

SECCION PATENTES
REGISTRACION
CLASE 001 A61
SUBCLASE d K

P.- 44.176

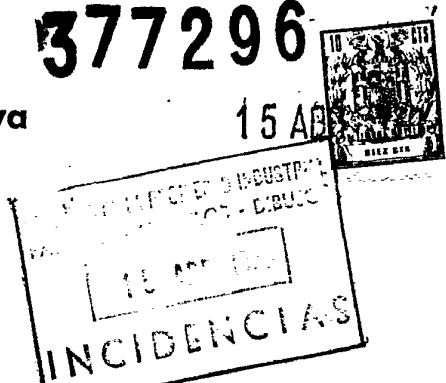
E 2679 MS/RV/DA

377 296

377296

Memoria descriptiva

15 AG



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DELALANDE, S.A.

entidad / de nacionalidad sociedad anónima francesa

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

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE HIDROXI METIL-5 OXAZOLIDINONA-2"

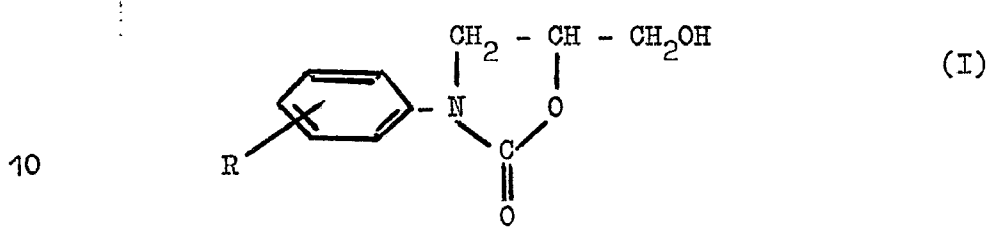
(Clase Internacional C07d)

10.4.70.



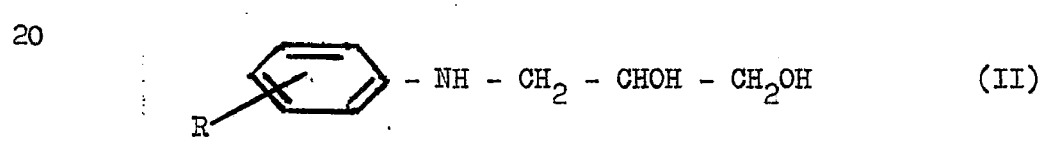
El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la hidroximetil-5-oxazolidinona-2.

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



en la cual R es, bien un átomo de hidrógeno, bien un halógeno, bien un radical alcohilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, bien un grupo trifluorometilo.

El procedimiento según el invento consiste en someter a cierre de ciclo, por acción del carbonato de etilo, a un fenilamino-1-propanodiol-2,3 de fórmula



en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

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

Ejemplo. Hidroximetil-5-meta-trifluorometil-fenil-3-oxazolidinona-2 (número de código 68.121).

En un aparato de destilación, se introducen 59 g de meta-trifluorometil-fenilamino-1-propanodiol-2,3

30
10.4.70.

-8 AGO



y 118 g de carbonato de etilo; se calienta progresivamente hasta 110°C para obtener la disolución, y después se añaden 12 ml de una solución al 5% de metilato de sodio en metanol; se observa entonces la destilación del etanol formado en el curso de la reacción. Al final de la operación, se elimina el exceso de carbonato de etilo, bajo presión reducida; el residuo obtenido es cristalizado en éter isopropílico.

Punto de fusión: 80°C

10

Rendimiento: 80%

Fórmula empírica: $C_{11}H_{10}F_3NO_3$

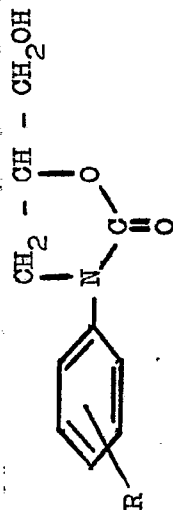
Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado:	50,58	3,86	5,36
15 Encontrado:	50,74	3,76	5,56

Los compuestos indicados en la Tabla I siguiente han sido preparados según este ejemplo.

