

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

20 ENE. 1978

PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	472.825
22	FECHA DE PRESENTACION	24-8-1978

472.825

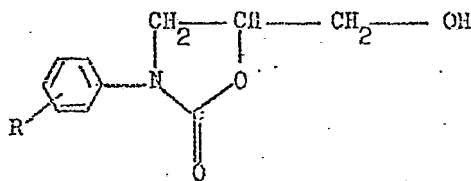
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77/26105 78/15342	26-8-1977 23-5-1978	Francia "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	01 CLASIFICACION INTERNACIONAL	02 PATENTE DE LA QUE LE DIVISIONARIA
	CO.FD//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR OXAZOLIDINONAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DELALANDE S.A.		
(E.4734 RC/JPK/FT)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
32, rue Henri Regnault, 92402 COURBEVOIE, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Philippe DOSTERT, Colette DOUZON, Guy BOURGERY, Claude GOURET, Gisèle MCCOQUET y Jean-Alain COSTON		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		
(P.-69.738)		

jga

POOR QUALITY

1 La presente solicitud se refiere a nuevas hidroximetil-5-oxazolidinonas-2, a su procedimiento de preparación y a su aplicación en terapéutica.

5 Los compuestos objeto del invento responde más precisamente a la fórmula:



(I)

10 en la que R representa:

15 - un grupo m-dimetilamino; p-n-pentilamino; p-trifluorometilo; p-fenoximetilo cuyo núcleo fenilo está sustituido eventualmente en la posición 3 por un grupo nitro; p-(m-clorofeniletilo) o p-estirilo (trans);

- un grupo $-SR_1$ situado en la posición para y en el que R_1 representa un grupo alcohol que contiene cinco átomos de carbono o un grupo acetilmetiltio;

20 - un grupo $-OR_2$ situado en la posición para y en el que R_2 representa:

• un grupo isopentilo, neopentilo y dimetil-3,3-butilo o etil-2-butilo,

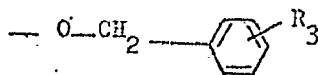
25 • un grupo cicloalcoholmetilo en el que el grupo cicloalcohol contiene de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo cicloalcoholmetilo en el que el grupo cicloalcohol contiene 5 ó 6 átomos de carbono,

• un grupo penteno-4-ilo,

30 • un grupo cicloalqueno-1-metilo que contiene 6 ó 7 átomos de carbono, un grupo metil-1-ciclopentilmetilo o ciclohexadien-1,4-ilo-metilo, o

1 . un grupo 1,3-dioxolan-2-il-metilo; 1,3-ditiolan-
-2-il-metilo; 1,3-oxatiolan-2-il-metilo; 1,3-ditian-2-il-
-metilo; tetrahidropiran-2-il-metilo; tetrahidropiran-3-il-
-metilo; o tetrahidropiran-4-il-metilo;

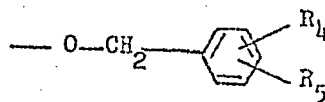
5 - un grupo benciloxi sustituido, situado en la po-
sición para y de fórmula:



10 en la que R_3 representa un elemento elegido entre los si-
guientes: o-ciano, m-cloro, m-bromo, m-yodo, m-nitro, m-cia-
no, p-acetamido, m-amino, p-NHCOOCH₃, p-NHCOC₂H₅;

- un grupo benciloxi disustituido situado en posi-
ción para y de fórmula:

15

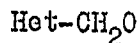


en la que la pareja (R_4, R_5) toma un valor elegido entre
los siguientes:

20 (3-Cl, 4-Cl), (2-Cl, 4-Cl), (3-Cl, 5-Cl), (3-Cl, 4-F), (3-
-NO₂, 4-Cl), (3-Cl, 4-NO₂), (3-CN, 4-F), (3-NO₂, 4-F), (3-NO₂,
5-CN), (3-NO₂, 5-Cl);

- una cadena heterocíclica de metiloxi situada en
posición para y de fórmula:

25



en la que Het representa uno de los radicales siguientes:
piridilo-2, piridilo-3, piridilo-4, tienilo-2, tienilo-3-,
furilo-2, furilo-3, pirazinilo-2;

- una cadena -CO R₆ situada en posición para y en
la que R₆ representa un grupo alcohol que contiene de 2

30

300878

1 a 3 átomos de carbono;

- una cadena $-O-CH_2-CO-R_7$ situada en posición meta o para, y en la que R_7 representa un grupo alcohol que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

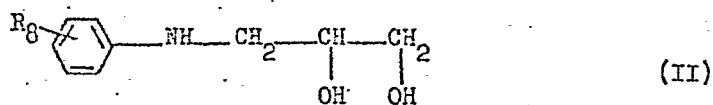
5 - una cadena $-O(CH_2)_n-CN$ situada en posición meta o para, y en la que n es igual a 1, 2, 3 ó 4; o

- una cadena situada en posición para elegida entre las siguientes: metoximetiloxi, morfolino-2-etiloxi, oxima del acetilmetiloxi.

10 Los compuestos de fórmula (I) se obtienen:

a) ciclizando, por acción de carbonato de etilo, preferiblemente en presencia de una base y de un disolvente orgánico, un fenilamino-1-propanodiol-2,3 de fórmula:

15



en la que R_8 representa:

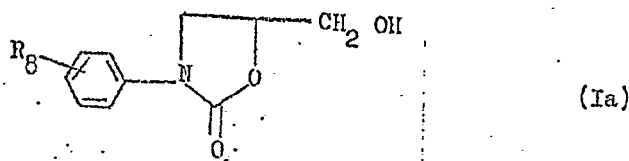
- un grupo m-dimetilamino, p-fenoximetilo, p-trifluorometilo, p-(m-clorofeniletilo) o p-estirilo (trans);

20

- un grupo $-SR_1$ situado en posición para y en el que R_1 representa un grupo alcohol que contiene 5 átomos de carbono, o

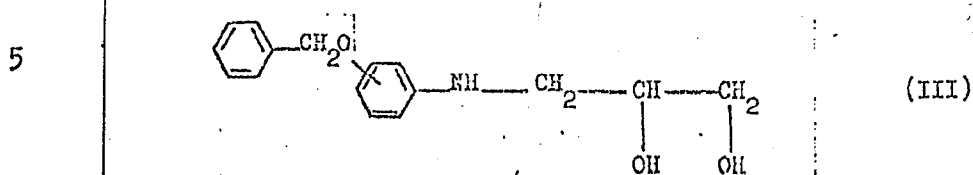
25

- una cadena $-COR_6$ situada en posición para y en la que R_6 representa un grupo alcohol que contiene de 2 a 3 átomos de carbono, lo que conduce a los compuestos de fórmula:

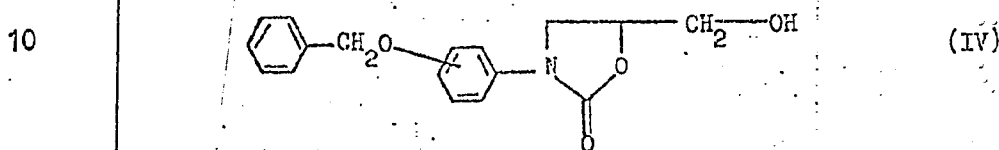


1 en la que R_8 tiene el mismo significado que antes;

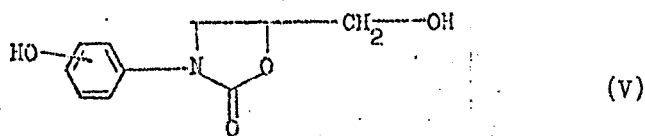
b) ciclisando, por acción del carbonato de etilo, el fenilamino-1-propanodiol-2,3 de fórmula:



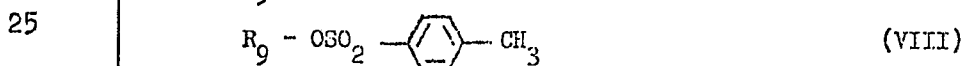
lo que conduce al compuesto de fórmula:



que se somete a continuación a la acción de una hidrogeno-
lisis en alcohol en presencia de paladio sobre carbón, para
15 obtener el compuesto de fórmula:



20 que se condensa, preferiblemente a reflujo en acetona o acet-
tonitrilo y en presencia de carbonato de potasio, con un
producto que responde a una de las fórmulas siguientes:



en las que R_9 :

- . tiene el mismo significado que R_2 en la fórmula (I) excepto en los grupos 1,3-ditiolan-2-il-metilo; 1,3-oxatiolan-2-il-metilo y 1,3-ditian-2-il-

-metilo, o

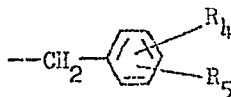
representa:

- un grupo bencilo sustituido de fórmula:



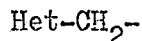
en la que R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula (I),

- un grupo bencilo disustituido de fórmula:



en la que R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

- una cadena heterocíclica de metilo de fórmula:

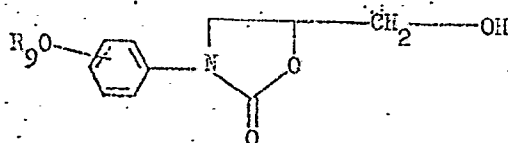


en la que Het tiene el mismo significado que en la fórmula (I),

- una cadena $\text{---CH}_2\text{---CO---R}_7$ en donde R_7 tiene el mismo significado que en la fórmula (I), o

- un grupo elegido entre los siguientes: metoximetilo, morfolino-2-etilo, cianometilo, ciano-3-propilo, ciano-4-butilo;

lo que conduce a los compuestos de fórmula:

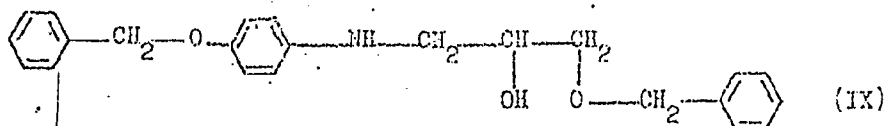


(Ib)

en la que R_9 tiene el mismo significado que antes;

