

410632

CASE BE/8326

CO7D/A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 4-ARIL-5-AMINOAL-
QUIL-4-OXAZOLIN-2-ONA", a favor de la firma italiana
ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.r.l., residente en Via
Carnia 26 MILAN (Italia)

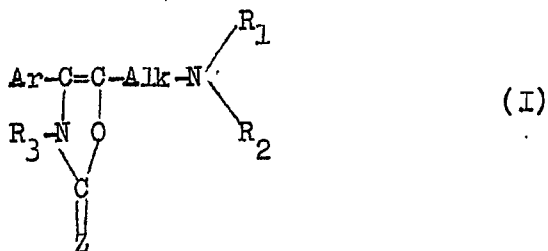
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a 4-aril-5-aminoalquil
4-oxazolin-2-onas.

La presente invención proporciona compuestos de
la fórmula general (I)

5.



10.

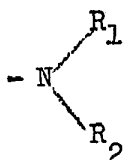
En esta fórmula Ar representa un grupo de anillo
monocarbocíclico ó policarbocíclico, es en especial un

419632



- grupo de arilo monocarbocíclico tal como fenilo o fenilo sustituido, que puede tener uno o más substituyentes iguales o diferentes. Substituyentes apropiados incluyen alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, trifluorometilo, alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo y n-butiloxilo, alquenoxilo inferior, por ejemplo viniloxilo y aliloxilo, alquilenodioxilo inferior, por ejemplo metilenodioxilo, halógeno, por ejemplo fluor, cloro o bromo, alquilmercapto, por ejemplo metilmercapto o etilmercapto, nitro, amino, incluyendo N,N-dialquilamino inferior, por ejemplo N,N-dimetilamino o N,N-diethylamino. El radical de arilo carbocíclico puede asimismo ser un radical bicíclico tal como naftilo, 1-naftilo, o 2-naftilo, o naftilo sustituido; cuyos substituyentes pueden ser iguales o diferentes, tal como alquilnaftilo, trifluorometilnaftilo, alcoxinaftilo, alquenoxinaftilo, halonaftilo o aminonaftilo.

- Alk representa un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 3 átomos de carbono.



- Representa un grupo de amino sustituido o insustituido en el que los substituyentes pueden ser, en especial átomos de hidrógeno o alquilo inferior, arilo monocíclico carbocíclico, particularmente fenilo, arilalquilo mono-



carbocíclico, particularmente fenilalquilo.

- Los grupos de amino N-monosustituídos pueden ser así por ejemplo, N-alquilamina, por ejemplo metilamino, etilamino o propilamino, N-cicloalquilamino, por ejemplo
5. N-ciclohexilamino, N-hidroxi-alquilamino, por ejemplo N-2-hidroxi-etilamino, N-ariloalquilamino, por ejemplo benzilamino, N-dialquilaminoetilamino, por ejemplo N',N'-dietilaminoetilamino, N-amilamino, por ejemplo N-fenilamino o N-fenilamino sustituido. Los grupos amino N,N-disustituídos pueden ser, por ejemplo, N,N-dialquilamino, por
10. ejemplo N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino, N,N-di-isopropilamino o N-metil-dietilaminoetilamino, y N-cicloalquil-N-alquilamino, en donde el cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos, por ejemplo
15. N-ciclopentil-N-metilamino o N-ciclohexil-N-etilamino, N-alquilo inferior-N-fenilalquilamino, por ejemplo N-benzil-N-metilamino o N-etil-N-feniletilamino, o cualquier otro grupo amino disustituido tal como N-hidroxi-alquil-N-alquil-amino en donde el hidroxilo está separado del
20. nitrógeno por a lo menos dos átomos de carbono, por ejemplo N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-amino, o N,N-dihidroxi-alquilamino, por ejemplo N,N-di-(2-hidroxi-etil)amino.

El radical $\begin{matrix} & R_1 \\ & \diagdown \\ N & \\ & \diagup \\ & R_2 \end{matrix}$ puede asimismo ser un grupo

25. de N,N-alquilenimino en donde el alquileno tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo 1-pirrolidino, 1-piperidino, 1-(4-(p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridino), 2-metil-1-piperidino, 4-hidroxi-4-fenil-1-piperidino,



