



16

Int. Cl. C07D//A61K

412734

P.- 53.228

Case 5/535

412734

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República
Federal Alemana

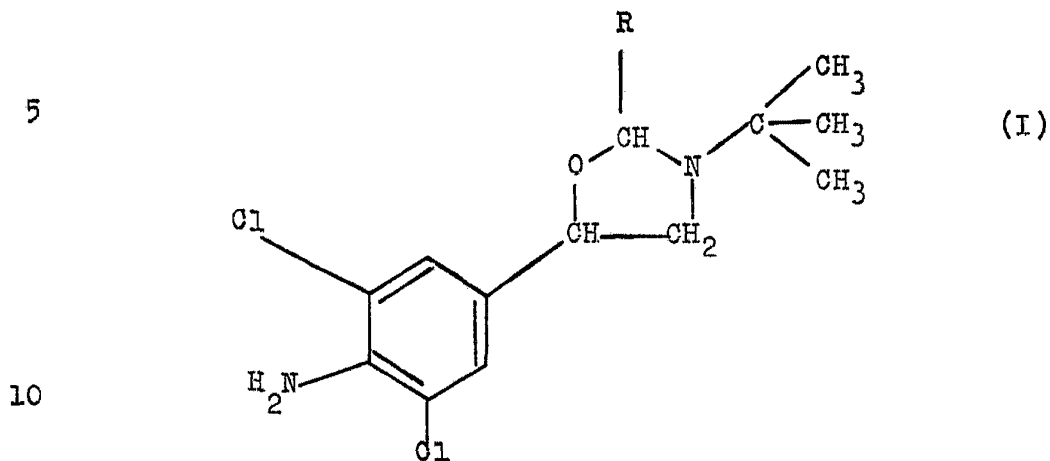
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS OXAZO
LIDINAS"

(Clase Internacional C07d)



412734

Objeto de la presente solicitud son nuevas oxazolidinas de la fórmula general I



en la que

R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, un radical alqueno eventualmente sustituido por un radical arilo o un radical arilo o heteroarilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno; sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles; y procedimientos para su preparación.

En la fórmula general I anterior entran en consideración para R especialmente los significados del átomo de hidrógeno, de los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-pentilo, fenilo, 2-clorofenilo, piridilo-(4) o estirilo.

Los compuestos de la presente solicitud poseen valiosas propiedades farmacológicas, pero especialmente

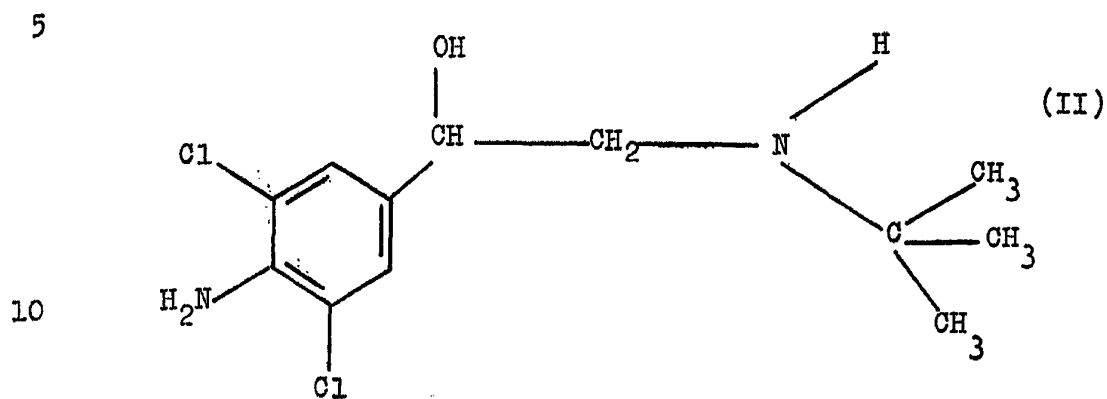
412734



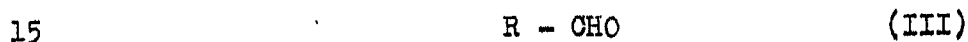
un efecto broncolítico, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción del compuesto de la fórmula general

II



con un aldehído de la fórmula general III



en la que R es como se ha definido inicialmente.

20

25

Convenientemente, la reacción se efectúa en un disolvente tal como etanol, benceno, tolueno o dioxano en condiciones de separación de agua, por ejemplo en presencia de sulfato de cobre divalente anhidro, a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, por ejemplo a temperaturas entre 20 y 100°C, pero esta reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente. No obstante, de modo especial-

412734

16 MAR 1954



mente ventajoso la reacción se lleva a cabo en el separador de agua en presencia de un disolvente tal como benceno o tolueno.

5 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser resdoblaados en caso deseado a continuación en sus antípodas ópticamente activos, por ejemplo por cristalización fraccionada de sus sales diastereoisómeras con ácidos ópticamente activos, y/o pueden ser transformados en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles. En calidad de 10 ácidos se han mostrado como apropiados en el presente caso ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido maleico.

