



MP/.

339602

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

una Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

Lepetit S.p.A.
(sociedad italiana)

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Milano (Italia)
Via Roberto Lepetit, 8

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS, CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA, SEDANTE Y TRANQUILIZANTE".

INVENTORES:

Giorgio Pifferi y Emilio Testa, ambos de nacionalidad italiana.

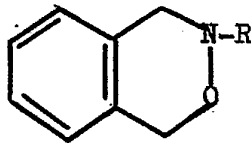
PRIORIDAD:

Solicitud Patente británica No. 17810/66 del día 22 de Abril de 1966.



~~338602~~ 339602

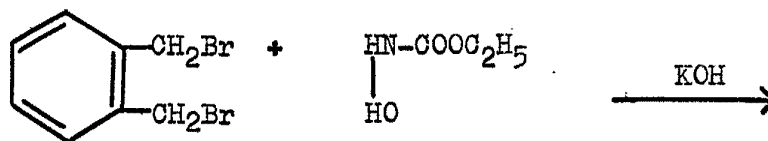
1 El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicamente activos.. Más particularmente, los compuestos, a los que se
5 refiere el invento, pueden representarse por la siguiente fórmula general



10 en que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, dialquilamino-alquilo inferior, arilo-alquilo inferior, aril-carbamilmetilo, alquilo inferior sustituido con un anillo de 5-6 átomos conteniendo nitrógeno heterocíclico, hidroxialquilo inferior, acil-oxi-alquilo inferior, grupos de acilo y guanilo. Cuando R en la fórmula
15 arriba indicada es hidrógeno, el compuesto es 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

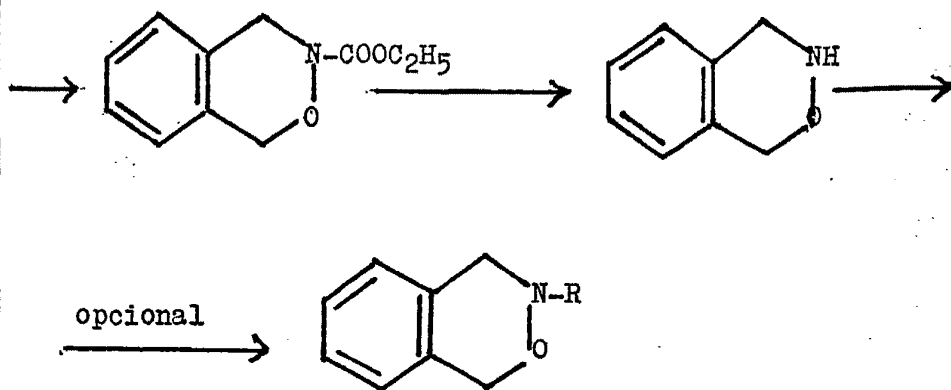
El procedimiento para preparar los compuestos, parte de α, α' -dibromo-o-xileno con N-hidroxiuretano en presencia de un hidróxido de metal de álcali y separando el
20 grupo carboxi por división hidrolítica. La 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina N-insustituída, obtenida se trata después opcionalmente con un agente capaz de introducir el radical R arriba citado, cuando R es distinto al hidrógeno.

25 El procedimiento puede ser representado como sigue:



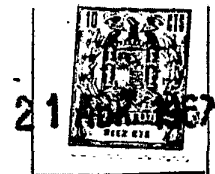


339602



Los compuestos de partida se hacen reaccionar en cantidades aproximadamente equimolares, excepto el hidróxido de metal de álcali, que es usado en una cantidad aproximadamente doble molecular respecto a los otros. La reacción tiene lugar en un alcohol inferior anhidro con disolvente y el reflujo se prolonga durante 2 - 3 horas; el producto entonces es recuperado en buenos rendimientos, por procedimientos usuales.

La arriba citada benzoxacina puede ser sometida a varias clases de reacciones con el fin de conseguir la sustitución del átomo de hidrógeno en la posición 3. Por ejemplo, cuando se deseen derivados de 3-alkilo, la sustitución en la posición 3 es obtenida por varios métodos, tales como, por ejemplo, alquilización directa, reacción con formaldehído y aminas, o con formaldehído y aminas, o con formaldehído y ácido fórmico, reacción con compuestos conteniendo dobles o triples enlaces, o reacción con óxidos de alquileo, cuando deban obtenerse compuestos de hidroxialquilo.