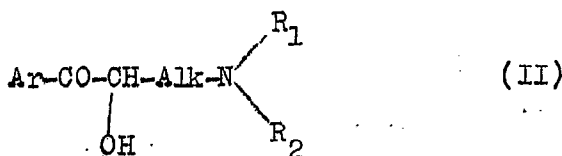
- 4- hidroxí-4-p-clorofenil-1-piperidino, 4-carboxamino-4-
-fenil-1-piperidino, 4-benzoilamino-1-piperidino o 4-p-
-fluorobenzoil-1-piperidino, 1-N,N-(1,6-hexilen)imino o
1-N,N-(1,7-heptilen)imino, N,N-oxoalquilen-imino, en don-
5. de el alquilenno tiene de preferencia cuatro átomos de car-
bono, por ejemplo 4-morfolino, N,N-tio-alquilenimino en
donde el alquilenno tiene de preferencia cuatro átomos de
carbono, por ejemplo 4-tio-morfolina, o N,N-azaalquilenimi-
no en donde el alquilenno tiene de 4 a 6 átomos de carbono
10. y en donde el nitrógeno "aza" puede estar substituído por
ejemplo, por alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo
o propilo, hidroxialquilo inferior, por ejemplo hidroxieti-
lo, alcoxialquilo inferior, por ejemplo metoxietilo, alcoi-
loxialquilo inferior, por ejemplo acetoxietilo, arilalquilo in
15. ferior, por ejemplo bencilo, difenilmetilo, 2-feniletilo, 2-
-indolil-etilo, o un arilo monocarbocíclico, de preferencia
fenilo, insubstituído o substituído con átomo de halógeno
o alquilo, alcoxilo inferior o grupos nitro, por ejemplo
fenilo, 2-tolilo, 2,3-xililo, 4-clorofenilo o 2-metoxifeni-
20. lo o, finalmente, un arilo monocarbocíclico heterocíclico,
por ejemplo 2-piridino, 2-furano o 2-tiofeno, tal como pipe-
razina, 4-metil-1-piperazino, 4-etil-1-piperazino, 4-(2-hi-
droxietil)-1-piperazino, 4-(2-acetoxietil)-1-piperazino, 4-
bencil-1-piperazino, 4-(2'-(3'-indolil)-etil)-1-piperazino,
25. 4-fenil-1-piperazino, 4-p-clorofenil-1-piperazino, 4-2'-me-
toxifenil-1-piperazino, 4-2'-piridil-1-piperazino o 4-3'-
piridil-1-piperazino. Z representa un átomo de oxígeno
o de azufre o un grupo imino. En este último caso el



compuesto está en general en equilibrio con el 2-amino-oxazol tautomérico correspondiente.

5. R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior lineal o ramificado, por ejemplo metilo, etilo, propilo o isopropilo, o un hidroxialquilo inferior libre o éterificado, por ejemplo 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo o 2'-hidroxi-etoxi-etilo, un arilalquilo, por ejemplo bencilo, un dialquilaminalquilo, por ejemplo N,N-dietilaminoetilo, o un acilo alifático inferior, por ejemplo acetilo, propionilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-alquiltiocarbamoilo o N-feniltiocarbamoilo, o un acilo aromático insustituído o sustituido con átomos de halógeno o grupos de metoxilo, por ejemplo benzoilo, p-clorobenzoilo, p-metoxibenzoilo o 3,4,5-trimetoxibenzoilo. La invención se refiere asimismo a procedimientos para preparar las sustancias de la fórmula general (I).
- 10.
- 15.

20. Los compuestos de la presente invención, con la excepción de aquellos que llevan substituyentes que pueden interferir con los compuestos reaccionantes, pueden prepararse por reacción de los compuestos de la fórmula general II:

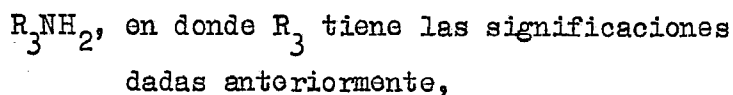


25. en la que

Ar, Alk y N $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ tienen las significaciones dadas anteriormente,

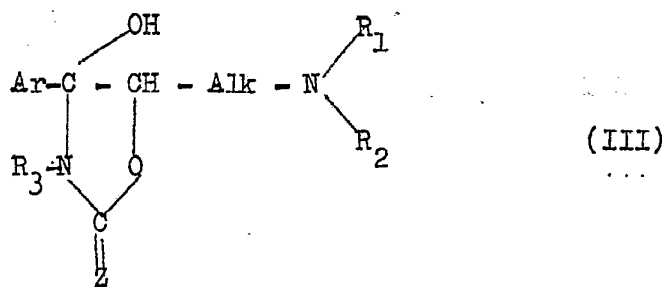


con fosfeno, tiofosfeno, clorocarbonato de etilo o carbonato de etilo y luego con una amina de la fórmula:



- 5. generalmente en presencia de un aceptor de protones, tal como trietilamina o dimetilalanilina y en un disolvente no-polar, tal como cloroformo, benceno o tolueno, de temperatura entre -10°C y +50°C.

- 10. Las sustancias de la fórmula (III) se forman como productos intermediarios



- 15.

que espontáneamente o en general, mediante calor, tratamiento con ácidos orgánicos e inorgánicos tal como ácido acético glacial, ácidos minerales diluidos o ácido p-toluen-sulfónico o bien otros agentes deshidratantes dan los compuestos de la fórmula I.

- 20.

Los productos de la presente invención pueden asimismo obtenerse al hacer reaccionar los productos de la fórmula II, apropiadamente en el estado fundido, con un isocianato de alquilo, isocianato de arilalquilo, isocianato de arilo, alquiluretano, cloruro de carbamilo, o isotiocianato de alquilo, seguido por tratamiento de ácido. Los productos de la fórmula general I pueden obtenerse asimismo al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula

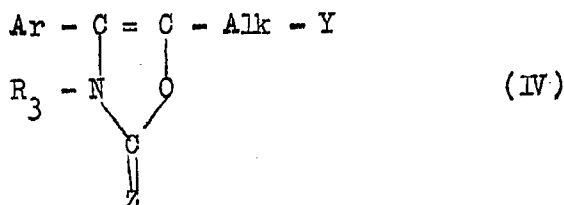
- 25.



mula general II con ácido isotiocianico, generalmente bajo condiciones de calor en presencia de disolventes, o con cianamida, generalmente bajo condiciones de calor en un ambiente hidroalcohólico.

