

0-2-10759C
EX-JA-II

F.E. 6-2-76

e.I C-07.-D//A-61-K



421078

nº 421.078

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa, domiciliada en No. 2-9,
Kanda-Tsukasa-Cho, Chiyoda-Ku, Tokyo,
Japón, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVA-
DOS OXAZOLIDINONA-(2)"

=====

Inventores: Kazuyuki Nakagawa, Shiro Yoshizaki,
Nanami Murakami, Michiaki Tominaga
e Hideo Mori

Prioridades: Solicitudes de patente en Japón nos.
120954/72 y 120955/72, ambas de fe-
cha 2 diciembre 1972.

421078

CO7D//A61K



MEMORIA DESCRIPTIVA

Antecedentes de la Invención

1. Campo de la Invención

5. Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de derivados oxazolidina. Más particularmente, esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de 3-alkuil-5-[(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]oxazolidina. - - - - -

2. Descripción de la Técnica Anterior

10. Es bien conocido que ciertos derivados de carbostirilo presentan actividades farmacéuticas útiles. Se han revelado compuestos representativos de este tipo en Journal of Medical Chemistry, Vol. 15, No. 3, pp 260 - 266 (1972), publicación de patente japonesa Nº 38789/1971 y Chemical Abstracts, 62, 1b 212e (1965), etc. Sin embargo, estas referencias de la técnica anterior no enseñan que los compuestos que tienen un grupo 3-alkuil-5-oximetiloxazolidina u oxazolidinona-(2) en una posición 5 de una mitad carbostirilo poseen una excelente actividad bloqueadora beta-adrenérgica. - - - - -

Los inventores de la presente han hallado que los

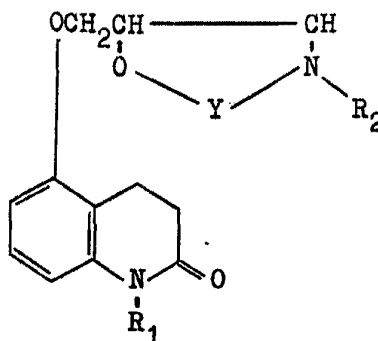
421078



5. derivados 3,4-dihidrocarbostirilo que tienen un grupo amino propoxi 3-substituído en la posición 5-, 6-, 7- ó 8- de la mitad carbostirilo poseen una útil actividad bloqueadora beta-adrenérgica, como se describe en la solicitud de patente española 412.484, presentada el 9 marzo 1973, a nombre del mismo solicitante. Como resultado de nuevas investigaciones sobre otros derivados, se ha hallado inesperadamente que los compuestos que tienen un substituyente completamente diferente, un grupo 3-alkuil-5-oximetiloxazolidina o un grupo
10. 3-alkuil-5-oximetiloxazolidinona-(2), en la posición 5 presentan actividad bloqueadora beta-adrenérgica y que estos compuestos pueden prepararse fácilmente a partir de los correspondientes derivados 5-(2-hidroxi-3-alkuilamino)-propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo, manteniendo la actividad farmacológica bloqueadora beta-adrenérgica. - - - - -
- 15.

Resumen de la Invención

- La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de nuevos derivados 3-alkuil-5-[(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]oxazolidina u oxazolidinona-(2) que tienen la fórmula (I) - - - - -
- 20.



(I)

421078

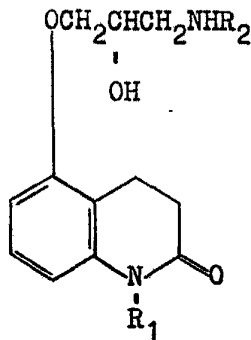


- en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono en su mitad alquilo, R_2 representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono e Y representa $>C=O$ ó $>CH-R_3$, en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo fenilo. - - - - -
- 5.
- 10.

Los derivados 3-alkuil-5- \int (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \int oxazolidina u oxazolidinona-(2) de la fórmula (I) son útiles como agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. - - - - -

15. Descripción Detallada de la Invención

- Según el procedimiento de esta invención, los compuestos representados por la fórmula (I) en la cual Y es $>C=O$, es decir oxazolidinona-(2), pueden prepararse haciendo reaccionar un derivado 5-(2-hidroxi-3-alkuilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo de la fórmula (II) - - - - -
- 20.



(II)

421078



en la cual R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente, con fosgeno. - - - - -

5. Esta reacción se realiza preferentemente en presencia de un aceptador de ácido y de un disolvente orgánico inerte. Son ejemplos adecuados de aceptadores de ácido que pueden utilizarse en el procedimiento de esta invención los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonatos sódicos y similares.

