



Exp: 22.937.

338041

# memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO      una PATENTE DE INVENCION,  
por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE      la r.s. LEPETIT S.p.A.  
(sociedad italiana)

RESIDENCIA Y DOMICILIO      Milano (Italia)  
Via Roberto Lepetit, 8

OBJETO      "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
COMPUESTOS FARMACOLOGICOS".

INVENTORES:      Giorgio Pifferi (      ambos de nacionalidad  
Emilio Testa      (      italiana.

PRIORIDAD:      Solicitud patente italiana Nº 11794/66 del  
día 17 de Marzo de 1966.

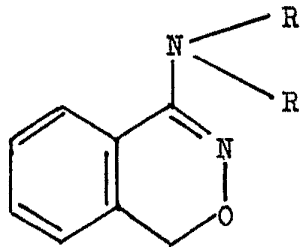
.....



338041

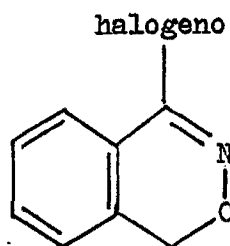
El presente invento se refiere al procedimiento para preparar una nueva clase de compuestos farmacológicos.

Más particularmente, los compuestos a los que se refiere el invento están representados por la fórmula general



En que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y alquilo inferior, R' es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, dialquilaminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido y el grupo -NHR'', en que R'' está seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior, R y R' tomados conjuntamente con nitrógeno forman un anillo heterocíclico.

El procedimiento consiste en calentar a una temperatura entre 70 y 150°C una mezcla de una 4-halogeno-1H-2,3-benzoxacina de la fórmula



y un compuesto NHRR', en que R y R' tienen el mismo significado indicado arriba. Aunque la reacción usualmente tiene lugar con aproximadamente cantidades equimoleculares de



- 2.-

338041

1 los dos participantes en la reacción, se prefiere usar un  
exceso más o menos importante del segundo participante en la  
reacción, es decir del NHRR'. De acuerdo con la naturaleza  
de los compuestos de partida puede ser algunas veces conve-  
5 niente disolverles en una pequeña cantidad de un disolvente  
orgánico, tal como un alcohol inferior; en este caso la tem-  
peratura de reacción es la temperatura de reflujo de la mez-  
cla.

10 El punto necesario para completar la reacción está  
generalmente entre alrededor de 0,5 y 3 horas y todos los  
productos se obtienen usualmente en buenos rendimientos.

15 El procedimiento arriba señalado es el preferido.  
Otras variantes obvias son realizables y se encuentran den-  
tro de la habilidad usual de un técnico medio. Entre estos  
se pueden citar como ejemplo el consistente en hacer reaccio-  
nar el compuesto de partida con un fenol en la presencia de  
hidróxido de potasio y calentando sucesivamente el derivado  
fenoxi con acetato de amonio.

20 Los compuestos tienen interesantes propiedades far-  
macológicas como hipotensivo, miorelajante, antiinflamatorio  
y como agente sedativo. Por ejemplo, 4-hidracino-1H-2,3-  
benzoxacina y 4-dietilamino-1H-2,3-benzoxacina se observa-  
ron que causaban un marcado descenso de la presión sanguínea  
desde 60 a 120 mm de Hg, cuando se inyectaron intravenosa-  
mente en perros, en dosis de 0,5-5 mg/kg. 4-metilamino-1H-  
2,3-benzoxacina se encontró que era activa como agente anti-  
25 inflamatorio en el ensayo de edema de carrageenina; cuando



338041

1 se administró oralmente en dosis de 50, 20, 10 mg/kg produ-  
jo un descenso del edema respectivamente de -37%, -22%, -9%.

5 4-dimetilamino-2,3-benzoxacina se observó que hi-  
zo disminuir el tono del músculo esquelético en los ratones  
en un grado comparativamente más alto que meprobamato.

Puede utilizarse en composiciones farmacéuticas  
como tabletas y ampollas para inyecciones, en dosis de 10 -  
100 mg oralmente y de 10-40 mg i.v. ó i.m.

Ejemplo 1.

10 Preparación de 4-butilamino-1H-2,3-benzoxacina

15 Una cantidad de 2,52 g de 4-cloro-1H-2,3-benzoxa-  
cina se calienta durante 3 horas en un tubo cerrado a 140°C  
con 10 ml de butilamina. La mezcla se dejó enfriar, después  
el exceso de butilamina se eliminó al vacío, el residuo se  
20 recogió con dietil-éter y la solución se extrajo con HCl  
diluido, obteniendo así una solución que se hizo alcalina  
y después se extrajo de nuevo con dietil-éter. Esta solu-  
ción fué lavada con H<sub>2</sub>O, después se secó y el disolvente se  
eliminó por destilación. El residuo se cristalizó desde  
diisopropil-éter, obteniendo así 2,2 g (rendimiento 71,8%)  
de la sustancia con el punto de fusión 62,5 - 63,5°C.