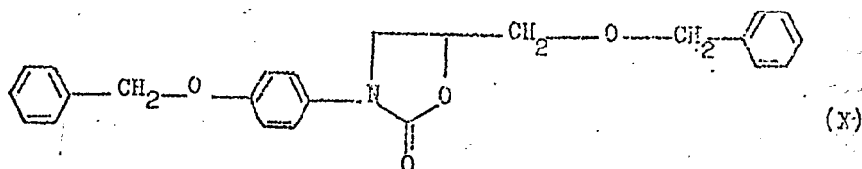
c) ciclizando, por acción de carbonato de etilo, el fenilamino-1-propanodiol-2,3 de fórmula:

1



5

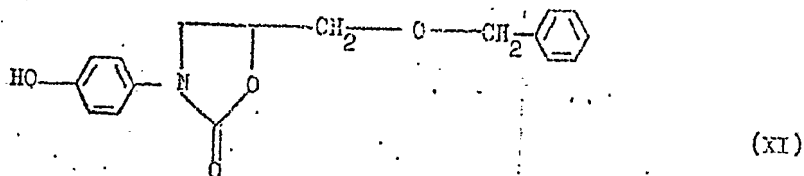
lo que conduce al compuesto nuevo de fórmula:



10

que se somete a una hidrogenolisis selectiva en etanol en presencia de paladio sobre carbón, preferiblemente a temperatura ambiente, para proporcionar el nuevo compuesto de fórmula:

15

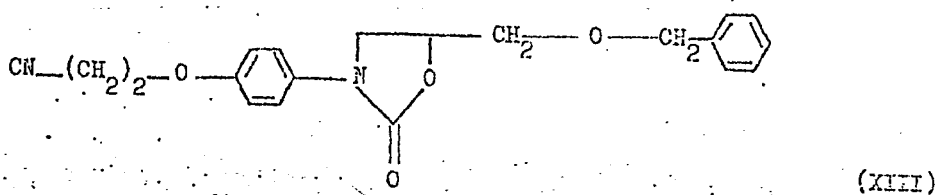


que se condensa con acrilonitrilo de fórmula:



20

en presencia de triton B, lo que conduce al nuevo compuesto de fórmula:



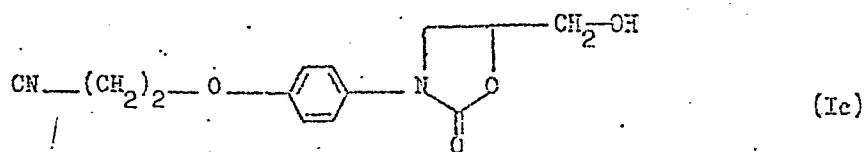
25

que se hidrogenoliza a continuación en etanol en presencia de paladio sobre carbón y preferiblemente con algunas gotas de etanol -clorhídrico, para proporcionar el compuesto de fórmula:

30

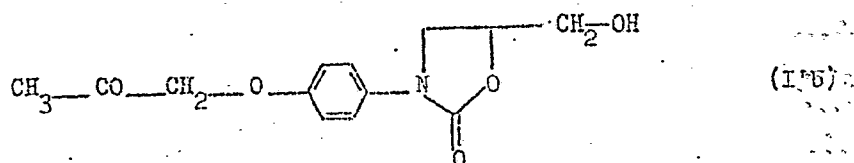
300878

1



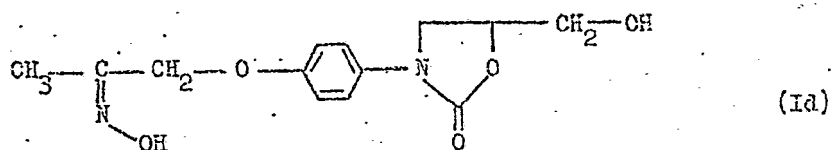
5

d) condensando el compuesto de fórmula:



10

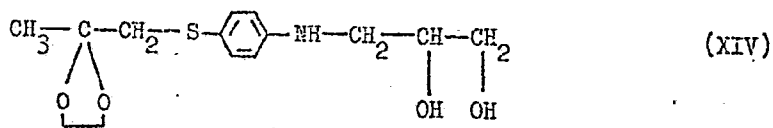
obtenido en el punto b) anterior, con el clorhidrato de hidroxilamina en etanol acuoso, lo que conduce al compuesto de fórmula:



15

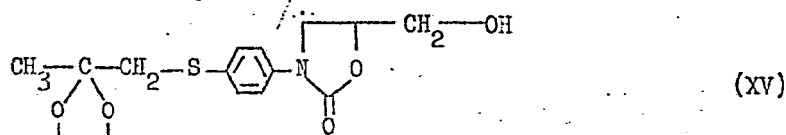
e) ciclizando, por acción del carbonato de etilo, el compuesto de fórmula:

20



lo que conduce al compuesto de fórmula:

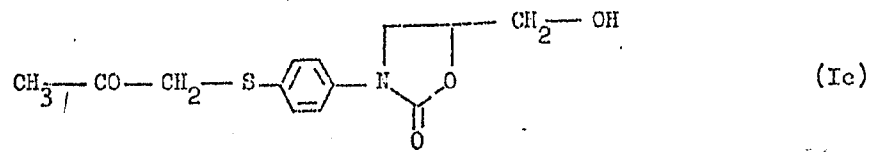
25



que se hidroliza a continuación en presencia de ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano, para proporcionar el compuesto de fórmula:

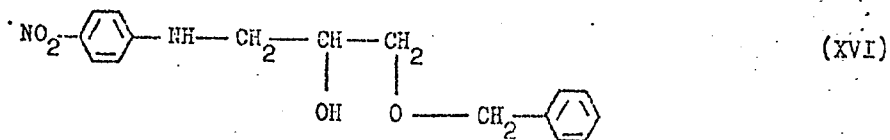
30

1



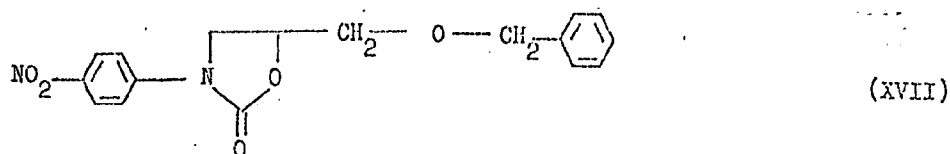
5

f) ciclizando, por acción del carbonato de etilo, el compuesto de fórmula:



10

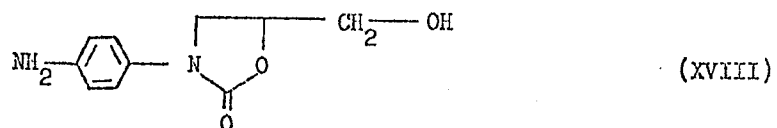
lo que conduce al nuevo compuesto de fórmula:



15

que se somete a continuación a una reducción y a una hidrogenólisis simultánea, en etanol en presencia de paladio sobre carbono y preferiblemente etanol-clorhídrico 6,5 N, para proporcionar el nuevo compuesto de fórmula:

20



que se condensa con bromuro de n-pentilo de fórmula:

25

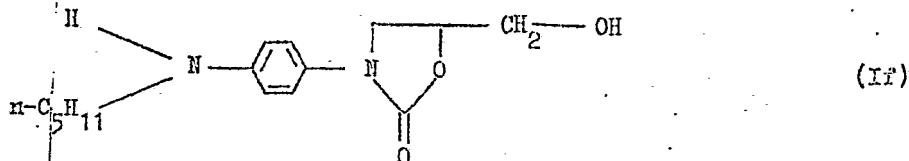


en butanol en presencia de carbonato de potasio, lo que conduce al compuesto de fórmula:

30

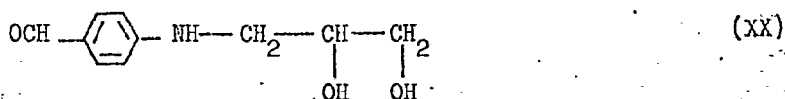
300878

1



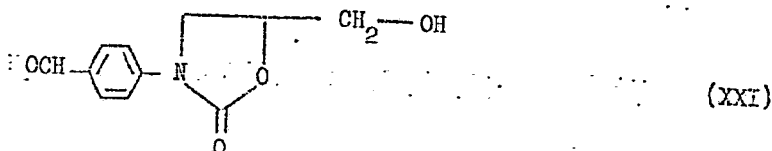
5

g) ciclizando el compuesto de fórmula:



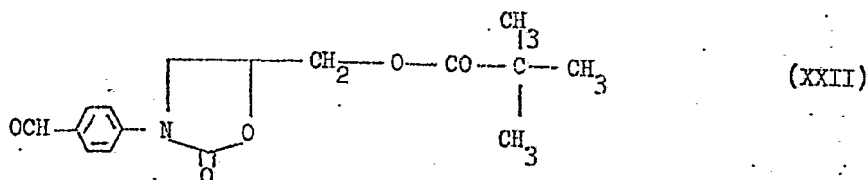
10

en presencia de carbonato de etilo, principalmente en dioxano, sometiendo el compuesto así obtenido de fórmula:



15

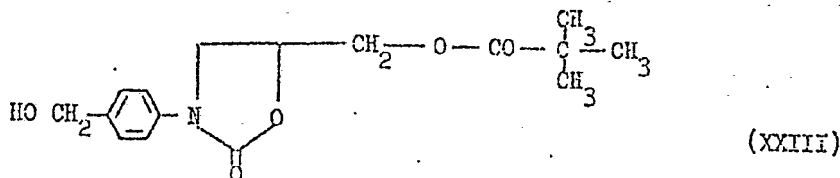
a la acción de cloruro del ácido terciobutílico, principalmente en piridina, reduciendo el compuesto resultante de fórmula:



20

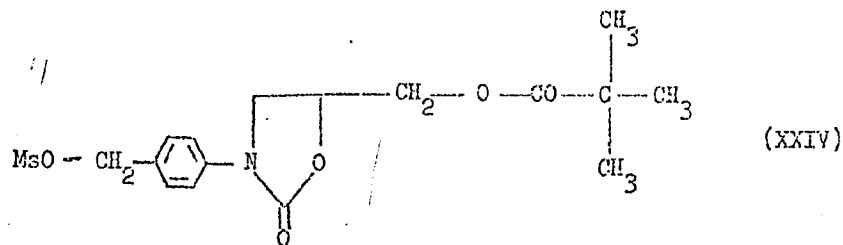
con borohidruro de sodio, principalmente en metanol y sometiendo el compuesto obtenido de fórmula:

25



a la acción del cloruro de mesilo, principalmente en el cloruro de metileno, lo que conduce al compuesto de fórmula:

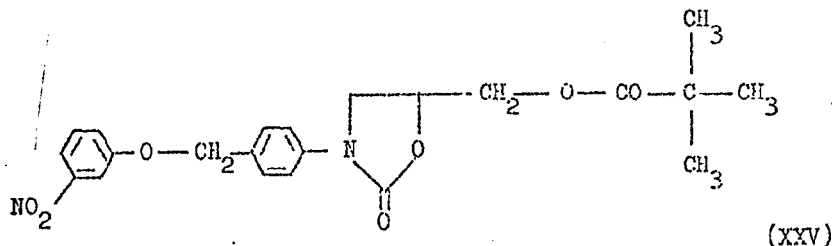
1



5

en la que Ms representa el radical mesilo, que se hace reaccionar con metanitrofenol en presencia de hidruro de sodio, hidrolizándose el compuesto obtenido de fórmula:

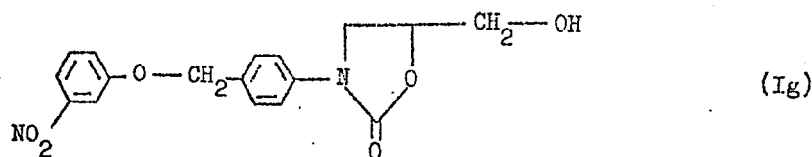
10



15

preferiblemente en presencia de una base tal como la potasa, principalmente en metanol, lo que conduce al compuesto de fórmula:

20



h) condensando el bromoacetaldehído-dietilacetal de fórmula:

25

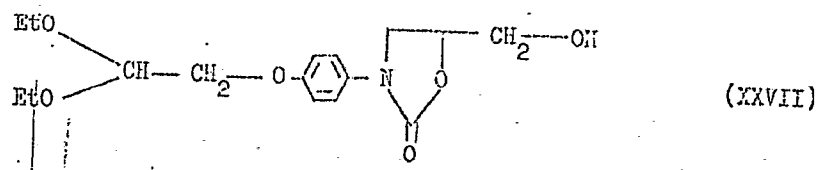


sobre p-hidroxifenil-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2 de fórmula (V') obtenido según el punto b) anterior, en presencia de hidruro de sodio y de un disolvente orgánico tal como por ejemplo DMF, haciéndose reaccionar el compuesto resultante de fórmula:

30

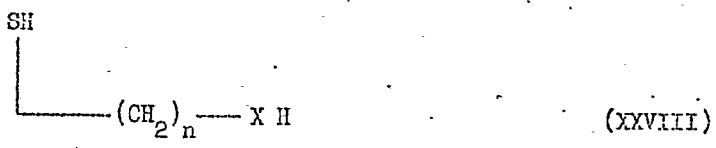
300878

1



5

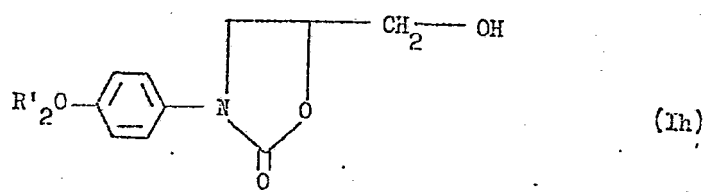
con un compuesto de fórmula:



10

en la que la pareja (n, X) puede tomar los valores siguientes: (1, azufre), (1, oxígeno), (2, azufre), preferiblemente en presencia de eterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno, lo que conduce al compuesto de fórmula:

15



20

en la que R'2 designa un grupo 1,3-ditiolan-2-il-metilo; 1,3-oxatiolan-2-il-metilo; o 1,3-ditian-2-il-metilo.

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

25



en la que R8 tiene el mismo significado que en la fórmula II, con glicidol de fórmula:

30



1

Los compuestos de fórmulas (III), (IX), (XIV) y (XVI), se preparan según el mismo procedimiento pero empleando las anilinas correspondientes.

5

Hay que mencionar además que los compuestos de fórmulas (I), (XV) y (XVIII) serán reagrupados, en las reivindicaciones, en la fórmula (I').

Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar el invento.

10

Ejemplo 1: Hidroximetil-5-p-trifluorometilfenil-3-oxazolidinona-2 (I) (Número de código : 770.152)

15

Se calienta a 105°C durante una hora, una mezcla de 46 g (0,195 moles) de paratrilfluorometilfenilamino-3-propanodiol-1,2 (II), 23,6 g (0,2 moles) de carbonato de etilo y algunas gotas de una solución metanólica de metilato de sodio al 5% en 400 ml de tolueno. A continuación, se evaporan los disolventes y el residuo se cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente : CHCl₃), siguiéndose esta operación por una recristalización en éter isopropílico.

20

Rendimiento : 20%
 Punto de fusión : 88°C
 Fórmula bruta : C₁₁H₁₀F₃NO₃
 Peso molecular : 261,19
 Análisis elemental :

25

	C	H	N
Calculado (%)	50,58	3,86	5,36
Encontrado (%)	50,74	3,83	5,32

30

De la misma forma se pueden obtener los compuestos de los

300878

1 números de código siguientes y recogidos en la Tabla I siguiente: 770 365 - 770 423 - 770 696 - 770 180 - 770 155 - 771 181 - 780 564.

5 Ejemplo 2: Hidroximetil-5-meta-cianometiloxifenil-3-oxazolidinona-2 (Número de código 770.231)

Primera etapa: hidroximetil-5-m-hidroxifenil-3-oxazolidinona-2 (V).

10 Se hidrogenoliza en autoclave, entre 45 y 50°C, a una presión de 2 kg, durante 6 horas, una solución de 132,5 g (0,44 moles) de hidroximetil-5-m-benciloxifenil-3-oxazolidinona-2 preparada según un modelo de trabajo análogo al del ejemplo 1, en 15 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.

20 segunda etapa: hidroximetil-5-m-cianometiloxifenil-3-oxazolidinona-2 (Número de código : 770.231)

25 Se lleva a reflujo durante 8 horas una mezcla de 15 g (0,7 moles) de hidroximetil-5-m-hidroxifenil-3-oxazolidinona-2, preparada en la etapa anterior, 7,6 g (0,1 mol) de cloroacetónitrilo, 38 g (0,28 moles) de carbonato de potasio y 1 g de yoduro de potasio en 450 ml de acetona. Se

1

filtra, se evapora el filtrado y se cristaliza el residuo en alcohol absoluto.

5

Rendimiento : 71 %

Punto de fusión : 110°C

Fórmula bruta : $C_{12}H_{12}N_2O_4$

Peso molecular : 248,23

Análisis elemental :

10

	C	H	N
Calculado (%)	58,06	4,87	11,29
Encontrado (%)	58,08	4,90	11,35

15

De la misma forma, se pueden obtener los compuestos que responden a los números de código siguientes y recogidos en la Tabla I siguiente:

20

770 388 - 770 788 - 770 467 - 770 466 -

770 196 - 770 154 - 760 904 - 750 601 -

760 557 - 770 234 - 770 318 - 770 222 -

770 569 - 770 268 - 770 354 - 770 416 -

770 572 - 770 672 - 770 790 - 770 789 -

770 298 - 770 221 - 770 299 - 770 673 -

770 845 - 770 230 - 770 889 - 771 082 -

25

771 249 - 771 246 - 771 197 - 780 030 -

771 245 - 770 949 - 780 076 - 770 984 -

770 962 - 780 034 - 770 900 - 771 301 -

771 321 - 771 240 - 780 182 - 780 443 -

770 955 - 771 125 - 771 199 - 770 979 -

30

771 067 - 780 259 - 780 562.

300878

1 Ejemplo 3: (para-ciano-2-etoxifenil)-3 - hidroximetil-5-oxa-
 zolidinona-2 (Número de código: 770.431)

5 primera etapa: (p-benciloxifenil)-3-benciloximetil-
 -5-oxazolidinona-2

(Número de código : 760.431)

Este compuesto se prepara por apli-
 cación de un procedimiento idéntico
 al del ejemplo 1, a partir del pro-
 panodiol apropiado.

10 Rendimiento : 80%

Punto de fusión : 126°C

Fórmula bruta : $C_{24}H_{23}NO_4$

Peso molecular : 389,43

Análisis elemental

	C	H	N
Calculado (%)	74,02	5,95	3,60
Encontrado (%)	73,87	6,14	3,89

15 segunda etapa: (p-hidroxifenil)-3-benciloximetil-
 -5-oxazolidinona-2.

(Número de código : 760.484)

20 Se hidrogenoliza en autoclave, a tem-
 peratura ambiente, bajo una presión
 de 4 a 5 kg de hidrógeno, una sus-
 25 pensión de 18 g (0,046 moles) del
 compuesto preparado en la etapa an-
 terior y 2 g de paladio sobre carbón
 al 10% en 400 ml de alcohol absolu-
 to. Después se filtra, se evapora el

1

disolvente y recristaliza en alcohol absoluto.