10. Estos aceptadores de ácido se utilizan, de manera general, en una proporción de 1 a 1,5 moles por mol del derivado carbostirilo (II). - - - - -

15. Los ejemplos adecuados de los disolventes orgánicos inertes son éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano y similares, o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares. El disolvente orgánico inerte se utiliza, en general, en un volumen de 5 a 20 y, preferentemente, de 8 a 15 veces la cantidad de los reactivos, y el fosgeno puede introducirse en una solución del compuesto (II) o puede disolverse previamente en una cantidad adecuada del disolvente y la solución puede combinarse con el compuesto (II). - - - - -

20.

25. La reacción se realiza en general utilizando una cantidad de fosgeno desde equimolar a ligeramente en exceso respecto a la molar, preferentemente 1 a 1,5 moles de fosgeno por mol del derivado (II) 5-(2-hidroxiálquilamino)propo-

421078

1012 1973



xi-3,4-dihidrocarbostirilo. - - - - -

5. La temperatura de reacción no es crítica y la reacción avanza suavemente a temperatura ambiente (aproximadamente 20 a 30°C), pero puede utilizarse ventajosamente una elevada temperatura, por ejemplo, de 40 a 60°C para acelerar la velocidad de reacción. La reacción está en general acabada al cabo de un período de unas 5 a unas 24 horas a temperatura ambiente y de unas 3 a unas 8 horas a temperatura de 40 a 60°C. - - - - -

10. Después de acabada la reacción, puede recuperarse el producto deseado de la mezcla de reacción utilizando cualquier proceso convencional, por ejemplo enfriando la mezcla de reacción para cristalizar el producto o concentrando la mezcla de reacción, y el producto resultante puede purificarse utilizando técnicas bien conocidas tales como cromatografía en columna llena de gel de sílice, por ejemplo Wako Gel C-200 (obtenible de Wako Junyaku K.K., Japón) utilizando acetona como eluyente, o por recristalización a partir de un disolvente tal como acetona, alcohol isopropílico, benceno, ciclohexano, ligroína y similares. - - - - -

15.

20.

25. Los compuestos que tienen la fórmula (I) en la que Y representa $>CH-R_3$, es decir oxazolidina, pueden prepararse haciendo reaccionar un derivado 5-(2-hidroxi-3-alquilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo de la anterior fórmula (II) con un aldehído de la fórmula (III) - - - - -



421078



1 Dic 1914

en la cual R₃ es como se ha definido anteriormente. - - - -

- La reacción entre el derivado carbostirilo (II) y el aldehído (III) puede efectuarse en ausencia de disolvente, pero la reacción avanza más suavemente en un disolvente orgánico inerte. Son ejemplos adecuados de disolventes que pueden utilizarse en la reacción los éteres, tales como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano y similares, o los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares. Estos disolventes de reacción se utilizan usualmente en un volumen de 5 a 50 y, preferentemente, de 20 a 35 veces la cantidad del compuesto (II). Si se desea, puede utilizarse un agente deshidratante en la reacción, tal como ácido polifosfórico, pero la reacción avanza, de manera general, satisfactoriamente sin utilizar agente deshidratante.
- 5.
 - 10.
 - 15.

La reacción se realiza, en general, utilizando de 1 a 5 moles, preferentemente de 3 a 5 moles, del aldehído (III), por mol del derivado 5-(2-hidroxi-3-alkilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo. - - - -

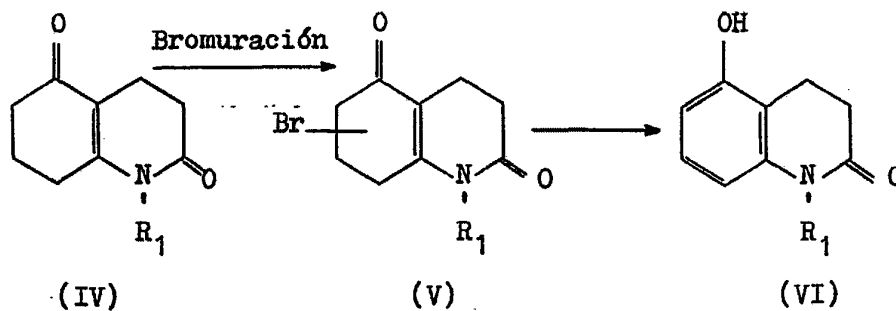
- 20.
 - 25.
- La temperatura de reacción no es crítica y la reacción avanza a temperatura ambiente (aproximadamente 20° - 30°C), pero es usualmente ventajoso calentar el sistema de reacción a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado, es decir, 80 a 200°C, al tiempo que se elimina azeotrópicamente el agua formada durante la reacción. La reacción está en general acabada al cabo de un período de 3 a 8 horas.

