbonilo. La tabla I indicó la estructura y otra informa-
ción pertinente para estas preparaciones.

20

25

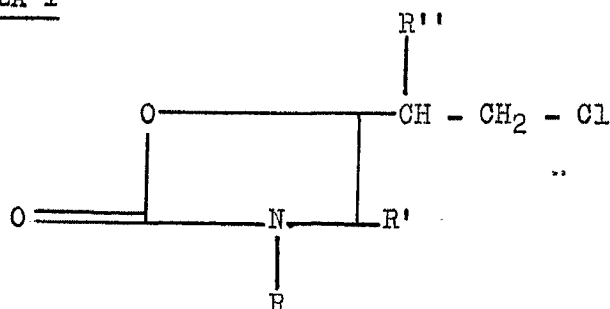


66

341733

- 18.-

TABLA I



| Preparación Nº. | AHR Nº | R | R' | R'' | M _o P. C. | B.P. °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 |

TABLA I (Continuación)

DATOS ANALITICOS

| Preparación Nº. | Calculado para | | | Hallado | | |
|--------------------|----------------|------|------|---------|------|------|
| | 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 |



Sol

341733

- 19.-

1

Preparación VIII: 3-bencil-5-(2-yodoetil)-2-oxazolidinona
AHR-1208.

5 Una solución de 12,0 gramos (0,05 mol) de 3-ben-
cil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona (preparación V) y 10,5
gramos (0,07 mol) de yoduro sódico en 100 ml de acetona se
calentó con un suave reflujo, con agitación mecánica durante
20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se preparó un
precipitado blanco por filtración y se lavó con acetona.
El precipitado pesó 2,8 gramos (95,5% del rendimiento teó-
rico de cloruro sódico). El filtrado y lavado de acetona
combinados se concentraron en un evaporador rotativo. Que-
dó un aceite color castaño con peso de 16,8 gramos. El
aceite fué extraído repetidas veces con isopropil éter ca-
liente dejando un residuo insoluble oscuro. La solución de
isopropil éter depositó al enfriarse un sólido ligeramente
coloreado que, después de recristalización desde isopropil
éter, produjo 5,0 gramos de un sólido cristalino blanco,
punto de fusión 42 - 43°C. También se recuperaron 3,5 gra-
mos de un sólido ligeramente decolorado, punto de fusión
42 - 43°C. Rendimiento 51,5%

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

Hallado: N, 4,44

De la misma manera, se prepara el correspondiente
compuesto de bromo, usando bromuro sódico en lugar de yoduro
sódico.

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

25



341733

- 20.-

1
5
1-bencil-2,2-dimetil-3-pirrolidinol [preparado de acuerdo con el método de Ryan y otros, J. Org. Chem. 27, 2901-5 (1962) pero usando bencilamina en lugar de metilamina] se hace reaccionar con fosgeno, como se describe en la preparación I para producir el compuesto arriba identificado.

Preparación X.-

10
Otros compuestos de cloroetilo, preparados por el mismo método que arriba, se describen más abajo y se indican los pirrolidinoles, de los que se derivan. Estos pirrolidinoles también se preparan por el método de Ryan y otros.

3-bencil-5-(1-cloro-2-propil)2-oxazolidinona se produce a partir de 1-bencil-4-metil-3-pirrolidinol y fosgeno.

15
3-bencil-5-(2-cloroetil)-4-metil-2-oxazolidinona se produce a partir de 1-bencil-2-metil-3-pirrolidinol y fosgeno.

3-bencil-5-(2-cloropropil)-2-oxazolidinona se produce a partir de 1-bencil-2-metil-4-pirrolidinol y fosgeno.

20
25
Donde las preparaciones precedentes producen un compuesto teniendo un grupo de metilo u otro grupo de alquilo inferior, debe entenderse que compuestos conteniendo otros grupos de alquilo inferior de naturaleza recta o ramificada y conteniendo hasta ocho átomos de carbono inclusive, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, y octilo, se preparan de la misma manera por sustitucion en el procedimiento del apropiado material de partida diferente, de alquilo inferior. Análogamente, donde está presente clo-



341733

- 21.-

1

ro u otro átomo de halógeno, aunque se prefiere cloro, se preparan otros compuestos de halógeno incluyendo compuestos de yodo, bromo, cloro y fluor a partir del material de partida halógenado apropiado. Puede estar presente fenilo sustituido en lugar de fenilo. Similarmente se hacen fácilmente otros cambios moleculares.

5

Preparación XI: 5-(2-cianoetil)-3-metil-2-oxazolidinona AHR-1214

10

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 sódico en 50 ml de dimetilsulfóxido se calentaron sobre un baño de vapor durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para separar las sales inorgánicas insolubles y la mayoría del sulfóxido de dimetilo se destiló a presión reducida. El residuo se disolvió en aproximadamente 60 ml de agua y la solución se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se secó con sulfato sódico y el disolvente se separó en un evaporador rotativo. El peso del aceite residual fué de 7,6 gramos (99% de rendimiento). Este aceite fué destilado al vacío y se recogieron 4,2 gramos de aceite ligeramente amarillo, punto de ebullición 165 - 175°C a 0,2 - 0,4 mm. El aceite cristalizó al reposar durante varios días expuesto al aire y se recristalizó desde una mezcla de alcohol de isopropilo y éter de isopropilo. Rendimiento: 2,8 gramos (36,5%); punto de fusión 44 - 45°C.

15

20

25

✓ Análisis: Calculado para $C_7H_{10}N_2O_2$: N, 18,18

✓ Hallado: N, 18,13



341733

1

Preparación XII: 3-bencil-5-(2-cianoetil)-2-oxazolidinona.

3-bencil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona se hace reaccionar con cianuro sódico de la misma manera que se describió para la preparación AHR-1214 (preparación XI) para producir el compuesto arriba identificado.

5

Preparación XIII: 3-bencil-2-oxazolidinona-5-ácido propiónico y ésteres de alquilo del mismo.

Una mezcla de 3-bencil-5-(2-cianoetil)-2-oxazolidinona y un gran exceso de ácido sulfúrico al 70% se agita y se calienta a 80 - 90°C durante 24 horas y se vierte dentro de hielo y agua. El precipitado se separa y cristaliza desde un disolvente apropiado y se halló que era el compuesto deseado.

10

Preparación XIV: Cloruro de 3-bencil-2-oxazolidinona-5-propionilo.

15

Una suspensión de ácido 3-bencil-2-oxazolidinona-5-propiónico en benceno se trata a gotas con aproximadamente dos equivalentes molares de cloruro de tionilo con agitación. La solución resultante se calienta durante una hora a reflujo y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cristalización desde un disolvente no polar o se elabora de otro modo para producir el compuesto deseado.

20

Preparación XV: 3-bencil-5-(3-hidroxipropil)-2-oxazolidinona.