Rendimiento : 73%

Punto de fusión : 153°C

5

Fórmula bruta : $C_{17}H_{17}NO_4$

Análisis elemental :

10

	C	H	N
Calculado (%)	68,21	5,73	4,68
Encontrado (%)	68,38	5,62	4,46

tercera etapa: (p-cianoetoxi-2-fenil)-3-benciloximetil-5-oxazolidinona-2

(Número de código 760.993)

15

Se lleva a reflujo 15 horas una solución de 13 g (0,03 moles) del compuesto preparado en la etapa anterior, en 45 g (0,86 moles) de acrilonitrilo en presencia de 1 ml de tritón B (al 40% en metanol). A continuación se evapora el acrilonitrilo en exceso, se recoge el residuo en 100 ml de sosa N, se filtra, lava el precipitado con agua y luego con éter y se recristaliza en metanol.

20

25

Rendimiento : 60%

Punto de fusión : 112°C

Fórmula bruta : $C_{20}H_{20}N_2O_4$

Análisis elemental :

30

300878

1

	C	H	N
Calculado (%)	68,17	5,72	7,95
Encontrado (%)	67,89	5,66	8,21

5

cuarta etapa: (p-ciano-2-etoxifenil)-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2

(Número de código : 770.131)

10

Se hidrogenoliza en autoclave, bajo una presión de 1 kg de hidrógeno y a la temperatura ambiente, una suspensión de 3,5 g (0,01 mol) de (p-ciano-2-etoxifenil)-3-benciloximetil-5-oxazolidinona-2, preparado en la etapa anterior, 0,4 g de paladio sobre carbón al 10% y 0,05 ml de etanol-clorhídrico 7,5 N, en 250 ml de dioxano. Se filtra, se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice. Eluido con la mezcla cloroformo-acetona 50/50 y luego recristalizado en alcohol absoluto, se obtiene 1 g del producto esperado.

15

20

25

Rendimiento : 39 %

Punto de fusión : 131°C

Fórmula bruta : $C_{13}H_{14}N_2O_4$

Análisis elemental :

30

300878

1

	C	H	N
Calculado (%)	59,53	5,38	10,68
Encontrado (%)	59,06	5,24	10,37

5

Ejemplo 4: oxima de la (p-acetilmetiloxifenil)-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2

(Número de código : 770.126)

Se mantiene durante dos horas a temperatura ambiente, una solución de 7 g (0,26 moles) de (p-acetilmetiloxi)-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2 (número de código 760.652) preparada según el ejemplo 2, y 2,1 g (0,03 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, en una mezcla de 120 ml de etanol y 6 ml de agua. A continuación, se evapora el disolvente, se recoge el residuo en agua, se filtra y recristaliza en alcohol a 96°.

10

15

Rendimiento : 75%

Punto de fusión : 164°C

Fórmula bruta : $C_{13}H_{16}N_2O_5$

Análisis elemental :

20

	C	H	N
Calculado (%)	55,71	5,75	10,00
Encontrado (%)	55,44	5,70	10,09

25

Ejemplo 5: (p-acetilmetiltiofenil)-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2.

(Número de código : 770.501)

primera etapa: metil-2-p[(hidroximetil-5-oxazolidinona)-3-7]fenilmercapto-2-dioxolano-1,3

30

300878

1

(Número de código : 770.500)

Este compuesto se prepara por aplicación de un modo de trabajo idéntico al del ejemplo I, a partir del propanodiol apropiado.

5

Punto de fusión : 140°C

Fórmula bruta : $C_{15}H_{19}NO_5S$

Análisis elemental :

10

	C	H	N
Calculado (%)	55,37	5,89	4,31
Encontrado (%)	55,36	5,79	4,09

15

segunda etapa: (p-acetilmetiltiofenil)-3-hidroxi-
metil-5-oxazolidinona-2.

(Número de código : 770.501)

Se lleva a reflujo durante 30 minutos una solución de 10,5 g (0,032 moles) del compuesto preparado en la etapa anterior en 200 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se evapora el disolvente, se recoge el residuo con agua, se filtra y se recristaliza en metanol.

20

Rendimiento : 53%

Punto de fusión : 116°C

Fórmula bruta : $C_{13}H_{15}NO_4S$

Análisis elemental:

25

30

1

	C	H	N
Calculado (%)	55,50	5,37	4,98
Encontrado (%)	55,32	5,33	4,68

5

Ejemplo 6: (p-n-pentilaminofenil-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2

(Número de código : 770.328)

primera etapa: benciloximetil-5-p-nitrofenil-3-oxazolidinona-2

10

(Número de código : 770.151)

Este compuesto se obtiene por aplicación de un modo de trabajo idéntico al del ejemplo 1, a partir del propanodiol apropiado.

15

Rendimiento : 78%

Punto de fusión : 125°C

Fórmula bruta : $C_{17}H_{16}N_2O_5$

Análisis elemental:

20

	C	H	N
Calculado (%)	62,19	4,91	8,53
Encontrado (%)	61,84	4,87	8,57

segunda etapa: Clorhidrato de la p-aminofenil-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2

25

(Número de código : 770.211)

Se lleva a 50°C, en autoclave, a una presión de 3 kg de hidrógeno durante dos horas, una suspensión de 25 g (0,076 moles) del compuesto

30

300878

1
5
preparado en la etapa anterior, 2,5 g de paladio sobre carbono al 10% y 12,5 ml de etanol clorhídrico 6,5N en 600 ml de alcohol absoluto. Después se filtra, se evapora el disolvente y recristaliza el residuo en metanol.

Rendimiento : 64%

Punto de fusión : 200°C

Fórmula bruta : $C_{10}H_{13}ClN_2O_3$

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	49,09	5,36	11,23
Encontrado (%)	48,63	5,27	11,25

15
tercera etapa: p-n-pentilaminofenil-3-hidroxi-
etil-5-oxazolidinona-2

(número de código: 770.328)

20
Se lleva 12 horas a reflujo una suspensión de 6,1 g (0,025 moles) del compuesto preparado en la etapa anterior, 4,5 g (0,03 moles) de bromuro de n-pentilo, 10 g de carbonato de potasio y 0,1 g de yoduro de sodio en 100 ml de butanol. A continuación se filtra, se evapora el disolvente y cristaliza en una mezcla de éter y alcohol isopropílico.

25
30
Rendimiento : 10%

1

Punto de fusión : 124°C

Fórmula bruta : C₁₅H₂₂N₂O₃

Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	64,72	7,97	10,07
Encontrado (%)	64,47	7,97	10,02

10

Ejemplo 7: para-metanitrofenoximetil)-fenil-3-hidroximetil-
-5-oxazolidinona-2.

Número de código : 771.263.

primera etapa: paraformilfenil-3-hidroximetil-5-
-oxazolidinona-2

Número de código : 770.054

15

Se lleva a reflujo (destilando el alcohol formado) una mezcla de 65,4 g de paraformilfenil-3-propanodiol-1,2, 43,6 g de carbonato de dietilo y 16 ml de metilato de sodio (solución al 10% en metanol) en 830 ml de dioxano. A continuación se filtra, se evapora el filtrado, se recoge el residuo en cloroformo y se lava con una solución diluida de ácido clorhídrico. A continuación, se seca, se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo en una columna de sílice, lo que conduce al producto deseado.

20

25

Rendimiento : 23%

Punto de fusión : 123°C

30

300878

Fórmula bruta : $C_{11}H_{11}NO_4$

Peso molecular : 221,21

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	59,72	5,01	6,33
Encontrado (%)	59,49	4,66	6,20

segunda etapa: paraformilfenil-3-terbutilcarbonil-oximetil-oxazolidinona-2

Número de código : 771.213

A una solución de 15,5 g del compuesto preparado en la etapa anterior en 180 ml de piridina, se añade lentamente 12,2 ml de cloruro de ácido terciobutílico. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se diluye con agua, se filtra el precipitado formado, se seca y se recristaliza en etanol.

Rendimiento : 90%

Punto de fusión : 134°C

Fórmula bruta : $C_{16}H_{19}NO_5$

Peso molecular : 305,32

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	62,94	6,27	4,59
Encontrado (%)	62,64	6,57	4,46

1

tercera etapa: para-hidroximetilfenil-3-terciobu-
tilcarbonil-oximetil-5-oxazolidino-
na-2.

(Número de código : 771.214)

5

A una suspensión de 11,3 del compues-
to preparado en la etapa anterior,
en 200 ml de metanol, se añade len-
tamente 0,7 g de borohidruro de so-
dio. Después de 10 minutos, se eva-
pora el disolvente, se recoge el re-
siduo, en acetato de etilo, se lava
con agua, se seca, se evapora el di-
solvente y se recristaliza el resi-
duo en una mezcla de éter e isopro-
panol.

10

15

Rendimiento : 80%
Punto de fusión : 102°C
Fórmula bruta : $C_{16}H_{21}NO_5$
Peso molecular : 307,34
Análisis elemental:

20

	C	H	N
Calculado (%)	62,52	6,89	4,56
Encontrado (%)	62,58	7,01	4,32

25

cuarta etapa: para (metanitrofenoximetil)fenil-3-
-hidroximetil-5-oxazolidinona-2

Número de código : 771.263

A una solución de 11,7 g del com-
puesto obtenido en la etapa ante-
rior, en 150 ml de cloruro de meti-

30

300878

1 leno, se añaden 10,6 ml de trieti-
lamina y 6 ml de cloruro de mesilo,
a 0°C. A continuación, después de 3
5 horas de contacto a temperatura am-
biente se diluye con agua, se decan-
ta y se evapora la fase orgánica.
Se añade el residuo obtenido (dis-
suelto en 100 ml de dimetilformami-
10 da) a una solución de 3,7 g de meta-
nitrofenol y 1,25 g de hidruro de
sodio (al 50%) en 50 ml de dimetil-
formamida y se lleva la mezcla a 60
15 °C durante tres horas. A continua-
ción se vierte la mezcla en agua, se
extrae con acetato de etilo, se se-
ca, se evapora el disolvente y se
trata el residuo con una solución de
20 0,6 g de potasa en 120 ml de meta-
nol. Después de 1 hora de reflujo
se vierte la mezcla en agua, se fil-
tra el precipitado obtenido y se
recristaliza en metanol, y después
en etanol.