15 Los nuevos compuestos y sus sales son sustancias cristalinas estables.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III utilizados como sustancias de partida son conocidos en la bibliografía.

20 Tal como ya se ha indicado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas, pero especialmente una actividad broncolítica.

25 El efecto broncolítico fue investigado por ejemplo en las siguientes sustancias:



412734

- A = Clorhidrato de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-
-butil-oxazolidina;
- B = Clorhidrato de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-
-butil-2-metil-oxazolidina;
- 5 C = Clorhidrato de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-
-butil-2-etil-oxazolidina;
- D = Clorhidrato de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-
-butil-2-propil-oxazolidina;
- E = Clorhidrato de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-
10 -butil-2-isopropil-oxazolidina;
- F = Clorhidrato de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-
-butil-2-estiril-oxazolidina; y
- G = Clorhidrato de 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-
-butil-2-n-pentil-oxazolidina.

15 El ensayo en cuanto al efecto broncolítico se
llevó a cabo en cobayas narcotizados en relación con el
broncoespasmo provocado por la administración por vía
intravenosa de 20 γ /kg de acetilcolina (véase Konzett-
-Rössler en Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71 (1940)).

20 De la debilitación promediada de la reacción normal a
la acetilcolina lograda con las diferentes dosis se de-
terminó gráficamente para las sustancias a investigar
la dosis intravenosa que produce una debilitación de
50% del broncoespasmo.

25 La toxicidad aguda de las sustancias a inves

412734



tigar se determinó en grupos cada uno de 10 ratones. Se determinó gráficamente de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon la DL_{50} , es decir la dosis con cuya administración por vía intravenosa murieron en el espacio de 7 días 50% de los animales.

La siguiente Tabla contiene los valores encontrados:

Sustancia	DE_{50} γ /kg i.v.	Duración del efecto en minutos	DL_{50} mg/kg i.v.
A	6,4	120	30,0
B	5,5	120	39,8
C	7,2	120	-
D	11,5	120	-
E	5,4	120	35,9
F	26,0	120	-
G	13,5	120	-

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

412734



Ejemplo 1.

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-oxazolidina.

5 27,7 g (0,1 moles) de 1-(4-amino-3,5-dicloro-
-fenil)-2-ter-butil-amino-etanol son puestos en ebulli-
ción a reflujo con separador de agua durante 5 horas en
200 ml de benceno con 10 g (0,13 moles) de solución al
40% de formaldehido. Después de 3 horas se añaden nueva-
10 mente 3 g de solución de formaldehido. Al final se con-
centra la solución de reacción y el residuo se crista-
liza en éter de petróleo. La base (punto de fusión :
63-65°C) es disuelta en etanol absoluto, es débilmente
acidificada con ácido clorhídrico etanólico y por adi-
15 ción de éter se hace cristalizar el clorhidrato de 5-(4-
-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-oxazolidina.

Punto de fusión: 183-184°C (con descomposi-
ción).

20 Ejemplo 2.

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-2-metil-oxazolidina.

25 18,0 g (0,065 moles) de 1-(4-amino-3,5-dicloro-
-fenil)-2-ter-butil-amino-etanol son puestos en ebulli-

412734



ción a reflujo con separador de agua durante 30 horas en 100 ml de benceno con 4 g (0,09 moles) de acetaldehído. Después de 8 y 24 horas se añaden nuevamente cada vez 4 g de acetaldehído. Al final la solución es concentrada y el residuo es disuelto en etanol absoluto, es acidificado débilmente con ácido clorhídrico etanólico y se añade éter hasta la cristalización incipiente del clorhidrato. Punto de fusión: 178-178,5°C (con descomposición).

5
10

Ejemplo 3.

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-2-fenil-oxazolidina

15 10,6 g (0,1 moles) de benzaldehído y 18,0 g (0,065 moles) de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butil-amino-etanol son puestos en ebullición a reflujo durante 30 horas con separador de agua en 100 ml de benceno. A continuación la solución de reacción es concentrada algo y es dejada reposar a + 5°C durante algún tiempo, separándose por cristalización algo de compuesto de partida. El precipitado es filtrado con succión, el producto filtrado es concentrado y el residuo es disuelto en etanol. La 5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-2-fenil-oxazolidina cristaliza en forma de mezcla de los dos pares

20
25

412734



de diastereoisómeros.

Punto de fusión: 92-123°C.

Ejemplo 4.

5

2-etil-5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-oxazolidina

Punto de fusión del clorhidrato: 176-177,5°C
(con descomposición). Preparada por reacción de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butil-amino-etanol con propionaldehído de modo análogo al Ejemplo 1.

10

Ejemplo 5.

15

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-2-propil-oxazolidina

Punto de fusión del clorhidrato: 174-175,5°C
(con descomposición). Preparada por reacción de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butil-amino-etanol con butiraldehído análogamente al Ejemplo 1.

20

Ejemplo 6.

