

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(10) ES	(11) NUMERO	(13) A 1
	(21) 456.370	
(22) FECHA DE PRESENTACION	28-2-1977	

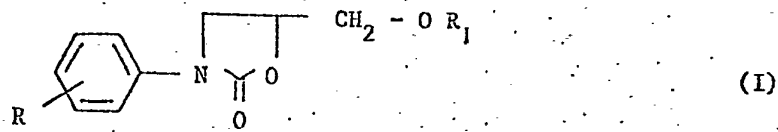
PATENTE DE INVENCION

P.- 65.28€
E.4482-
RC/JPK/ST

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
76/05751	1-3-75	Francia
76/19578	28-6-76	"
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D AGAK	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ARIL-3-OXAZOLIDINONAS-2"		
(71) SOLICITANTE (S)		
DELALANDE S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
32, rue Henri Regnault, 92402 COURBEVOIE, Francia		
(72) INVENTOR (ES)		
Philippe DOSTERT, Colette DOUZON, Guy BOURGERY, Claude GOURET, Gisèle MOCQUET y Jean-Alain COSTON		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas aril-3-oxazolidinonas-2, útiles sobre todo en el campo sicotrópico.

5 Los compuestos según la invención responden más precisamente a la siguiente fórmula (I):



en la que R representa:

15 - o bien un átomo de hidrógeno, en cuyo caso R puede ser:

- un radical p-nitro, p-ciano, p-aldehído ó p-acetilo; un grupo m-etilo, m-nitro ó m-bromo; o dos grupos metilo situados en posición meta y para;
- una agrupación m-NH₂ ó -N $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ R_3 \end{matrix}$ situada en posición

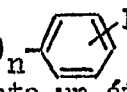
20 para, y en la que el par (R₂, R₃) puede tomar los siguientes significados: (H, CH₃), (CH₃, CH₃),

(C₂H₅, C₂H₅), (CH₃ CH₂-) , o formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidino o piperidino;

- una agrupación -SR₄ situada en posición para, y en la que R₄ representa un radical alcoholo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono o un radical ciclohexilo;

- una agrupación -OR₅ situada en posición para, y en

30

- 1 la que R_5 representa:
- un radical alcohilo que comprende de 2 a 7 átomos de carbono,
 - un radical ciclohexilo, ciclohexilmetilo, acetilmetilo o cianometilo;
 - 5 - un radical alqueno-2-ilo que comprende de 3 a 5 átomos de carbono, buten-3-ilo ó ciclohexen-1-metilo,
 - un radical propargilo ó butin-2-ilo,
 - 10 - un radical de fórmula $-(CH_2)_n-$  en el que n es igual a 1 y R_6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo cuando está en posición orto; un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo o trifluorometilo cuando está en posición meta; y un átomo de cloro, de bromo o de flúor, un grupo ciano, nitro o dimetilamino cuando está en posición para; o
 - 15 n es igual a 2 y R_6 designa un átomo de hidrógeno; o
 - . dos agrupaciones, una metilo situado en meta, otra benciloxi situado en para;
 - o bien una agrupación $CONHR_7$, donde R_7 designa un grupo metilo, en cuyo caso R puede ser:
 - 25 . un radical m-trifluorometilo ó m-bromo; un radical p-cloro ó p-fluoro; dos átomos de cloro situados en posición meta y para; un radical p-tiometilo ó p-acetilo;
 - . una agrupación $-OR_8$ situada en posición para, y en
 - 30 la que R_8 designa:
 - un radical alcohilo que comprende de 2 a 5 átomos

1

de carbono,

- un radical cianometilo o acetilmetilo, un radical propargilo, o

5

- un radical de fórmula $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_9)$ en el que R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, de bromo o de flúor, cuando está en posición meta; y un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo nitro cuando está en posición para;

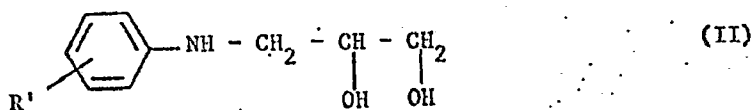
10

o un grupo isopropilo, en cuyo caso R designa un radical m-trifluorometilo ó p-benciloxi.

15

El procedimiento para preparar compuestos según la invención, de fórmula (I), en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, consiste en ciclar por acción de carbonato de etilo un fenilamino-1-propanodiol-2,3 de fórmula:

20



en la que R' representa:


25

- un radical p-nitro, p-ciano, p-aldehído, p-acetilo, m-etilo, m-nitro ó m-bromo; dos grupos metilo situados en posición meta y para;

30

- una agrupación $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_2 \\ \text{R}'_3 \end{matrix}$ situada en posición para, y donde el par $(\text{R}'_2, \text{R}'_3)$ puede tomar los siguientes significados: $(\text{CH}_3, \text{CH}_3)$, $(\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5)$,

1

(CH₃, CH₂-) , o formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidino o piperidino;

5

- una agrupación S-R₄ situada en posición para, y donde R₄ tiene el mismo significado que en la fórmula (I);

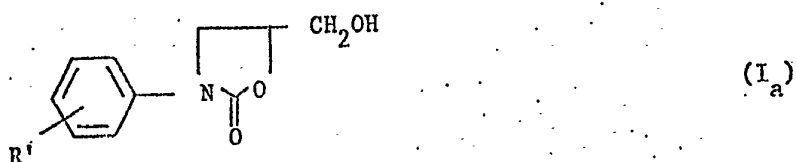
- una agrupación p-etoxi ó p-benciloxi; o

- dos agrupaciones, una metilo situado en posición meta, otra benciloxi situado en posición para,

10

lo que conduce a compuestos de fórmula:

15

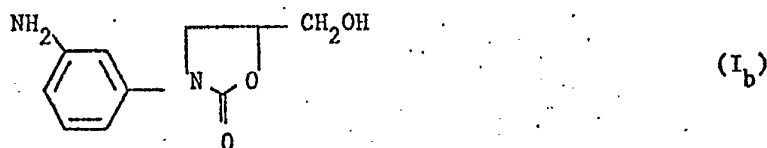


y luego, eventualmente, someter el compuesto de fórmula (I_a):

20

- en el que R' representa un radical m-nitro, a una reducción catalítica en autoclave y en presencia de paladio sobre carbón, lo que conduce al compuesto de fórmula:

25



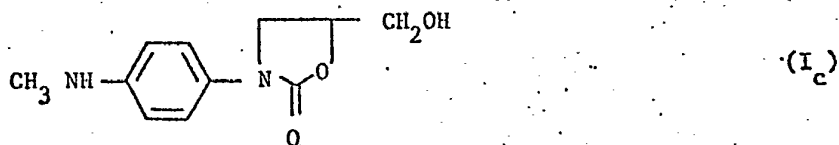
30

- en la que R' representa una agrupación p-N-metil-bencil-amino, a la acción de hidrogenolisis en alcohol, en presencia de paladio sobre carbón ,

1

lo que conduce al compuesto de fórmula:

5

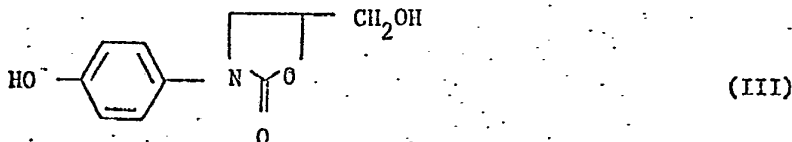


y

10

- en la que R' representa una agrupación p-benciloxi, a la acción de hidrogenolisis en alcohol, en presencia de paladio sobre carbón, lo que conduce al compuesto de fórmula:

15



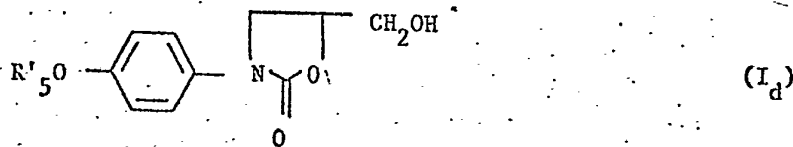
20

que se condensa con un producto que responde a una de las fórmulas siguientes: R'₅Cl, R'₅Br,

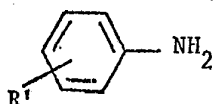
25

R'₅-OSO₂-C₆H₄-CH₃, en las que R'₅ tiene el mismo significado que R₅ en la fórmula I, con excepción de los valores etilo y bencilo, lo que que conduce a los compuestos de fórmula:

30

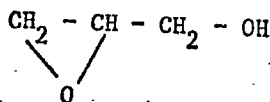


1 Los compuestos de fórmula II, en parte nuevos, se obtienen a su vez por condensación, en metanol o etanol, de anilinas de fórmula:



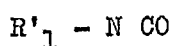
(IV)

10 en la que R' tiene el mismo significado que en la fórmula II, con el glicidina de fórmula:



(V)

Los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ representa un grupo CONHR₇, donde R₇ es un grupo metilo o isopropilo, se obtienen a su vez por acción de un isocianato de alcohol de fórmula:



(VI)

en la que R' designa un grupo metilo o isopropilo, sobre una oxazolidinona de fórmula (I) en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno y R puede ser:

25 - un radical m-trifluorometilo ó m-bromo; un radical p-cloro ó p-fluoro; dos átomos de cloro situados en posición meta y para; un radical p-tiometilo ó p-acetilo;

- una agrupación -OR₈ situada en posición para y en la que R₈ designa:

30 • un radical alcohol que comprende de 2 a 5 átomos

1 de carbono, un radical cianometilo o acetilmetilo,
un radical propargilo, o

5 • un radical de fórmula $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_9$ en el que R_9
representa un átomo de hidrógeno o un átomo de
cloro, de bromo o de flúor cuando está en posi-
ción meta; y un átomo de flúor, un átomo de cloro
o un grupo nitro cuando está en posición para.
Los siguientes ejemplos se dan a título de ejem-
10 plos para ilustrar la invención:

Ejemplo 1: p-etiltiofenilamino-3-propanodiol-1,2

Número de código: 760465

15 Se calienta a reflujo durante 7 horas una solu-
ción de 12,6 g (0,082 moles) de para-etiltioani-
lina y 6,1 g (0,082 moles) de glicidina en 80 ml
de etanol. Luego se evapora, se cromatografía el
residuo en una columna de sílice. Eluidos por la
mezcla cloroformo 80-acetona 20, se obtienen 8 g
(43%) del compuesto esperado.

20 • punto de fusión: $< 50^\circ\text{C}$
• fórmula empírica: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$
• análisis elemental:

	C	H	N
25 Calculado %	58,12	7,54	6,16
Hallado (%)	57,96	7,45	6,30

Ejemplo 2: Hidroximetil-5-metanitrofenil-3-oxazolidinona-2

Número de código: 740511

30 Se calienta a 100-110°C durante 5 horas una mez-
cla de 48 g (0,2 moles) de metanitrofenilamino-
-3-propanodiol-1,2 (preparado según una forma de

1

operación similar a la del ejemplo 1), de 200 ml de carbonato de etilo y de 8 ml de trietilamina. Luego se filtra y se recristaliza el producto obtenido en alcohol absoluto.