25

A una suspensión de brohidruro de sodio en dioxano seco se añade rápidamente, con agitación, una solución de cloruro o bromuro de 3-bencil-2-oxazolidinona-5-propionilo



341733

1

en dioxano seco. La mezcla resultante se agita a reflujo durante cuatro horas, se enfría a temperatura ambiente y se añade cuidadosamente agua. La mezcla se reparte después entre agua y cloroformo. La solución de cloroformo se seca

5

con sulfato sódico anhidro y se concentra al vacío. El residuo puede ser purificado cristalizando desde un disolvente apropiado para producir el compuesto arriba identificado.

Preparación XVI: 3-bencil-5-(3-cloropropil)-2-oxazolidinona.

10

Una solución de dos partes de cloruro de tionilo en cloroformo se añade a gotas a una solución de una parte de 3-bencil-5-(3-hidroxi-propil)-2-oxazolidinona y dos partes de piridina en cloroformo, con agitación y refrigeración en baño de hielo. Cuando la adición está completa, la mezcla de calienta a reflujo durante cinco horas y después se agrega ácido clorhídrico diluido hasta que la mezcla sea ácida. Se separa la capa de cloroformo, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra al vacío. El residuo es cristalizado en isopropiléter y se usa directamente en la reacción de sustitución de halógeno.

15

20

Preparación XVII: 3-bencil-5-[2-(4-hidroxifenilpiperidino)-etil]-2-oxazolidinona.

25

Una mezcla de 35 g. (0,145 mol) de 3-bencil-5-cloroetil)-2-oxazolidinona, 25 g (0,141 mol) de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina y 20 g (0,145 mol) de carbonato potásico en 300 ml de n-butanol se hizo refluir bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar, las sales se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a pre-



341733

- 24.-

1

sión reducida para obtener un aceite. La trituration con éter seco dió 38,6 g (72,5%) de producto crudo. La recristalización desde benceno-isooctano dió 36 g de producto puro fundiéndose a 108 - 110°C.

5 Análisis: Calculado para $C_{23}H_{28}N_2O_3$: C; 72,60; H, 7,42; N, 7,36

Hallado: C, 72,51; H, 7,34; N, 7,26

Preparación XVIII: 5-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperi-
-dino)-etil]-2-oxazolidinona

Una suspensión de 26 g (0,0685 mol) de 3-bencil-5-
10 [2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)etil]-2-oxazolidinona en 30 ml de tetrahidrofurano seco (THF) se añadió lentamente a una solución agitada de 3,3 g (0,0143 mol) de sodio en 200 ml de amoníaco líquido. Se formó un pesado precipitado durante la adición. Antes de haberse completado la adición des-
15 pareció el característico color azul, cuando se añadió a la mezcla una cantidad adicional de 1,5 g de sodio. Después de estar completada la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales, después de lo cual se dejó evaporar el amoníaco lentamente. El sólido resultante se trató con 300
20 ml de THF después lentamente con 50 ml de isopropanol seguido de 300 ml de agua salada. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo varias veces con THF adicional. Los extractos orgánicos combinados fueron evaporados a un sólido que fué recibido en THF, secado sobre sulfato de mag-
25 nesio y concentrado. La adición de éter seco causó que se precipitase el producto. Rendimiento 13,5 g (68%); punto de fusión 180 - 183°C. Recristalización desde alcohol absoluto



341733

- 25.-

1

de benceno no hizo variar el punto de fusión.

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

Hallado: C, 66,29; H, 7,73; N, 9,54

5

Ejemplo 1: 5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-metil]-2-oxazolidinona.

(AHR-1531).

10

Una mezcla de 20 g (0,133 mol) de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona, 21,2 g (0,133 mol) de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 27 g de bicarbonato sódico en 150 ml de 2-butanol se hizo refluir agitando bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. La suspensión se filtró en caliente para separar las sales, y al enfriar se precipitaron lentamente 19 g de producto crudo. La recristalización desde metanol, filtración y evaporación del filtrado dieron un sólido, que fué repetidamente recristalizado desde benceno-isooctano. El producto puro (5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona), 5,7 g (16%) se fundió a 143 - 145°C. (141 - 143°C de otra serie) y dieron espectros IR y NMR consistentes con la estructura propuesta.

15

20

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_2$: C, 70,56; H, 7,40; N, 10,29

Hallado: C, 70,65; H, 7,36; N, 10,24

Ejemplo 2: 3-metil-5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona. (AHR-1680).

25

Una mezcla agitada de 8,35 g (0,05 mol) de 3-metil-5-(cloroetil)-2-oxazolidinona, 10 g (0,05 mol) de hidrocloreuro de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 20 g de bicarbonato sódico en 75 ml de 2-butanol se hizo refluir bajo ni-



341733

1 trógeno durante 24 horas. La mezcla se enfrió y el precipi-
tado se preparó por filtración. El precipitado sólido se
añadió a agua y el producto insoluble (8,9 g) se filtró se-
parándose y de lavó con agua. El filtrado original se eva-
5 poró para obtener un aceite, que fué disuelto en benceno y
secado sobre sulfato de magnesio. La solución caliente de
benceno se trató con isooctano y después de enfriar produjo
2,9 g de producto adicional. Rendimiento total 11,8 g (82%);
punto de fusión 101 - 103°C. El producto combinado se re-
10 cristalizó desde alcohol-agua y dió 10,7 g de producto que
se fundió a 102 - 104°C.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{22}N_2O_2$; C, 71,30; H, 7,74; N, 9,98

Hallado: C, 71,29; H, 7,72; N, 9,71

15 Ejemplo 3: 3,4-dimetil-5-[2-(-4-fenil-3,4-dehidropiperidi-
-nil)-etil]-2-oxazolidinona. (AHR-1733 y 1734).

20 Una mezcla agitada de 9,75 g (0,05 mol) de hidro-
cloruro de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 8,85 g (0,05
mol) de 3,4-dimetil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 20 g
de bicarbonato sódico en 75 ml de 2-butanol se dejó refluir
25 durante 24 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se eva-
poró a presión reducida para dar un sólido. La recristali-
zación desde isopropil éter dió una primera cosecha de 2,5 g
de producto enriquecido en un isómero (punto de fusión 108 -
11°C). El producto enriquecido fué triturado con éter calien-
te para ayudar a separar mayor cantidad del isómero más so-
luble, después se recristalizó de nuevo desde isopropil éter,
punto de fusión 112 - 114°C; 1 g. de un espectro NMR indicó



341733

1

que el producto era aproximadamente 90% de un isómero. Este isómero (isómero A) recibió la etiqueta de AHR-1734.

5

El filtrado de la primera cosecha se concentró y produjo 9,0 g de una mezcla de casi 50:50 de isómeros cis-trans, punto de fusión 93 - 103°C. La mezcla de isómero A e isómero B) recibió la etiqueta de AHR-1733. El rendimiento total del producto de 11,5 g (77%).