25 Rendimiento : 44%
Punto de fusión : 142°C
Fórmula bruta : $C_{17}H_{16}N_2O_6$
Peso molecular : 344,31
Análisis elemental:

30

300878

1

	C	H	N
Calculado (%)	59,30	4,68	8,14
Encontrado (%)	59,44	4,38	7,99

5

Ejemplo 8: para-[(1,3-ditiolan-2-il)metoxi]fenil-3-hidroxi-
metil-5-oxazolidinona-2

Número de código : 780.080

primera etapa: para(2,2-dietoxi)etoxifenil-3-hidroxi-
metil-5-oxazolidinona-2

10

Número de código : 771.049.

A una solución de 21 g de para-hidroxi-fenil-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-2 en 200 ml de dimetilformamida se añaden 4,8 g de hidruro de sodio (al 50%) y luego 30 ml de bromoacetaldehído-dietil-acetal. Se lleva la mezcla a 50°C, durante 13 horas, y luego se vierte en agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua se evapora el disolvente y se cromatografía el residuo sobre una columna de sílice. Eluidos con la mezcla CHCl₃ 99% -CH₃OH 1%, se obtienen 17 g del producto deseado.

15

20

25

Punto de fusión : 90°C

Fórmula bruta : C₁₆H₂₃NO₆

Peso molecular : 325,35

Análisis elemental:

30

300878

1

	C	H	N
Calculado (%)	59,06	7,13	4,31
Encontrado (%)	58,82	7,15	4,22

5

segunda etapa: para para [(1,3-ditiolan-2-il)metoxi]-fe-
nil-3-hidroximetil-5-oxazolidinona-
-2

(Número de código : 780.080)

10

Se deja durante 45 minutos a tempe-
ratura ambiente una solución de 2,9
g del compuesto preparado en la eta-
pa anterior, 1,2 ml de 1,2-etanodi-
tiol y 1 ml de eterato de trifluoru-
ro de boro en 35 ml de cloruro de me-
tileno. A continuación, se diluye
con éter y se filtra el precipitado
formado.

15

Rendimiento : 60%

Punto de fusión : 160°C

20

Fórmula bruta : $C_{14}H_{17}NO_4S_2$

Peso molecular : 327,42

Análisis elemental :

25

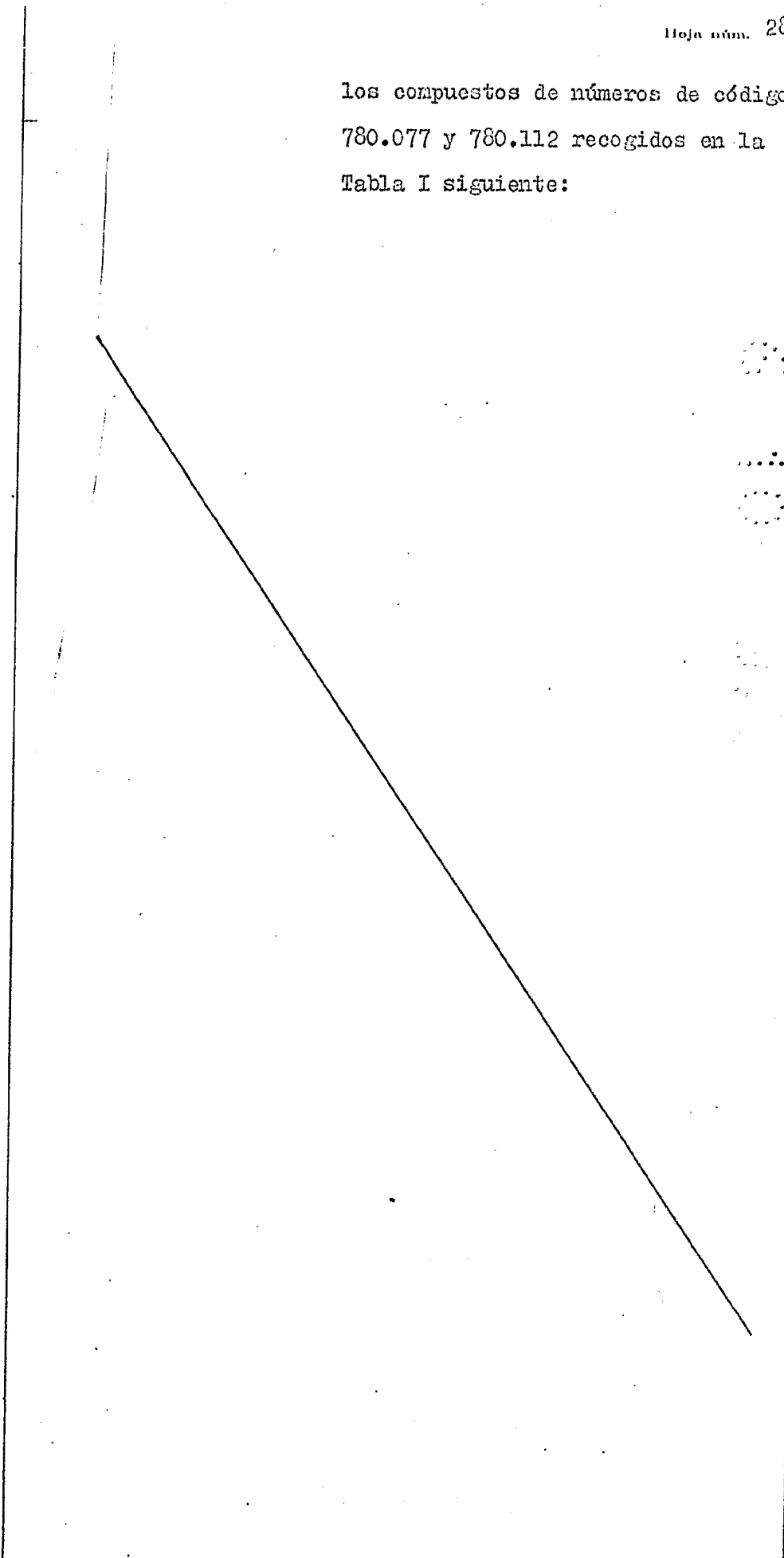
	C	H	N
Calculado (%)	51,35	5,23	4,28
Encontrado (%)	51,51	5,28	4,00

30

Por aplicación del mismo procedi-
miento pero a partir de los reacti-
vos correspondientes, se obtienen

los compuestos de números de código
780.077 y 780.112 recogidos en la
Tabla I siguiente:

1
5
10
15
20
25
30
300878



1

5

10

15

20

25

30

300878

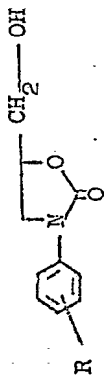


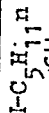
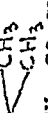
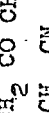
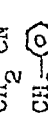
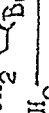
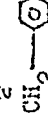
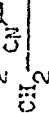

TABLA I

Número de código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
						Calculado (%)			Encontrado (%)		
						C	H	N	C	H	N
770365	4-CO-Et	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	249,26	186	62	62,64	6,07	5,62	62,87	6,25	5,41
770423	4-COC ₃ H ₇	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	263,28	120	68	63,86	6,51	5,32	63,75	6,67	5,20
770152	4-CF ₃	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₃	261,19	88	20	50,58	3,86	5,36	50,74	3,83	5,32
770696	4-O-CH ₂ -	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	299,31	140	10	68,21	5,73	4,68	68,22	5,57	4,85
770388	4-O-CH ₂ -	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄	263,28	134	76	63,86	6,51	5,32	63,91	6,57	5,30
770788	4-O-CH ₂ -	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	277,31	108	48	64,96	6,91	5,05	64,66	6,89	4,91
770467	4-O-CH ₂ -	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	291,34	130	30	65,96	7,27	4,81	66,04	7,24	4,53
770466	4-O-CH ₂ -	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	289,32	119	81	66,42	6,62	4,84	66,14	6,44	4,64
770196	4-O-(CH ₂) ₃ -CH=CH ₂	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	277,31	102	51	64,96	6,91	5,05	64,93	7,00	5,18
770154	4-O-CH ₂ -CO-	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅	293,31	137	58	61,42	6,53	4,78	61,27	6,56	4,66
770131	4-O(CH ₂) ₂ -CN	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	262,26	131	39	59,53	5,38	10,68	59,06	5,24	10,37
770126	4-O-CH ₂ -	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅	280,27	164	75	55,71	5,75	10,00	55,44	5,70	10,09
770501	4-S-CH ₂ -CO-CH ₃	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S	281,32	116	55	55,50	5,37	4,98	55,32	5,33	4,68

(continúa)

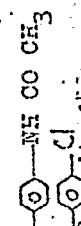
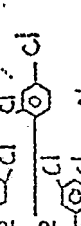
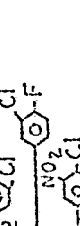
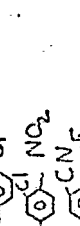
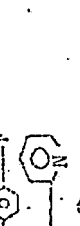


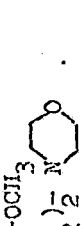

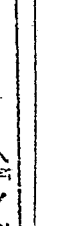



1
5
10
15
20
25
30
300878

TABLA I (continuación)