- 5. Otro método de preparar los productos de la presente invención consiste en hacer reaccionar los compuestos de la fórmula IV, generalmente bajo condiciones de calor en un disolvente no polar tal como benceno, tolueno o xileno,

10.



en la que

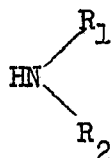
15.

Ar, Alk, R₃ y Z tienen las significaciones dadas anteriormente e

Y representa un átomo de halógeno o un radical de tosilo,

con una amina de la fórmula:

20.



25.

Finalmente los productos de la fórmula general I, en donde R₃ no es un átomo de hidrógeno pueden obtenerse a partir de los compuestos correspondientes en donde R₃ representa un átomo de hidrógeno, mediante alquilación o acilación, por ejemplo tras preparar la sal sódica con compuestos de la fórmula general R₃X en donde R₃ es como

419632

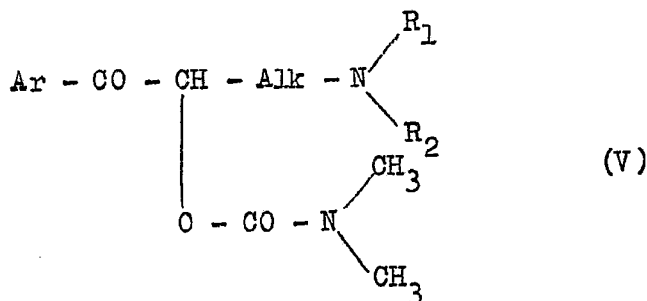


se ha definido anteriormente y X representa un átomo de halógeno, un radical de tosilo o el residuo de acilo de un anhídrido mixto.

5. Agentes alquilantes apropiados incluyen óxidos de etileno y propileno y agentes acilantes apropiados incluyen isocianatos de la fórmula R_4NCO en donde R_4 representa un grupo de alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo o butilo o un grupo de arilo monocarbocíclico, por ejemplo fenilo, o los isotiocianatos correspondientes de la fórmula general R_4NCS .
- 10.

Un método ulterior para preparar productos de la fórmula general I en donde R_3 representa un átomo de hidrógeno consiste en hacer reaccionar, bajo condiciones de calor apropiadas, compuestos de la fórmula general V

15.

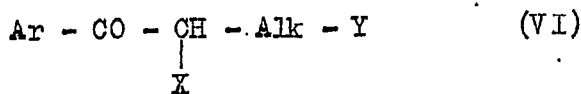


20.

con acetato amónico en presencia de ácido acético.

Los compuestos de la fórmula general II pueden prepararse como se ha descrito en la solicitud de patente italiana nº 23.444 A/72 presentada en 22-4-1972. En general los compuestos de la fórmula general VI:

25.



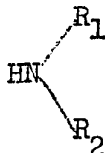
en la que

419632



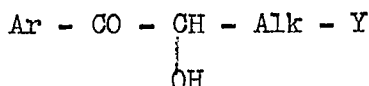
X e Y representan átomos de halógeno, se hacen reaccionar con alcoholatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, y luego con aminas de la fórmula

5.



10.

Los productos intermediarios de la fórmula general IV pueden obtenerse al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula general VI con alcoholatos alcalinos seguido por hidrólisis ácida para proporcionar intermediarios de la fórmula supuesta



15.

que luego se someten a cierre de anillo para proporcionar las oxazolinonas mediante los métodos indicados anteriormente.

20.

Las sales de los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar con ácidos inorgánicos aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, los ácidos clorhídricos, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, y con ácidos carbonílicos orgánicos, por ejemplo, los ácidos acético, propiónico, glicónico, malónico, succínico, maléico hidroximaléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucorónico, benzoico, mandélico, salicílico, 4-amino-salicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, pamoico, nicotínico e isonicotínico, y con ácidos sulfúrico orgánicos, por ejemplo los ácidos metansulfónico, etansul -

419632



fónico, 2-hidroxi-etansulfónico, etan-1,2-disulfónico, p-toluensulfónico y naften-2-sulfónico. Se forman mono sales y polisales en dependencia del número de grupos salificables presentes en la molécula.

5. Los productos de la fórmula general I y sus sales aceptables farmacéuticamente tienen una fuerte acción depresora o estimulante sobre el sistema nervioso central, y además, tienen propiedades hipotensivas relajantes musculares, inhiben la agregación de plaquetas y son antiarrítmicos y antihistamínicos.

10. Pueden administrarse por ejemplo oralmente, por inyección o a través del recto utilizando formulaciones farmacéuticas apropiadas que pueden ser sólidas o líquidas, como soluciones o suspensiones. Ejemplos de tales formulaciones incluyen tabletas, cápsulas, viales, jarabes y supositorios.

