

CAS "G.240"

343737



1967

343737

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

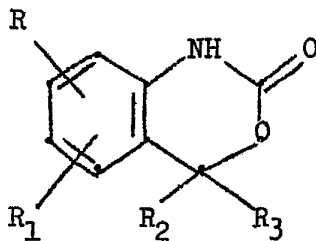
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3,1-BENZOXACIN-2-ONAS",
a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA,
residente en MILAN (Italia), Largo Guido Donegani 1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento es un procedimiento para
preparar 3,1-benzoxacin-2-onas sustituidas. Más particular-
mente, se describe y reivindica un procedimiento para prepa-
rar una nueva clase de benzoxacinas de la estructura siguiente:

3.





343737

5. donde R y R₁ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro o un radical alquílico o alcoílico con 1 a 4 átomos de carbono; mientras que R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, salvo R₂ = R₃ = H.

10. Los compuestos preparados por el procedimiento de este invento se emplean útilmente en el campo humano a causa de su actividad relajadora de la musculatura estriada en condiciones de hipertonia muscular y a causa de su buena actividad anticonvulsivante, tranquilizadora y antiparkinsoniana.

15. El procedimiento de este invento para la preparación de los nuevos compuestos consiste en ciclicar, en presencia de un agente de condensación apropiado, el orto-amino-fenil-mono- o -di-alquilcarbinol, substituido o no en el anillo bencénico con fosgeno, y aislar luego las 3,1-benzoxacin-2-onas formadas.

20. Más particularmente, según el invento, el orto-amino-fenil-mono o -di-alquilcarbinol, substituido o no en el anillo bencénico, estando disuelto en un disolvente como el tetrahidrofurano, el benceno o el éter, se trata con fosgeno o con los reactivos que se suelen emplear en la síntesis orgánica (por ejemplo, el carbonildiimidazol) y un agente de condensación apropiado (como la piridina), para obt-
- 25.

343737



ner la correspondiente 4-mono- o 4,4-dialquil-3,1-benzoxacin-2-ona, que se aísla según técnicas conocidas tales como la cristalización.

5. Los compuestos preparados por el procedimiento de este invento son sólidos cristalinos, estables frente a la luz y el calor. Manifiestan interesante actividad relajadora de la musculatura estriada en las condiciones de hipertonia muscular, así como interesante actividad anticonvulsivante, tranquilizadora y antiparkinsoniana.
10. La 4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona, a la dosis de 200 mg/kg por os, inhibe por completo el temblor causado por la administración de tremorina y de oxtremorina. En el gato no tiene ningún efecto sobre el empalme mieneural, tiene escaso efecto sobre los reflejos espinales polisinápticos y disminuye la rigidez decerebrada. Los compuestos de este invento, ensayados en ratas albinas machos (de 20 a 25 g de peso), produjeron depresión junto con un descenso del tono muscular, hipotermia y ptosis palpebral.
15. En particular, se ha comprobado el efecto microrrelajador en las ratas albinas machos (de 20 a 25 g de peso) observando la acción anticonvulsiva frente a varios productos convulsivantes tales como el cardiazol, la estriocina y la nicotina y en el electrochoque, empleando como patrón de referencia mianesina (1,2-dihidroxi-3-(2-metilfenoxi)propano).
20. En la Tabla 1 se expone la dosis activa al 50%
- 25.



343737

(AD₅₀), que representa la cantidad del compuesto que protege de las convulsiones y la muerte al 50% de los animales tratados