Número de código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
						Calculado (%)			Encontrado (%)		
						C	H	N	C	H	N
770328		$C_{15}H_{22}N_2O_3$	278,34	124	10	64,72	7,97	10,07	64,47	7,97	10,02
770155		$C_{12}H_{16}N_2O_3$	236,26	110	60	61,00	6,93	11,86	61,02	6,76	11,75
770230		$C_{13}H_{15}NO_5$	265,26	102	53	58,86	5,70	5,28	58,61	5,78	5,27
770231		$C_{12}H_{12}N_2O_4$	248,23	110	71	58,06	4,87	11,29	58,08	4,90	11,35
760557		$C_{17}H_{16}BrNO_4$	378,27	136	70	53,98	4,26	3,70	54,07	4,25	3,71
770234		$C_{17}H_{16}N_2O_6$	344,31	135	55	59,30	4,68	8,14	59,22	4,47	8,16
770318		$C_{18}H_{16}N_2O_4$	324,32	135	72	56,66	4,97	8,64	66,48	4,84	8,75
770222		$C_{18}H_{16}N_2O_4$	324,32	136	78	66,66	4,97	8,64	66,48	4,94	8,57

(continúa)

TABLA I (continuación)

Número de código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
						Calculado (%)			Encontrado (%)		
						C	H	N	C	H	N
770569		$C_{19}H_{20}N_2O_5$	356,37	212	50	64,03	5,66	7,86	64,33	5,69	7,79
770268		$C_{17}H_{15}Cl_2NO_4$	368,21	140	40	55,45	4,11	3,80	55,66	4,13	3,68
770354		$C_{17}H_{15}Cl_2NO_4$	368,21	138	36	55,45	4,11	3,80	55,70	4,19	3,84
770416		$C_{17}H_{15}Cl_2NO_4$	368,21	135	25	55,45	4,11	3,80	55,43	4,12	3,75
770572		$C_{17}H_{15}Cl_2NO_4$	351,75	110	50	56,04	4,30	3,98	57,53	4,21	3,88
770672		$C_{17}H_{15}Cl_2NO_4$	378,76	132	75	53,90	3,99	7,40	53,97	3,80	7,41
770790		$C_{17}H_{15}Cl_2NO_4$	378,76	114	22	53,90	3,99	7,40	54,27	3,76	7,49
770789		$C_{18}H_{15}FN_2O_4$	342,32	93	49	63,15	4,42	8,18	63,54	4,58	8,23
770298		$C_{16}H_{16}N_2O_4$	300,30	138	33	63,99	5,37	9,33	64,05	5,44	9,44
770221		$C_{16}H_{16}N_2O_4$	300,30	162	42	63,99	5,37	9,33	64,08	5,59	9,63
770299		$C_{16}H_{16}N_2O_4$	300,30	144	46	63,99	5,37	9,33	64,28	5,30	9,46
770673		$C_{15}H_{15}NO_5$	305,34	153	70	59,00	4,95	4,59	59,01	4,93	4,52
770889		$C_{15}H_{15}NO_5$	289,28	162	48	62,28	5,23	4,84	62,26	5,12	4,52
760904		$C_{12}H_{15}NO_5$	253,25	110	32	56,91	5,97	5,53	56,87	6,04	5,48
750601		$C_{16}H_{22}N_2O_5$	322,35	121	40	59,61	6,88	8,69	59,67	6,88	8,43
770180		$C_{15}H_{21}NO_5$	295,39	113	73	60,99	7,17	4,74	61,15	7,06	4,87
770845		$C_{15}H_{15}N_3O_4$	301,30	148	22	58,79	5,02	13,95	59,51	4,79	13,87

(continúa)

1

5

10

15

20

25

30

300878

TABLA I (continuación)

Número de código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental								
						Calculado (%)				Encontrado (%)				
						C	H	N	O	C	H	N	O	
77 1181		C ₁₈ H ₁₅ Cl NO ₃	331,79	123	62	65,16	5,47	4,22	65,29	5,76	4,22	65,29	5,76	3,92
77 1263		C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆	344,31	142	44	59,30	4,68	8,14	59,44	4,38	8,14	59,44	4,38	7,99
77 1082		C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	279,33	100	53	64,49	7,59	5,01	64,24	7,80	5,01	64,24	7,80	4,85
77 1246		C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	293,35	92	22	65,50	7,90	4,78	65,53	8,12	4,78	65,53	8,12	4,64
77 1245		C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	305,36	108	35	66,86	7,59	4,59	66,89	7,85	4,59	66,89	7,85	4,53
77 0949		C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	319,39	84	73	67,69	7,89	4,39	67,81	7,71	4,39	67,81	7,71	4,08
77 1249		C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	279,33	136	15	64,49	7,58	5,01	64,64	7,62	5,01	64,64	7,62	4,91
77 1197		C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	293,35	86	82	65,50	7,90	4,78	65,20	8,16	4,78	65,20	8,16	4,07
78 0076		C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	305,36	99	45	66,86	7,59	4,59	66,85	7,50	4,59	66,85	7,50	4,35
77 0984		C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	301,33	128	32	67,76	6,36	4,65	67,49	6,47	4,65	67,49	6,47	4,30
78 0259		C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	276,28	94	55	60,36	5,84	10,14	60,66	5,65	10,14	60,66	5,65	9,93
77 0962		C ₁₄ H ₁₇ NO ₆	295,28	154	62	56,94	5,80	4,74	56,93	5,91	4,74	56,93	5,91	4,80
78 0030		C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	319,39	111	80	67,68	7,89	4,39	67,76	8,12	4,39	67,76	8,12	4,07

(continúa)

TABLA I (continuación)

Número de código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
						Calculado (%)			Encontrado (%)		
						C	H	N	C	H	N
78 0060		C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂	327,42	160	60	51,35	5,23	4,28	51,51	5,28	4,00
78 0112		C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S	311,35	118	55	54,00	5,50	4,50	54,13	5,52	4,38
77 0900		C ₁₆ H ₂₁ NO ₅	307,34	112	54	62,52	6,89	4,56	62,58	6,84	4,45
78 0034		C ₁₆ H ₂₁ NO ₅	307,34	130	65	62,52	6,89	4,56	62,46	7,21	4,07
77 1301		C ₁₆ H ₂₁ NO ₅	307,34	160	72	62,52	6,89	4,56	62,29	7,02	4,43
77 1240		C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	314,33	132	88	64,95	5,77	8,91	64,71	6,00	8,71
77 1321		C ₁₇ H ₁₆ I NO ₄	425,21	145	76	48,02	3,79	3,29	47,85	3,56	3,45
78 0182		C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆	372,37	202	47	61,28	5,41	7,52	60,71	5,72	7,94
78 0443		C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅	370,39	208	32	61,85	5,98	7,56	64,78	6,04	7,70
77 0955		C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O ₆	362,31	110	82	56,35	4,17	7,73	56,16	4,10	7,43
77 1125		C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₆	369,32	176	55	58,53	4,09	11,38	56,03	3,85	11,37
77 1199		C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₆	578,76	176	78	53,90	3,99	7,40	53,47	3,90	6,72

(continúa)

TABLA I (continuación)

Número de código	R	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
						Calculado (%)			Encontrado (%)		
						C	H	N	C	H	N
77 0979		$C_{15}H_{15}NO_5$	289,28	131	47	62,28	5,23	4,84	61,98	5,22	4,72
77 1067		$C_{15}H_{15}NO_4S$	305,34	144	23	59,00	4,95	4,59	59,04	4,98	4,43
78 0077		$C_{15}H_{19}NO_4S_2$	341,44	142	58	52,76	5,61	4,10	52,58	5,85	4,02
78 0562		$C_{15}H_{18}N_2O_4$	290,31	68	35	62,05	6,25	9,65	61,75	6,25	9,70
73 0564		$C_{18}H_{17}NO_3$	295,32	215	71	73,20	5,80	4,74	72,92	5,72	4,65

1 Los compuestos de fórmula (I) han sido estudiados en animales de laboratorio y muestran actividades en el campo sicótrópico, como antidepresores potenciales.

Estas actividades se ponen de manifiesto en los ensayos siguientes:

5 Ensayo A

Potencialización en el ratón de temblores generalizados provocados por una inyección interaperitoneal (200 mg/kg) de dl-5-hidroxitriptófano, según el protocolo descrito por GOURRET C. y RAYNAUD C. en J. Pharmacol. (Paris), (1974), 5, 231.

10 Ensayo B

Antagonismo frente a la ptosis observado 1 hora después de una inyección intravenosa (2 mg/kg) de reserpina en el ratón, según el protocolo descrito por GOURRET C. y THOMAS J. en J. Pharmacol (Paris), (1973), 4, 401.

15 Ensayo C

Disminución de la densidad de los puntos pontogenículo-occipitales (P.G.O.) provocada por una inyección intravenosa (0,5 mg/kg) de reserpina en el gato, según el protocolo descrito por COSTON A. y GOURRET C. en J. Pharmacol (Paris), (1976), 7, 409.