15. Las tablas siguientes compendian las características farmacológicas de un número de compuestos de la presente invención que se designan por los símbolos siguientes :

20. LR 466 : 4-p-fluorofenil-5N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
LR 496 : maleato de 4-p-fluorofenil-5-N-piperidinoetil-4-oxazolin-2-ona,
25. LR 502: 3-butil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
LR 503 : 4-fenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
LR 504 : 4-p-clorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-

419632

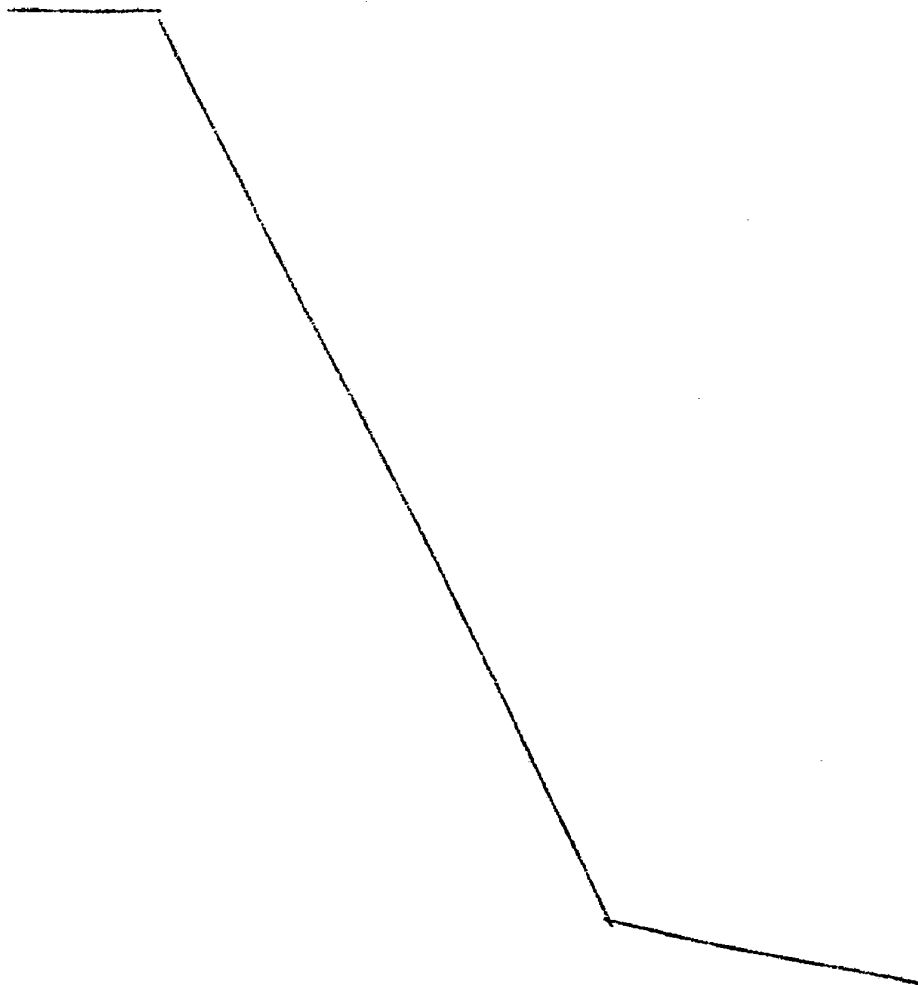


- 4-oxazolin-2-ona,
- LR 511 : 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-o-metoxifenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
- LR 512 : 3-etil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
5. LR 513 : 3-bencil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
- LR 514 : 3-acetil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
10. LR 515 : clorhidrato de 3-benzoil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
- LR 516 : 3-dietilaminoetil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
- LR 522 : 4-p-metoxifenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
15. LR 533 : 3-metil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
- LR 534 : maleato de 4-p-fluorofenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona,
20. LR 542 : 4-p-fluorofenil-5-((4-benzamidopiperidino)-etil)-4-oxazolin-2-ona,
- LR 552 : 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-(2-piridil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
- LR 553 : clorhidrato de 3-metilaminocarbonil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
25. LR 567 : 4-p-fluorofenil-5-((4-(p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridino)-etil)-4-oxazolin-2-ona,
- LR 576 : maleato de 4-p-fluorofenil-5-((N-metil-fenetil-

419632



- amino)-etil)-4-oxazolin-2-ona,
- LR 577 : dimaleato de 4-p-fluorofenil-5-((N-metil-dietil-aminoetil-amino)-etil)-4-oxazolin-2-ona,
- LR 580 : citrato de 3-metil-4-p-fluorofenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona,
- 5.
- LR 581 : maleato de 4-fenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona,
- LR 583 : 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-metil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,
10. LR 585 : clorhidrato de 3-acetil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-o metoxifenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona,