421078



Los aldehídos representados por la fórmula (III) incluyen aldehídos alifáticos y aldehídos aromáticos inferiores, por ejemplo formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, benzaldehído y similares. Estos aldehídos no son sólo bien conocidos en la técnica sino que además pueden obtenerse en general de forma comercial. - - - -

El derivado (II) 5-(2-hidroxi-3-alkilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo utilizado como material de partida en la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) se revela en la patente belga nº 794.669, publicada el 16 Mayo 1973 y puede prepararse a partir de 3,4,5,6,7,8-hexahidrocarbostirilo-5-ona por reacción de la misma con un agente bromurante para obtener la correspondiente 8(6 6)-bromo-3,4,5,6,7,8-hexahidrocarbostirilo-5-ona que luego se somete a tratamiento térmico según el siguiente esquema de reacción: - - - - -

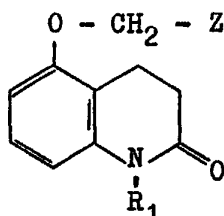


en donde R₁ es como se ha definido anteriormente. El 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo (VI) resultante se hace reaccionar entonces con una epihalohidrina en presencia de un compuesto básico para producir el correspondiente derivado

421078



3,4-dihidrocarbostirilo que tiene la fórmula (VII) - - - -



(VII)

en donde R_1 es como se ha definido anteriormente y Z representa un grupo $\begin{matrix} -CH - CH_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad O \end{matrix}$ ó un grupo $\begin{matrix} -CH - CH_2 - X \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad OH \end{matrix}$, en donde X representa un átomo de halógeno. - - - - -

5. Son ejemplos adecuados de epihalohidrina la epibromohidrina, epiclorohidrina o epiyodohidrina. Los compuestos básicos adecuados son metales alcalinos, hidróxidos de alcalinos, carbonatos de alcalinos y bases orgánicas. Los ejemplos preferidos de los compuestos básicos son sodio metálico, potasio metálico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, piperidina, piperacina, piridina, alquilaminas inferiores tales como dietilamina, trietilamina, metilamina y similares. La reacción entre los compuestos (VI) y la epihalohidrina puede realizarse en ausencia de disolventes pero se realiza preferentemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo alcanos inferiores, agua, alquilacetato inferior y cetonas. Los ejemplos adecuados de alcoholes inferiores son metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol y similares. Los ejemplos adecuados de alquilacetatos inferiores son etilacetato, metilacetato, propilacetato y similares. Los ejemplos adecuados de cetonas son acetona y metiletilcetona. Aunque
- 10.
- 15.
- 20.

421078



1 DIA

puede utilizarse cualquier combinación del disolvente y del compuesto básico, se prefiere elegir el disolvente en función del compuesto básico utilizado. En las realizaciones preferidas, se utilizan alcoholes inferiores, con metales alcalinos, y agua, con hidróxidos de alcalinos. Cuando los

5. compuestos básicos son bases orgánicas, la reacción puede realizarse sin utilizar ningún disolvente o con un alcohol inferior, alquilacetato inferior o cetona. - - - - -

10. La temperatura de reacción puede variar entre 0° y el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferentemente entre 50° y el punto de ebullición del disolvente, durante un período de 4 a 6 horas y, preferentemente, de 4 a 5 horas, cuando se utilizan metales alcalinos o hidróxidos de alcalinos como compuesto básico, y la temperatura de
15. reacción puede variar de 0° a 120°C y, preferentemente, de 80° a 120°C durante un período de 4 a 6 horas, preferentemente 5 a 6 horas, cuando se utilizan bases orgánicas como compuesto básico. La reacción se realiza usualmente a presión atmosférica. En esta reacción, se obtienen tanto derivados
20. 5-(2,3-epoxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo como derivados 5-(2-hidroxi-3-halo)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo (fórmula (VII) en la cual X es $\begin{matrix} -CH - CH_2 \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad / \\ \quad \quad \quad \quad \quad O \end{matrix}$ y $\begin{matrix} -CH - CH_2X \\ | \\ OH \end{matrix}$, respectivamente) como producto de reacción. La proporción del compuesto 2,3-epoxi y del compuesto 2-hidroxi-3-halo en el
25. producto varía con el tipo de los compuestos básicos utilizados. El primer compuesto se produce predominantemente cuando la reacción se realiza en presencia de compuestos fuerte

