

220000
350000

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DELALANDE S.A.

~~entidad / de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

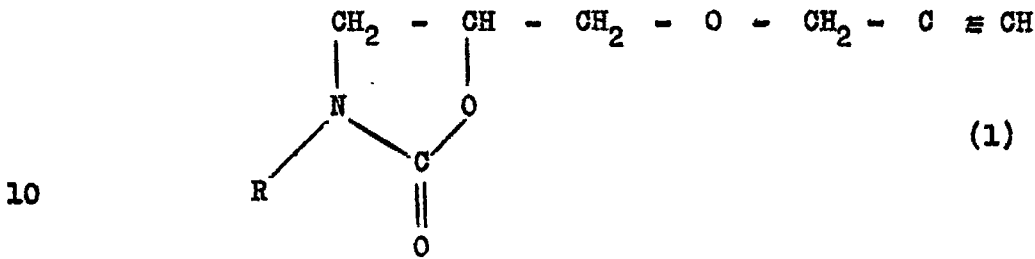
con domicilio en 32 rue Henri Regnault, Courbevoie
(Altos del Sena), Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS
ACETILENICOS DE OXAZOLIDINONAS-2" (Clase Inter-
nacional A61k C07d)

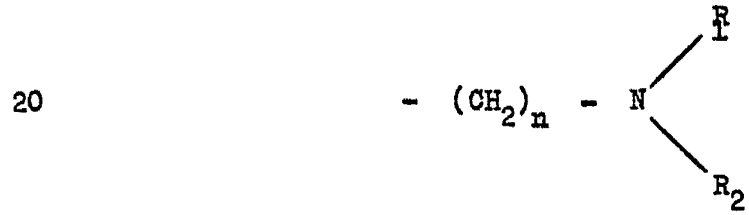


El presente invento concierne a un nuevo procedimiento de preparación de derivados acetilénicos de oxazolidinonas-2.

Los compuestos preparados según el invento responden a la fórmula general:



15 en la cual R significa : un átomo de hidrógeno; un radical alifático saturado o no saturado, lineal o ramificado, y que comprende de 1 a 6 átomos de carbono; una cadena aminoalifática de fórmula general:



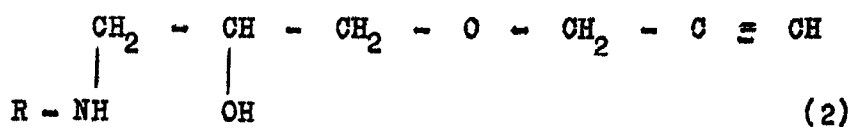
25 en la que n es un número entero que varía de 1 a 4 inclusive, siendo R₁ y R₂ radicales alifáticos, de 1 a 5 átomos de carbono, que pueden formar eventualmente con el átomo de nitrógeno un heterociclo del tipo de morfolina, piperidina o pirrolidina; un radical arilalifático tal como bencilo o benzhidrilo; un núcleo bencénico - -

30



eventualmente sustituido por uno o varios radicales esco-
 gidos entre los siguientes : un átomo de halógeno, un -
 grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, una cadena ali-
 fática de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrogenado
 5 tal como nitro, amino, acetamido, un radical trifluorome-
 tilo, un radical acilo $-CO-R_3$, en el cual R_3 comprende
 de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilado tal co-
 mo $-COOH$, $-CH_2$, $-COOH$ eventualmente esterificado por
 un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo
 10 carbohidrazida $-CO-NH-NH_2$, una función fenólica $-OH$ -
 libre o acetilada $-O-CO-CH_3$; un radical alfa- o beta-
 naftilo.

El procedimiento según el invento consiste en
 cerrar ciclo de un derivado del propargiloxi propano de
 15 fórmula



20 en la cual R tiene los mismos significados que en la --
 fórmula (1).

