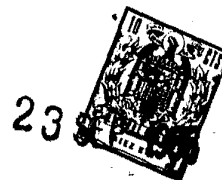


331519

PATENTE DE INVENCION

HB-5571/50.



Memoria Descriptiva

sobre:

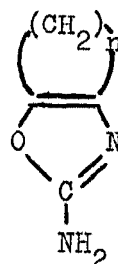
"Procedimiento para la preparación de
4,5-polimetilen 2-amino oxazoles"

==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa, residente en
58-60 rue de la Glacière, Paris, Francia.

==.==.==.==.==.==.==

El presente invento se refiere a la preparación de 4,5-polimetilen 2-amino oxazoles que responden a la fórmula general (I)

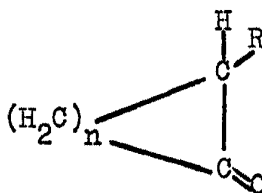


23 SEP 1966



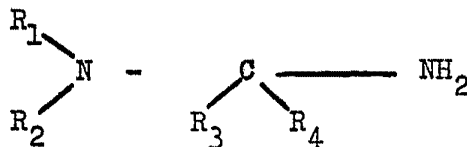
en la cual n es un número entero comprendido entre 2 y 8 así como las sales formadas por estas bases con ácidos minerales u orgánicos farmacéuticamente compa-
tibles.

5. Según el invento, se hace reaccionar un com-
puesto que responde a la fórmula



10.

con un compuesto que responda a la fórmula



15.

en las que R significa un átomo de halógeno, en par-
ticular bromo, R₁ y R₂ significan cada uno un átomo
de hidrógeno, en tanto que R₃ y R₄ significa conjun-
tamente un átomo de oxígeno o también R significa un
radical hidróxilo, en tanto que R₁ a R₄ representan

20.

conjuntamente dos enlaces suplementarios entre N y C.

Cuando se parte de una halógeno cetona, por
ejemplo 2-bromo ciclohexano 1-ona o 2-bromo ciclohep-
tano 1-ona, puede calentársela con urea, en general
sin medio intermedio, a una temperatura de 50 a 100°
con preferencia a 80°, durante algunas horas, en pre-
sencia de una pequeña cantidad de un agente de esta-
bilización de la halógeno cetona, por ejemplo ácido
acético.

25.

En lugar de una halógeno cetona y de urea

30.

puede también partirse de cianamida de una 2-hidroxi



etona alicíclica, por ejemplo la 2-hidrox*u* ciclohexa
no 1-ona o la 2-hidrox*u* cicloheptano 1-ona.

5. Para preparar las sales de los compuestos de fórmula general I, se hacen reaccionar estos últimos en proporción estequiométrica con el ácido mineral u orgánico escogido, en condiciones apropiadas, y se recoge la sal formada. Por ejemplo, para preparar los clorhidratos, se hace pasar una corriente de gas clorhídrico anhidro en el seno de una suspensión de base
10. I por un disolvente orgánico la metiletacetona por ejemplo, y se recoge el clorhidrato formado, se orea y se recristaliza.

15. Las 4,5-polimetilen 2-amino oxazoles definidos por la fórmula general I se presentan en forma de compuestos cristalinos o de consistencia aceitosa, so lubles en los alcoholes e insolubles en agua. Sus clorhidratos son compuestos cristalinos blancos, solu bles en agua y los alcoholes.

20. Estos 4,5-polimetilen 2-amino oxazoles poseen propiedades farmacológicas y una escasa toxicidad que los hace preciosos para la terapéutica. Su acción principal consiste en una elevación significativa y duradera de la presión arterial, lo cual puede observarse en el animal anestesiado (perro o gato) tras la
25. administración de estas sustancias, ya sea por vía intravenosa o por vía duodenal, conjuntamente con una acción veno-constrictiva.

(1) Animales que poseen una presión arterial normal.

30. Así, en el perro, la inyección intravenosa de 5 mg/kg de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol (compues



to A) provoca una elevación de la presión arterial del orden de 30 a 60 mm de mercurio. En una experiencia, citada a título de ejemplo, la presión arterial inicial, que era de 125 mm de mercurio, se elevó progresivamente hasta 160 mm de mercurio y después volvió an 20 minutos aproximadamente a 140 mm de mercurio manteniéndose a continuación a este nivel durante más de 3 horas. La inyección intravenosa de 5 mg/kg de 4,5-pentametilen 2-amino oxazol (compuesto B) produce efectos todavía más marcados en intensidad y en duración.

Por vía oral, la acción es más suave. Por ejemplo, la dosis de 20 mg/kg provoca en 10 a 15 minutos en el perro una elevación progresiva de la presión arterial, que pasa de 100 a 125 mm de mercurio, y después baja ligeramente para mantenerse a 115-120 mm de mercurio durante más de una hora treinta minutos.