421078

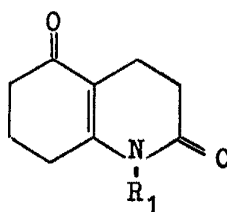


DIC. 1957

mente básicos, tales como metales alcalinos e hidróxidos de alcalinos según se ha indicado anteriormente, y el último compuesto se produce predominantemente cuando la reacción se realiza en presencia de compuestos débilmente básicos, tales como bases orgánicas, en particular piperidina, y se utiliza la epihalohidrina en exceso. - - - - -

Estos productos pueden ser separados uno de otro por procesos convencionales, por ejemplo cristalización fraccionaria, pero se separan preferentemente por cromatografía en columna utilizando una columna rellena de alúmina activa, gel de sílice o similares. - - - - -

El intermedio de la fórmula (VII) en la cual X representa $\text{-CH-CH}_2\text{-X}$ (X es como se ha definido anteriormente) puede prepararse también haciendo reaccionar el derivado 5-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo de la fórmula (IV) - - -



(IV)

en la cual R₁ es como se ha definido anteriormente, con un 3-halógeno-1,2-propanodiol de la fórmula (VIII) - - - - -



en la cual X es como se ha definido anteriormente. Se prefiere

421078



- re hacer reaccionar de 1 a 5 moles del compuesto de la fórmula (VIII), más preferentemente de 1 a 3 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IV). Esta reacción se realiza a presión atmosférica durante 3 a 6 horas, preferentemente
5. 4 a 5 horas, en presencia de un agente bromurante tal como bromuro de piridinio, perbromuro o bromo en un disolvente inerte que no intervenga en la reacción, tal como tetracloruro de carbono, a una temperatura del orden de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, preferentemente
 10. a o cerca del punto de ebullición del disolvente utilizado. Los disolventes adecuados son carbonos halogenados y mezclas de carbonos halogenados y alcoholes inferiores, tales como cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, una mezcla de metanol y cloroformo y una mezcla de etanol y tetracloruro de carbono y similares. Los disolventes más preferidos son el cloroformo y el tetracloruro de carbono. Los compuestos de la fórmula (IV) son bien conocidos en la técnica y se revelan en E. H. W. Böhme, Z. Valenta, Tetrahedron Letters, 1965, 2441. Se prefiere utilizar
 15. de 1 a 3 moles de agente bromurante y más preferentemente de 1 a 1,5 moles por mol del compuesto de (IV). El compuesto (V) se hace reaccionar entonces con una amina primaria de la fórmula (VI) - - - - -
 20. - - - - -



25. en la cual R_2 es como se ha definido anteriormente, para producir el deseado material de partida de la fórmula (II).

421078



Los compuestos preparados según la invención que tienen la fórmula (I) son sustancias básicas y pueden formar sales de adición ácida con varios ácidos orgánicos o inorgánicos. Son sales particularmente útiles las sales de

- 5. adición ácida farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, etc. ó ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, etc. Estas sales de adición ácida pueden prepararse fácilmente por los procesos bien conocidos, por ejemplo por adición de una cantidad equimolar a una cantidad en exceso del ácido a una solución del compuesto (I) disuelto en un disolvente orgánico apropiado tal como isopropanol, acetona y similares. - - - - -
- 10.
- 15.

Tanto las bases libres de los compuestos (I) como sus sales de adición ácida presentan una actividad bloqueadora sobre los nervios beta-adrenérgicos y por ello son útiles como fármacos para tratar enfermedades en la esclerosis coronaria, tales como arritmia, taquicardia, angina de pecho, insuficiencia coronaria, hipertensión, etc. Son compuestos de la fórmula (I) particularmente preferidos los siguientes compuestos básicos y sus hidrocloruros, sulfatos, fosfatos, maleatos, fumaratos y oxalatos: - - - - -

- 20.
- 25. 3-terc-butyl-5-(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetiloxazolidina, - - - - -

421078



5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \sphericalangle -3-iso-
propiloxazolidina, - - - - -

3-terc-butyl-5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oxi-
metilo \sphericalangle -2-metiloxazolidina, - - - - -

5. 3-terc-butyl-5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oxi-
metilo \sphericalangle -2-feniloxazolidina, - - - - -

5- \sphericalangle (1-etil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \sphericalangle -
-3-isopropiloxazolidina, - - - - -

10. 3-terc-butyl-2-etil-5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostiri-
lo)oximetilo \sphericalangle oxazolidina, - - - - -