Los resultados de estos tres ensayos, así como los de una sustancia de referencia destacadamente conocida, la TOLOXATONE, se recogen en la Tabla II siguiente:

TABLA II

Compuestos ensayados	Ensayo A DE 50 (mg/kg/p.o.)	Ensayo B DE 50 (mg/kg/p.o.)	Ensayo C DE 50 (mg/kg/i.p.)
a) <u>Según el invento</u>			
770 365	29	25	-
770 423	35	25	5
770 152	20	25	15
770 696	15	20	-
770 388	9	12,5	4,5
770 788	6,25	12,5	-
770 467	2,8	1,2	3
770 466	9,6	6,2	9
770 196	20	15	16
770 154	50	50	20
770 131	2,5	3	5,5
770 126	8	11	16,5
760 904	50	50	8,5
750 601	70	8	31
770 180	35	45	45
770 501	22	25	-
770 328	25	35	-
770 155	50	22,5	35
770 230	-	6,25	16
770 231	40	50	14
760 557	7,3	3,3	110
770 234	1,5	0,7	9
770 318	25	16	-
770 222	2,8	1,2	5,2
770 569	5	2,5	6

(continúa)

TABLA II (continuación)

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/i.p.)	
5	770 268	7	8,5	-
	770 354	25	30	30
	770 416	6,2	10	3
	770 572	6,3	3,12	8,5
	770 672	25	19	-
10	770 790	50	25	-
	770 789	3	2	-
	770 298	55	12,5	-
	770 221	11,8	3,12	15
	770 299	20	12,5	-
15	770 673	16	35	8
	770 845	6,25	12,5	-
	771 181	6,25	6,25	-
	771 263	4	3,1	-
	771 082	1,3	0,7	-
20	771 246	17	23	-
	771 245	1,5	2	-
	770 949	10	16	-
	771 249	22,5	50	-
	771 197	25	16	-
25	780 030	3	5,3	-
	780 076	2,3	7	-
	770 984	10	25	-
	780 259	1,25	3,2	-
	770 962	26	50	-
30	780 080	50	50	-

300878

(continúa)

TABLA II (continuación)

Compuestos ensayados	Ensayo A DE 50 (mg/kg/p.o.)	Ensayo B DE 50 (mg/kg/p.o.)	Ensayo C DE 50 (mg/kg/i.p.)
780 112	5	5,2	-
770 900	50	25	-
780 034	4,4	6,2	-
771 301	1,9	3	-
771 240	35	50	-
771 321	25	20	-
780 182	40	25	-
780 443	3,7	12,5	-
770 955	13	7	-
771 125	3,12	1,56	-
771 199	1,1	0,8	-
780 562	0,8	-	-
770 979	14	35	-
771 067	7,5	12,5	-
780 077	25	44	-
b) <u>De refe- rencia</u>			
TOLOXATONE	60	50	28

como se deduce de los resultados anteriores, y de los reco-
gidos en la Tabla III que sigue, la diferencia entre las
dosis letales y las dosis farmacológicamente activas es su-
ficiente para permitir la utilización de los compuestos se-
gún el invento en terapéutica.

1

TABLA III

Compuestos ensayados	Toxicidad aguda en el ratón		
	Dosis adminis- tradas (mg/kg/p.o.)	Mortalidad (%)	DL 50 (mg/kg/p.o.)
a) <u>Según el invento</u>			
770 131	1000	0	-
770 222	1000	0	-
770 234	1000	0	-
760 652	1000	0	-
760 557	"	"	-
771 082	-	-	> 2000
771 245	-	-	"
771 301	-	-	"
770 955	2000	17	-
b) <u>De refe- rencia</u>			
TOLOXATONE	-	-	1850

20

Como se deduce de los resultados expresados en las Tablas anteriores, los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad superior o igual a la del compuesto de referencia.

25

Dichos compuestos están indicados en los estados depresivos endógenos y exógenos y serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, a una posología de 500 mg/día de media, de principio activo.

30

Igualmente serán administrados en forma de solución inyectable a razón de 5-50 mg/día de principio activo, estando constituido el disolvente utilizado por mezclas bi-

300878

1 narias o terciarias que contienen por ejemplo agua, poli-
propilenglicol o polietilenglicol (calidad : 300-400), o
cualquier otro disolvente fisiológicamente aceptable; las
proporciones relativas de los diferentes disolventes se
5 ajustan en función de la dosis administrada.

10

15

20

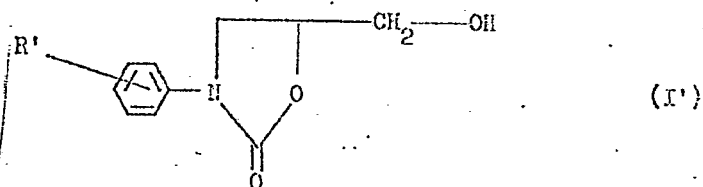
25

30

REIVINDICACIONES

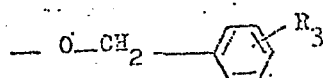
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar oxazolidinonas, que responden a la fórmula:

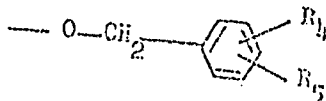


en que R' representa: un grupo p-amino, m-dimetilamino, p-n-pentilamino, p-trifluorometilo, p-fenoximetilo cuyo núcleo fenilo está eventualmente sustituido en la posición 3 por un grupo nitro, p-(m-clorofeniletilo), p-estirilo(trans) o p-metil-2-metiltio-2-dioxolano-1,3; un grupo -SR₁ situado en posición para y en el que R₁ representa un grupo alcohol que contiene 5 átomos de carbono o un grupo acetilmetiltio; un grupo -OR₂ situado en posición para y en el que R₂ representa: un grupo isopentilo, neopentilo, dimetil-3,3-butilo o etil-2-butilo, un grupo cicloalcoholmetilo en el que el grupo cicloalcoholo contiene de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo cicloalcoholiletilo en el que el grupo cicloalcoholo contiene de 5 a 6 átomos de carbono, un grupo penteno-4-ilo, un grupo cicloalqueno-1-metilo que contiene

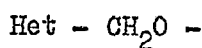
1 6 ó 7 átomos de carbono, un grupo metil-1-ciclopentilmeti-
 lo o ciclohexadien-1,4-il-metilo, o un grupo 1,3-dioxolan-
 -2-il-metilo; 1,3-ditiolan-2-il-metilo; 1,3-oxatiolan-2-il-
 -metilo; 1,3-ditian-2-il-metilo; tetrahidropirano-2-il-me-
 5 tilo; tetrahidropirano-3-il-metilo; o tetrahidropirano-4-
 -il-metilo; un grupo benciloxi sustituido, sustituido si-
 tuado en posición para y de fórmula:



10 en la que R_3 representa un elemento elegido entre los si-
 guientes: o-ciano, m-cloro, m-bromo, m-yodo, m-nitro, m-
 -ciano, p-acetamido, m-amino, p-NHCOOCH₃, p-NHCO₂H₅; un
 grupo benciloxi disustituido situado en posición para y
 de fórmula:

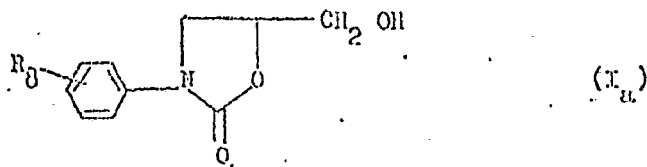


15 en la que la pareja (R_4, R_5) toma un valor elegido entre
 los siguientes: (3-Cl, 4-Cl), (2-Cl, 4-Cl), (3-Cl, 5-Cl),
 20 (3-Cl, 4-F), (3-NO₂, 4-F), (3-NO₂, 5-CN), (3-NO₂, 5-Cl),
 (3-NO₂, 4-Cl), (3-Cl, 4-NO₂), (3-CN, 4-F);
 una cadena heterocíclica de metiloxi situada en posición
 para y de fórmula



25 en la que Het representan uno de los radicales siguientes:
 piridilo-2, piridilo-3, piridilo-4, tienilo-2, tienilo-3,
 furilo-2, furilo-3, pirazinilo-2; una cadena -COR₆ situada
 en posición para y en la que R₆ representa un grupo alcohili-
 lo que contiene de 2 a 3 átomos de carbono; una cadena
 30 -O-CH₂-CO-R₇ situada en posición meta o para en la que R₇

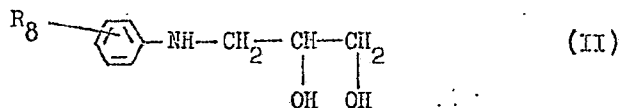
1 representa un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 3 átomos
 de carbono; una cadena $-(CH_2)_n-CN$ situada en posición me-
 ta o para y en la que n es igual a 1, 2, 3 ó 4; o una cade-
 na situada en posición para elegida entre los siguientes:
 5 metoximetiloxi, morfolino-2-etiloxi; oxima del acetilmetilo-
 xi, caracterizado: porque los compuestos de fórmula:



10

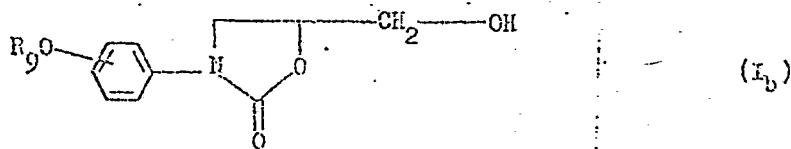
15

en la que R_8 representa: un grupo m-dimetilamino, p-fenoxi-
 metilo, p-trifluorometilo, p-(m-clorofeniletilo) o p-esti-
 rilo (trans); un grupo $-SR_1$ situado en posición para y en
 el que R_1 representa un grupo alcoholilo que contiene 5 áto-
 mos de carbono, o una cadena $-COR_6$ situada en posición para
 y en la que R_6 representa un grupo alcoholilo que contiene de
 2 a 3 átomos de carbono, se obtienen ciclizando, por acción
 de carbonato de etilo, un fenil-amino-1-propanodiol-2,3 de
 20 fórmula:



25

en la que R_8 tiene el mismo significado que en la fórmula
 (I_a); porque los compuestos de fórmula:



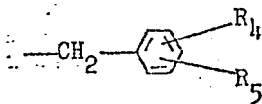
30

300878

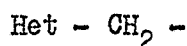
1 en la que R_9 : tiene el mismo significado que R_2 que en la
fórmula (I') excepto los grupos 1,3-ditiolano-2-il-metilo;
1,3-oxatolano-2-il-metilo y 1,3-ditiano-2-il-metilo o re-
5 presenta: un grupo bencilo sustituido de fórmula:



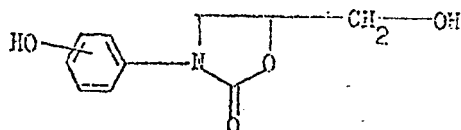
en la que R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula
(I'), un grupo bencilo disustituido de fórmula:



10 en la que R_4 y R_5 tienen el mismo significado que en la
fórmula (I'), una cadena heterocíclica de metilo de fór-
mula:

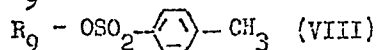


15 en la que Het tiene el mismo significado que en la fórmula
(I'), una cadena $-CH_2-CO-R_7$ en la que R_7 tiene el mismo
significado que en la fórmula (I'), o un grupo elegido de
los siguientes: metoximetilo, morfolino-2-etiletilo, ciano-
metilo, ciano-3-propilo, ciano-4-butilo, se obtienen conden-
20 sando el compuesto de fórmula:

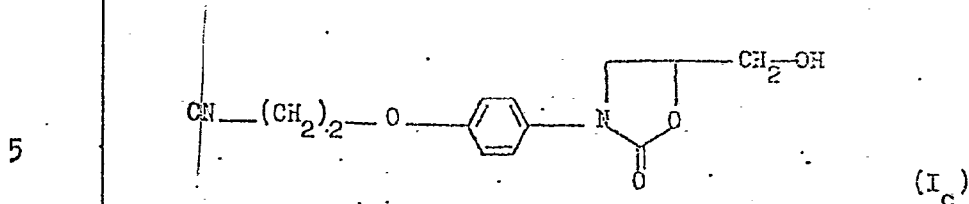


(V)

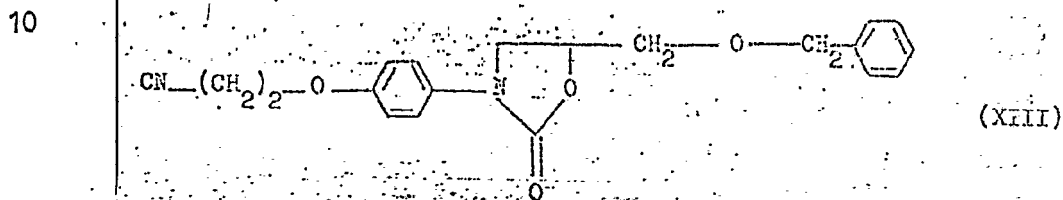
25 preferiblemente a reflujo en acetona o acetonitrilo y en
presencia de carbonato de potasio, con un producto que res-
ponde a una de las fórmulas siguientes:



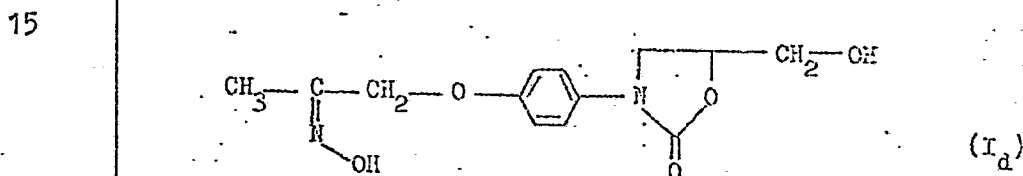
1 en las que R₉ tiene el mismo significado que antes; porque
 el compuesto de fórmula:



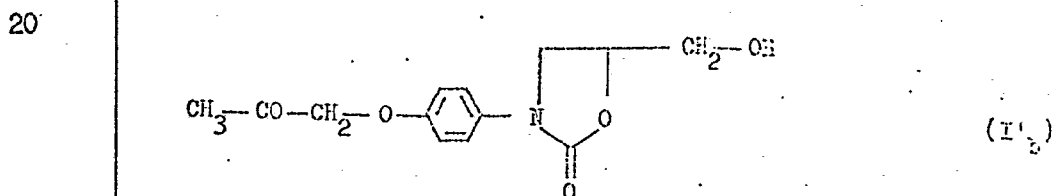
se obtiene hidrogenolizando, en etanol en presencia de paladio sobre carbono y preferiblemente de algunas gotas de etanol-clorhídrico, un compuesto de fórmula:



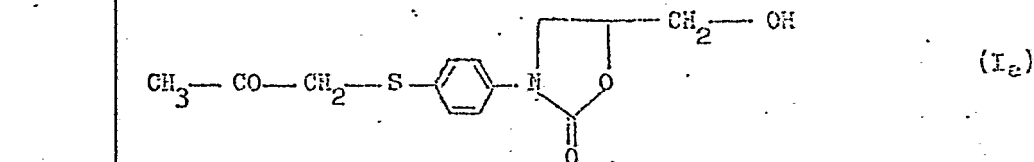
15 porque el compuesto de fórmula:



se obtiene condensando el compuesto de fórmula:



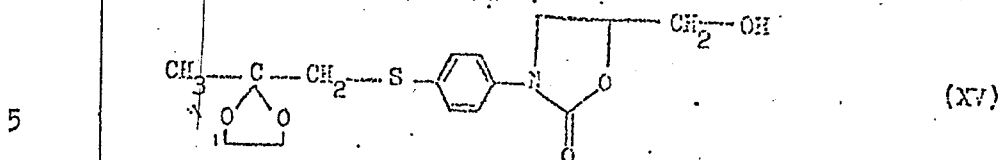
25 con clorhidrato de hidroxilamina en etanol acuoso; porque el compuesto de fórmula:



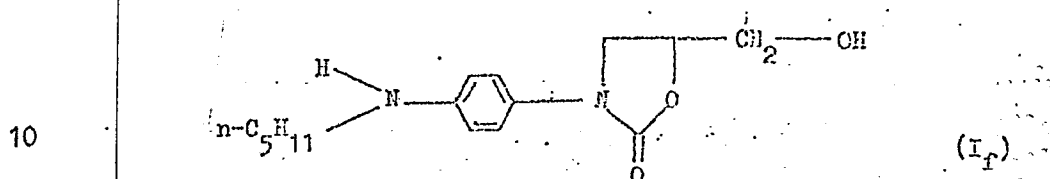
30 se obtiene hidrolizando, en presencia de ácido clorhídrico

300878

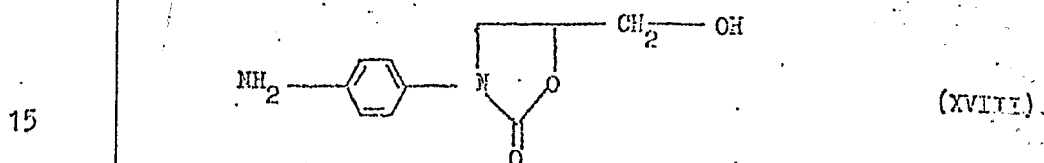
1 co concentrado en tetrahidrofurano, el compuesto de fórmula:



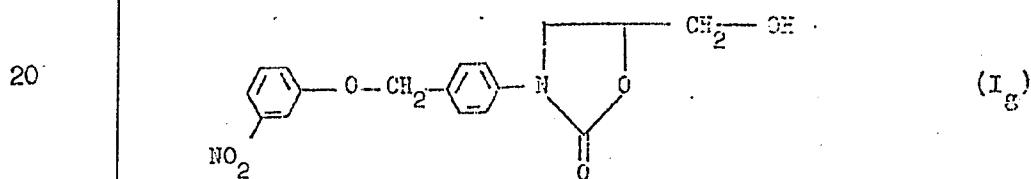
porque el compuesto de fórmula:



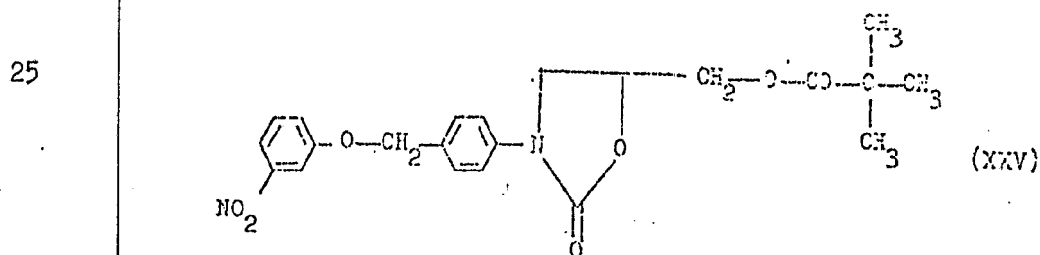
se obtiene condensando el compuesto de fórmula:



con bromuro de n-pentilo, en butanol y en presencia de carbonato de potasio; porque el compuesto de fórmula:



se obtiene hidrolizando el compuesto de fórmula:

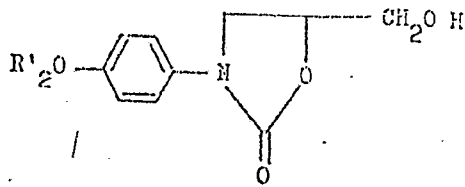


y porque los compuestos de fórmula:

30

300878

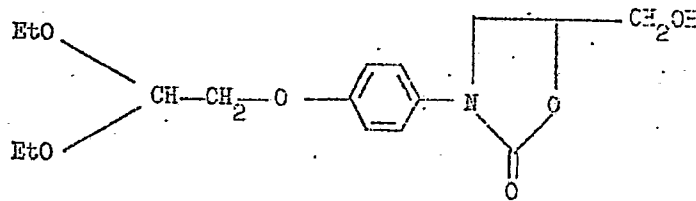
1

(I_h)

5

en la que R'₂ designa un grupo 1,3-ditiofan-2-il-metilo; 1,3-oxatitiofan-2-il-metilo o 1,3-ditiofan-2-il-metilo, se obtienen haciendo reaccionar el compuesto de fórmula:

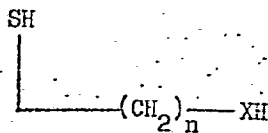
10



(XXVII)

15

con un compuesto de fórmula:



(XXVIII)

en la que la pareja (n, X) puede tomar los valores siguientes: (1, azufre), (1, oxígeno), (2, azufre).

20

2ª.- Procedimiento para preparar oxazolidinones.

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

Esta Memoria consta de CUARENTA Y SIETE hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 06. OCT. 1978

P.A. Oscar de Elizaburu
Por Poder.

30
300878

VAL