5

- . punto de fusión: 140°C
- . rendimiento: 73%
- . fórmula empírica: $C_{10}H_{10}N_2O_5$
- . peso molecular: 238,20
- . análisis elemental:

10

	C	H	N
Calculado (%)	50,42	4,23	11,76
Hallado (%)	50,54	4,39	11,81

15

De la misma manera se pueden obtener los compuestos que responden a los números de código siguientes, relacionados en la siguiente tabla I:

750341 - 750710 - 740564 - 740512 - 760271 - 760133 - 760311
 760375 - 760474 - 760349 - 760082 - 760466 - 760483 - 760473
 760600 - 760621 - 760037 - 770017 - 770054 - 760670 - 760167

20

Ejemplo 3: Hidroximetil-5-metaaminofenil-3-oxazolidinona-2

Número de código: 750079

25

Se hidrogena en autoclave, a una presión de 2 a 3 kg, temperatura ambiente, y en presencia de paladio sobre carbono al 10%, una solución de 20 g (0,08 moles) de hidroximetil-5-metanitrofenil-3-oxazolidinona-2 preparada en el ejemplo precedente, en 400 ml de dioxano. La reacción se termina en 5 horas. Luego se filtra, se evapora el filtrado y se cristaliza el residuo en alcohol.

30

- . punto de fusión: 118°C

1

- . rendimiento: 10%
- . fórmula empírica: $C_{10}H_{12}N_2O_3$
- . peso molecular: 208,21
- . análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	57,68	5,81	13,46
Hallado (%)	57,39	5,77	13,22

Ejemplo 4: Hidroximetil-5-p-N-metilaminofenil-3-oxazolidinona-2

10

Número de código: 760395

Se hidrogenoliza en autoclave a 50°C, bajo presión de 4 kg, durante 4 horas, una solución de 19 g (0,061 moles) de hidroximetil-5-p-N-bencil-N-metilaminofenil-3-oxazolidinona-2 preparada según una forma de operación similar a la del ejemplo 2, en 400 ml de alcohol, en presencia de 0,6 ml de ácido clorhídrico 6,4N y de 3 g de paladio sobre carbón al 10%. Se filtra, se evapora el filtrado, se recoge el residuo con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y luego se filtra y recristaliza en metanol.

15

20

- . punto de fusión: 174°C
- . rendimiento: 6 %
- . fórmula empírica: $C_{11}H_{14}N_2O_3$
- . análisis elemental:

25

	C	H	N
Calculado (%)	59,45	6,35	12,61
Hallado (%)	59,29	6,39	12,61

30

Ejemplo 5: Hidroximetil-5-p-cianometiloxifenil-3-oxazolidinona-2

Número de código: 760651

1ª etapa: Hidroximetil-5-p-hidroxifenil-3-oxazolidinona-2

Número de código: 760172

Se hidrogeniliza en autoclave, entre 45 y 50°C, bajo una presión de 2 kg, durante 6 horas, una solución de 132,5 (0,44 moles) de hidroximetil-5-p-benciloxifenil-3-oxazolidinona-2, preparada según una forma de operación análoga a la del ejemplo 2, en 1,5 litros de alcohol, en presencia de 13 g de paladio sobre carbón al 10%. Se filtra, se evapora el filtrado y se recristaliza en alcohol isopropílico.

- . punto de fusión: 183°C
- . rendimiento: 82%
- . fórmula empírica: $C_{10}H_{11}NO_4$
- . análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	57,41	5,30	6,70
Hallado (%)	57,62	5,62	6,69

2ª etapa: Hidroximetil-5-p-cianometiloxifenil-3-oxazolidinona-2

Número de código: 760651

Se lleva a reflujo durante 8 horas una mezcla de 15 g (0,07 moles) de hidroximetil-5-p-hidroxifenil-3-oxazolidinona-2 preparada en la etapa precedente, de 7,6 g (0,1 moles) de cloroacetoni-trilo, de 38 g (0,28 moles) de carbonato potásico, y de 1 g de yoduro potásico, en 450 ml de acetona. Se filtra, se evapora el filtrado y se cristaliza

1 el residuo en alcohol absoluto.

- punto de fusión: 98°C
- rendimiento: 67%
- fórmula empírica: $C_{12}H_{12}N_2O_4$
- 5 • peso molecular: 248,23
- análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	58,06	4,87	11,29
Hallado (%)	57,91	4,92	11,21

10 De la misma manera se pueden obtener los compuestos que responden a los números de código siguientes, relacionados en la siguiente tabla I:

760116 - 760303 - 760304 - 760414 - 760396 - 760549
 760534 - 760314 - 770018 - 760306 - 760827 - 760650
 15 760535 - 760536 - 760307 - 760877 - 770063 - 770104
 760337 - 760317 - 760547 - 760556 - 760574 - 760548
 760537 - 760533 - 760881 - 760622 - 760937 - 760432
 760453 - 760652.

20 Ejemplo 6: N-metilcarbamofloximetil-5-p-cianometiloxifenil-3-oxazolidinona-2

Número de código: 760660

Se calienta a 110°C, en tubo herméticamente cerrado, durante 3 horas, una solución de 7 g (0,028 moles) de hidroximetil-5-p-cianometiloxifenil-3-oxazolidinona-2 preparada en la 2ª etapa del ejemplo 5, y de 4,8 g (0,084 moles) de isocianato de metilo en 30 ml de dicloroetano-1,2. Luego se evapora el disolvente, se cristaliza el residuo en éter y se recristaliza en metanol.

30 • punto de fusión: 90°C

- 1
- rendimiento: 70%
 - fórmula empírica: $C_{14}H_{15}N_3O_5$
 - peso molecular: 305,28
 - análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	55,08	4,95	13,77
Hallado (%)	54,91	4,84	13,68

De la misma manera se pueden obtener los compuestos que responden a los números de código siguientes, relacionados en la siguiente tabla I:

10

740704 - 750479 - 750726 - 750685 - 750820 - 740711 - 760786
 760104 - 760663 - 760662 - 760712 - 760819 - 760658 - 760729
 760676 - 760717 - 760730 - 760409 - 760723 - 760728 - 760809
 760733 - 760731.