3-terc-butyl-5- \sphericalangle (1-bencil-3,4-dihidro-5-carbosti-
rilo)oximetilo \sphericalangle oxazolidina, - - - - -

3-terc-butyl-5- \sphericalangle (1-metil-3,4-dihidrocarbostiri-
lo)oximetilo \sphericalangle -2-propiloxazolidina, - - - - -

15. 5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \sphericalangle -3-iso-
propil-2-feniloxazolidina, - - - - -

3-terc-butyl-5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oxi-
metilo \sphericalangle -2-propiloxazolidina, - - - - -

20. 2-etil-5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \sphericalangle -
-3-isopropiloxazolidina, - - - - -

3-terc-butyl-2-etil-5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostiri-
lo)oximetilo \sphericalangle oxazolidina, - - - - -

3-terc-butyl-5- \sphericalangle (1-alil-3,4-dihidro-5-carbostiri-
lo)oximetilo \sphericalangle oxazolidina, - - - - -

421078

INDIC



3-terc-butyl-5- Δ (1-metil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/oxazolidina, - - - - -

3-terc-butyl-5- Δ (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/oxazolidinona-(2), - - - - -

5. 5- Δ (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/-3-isopropiloxazolidinona-(2), - - - - -

3-terc-butyl-5- Δ (1-bencil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/oxazolidinona-(2), - - - - -

10. 5- Δ (1-etil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/-3-isopropiloxazolidinona-(2), - - - - -

3-terc-butyl-5- Δ (1-metil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/oxazolidinona-(2), - - - - -

5- Δ (1-alil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/-3-terc-butiloxazolidinona-(2), - - - - -

15. 3-terc-butyl-5- Δ (1-etil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/oxazolidinona-(2). - - - - -

20. La presente invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, pero estos ejemplos no deben considerarse limitativos del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso. - -

Ejemplo 1

3,0 g de 5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi-

421078



1 DIC

-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,0 g de paraformaldehído se aña
dieron a 20 ml de benceno y la mezcla se calentó a tempera-
tura de reflujo durante 3 horas mientras se eliminaba, del
sistema de reacción, el agua formada durante la reacción.

- 5. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara, los
cristales precipitados se filtraron y recristalizaron a par-
tir de benceno para obtener 2,4 g de 3-terc-butil-5- \sphericalangle (3,4-
-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \sphericalangle oxazolidina incolora y
amorfa que tenía un punto de fusión de 151 a 153°C. - - - -

10.

Ejemplo 2

3,0 g de 5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxi-
-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,0 g de paraformaldehído se aña
dieron a 30 ml de tolueno y la mezcla se calentó a tempera-
tura de reflujo al tiempo que se eliminaba, del sistema de
reacción, el agua formada durante la reacción. La mezcla re-
sultante de reacción se concentró entonces bajo presión re-
ducida hasta la sequedad y los cristales residuales se re-
cristalizaron a partir de ciclohexano para obtener 1,9 g de
5- \sphericalangle (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \sphericalangle -3-isopropiloxazo-
lidina incolora y amorfa que tenía un punto de fusión de
131,5 a 133°C. - - - - -

15.

20.

Ejemplo 3

2,5 g de 5-(3-terc-butilamino-2-hidroxi)propoxi-
-3,4-dihidrocarbostirilo y 4,0 g de acetaldehído al 90% se
añadieron a 40 ml de benceno y la mezcla se agitó a tempera

25.



421078

5. tura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar todas las sustancias no disueltas y el filtrado se concentró hasta la sequedad. Los cristales residuales se recrystalizaron entonces a partir de ligrofina para obtener 1,5 g de 3-terc-butyl-5-[(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]-2-metiloxazolidina incolora y amorfa que tenfa un punto de fusión de 136 a 138°C. - - - - -

Ejemplo 4

10. 1,5 g de 5-(2-hidroxi-3-terc-butylamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 3,0 g de benzaldehído se añadieron a 60 ml de benceno y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de permitir que la mezcla reposara durante la noche, los cristales precipitados se filtraron y recrystalizaron a partir de isopropanol para
15. obtener 0,9 g de 3-terc-butyl-5-[(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]-2-feniloxazolidina incolora y amorfa que tenfa un punto de fusión de 183 a 185°C. - - - - -

Ejemplo 5

20. 1,5 g de 1-etil-5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,7 g de paraformaldehído se añadieron a 20 ml de benceno y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró entonces bajo presión reducida hasta la sequedad y el residuo se disolvió en acetona. La solución se purificó
25. entonces por cromatografía en columna utilizando gel de