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-2-isopropil-oxazolidina

25

Punto de fusión del clorhidrato : 163-166°C

412734



(con descomposición). Preparada por reacción de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butyl-amino-etanol con isobutiraldehído análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 7

5

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butyl-2-n-pentil-oxazolidina

Punto de fusión del clorhidrato : 154-155°C.

10

Preparada por reacción de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butyl-amino-etanol con capronaldehído análogamente al Ejemplo 1.

Ejemplo 8.

15

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butyl-2-piridil-(4)-oxazolidina

Punto de fusión: 136-140°C. Preparada por reacción de 1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butyl-amino-etanol con piridin-4-aldehído análogamente al Ejemplo 3.

20

Ejemplo 9

25

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butyl-2-(2-clorofenil)-oxazolidina



412734

Punto de fusión del clorhidrato: 178-179,5°C
(con descomposición). Preparada por reacción de 1-(4-
-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butil-amino-etanol con
2-cloro-benzaldehído análogamente al Ejemplo 1.

5

Ejemplo 10.

5-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-3-ter-butil-2-estiril-oxa-
zolidina

10

Punto de fusión del clorhidrato: 172-174°C
(con descomposición). Preparada por reacción de 1-(4-
-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-ter-butil-amino-etanol con
cinamaldehído análogamente al Ejemplo 1.

15

Los nuevos compuestos de la fórmula general
I pueden ser incorporados, eventualmente en combinación
con otras sustancias activas, en las formas de prepa-
rados farmacéuticos usuales. En este caso la dosis in-
dividual es de 10 a 100 γ , pero preferiblemente de
25 a 50 γ .

20

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 18 de
Marzo de 1972, bajo el N° P 22 13 271.4, se acoge a
los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto so-
bre Propiedad Industrial.

25

8-2-73

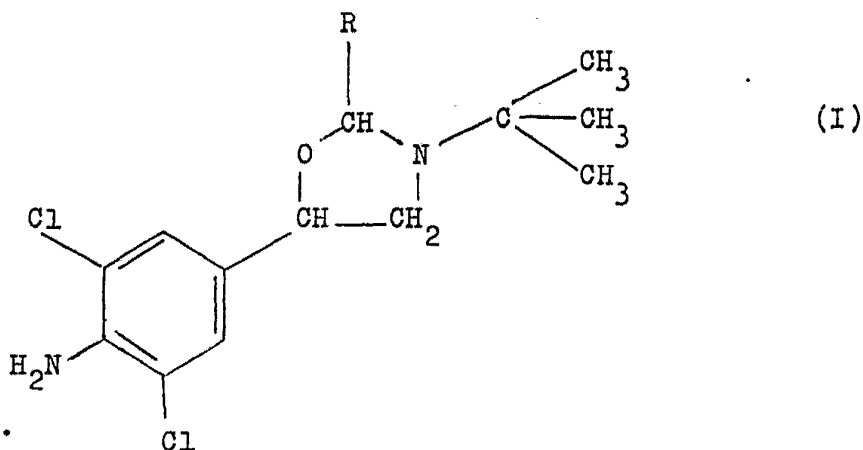
412734



REIVINDICACIONES
=====

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas oxazolidinas de la fórmula general I



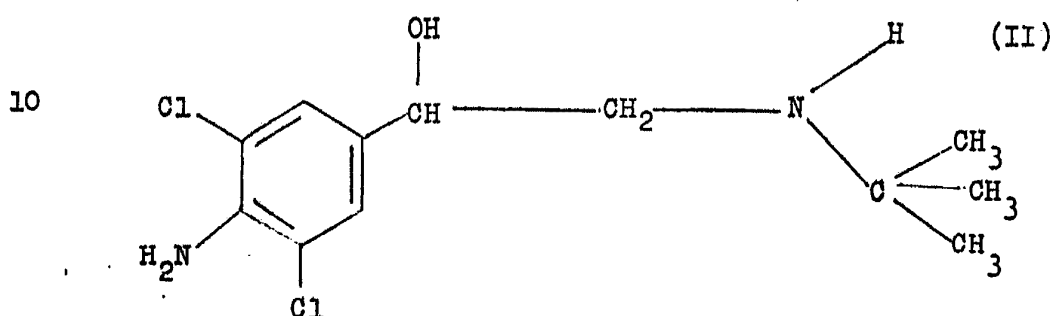
6-12-73

mge

412734



en la que R significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, un radical alquenoilo eventualmente sustituido por un radical arilo o un radical arilo o heteroarilo eventualmente sustituido por un átomo de cloro, y de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos e inorgánicos, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general II



15

es hecho reaccionar con un aldehido de la fórmula general III

R - CHO

III

20

en la que R es como se ha definido inicialmente, bajo condiciones de separación de agua, y en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido es desdoblado en sus antípodos ópticamente activos y/o es transformado en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

25

6-12-73

ME

412734



2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

5

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas que llegan hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, pero preferiblemente entre 20 y 100°C.

10

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de sulfato de cobre divalente anhidro o en el separador de agua.

15

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas oxazolidinas.

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

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

8 JUL 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaso
FERNANDEZ

mE

6-12-73
JAR.