Para realizar el cierre de ciclo, se hace ac-
 25 tuar fosgeno sobre el compuesto de fórmula (2) trabajan-
 do en el seno de un disolvente orgánico, a una temperatu-
 ra inferior a 50° C y en presencia de un agente alcali-
 no susceptible de combinarse con el ácido clorhídrico --
 formado en el curso de la reacción. Se emplea convenien-
 30 temente un exceso de fosgeno utilizando el tolueno como
 disolvente orgánico y un hidróxido o un carbonato alcali



no para fijar el ácido clorhídrico formado. El deriva--
do buscado es aislado y recogido por los medios usuales
tales como evaporación del disolvente, destilación o --
cristalización.

5 Los derivados de fórmula 1 se presentan con --
la mayor frecuencia en el estado líquido cuando el sus--
tituyente en el átomo de nitrógeno es alifático, pero --
son generalmente sólidos, con punto de fusión bien defi--
nido. Ciertos de ellos pueden dar, según los procedi--
10 mientos clásicos, sales con los ácidos minerales u orgá--
nicos, en particular aquellos en los cuales R es una ca--
dena amino alifática o un radical fenilo que lleva la --
sustitución NH₂.

15 La preparación siguiente está dada a título -
de ejemplo no limitativo para ilustrar el invento.

EJEMPLO

Propargiloxi metil-5 (cloro-4 fenil)-3 oxazolidinona-2.

20 En 500 ml de tolueno anhidro se disuelven 0,20 moles -
(48 g) de propargiloxi-1 (cloro-4 fenilamino)-3 propanol
-2 y se añaden 0,8 moles de carbonato de potasio anhi--
dro. A continuación se introduce lentamente en la mez--
cla una solución toluénica de fosgeno al 20 % (200 ml)
y se enfría ligeramente. Después de 3 horas de contac--
25 to, se filtra. El tolueno del filtrado es eliminado ba--
jo presión reducida ; el residuo oleoso obtenido crista
liza en presencia de éter. Se purifica por recrystaliza
ción en etanol de 96%. Punto de fusión instantáneo :
30 96° C.



Los compuestos enumerados en las tablas siguientes han sido preparados según el ejemplo antes descrito.

5

T A B L A I

| R | Fórmula en pírica | Peso molecular | Punto de ebullición, °C/mm de Hg | Punto de fusión |
|----|--|---|----------------------------------|-----------------|
| 10 | H | C ₇ H ₉ NO ₃ | 155,15 | 50°C |
| | C ₄ H ₉ - (n) | C ₁₁ H ₁₇ NO ₃ | 211,25 | 158-163/0,25 |
| | C ₃ H ₇ - (n) | C ₁₀ H ₁₅ NO ₃ | 197,23 | 150-155/0,25 |
| 15 | 2-(Cl)C ₆ H ₄ - | C ₁₃ H ₁₂ Cl NO ₃ | 265,70 | 200-204/0,2 |
| | 3-(F)C ₆ H ₄ - | C ₁₃ H ₁₂ FNO ₃ | 249,2 | 68°C |
| | 4-(OCH ₃)C ₆ H ₄ - | C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ | 261,27 | 70°C |
| | 3-(Cl)4(CH ₃)C ₆ H ₃ - | C ₁₄ H ₁₄ Cl NO ₃ | 279,7 | 66°C |
| | 3.4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃ | C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ | 300,1 | 93°C |
| 20 | 4-(CF ₃)C ₆ H ₄ - | C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO ₃ | 299,24 | 50°C |
| | 3-(Cl)C ₆ H ₄ - | C ₁₃ H ₁₂ Cl NO ₃ | 265,70 | 79°C |
| | 4-(CH ₃)C ₆ H ₄ - | C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ | 245,27 | 60°C |
| | 3-(CH ₃)C ₆ H ₄ - | C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ | 245,27 | 50°C |
| | 2-(CH ₃)C ₆ H ₄ - | C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ | 245,27 | 65°C |
| 25 | 3-(CF ₃)C ₆ H ₄ - | C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO ₃ | 299,24 | 180-190/0,02 |
| | 2.5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃ | C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ | 291,20 | 72°C |