421078

1 DIC



5. sílice Wako Gel C-200 para obtener 1,1 g de 5-[(1-etil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]-3-isopropiloxazolidina, como aceite incoloro. El espectro de absorción de infrarrojos del producto presentó absorciones características a 2960 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} y 767 cm^{-1} . - - - - -

Ejemplo 6

10. 1,5 g de 1-etil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,0 g de propionaldehído se añadieron a 20 ml de benceno y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró entonces bajo presión reducida hasta la sequedad y el residuo se disolvió en acetona. La solución se purificó entonces por cromatografía en columna utilizando gel de sílice C-200 para obtener 0,8 g de 3-terc-butil-2-etil-5-[(1-etil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]oxazolidina como aceite incoloro. El espectro de absorción de infrarrojos del producto presentó absorciones características a 2950 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1594 cm^{-1} , 1196 cm^{-1} y 760 cm^{-1} . - - - - -
- 15.

Ejemplo 7

20. 1,3 g de 1-bencil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,7 g de paraformaldehído se añadieron a 20 ml de benceno y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró entonces bajo presión reducida hasta la sequedad y el residuo se recristalizó a partir de ligroína para
- 25.

421078



obtener 0,9 g de 3-terc-butil-5- γ (1-bencil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/oxazolidina incolora y amorfa que tenía un punto de fusión de 80 a 82°C. - - - - -

Ejemplo 8

5. 1,0 g de 5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi-
-1-metil-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,7 g de butiraldehído
se añadieron a 20 ml de benceno y la mezcla se calentó a
temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla resultan-
te se concentró entonces bajo presión reducida hasta la se-
10. quedad y el residuo se disolvió en acetona. La solución se
purificó entonces por cromatografía en columna utilizando
gel de sílice C-200 para obtener 0,6 g de 3-terc-butil-5-
- γ (1-metil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/2-propil-
oxazolidina como aceite incoloro. El espectro de absorción
15. de infrarrojos del producto presentó absorciones caracterís-
ticas a 2960 cm⁻¹, 2870 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹ y 768 cm⁻¹. - - - -

De la misma manera que la descrita en los Ejemplos
anteriores, se obtuvieron los siguientes compuestos: - - -

20. 5- γ (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo/3-iso-
propil-2-feniloxazolidina que tenía un punto de fusión de
155 a 156,5°C (recristalizado a partir de isopropanol), - -

3-terc-butil-5- γ (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oxime-
tilo/2-propiloxazolidina que tenía un punto de fusión de
119 a 120,5°C (recristalizado a partir de ligroína), - - -

421078



2-etil-5-[(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]-3-isopropiloxazolidina que tenfa un punto de fusión de 137 a 139°C (recristalizado a partir de isopropilo), - - - -

5. 3-terc-butil-2-etil-5-[(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]oxazolidina que tenfa un punto de fusión de 136 a 138°C (recristalizado a partir de isopropilo), - - -

10. 3-terc-butil-5-[(1-alil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]oxazolidina que tenfa la siguiente absorción característica en el espectro de absorción de infrarrojos: 2960 cm⁻¹, 1675 cm⁻¹, 1598 cm⁻¹ y 768 cm⁻¹ (purificado por cromatografía en columna de gel de sílice), y - - - - -

15. 3-terc-butil-5-[(1-metil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo]oxazolidina que tenfa la siguiente absorción característica en el espectro de absorción de infrarrojos: 2950 cm⁻¹, 1670 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1207 cm⁻¹ y 765 cm⁻¹ (purificado por cromatografía en columna de gel de sílice). - -

Ejemplo 9

20. 2,0 g de 5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,3 g de carbonato potásico en polvo se añadieron a 70 ml de tolueno y se añadió gota a gota a la mezcla, mientras se calentaba la mezcla a una temperatura de 45 a 50°C con agitación, 6 ml de una solución de fosgeno al 30% en tolueno. La mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante otras 8 horas y, después de dejar que la mezcla se enfriara, se filtraron

421078



los cristales precipitados. Los cristales así obtenidos se disolvieron entonces en cloroformo y la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se sacó entonces por destilación y el residuo se recristalizó a partir de isopropanol para obtener 1,4 g de 3-terc-butil-5- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (3,4-dihidro-5-carbostiriloximetilo)oxazolidinona-(2) incolora y amorfa que tenía un punto de fusión de 219,5 a 221°C. - - -

5.

Ejemplo 10

10.

15.

20.

25.