2) Animales hipotensos

En el gato anestesiado cuya presión inicial (135 mm de mercurio) ha bajado artificialmente a 60 mm de mercurio por inyección intravenosa de una fuerte dosis de mebubartital, el compuesto A, inyectado por vía intravenosa con una dosis de 5 mg/kg hace subir la presión arterial a 210 mm de mercurio y ésta desciende después de nuevo lentamente, en una media hora, a 80 mm de mercurio, nivel al cual se estabiliza. En el mismo animal, la acción hipertensiva del compuesto B administrado por la misma vía y en la misma dosis es más potente y más prolongada que la del compuesto A.

Los efectos hipertensores de los compuestos I

presentan la ventaja de ser renovables. En efecto, la inyección repetida varias veces de una misma dosis de estos productos no provoca una disminución muy sensible de la hipertensión registrada después de cada inyección (ausencia de taquifilaxia).

5.

Por último, la hipertensión provocada por los compuestos I no es de origen central, por cuanto se manifiesta también en la rata en centros nerviosos destruidos.

10.

Los compuestos I ejercen poca o ninguna influencia sobre los efectos vasculares de la adrenalina, de la nor-adrenalina y de la acetilcolina. Cuando esta influencia existe, se manifiesta por una sensibilización de los receptores a la acción de estos mediadores químicos.

15.

Por otra parte, los compuestos I no modifican los efectos de excitación de la extremidad central del neumogástrico y los de oclusión carotidiana bilateral en el perro.

20.

Por último, los compuestos I se caracterizan por su débil toxicidad. Así, la DL 50 de los compuestos A y B administrados por vía intravenosa en el ratón es de 335 mg/kg para el compuesto A y 216 mg/kg para el compuesto B.

25.

Los compuestos I son utilizables en terapéutica como medicamento de la hipotensión arterial y como analépticos cardiovasculares. Se administran bajo todas las formas farmacéuticas utilizables por vía parenteral o por vía enteral, incluso en forma de supositorios. La dosis cotidiana varía de 0,02 g a 2 g según la vía de

30.



administración y la indicación terapéutica.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento, sin presentar sin embargo carácter limitativo en cuanto al alcance general del mismo.

5. EJEMPLO 1

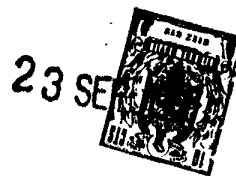
(a) 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol.

10. Se mezclan 11 g (0,184 mol/g) de urea y 35,5 g (0,2 mol/g) de 2-bromociclohexano 1-ona en presencia de un ml de ácido acético cristalizante. Siendo la reacción exotérmica, se enfría en el momento de la adición para mantener la temperatura de la mezcla por debajo de 80°C. Se termina la reacción por un calentamiento de 2 horas a 80°C, se vierte el contenido del matraz en 200 ml de agua, se consume la solución por dos veces 100 ml de éter, se alcaliniza la fase acuosa por una solución de sosa cáustica a 40%, se extrae a continuación por tres veces 100 ml de éter y se secan en sulfato de sodio los extractos etéreos reunidos. Se filtra, se evapora el éter del filtrado y se rectifica el residuo. Se recogen
15. 7 g (rdt = 25%) de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol en forma de un aceite que pasa a 115-120°/0,05 mm y se solidifica en el matraz receptor. Este compuesto, sublimado dos veces sucesivamente a 100°/0,05 mm, se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en los alcoles, insolubles en agua: F = 83-84°C. Análisis $C_7H_{10}N_2O$ (138):
20. 25.

Calc. %	:	C 60,87	H 7,25	N 20,29
Tr.	:	60,61	7,29	19,96

(b) Clorhidrato de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol

30. Para preparar el clorhidrato de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol, se hace pasar una corriente de gas



clorhídrico anhidro en una suspensión de la base por la metiletilcetona, se orea el clorhidrato formado y se le recristaliza en una mezcla de metiletilcetona y de alcohol isopropílico (4: 1). El clorhidrato es soluble en agua y alcoholes: F = 210 - 215°C.

Análisis $C_7H_{11}ClN_2O$ (174,5):

Calc. % : C 48,13 H 5,73 N 16,65 Cl 20,23

Tr. : 48,14 6,16 16,05 19,73

EJEMPLO 2:

10. 4,5-pentametilen 2-amino oxazol y su clorhidrato

Se calientan durante 23 horas a 80°C 70 g (0,37 mol/g) de 2-bromocicloheptano 1-ona, 21 g (0,35 mol/g) de urea y 9 ml de ácido acético. Por un tratamiento análogo al del ejemplo 1, se aísla un residuo aceitoso, el cual, sin previa rectificación, se disuelve en 50 ml de acetona. Se acidifica la solución obtenida por una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. Se recogen 6,5 g (rdt = 10%) del clorhidrato de 4,5-pentametilen 2-amino oxazol en forma de un compuesto cristalizado blanco que, recristalizado en una mezcla de metiletilcetona y de alcohol isopropílico (4 : 1) funde a 226°C.