30



T A B L A II

| 5 | R | Fórmula empírica | Peso molecular | Punto de ebullición, °C/mm de Hg | Punto de fusión |
|----|-------------------------------|-----------------------|----------------|----------------------------------|-----------------|
| | $C_6H_5-CH_2$ | $C_{14}H_{15}NO_3$ | 245,27 | 190/0,005 | |
| | $2-(CH_3)_5-(1C_3H_7)C_6H_3-$ | $C_{17}H_{21}NO_3$ | 287,35 | | 78° C |
| 10 | $(C_6H_5)_2-CH-$ | $C_{20}H_{19}NO_3$ | 321,36 | | 94° C |
| | $4-(OH)C_6H_5$ | $C_{13}H_{13}NO_4$ | 247,24 | | 126° C |
| | $4-(CH_3-CO-NH)C_6H_5$ | $C_{15}H_{16}N_2O_4$ | 288,29 | | 131° C |
| | $2-(CF_3)C_6H_4-$ | $C_{14}H_{12}F_3NO_3$ | 299,24 | 180-200/0,001 | 64° C |
| | $3.4.5.-(OCH_3)_3C_6H_2$ | $C_{16}H_{19}NO_3$ | 321,32 | | 110° C |
| 15 | $4-(NO_2)C_6H_4-$ | $C_{13}H_{12}N_2O_5$ | 276,24 | | 95° C |
| | $4-(COOC_2H_5)C_6H_4-$ | $C_{16}H_{17}NO_5$ | 303,30 | | 106° C |
| | $4-(Br)C_6H_4-$ | $C_{13}H_{12}BrNO_3$ | 310,14 | | 97° C |
| | $3-(Br)C_6H_4-$ | $C_{13}H_{12}BrNO_3$ | 310,14 | | 68° C |
| | β -naftilo | $C_{17}H_{15}NO_3$ | 281,30 | | 121° C |
| 20 | $4-(COOH)C_6H_4$ | $C_{14}H_{13}NO_5$ | 275,25 | | 182° C |
| | $4-(CH_3-CO)C_6H_4$ | $C_{15}H_{15}NO_4$ | 273,28 | | 95° C |
| | $4-(CH_2-COOC_2H_5)C_6H_4$ | $C_{17}H_{19}NO_5$ | 317,13 | | 50° C |

25

30



Las propargiloxi-5 oxazolidinonas-2 estudiadas en animales de laboratorio, han manifestado una actividad relajadora de los músculos, sedante, antidolorosa, antiinflamatoria, antipirética, tranquilizante y anticonvulsiva.

Los efectos farmacológicos han sido estudiados por la vía oral mediante las pruebas siguientes:

1.- Actividad relajadora de los músculos.

El antagonismo ejercido frente a crisis convulsivas mortales provocadas por la estriknina ha sido estudiada con ratones.

2.- Efecto sedante. La disminución de la motilidad de exploración ha sido medida en ratones por el

ensayo de la evasión y por actimetría practicada en jaula con haces luminosos y células fotoeléctricas. Además, ha sido estudiada la potencialización del efecto de una dosis infranarcótica de pentotal.

3.- Efecto analgésico. La inhibición de --

los tirones o estiramientos dolorosos provocados por la administración intraperitoneal de fenil-benzoquinona ha sido medida en ratones según el método de Siegmund y colaboradores (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, 729-31).

4.- Efecto antiflogístico. La disminución -

del edema subplantar provocado por la administración de carragenina ha sido medida en ratas por medio de un ple-tismómetro eléctrico.



5.- Efecto antipirético. Esta acción ha sido estudiada frente a la fiebre experimental provocada - en ratas por inyección intramuscular de levadura de cerveza.

