

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de esta invención
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.
(Case 40208)

10 ES
11
12

NUMERO	473544
FECHA DE PRESENTACION	21 SET. 1978

10 A 1

PATENTE DE INVENCION

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial
21 NOV. 1978
BARCELONA
ENTRADA N.º

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
9578-A/77	22 Septiembre 1.977	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-OXAZOLI-
DONA"

71 SOLICITANTE (ES)

A. MENARINI, S.A.S.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via dei Sette Santi, 3 FIRENZE (Italia)

72 INVENTOR (ES)

Vittorio PESTELLINI - Mario GHELARDONI - Claudio BIANCHINI -
Piero DEL SOLDATO - Giovanna VOLTERRA - Alberto MELI

73 TITULAR (ES)

A. MENARINI, S.A.S.

74 REPRESENTANTE

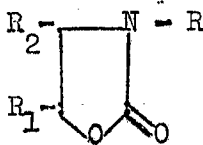
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere, en general, a compuestos con propiedades farmacológicas particularmente beta-adrenolíticas o vasodilatadoras.

5. El presente invento comprende derivados de 2-oxazolidona y métodos para su preparación. Estos compuestos se ha descubierto que poseen interesantes propiedades farmacológicas, tal como propiedades B-adrenolítica o vasodilatadora y en particular poseen una prolongada actividad. Una desventaja que existe con el empleo de muchos farmacos es que tienen una actividad farmacológicamente valiosa solo durante un breve tiempo, de modo que se requieren administraciones diarias repetidas del farmaco. Para obtener farmacos que tengan una actividad que se prolongue lo suficiente de modo que sea posible reducir frecuentemente la dosificación, proporcionando así un efecto terapéutico mas uniforme, se han sintetizado compuestos de conformidad con el invento, que corresponden a la estructura de la fórmula general (I) siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.



(I)

25.

en donde

R se elige entre los grupos de isopropilo, n-octilo, n-butilo o isobutilo;

R₁ se elige entre los grupos de 1-naftiloxime-

tilo, (2-alililfenoxi)-metilo, 4-nitrofenilo,
{ 2-[(tetrahidrofuril)oxi]-fenoxi } -metilo,
[4-(2-metoxietil)-fenoxi]metilo, 4-isopropil-
tiofenilo, 4-acetaminofenoximetilo; y

5. R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo.

Por consiguiente, un objeto del presente invento consiste en proporcionar un compuesto de la fórmula antes citada.

101 Otro objeto del presente invento consiste en proporcionar un método para formar el compuesto antes citado.

15. Todavía otro objeto del presente invento consiste en proporcionar un método para el empleo del compuesto antes citado para utilizar sus propiedades farmacológicas.

20. Las diversas características de novedad que caracterizan el invento se indican de forma particular en las reivindicaciones adjuntas y forman parte de esta descripción. Para un mejor entendimiento del invento se hará referencia a la descripción que se acompaña en donde se ilustra una modalidad preferida del invento.

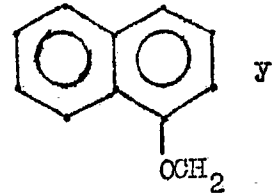
25. A continuación se expone una descripción de la modalidad preferida citada:

Los compuestos que se encuentran entre la estructura general antes descrita y que constituyen ejemplos del presente invento son:

1) 3-isopropil-5-(1-naftiloximetil)-2-oxazoli-

dona

(Fórmula I : R = CH(CH₃)₂; R₁ =



R₂ = H)

5.

p.f. = 117,19°C (acetona/H₂O)

I.R. (Nujol), ν_{max} (cm⁻¹) : 1730 (CO)

H-NMR (CDCl₃), δ (p.p.m.) : 1,25 (d, 2xCH₃)

3,6-3,8 (m, CH₂) 4,1-4,5 (m, CH₂+CH) 4,8-5,2 (m, CH)

6,9-8,3 (m, C₁₀H₇).

10.

2) 3-isopropil-5-(4-acetaminofenoximetil)-2-oxazolidona

(Fórmula I : R = CH(CH₃)₂; R₁ = CH₃CONH--OCH₂;

R₂ = H).

p.f. = 152-55°C.

I.R. (Nujol), ν_{mas} (cm⁻¹) : 3240 (NH) 1725 (CO)

15.

H-NMR (DMSO), δ (p.p.m.) : 1,15 (d, 2xCH₃) 2,0 (s, CH₃)

3,3-3,45 (m, CH₂), 3,45-3,8 (m, CH) 4,0 (ensanchado

d, CH₂) 4,6-4,9 (m, CH) 6,8-7,6 (m, C₆H₄) 9,8 (s, NH).

3) 3-isopropil-5-(2-allylfenoximetil)-2-oxazolidona

(Fórmula I : R = CH(CH₃)₂; R₁ = CH₂ = CH-CH₂--

20.

-O-CH₂; R₂ = H).

p.f. 50-2°C.

I.R. (Nujol), ν_{max} (cm⁻¹) : 1730 (CO)

H-NMR (CDCl₃), δ (p.p.m.) : 1,2 (d, 2xCH₃) 3,2-3,6

(m, CH₂+CH) 3,8-4,2 (m, 2xCH₂) 4,5-5,1 (m, CH+CH₂)

25.

5,3-6,0 (m, CH) 6,6-7,1 (m, C₆H₄).

4) 3-isobutil-5-[2[(tetrahidrofurfuril)oxi]fenoxi]metil-2-oxazolidona

Fórmula I : R = C(CH₃)₃;

p.f. 84,5-85,5°C

I.R. (Nujol, ν) (cm^{-1}) : 1725 (CO)

H-NMR (CDCl_3), δ (p.p.m.) : 1,2 (d, $2 \times \text{CH}_3$) 3,4-3,6 (m, CH) 4,0-4,4 (m, CH_2) 5,7 (t, CH) 7,6-8,3 (m, C_6H_4).

