

374762



PATENTE DE INVENCION

Ref: Br. 70.

374762

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
C-07 A-61
D K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparaci3n de derivados de benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina.

=====

Solicitante: LABORATOIRES LABAZ, entidad francesa, residente en 39, avenue Pierre les de Serbia, Paris 8e, Francia.

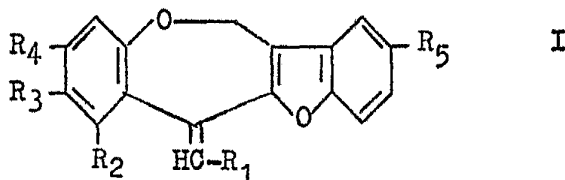
=====

Esta invenci3n se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina.

Los derivados de benzo [b]benzofurano[2,3-e]oxapina con los cuales la invenci3n se relaciona

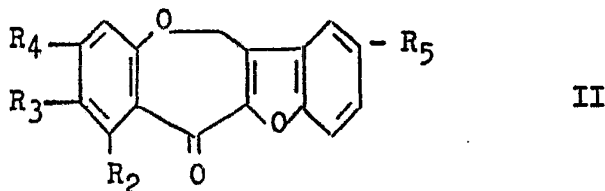


están representados por la fórmula general:



- en la que R₁ representa β-dimetilaminoetilo, β-dimetilaminoisopropilo, β-piperidinoetilo, etil-β-(4-metilpiperazino), metil-(1-metil-2-piperidilo) o 1-metil-3-piperidilo; R₂ representa hidrógeno o metilo; R₃ representa hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; R₄ representa hidrógeno o metilo y R₅ representa hidrógeno, cloro o metoxi. Los compuestos de fórmula I forman sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos y por lo tanto la invención incluye dentro de su alcance las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.
- 5.
- 10.

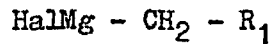
- Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por reacción en un éter adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter propílico, éter isopropílico y éter butílico, de una 6-oxo-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina de fórmula general:
- 15.



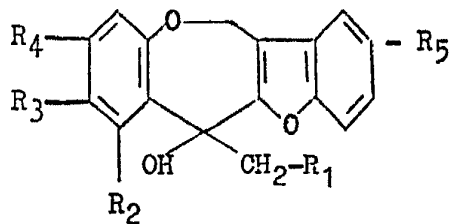
- 3 -
374762



en la que R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la fórmula I, con un compuesto orgánico de halógeno-magnesio de fórmula general:



5. en la que Hal representa cloro o bromo y R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula I, para formar un derivado orgánico de magnesio el cual se hidroliza para formar un derivado de 6-hidroxi-oxapina representado por la fórmula general:



III

10. en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la fórmula I.

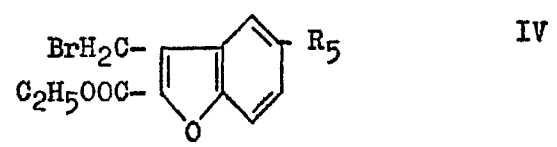
15. Los compuestos de fórmula III se hacen entonces reaccionar con un agente de deshidratación tal como un ácido fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido p-toluenosulfónico, o un cloruro de ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de acetilo o cloruro de tosilo, para formar el correspondiente derivado 6-metilideno (es decir, el compuesto requerido de fórmula I), el cual puede entonces reaccionarse con un ácido orgánico o inorgánico apropiado para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula
- 20.

20-30-1948

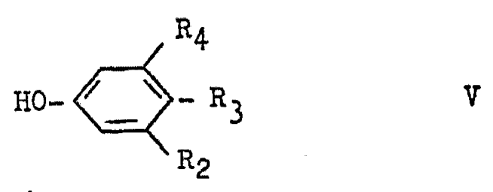
374762

la I.