5

6.- Acción tranquilizadora y anticonvulsiva. Se ha investigado el antagonismo frente a crisis convulsivas mortales provocadas por el cardiazol en ratones, y frente al choque eléctrico supramáximo en ratas.

10

7.- Efecto sobre la coordinación motriz. La inhibición del sostenimiento sobre una varilla giratoria y del reflejo de tracción sobre un hilo tendido horizontalmente ha sido investigada en ratones.

15

8.- Efecto tóxico. La toxicidad aguda ha sido estudiada en ratones.

Una parte de los resultados obtenidos con - - ciertas de las propargiloxi-5-oxazolidinonas-2 están enumerados en las Tablas III, IV, V y VI siguientes, en las cuales las dosis están expresadas en mg.


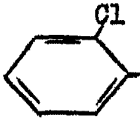

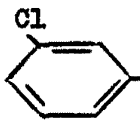
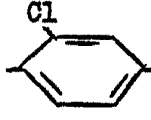
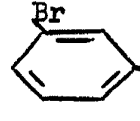
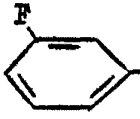
20

25

30




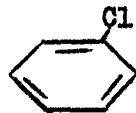

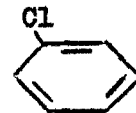
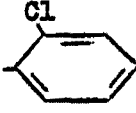
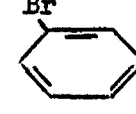
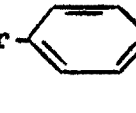
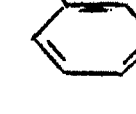
T A B L A IV

| 5 | Código | R | Toxicidad aguda DL50 | Varilla giratoria | | Tracción DE 50 | Actimetría DE 50 | Evaluación DE 50 |
|----|--------|--|----------------------|-------------------|-------------------------------|----------------|-----------------------|---------------------|
| | | | | DE 50 | Apogeo - de acción en minutos | | | |
| 10 | 6728 | - H | >3000 | 1000 | 15 | 1500 | > 1700 | * |
| | 6698 | -C ₃ H ₇ | 1050 | 500 | 15 | 650 | 200 | 200 |
| | 66252 |  | 2500 | 975 | 15 | >1000 | hiper-motilidad ~ 230 | hiper motilidad 350 |
| 15 | 6798 |  | ≤ 1000 | 180 | 30 | 215 | 230 | >200 |
| | 6784 | Cl  | >2700 | 1500 | 15 | >1500 | 300 | >400 |
| 20 | 67133 |  | 5000 | >1000 | 30 | >1000 | 300 | 270 |
| | 67123 | Cl  | >2000 | 1500 | 30 | >1500 | >1600 | >400 |
| | 67278 |  | 2750 >3000 | 370 | 60 | >1000 | 500 | >200 |
| 25 | 67267 | Br  | >5000 | 600 | 60 | >1000 | 250 | >500 |
| | 67111 |  | 2500 | 1300 | 15 | 2100 | 500 | >500 |

19-11-68 (*) no experimentado

T A B L A V



| Código | R | Ensayo de SIEG MUND DE 50 | Antagonismo | | Potencia lización de pento tal DE = 50 | Edema de carre gena | | |
|--------|-------|--|---------------------|------------------|--|---------------------|---------------------|------------------|
| | | | Estric nina = DE 50 | Cardia zol DE 50 | | Efecto | Dosis | |
| 5 | 6728 | - H | 880 | 250 | 1000 | 550 | ⊗ | ⊗ |
| | 6698 | -C ₃ H ₇ | 350 | ≫500 | ≫500 | 550 | 50 % 40 % | 200 400 |
| 10 | 66252 |  | 280 | 120 | 600 | 350 | 0 % 50 % | 300 800 |
| | 6798 |  | ≤100 | 90 | ⊗ | 110 | 5 % 40 % 45 % | 50 200 400 |
| 15 | 6784 | Cl  | 350 | 100 | >1000 | 400 | 40 % 45 % | 400 800 |
| | 67133 |  | 190 | 45 | 780 | 250 | 20 % 40 % | 400 800 |
| 20 | 67123 | Cl  | 400 | 125 | 780 | 700 | 25 % | 400 |
| | 67278 | Br  | 140 | 30 | ≫200 | >200 | 17 % 45 % | 100 400 |
| 25 | 67267 | Br  | >500 | 100 | >500 | 450 | 20 % 15 % | 200 400 |
| | 67111 | F  | 425 | 85 | >1000 | 425 | 45 % 45 % | 200 400 |