2,0 g de 5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 1,3 g de carbonato potásico en polvo se añadieron a 70 ml de tolueno y se añadieron 6 ml de una solución de fosgeno al 30% en tolueno, gota a gota, a la mezcla al tiempo que se calentaba la mezcla a una temperatura de 50 a 55°C con agitación. La mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante otras 8 horas y se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta la sequedad y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución resultante se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El cloroformo se eliminó entonces por destilación y el residuo se disolvió en acetona. La solución en acetona se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice C-200 para obtener 1,1 g de 5- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ (3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo-3-isopropiloxazolidinona-(2) como material incoloro viscoso. El espectro de absorción de infrarrojos del producto presentó absorciones características a 1730 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 1590 cm^{-1} y 760 cm^{-1} . - - - - -

421078



1 DIC

Ejemplo 11

1,0 g de 1-bencil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilamino) propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,5 g de carbonato sódico se añadieron a 40 ml de benceno y se añadieron 3 ml de una solución de fosgeno al 30% en tolueno, gota a gota, a la mezcla a temperatura ambiente con agitación. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante otras 24 horas a temperatura ambiente y la mezcla se filtró para eliminar todos los materiales no disueltos. El filtrado se concentró entonces bajo presión reducida hasta la sequedad y el residuo resultante se recristalizó a partir de isopropanol para obtener 0,7 g de 3-terc-butil-5- \sphericalangle (1-bencil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo \sphericalangle oxazolidinona-(2) como cristales incoloros del tipo aguja que tenían un punto de fusión de 152 a 154°C. - - - - -

Ejemplo 12

1,0 g de 1-etil-5-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo y 0,5 g de carbonato potásico en polvo se añadieron a 40 ml de tolueno y se añadieron 3 ml de una solución de fosgeno al 30% en tolueno, gota a gota, al tiempo que se agitaba. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante otras 8 horas a temperatura ambiente y la mezcla se filtró para eliminar todos los materiales no disueltos. El filtrado se concentró entonces bajo presión reducida hasta la sequedad y el residuo resultante se disolvió en acetona. La solución se purificó entonces por cromatografía.



421078

5. tografía en columna utilizando gel de sílice C-200 para obtener 0,8 g de 5- \sphericalangle (1-etil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo-3-isopropiloxazolidinona-(2) como material viscoso. El espectro de absorción de infrarrojos del producto presentó absorciones características a 1735 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} y 765 cm^{-1} . - - - - -

De la misma manera que la descrita en los Ejemplos 9 y 12, se prepararon los siguientes compuestos: - - - - -

10. 3-terc-butil-5- \sphericalangle (1-metil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo-oxazolidinona-(2) que tenía un punto de fusión de 98,5-100°C (recristalizado a partir de ligroína), -

15. 5- \sphericalangle (1-alil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo-3-terc-butiloxazolidinona-(2) que tiene las siguientes absorciones características de infrarrojos: 1735 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1595 cm^{-1} y 763 cm^{-1} , - - - - -

3-terc-butil-5- \sphericalangle (1-etil-3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo-oxazolidinona-(2) que tiene las siguientes absorciones características de infrarrojos: 1738 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1598 cm^{-1} y 765 cm^{-1} . - - - - -

20. Ejemplo de Referencia

Se determinó la actividad antagonista de los compuestos preparados según esta invención con respecto a isoprenalina, utilizando el método de selección de beta-bloqueadores (C. E. Powell, I. H. Slater : J. Pharmac., 122, 480

421078



(1958)). -----

Perros macho, híbridos y adultos, que pesaban de 13 a 20 kg se anestesiaron con 30 mg/kg de peso corporal de pentobarbital sodio administrados intravenosamente. Cada uno de los compuestos de ensayo se administró entonces al perro anestesiado a un nivel de dosis de 10 gamma o 100 gamma/kg de peso corporal por la vena femoral y después de 5 minutos se administró isoprenalina al perro a través de la vena femoral a un nivel de dosis de 0,3 gamma/kg de peso corporal. Se registraron entonces la presión sanguínea y el pulso (H.R.) en un polígrafo por medio de un transductor de presión y de un tacómetro accionado por la onda R del electrocardiógrafo, respectivamente, para determinar la actividad inhibitoria porcentual del compuesto de ensayo con respecto al aumento de pulso y la reducción de presión provocada por la isoprenalina. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla siguiente: -----