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_2$: C, 71,97; H, 8,05; N, 9,32

Hallado: C, 71,71; H, 8,22; N, 9,38

10 Ejemplo 4: 5-[2-(3-fenil-3,4-dehidropirrolidinil)-etil]-2-oxazololidinona. (AHR-1707) y el análogo 2,3-dehidro.

15

Una mezcla agitada de 7,35 g (0,05 mol) de 5-(2-cloroetil)-2-oxazololidinona, 8 g (0,05 mol) de 3-fenil-3-pirrolidinol y 14 g de bicarbonato sódico en 50 ml de 2-butanol se dejó refluir durante 18 horas. La mezcla se enfrió, filtró y el filtrado evaporó a presión reducida para dar un aceite (14 g). El aceite crudo se disolvió en 30 ml de HCl. 6N y se calentó sobre un baño de vapor durante 30 minutos.

20

(La deshidratización fué seguida de cromatografía de capa delgada). La solución ácida se enfrió en hielo, se diluyó con 100 ml de hielo-agua, y se trató lentamente con NaOH al 25% frío hasta que se hizo básica. La goma resultante se extrajo en cloroformo que se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida para dar un aceite

25

(13 g). El aceite se disolvió en una pequeña cantidad de benceno y se cromatografió sobre 300 g de Florisil de 60 - 100 mallas (Absorbente de aluminosilicato hidratado). La co



341733

1

lumna fué eluída con benceno conteniendo cantidades crecien-
 tes de acetona, hasta acetona pura. Las fracciones conte-
 niendo el deseado producto 3,4-dehidro se combinaron y con-
 centraron en un aceite que todavía era ligeramente impuro
 (7 g). El aceite cristalizó desde etil acetato y se crista-
 lizó varias veces; rendimiento 2,5 g (20%, basado sobre 4-
 fenil-4-pirrolidinol de partida); punto de fusión 105 -
 107°C. La muestra analítica se fundió a 106 - 108°C.

5

UV- λ_{max} 251 m μ (ϵ_{max} 12,654).

10 Análisis: Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₂: C, 69,74; H, 7,52; N, 10,84

Hallado: C, 69,59; H, 7,13; N, 10,89

Una ulterior fracción contenía la deseada 5- [-2-
 (3-fenil-2,3-dehidropirrolidinil)-etil]-oxazolidinona.

15

Los compuestos adicionales (preparados a la manera
 de la preparación XVII) desde los apropiados materiales de
 partida seleccionados, incluyen:

3-metil-5-{2- [4-hidroxi-4-(metiltiofenil)-piperi-
 dinil]-etil} -2-oxazolidinona.

20

3-metil-5-{2- [4-hidroxi-4-(3-dietilaminofenil)-
 piperidinil]-etil} -2-oxazolidinona.

3-metil-5-{2- [4-hidroxi-4-(3-nitrofenil)-piperi-
 dinil]-etil} -2-oxazolidinona.

3-metil-5-{2- [4-hidroxi-4-(2-metiltiofenil)-pi-
 peridinil]-etil} -2-oxazolidinona.

25

3-etil-5-{2- [4-hidroxi-4-(3-dietilaminofenil)-
 piperidinil]-etil} -2-oxazolidinona.

De todos estos compuestos se producen por deshi-



341733

1

dratación, de acuerdo con el ejemplo 4, los correspondientes compuestos sustituidos de fenil-3,4-dehidropiperidinlo.

Ejemplo 5: 5-{2- [4-(4-fluorofenil)3,4-dehidropiperidinil]-etil}-2-oxazolidinona. (AHR-1703).

5

Una mezcla agitada de 4,87 g (0,032 mol) de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona, 6,9 g (0,032 mol) de hidroclo-
ruro de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 15 g
bicarbonato sódico en 70 ml de 2-butanol se dejó refluir du-
rante 24 horas. Las sales de sodio se separaron filtrando
desde la solución caliente y después de enfriar, el filtrado
produjo 1,5 g de producto. El filtrado se evaporó a seque-
dad y el residuo se disolvió en cloroformo y extrajo varias
veces con agua. La capa de cloroformo se secó sobre sulfa-
to de magnesio y evaporó para formar un sólido que, despues
de recristalización desde benceno se fundió a 138 - 140°C;
rendimiento 4. g. El rendimiento total fué 5,5 g (59%).
La muestra analítica se fundió a 140 - 142°C.

10

15

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{19}FN_2O_2$: C, 66,19; H, 6,60; N, 9,65
Hallado: C, 65,97; H, 6,42; N, 9,62

20

Ejemplo 6: 3-metil-5-{2- [4-(4-fluorofenil)-3,4-dehidropi-
peridinil]-etil}-2-oxazolidinona. (AHR) 1704).

25

Una mezcla agitada de 6,1 g (0,037 mol) de 3-metil-
5-(2-cloroetil)2-oxazolidinona, 8 g de (0,037 mol) de hidro-
cloruro de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina y
18 g de bicarbonato sódico en 75 ml de 2-butanol se dejó re-
fluir bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La
mezcla se filtró estando todavía caliente y el filtrado se



341733

- 30.-

1

concentró en aceite. El aceite fué disuelto en benceno y la solución se secó sobre sulfato de magnesio. La solución de benceno se calentó y trató con isooctano. Después de enfriarse se recogieron 8,8 g de producto casi puro. El producto se pasó por carbón vegetal y recristalizó desde benceno-isooctano, rendimiento 7,2 g (63%); punto de fusión 98 - 100°C. Una segunda cosecha (0,6 g) se fundió a 94 - 96°C.

5

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{21}FN_2O_2$: C, 67,08; H, 6,96; N, 9,20

Hallado:

C, 66,97; H, 6,88; N, 9,14

10

Ejemplo 7: Hidrocloruro de 3,4-dimetil-5-{2-[4-fluorofenil)-3,4-dehidro-piperidinil]-etil}2-oxazolidinona (AHR-1705 y 1706).

15

Una mezcla agitada de 8,35 g (0,047 mol) de 3,4-dimetil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona, 10 g de hidrocloruro de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, y 20 g de bicarbonato sódico en 75 ml de 2-butanol se dejó refluir durante 24 horas. La mezcla se enfrió, filtró y el filtrado se evaporó a un aceite, que se solidificó. El sólido se hirvió con éter, y el producto sin disolver se separó filtrándose (4,8 g). El espectro NMR indicó que el sólido era en su mayor parte un isómero. Los intentos para purificar el isómero simple, como sal de hidrocloruro, fallaron debido a la formación de un precipitado gelatinoso en los distintos disolventes usados. El isómero puro (isómero A) se obtuvo, sin embargo, después de varias recristalizaciones del producto desde isopropil éter; rendimiento 1,5 g (9%); punto de fusión 99 - 101°C. La muestra analítica se fundió a 101 -

20

25



341733

1

103°C. El isómero simple (isómero A) se etiquetó AHR-1706.

El filtrado original de éter se trató con HCl etérico y produjo una sal cristalina, que se fundió a 192 - 196°C después de recristalización de etil-acetato-metanol, rendimiento 7,2 g (43%). Este producto fué una mezcla de isómero A e isómero B. El espectro NMR indicó que la composición de isómero de la sal era aproximadamente de 60% de un isómero y 40% del otro. La mezcla isomérica recibió la etiqueta AHR-1705.

