

RECCION
CLASIFICACION
CLASE C07 A61
SUBCLASE D K

P.- 44.187

E2680 MS/RV/DA

377 420

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DELALANDE, S.A.

~~carácter de nacionalidad:~~ sociedad anónima francesa

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

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE HIDROXIMETIL-5 OXAZOLIDINONA-2 SUSTITUIDOS EN 3".

(Clase Internacional C07d)

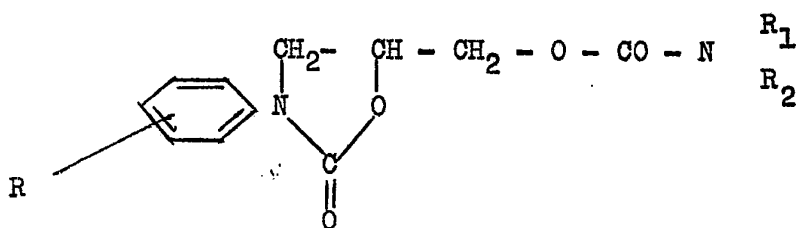
14-4-69



El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la hidroximetil-5-oxazolidinona-2 sustituidas en posición 3.

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

5



10

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;

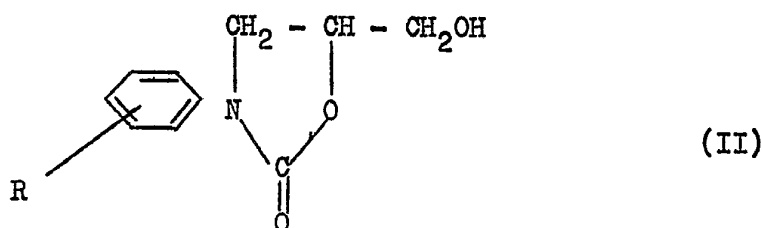
15

R_1 y R_2 representan bien un átomo de hidrógeno bien una cadena dialcoholaminoalcohilo, bien, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo metil-piperazino.

20

El procedimiento según el invento consiste en tratar una oxazolidinona de fórmula (II)

25

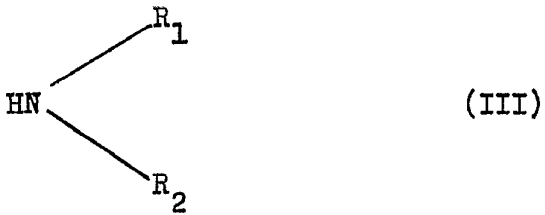


30

en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con fosgeno, en presencia de amoníaco o de una amina



de fórmula



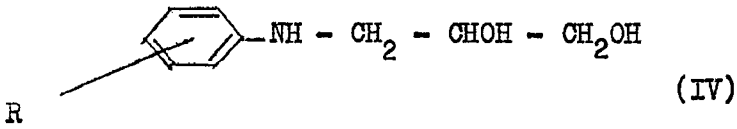
5

en la cual R₁ y R₂ tienen el mismo significado que en la fórmula (I).

10

La oxazolidinona de fórmula (II) es preparada sometiendo a cierre de ciclo, por acción del carbonato de etilo, a un fenilamino-1-propanodiol-2,3 de fórmula

15



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

20

Las preparaciones siguientes están dadas, a título de ejemplos no limitativos, para ilustrar el invento:

25

EJEMPLO: Carbamoiloxi-5-meta-trifluorometil-fenil-3-oxazolidinona-2 (Nº de código 68.175).

30

1º.- Preparación de la hidroximetil-5-meta-trifluorometil-fenil-3-oxazolidinona-2 (número de código - - 68.121).

377420

17A



En un aparato de destilación se introducen 59 g de meta-trifluorometil-fenilamino-1-propanodiol-2,3 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 sólido obtenido es cristalizado en éter isopropílico.

Punto de fusión: 80°C
 Rendimiento : 80%
 Fórmula empírica: C₁₁H₁₀F₃N O₃

15 Análisis elemental:

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

20 2°.- Preparación del carbamoiloximetil-5-meta-trifluorometil-fenil-3-oxazolidinona-2.