15

Las siguientes tablas I y II relacionan, respectivamente, los compuestos de fórmula (I) según la invención y los nuevos compuestos (II) intermedios, siendo preparados estos últimos por utilización de una forma de operación similar a la del ejemplo 1.

20

25

30

1
5
10
15
20
25
30

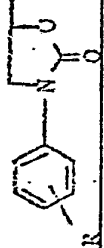


TABLA I

Número de código	R	R ₁	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado (%)			Hallado (%)		
							C	H	N	C	H	N
740704	3CF ₃	CONH-CH ₃	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₄	318,25	115	75	49,06	4,12	8,80	48,79	3,95	8,61
750479	4Cl	"	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	284,70	110	52	50,62	4,60	9,84	50,84	4,62	9,68
750726	3Br	"	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₄	329,15	90	75	43,79	3,98	8,51	43,89	4,08	8,36
750685	4F	"	C ₁₂ H ₁₃ FN ₂ O ₄	268,24	100	70	53,73	4,89	10,44	53,76	5,00	10,25
750820	3,4diCl	"	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₄	319,15	123	66	45,16	3,79	8,78	45,04	3,63	8,49
740711	3CF ₃	CONH-CH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄	346,30	121	61	52,02	4,95	8,09	52,26	5,06	8,03
750341	3,4diCH ₃	H	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₃	221,25	129	73	65,14	6,83	6,33	65,15	6,80	6,32
750710	3Br	H	C ₁₀ H ₁₀ BrN ₂ O ₃	272,90	100	64	44,14	3,70	5,14	44,21	3,94	5,20
740564	4NO ₂	H	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅	238,20	154	68	50,42	4,23	11,76	50,42	4,26	11,59
740512	3C ₂ H ₅	H	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₃	221,25	97	70	65,14	6,83	6,33	64,88	6,78	6,22
760271	4CN	"	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	218,21	130	20	60,54	4,62	12,84	60,49	4,42	12,86
760133	4-N < CH ₃ / CH ₃	"	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃	236,26	150	25	61,00	6,83	11,86	60,72	7,07	11,77
760311	4-N < CH ₃ / CH ₂ / CH ₂ / CH ₃	"	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	264,32	95	13	63,61	7,63	10,60	63,76	7,85	10,85
760375	4-N < CH ₃ / CH ₂ / CH ₂ / CH ₂ / CH ₃	"	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	312	142	79	69,21	6,45	8,97	69,47	6,66	9,16

TABLA I (continuación)

Número de código	R	R ₁	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado (%)			Hallado (%)		
							C	H	N	C	H	N
760474	4 N	H	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	262,30	168	42	64,10	6,92	10,68	63,92	6,59	10,91
760349	4 N	H	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	276,33	170	39	65,19	7,30	10,14	64,89	7,27	10,44
760082	4 SCH ₃	H	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S	239,29	133	62	55,21	5,48	5,85	54,95	5,38	5,92
760786	4 SCH ₃	CONH-CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	296,34	120	78	52,69	5,44	9,45	52,59	5,23	9,60
760466	4 SC ₂ H ₅	H	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S	253,31	110	66	56,89	5,97	5,53	56,82	5,85	5,48
760473	4 SC ₄ H ₉ (n)	H	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃ S	281,37	106	52	59,76	6,81	4,98	59,76	6,59	4,81
760483	4 S-CH<CH ₃	"	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃ S	267,34	85	45	58,40	6,41	5,24	58,50	6,13	4,96
760600	4 SC ₃ H ₇ (n)	"	"	"	102	"	"	"	"	58,68	6,58	5,20
760621	4 S	"	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ S	307,40	82	57	62,51	6,89	4,56	62,73	7,00	4,55
760037	4 OC ₂ H ₅	"	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	237,25	153	91	60,75	6,37	5,90	60,81	6,54	5,89
760116	4 O-CH<CH ₃	"	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	251,27	74	56	62,14	6,82	5,57	62,29	6,77	5,48
760303	4 OC ₃ H ₇ (n)	"	"	"	139	72	"	"	"	61,88	7,16	5,62
760304	4 OC ₄ H ₉ (n)	"	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	265,30	122	68	63,38	7,22	5,28	63,53	7,21	5,37
760414	4 C-CH<CH ₃	"	"	"	110	30	"	"	"	63,41	7,25	5,19
760646	4 OC-H ₁ (n)	"	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	279,33	124	48	64,49	7,58	5,01	64,43	7,75	4,86

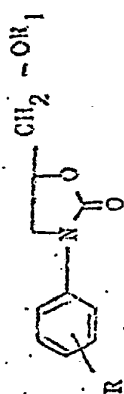
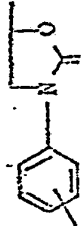
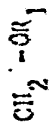


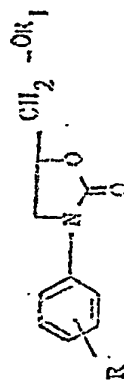
TABLA I (continuación)