Com-puestos	DL 50 en el ratón mg/Kg/ip (intraperitonealmente)	Motilidad en el ratón mg/Kg/pc (peso del cuerpo per os)		Curiosidad jaula-ratón mg/Kg/pc per os	Malla inclinada-ratón mg/Kg/pc per os	Barra giratoria mg/Kg/pc per os	
		Espontanea	Anfetamina			Rata	Ratón
LR 466	>1000	3.6=50%	5.4=50%	4.5=50%	50=50%	8.5=50%	13=50%
LR 511	>1000	3.2=50%	4.6=50%	5.9=50%	61=50%	13.4=50%	17.3=50%
LR 496	75	2.0=36%	4.7=50%	7.9=50%	200=10%	17.5=50%	52=50%
LR 504	1000	4.4=50%	7.0=27%	7.0=10%	100=30%	13.8=50%	35=50%
LR 522	350	7.0=26%	5.1=50%	7.0=50%	200=20%	16=50%	70=50%
LR 503	>1000	6.0=50%	2.1=50%	33.5=50%	150=50%	28.5=50%	47=50%
LR 533	750	19.5=50%	17=50%	11.8=50%	100=10%	6=50%	46=50%
LR 512	750	15.4=50%	100=40%	100=10%	70=10%	100=28%	200=40%
LR 513	>1000	48.7=50%	60=27%	60=50%	75=10%	100=28%	50=50%
LR 516	350	60=54%	5.4=50%	23=50%	150=20%	28.5=50%	15.8=50%
LR 502	750	6=50%	4.7=50%	6.2=50%	45=50%	6=50%	132=50%
LR 514	350	2.7=50%	4.3=50%	14.6=50%	200=20%	100=28%	200=28%
LR 515	750	4=50%	9.3=50%	30=20%	200=10%	10=50%	120=50%
LR 534	150	30=48%	9.9=50%	200=10%	200=50%	10=50%	15.8=50%
LR 542	>1000	200=43%	500=77%	40=50%	40=10%	100=20%	300=50%
LR 552	>1000	38=50%	9.9=50%	18.3=50%	200=20%	100=20%	40=20%
LR 553	750	16.5=50%	500=77%	500=40%	40=10%	100=20%	100=20%
LR 567	>1000	500=49%	4=50%	100=20%	6=50%	10=50%	25=50%
LR 576	155	28=50%					
LR 583	350	100=20%					
LR 585	190	4=50%					

419632



Com- pues- to	Rata estereotipa da mg/Kg/pc per os		Vómito por perro mg/ Kg/pc apo- morfina per os	Catalepsia mg/Kg/pc per os		Shock del ra- tón mg/Kg/pc per os triptamina	Reflejo condicionado de la rata mg/Kg/pc per os	
	Anfetami- na	Apomorfi- na		Ratón	rata		Evitación	BW
LR 466	5.1=50%	48=50%	4.5=50%	35=50%	87=50%	23.5=50%	3.8=50%	53.5=50%
LR 511	13.5=50%	15.9=50%	2.5=50%	37.4=50%	63=50%	9.8=50%	3.5=50%	7.1=50%
LR 496	15=20%	15=40%	-	50=50%	-	-	-	-
LR 504	56=50%	-	-	-	-	-	28.2=50%	-
LR 522	100=50%	47=50%	-	-	-	-	-	-
LR 503	100=50%	200=50%	-	50=33%	63=50%	-	8.2=50%	16.4=50%
LR 533	75=50%	112=50%	-	75=50%	-	-	13	100=94%
LR 512	24.1=50%	75=50%	-	75=50%	-	-	15=50%	-
LR 513	200=50%	200=50%	-	-	-	-	30=50%	-
LR 516	100=40%	35=50%	-	-	-	-	60=50%	-
LR 502	150=40%	150=40%	-	-	-	-	19=50%	-
LR 514	18.5=50%	44=50%	2.5=50%	37.5=50%	305=50%	8.3=50%	4.4=50%	4.5=50%
LR 515	90=30%	150=40%	9=50%	18.5=50%	-	25=50%	-	-
LR 534	-	30=50%	-	75=13%	-	-	-	-
LR 542	-	-	-	30=13%	-	-	-	-
LR 552	-	200=30%	-	200=23%	-	-	-	-
LR 553	9.5=50%	180=30%	-	120=50%	-	-	6.8=50%	-
LR 567	-	-	-	47=50%	-	-	-	-
LR 576	-	-	-	-	-	-	-	-
LR 583	-	-	-	-	-	-	-	-
LR 585	11.4=50%	14.5=50%	-	25=50%	30=50%	-	4=50%	-



Compuestos	Agresividad en el ratón mg/Kg/pc per os	Potenciación de hipno- sis barbitúrica del ratón mg/Kg/pc per os	Letalidad del ratón por noradrenalina mg/kg/pc per os
LR 466	8 = 50%	33 = 50%	70 = 50%
LR 511	3 = 50%	41 = 50%	17.9 = 50%
LR 496	10 = 20%	27.5 = 50%	100 = 50%
LR 504	10 = 30%	60 = 50%	100 = 50%
LR 522	10 = 60%	86 = 50%	200 = 10%
LR 503	10 = 50%	76.5 = 50%	75 = 30%
LR 533	10 = 50%	40 = 50%	100 = 20%
LR 512	10 = 50%	190 = 50%	75 = 50%
LR 513	10 = 50%	70 = 50%	37.5 = 50%
LR 516	10 = 50%	99 = 50%	75 = 40%
LR 502	4 = 50%	9.1 = 50%	
LR 514		150 = 50%	
LR 515			
LR 534			
LR 542			
LR 552			
LR 553			
LR 567			
LR 576			
LR 583			
LR 585	5 = 50%		

419632



Compuestos	DL 50 en ratón mg/kg/ip	Arritmia en la rata por CaCl ₂ mg/kg/iv (intravenosamente)	Aurícula aislada de conejo gamma/cc
496	75	--	50 = 50%
502	750	--	10 = 24%
5. 534	150	3.7 = 50%	30 = 50%
576	155	3.75 = 50%	10 = 29%
577	170	-	30 = 50%
580	220	10 = 20%	-
581	90	5 = 40%	-
10. 583	350	14 = 50%	-

Los ejemplos siguientes ilustran ulteriormente la presente invención. Los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.