TABLA 1

(Dosis activa₅₀) en mg/kg per os

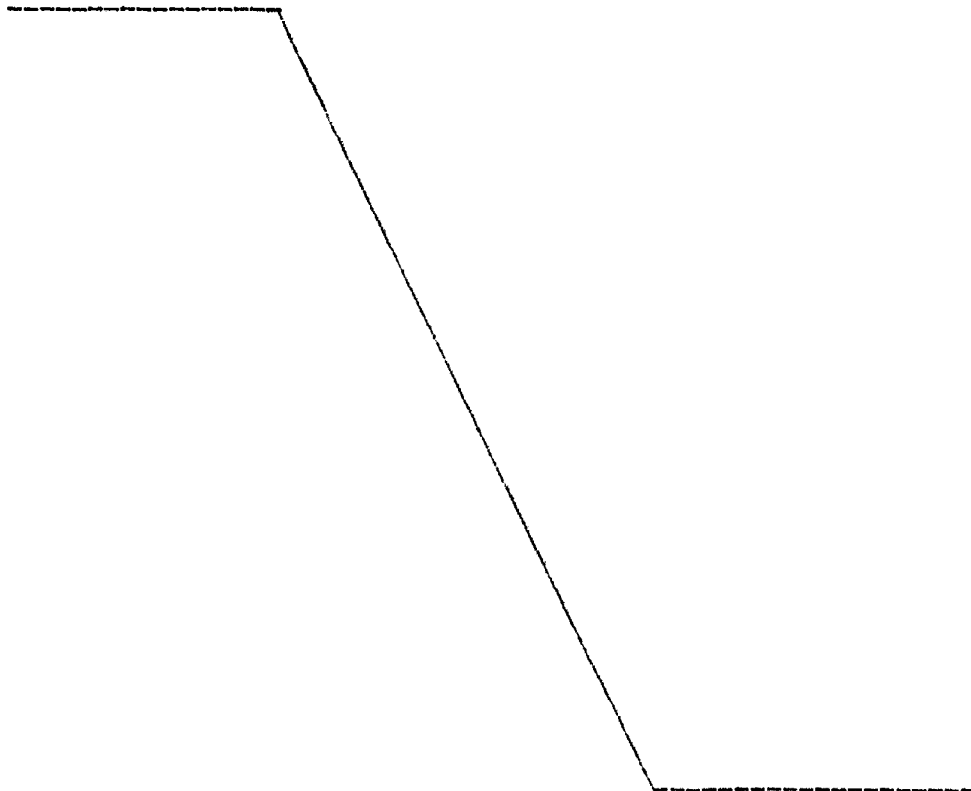
5.	COMPUESTO	Cardiazol	Estricnina		Nicotina		Electrochoque Convulsiones	LD ₅₀ mg/kg os
		Convulsiones	Convulsiones	Muerte	Convulsiones	Muerte		
	4,4-dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona	88	190	150	120	42	130	880
10.	4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona	70	365	325	44	41	≈ 70	950
	4,4-dimetil-6,8-dinitro-3,1-benzoxacin-2-ona	> 600	> 600	> 600	258	255	> 600	> 1000
15.	4,4-dimetil-8-metoxi-3,1-benzoxacin-2-ona	490	> 600	380	253	250	470	> 1500
	4,4-dimetil-6-cloro-3,1-benzoxacin-2-ona	35	350	175	33	31	90	600
20.	4,4-dimetil-6,8-dicloro-3,1-benzoxacin-2-ona	200	390	310	70	82	> 200	550
	4,4-dimetil-6,8-dibromo-3,1-benzoxacin-2-ona	130	370	400	40	35	320	600
25.	Miansina (1,2-dihidroxi-3-(2-metilfenoxi)-propano)	235	695	540	340	360	275	1350

343737



AGO. 1967

Por la Tabla 1 puede verse que los compuestos preparados por el procedimiento de este invento manifiestan una actividad que es de 2 a 4 veces superior a la de la mianesina, cuando su toxicidad y la de la mianesina tienen valores semejantes. Estos resultados se expresan más claramente mediante el índice terapéutico (T.I.), que representa la relación LD_{50}/AD_{50} en mg/kg per os. Estos datos se reseñan en la Tabla 2.





343737

TABLA 2

Indice terapéutico (T.I.)

COMPUESTO	Cardiazol Convul- siones	Estricnina Con- vul- sio- nes	Muer- to	Nicotina Con- vul- sio- nes	Muer- te	Electro- choque Convul- siones
5. 4,4-dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona	10,0	4,63	5,86	7,35	20,95	6,76
4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona	13,57	2,6	2,92	21,59	23,17	≈ 13,57
10. 4,4-dimetil-6,8-dinitro-3,1-benzoxacin-2-ona	--	---	---	>3,87	3,92	---
4,4-dimetil-8-metoxi-3,1-benzoxacin-2-ona	>3,06	---	>3,94	>5,92	>60	>3,9
15. 4,4-dimetil-6-cloro-3,1-benzoxacin-2-ona	17	1,7	3,45	18,2	19,4	6,64
4,4-dimetil-6,8-dicloro-3,1-benzoxacin-2-ona	2,75	1,41	1,77	7,84	6,66	< 2,75
4,4-dimetil-6,8-dibromo-3,1-benzoxacin-2-ona	4,61	1,62	1,5	15	17,2	1,88
20. Mianesina (1,2-dihidroxi-3-(2-metilfenoxi)propano)	5,74	1,94	2,5	3,97	3,75	4,9

343737



AGO. 1967

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, sin limitarlo.