339602

1

También la acilación de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzo-
 xacina se efectúa por procedimientos convencionales. La más
 simple y fácil es la reacción con anhídridos y cloruros de
 ácido carboxílico, pero el compuesto puede reaccionar tam-
 bién con otros sustituyentes como, por ejemplo, isocianatos,
 para dar sustancias, en que está presente en la posición 3
 un grupo de carbamilo o de carbamilo sustituido.

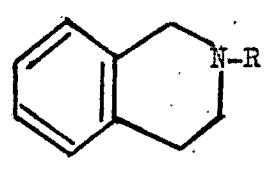
5

10

Como se ha mencionado arriba, un número de deriva-
 dos comprendidos en la fórmula genérica arriba citada, mues-
 tran una marcada actividad sedativa y tranquilizante. Esto
 se comprobó mediante el estudio de la conducta de ratones
 después de la administración intraperitoneal. En la Tabla
 siguiente se indica la dosificación en mg/kg a la que algu-
 nos representantes de la nueva clase de compuestos causaron
 marcada disminución de la actividad espontánea. La LD₅₀
 intraperitoneal se indica también para mejor evaluación de
 la seguridad del índice terapéutico.

15

20



25

R	Dosificación eficaz	LD ₅₀
- 3,4,5-trimetoxibenzoilo	20	> 1000
- α-fluoro-fenilacetilo	60	1000
- 4-isobutil-fenilacetil	60	1000
- cirmanilo	20	1000

30



339602

- 4.-

1

5

10

15

20

25

30

- carbamilo	10	500
- fenilcarbamilo	60	1000
- metilo	5	200
- guanilo	20	200
- 2,6-xililcarbamilmetilo	60	1000
- 3,4-dimetoxifenetilo	60	1000
- carbamiloxietilo	30	500

También la actividad antiinflamatoria está presente en un grado muy elevado en muchos miembros de esta nueva clase de compuestos. Por la prueba de edema de carrageenina, por ejemplo, los compuestos representativos dan los siguientes resultados, cuando se administraron oralmente a ratas hembras Wistar a las dosis indicadas más abajo. Se eligió como comparación la fenilbutazona.

R	Dosificación mg/kg	LD ₅₀ mg/kg (ratones por boca)	% disminución de edema
- 2,6-diceto-4-piperidinoacetilo	50	1000	- 37,9
- 4-clorofenilacetilo	50	1000	
- 4-etoxifenilacetilo	50	1000	- 42,5
- 3-dibenzofuranilacetilo	50	1000	- 40
- fenilbutazona	30	286	- 32

Se apreciará que el índice terapéutico está ampliamente a favor de los nuevos compuestos en comparación con fenilbutazona.

339602



- 5.-

1 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el invento.

Ejemplo 1

5 Preparación de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

Una cantidad de 232 g de α, α' -dibromo-o-xileno se agrega a una mezcla de 133 g de N-hidroxiuretano (ensayo 87%) y 122 g de hidróxido potásico disuelto en 2 l. de etanol anhidro; la mezcla se hace refluir durante tres horas. La temperatura se baja entonces hasta alrededor de 10 20°C y la fase líquida se separa por filtración y se concentra por destilación al vacío. El aceite resultante se recibe en dietil éter, se lava con hidróxido sódico diluido en agua y después se seca sobre Na_2SO_4 . La solución se concentra, el aceite resultante se destila y la porción, que 15 hierve entre 142 - 148°C/3mm. Hg, se recoge, obteniendo así 100 g (rendimiento 60%) de 3-carbetoxi-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

A una solución de 35,4 g de hidróxido potásico 20 en 62 ml. de agua se agregan 89 g. del producto arriba citado, disuelto en 475 ml. de etanol, y la mezcla se hace refluir durante una hora con agitación. La fase líquida se vierte fuera y se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo es recibido en agua y la mezcla se extrae repetida- 25 mente con dietil éter; la solución orgánica obtenida, se lava después con una solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de filtración, esta solución es tratada con cloruro de hidrógeno disuelto en dietil éter.

30

339602

21



- 6.-

1 El precipitado formado es hidrocloreto de 1H-3,4-dihidro-
2,3-benzoxacina; se obtuvieron 69,7 g. (rendimiento 94,5%),
punto de fusión 180 - 182°C (dec). La base libre puede ob-
5 tenerse por tratamiento con carbonato sódico en agua y ex-
trayendo con dietil éter, que después se evapora a seque-
dad; el residuo es cristalizado desde hexano, su punto de
fusión es 51 - 52°C.