30

⊗ no experimentado



T A B L A VI

| 5 | Código | R | Toxicidad aguda DL - 50 | Varilla giratoria | | Tracción DE 50 | Actimetría DE 50 | Evasión DE 50 |
|----|--------|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------|------------------|---------------|
| | | | | DE 50 | Apogeo de acción en minutos | | | |
| | 67132 | <chem>Fc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem> | 1300 | 350 | 30 | 420 | 150 | 150 |
| 10 | 67334 | <chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem> | 1550 | 280 | 30 | 500 | 160 | >200 |
| | 67403 | <chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem> | # 1100 | 195 | 30 | 450 | 57 | >150 |
| 15 | 67121 | <chem>Cc1ccc(OC)cc1</chem> | # 1450 | 370 | 15 | 800 | 420 | >200 |
| | 67239 | <chem>Cc1cc(OC)c(OC)cc1</chem> | # 1100 | 280 | 30 | >400 | 210 | >200 |
| 20 | 67266 | <chem>CC(=O)c1ccc(C)cc1</chem> | >5000 | >1500 | 30 | >500 | >>1000 | >500 |

.../...

30



T A B L A VI (Continuación)

| Código | | Toxicidad aguda DL - 50 | Varilla giratoria | | Tracción DE 50 | Actimetría DE 50 | Evasión DE 50 |
|--------|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------|------------------|---------------|
| | | | DE 50 | Apogeo de acción en minutos | | | |
| 67280 | <chem>OC(=O)c1ccc(C)cc1</chem> | * | >>1000 | 30 | >>1000 | * | >500 |
| 67122 | <chem>Cc1ccc(C)cc1</chem> | * | 1200 | 30 | 1600 | 1250 | >600 |
| 67279 | <chem>C1=CC=C2C=CC=CC2=C1</chem> | * | >1000 | 30 | * | * | >200 |
| 67250 | <chem>C1=CC=C2C=CC=CC2=C1</chem> | 1250 | 260 | 60 | >500 | 200 | >200 |

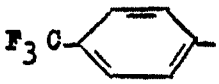
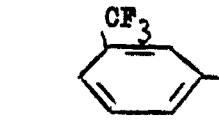
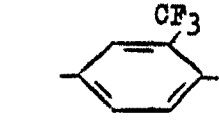
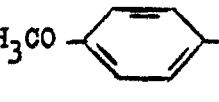
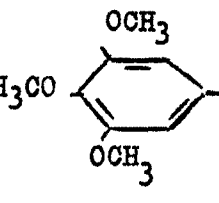
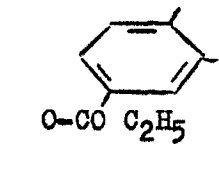
25

* no experimentado

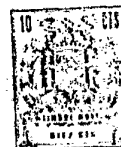
30



T A B L A VII

| Codigo | R | Ensayo de SIEG MUND DE 50 | Antagonismo | | Potencia lización de pento tal DE - 50 | Edema de carrage nina | |
|--------|---|---------------------------|---------------------|------------------|--|-----------------------|------------|
| | | | Estric nina - DE 50 | Cardia zol DE 50 | | Efecto | dosis |
| 67132 |  | 75 | 110 | >200 | 410 | 45 % 51 % | 100 200 |
| 67334 |  | 210 | 70 | >200 | >200 | 34 % 37 % | 100 200 |
| 67403 |  | 55 | 75 | 140 | >200 | 30 % | 200 |
| 67121 |  | 90 | 35 | >1000 | 225 | 40 % 40 % | 150 300 |
| 67239 |  | >500 | >500 | >400 | 250 | 20 % | 200 |
| 67266 |  | >500 | >500 | >500 | >>500 | 10 % | 200 |