Se prepara una solución de 100 g de hidroximetil-5-meta-trifluorometil-fenil-3-oxazolidinona-2 en 250 ml de benceno, que se añade rápidamente a 300 ml de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno. Se introducen entonces lentamente bajo agitación 63 g de N,N-dietilanilina. El clorhidrato que precipita es filtrado con succión y la solución orgánica límpida así obtenida es tratada con una rápida corriente de amoníaco gaseoso. Se trata a



continuación con agua, después se decanta y se concentra la fase orgánica. El residuo sólido obtenido es cristalizado en etanol absoluto.

5

Punto de fusión: 123°C.

Rendimiento: 50%

Fórmula empírica: $C_{12}H_{11}F_3N_2O_4$

Análisis elemental:

10

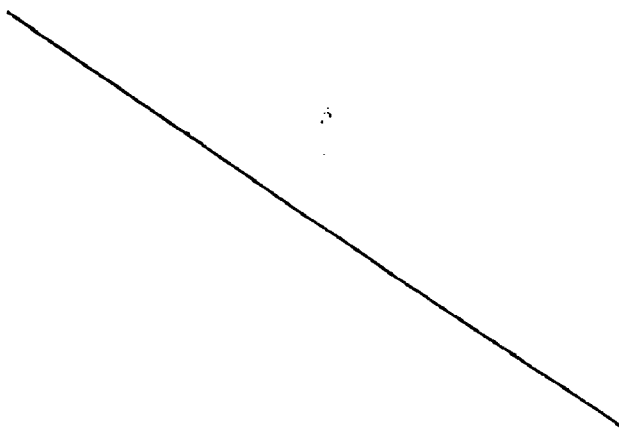
	C	H	N
Calculado:	47,37	3,64	9,21
Encontrado:	47,50	3,86	9,39

15

La tabla I siguiente especifica un cierto número de compuestos intermedios de síntesis de fórmula (II) preparados según el punto 1 del ejemplo precedente.

20

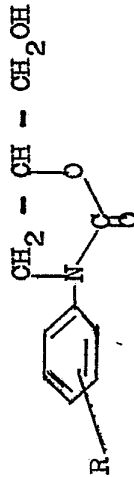
La Tabla II que le sigue enumera un cierto número de compuestos de fórmula (I) preparados según el punto 2 del ejemplo precedente.



25.7.72

377420

T A B L A 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	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N O}_3$	193,20	129	75	62,16	5,74	7,25	62,20	5,87	7,40
68292	m.F	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F N O}_3$	211,19	96	87	56,87	4,77	6,63	56,88	4,92	6,79
69155	p.F	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F N O}_3$	211,19	116	68	56,87	4,77	6,63	56,97	4,77	6,83
69275	o.F	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F N O}_3$	211,19	94	60	56,87	4,77	6,63	56,75	4,73	6,67
6922	p.Cl	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl N O}_3$	227,64	104	55	52,75	4,43	6,15	53,01	4,53	6,05
69204	p.CH ₃	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N O}_3$	207,22	145	66	63,75	6,32	6,76	63,93	6,10	6,88
69276	m.CH ₃	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N O}_3$	207,22	76	70	63,75	6,32	6,76	63,70	6,43	6,78
69217	o.CH ₃	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N O}_3$	207,22	64	69	63,75	6,32	6,76	63,71	6,37	6,88