El picrato es preparado haciendo reaccionar la
base libre con ácido pícrico y recristalizando desde etanol;
10 punto de fusión 184°C (dec).

Ejemplo 2

Preparación de 3-(3,4-dimetoxifenetil)-1H-3,4-
dihidro-2,3-benzoxacina.

15 A una solución de 2,7 g. de 1H-3,4-dihidro-2,3-
benzoxacina en 50 ml de tolueno anhidro se añadieron 3,5
ml de N-metilpiperidina y 4,9 g de 3,4-dimetoxi-β-bromo-
etilbenceno y la mezcla se hizo refluir durante cuatro horas.
Los disolventes se destilan al vacío, el residuo es recibi-
20 do en agua y esta solución es extraída con dietil éter.
La solución resultante es secada sobre Na₂SO₄ y el disol-
vente es destilado a sequedad; el residuo, que se hace só-
lido por tratamiento con diisopropil-éter se cristaliza
desde etanol: rendimiento 3,8 g (63,4%), punto de fusión
25 90 - 91°C.

Ejemplo 3

Preparación de 3-(2,6-xililcarbamilmetil)-1H-3,4-
dihidro-2,3-benzoxacina.

30



2

- 7.-

339602

1 Este producto es preparado sustancialmente como se describe en el ejemplo 2, partiendo de N-cloroacetil-2,6-xilidina. Rendimiento 0,70 g (61%); punto de fusión 159 - 160°C.

5 Ejemplo 4

Preparación de 3-butil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

10 Una mezcla de 2,7 g de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina, 3,4 g de carbonato sódico anhidro y 3 g de bromuro de butilo se calienta gradualmente a 145°C y se mantiene a esa temperatura durante una hora adicional. Después de enfriar se añade dietil éter y se filtra la mezcla. Desde la solución de éter se precipita el hidrocloreto por la adición de una solución de éter de cloruro de hidrógeno. El hidrocloreto se recoge y disuelve en 200 ml. de agua, se añade Na₂SO₃ acuoso y la base separada se extrae con dietil éter. Después de evaporación del disolvente, el residuo es destilado recogiendo a 90 - 92°C/0,2 mm. Rendimiento 3 g (78%).

15 Ejemplo 5.

Preparación de 3-metil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina

20 Una cantidad de 4,32 g de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina se disuelve en 6 g de ácido fórmico al 98%, añadiéndose a esta solución 2,56 g de formaldehído al 38%, y la mezcla se calienta sobre baño de aceite a 120°C durante 10 horas. Después de enfriar, se añade ácido clorhídrico diluido y la solución se concentra al vacío hasta sequedad después de filtración. El residuo es recibido en dietil

30



339602

- 8.-

1 la solución es lavada con agua y después secada sobre Na_2SO_4 ; el disolvente es evaporado y el residuo es destilado a 60 - 75°C/0,4 mm. Hg. Rendimiento 2,9 g (61%).

5 Ejemplo 6

Preparación de 3-(4-piridinoetil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

Una cantidad de 0,41 g de hidrocloruro de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina y 0,25 g de 4-vinil-piridina se disuelven en 5 ml. de etanol, y la mezcla, después de breve calentamiento, se deja reposar a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se elimina al vacío y la solución obtenida recibiendo el residuo, se hace básica añadiendo una solución de carbonato sódico. Una extracción con dietil éter de una solución, que es secada, y el residuo resultante es cristalizado desde isopropil éter. Rendimiento 0,41 g. (70%), punto de fusión 79 - 80°C.

15 Ejemplo 7

20 Preparación de 3-(1-pirrolidinometil)1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

Una cantidad de 1,08 g de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina, disuelta en 10 ml. de etanol y 0,79 ml de formaldehído al 38%, se agrega durante 10 minutos a 0,62 g de pirrolidina disuelta en 6 ml. de etanol. La mezcla se hace refluir durante 1,5 horas, después se enfría, y el precipitado se separa por filtrado. El filtrado es concentrado al vacío y el líquido resultante es destilado, produciendo 1,15 g (65,7%) del producto deseado, punto de ebullición 115 - 120°C/0,4 mm. Hg.

30



339602

- 9.-

Ejemplo 8.

Preparación de 3-(β -hidroxietil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

A una cantidad de 14,7 g de óxido de etileno, disuelto en 76 ml de metanol, se agregaron 15 g de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina, se dejó reposar la solución durante dos horas; después se hizo refluir durante tres horas. Después de concentración al vacío se destiló el aceite resultante, recogiendo la porción a 125 - 128°C/0,2 mm. Hg.