Número de código	R	R ₁	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado (%)	Hallado (%)				
							C	H	N			
760549	4 OC ₆ H ₁₃ (n)	H	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	293,35	115	76	65,50	7,90	4,78	65,55	8,00	4,50
760534	4 OC ₇ H ₁₅ (n)	"	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	307,38	110	65	66,42	8,20	4,56	66,44	7,91	4,54
760314	4 O-C ₆ H ₁₁	"	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	291,37	124	15	65,96	7,27	4,81	65,73	7,29	4,91
770018	4 O-C ₄ H ₉ (t)	"	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	265,30	93	52	63,38	7,22	5,28	63,41	7,25	5,19
760104	4 OC ₂ H ₅	CONH-CH ₃	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅	294,30	110	52	57,13	6,16	9,52	57,02	6,22	9,51
760663	4 OC ₃ H ₇ (n)	"	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅	308,33	96	72	58,43	6,54	9,09	58,53	6,48	9,04
760662	4 OC ₄ H ₉ (n)	"	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅	322,35	84	80	59,61	6,88	8,69	59,60	6,91	8,66
760712	4 OC ₄ H ₉ (iso)	"	"	"	89	88	"	"	"	59,33	6,87	8,61
760819	4 OC ₅ H ₁₁ (n)	CONH-CH ₃	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₅	336,38	90	56	60,70	7,19	8,33	60,45	7,22	8,44
760306	4 O-CH ₂ -CH=CH ₂	H	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	249,26	109	76	62,64	6,07	5,62	62,69	6,14	5,68
760827	4 O-CH ₂ -CH=CH-CH ₃ (trans)	H	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	263,28	150	62	63,86	6,51	5,32	63,74	6,52	5,31
760650	4 O-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	"	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	277,31	100	34	64,96	6,91	5,05	64,77	6,97	4,87
760535	4 O-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₃	"	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	263,28	82	74	63,86	6,51	5,32	64,09	6,57	5,22

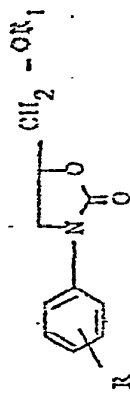
1
5
10
15
20
25
30

TABLA I (continuación)



Número de código	R	R ₁	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado (%)		Hallado (%)			
							C	H	N	C	H	N
760536	4 O-(CH ₂) ₂ -CH=CH ₂	H	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	263,28	116	18	63,86	6,51	5,32	63,97	6,81	5,55
760307	4 O-CH ₂ -C≡CH	"	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	247,24	130	79	63,15	5,30	5,67	63,08	5,53	5,78
760658	"	CONH-CH ₃	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	304,29	122	71	59,20	5,30	9,21	58,95	5,43	9,31
760877	4 O-CH ₂ -C≡C-CH ₃	H	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261,27	140	58	64,36	5,79	5,36	63,98	5,80	5,18
770063	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303,35	99	45	67,31	6,98	4,62	67,41	6,97	4,78
770104	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	305,36	130	80	66,86	7,59	4,59	66,74	7,50	4,70
760167	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	299,31	150	94	68,21	5,73	4,68	68,03	5,75	4,41
760337	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₄	333,76	152	66	61,17	4,83	4,20	60,98	4,70	4,44
760317	4 O-(CH ₂) ₂ -	"	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	313,34	117	7	68,99	6,11	4,47	68,70	6,11	4,51
770017	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	313,34	115	73	68,99	6,11	4,47	68,83	6,39	4,39
760547	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₇ H ₁₆ FNO ₄	317,31	147	84	64,34	5,08	4,41	64,20	4,91	4,17
760556	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₄	367,32	89	59	58,85	4,39	3,81	58,63	4,31	3,82

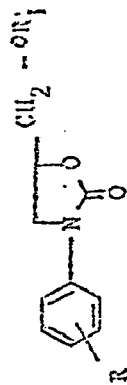
TABLA I (continuación)



Número de código	R	R ₁	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado (%)			Hallado (%)		
							C	H	N	C	H	N
760574	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₇ H ₁₆ BrNO ₄	378,21	153	75	53,98	4,26	3,70	53,81	4,17	3,46
760548	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₄	"	130	67	"	"	"	61,02	4,89	4,32
760729	" CH ₃ 4 O-CH ₂ -	CONH-CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₅	390,82	109	71	58,39	4,90	7,17	58,33	4,89	7,10
760537	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	313,34	135	56	68,99	6,11	4,47	69,05	6,25	4,42
760533	4 O-CH ₂ -	H	"	"	123	62	"	"	"	69,20	6,37	4,60
760881	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	324,32	159	76	66,66	4,97	8,64	66,62	4,95	8,71
760622	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆	344,31	158	70	59,30	4,68	8,14	59,02	4,80	8,22
760676	"	CONH-CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₇	401,36	153	89	56,85	4,77	10,47	56,64	4,63	10,53
760937	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	342,38	160	56	66,65	6,48	8,18	66,61	6,35	8,29
760432	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₇ H ₁₆ FNO ₄	317,31	154	79	64,34	5,08	4,41	64,36	5,10	4,49
760717	"	CONH-CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ FN ₂ O ₅	374,36	128	66	60,96	5,12	7,48	60,97	5,18	7,53
760453	4 O-CH ₂ -	H	C ₁₆ H ₁₆ FNO ₄	317,31	141	81	64,34	5,08	4,41	64,60	5,01	4,33
760730	"	CONH-CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ FN ₂ O ₅	374,36	112	50	60,96	5,12	7,48	60,99	5,19	7,77

1
5
10
15
20
25
30

TABLA I (continuación)