15. La identidad de las substancias y su pureza se han averiguado por análisis elemental de carbono, hidrógeno, y nitrógeno (y halógenos donde estaban presentes), espectro infrarrojo, N.M.R. (resonancia magnético nuclear) y U.V. (ultra violeta).

EJEMPLO 1

20. 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona

A 35 cc de una solución al 20% de fosgeno en tolueno, agitada y enfriada a 0°C, se adicionan durante 30 minutos una solución de 20 g de 1-p-fluoro-benzoil-1-hidroxi-3-N-(N'-fenil)piperazino-propano y 7,3 g de trietil-

25.



amina en 200 cc de cloroformo anhidro. Se agita a temperatura ambiente por 5 horas, se enfría a 0° C y la solución se satura con amoníaco gaseoso. La solución se agita a temperatura ambiente por 3 horas, se filtra y el filtrado se seca bajo presión reducida.

5. Punto de fusión = 192° C (mediante alcohol).

Similarmente se preparan los siguientes :

- 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-o-metoxifenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 154° C (mediante alcohol),
10. maleato de 4-p-fluorofenil-5-N-piperidinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 272° C (mediante alcohol),
- 4-p-clorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 195° C (mediante alcohol),
- 4-p-metoxifenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 188° C (mediante alcohol),
15. maleato de 4-p-fluorofenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 153° C (mediante alcohol),
- 4-p-fluorofenil-5-((4-benzamido-piperidino)-etil)-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 229° C (mediante alcohol),
20. 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-(2-piridil))-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 172° C (mediante alcohol),
- 4-p-fluorofenil-5-(((4-p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridino)-etil)-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 205° C (mediante alcohol),
25. maleato de 4-p-fluorofenil-5-((N-metil-fenetilamino)-etil)-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 155° C (mediante alcohol),
- dimaleato de 4-p-fluorofenil-5-((N-metil-dietilaminoetil-amino)-etil)-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 149° C

419632



- (mediante alcohol),
maleato de 4-fenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona,
punto de fusión = 159° C (mediante alcohol),
4-p-fluorofenil-5-N-(N'-metil)-piperazinoetil-4-oxazolin-
2-ona, punto de fusión = 159°C (mediante alcohol),

5. Similarmente, al substituir el amoniaco con las aminas apropiadas, se preparan los siguientes :

- 3-metil-4-p-fluorofenil-5-N(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 104° C (mediante alcohol)
10. 3-etil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 85° C (mediante alcohol),
3-bencil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión 120° C (mediante alcohol)
15. 3-dietilaminoetil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 71° C (mediante hexano),

3-dietilaminoetil-4-p-fluorofenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de ebullición = 186° C a 0,6 torr.

- Los 1-aroil-1-hidroxi-3-aminopropanos se preparan como se describe en la solicitud de patente italiana nº 23.444 A/72 presentado en 22-4-1972.

EJEMPLO 2

4-fenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona

- Una solución de 7,5 g de 4-fenil-5-cloroetil-4-oxazolin-2-ona, 10,8 g de N-fenil-piperazina, y cantidades catalíticas de yoduro potásico (KI) en 150 cc de tolueno se refluxa por 20 horas. Se filtra y el filtrado se extrae con HCl. La fase acuosa se hace alcalina con amoniaco. El sólido precipitado se filtra; punto de fusión =



- 188°C (mediante alcohol). La 4-fenil-5-cloroetil-4-oxazolin-2-ona se prepara en la forma siguiente: a 65 cc de una solución al 20% de fosgeno en tolueno, agitada y enfriada a 0°C, se adicionan por 20 minutos una solución
5. de 21,3 g de l-benzoil-1-hidroxi-3-cloropropano, y 14,3 g de trietilamina en 200 cc de cloroformo anhidro. Se agita por 6 horas a temperatura ambiente, se enfría a 0°C, y se satura con amoniaco gaseoso. Se deja bajo agitación por 3 horas ulteriores a temperatura ambiente y
10. luego se filtra. El filtrado se seca y el residuo se disuelve en benceno, se lava con agua y se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta sequedad. El residuo se utiliza para la reacción sin ulterior purificación.

- El l-benzoil-1-hidroxi-3-cloro-propano, como se describe en la solicitud de patente italiana nº 23.444
15. A/72 presentada en 22-4-1972 se prepara en la forma siguiente: a una solución de metilato sódico, obtenida al disolver 3,52 g de sodio, en 130 cc de metanol absoluto, se adicionan, todo de una vez, y a temperatura ambiente,
20. 40 g de l-benzoil-1-bromo-3-cloro-propano (preparado a partir de l-benzoil-3-cloro-propano con bromo en ácido acético) disuelto en 110 cc de metanol absoluto.

- La mezcla de reacción se deja reposar por 3 días. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo
25. se disuelve en éter dietílico y se filtra. El filtrado, cuando se evapora hasta sequedad bajo vacío, da un residuo oleoso que se mezcla con 100 cc de ácido clorhídrico diluído y se mantiene a 50°C por 30 minutos bajo agitación y luego se enfría. El producto se extrae lue-

419632



go con benceno y la fase orgánica se separa, se lava con agua hasta neutralidad y se seca sobre Na_2SO_4 por 2 días.