5.

El presente invento comprende también procedimientos de síntesis correspondientes para la producción de compuestos en la fórmula general I. En calidad de ejemplos no limitativos se describen los métodos de síntesis siguientes:

10.

a) Formación mediante la ciclización de aminoalcohol de la fórmula general (II):

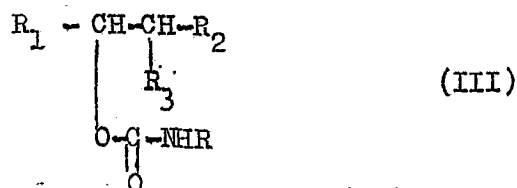


15.

on donde R, R_1 y R_2 representan los átomos o grupos antes citados, respectivamente para la fórmula I, con cloruro de carbonilo en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, dioxano, en un medio básico.

20.

b) Formación mediante ciclización con hidrato alcalino de halogenurotano de la fórmula general (III):



25.

on donde R, R_1 y R_2 representan los átomos o grupos antes citados respectivamente para la fórmula I y R_3 es un átomo de halógeno, obtenido mediante tratamiento con el isocianato apropiado del alcohol halogenado apropiado.

EJEMPLO I

- Se adiciona, lentamente, 0,11 mol de una solución de cloruro de carbonilo al 20% en tolueno a 0,1 mol de aminoalcohol de la fórmula general (II) en 100 cc de un disolvente apropiado, tal como dioxano y 10 cc de trietilamina. Después de mantener la mezcla varias horas bajo agitación a la temperatura del ambiente se filtra la mezcla y se concentra. El residuo obtenido se cristaliza en el disolvente apropiado.
- 5.

EJEMPLO II

10. 0,1 mol de halogenuretano de la fórmula general (III) se mantiene bajo reflujo en 100 cc de un disolvente apropiado tal como etanol o agua, conteniendo 0,11 mol de hidrato alcalino. El disolvente se separa bajo vacío, el producto obtenido se cristaliza en el disolvente apropiado.
- 15.

- Los productos correspondientes a la fórmula general (I) tienen actividad farmacológica y pueden utilizarse en terapia; en particular como B-adrenolíticos con prolongada actividad. Esta actividad se ha evaluado determinando la capacidad para inhibir la taquicardia inducida por isoprenalina en rata anestesiada. La evaluación de los productos del invento (compuestos 1 a 5 anteriores) con relación a un producto comparativo (propanol) se ha llevado a cabo teniendo en cuenta las áreas bajo la curva de tiempo-respuesta, con relación al porcentaje de animales que sienten los efectos del farmaco a tiempos distintos (relación de potencia; Tabla I).
- 25.

TABLA I

PRODUCTO	RELACION DE POTENCIA
1	8,5
2	5
3	5
4	8,5
5	1,5
propanolol	1

10. Los compuestos, disueltos en sulfóxido de dimetilo, se administraron con dosis de 10 mg/kg per os; la isoprenalina (0,12 mg/kg) se administró mediante inyección intravenosa.

15. El compuesto 6 mostró una actividad vasodilatadora a nivel cerebral (prueba de actividad protectora contra anoxemia producida por asfixia cerebral según la técnica de I. Rosmer, J. Legros y C. Berger, Arch. Int. Pharmacodyn, 194, 375-380, 1971). Esta actividad a resultado intensa aún muchas horas después de la administración del producto.

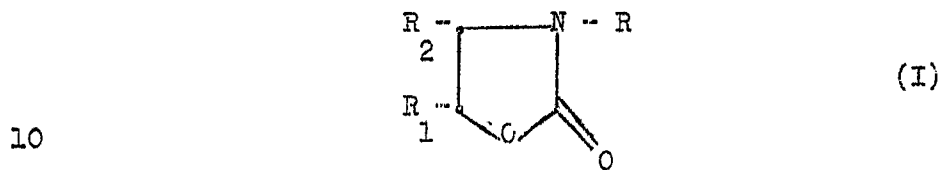
20. La DL 50 (os) de los productos 1 - 7 resultó superior a 1500 mg/kg en ratones.

25. Si bien se han mostrado y descrito con detalle modalidades específicas del invento para ilustrar la aplicación de los principios del invento, se entenderá que el invento puede realizarse de otro modo sin apartarse de estos principios.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invencion las siguientes reivindicaciones.

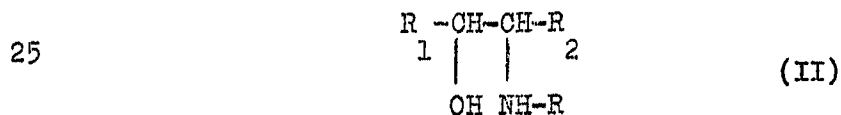
- 5 1. Un método para la preparacion de compuestos derivados de 2-oxezolidona, de la formula general (I)



en donde

- R se elige del grupo constituido por grupos de iso propilo, n-octilo e isobutilo;
- 15 R se elige del grupo constituido por 1-naftiloxi-₁ metilo, 2-alilfenoximetilo, 4-acetaminofenoximetilo, 4-isopropiltiofenilo, 4-nitrofenilo, {2-[(tetrahidrofurfuril)oxi-1-fenoxi]}-metilo y [4-(2-metoxietil)fenoxi]metilo; y
- 20 R se elige del grupo constituido por un átomo de ₂ hidrogeno y un grupo de metilo,

caracterizado porque en su realización comprende ciclizar un aminoalcohol de la fórmula general (II)



donde R, R₁ y R₂ tienen los mismos significados expresados antes, mediante condensacion con cloruro de carboni-