5

10 Análisis: Calculado para $C_{18}H_{24}ClFN_2O_2$: C, 80,92; H, 6,82; N, 7,90 (sal)
C, 60,79; H, 6,79; N, 7,88

Análisis. Calculado para $C_{18}H_{23}FN_2O_2$: C, 67,90; H, 7,28; N, 8,80 (base libre)
Hallado: C, 67,89; H, 7,33; N, 8,74

15

Ejemplo 8: 5-[2-(4-p-tolil-6-metil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 1, este compuesto se prepara por la reacción de 5-(2-bromoetil)-2-oxazolidinona y 4-(p-tolil)-6-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro.

20

Ejemplo 9: 5-[2-(4-p-trifluorometilfenil-3,4-dehidropiperidinil)-propil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 1, este compuesto se prepara por la reacción de 5-(2-cloropropil)-2-oxazolidinona y 4-(p-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro.

25

Ejemplo 10: 5-[2-(4-m-dimetilaminofenil-3,4-dehidropipe-



341733

1 ridinil)-etil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 1, este compuesto se prepara por la reacción de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 4-(m-dimetilaminofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocioruro.

5 Ejemplo 11: 5-[2-(4-p-metilmercaptofenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona

De la misma manera dada en el ejemplo 1, este compuesto se prepara por la reacción de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 4-(p-metilmercaptofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocioruro.

10 Ejemplo 12: 5-[1-(4-p-metoxifenil-3,4-dehidropiperidinil)-2-propil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 1, este compuesto se prepara por la reacción de 5-(1-cloro-2-propil)-2-oxazolidinona y 4-(p-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocioruro.

15 Ejemplo 13: 5-[2-(4-p-nitrofenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 1, este compuesto se prepara por la reacción de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 4-(p-nitrofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocioruro.

20 Ejemplo 14: 3-ciclohexil-5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-ciclohexil-5-(2-cloro-

1

5

10

15

20

25



967

- 33.-

341733

1

roetil)-2-oxazolidinona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro.

Ejemplo 15: 3-bencil-5-[2-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

6

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-ciclohexil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro.

Ejemplo 16: 3-(p-tolilmetil)-5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

10

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-(p-tolilmetil)-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro.

15

Ejemplo 17: 3-metoxibencil)-5-[2-(4-fenil-3,4-piperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-(p-metoxibencil)-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro.

20

Ejemplo 18: 3-(p-trifluorometilbencil)-5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-(p-trifluorometilbencil)-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro.

25

Ejemplo 19: 4-metil-5-[2-(2-metil-3-fenil-2,3 y 3,4-dehidropirrolidinil)-propil]-2-oxazolidinona.



341733

1

De la misma manera dada en el ejemplo 4, este compuesto se prepara por reacción de 4-metil-5-(2-cloropropil)-2-oxazolidinona y 2-metil-3-fenil-3-pirrolidinol y deshidratación del resultante compuesto de anillo hidroxil al correspondiente compuesto 3,4-dehidro. Una pequeña cantidad del compuesto 2,3-dehidro, también se obtiene. Ambos compuestos existen en la forma de isómeros ópticos como mezclas del mismo.

5

10

Ejemplo 20: 5-[2-(3-fenil-5-metil-2,3- y 3,4-dehidro-pirrolidinil)-2-propil]-2-oxazolidinona.

15

De la misma manera dada en el ejemplo 4 este compuesto se prepara por reacción de 5-(1-cloro-2-propil)-2-oxazolidinona y 3-fenil-5-metil-3-pirrolidinol y deshidratación del resultante compuesto de anillo hidroxil al correspondiente compuesto 3,4-dehidro. También se obtiene una pequeña cantidad del compuesto 2,3-dehidro. Ambos compuestos existen en la forma de isómeros ópticos, así como desde mezclas de los mismos.

20

Ejemplo 21: 5-[2-(2,2-dimetil-3-p-tolil-3,4-dehidropirrolidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

25

De la misma manera dada en el ejemplo 4, este compuesto se prepara por reacción de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 2,2-dimetil-3-(p-tolil)-3-pirrolidinol y deshidratación del compuesto resultante de anillo hidroxil al correspondiente compuesto de 3,4-dehidro.

Ejemplo 22: 5-[2-(3-p-trifluorometilfenil-2,2,5,5-tetrametil-3,4-dehidropirrolidinil)-etil]-2-oxazolidinona.



341733

1

De la misma manera dada en el ejemplo 4, este compuesto se prepara por reacción de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 3-(p-trifluorometilfenil)-2,2,5,5-tetrametil-3-pirrolidinol y deshidratación del compuesto resultante de anillo hidroxil al correspondiente compuesto de 3,4-dehidro.

5

Ejemplo 23: 3-bencil-5-[3-(3-p-hidroxifenil-3,4-dehidro-pirrolidinil)-propil]-2-oxazolidinona.

10

De la misma manera dada en el ejemplo 4, este compuesto se prepara por reacción de 3-bencil-5-(3-cloropropil)-2-oxazolidinona (preparación XVI) y 3-(p-hidroxifenil)-3-pirrolidinol y deshidratación del compuesto resultante de anillo hidroxil al correspondiente compuesto de 3,4-dehidro.

Ejemplo 24: 5-[2-(3-fenil-2,3- y 3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

15

De la misma manera dada en el ejemplo 4, estos compuestos se preparan por reacción de 5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 3-fenil-3-piperidinol y deshidratación del compuesto resultante de anillo hidroxil a una mezcla de los dos compuestos dehidro correspondientes.

20

Ejemplo 25: 5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil-etil)-2-oxazolidinona (AHR-1531).

25

De la misma manera dada en el ejemplo 4, este compuesto se prepara por deshidratación de 5-[2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-etil]-2-oxazolidinona (preparación XVIII).

Ejemplo 26: 3-bencil-5-[2-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

De la misma manera dada en el ejemplo 4, este com



341733

1

puesto se prepara por deshidratación de 3-bencil-5- [2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-etil]-2-oxazolidinona (preparación XVII).

5

Ejemplo 27: 3-bencil-5-[3-(4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-propil]-2-oxazolidinona.

3-bencil-5-(3-cloropropil)-2-oxazolidinona (preparación XVI) se hace reaccionar con 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o su hidrocloreuro de la misma manera dada en el Ejemplo 2 para producir el compuesto arriba identificado.

10

Ejemplo 28: 3-metil-5-[2-(3-metil-4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

15

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-metil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 3-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina o la sal de hidrocloreuro de la misma.

Ejemplo 29: 3-metil-5-[2-(5-metil-4-fenil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

20

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-metil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 5-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina o la sal del hidrocloreuro de la misma.

Ejemplo 30: 3-metil-5-[2-(5-metil-4-o-tolil-3,4-dehidropiperidinil)-etil]-2-oxazolidinona.