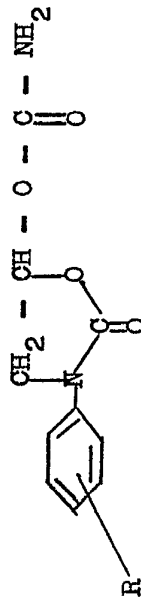


377420

377420

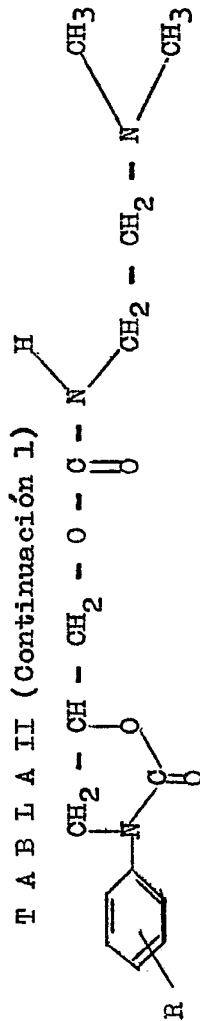
14-4-70

T A B L A II



Número de código	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión °C	Rendimiento en %	Análisis elemental					
						Calculado			Encontrado		
						C	H	N	C	H	N
6878	H	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄	236,22	130	50	55,93	5,12	11,86	55,73	5,27	11,72
6978	o.CF ₃	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₄	304,22	135	40	47,37	3,64	9,21	47,40	3,82	9,41
68291	m.Cl	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₄	270,67	102	74	48,81	4,10	10,35	48,80	3,88	10,22
6902	p.Cl	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₄	270,67	120	50	48,81	4,10	10,35	49,01	4,25	10,35
6945	m.Br	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O ₄	315,12	132	70	41,92	3,52	8,89	42,01	3,72	9,06
6901	m.F	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ O ₄	254,21	110	60	51,97	4,36	11,02	51,93	4,44	11,13
69254	p.F	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ O ₄	254,21	140	40	51,97	4,36	11,02	52,07	4,34	10,82
69263	o.F	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ O ₄	254,21	80	60	51,97	4,36	11,02	52,16	4,34	10,94
69252	p.CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄	250,25	148	60	57,59	5,64	11,20	57,40	5,56	11,40
69237	m.CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄	250,25	105	70	57,59	5,64	11,20	57,40	5,44	11,13
69239	o.CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄	250,25	126	35	57,59	5,64	11,20	57,79	5,72	11,26

T A B L A II (Continuación I)



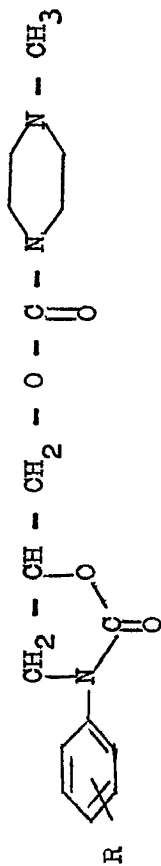
Número de código	R	Sal	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión °C	Rendimiento en %	Análisis elemental						
							Calculado			Encontrado			
							C	H	N	C	H	N	
68327	H		C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₄	307,34	77	50	58,62	6,89	19,67	59,18	7,14		
6895	m. CF ₃	HCl	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	343,80	168	90	52,40	6,45	12,22	52,32	6,68		12,43
69253	m. F		C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄	375,34	78	40	51,20	5,37	11,20	51,18	5,52		11,40
			C ₁₅ H ₂₀ F ₂ N ₃ O ₄	325,33	78	35	55,37	6,20	12,92	55,27	6,13		12,96
		HCl	C ₁₅ H ₂₁ ClF ₂ N ₃ O ₄	361,80	140		49,79	5,85	11,62	49,59	5,97		11,50

.../...



377420

T A B L A II (Continuación 2)



Número de código	R	Sal	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión °C	Rendimiento en %	Análisis elemental										
							Calculado				Encontrado						
							C	H	N	Cl	C	H	N	Cl			
68306	H		C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄	319,35	70	50	60,17	6,63	13,16		59,98	6,42	13,36				
6889	m.CF ₃	HCl	C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	355,82	220	98	54,01	6,23	11,81	9,96	53,81	6,39	11,78	10,13			
69235	m.F	maleato	C ₁₇ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄	359,34	66	80	52,71	5,20	10,85		52,71	5,33	10,76				
			C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₈	503,43	120	31	50,10	4,81	8,35		49,96	5,12	8,54				
			C ₁₆ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄	337,34	75	40	56,96	5,98	12,46		56,77	5,79	12,58				
		HCl	C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₃ O ₄	373,81	210	40	51,41	5,66	11,24		51,33	5,46	11,26				





Los compuestos de fórmula (I) ejercen experimentalmente actividades antidepresivas, miorrelajantes, tranquilizantes, sedantes, analgésicas, anti-convulsivas, antipiréticas, antiinflamatorias y urico-súricas. Además, son poco marcados sus efectos tóxicos en el animal del laboratorio.

I.- PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS.- Los compuestos de fórmula (I) son capaces de oponerse a la hipotermia y a la ptosis provocada por la reserpina de 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 proclorperzina en la rata.

A título de ejemplos, algunos resultados obtenidos están indicados en la Tabla III siguiente.