377296

TABLA I



Número de código	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión °C	Rendimiento en %	ANÁLISIS ELEMENTAL					
						Calculado			Encontrado		
						C	H	N	C	H	N
67360	H	C ₁₀ H ₁₁ N O ₃	192,20	129	75	62,16	5,74	7,25	62,20	5,87	7,40
68292	m.F	C ₁₀ H ₁₀ F N O ₃	211,19	96	87	56,87	4,77	6,63	56,88	4,92	6,79
69155	p.F	C ₁₀ H ₁₀ F N O ₃	211,19	116	68	56,87	4,77	6,63	56,97	4,77	6,83
69275	o.F.	C ₁₀ H ₁₀ F N O ₃	211,19	94	60	56,87	4,77	6,63	56,75	4,73	6,67
6922	p.Cl	C ₁₀ H ₁₀ Cl N O ₃	227,64	104	55	52,75	4,43	6,15	53,01	4,53	6,05
69204	p.CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ N O ₃	207,22	145	66	63,75	6,32	6,76	63,93	6,10	6,88
69276	m.CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ N O ₃	207,22	76	70	63,75	6,32	6,76	63,70	6,43	6,78
69217	o.CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ N O ₃	207,22	64	69	63,75	6,32	6,76	63,71	6,37	6,88

15 AB

10.4.70.

377296



Los compuestos de fórmula (I) ejercen experimentalmente actividades antidepresivas, miorrelajantes, tranquilizantes, sedantes, analgésicas, anticonvulsivas, antipiréticas, antiinflamatorias y uricosúricas. Además, sus efectos tóxicos en el animal de laboratorio son poco marcados.

I.- Propiedades antidepresivas.

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de oponerse a la hipotermia y a la ptosis provocadas por la reserpina en la rata y en el ratón, así como a las úlceras provocadas por la reserpina en la rata. Además, se oponen a la catalepsia provocada por la proclorperacina en la rata. A título de ejemplos, algunos resultados obtenidos están enumerados en la Tabla II siguiente:

10.4.70.

TABLA II

Número de código	Hipotermia		Ptosis				Ulceras	
	Dosis (⊕)	Efecto	rata		ratón		Dosis (⊕)	Efecto
			Dosis (⊕)	Efecto	Dosis (⊕)	Efecto		
67360	200	-3,3ºC	200	70 %	200	55 %		
68121	100	-3,3ºC			100	45 %	100	77 %
68292	100	-2,6ºC	100	75 %	100	50 %	100	85 %
6922			100	45 %	100	55 %		
69204	100	-2,9ºC						
69276							100	50 %

(⊕) Expresada en mg/kg/P.O.



15 AB



5 II.- Propiedades miorrelejantes.- Los compuestos de fórmula (I) provocan en el ratón la pérdida del reflejo de enderezamiento, e inhiben los reflejos de la tracción y el mantenimiento sobre una varilla giratoria.

A título de ejemplos, los resultados obtenidos con dos de los compuestos de fórmula I están enumerados en la Tabla III siguiente:

10 TABLA III

Número de código	Ensayo de la tracción DE 50	Ensayo de la varilla giratoria DE 50
67360	300 mg/kg/P.O.	160 mg/kg/P.O.
68121		110 mg/kg/P.O.

15 III.- Acción tranquilizante y sedante. Estos efectos se traducen por una disminución de la curiosidad de exploración en los recintos de la actimetría, de la evasión y del "campo abierto". Los compuestos de fórmula (I) disminuyen la agresividad provocada por el paso de una corriente eléctrica y reducen la temperatura corporal de los animales. Son igualmente reforzados los efectos narcóticos del pentiobarbital.

20 Los resultados obtenidos con dos de los compuestos de fórmula I figuran en la tabla IV siguiente.

10.4.70.

15 

TABLA IV

Número de código	Actimetría		Ensayo de la evasión		Potencialización del pentobarbital	
	Dosis (⊕)	Efecto	Dosis (⊕)	Efecto	Dosis (⊕)	Efecto
67360	90	50 %	200	70 %	200	80 %
68121	100	70 %			80	50 %

(⊕) Expresada en mg/kg/P.O.

377206

10.4.70.



15
5 IV - Actividad analgésica. Esta actividad es particularmente pronunciada con relación a los estiramientos dolorosos provocados en el ratón por la administración intraperitoneal de fenil-benzoquinona o de ácido acético.