25

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-metil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 5-metil-4-o-tolil-1,2,5,6-tetrahidropiridina o la sal de hidrocloreuro de la misma.



967

- 37.-

341733

1

Ejemplo 31: 3-metil-5-[2-(3-metil-4-o-tolil-3,4-dehidropiperidinil)-metil]-2-oxazolidinona.

5

De la misma manera dada en el ejemplo 2, este compuesto se prepara por la reacción de 3-metil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona y 3-metil-4-o-tolil-1,2,5,6-tetrahidropiridina o la sal de hidrocioruro de la misma.

10

Todavía otros compuestos preparables de la misma manera desde los apropiados materiales de partida, incluyen:

3-metil-5-[2-(3-metil-4-fenil-3,4-dehidropirrolidinil)-etil]-2-oxazolidinona y 3-metil-5-[2-(3-metil-4-o-tolil-3,4-dehidropirrolidinil)-metil]-2-oxazolidinona.

15

Donde cualesquiera de los ejemplos precedentes produce un compuesto teniendo un grupo metilo u otro grupo de alquilo inferior, debe entenderse que los compuestos conteniendo grupos de alquilo inferior de naturaleza recta o ramificada y conteniendo hasta ocho átomos de carbono inclusive, tales como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, y octilo, se preparan de la misma manera por sustitución, en el procedimiento, del apropiado material diferente de partida de alquilo inferior. Análogamente, donde esté presente un átomo de cloro o de otro halógeno, aunque se prefiera el cloro, otros compuestos de halógeno incluyendo compuestos de yodo, bromo, cloro y fluor, se preparan partiendo del apropiado material halogenado de partida. Similarmente donde esté presente un grupo de metoxi u otro grupo alcoxi

25



967

341733

1 inferior, los compuestos teniendo otros grupos de alcoxi inferior, conteniendo varios grupos de alquilo inferior teniendo hasta ocho átomos de carbono inclusive, se preparan de la misma manera desde el apropiado material de partida
5 diferente de alcoxi inferior. Además, cuando está presente en un compuesto un grupo dialquilamino inferior, tal como el grupo dimetilamino, se preparan otros compuestos dialquilamino inferior de la misma manera, partiendo solamente del compuesto seleccionado diferente de dialquilamino inferior.
10 De la misma manera se producen productos orto y meta en lugar de los productos para utilizando el material de partida sustituido seleccionado orto o meta. Similarmente se hacen fácilmente otros cambios moleculares dentro del alcance del invento.

15 Los compuestos del invento teniendo la precedente fórmula I, se caracterizan generalmente por importante actividad farmacológica, indicativa de su uso para contrarrestar ciertas anomalías fisiológicas en el cuerpo animal. Los compuestos de la fórmula I son tranquilizantes principales.
20

La actividad de los agentes farmacológicamente activos del presente invento se evidencia por ensayos en animales inferiores, lo que es indicativo de utilidad basada en su valiosa actividad en seres humanos, así como en animales
25 inferiores. Sin embargo, se comprenderá claramente que la distribución y puesta en el mercado de cualquier compuesto o composición, que entre dentro del alcance del presente in-



341733

1

vento, para el uso en seres humanos, naturalmente tendrá que determinarse después de aprobación previa de organismos gubernamentales, tales como la administración Federal de EE.UU. para alimentos y drogas, que son responsables y están autorizados en tales cuestiones.

5

10

Los compuestos del invento tienen un átomo de nitrógeno básico (amino) en la molécula, y usualmente se emplean del modo más conveniente en la forma de sales de adición de ácido no tóxicas. Tales sales también tienen solubilidad mejorada en agua. Aunque se prefieren las sales no tóxicas, cualquier sal puede prepararse para el uso como intermediario químico como en la preparación de otra sal de adición de ácido, pero no tóxico. Los compuestos básicos libres pueden convenientemente convertirse en sus sales de adición de ácido por reacción de la base libre con el ácido seleccionado. Los ácidos, que pueden usarse para preparar las preferidas sales de adición de ácido no tóxicas, son aquellos que producen, cuando se combinan con las bases libres, sales cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo animal en dosis terapéuticas de las sales, de modo que las beneficiosas propiedades fisiológicas en las bases libres no se vicien por efectos secundarios, adscribibles a los aniones.

15

20

25

Son sales de adición de ácido apropiadas aquellas derivadas de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como



1957

341733

- 40.-

1 ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maléico y ácido tártrico. La sal de adición de ácido preferida es generalmente el hidrocloruro, maleato o fumarato.

5 Las sales de adición de ácido se preparan, bien sea disolviendo la base libre en una solución acuosa conteniendo el ácido apropiado y aislando la sal evaporando la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido seleccionado en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal
10 ordinariamente se separa directamente o puede recuperarse convencionalmente por concentración de la solución o semejante. Conversamente, la base libre puede obtenerse convencionalmente neutralizando la sal de adición de ácido con una base apropiada, tal como amoníaco, hidróxido de amonio,
15 carbonato sódico o semejante, extrayendo la base liberada con un disolvente adecuado, ilustrativamente acetato de etilo o benceno, secando el extracto y evaporando a sequedad o destilando fraccionalmente, o de otra manera convencional.

20 Cuando hay dos o más átomos básicos de nitrógeno presentes en los compuestos del invento, pueden obtenerse sales de poliadición de ácido empleando las apropiadas proporciones molares incrementadas de éster o ácido respecto a la base libre.

Formulación y administración:

25 Cantidades eficaces de cualesquiera de los compuestos farmacológicamente activos precedentes de la fórmula I pueden administrarse a un cuerpo animal vivo en cuales



341733

1
5
10
15
20

quiera de varias maneras, por ejemplo, oralmente, como en cápsulas o tabletas, parenteralmente en la forma de soluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos intravenosamente, por ejemplo, en forma de soluciones isotónicas estériles. Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes farmacológicamente eficaces, tales como analgésicos, sedantes, antiácidos u otros agentes tranquilizantes, drogas contra el apetito o contra úlceras, o semejantes, así como amortiguadores y los usuales portadores o diluyentes farmacéuticos. Los amino-compuestos básicos libres, mientras son eficaces, se formulan y administran preferentemente en la forma de sus sales de adición de ácido no tóxicas a fines de conveniencia de cristalización, solubilidad aumentada y semejantes. Los compuestos de la fórmula I, especialmente en la forma de sus sales de adición de ácido, representan un grupo preferido de compuestos altamente activos, de los que son extraordinariamente activos los compuestos de 4-fenil-3,4-dehidropiperidinilo y 3-fenil-3,4-dehidropirrolidinilo. Son grupos preferidos en la posición 3, hidrógeno, metilo o etilo.