Rendimiento 18,5 g (92,8%)

Ejemplo 9.

Preparación de 3-(β -cloroetil)1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

Se hace burbujear cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente hasta saturación dentro de una solución de 4 g de 3-(β -hidroxietil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina disuelta en 150 ml de benceno anhidro.. A esta solución se agregó otra solución de 10 ml de cloruro de tionilo disuelto en 20 ml de benceno anhidro durante 15 minutos agitando y a temperatura ambiente. La mezcla se hizo refluir durante una hora, después se enfrió y lavó con bicarbonato sódico diluido. La capa orgánica es concentrada al vacío, y la destilación produce, a 105°C/0,4 mm. Hg., 2,65 g (60,5%) de 3-(β -cloroetil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

Ejemplo 10

Preparación de 3-(β -acetoxietil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

Una solución de 2 g de 3-(β -hidroxietil)-1H-3,4-



21 H

339602

- 10 -

1

dihidro-2,3-benzoxacina en 20 ml de anhídrido acético se ca-
 lienta durante 4 horas sobre el baño de agua. La solución
 es concentrada a sequedad, el residuo es recibido en dietil-
 éter, filtrado y tratado con cloruro de hidrógeno; se obtie-
 nen 2,55 g de hidrocioruro de 3-(β -acetoxietil)-1H-3,4-dihí-
 dro-2,3-benzoxacina (rendimiento 90%), punto de fusión 109 -
 111°C.

5

Ejemplo 11

10

Preparación de 3-(2-carbamiloetil)-1H-3,4-dihí-
 dro-2,3-benzoxacina.

A una solución de 2,06 g de 3-(β -hidroxietil)-
 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina disuelta en 60 ml. de cloro-
 formo anhidro, se agregaron 1,5g de cianato sódico, la mezcla
 se enfrió a 0°C y se hizo burbujear cloruro de hidrógeno den-
 tro durante 30 minutos. La mezcla se lava después con hidró-
 xido sódico diluido y agua, se secó y concentró al vacío y
 el residuo se cristalizó desde etanol. Rendimiento 2 g
 (77%); punto de fusión 118°C.

15

Ejemplo 12

20

Preparación de 3-(β -dietilaminoetil)-1H-3,4-(di-
 hidro-2,3-benzoxacina.

En un autoclave de acero inoxidable se hicieron
 reaccionar 2,35 g de 3-(β -cloroetil)-1H-3,4-dihidro-2,3-
 benzoxacina y 25 ml. de dietilamina anhidra a 140°C durante
 8 horas.

25

La mezcla se concentró después a sequedad al vacío,
 el residuo se recibió en NaOH acuoso al 50% y esta solución

30

21

ABR



- 11.-

339602

1 se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con
NaCl acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 , después se des-
tiló al vacío. El aceite restante, recibido en dietil éter
5 anhidro, produce, cuando se acidula con cloruro de hidróge-
no disuelto en dietil éter, un precipitado, que puede ser
cristalizado desde etanol-dietil éter. El hidrocloruro pe-
sa 2,1 g (57,5%); punto de fusión 165 - 167°C.

Ejemplo 13

10 Preparación de 3-(4-metil-1-piperacinometil)-1H-
3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

Este producto se preparó sustancialmente como
se describió en el ejemplo 12; rendimiento 90,6%; punto de
fusión 79 - 80°C.

Ejemplo 14

15 Preparación de 3-acetil-1H-dihidro-2,3-benzoxacina.

Una cantidad de 0,8 g de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzo-
xacina se disuelve en 10 ml. de anhídrido acético y se ca-
lienta sobre el baño de agua durante 4 horas. El exceso
20 de anhídrido se elimina al vacío y el residuo se recibe re-
petidamente en etanol, que se elimina cada vez al vacío.
El residuo sólido es cristalizado desde isopropil éter;
rendimiento 77,5%, punto de fusión 81 - 82°C.

Ejemplo 15

25 Preparación de 3-propionil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxa-
cina.

Este compuesto se prepara sustancialmente como se
describe en el Ejemplo 14; punto de ebullición 120°C/0,2 mm.
Hg.; rendimiento 91,4%.

