

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	471.088	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	23-6-78	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION fe. 1-3-80

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
812.124	1-6-77	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-OXAZOLIDINONA.

71 SOLICITANTE (S)
MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC.

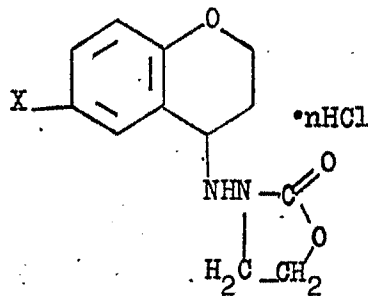
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
17 Eaton Avenue - Norwich, New York 13815 - ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
George C Wright y Marvin M. Goldenberg.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOBURU.

1 Esta invención se refiere a compuestos químicos y es-
 5 pecialmente a compuestos de fórmula:



10 donde X es hidrógeno o amino y n es 0 ó 1.

15 Los compuestos de esta invención poseen actividad far-
 macológica. Por ejemplo, por administración por vía oral a
 las ratas, a una dosis de unos 100 mg/kg, alrededor de 1 hora
 antes de la ligadura del píloro del estómago de la rata, se
 desencadena una inhibición de la producción de ácidos gástri-
 cos y una reducción de las secreciones gástricas.

20 Los compuestos de esta invención pueden constituirse
 fácilmente en diversas formas farmacéuticas de dosificación
 como elixires, cápsulas, tabletas, suspensiones y similares,
 empleando los vehículos y excipientes comúnmente utilizados
 con los que no existe ninguna incompatibilidad.

25 Para que esta invención pueda ser fácilmente asequi-
 ble a los expertos en este campo, los siguientes ejemplos
 ilustran los métodos actualmente preferidos de ponerla en
 práctica.

EJEMPLO 1

A. 3-[(4-Cromaniliden)amino]-2-oxazolidinona

30 En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad, pro-
 visto de termómetro, agitador y refrigerante a reflujo, se
 introducen 62 g (0,61 moles) de 3-amino-2-oxazolidinona y se
 tratan sucesivamente con 92 ml de agua, 8 ml de HCl al 10 %

1 y 42 g (0,28 moles) de 4-cromanona en 200 ml de etanol. La
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 36 horas,
se destila a vacío hasta la mitad de su volumen y se enfría
5 durante la noche en un frigorífico. Se filtra la suspensión
y el sólido cristalino blanco se lava con 50 ml de isopropanol
y después con 200 ml de éter y se seca; p.f. 105-108°.
Rendimiento: 44 g (68 %).

El filtrado se extrae con 250 ml de CHCl₃ y el extracto
en CHCl₃ se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se
10 destila a vacío. El residuo se suspende en 100 ml de éter,
se deja en reposo durante 3 horas, se filtra y se seca el
producto; p.f. 50-62°. Rendimiento: 9 g (14 %). Después los
productos crudos combinados se recristalizan de 350 ml de
isopropanol, se lavan con 40 ml de isopropanol y 150 ml de
15 éter y se secan; p.f. 111-113°. Rendimiento: 40 g (62 %).

Análisis para C₁₂H₁₂N₂O₃:

Calculado : C, 62,06; H, 5,21; N, 12,06

Encontrado: C, 62,02; H, 5,24; N, 12,06.

B. Tetartohidrato de 3-(4-cromanilamino)-2-oxazolidinona

20 En una botella a presión de 2 litros de capacidad se
introducen 75 g (0,32 moles) del compuesto A y 750 ml de me-
tanol junto con 9 g de paladio al 5 % en sulfato bórico y se
somete a hidrogenación bajo una presión de 40 psig (2,8 kg/
cm² manométricos). La absorción de hidrógeno es de 21 libras
25 (9,5 kg) (cantidad teórica: 22 libras (10,0 kg) a 27°C). La
mezcla de reducción se calienta a reflujo, se filtra, se en-
fría durante la noche en un frigorífico y se filtra de nuevo.
El sólido cristalino blanco resultante se lava con 100 ml de
30 metanol frío y éter y se seca; p.f. 104-105°. Rendimiento:
69 g (90 %).