Aunque son eficaces muy pequeñas cantidades de los materiales activos del presente invento, cuando está comprendida terapia menor, o en casos de administración a sujetos teniendo un peso de cuerpo relativamente bajo, las dosis unitarias son usualmente cinco miligramos o más y preferentemente veinticinco, cincuenta o cien miligramos o incluso más, dependiendo naturalmente de la emergencia de la situación y



1967

341733

- 42.-

1 resultado particular deseado. De 5 a 50 miligramos parece
ser la cantidad óptima por dosis unitaria, mientras que al-
cances más amplios parecen estar constituidos por cien mi-
ligramos por dosis unitaria. Los agentes activos del inven-
5 to pueden combinarse con otros agentes farmacológicamente
activos, o con amortiguadores, anti-ácidos o semejantes,
para administración y la proporción del agente activo en las
composiciones puede variarse ampliamente. Solamente es ne-
cesario que el ingrediente activo constituya una cantidad
10 eficaz, es decir que se obtenga una dosificación adecuada
eficaz, consistente con la forma de dosificación empleada.
Obviamente varias formas de dosificación unitaria pueden ad-
ministrarse aproximadamente al mismo tiempo. Las exactas
dosificaciones individuales, así como dosificaciones diarias
15 en un caso particular, naturalmente se determinarán de acuer-
do con los principios médicos establecidos bajo la dirección
de un médico o de un veterinario. Los resultados, después
de la administración de estos nuevos materiales, hasta ahora
han demostrado ser extremadamente satisfactorios.

20 Las formulaciones del ejemplo siguiente son repre-
sentativas para todos los compuestos activos farmacológica-
mente según el invento, pero se han proyectado especialmen-
te para incorporar como ingrediente activo, un compuesto de
la fórmula I, en que la cadena lateral 5 es una cadena late-
25 ral de 3- ó 4-fenilhidropiperidiniletíl ó 3-fenilhidro-
pirrolidiniletíl y el grupo 3-R es preferentemente hidróge-
no, metilo o etilo, especialmente como el maleato, fumarato,



1967

341733

- 43.-

1

hidrocloruro, hidrobromuro o semejante sal farmacéuticamente aceptable, y particularmente los compuestos de los ejemplos 1 y 4, designados por AHR-1531 y 1707 y sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos.

5

Formulaciones de ejemplo

1) Cápsulas

Se preparan cápsulas de 5 mg, 25 mg y 50 mg de ingrediente activo por cápsula. Con las cantidades más elevadas de ingrediente activo, puede aplicarse reducción en la cantidad de lactosa.

10

| <u>Mezcla típica para encapsulación</u> | <u>Por cápsula,mg.</u> |
|---|------------------------|
| Ingrediente activo, como sal | 5,0 |
| Lactosa | 296,7 |
| Almidón | 129,0 |
| Estearato de magnesio | <u>4,3</u> |
| Total | 435,0 mg. |

15

Formulaciones adicionales de cápsula contienen una más alta dosificación de ingredientes activo y son como sigue:

20

| <u>Ingredientes</u> | <u>100 mg por cápsula</u> | <u>250 mg. por cápsula</u> | <u>500 mg. por cápsula</u> |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ingrediente activo como sal | 100,0 | 250,0 | 500,0 |
| Lactosa | 231,5 | 126,5 | 31,1 |
| Almidón | 99,2 | 54,2 | 13,4 |
| Estearato de Magnesio | <u>4,3</u> | <u>4,3</u> | <u>5,5</u> |
| Total | 435,0 mg. | 435,0 mg. | 550,0 mg. |

25



341733

1

En cada caso debe mezclarse uniformemente el ingrediente activo seleccionado con lactosa, almidón y estearato de magnesio y debe encapsularse la mezcla.

2) Tabletas

5

Una formulación típica para una tableta conteniendo 5,0 mg. de ingrediente activo por tableta es como sigue: La formulación puede usarse para otras fuerzas de ingrediente activo por ajuste de peso de fosfato dicálcico,

10

| | <u>Por Tableta mg.</u> |
|----------------------------|------------------------|
| 1. Ingrediente activo | 5,0 |
| 2. Almidón de maiz | 13,6 |
| 3. Almidón de maiz (pasta) | 3,4 |
| 4. Lactosa | 79,2 |
| 5. Fosfato dicálcico | 68,0 |
| 6. Estearato cálcico | <u>0,9</u> |
| Total | 170,1 mg. |

15

20

Mézclese uniformemente 1,2,4 y 5. Prepárese 3 como una pasta al 10% en agua. Granúlese la mezcla con pasta de almidón y pásese la masa húmeda a través de un tamiz de malla 8. La granulación húmeda se seca y calibra a través de un tamiz de malla 12. Los granos secos se mezclan con el estearato de calcio y se comprimen.

25

Formulaciones adicionales de tabletas contienen una dosificación más alta de ingrediente activo y son como sigue:



13

341733

1

A. Tableta de 50 mg.

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por tableta, mg.</u> |
|------------------------------|-------------------------|
| Ingrediente activo, como sal | 50,0 |
| Lactosa | 90,0 |
| Almidón de sorgo | 20,0 |
| Almidón de maíz | 38,0 |
| Estearato cálcico | <u>2,0</u> |
| Total | 200,0 mg. |

5

10

Mézclese uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, el almidón de sorgo y el almidón de maíz. Esta mezcla se granula usando agua como medio granulador. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz de malla 8 y se secan a 140 hasta 160 grados Farhennheit durante la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz de malla 10 y se mezclan con la cantidad apropiada de estearato cálcico y esta mezcla se convierte después en tabletas en una prensa adecuada para tabletas.

15

B. Tableta de 100 mg.

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por tableta, mg.</u> |
|------------------------------|-------------------------|
| Ingrediente activo, como sal | 100,0 |
| Lactosa | 190,0 |
| Fosfato dicálcico | 172,2 |
| Almidón | 54,0 |
| Almidón de sorgo | 21,6 |
| Estearato cálcico | <u>2,2</u> |
| Total | 540,0 mg. |

20

25



341733

1

Mézclese uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, el fosfato dicálcico, el almidón y el almidón de sorgo. Esta mezcla se granula con agua y la masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 8. Los gránulos húmedos se secan a 140 - 160 grados Fahrenheit durante la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 10. Estos gránulos secos se mezclan después con el peso apropiado de estearato cálcico y los granos lubricados se convierten después en tabletas en una adecuada prensa para tabletas.

5

10

C. Tableta de 250 mg.

15

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por tableta, mg.</u> |
|--|-------------------------|
| Ingrediente activo, como sal | 250,0 |
| Almidón de maíz | 56,0 |
| Carbowax 6000 (glicol de polietileno de M.W. aproximadamente 6000) | 25,0 |
| Lactosa | 35,0 |
| Estearato de magnesio | <u>4,0</u> |
| Total | 370,0 mg. |

20

25

Mézclese uniformemente el ingrediente activo, Carbowax 6000, lactosa y la mitad de peso del estearato de magnesio requerido. Esta mezcla se concrecionó después sobre una adecuada prensa de tabletas. Estas concreciones se granulan a través de un tamiz de malla 10 sobre un granulador oscilante. Estos gránulos se mezclan después con el resto del estearato de magnesio y los granos lubricados se convierten después en tabletas sobre una adecuada prensa para tabletas.