T A B L A III



Número de código	Hipotermia		Ptosis				Ulceras		Catalepsia	
	Dosis (x)	Efecto	Rata		Ratón		Dosis (x)	Efecto	Dosis (x)	Efecto
			Dosis (x)	Efecto	Dosis (x)	Efecto				
6878	200	-3,4°C	200	53%	200	55%	200	50%		
68175	100	-4°C			100	85%				
6901	100	-2,4°C	100	50%	100	60%	100	55%	200	35%
68291	100	-3°C	100	60%	100	50%				
6902	100	-2,7°C	100	45%	100	50%				
6945	100	-2,5°C	100	55%	100	45%				
69237			100	45%	100	45%				
69252			100	50%	100	50%				
6985	100	-2°C								
69254					100	54%				
69263					100	50%				

* Expresado en mg/kg/ P. O.

II.- PROPIEDADES MICRORELAJANTES.-

Los compuestos de fórmula (I) provocan en el ratón la pérdida de reflejo de enderezamiento e inhiben los

377420



reflejos de la tracción y el mantenimiento sobre una varilla giratoria.

5 A título de ejemplo, para el compuesto número - 68.175, la D.E.50, en el ensayo de la tracción y en el de la varilla giratoria, es de 130 mg/kg/P.O.

III.- ACCION TRANQUILIZANTE Y SEDANTE.-

10 Estos efectos se traducen en 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 reforzados igualmente los efectos narcóticos del pentiobarbital.

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

T A B L A IV

20

Número de código	Actimetría		Ensayo de la evasión		Potencialización del pentiobarbital	
	Dosis (x)	Efecto	Dosis (x)	Efecto	Dosis (x)	Efecto
25 6878					180	50 %
68175	95	50 %	200	50 %	100	60 %

(x) Expresado en mg/kg/P.O.

30

377420

104-1073

77 

IV.- ACTIVIDAD ANALGESICA.-

5 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 compues-
tos de fórmula (I) están expresados en la Tabla V siguien-
te:

10 T A B L A V

15

Número de código	Protección con relación a la fe- nilbenzoquinona	
	Dosis en mg/kg/ P.O.	Efecto
68 175	62	50 %
6 902	100	40 %

20

V.- PROPIEDADES ANTICONVULSIVAS.

25 Los compuestos de fórmula (I) ejercen en el ra-
tón un antagonismo con relación a los efectos letales del
cardiazol, de la estriocina y de la nicotina. Se mues- -
tran igualmente activos con relación a la hiperextensión
tónica del electrochoque supramaximo.

30 A título de ejemplos, los resultados obtenidos

377420



con varios compuestos de fórmula I están especificados en la Tabla VI siguiente:

T A B L A VI

Número de código	Antagonismo con relación a:							
	el cardiazol		la estricnina		la nicotina		el electrochoque	
	Dosis (x)	Efecto	Dosis (x)	Efecto	Dosis (x)	Efecto	Dosis (x)	Efecto
6878			43	50 %				
68175	90	50 %	20	50 %	100	90 %	100	80 %
6901			50	90 %				
68291			100	100 %	100	90 %		
6902	100	60 %	100	100 %	100	80 %		
6945			100	100 %	100	75 %		
69239					100	40 %		
69237			100	80 %				
69252			100	80 %				
6985					100	70 %		
69254			100	100 %	100	55 %		
69263			100	90 %				

377420



(*) Expresado en mg/kg/ P.O.

VI.- ACCION ANTIPIRETICA.-

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

VII.- EFEECTO ANTIINFLAMATORIO.-

10 El edema sub-plantar provocado en la rata por - la administración de carragenina es disminuído por estas sustancias.

Los resultados obtenidos con dos de los compues - tos de fórmula (I) figuran en la Tabla VII siguiente:

15

T A B L A VII

20

Número de código	Dosis en mg/kg P.O.	Reducción del edema
68175	200	65 %
68291	100	40 %

25

VIII.- ACCION URICOSURICA.-

30

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

377420



Tal como se desprende de los resultados que se acaban de expresar y de los valores que figuran en la tabla VIII 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.

T A B L A VIII

Número de código	DL ₅₀ P. P. (ratón)
6878	2700 mg/kg
68175	2100 mg/kg
6901	2800 mg/kg
68291	> 3200 mg/kg
6902	1500 mg/kg
6945	> 3200 mg/kg
69239	> 4000 mg/kg
69237	4000 mg/kg
69252	> 4000 mg/kg
6985	1350 mg/kg

377420



T A B L A VIII (Continuación)

Número de código	DL ₅₀ P. O. (ratón)
69254	2500 mg/kg
69263	3400 mg/kg

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

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

Algunos casos clínicos, que muestran bien la ac-tividad de los compuestos de fórmula (I), están expuestos a continuación:

EJEMPLO I.- Compuesto número 6901.