30



T A B L A VII (Continuación)

| 5 | Código | R | Ensayo de SIEG MUND DE 50 | Antagonismo | | Potencia lización de pento tal DE 50 | Edema de carra-genina | |
|----|--------|----------------------------------|---------------------------|---------------------|------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------|
| | | | | Estric nina - DE 50 | Cardia zol DE 50 | | Efecto | dosis |
| 10 | 67280 | <chem>OC(=O)c1ccc(C=C)cc1</chem> | >500 | >500 | 500 | >500 | 0 % | 200 |
| | 67122 | <chem>Cc1ccc(C=C)cc1</chem> | # 700 | 185 | >1000 | 800 | 35 % 20 % | 400 600 |
| 15 | 67279 | <chem>c1ccc2ccccc2c1</chem> | »200 | >500 | >500 | ≠ | 20 % | 200 |
| 20 | 67250 | <chem>c1ccc2cc(C=C)ccc2c1</chem> | 95 | 73 | 240 | 63 | 35 % 30 % | 200 300 |

25

≠ no experimentado

30



Tal como se desprende de las tablas precedentes, las -
propargiloxi-5-oxazolidinonas-2 muestran:

5 - un efecto relajador de los músculos caracte-
rizado por un efecto anti-estricnina muy marcado. Los -
derivados en los que R es igual a meta-clorofenilo, --
meta-bromofenilo y para-metoxifenilo protegen de los --
efectos letales de la estricnina con dosis orales infe--
riores a 50 mg/kg.

10 - un efecto sedante que disminuye la motili-
dad de exploración y que potencia la narcosis barbitúri-
ca. Los derivados en los que R es igual a orto-tri--
fluorometil fenilo, orto-clorofenilo y alfa-naftilo son
activos en este campo en dosis orales inferiores a 100
mg/kg.

15 - un efecto analgésico marcado. Este efecto
está acompañado frecuentemente por un efecto anti-estric-
nina. Los derivados en los que R es igual a para-tri--
fluorometil fenilo, orto-trifluorometil fenilo, para-me-
toxifenilo y alfa-naftilo ejercen un efecto sobre el en-
20 sayo de Siegmund en dosis orales inferiores a 100 mg/kg,
sin modificar la motilidad de exploración.

25 - un efecto antiflogístico manifiesto obser-
vado con la dosis oral de 200 mg/kg para los derivados -
en los que R es igual a propilo, orto-clorofenilo, --
meta-fluorofenilo, para-trifluorometilfenilo y para-meto-
xifenilo.

30 - Un efecto tranquilizador y anticonvulsivo -
interesante y complementario de las propiedades sedantes
y relajadoras de los músculos.

Además, los efectos tóxicos son poco pronuncia



dos y la acción sobre la coordinación motriz no aparece más que con grandes dosis.

5 Además, las oxazolidinonas-2 sustituidas ejercen un efecto antipirético con dosis no hipotermizantes por sí mismas.

Las propargiloxi-5-oxazolidinonas-2 pueden -- ser administradas en la terapéutica humana en la forma -- de comprimidos, cápsulas de gelatina y cápsulas dosificadas con 25 y 150 mg.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 20 de octubre de 1.967, bajo el número 47.886 (provisional), se acoge a los beneficios del -- artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- N O T A -