EJEMPLO 1

4,4-Dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona

5. A 55 cc de una solución al 30% aproximadamente de fosgeno en tetrahidrofurano se añaden 7 g de orto-amino-fenil-dimetil-carbinol (preparado tal como se describe en J. Chem. Society 1947, página 810) disueltos en 70 cc de tetrahidrofurano.
10. Después de una noche a la temperatura ambiente, se recoge el residuo con agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Del residuo se obtienen 5,3 g de 4,4-dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona, fundente a 115-116°C.

EJEMPLO 2

15. 4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona

- Se procede del mismo modo que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el material de partida es el 2-amino-5-bromo-fenil-dimetilcarbinol (preparado por bromación en ácido acético del orto-aminofenil-dimetilcarbinol). Se obtiene 4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona, fundente a 203-205°C.
- 20.



343737

EJEMPLO 3

4,4-dimetil-6,8-dinitro-3,1-benzoxacin-2-ona

5. Se procede del mismo modo que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el material de partida es el 2-amino-3,5-dinitro-fenil-dimetil-carbinol (preparado por nitración en ácido nítrico del orto-amino-fenil-dimetilcarbinol). Se obtiene 4,4-dimetil-6,8-dinitro-3,1-benzoxacin-2-ona, fundente a 175°.

EJEMPLO 4

10. 4,4-dimetil-8-metoxi-3,1-benzoxacin-2-ona

15. Se procede del mismo modo que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el material de partida es el 2-amino-3-metoxifenil-dimetil-carbinol (preparado como se describe en J. Chem. Society 1952, pág. 4988). Se obtiene 4,4-dimetil-8-metoxi-3,1-benzoxacin-2-ona, fundente a 96-97°C.

EJEMPLO 5

4,4-dimetil-6-cloro-3,1-benzoxacin-2-ona

- Se procede del mismo modo que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el material de partida es el 2-ami-

343737



no-5-cloro-fenildimetilcarbinol. Se obtienen cristales blancos de 4,4-dimetil-6-cloro-3,1-benzoxacin-2-ona, fundentes a 205-206°C (en benceno).

EJEMPLO 6

5. 4,4-dimetil-6,8-dicloro-3,1-benzoxacin-2-ona

Se procede del mismo modo que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el material de partida es el 2-amino-3,5-dicloro-fenildimetilcarbinol. Se obtienen cristales blancos de 4,4-dimetil-6,8-dicloro-3,1-benzoxacin-2-ona, fundentes a 180°C (en benceno).

EJEMPLO 7

4,4-dimetil-6,8-dibromo-3,1-benzoxacin-2-ona

Se procede del mismo modo que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el material de partida es el 2-amino-3,5-dibromo-fenildimetilcarbinol. Se obtienen cristales blancos de 4,4-dimetil-6,8-dibromo-3,1-benzoxacin-2-ona, fundentes a 155-156°C.



343737

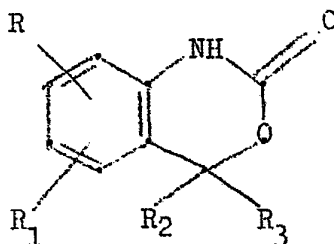
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana

5. nº prov. 21051/66 del 3 de Agosto de 1966.

1. Procedimiento para preparar 3,1-benzoxacina-2-onas, de la estructura

10.



15.

donde R y R₁ pueden ser iguales o diferentes u y representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro o un radical alquílico o alcoílico que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; mientras que R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, salvo

20.

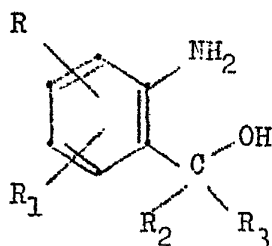
R₂ = R₃ = H,

343737



caracterizado por hacerse reaccionar con fosgeno un compuesto de la estructura

5.



10.

donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen el mismo significado que se ha expuesto antes, para obtener el compuesto benzoxacínico deseado.

2. Procedimiento para preparar 3,1-benzoxacín-
-2-onas.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 2 de Agosto de 1967

p.a.

JAIMES IZQUIERDO
D. P.

FRANCISCO LUIS DE LOS RÍOS