

345647



Case G 240/a

C E R T I F I C A D O

D E

A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 343.737  
POR PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3,1-BENZOXACIN-2-ONAS", a  
favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA,  
residente en MILAN (Italia), Largo G. Donegani 1-2.

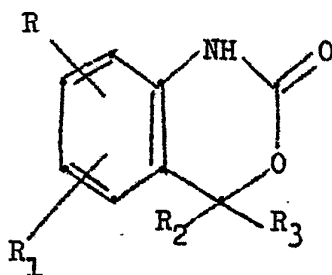
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento  
para preparar N-alquil-3,1-benzoxacin-2-onas, útiles en  
terapéutica.

En la solicitud de la patente principal nº

5. 343.737 de la peticionaria se describe y se reivindica un  
procedimiento para preparar nuevas 3,1-benzoxacin-2-onas de  
la fórmula estructural:



5.

en la que

R y R<sub>1</sub> 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,

10.

mientras que

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, salvo R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H.

15.

Se ha descubierto ahora, y este es el objeto del invento que aquí se expone, que substituyendo el átomo de hidrógeno del grupo amínico por un radical alquílico se obtienen compuestos nuevos que manifiestan interesante actividad en terapéutica, particularmente por su acción relajadora, anticonvulsiva, tranquilizante y antiparkinsoniana.

20.



Los compuestos obtenibles por el procedimiento de este invento pueden prepararse con facilidad por alquilación de los compuestos descritos en la solicitud de patente antes citada.

5. Más particularmente, la 3,1-benzoxazin-2-ona de partida, disuelta en un disolvente anhidro apropiado (como, por ejemplo, acetona, benceno o tolueno), se trata, a la temperatura de ebullición del disolvente empleado con un agente de alquilación apropiado, capaz de introducir un  
10. radical alquílico que contenga de 1 a 5 átomos de carbono. En particular, estos agentes de alquilación pueden estar constituidos por sulfatos y sulfonatos de alquilo y haluros de alquilo, y se prefiere actuar con un exceso de un agente de alquilación, de modo que se obtenga la alquila-  
15. ción completa del átomo de nitrógeno del producto de partida. Luego se filtra, se lava con un disolvente no polar y anhidro (como benceno o éter etílico) y, por evaporación del filtrado en vacío, se obtiene el correspondiente N-alquilato de 3,1-benzoxacin-2-ona.
20. Los compuestos preparados por el procedimiento de este invento manifiestan interesante actividad relajadora de la musculatura estriada en condiciones de hipertonia muscular. En particular, se ha estudiado el efecto miorrelajador observando la acción anticonvulsiva en com-



paración con varios agentes convulsionantes, como el cardiazol, la estricnina y la nicotina, y con el electrochoque, usando como patrón de referencia la mianesina (1,2-dihidroxi-3-(2-metilfonoxi)-propano).

5. En la Tabla 1 se indica la dosis activa 50 % ( $DA_{50}$ ), que representa la cantidad de substancia necesaria para proteger al 50 % de los animales tratados de las convulsiones y la muerte.

10. El experimento se realizó sobre ratones albinos machos, de 20 a 25 g de peso.



DOSIS ACTIVA 50 mg/kg PER OS

COMPUESTO	Cardiazol Convulsiones	Estricnina		Nicotina		Electrochoque Convulsiones	LD <sub>50</sub> mg/Kg per os
		Convulsiones	Muerte	Convulsiones	Muerte		
5. 1,4,4-trimetil-3,1-benzoxacin-2-ona	100	350	260	130	120	270	1000
10. 1,4,4-trimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona	80	370	160	43	35	130	1270
15. Mianesina	235	695	540	340	360	275	1350

Los ejemplos que siguen ilustran el invento, sin limitarlo.



EJEMPLO 1

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

- A 5 g de 4,4-dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona disueltos en 60 cc de acetona anhidra se añaden 5 g de carbonato potásico anhidro y 15 cc de yoduro de metilo. Se calienta en reflujo y con agitación durante 24 horas, y en las horas 5ª y 10ª del inicio de la reacción se agregan 5 cc de yoduro de metilo. Se filtra la sal y se lava con benceno anhidro. Se evapora el filtrado en vacío, hasta sequedad, y, recogiendo el residuo con éter, se obtienen 3,5 g de cristales blancos de 1,4,4-trimetil-3,1-benzoxacin-2-ona, fundentes a 95-96º C.

EJEMPLO 2

1,4,4-trimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona

15. Se procede de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, empleando como material de partida 4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona y metilando con sulfato de metilo.

20. Se obtienen cristales blancos de 1,4,4-trimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona, fundentes a 115-116º C (recristalización en alcohol acuoso).



EJEMPLO 3

1-isobutil-4,4-dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona

- Se procede de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, empleando como material de partida
5. 4,4-dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona y alquilando con bromuro de isobutilo. Se obtiene 1-isobutil-4,4-dimetil-3,1-benzoxacin-2-ona, con aspecto de un aceite límpido y ligeramente amarillo, que presenta en el espectro infrarrojo las bandas características siguientes: 1715  $\text{cm}^{-1}$  (v s),
10. 1610  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1500  $\text{cm}^{-1}$  (s) y 765-750  $\text{cm}^{-1}$ , doblete (s).

EJEMPLO 4

1-isobutil-4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona

- Se procede de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, empleando como material de partida
15. 4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona y alquilando con yoduro de isobutilo. Se obtienen cristales blancos de 1-isobutil-4,4-dimetil-6-bromo-3,1-benzoxacin-2-ona, fundentes a 76-80° C (recristalización en benceno/éter de petróleo).

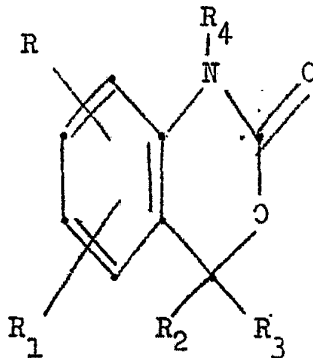


## N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 15.166 A/67 del 20 de Abril de 1.967.

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 343.737 por "Procedimiento para preparar 3,1-benzoxacin-2-onas", esencialmente N-alkil-3,1-benzoxacin-2-onas que corresponde a la fórmula estructural

10.



15. en la que

R y R<sub>1</sub> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro o un radical alquílico o alcoílico con





= 9 =

1 a 4 átomos de carbono,  
mientras que

5.  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, salvo  $R_2=R_3=H$ , y  $R_4$  es un radical alquílico con 1 a 5 átomos de carbono,

10. caracterizado en que un compuesto de la fórmula estructural anterior, en el que  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y  $R_4$  es hidrógeno, se trata con un agente de alquilación apropiado, capaz de introducir un grupo alquílico con 1 a 5 átomos de carbono y obtener así el respectivo derivado N-alquílico.

15. 2, Mejoras en el objeto de la patente principal nº 343.737 por "Procedimiento para preparar 3,1-benzoxacina-2-onas".

Según se describe y reivindica el presente invento que consta de 9 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Septiembre de 1967

p.a.

**JAIME ISERO**  
*[Handwritten signature]*

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