341733

1

D. Tableta de 500 mg.

5

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por tableta, mg.</u> |
|------------------------------|-------------------------|
| Ingrediente activo, como sal | 500,0 |
| Almidón de maíz (húmedo) | 86,4 |
| Almidón de sorgo | 32,4 |
| Estearato cálcico | 3,2 |
| Almidón de maíz (seco) | <u>26,0</u> |
| Total | 648,0 mg. |

10

Mézclese uniformemente el ingrediente activo, el almidón de maíz y el almidón de sorgo. Esta mezcla se granula en húmedo usando agua, y la mezcla húmeda se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 8. Estos granos húmedos se secan durante la noche a 140 - 160º Fahrenheit. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 10. Los gránulos secos y cantidades pesadas de almidón de maíz y estearato cálcico se mezclan uniformemente y estos granos lubricados se comprimen sobre una adecuada prensa para tabletas.

15

20

3) Solución estéril al 2% inyectable.

| | <u>Por cc.</u> |
|---|-------------------|
| Ingrediente activo | 20 mg. |
| Preservativo, por ejemplo, clorobutanol | 0,5% peso/volumen |
| Agua para inyección | q.s. |

25

Prepárese la solución, aclárese por filtración, llénese en frascos, ciérrase y colóquese en autoclave.



1 **341733**

4) Los compuestos farmacológicamente activos, procurados por el presente invento, también pueden administrarse con éxito incorporando una cantidad eficaz de los mismos en una suspensión inyectable para inyección en un cuerpo animal, en polvos orales, suspensiones o jarabes orales y en otras formas aceptables de dosificación.

5 Preparación: Hidrocloruro de 3-metil-5-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)-4-hidroxi-piperidinil]-etil}-2-oxazolidinona.

10 Una mezcla de 19,5 g (0,089 mol) de 3-metil-5-(2-cloroetil)-2-oxazolidinona, 25,0 g (0,089 mol) de hidrocloreto de 4-(3-trifluorometilfenil)-4-piperidinol y 50 g de carbonato potásico en 200 ml de 1-butanol se dejó refluir bajo una atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. La mezcla caliente se filtró y el filtrado se evaporó hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en benceno y se lavó varias veces con agua. La solución de benceno se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó hasta obtener un aceite. El producto aceitoso se disolvió en éter y trató con HCl etéreo. Después de recristalización, la sal de hidrocloruro (27,1 g; 75%) se fundió a 221 - 223°C.

15 Ejemplo 32: Hidrocloruro de 3-metil-5-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)-3,4-dehidro-piperidinil]-etil}-2-oxazolidinona (AHR 1862).

20 Una solución de 11,2 g (0,0275 mol) de hidrocloruro de 3-metil-5-{2-[4-(3-trifluorometilfenil)-4-hidroxipiperidinil]-etil}-2-oxazolidinona en 100 ml de H₂SO₄ concentrado, se agitó durante 30 minutos y después se vertió



341733

1 sobre hielo. La solución se neutralizó cuidadosamente con NaOH 6N en frío y el producto se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó a un aceite (8,2 g). El aceite impuro se disolvió
5 en benceno cromatografió sobre 250 g de Florisil, de malla 60 - 100 usando benceno conteniendo cantidades crecientes de acetona para elución. El producto aceitoso (4,2 g) obtenido de la columna se disolvió en isopropanol y se trató con HCl etéreo. El hidrocioruro resultante, 2,9 g (28%), se fundió a 206 - 209°C. Una muestra analítica se fundió a 207 -
10 209°C después de una recristalización desde isopropanol.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{22}ClF_3N_2O_2$: C, 55,31; H, 5,67; N, 7,17

Hallado C, 55,14; H, 5,79; N, 7,25

15 Preparación: 3-metil-5-{2-[4-(4-metoxifenil)-4-hidroxipi-
- piperidinil]-etil} -2-oxazolidinona.

Aspecto: Polvo blanco.

Análisis:

20 Calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_4$: C, 64,64; H, 7,84; N, 8,38

Hallado: C, 64,74; H, 7,86; N, 8,31

Rendimiento: 59% Punto de fusión: 150--152°C.

25 Este compuesto se preparó por la reacción de 3-metil-5-(2-cloroetil)-oxazolidinona con 4-(4-metoxifenil)-4-piperidinol usando el método de reacción general descrito en los ejemplos precedentes.

13 JUN 1954



- 50.-

341733

1 Ejemplo 33: 3-metil-5-{ 2-[4-metoxifenil-3,4-dehidropiperidini-
ridinil] etil-} -2-oxazolidinona. (AHR 1877).

5 Una muestra de 2,0 g (0,006 mol) de 3-metil-5-
 {2-[4-(4-metoxifenil) 4-dihidropiperidini]-etil}-2-oxazo-
 lidinona (AHR 1840) en 50 ml de ácido clorhídrico 6N se ca-
 lentó a 95°C sobre el baño de vapor durante 3 horas. La
 alcalinización con agua de amoníaco, seguida por extracción
 10 en cloroformo, produjo 2,1 g de extracto, que cristalizó y
 presentó, después de cromatografía de capa delgada (20% de
 metanol-benceno, sílice) un producto principal de reacción,
 una pequeña cantidad de material de partida y una pequeña
 cantidad de producto polar de reacción. Cuatro recristali-
 zaciones desde acetato de etilo dieron el compuesto puro
 15 de 3-metil-5-{ 2-[4-metoxifenil-3,4-dehidropiperidini]
 etil} 2-oxazolidinona, 320 mg, punto de fusión 118,5° -
 121°C. después de secar a 85°C. (0,1 mm.).

La cromatografía del material de licor madre sobre
 silicato de magnesio produjo 390 mg. de material adicional.
 20 El rendimiento total fué de 710 mg, 38% de la teoría.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_3$: C, 68,33; H, 7,65; N, 8,85

Hallado: C, 68,32; H, 7,68; N, 8,90

25 Como están presentes átomos de carbono asimétricos
 en muchos de los compuestos del presente invento, existen en
 muchos casos isómeros ópticos. Cuando están presentes dos
 centros asimétricos, son posibles pares diastereo-isómeros.

Estos diastereo-isómeros, junto con formas ópticamente
 activas, están incluidos dentro del alcance del presente in-



341733

1

vento. Los dos pares de diastereo-isómeros pueden separarse y puede conseguirse la resolución de los diastereo-isómeros en su forma ópticamente activa combinando los diastereo-isómeros básicos con un ácido orgánico ópticamente activo y separando por cristalización fraccional las formas d y l.

5

Varias modificaciones y equivalentes resultarán aparentes para los técnicos en la materia y pueden aplicarse a los compuestos, composiciones y métodos del presente invento sin apartarse de la idea o del alcance del mismo, y, por lo tanto, debe entenderse que el invento sólo debe limitarse por el alcance de las adjuntas reivindicaciones.