Tabla

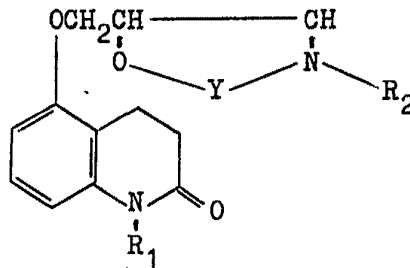
20.	Compuesto de ensayo *	Nivel de Dosis (gamma/kg)	Actividad Antagonista contra Isoprenalina (% Inhibición) **	
			<u>Presión sanguínea</u>	<u>Pulso</u>
	1	10	93,1	93,7
	2	100	92,4	100
	3	100	66,7	92,1
25.	4	100	56,6	57,9
	5	100	83,2	80,6
	6	100	77,8	60,2
	7	100	91,4	100
	8	100	92,3	100
30.	9	100	60,2	51,7
	10	100	68,0	65,2

421078



1 DIC 1953

* Compuesto de Ensayo



Compuesto Nº	R ₁	R ₂	Y
1	H	t-butilo	-CH ₂ -
2	H	t-butilo	-CH- C ₆ H ₅
5.	etilo	isobutilo	-CH ₂ -
	bencilo	t-butilo	-CH ₂ -
	H	isopropilo	-CH ₂ -
	CH ₃	t-butilo	-CH ₂ -
	H	t-butilo	-C- O
10.	H	isopropilo	-C- O
	etilo	isopropilo	-C- O
	etilo	t-butilo	-C- O

El aumento de pulso y la reducción de presión provocados por la administración de isoprenalina sola se valoran como 100%. - - - - -

15.

421078



1 DIC. 1978

También se determinó, de forma normal, la toxicidad aguda en la rata (cepa Wister) con respecto a los compuestos representativos preparados según esta invención. Las DL₅₀ (dosis letal del 50%) son como sigue: - - - - -

5.	Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg)	
		i.v.	p.o.
	3-terc-butyl-5- $\sqrt{\text{(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo}}$ oxazolidina	147,2	2000
10.	3-terc-butyl-5- $\sqrt{\text{(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo}}$ -2-feniloxazolidina	163,2	2000
15.	3-terc-butyl-5- $\sqrt{\text{(3,4-dihidro-5-carbostirilo)oximetilo}}$ oxazolidinona-(2)	140,0	2000

20. Si bien la presente invención se ha descrito en detalle con referencia a sus realizaciones específicas, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones en la misma sin salir del alcance y el espíritu de la presente invención. - - - - -

N O T A

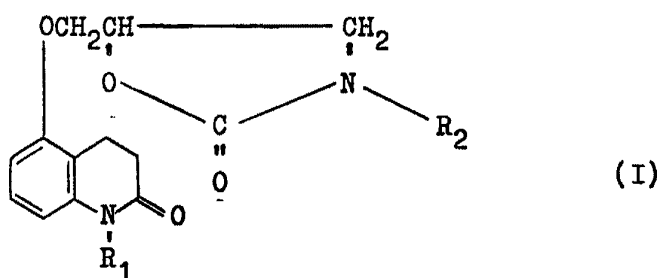
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

421078

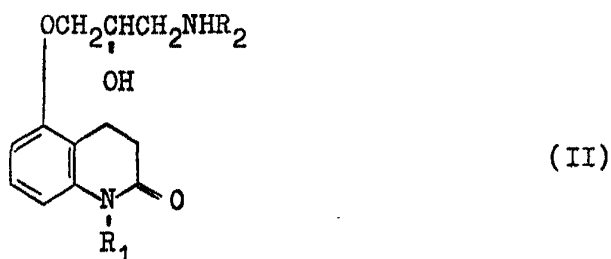


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados oxazolidinona-(2), representados por la fórmula (I): - - - - -



5. en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo aralquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono en su mitad alquilo y R₂ representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un derivado 5-(3-amino-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocabostirilo de la fórmula (II): - - - - -
- 10.



en la cual R₁ y R₂ son como se ha definido anteriormente, con fosgeno en una cantidad de 1 a 1,5 moles por mol de di-



421078



cho 5-(3-alquilamino-2-hidroxi)propoxi-3,4-dihidrocarbostirilo a una temperatura del orden de la temperatura ambiente a aproximadamente 60°C durante un período de 3 a 24 horas.-

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha reacción se realiza en presencia de un disolvente hidrocarburo aromático. - - - - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho disolvente hidrocarburo aromático es benceno, tolueno o xileno. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea un aceptador de ácido y dicho aceptador de ácido es un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. - - - - -

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho aceptador de ácido es carbonato potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico. - - - - -

6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS OXAZOLIDINONA-(2)". - - - - -

20. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 1 DIC. 1973

P.A. M. CURELL SUÑOL

maf.