1 El producto se recristaliza de 400 ml de metanol, se lava con 100 ml de metanol frío y éter y se seca; p.f. 105-107°. Rendimiento: 63 g (82 %).

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O_3 \cdot 1/4H_2O$:

5 Calculado : C, 60,36; H, 6,12; N, 11,73

Encontrado: C, 60,70; H, 6,28; N, 11,74.

EJEMPLO 2

A. 3-[(6-Nitro-4-cromaniliden)amino]-2-oxazolidoxona

10 Se tratan 85 g (0,44 moles) de 6-nitro-4-cromanona en 460 ml de benceno con 1 ml de solución isopropanólica de HCl, empleando agitación mecánica y se calienta a reflujo hasta que se ha separado todo el agua a través de un separador Dean-Stark. La solución seca se trata con 46 g (0,46 moles) de 3-amino-2-oxazolidinona y se calienta a reflujo du-
15 rante 2,6 horas. Se recogen 7,9 ml de agua (cantidad teórica: 7,9 ml). La mezcla de reacción se filtra en caliente, se enfría a 10-11° durante 3 horas y se filtra de nuevo. El sólido cristalino naranja se lava con 100 ml de benceno y éter y se seca; p.f. 168-170°. Rendimiento: 107 g (88 %).

20 El producto se recristaliza de 650 ml de nitrometano (Darco), se lava con 100 ml de nitrometano frío y éter y se seca; p.f. 170-171°. Rendimiento: 84 g (69 %).

Análisis para $C_{12}H_{11}N_3O_5$:

25 Calculado : C, 51,99; H, 4,00; N, 15,16

Encontrado: C, 51,96; H, 4,03; N, 15,14

B. Hidrocloreuro de 3-[(6-amino-4-cromanil)amino]-2-oxazolidinona

30 En una botella a presión de 1,8 litros de capacidad se introducen 37 g (0,13 moles) del compuesto A, 400 ml de iso-

1 propanol y 8 g de paladio al 5 % en carbón (50 % de humedad) y se somete a hidrogenación a 50 psig (3,5 kg/cm² manométricos). La absorción de hidrógeno es de 38 libras (17,2 kg) (cantidad teórica: 36 libras (16,3 kg) a 26°) en 22 horas.

5 La mezcla de reducción se calienta, se añaden 500 ml más de isopropanol Darco y se filtra. El filtrado se ajusta a pH 2 con 30 ml de una solución isopropanólica de HCl, se refrigera durante la noche y se filtra. El sólido cristalino de color crema se lava con 100 ml de isopropanol y éter y se seca; p.f. 212-214° (desc.). Rendimiento: 32 g (82 %).

10 Se recristalizan 30 g del producto en 500 ml de metanol (Darco) y se lava con 50 ml de metanol y éter y se seca; p.f. 212-213° (desc.). Rendimiento: 21 g (58 %).

Análisis para C₁₂H₁₅N₃O₃.HCl:

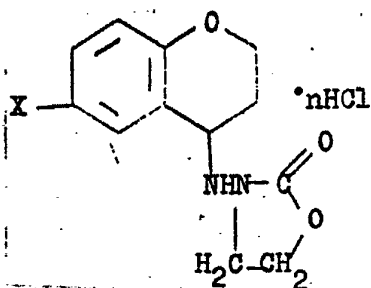
15 Calculado: C, 50,44; H, 5,64; N, 14,71

Encontrado: C, 50,61; H, 5,71; N, 14,94.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

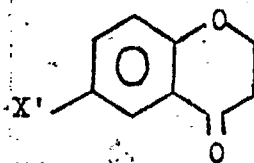
REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxazolidinona de fórmula:



25 donde X es hidrógeno o amino y n es 0 ó 1 cuyo procedimiento comprende:

30 a) hacer reaccionar 3-amino-2-oxazolidinona con una 4-cromona de fórmula:



1
5 donde X' es hidrógeno o nitro;

b) someter el producto de la etapa anterior a reacción de hidrogenación; y
opcionalmente, formar el hidrocloreuro del producto obtenido.

10 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-OXAZOLIDINONA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de seis páginas mecanografiadas.

20 Madrid, 23 de Junio de 1978
BERNARDO UNGRIA

P.P.


25

30