Número de código	R	R ₁	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
							Calculado (%)			Hallado (%)		
							C	H	N	C	H	N
760409	4 O-CH ₂ -	CONH-CH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅	356,37	118	82	64,03	5,66	7,86	64,04	5,74	7,97
760723	"	CONHCH(CH ₃) ₂	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₅	384,42	132	83	65,61	6,29	7,29	65,91	6,38	7,12
760728	4 O-CH ₂ -	CONH-CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₅	390,81	148	68	58,39	4,90	7,17	58,38	5,08	6,92
760809	4 O-CH ₂ -	"	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₅	435,27	109	54	52,43	4,40	6,44	52,58	4,41	6,51
760652	4 O-CH ₂ COCH ₃	H	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₅	265,26	148	66	58,86	5,70	5,28	58,56	5,69	5,17
760733	"	CONH-CH ₃	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆	322,31	102	62	55,89	5,63	8,69	55,63	5,76	8,60
770054	4 CHO	H	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₄	219,20	123	35	59,72	5,01	6,33	59,49	4,66	6,20
760670	4 COCH ₃	H	C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₄	235,23	155	63	61,27	5,57	5,95	61,44	5,63	5,96
760731	"	CONH-CH ₃	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅	292,28	130	49	57,53	5,52	9,59	57,23	5,27	9,43

1
5
10
15
20
25
30

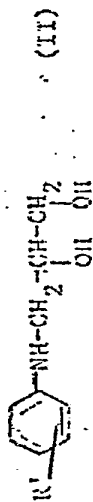





TABLA II

Número de código	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
						Calculado (%)			Hallado (%)		
						C	H	N	C	H	N
760472	4-SC ₄ H ₉ (n)	C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ S	255,37	< 50	51	61,14	8,29	5,49	60,89	8,28	5,34
760498	4-SC ₃ H ₇ (iso)	C ₁₂ H ₁₉ N ₂ O ₂ S	241,35	*1	59	59,72	7,94	5,80	59,23	8,54	5,94
760599	4-SC ₃ H ₇ (n)	"	"	*2	48	"	"	"	59,60	8,25	5,48
760982	4-S- 	C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₂ S	281,41	82	63	64,02	8,24	4,98	63,86	8,42	4,98
760464	4-N- 	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	236,31	125	20	66,07	8,53	11,86	65,78	8,49	12,02
760355	4-N- 	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	250,33	86	23	67,17	8,86	11,19	67,47	9,14	11,02
760732	4-CH ₃ CO-	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₃	209,24	135	48	63,14	7,23	6,69	63,17	7,54	7,06

*1 : Eb 0,04 = 250°C

*2 : Eb 0,01 = 250°C

1 Los compuestos de fórmula (I) se han estudiado en
animales de laboratorio, y han mostrado actividades en el
campo sicotrópico, como antidepresivos potenciales.

5 Estas actividades se ponen en evidencia en los en-
sayos siguientes:

Ensayo A

Potencialización, en ratones, de los temblores ge-
neralizados provocados por inyección intraperitoneal (200
mg/kg) de dl-5-hidroxitriptófano, según el protocolo descri-
to por GOURET C. y RAYNAUD G., en J.Pharmacol. (Paris),
10 (1974), 5, 231.

Ensayo B

15 Antagonismo respecto a la ptosis observada una ho-
ra tras inyección intravenosa (2 mg/kg) de reserpina en ra-
tones, según el protocolo descrito por GOURET C y THOMAS J.,
en J.Pharmacol. (Paris), (1973), 4, 401.

Ensayo C

20 Disminución de la densidad de las puntas pontogeni-
culo-occipitales (P.G.O.) provocadas por inyección intrave-
nosa (0,5 mg/kg) de reserpina en gatos, según el protocolo
descrito por COSTON A. y GOURET C., en J.Pharmacol. (Paris),
(1976), 7, 409.

25 Los resultados de estos tres ensayos, así como los
de una sustancia de referencia, la TOLOXATONA, se recogen
en la siguiente Tabla III.

30



1

TABLA III

Compuestos ensayados	Ensayo A DE 50 (mg/kg/p.o.)	Ensayo B DE 50 (mg/kg/p.o.)	Ensayo C DE 50 (mg/kg/p.o.)	
<u>a/ Según la invención</u>				
5	740704	42	12	52
	740512	68	32	50
	750710	62	100	14
	740711	19	26	-
	750341	100	41	22
10	740564	38	42	16
	740511	55	17	40
	760271	20	11	11
	760395	39	28	160
	760133	11	7,2	4,5
15	760311	27	32	9
	760375	39	28	160
	760474	42	68	14
	760082	22	18	8,4
	760786	> 50	40	25,5
20	760466	40	32	8,25
	760473	41	22	11,5
	760600	19	15,4	6,26
	760621	100	42	40
	760037	16	40	5,4
25	760116	60	50	15
	760303	9	14	6,9
	760304	5	5	6,1
	760414	13	3	5,5
	760396	12	1,4	20
30	760549	26	11	85

1	Compuestos ensayados	Ensayo A DE 50(mg/kg/p.o.)	Ensayo B DE 50(mg/kg/p.o.)	Ensayo C DE 50(mg/kg/p.o.)
	760314	19	18	12
	760104	48	44	> 50
5	760662	48	17,5	23
	760712	48	25	35
	760306	14	29	2,5
	760827	15	10	5,2
	760650	25,5	3,4	7,03
10	760535	28	50	5,1
	760536	8,6	15	6,3
	760307	8	14	5
	760658	>12,5	27	13,9
	760877	25	25	5,6
15	760167	9,5	3,3	15,2
	760337	6	5	120
	760317	25	17	45
	760556	5	3,2	14,1
	760574	21	22	> 50
20	760548	4,4	3,4	33,5
	760729	>12,5	23	50
	760537	35	17	37,5
	760533	41	54	51
	760881	12,5	5	29
25	760622	5,5	2,1	40
	760676	>12,5	6,25	22
	760432	3,8	2	24
	760717	>12,5	12,5	> 50
	760453	5,5	7	11,6
30	760409	100	7	> 50

1	Compuestos ensayados	Ensayo A DE 50(mg/kg/p.o.)	Ensayo B DE 50(mg/kg/p.o.)	Ensayo C DE 50(mg/kg/p.o.)
	760723	> 50	17,5	> 50
	760652	7,1	2,8	13
5	760651	5,5	2,5	1,5
	760660	> 12,5	31	12,3
	760670	21	10	14
	760731	> 25	15	17,5
	b/ <u>De referencia</u>			
10	TOLOXATONE	60	50	28

15 Como se desprende de los resultados precedentes y de los consignados en la siguiente tabla IV, la diferencia entre las dosis letales y las dosis farmacológicamente activas es suficiente para permitir la utilización de los compuestos según la invención terapéutica.