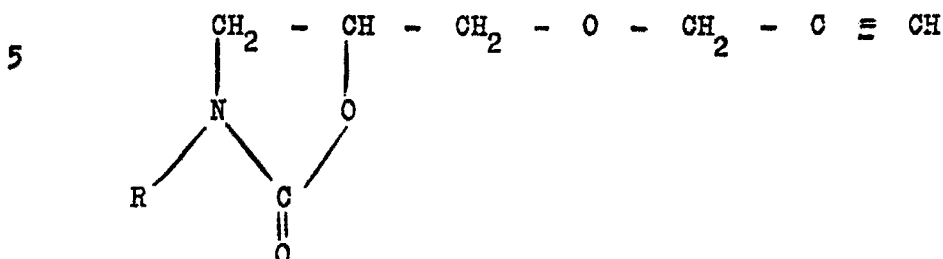
20

25 Los puntos de Invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

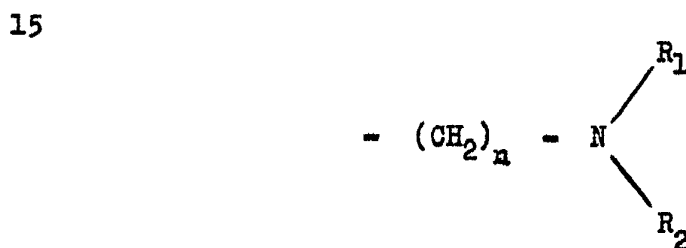
30 1ª.- Un procedimiento de preparación de los



derivados acetilénicos de oxazolidinonas-2 de fórmula general:



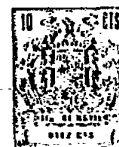
10 en la que R significa: un átomo de hidrógeno; un radical alifático, saturado o no saturado, lineal o ramificado y que comprende de 1 a 6 átomos de carbono; una cadena aminoalifática de fórmula general:



20 en la que n es un número entero que varía de 1 a 4 inclusive; siendo R₁ y R₂ radicales alifáticos, de 1 a 5 átomos de carbono, que pueden formar eventualmente con el átomo de nitrógeno un heterociclo del tipo de morfolina, piperidina o pirrolidina;

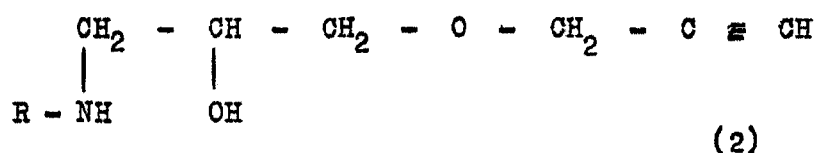
25 un radical arilalifático tal como bencilo o benzhidrilo; un núcleo bencénico - eventualmente sustituido por uno o varios de los radicales escogidos entre los siguientes: un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, una

30 na alifática de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitro-



genado tal como nitro, amino, acetamino, un radical tri-
fluorometilo, un radical acilo $-CO-R_3$ en el cual R_3 -
comprende de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxila
do tal como $-COOH$, $-CH_2 - COOH$ eventualmente esteri-
5 ficado por un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbo-
no, un grupo carbohidrazida $-CO-NH-NH_2$, una función --
fenólica $-OH$ libre o acetilada $-O-CO-CH_3$, un radical
alfa- o beta-naftilo; que consiste en cerrar ciclo de
un derivado del propargiloxi propano de fórmula:

10



15

en la cual R tiene el mismo significado que en la --
fórmula (1), realizándose el cierre de ciclo haciendo --
actuar fosgeno con el compuesto de fórmula (2) y tra-
bajando en el seno de un disolvente orgánico a una ten-
20 peratura inferior a 50° C y en presencia de un agente --
alcalino susceptible de combinarse con el ácido clorhí-
drico formado en el curso de la reacción

2º.- Un procedimiento de preparación de los
derivados acetilénicos de oxazolidinonas-2.

25

30



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

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

P.A.

Alcayde
[Handwritten signature]

10

15

20

25

30

19-11-68