Análisis $C_8H_{13}ClN_2O$ (183,5):

Calc. % : C 50,93 H 6,90 Cl 18,83

Tr. : 50,95 7,15 18,76

25. EJEMPLO 3:

4,5-tetrametilen 2-amino oxazol y su clorhidrato

En un matraz de un litro de tres conductos, provisto de una ampolla de bromo, un refrigerante a reflujo, un agitador mecánico y un termómetro de inmersión, se introducen 37,3 g (0,333 mol/g) de 2-hidroxi ciclohexano

1-ona recién despolimerizada y 14,3 g (0,333 mol/g) de una cianamida a 98% disuelta en 60 ml de agua.

- Se agita la mezcla mecánicamente y se añade, en 15 minutos, por la ampolla de bromo, 43,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, regulando la adición con el fin de mantener la temperatura de la mezcla, por un baño de agua fría, por debajo de 40°C. Se mantiene la masa reaccional 3 horas con agitación a la temperatura ambiente, y se la deja después una noche. Se alcaliniza después por un excedente de sosa concentrada y se deja el aceite precipitado 24 horas en la heladera en la cual se solidifica. Se orea el compuesto y se seca al vacío con anhídrico fosfórico, se recogen 44,1 g de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol bruto, que se disuelve en 200 ml de metilacetona, se filtra para extraer una materia insoluble, y se hace pasar por el filtrado una corriente de gas clorhídrico seco hasta el fin de la precipitación. Para purificar los 36,7 g (rendimiento = 63%) de clorhidrato de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol obtenidos, se les disuelve en 150 ml de alcohol isopropílico hirviendo, se filtra la solución con carbón activo, animal o vegetal, y se añade al filtrado, todavía caliente, 150 ml de éter.

Peso: 32 g (rendimiento = 55%), P.F. = 210 - 215°

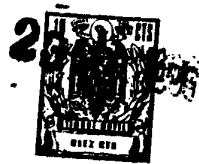
Análisis: $C_7H_{11}ClN_2O$ (174,5): % Cl calculado = 20,34

25. % Cl hallado = 20,21
20,22

EJEMPLO 4

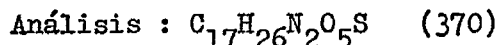
Camfosulfonato de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol.

30. A una solución de 6,9 g (0,05 mol/g) de 2-amino 4,5-tetrametilen oxazol en 50 ml de alcohol absoluto



se añaden 11,6 g (0,05 mol/g) de ácido camfosulfónico diuelto en 50 ml de alcohol. Se evapora el alcohol a 40° al vacío, se añade al residuo aceitoso 150 ml de éter anhidro, se tritura hasta la cristalización, se deja el compuesto una noche en la heladera, se decanta el éter subsistente, se tritura de nuevo el compuesto varias veces en éter anhidro decantando cada vez, se orea y se seca al vacío con anhídrido fosfórico.

5. Se recogen 11,9 g (rdt = 65%) de camfosulfonato de 4,5-tetrametilen 2-amino oxazol, en forma de un compuesto blanco muy soluble en agua, alcoholes y cetonas. Calentando en el bloque Maquenne, se descompone entre 110 y 140°.



15.	Calc.	%	C	55,14	H	7,03	N	7,58
	Tr.	%		55,04		7,15		7,67
				55,21		7,16		8,03

- N O T A -

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solitud de patente presentada en Francia, con el numero 32.612 de 24 de septiembre de 1965, solicitud especial de medicamento, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención

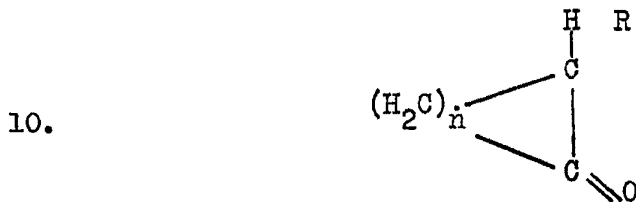
25 .

30.

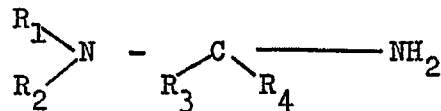


por 20 años en España sobre: "Procedimiento para la preparación de 4,5-polimetilen 2-amino oxazoles, caracterizándose por lo siguiente:

- 5. 1.- "Procedimiento para la preparación de 4,5-polimetilen 2-amino oxazoles", caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto que responde a la fórmula



con un compuesto que responde a la fórmula



- 15. en las que R significa un átomo de halógeno, en particular bromo, R₁ y R₂ significa cada uno un átomo de hidrógeno, en tanto que R₃ y R₄ significan conjuntamente un átomo de oxígeno o también R significa un hidróxilo mientras R₁ a R₄ representan conjuntamente dos enlaces suplementarios entre N y C.
- 20.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5-POLIMETILEN 2-AMINO OXAZOLES, tal y como queda sustancialmente descrito la presente memoria

Esta memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

25.

23 SEP 1966

Madrid

LES LABORATOIRES DAUSSE,

GOMEZ ACEBO Y MODEX

P. P. Firmado F. Hernández Ruiz