Ejemplo 2 - 7

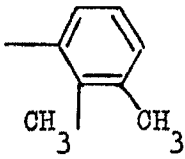
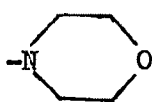
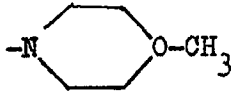
25 Según el método del ejemplo 1 se prepararon los  
siguientes derivados:



15 MAR 1956

- 4. -

338041

	Sustituyentes	Rendimiento	Punto de fusión	Punto de ebullición
	<u>R</u> <u>R'</u>			
5	H                              CH <sub>3</sub>	86,3%	149-150°C	-
5	H 	70%	188-189,5°C	-
10	H    -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	75%	-	180/0,9 mmHg
10	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	80%	-	105/0,5 mmHg
		68%	110-111°C	-
15		68%	89-90°C	

Ejemplo 8Preparación de 4-amino-1H-2,3-benzoxacina

20 Una cantidad de 40 g de 4-cloro-1H-2,3-benzoxacina se agregó a una solución de 23,7 g de hidróxido potásico finamente pulverizado, en 170 g de fenol. La mezcla se calentó sobre un baño de aceite a 130°C durante cuatro horas, después se enfrió a 30°C y se vertió en 750 ml de hidróxido sódico acuoso al 10%.

25

Esta solución se extrajo con dietil-éter y el disolvente se separó por destilación. El residuo aceitoso se



15 MAR 1967

- 5.-

338041

1 disolvió en 40ml de diisopropil-éter y se dejó reposar durante 18 horas en hielo. El precipitado se recogió y secó al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento 35,2 g (76%); punto de fusión 73 - 74°C.

5 Una cantidad de 5 g de 4-fenoxi-1H-2,3-benzoxacina se agregó a 30 g de acetato de amonio calentado a 120°C hasta que se fundió completamente. Se elevó la temperatura a 150°C y la mezcla se agitó a tal temperatura durante 30 minutos. El exceso de acetato de amonio se separó por destilación al vacío sobre un baño de agua, después el residuo se recogió en 15 ml de agua y la mezcla se hizo  
10 básica con NaOH acuoso al 50%. Se separa un aceite que puede solidificarse enfriando en hielo.

15 El producto crudo es recogido y secado a 50°C sobre un baño de agua, después es recogido con 15 ml de dietil-éter y la solución se hace refluir. Después la mezcla se enfría en hielo; el disolvente se separa por destilación. Rendimiento 2 g (60%) de la sustancia con punto de fusión de 134-136°C. El hidrocloreto de 4-amino-1H-2,3-  
20 benzoxacina se obtienen por precipitación desde una solución de etanol de la base libre al añadir cloruro de hidrógeno en etanol.

#### Ejemplo 9

##### Preparación de 4-hidracino-1H-2,3-benzoxacina

25 A una solución de 0,5 g de 4-cloro-1H-2,3-benzoxacina en 5 ml de etanol se añadieron 0,75 ml de hidrato de hidracina y la mezcla se hizo refluir durante 30 minutos



# 338041

1 después se dejó enfriar bajando la temperatura ambiente y se aciduló con cloruro de hidrógeno disuelto en etanol. El precipitado, que es hidrocioruro de hidracina se descarga y el filtrado se concentra al vacío a temperatura baja.

5 El residuo es disuelto en dietil-éter y se deja reposar sobre hielo. El precipitado así obtenido es recogido y recristalizado desde isopropanol. Rendimiento 0,40 g (75%) de hidrocioruro de 4-hidracino-1H-2,3-benzoxacina; punto de fusión 138-141°C. La base libre puede obtenerse como es usual.

### Ejemplo 10

#### Preparación de 4-(2-metilhidracino)-1H-2,3-benzoxacina

15 A 2 g de 4-cloro-1H-2,3-benzoxacina disuelta en 10 ml de etanol, se agregaron 1,66 g de metilhidracina y la mezcla resultante se hizo refluir durante 40 minutos. El disolvente se separó al vacío a la temperatura de 40°C y el residuo se recogió con dietil-éter-anhidro, se separó del aceite insoluble y se filtró; después el disolvente se separó por destilación y el compuesto se recristalizó desde isopropil-éter. Rendimiento 1,15 g (60%); punto de fusión 94-96°C.

-----

N O T A . -

=====

15 MAR 1967



- 7.-

338041

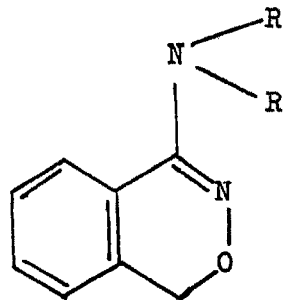
1

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicos de la fórmula

10

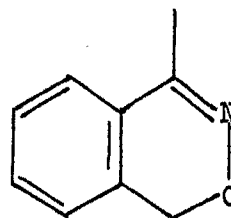


15

En que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y alquilo inferior, R' es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, dialquilaminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido y el grupo -NHR", que está seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior, R y R' tomados conjuntamente con nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, caracterizado porque comprenden las operaciones de calentar durante 0,5-3 horas a una temperatura entre 70 y 150°C una 4-halogen-1H-2,3-benzoxacina de la fórmula

20

halogeno



25

15 MAR 1967

- 8.-

338041

1

por lo menos con una cantidad equimolar de un compuesto NHRR',  
en que R y R' tienen el significado arriba indicado.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 para  
preparar un compuesto farmacéutico, caracterizado por compren-  
der la operación de incorporar el compuesto según la reivin-  
dicación 1 en un soporte farmacéuticamente aceptable.

10

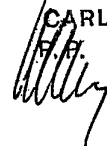
3.- Procedimiento para la preparación de compuestos  
farmacológicos.

Según se describe y reivindica en la presente me-  
moria descriptiva, la cual consta de ocho hojas foliadas y  
escritas a máquina por una sola de sus caras.

15

Madrid, a 15 MAR. 1967

CARLOS ROEB



20

25