1ª observación: Sr. M... 46 años.

Intelectual, que trabaja en un campo científico de elevada precisión, este hombre está afectado por una -tortícolis espasmódica injertada sobre un terreno ansioso e hipocondríaco. Se queja de dolores cervicales que le -impiden mantener derecha su cabeza y concentrarse en su -trabajo. Por esta razón, se vuelve apático, deprimido y profundamente inquieto sobre su provenir.

377420

17 ABR 1970



El compuesto 6.901, dosificado en 100 mg por --
comprimido y administrado a razón de tres comprimidos por
día durante 15 días, provoca la desaparición de sus dolo-
res cervicales y el enderezamiento de la posición de su --
5 cabeza que vuelve a ser normal. Fuera de esta acción mio-
rrelajante, se ha comprobado igualmente una neta sedación
o tranquilización de su estado depresivo ansioso.

2ª observación:- Sr. Z... 55 años.

10 Enojos profesionales y financieros han provoca-
do en este comerciante una neurosis de reacción que se ma-
nifiesta por una importante irritabilidad que hace muy pe-
nosa su vida familiar. Se queja además de insomnios re--
beldes y sobre todo de síntomas diversos que se caracteri-
15 zan por extra-sístoles y a veces por taquicardias paro-
xísticas, sensaciones de burbujas epigástricas, y pertur-
baciones del tránsito intestinal. Sus manos están agita-
das por un temblor que no llega a dominar. A veces tiene
ideas de suicidio.

20 3 comprimidos por día del compuesto 6.901 dosi-
ficado en 100 mg durante 3 semanas, han devuelto a este --
enfermo a su estado de equilibrio normal: las manos ya --
no tiemblan, el sueño se ha vuelto a hacer normal; ya no
tiene perturbaciones cardíacas ni digestivas. Sus angus-
25 tias han desaparecido y ha recuperado el valor para ata-
car sus problemas comerciales.

EJEMPLO 2: Compuesto número 68.175

30 Observación: Sra. A... 48 años.

377420



Esta señora está en fase de pre-menopausia. Desde hace dos años se queja, además de por perturbaciones menstruales, por nerviosidad exacerbada, por sensación de tensión interior, y por angustias con estrechamiento precordial. Se queja igualmente de insomnio y de una cierta impaciencia en las piernas en posición acostada.

5

El compuesto 68.175, dosificado con 100 mg por comprimido, le ha sido administrado a razón de 3 comprimidos por día durante 12 días.

10

La acción sedante y tranquilizante se ha manifestado con rapidez haciendo desaparecer la irritabilidad, las angustias, y el insomnio. Parcialmente, ha sido igualmente evidente la acción miorrelajante, dado que han desaparecido completamente la tensión interior y la impaciencia de las piernas. Además, el sueño se ha vuelto a hacer normal.

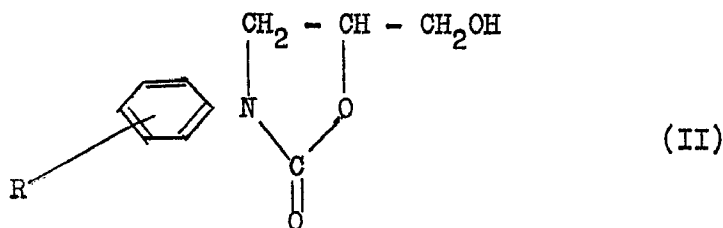
15

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 18 de marzo de 1.969, bajo el número 14.260 (prov.), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25.7.72

377420



en la cual R tiene el mismo significado que en la fórmula (I) con fosgeno, en presencia de amoníaco o de una amina de fórmula (III)

10



15

en la cual R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula (I).

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como oxazolidinona de fórmula (II) una oxazolidinona en la cual el radical R es un átomo de cloro, de bromo o de fluor.

25

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se utiliza, como amina de fórmula (III) una amina en la cual uno al menos de los radicales R_1 y R_2 representa un grupo dimetilaminoetilo.

4.- Procedimiento de preparación de derivados de hidroximetil-5 oxazolidinona-2 sustituidos en 3.

30

377420

17 ABR 1970



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

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

5

18 ABR. 1970

Madrid,

P.A.

Alberto G. ...
Por Fedem

10

377420