Los resultados obtenidos con dos de los compuestos de fórmula (I) están expresados en la tabla siguiente:

10 TABLA V

15

Número de código	Protección frente a la fenil-benzoquinona:	
	Dosis en mg/kg/P.O.	Efecto
67360	90	50 %
68121	45	50 %

20 V - Propiedades anticonvulsivas. Los compuestos de fórmula (I) ejercen en el ratón un antagonismo con relación a los efectos letales del cardiazol, de la estricnina y de la nicotina. Se muestran igualmente activos con relación a la hiperextensión tónica del electrochoque supramáximo.

25 A título de ejemplos, los resultados obtenidos con varios compuestos de fórmula (I) están enumerados en la Tabla VI siguiente.

10.4.70.

10.4.70.

TABLA VI

Número de código	Antagonismo con relación al					
	cardiazol		la estriquina		la nicotina	
	Dosis (⊕)	Efecto	Dosis (⊕)	Efecto	Dosis (⊕)	Efecto
67360			140	50 %		
68121	120	50 %	100	50 %	100	80 %
68292			100	70 %	100	60 %
6922			100	100 %		
69155			100	65 %		

(⊕) Expresada en mg/kg/P.O.



3772

15 ABR



VI - Acción antipirética. Este efecto se manifiesta por una disminución de la fiebre experimental provocada por la administración de levadura de cerveza en el gato.

5 VII.- Efecto antiinflamatorio. El edema sub-plantar provocado en la rata por la administración de carragenina es disminuído por estas sustancias.

10 VIII.- Acción uricosúrica. Después de administración oral repetida en la rata, los compuestos de fórmula (I) provocan un aumento de la eliminación urinaria de ácido úrico.

15 Tal como se desprende de los resultados que se acaban de expresar y de los valores que figuran en la Tabla VII siguiente, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficientemente grande para que los compuestos de fórmula (I) puedan ser utilizados en terapéutica.

TABLA VII

20

Número de código	DL ₅₀ P.O. (ratón)
67360	> 1600 mg/kg
68121	1400 mg/kg
68292	1500 mg/kg
6922	1050 mg/kg
69155	1200 mg/kg
69204	> 4000 mg/kg
69276	1850 mg/kg

25

30

10.4.70.

377206



Los compuestos de fórmula (I) son indicados en los casos de depresión y de neurosis con componentes depresiva y ansiosa. Poseen igualmente un efecto favorable en los dolores con contracción o inflamación, con o sin hipertemia.

5

Serán administrados bajo forma de comprimidos y de cápsulas de gelatina que contienen 50 a 250 mg de principio activo.

10

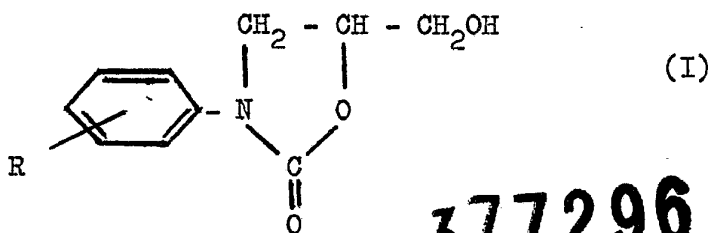
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 18 de Marzo de 1.969, bajo el número 14260 (prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15

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:

1.- Procedimiento de preparación de derivados de hidroximetil-5 oxazolidinona-2 de fórmula



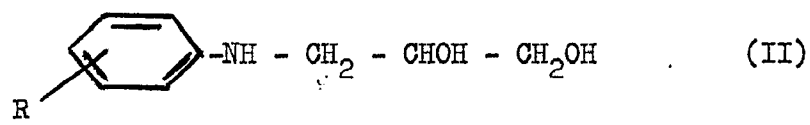
10.4.70.

377296



15 ABR 1970

5 en la cual R es, bien un átomo de hidrógeno, bien un halógeno, bien un radical alcohilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, bien un grupo trifluorometilo, que consiste en someter a cierre de ciclo, por acción del carbonato de etilo, un fenil-amino-1-propanodiol-2,3, de fórmula



en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I).

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza, como compuesto de fórmula la II, un compuesto en el cual el sustituyente R representa un átomo de cloro o de flúor.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como compuesto de fórmula la II un (tolil-amino) propanodiol-2,3.

4.- Procedimiento de preparación de derivados de hidroximetil-5 oxazolidinona-2.

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

20 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 ABR. 1970

P. A.
 Alberto de...
 For Poder,

377296

G.D.S.
 10.4.70.