TABLA IV

Toxicidad aguda en ratones			
20	Compuestos ensayados	Dosis administrada mg/kg/p.o.	DL 50 (mg/kg.p.o.)
	a/ <u>Según la invención</u>		
	740704	2000	0
	740711	1000	0
25	740564	-	> 1000
	760271	-	1050
	760082	-	> 2000
	760037	-	> 2000
	760304	-	> 2000
30	760167	-	> 2000
	b/ <u>De referencia</u>		
	TOLOXATONE	-	1850

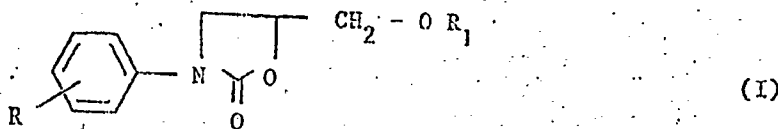
1 Como se desprende de los resultados expresados en las tablas precedentes, los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad superior o igual a la del compuesto de referencia.

5 Están indicados en los estados depresivos endógenos, y exógenos, y se administrarán por vía oral en forma de comprimidos, grageas, gélulas, a una posología de 500 mg/día de principio activo, por término medio.

10
REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Procedimiento para preparar aril-3-oxazolidinonas-2 que responden a la fórmula:





30 en la que R₁ representa: o bien un átomo de hidrógeno, en cuyo caso R puede ser un radical p-nitro, p-ciano, p-aldehído

1 ó p-acetilo, un grupo m-etilo, m-nitro ó m-bromó, o dos gru-
pos metilo situados en posición meta y para, una agrupación

5 m-NH₂ ó -N $\begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ R_3 \end{matrix}$ situada en posición para, y en la que el par

(R₂, R₃) puede tomar los significados siguientes: (H, CH₃),

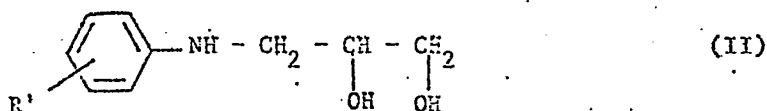
10 (C₂H₅, C₂H₅), (CH₃, CH₂-) o formar con el átomo de ni-
trógeno al que están unidos un radical pirrolidino o piperi-
dino; una agrupación -S R₄ situada en posición para, y en
la que R₄ representa un radical alcoholo que contiene de 1
a 4 átomos de carbono o un radical ciclohexilo; una agrupa-
ción -O R₅ situada en posición para, y en la que R₅ repre-
senta un radical alcoholo que contiene de 2 a 7 átomos de
15 carbono, un radical ciclohexilo, ciclohexilmetilo, acetil-
metilo o cianometilo, un radical alquen-2-ilo que contiene
de 3 a 5 átomos de carbono, buten-3-ilo o ciclohexen-1-me-
tilo, un radical propargilo o butin-2-ilo, un radical de

20 fórmula -(CH₂)_n- en el que n es igual a 1 y R₆ re-

presenta un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un gru-
po metilo cuando está en posición orto, un átomo de cloro,
un átomo de flúor, un grupo metilo o trifluorometilo cuando
25 está en posición meta, y un átomo de cloro, de bromo o de
flúor, un grupo ciano, nitro o dimetilamino cuando está en
posición para, o n es igual a 2 y R₆ designa un átomo de
hidrógeno, o dos agrupaciones, una metilo situada en meta,
otra benciloxi situada en para; o bien una agrupación CONH-
30 donde R₇ designa un grupo metilo, en cuyo caso R puede ser


1 un radical m-trifluorometilo o m-bromo, un radical p-cloro
 ó p-fluoro, dos átomos de cloro situados en posición meta y
 para o un radical p-tiometilo ó p-acetilo, una agrupación
 -OR₈ situada en posición para, y en la que R₈ designa un ra-
 5 dical alcoholo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, un
 radical cianometilo o acetilmetilo, un radical propargilo,

o un radical de fórmula $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_9$ en el que R₉ represen-
 ta un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, de bromo o de
 10 flúor cuando está en posición meta, y un átomo de cloro o
 un grupo nitro cuando está en posición para; o un grupo iso-
 propilo, en cuyo caso R designa un radical m-trifluorometi-
 lo o p-benciloxi; caracterizado porque consiste en ciclisar
 por acción de carbonato de etilo un fenilamino-1-propanodiol-
 15 -2,3 de fórmula

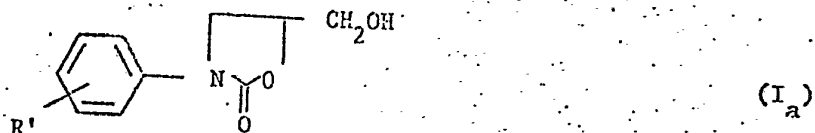


20 en la que R' representa un radical p-nitro, p-ciano, p-alde-
 hido, p-acetilo, m-etilo, m-nitro o m-bromo, o dos grupos
 metilo situados en posición meta y para; una agrupación