30



2 ABR

339602

- 12.-

1

Ejemplo 16

Preparación de 3-(3,4-5-trimetoxibenzoil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

5

A una solución de 1,83 g de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina en 20 ml. de cloroformo anhidro y 2,84 ml de trietilamina anhidra se agregó durante 10 minutos una solución de 3,1 g., de 3,4,5-trimetoxibenzoilcloruro en 20 ml. de cloroformo. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se lavó con ácido clorhídrico y después con una solución de NaHCO₃ con agua. Después de secar sobre Na₂SO₄ se separó el disolvente por destilación y el residuo se cristalizó desde etanol. Rendimiento 3,5 g. (78,5%); punto de fusión 107 - 108°C.

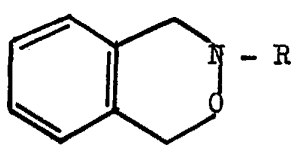
10

15

Ejemplos 17 - 21

Los siguientes compuestos pueden prepararse como se describe en el ejemplo 16.

20



25

R	Rendimiento %	Punto de fusión
	59	73 - 74°C
	70	136 - 138°C
	60	145 - 150°C

30



339602 39602

- 13 -

1		68	117 - 118°C
		85	99°C
5		78	195 - 196°C
		82	108 - 109°C
10		68	100 - 101°C
		56	115°C
15			

Ejemplo 22

Preparación de 3-carbamil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

20 A una suspensión de 1,9 g de cianato sódico en 120 ml. de tolueno anhidro se agregaron a -10°C, 35,5 ml. de una solución al 2,9% de HCl en tolueno. Después de agitar durante 2 horas a la misma temperatura, se añadió durante 10 minutos una solución de 2,74 g de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina en 20 ml. de tolueno anhidro; la agitación se

25 prolonga durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla se deja reposar después durante 12 horas en cámara de hielo. El precipitado formado es recogido, lavado con tolueno y agua y cristalizado desde etanol. Rendimiento 2,1 g. (60%); punto de fusión 173 - 174°C.

30



339602

1

Ejemplo 23Preparación de 3-fenilcarbamil-1H-dihidro-2,3-benzoxacina.

5

10

A una solución de 1,62 g. de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina en 30 ml. de benceno anhidro, se añadieron 1,72 g. de fenil-isocianato. Enseguida se forma un precipitado; la mezcla se calienta sobre baño de agua durante 15 minutos, después se enfría, se recoge el precipitado y se cristaliza desde benceno. Rendimiento 2,3 g. (73,5%); punto de fusión 164 - 165°C.

Ejemplo 24Preparación de sulfato de 3-guanil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina.

15

20

25

Una mezcla de 1,71 g de hidrocloreuro de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina y 0,40 g de cianamida se hacen refluir en 10 ml. de tolueno durante 6 horas. Después se deja reposar la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente, después se recoge el precipitado, se lava con dietil éter y se cristaliza desde benceno. Rendimiento 1,85 g. (91%) de hidrocloreuro de 3-guanil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina; punto de fusión 146 - 148°C. Una cantidad de este producto se disuelve en etanol, se trata con ácido sulfúrico concentrado y se diluye con dietil éter; así se obtiene sulfato de 3-guanil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina. Rendimiento 91%; punto de fusión 192 - 193°C.

N O T A . -
=====

30



339602

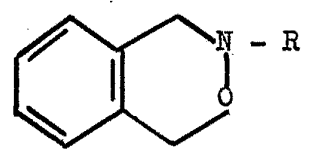
1

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicamente activos, con actividad antiinflamatoria, sedante y tranquilizante de la fórmula

10



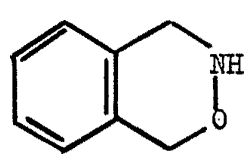
15

en que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, dialquilamino-alquilo inferior, arilo-alquilo inferior, ariloarbamilmetil, alquilo inferior sustituido con un anillo de 5 - 6 átomos conteniendo nitrógeno heterocíclico, hidroxialquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, acilo y guanilo, caracterizado porque comprende la operación de hacer refluir cantidades equimoleculares de α, α' -dibromo-o-xileno y N-hidroxiuretano en un alcohol inferior anhidro, en presencia de alrededor de cantidades dos veces equimolares de un hidróxido de metal de alcali durante 2 - 3 horas, y si se desea tratando la 1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxacina obtenida de la fórmula

20

25

α



30



339602

- 16.-

1
con un agente capaz de introducir en la posición 3 el radical R teniendo el significado arriba citado, excepto hidrógeno.

5
2.- Procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicamente activos, con actividad antiinflamatoria, sedante y tranquilizante.

10
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de dieciseis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de Abril de 1967.

15
CARLOS ROEM
P.P.

20

25

30