La solución se filtra, el filtrado se evapora hasta sequedad bajo vacío y el residuo oleoso se utiliza directamente para la reacción.

5.

EJEMPLO 3

3-butil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona

- Una mezcla de 10 g de 1-p-fluorobenzoil-1-hidroxi-3-N-(N'-fenil)-piperazino-propeno y 3,5 g de isocianato butílico se calienta en el estado fundido a 100°C por 2 horas y luego se enfría. La masa de reacción se disuelve en benceno y se filtra caliente con carbón animal. Al adicionar hexano al filtrado, precipita un sólido blanco que recristaliza en alcohol y se filtra. El sólido se agita en 120 cc de ácido acético por 4 horas y la solución caliente se filtra con carbón animal. El filtrado se seca bajo presión reducida y el residuo, disuelto en benceno, se lava con una solución diluída de sosa y luego con agua. La fase bencénica se seca y evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Punto de fusión = 71°C (mediante alcohol).
- 10.
- 15.
- 20.

Los compuestos siguientes se preparan similarmente:

25. 3-butil-4-p-fluorofenil-5-(1-(4-hidroxi-4(p-clorofenil)-piperidino)-etil)-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión 72°C; (mediante alcohol),

Citrato de 3-metil-4-p-fluorofenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 90°C (mediante alcohol),
3-fenil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-

419632



oxazolin-2-ona, punto de fusión = 165°C (mediante alcohol)

EJEMPLO 4

3-acetil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona

5. Una suspensión de 7,5 g de 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, 17,4 cc de anhídrido acético y 1,63 g de piridina anhidra se calienta en un baño de aceite a 130°C por 3 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad sobre vacío y el residuo, disuelto en benceno, se lava con agua. La fase bencénica seca se evapora hasta sequedad a presión reducida.

Punto de fusión = 107°C (mediante hexano).

Similarmente se preparan los compuestos siguientes:

15. 3-acetil-4-p-fluorofenil-5-dietilaminoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de ebullición 180°C a 0,6 torr.
20. Clorhidrato de 3-acetil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-o-metoxifenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 222°C (mediante alcohol),
- Clorhidrato de 3-benzoil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona, punto de fusión = 233°C (mediante alcohol)

EJEMPLO 5

25. Clorhidrato de 3-metilaminocarbonil-4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona

Una mezcla de 4 g de 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-ona y 4,16 g de isocianato metílico se calienta en un tubo cerrado a 140°C por 90

419632



minutos.

La masa de reacción se trata con ácido clorhídrico alcohólico, punto de fusión = 209°C (mediante alcohol)

EJEMPLO 6

5. 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-o-metoxi-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-tiona

Una mezcla de 2 g de 1-p-fluorobenzoil-1-hidroxil-3-N-(N'-o-metoxifenil)-piperazino-propano, 1,7 g de isotiocianato potásico, y 1 cc de HCl concentrado en 40 cc de etanol se refluje por un total de 40 horas.

10. La solución se concentra a mitad del volumen, se enfría y el sólido precipitado se filtra y seca. El sólido se suspende en agua y la suspensión hecha alcalina con amoníaco, se extrae con benceno varias veces. La fase bencénica, se seca y se evapora a presión reducida para proporcionar un sólido, punto de fusión 180°C (mediante alcohol).

15. El compuesto siguiente se prepara similarmente: 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-4-oxazolin-2-tiona, punto de fusión = 170°C (mediante alcohol isopropílico).

EJEMPLO 7

20. 4-p-fluorofenil-5-N-(N'-fenil)-piperazinoetil-2-imino-oxazolina

25. Una solución de 5 g de 1-p-fluorobenzoil-1-hidroxil-3-N-(N'-fenil)-piperazino-propano, 0,83 g de cianamida, 10 cc de H₂O y 160 cc de etanol se refluje por un total de 40 horas. El disolvente se elimina a presión reducida. Punto de fusión = 192°C (mediante alcohol).

412652

EJEMPLO 8

4-p-fluorofenil-5-N-(N'-o-metoxifenil)-piperazinoetil-2-imino-oxazolina

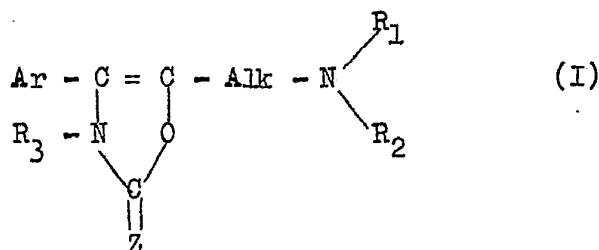
5. Una mezcla de 12 g de bromhidrato de 4-p-fluorofenil-5-cloroetil-2-imino-oxazolina y 21,4 g de o-metoxifenilpiperazina en 200 cc de tolueno se refluje por un total de 28 horas. El sólido presente se filtra y el filtrado se lava varias veces con agua y luego se seca sobre Na_2SO_4 .
10. El disolvente se elimina a presión reducida, punto de fusión = 210°C (mediante alcohol). El bromhidrato de 4-p-fluorofenil-5-cloroetil-2-imino-oxazolina se prepara en la forma siguiente:
15. 20 g de 1-p-fluorobenzoil-1-bromo-3-cloropropano, 21,6 g de urea y 50 cc de dimetilformamida se calientan por 45 horas a 105°C.
20. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se trata varias veces con éter dietílico y finalmente con acetona, se filtra y se utiliza para la reacción sin ulterior purificación.

REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas nº 30536/72 del 16 de Octubre de 1972 y nº 28115/73 del 22 de Agosto de 1973.

1. Un procedimiento para preparar una 4-aril-5-aminoalquil-4-oxazolin-2-ona de la fórmula general I

MC



5.

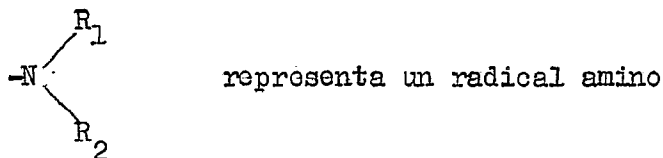
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

10.

Ar representa un radical de arilo monocíclico o policíclico, sustituido o insustituido,

Alk representa un radical de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o insaturado, de 1 a 3 átomos de carbono,

15.



representa un radical amino

secundario o terciario,

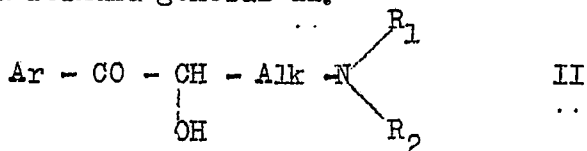
Z representa un átomo de oxígeno o de azufre, o un grupo imino, y

20.

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior, un hidroxialquilo inferior libre o eterificado, un aralquilo, un dialquilaminoalquilo, un acilo alifático inferior, un acilo aromático inferior o un radical de carbamoilo

25.

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II:

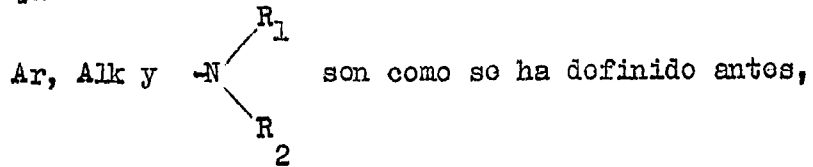


mfe

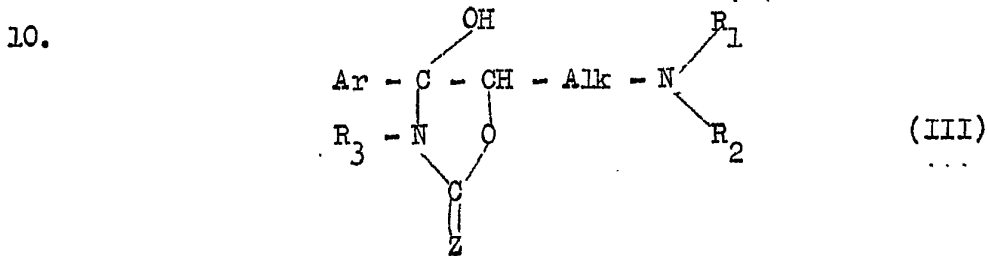


419632

en la que



5. con fosgeno, tiofosgeno, clorocarbonato de etilo, o carbonato de etilo, y hacer reaccionar el producto con amoniac o una amina de la fórmula R_3NH_2 en donde R_3 es como se ha definido anteriormente para proporcionar un intermediario de la fórmula general III:



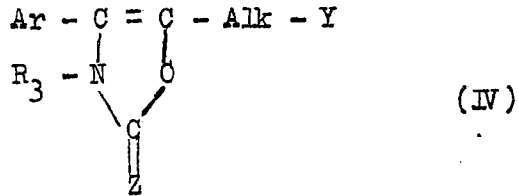
15. y, si es necesario, hacer reaccionar éste con un ácido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado, en una variante del mismo, porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II como se ha definido en la reivindicación 1 con un isocianato de alquilo, isocianato de arilalquilo, isocianato de arilo, alquiluretano, cloruro de carbamilo o un isotiocianato de alquilo, y hacer reaccionar el producto con un ácido.
20. 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en otra variante del mismo, porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II como se ha definido en la reivindicación 1, con ácido isotiocianico o cianamida.
25. 4. Un procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende en una alternativa del mismo hacer reac-

ME

419632



cionar un compuesto de la fórmula general IV:



5.

con una amina de la fórmula $\text{-HN} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ en la que Ar, Alk, R₃, Y y $\text{-N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ son como se ha definido en la reivindicación 1.

10. 5. Un procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende en otra alternativa del mismo hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 en la que R₃ representa hidrógeno, con un compuesto de la fórmula R₃X en la que R₃ es como se ha definido en la reivindicación 1 y X representa un átomo de halógeno, un radical de tosilo o un radical de acilo de un anhídrido mixto.

15.

6. Un procedimiento para preparar una 4-aril-5-amino-alquil-4-oxazolin-2-ona.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 26 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 de Octubre de 1973

p.a

J. J. VERN

P. P.

Firmado: JOSÉ L. LÓPEZ

me