10

N O T A . -

15

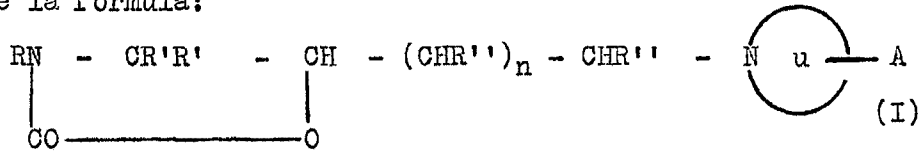
=====

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

20

1.- Procedimiento para producir 5- [(arildehidropiperidinil- y arildehidropirrolidinil)-alquilo inferior]-2-oxazolidinonas, especialmente 5-omega-sustituída-2-oxazolidinona, seleccionada del grupo consistente en)A) compuestos de la fórmula:

25



en que n está seleccionado del grupo consistente en 1 y 2,

13



341733

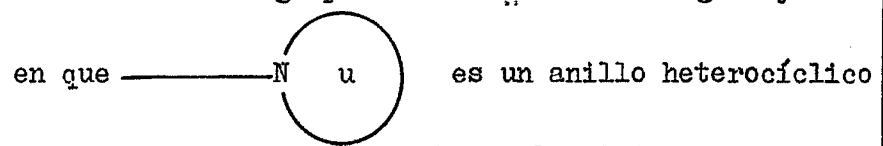
- 52.-

1

en que R está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo y fenilalquilo sustituido, en que los sustituyentes están seleccionados del grupo consistente en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, alquilo-mercapto inferior, dialquilamino inferior, nitro e hidroxilo, en que R' está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y metilo, en que R'' está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y metilo,

5

10



seleccionado de 2,3-dehidropirrolidinilo, 3,4-dehidropirrolidinilo, 2,3-dehidropiperidinilo, y 3,4-dehidropiperidinilo, en que A es fenilo o fenilo sustituido unido a un átomo de carbono del doble enlace del anillo y en la posición

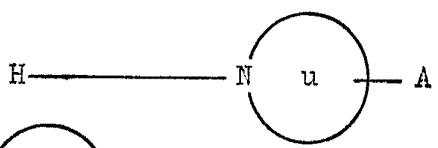
15

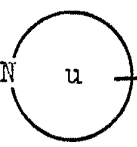
3 ó 4 del anillo heterocíclico, satisfaciéndose las restantes valencias de los átomos de carbono del anillo heterocíclico por hidrógeno y cero a través de cuatro grupos de metilo, en que los sustituyentes de fenilo sustituido están seleccionados del grupo consistente en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, alquilmercapto inferior, dialquilamino inferior, nitro e hidroxilo, y (B) sales de

20

adición de ácido de las mismas, caracterizado porque comprende de la fase de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25



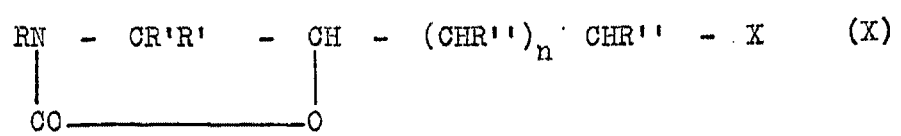
en que  - A tiene el valor anteriormente asignado,



341733

1

con una 5-haloalquil-2-oxazolidinona de la fórmula



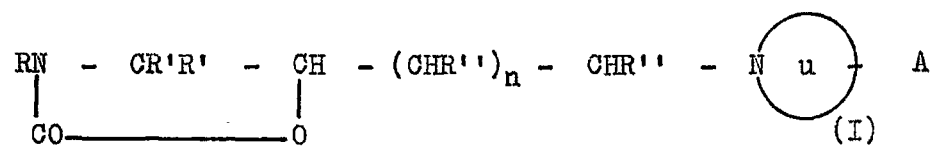
5

en que R, R', R'' y n tienen todos los valores anteriormente asignados y en que X es un átomo de halógeno reemplazable, para causar el desplazamiento de dicho átomo de halógeno y para la formación de un compuesto teniendo la fórmula (I) dada anteriormente.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para producir una 5-omega sustituida - 2-oxazolidinona, seleccionada del grupo consistente en (A) compuestos de la fórmula:

15



20

en que n está seleccionado del grupo consistente en 1 y 2, en que R está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo y feniloalquilo sustituido, en que los sustituyentes están seleccionados del grupo consistente en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, alquilmercapto inferior, dialquilamino inferior, nitro e hidróxi, en que R' está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y metilo, en que R'' está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y metilo, en que - Nu es un anillo heterocíclico seleccionado

25



341733

1

5

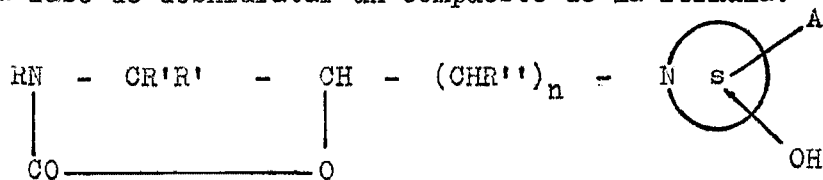
10

15

20

25

de 2,3-dehidro-piperidinilo y 3,4-dehidropiperidinilo, en que A es fenilo o fenilo sustituido unido a un átomo de carbono del doble enlace del anillo y en la posición 3 ó 4 del anillo heterocíclico, satisfaciéndose las restantes valencias de los átomos de carbono del anillo heterocíclico por hidrógeno y cero, a través de cuatro grupos de metilo, en que los sustituyentes de fenilo sustituidos están seleccionados del grupo consistente en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluoro-metilo, alquilmercapto inferior, dialquilamino inferior, nitro e hidróxi, y (B) sales de adición de ácido de la misma, caracterizado porque comprende la fase de deshidratar un compuesto de la fórmula:



en que R, R' y R'' tienen los valores previamente asignados, en que N s es un anillo heterocíclico saturado, seleccionado del grupo consistente en pirrolidinilo y piperidinilo, en que A está seleccionado de fenilo y fenilo sustituido, unido a un átomo de carbono en una posición seleccionada de las posiciones 3 y 4 del anillo heterocíclico, en que OH está unido al mismo átomo de carbono que A, satisfaciéndose las valencias restantes de los átomos de carbono del anillo



341733

1

heterocíclico por hidrógeno y cero a través de cuatro grupos de metilo, teniendo por lo menos uno de los átomos de carbono del anillo adyacente al átomo de carbono, que lleva los grupos A y OH, unido al mismo un átomo de hidrógeno, con un ácido para causar la separación, por disociación, de agua y formación de un compuesto, teniendo la fórmula I, dada aquí anteriormente.

5

10

3.- Procedimiento para producir 5- [(arildehidropiperidinil- y arildehidropirrolidinil)-alquilo inferior] -2-oxazolidinonas.

15

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

Madrid, a 13 JUN. 1967.

CARLOS ROEM
P.P.

20

25