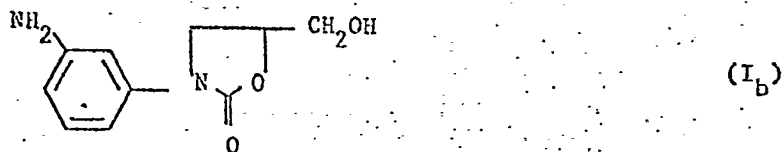
25 $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}'_2 \\ \text{R}'_3 \end{array}$ situada en posición para, y donde el par (R'₂, R'₃)
 puede tomar los significados siguientes: (CH₃, CH₃), (C₂H₅,

30 C₂H₅), (CH₃, CH₂-) , o formar con el átomo de nitrógeno
 con el que están unidos un radical pirrolidino o piperidino;

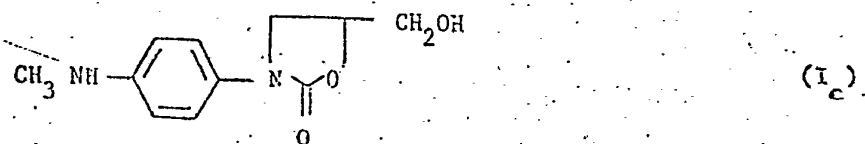
1 una agrupación S-R₄ situada en posición para, y donde R₄
 tiene el mismo significado que en la fórmula (I); una agru-
 pación p-etoxi ó p-benciloxi; o dos agrupaciones, una meti-
 5 lo situada en posición meta, y otra benciloxi situada en po-
 sición para; lo que conduce a compuestos de fórmula:



después someter eventualmente el compuesto de fórmula (I_a),
 en el que R' representa un radical m-nitro, a una reducción
 catalítica en autoclave y en presencia de paladio sobre carbón,
 lo que conduce a un compuesto de fórmula:

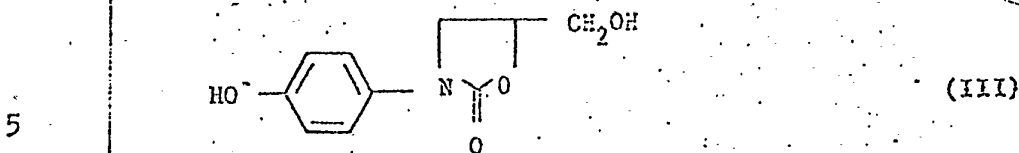



20 en el que R' representa una agrupación p-N-metil-N-bencil-
 -amino, a la acción de una hidrogenolisis en alcohol, en
 presencia de paladio sobre carbón, lo que conduce al com-
 puesto de fórmula:

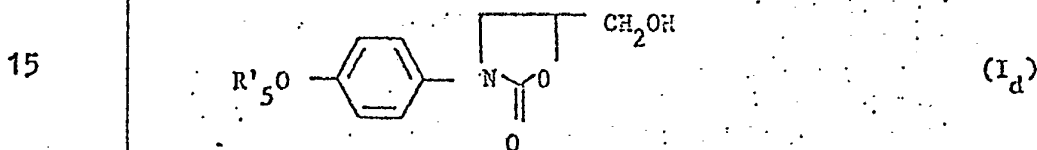


30 y en el que R' representa una agrupación p-benciloxi, a la
 acción de una hidrogenolisis en alcohol, en presencia de pa-

1 ladio sobre carbón, lo que conduce al compuesto de fórmula:



que se condensa con un producto que responde a una de las fórmulas siguientes: $R'_5\text{Cl}$, $R'_5\text{Br}$, $R'_5\text{-OSO}_2$  CH_3 , en las que R'_5 tiene el mismo significado que R_5 en la fórmula I, con la excepción de los valores etilo y bencilo, lo que conduce a compuestos de fórmula:



20 y por último, eventualmente, hacer reaccionar un isocianato de alcohol de fórmula

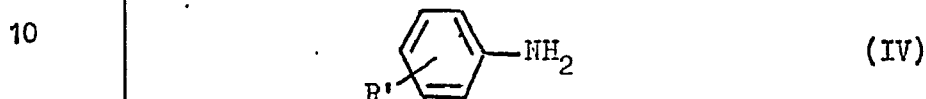


25 en la que R'_1 designa un grupo metilo o isopropilo, con las oxazolidinonas de fórmula (I) obtenidas precedentemente, en las que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R puede ser: un radical m-trifluorometilo ó m-bromo, un radical p-cloro ó p-fluoro, dos átomos de cloro situados en posición meta y para, un radical p-tiometilo ó p-acetilo; una agrupación $-\text{OR}_8$ situada en posición para, y en la que R_8 designa un radical alcohol que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, un radical cianometilo o acetilmetilo, un radical propargilo,

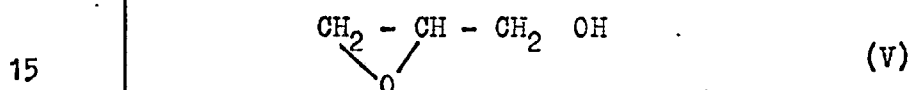
30

1 o un radical de fórmula $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_9$ en la que R_9 represen-
 ta un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, de bromo o de
 flúor cuando está en posición meta, y un átomo de flúor, un
 5 átomo de cloro o un grupo nitro cuando está en posición pa-
 ra.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
 racterizado porque los compuestos de fórmula II se obtienen
 por condensación, en metanol o en etanol, de anilinas de
 fórmula:



En la que R' tiene el mismo significado que en la fórmula
 II, con la glicina de fórmula



3ª.- Procedimiento para preparar aril-3-oxadolidi-
 nonas-2.

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

Esta Memoria consta de TREINTA hojas escritas a má-
 quina por una sola cara.

Madrid, 19. NOV. 1977

P.A.

25 
 Fernando de Elizaburu
 Por Poderes

30

11117

VAL