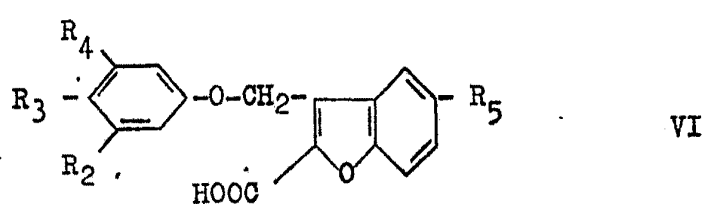
El compuesto de partida representado por la fórmula II puede prepararse por reacción de un 3-bromometil-cumarilato de etilo representado por la fórmula general:



5. en la que R₅ tiene el mismo significado que en la fórmula I, con un fenol de fórmula general:



10. en la que R₂, R₃ y R₄ tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar el correspondiente 3-fenoximetil-cumarilato de etilo que, después de saponificación con, por ejemplo, una solución hidroalcohólica de hidróxido potásico, rinde un ácido 3-fenoximetil-cumarílico representado por la fórmula general:





374762

en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los mismos significados que en la fórmula I.

5. El compuesto de fórmula VI puede entonces convertirse en su correspondiente cloruro de ácido por medio de, por ejemplo, cloruro de tionilo y ciclizarse directamente, por ejemplo en un disolvente apropiado tal como dicloroetano a una temperatura inferior a 20°C y en presencia de cloruro estánnico, para formar la correspondiente 6-oxo-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina representada por la fórmula II.

10.

El compuesto de fórmula IV en la que R₅ representa hidrógeno es un compuesto conocido. Aquellos en los que R₅ representa cloro o metoxi pueden prepararse por el método descrito en *Helv. Chim. Acta*, 31, 78, 1.948, a partir de 3-metil-cumarilato de etilo. Los compuestos de fórmula V son igualmente compuestos conocidos.

15.

Los compuestos de la presente invención han demostrado inesperadamente poseer una valiosa actividad farmacológica. Se ha observado que los compuestos de la invención son antagonistas a serotonín e histamina las cuales se consideran juegan un papel bioquímico en la generación y mantenimiento de cefalalgia de varios orígenes y, en particular, la jaqueca. Esto indica que los compuestos de la invención poseen las propiedades bioquímicas necesarias para hacerlos unos valiosos agentes en el tratamiento de tales condiciones patológicas.

20.

25.

En adición a esta clara actividad específica, experimentos farmacológicos han demostrado que los compuestos de la invención poseen propiedades antálgicas, probablemente debido en parte a una acción sobre el sistema

30.



- nervioso central que los hace útiles en el tratamiento de una amplia variedad de dolores. Los animales que habían recibido los compuestos de la invención mostraron una reacción marcadamente disminuida a la estimulación dolorosa comparada con la de los animales sin tratar.
- 5.

Finalmente, se ha observado que los compuestos de la invención poseen una actividad antiemética que constituye un auxiliar valioso a las propiedades antálgicas ya mencionadas.

10. Los compuestos que han probado ser particularmente útiles en este campo fueron 6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina (en forma de su fumarato) y 6-(3-piperidinopropilideno)-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina (en forma de su oxalato).

15. Se realizaron ensayos farmacológicos con estos dos compuestos para determinar sus efectos inhibitorios sobre serotonina e histamina. Con el fin de estos ensayos, el compuesto correspondiente a la fórmula: fumarato de 6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina se designa aquí como Compuesto I, mientras que el correspondiente a la fórmula: oxalato de 6-

20. -(3-piperidinopropilideno)-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina se designa como Compuesto II.

- Para proporcionar un medio de comparación con el arte anterior, se realizaron los mismos ensayos con una sustancia bien conocida y que posee una actividad anti-serotinínica y anti-histamínica reconocida y la cual es particularmente útil en el tratamiento de las condiciones caracterizadas por jaqueca. La sustancia seleccionada para este fin fué la siguiente:
- 25.
- 30.



10- $\sqrt{2}$ -(dimetilamino)-propil 7-N,N-dimetilfeno
tiazina-2-sulfonamida (referida de aquí en adelante
como Compuesto III).

5. Para el ensayo anti-serotoninico, se empleó la técnica de Gaddum y Hameed para lo cual se colocó un útero aislado de rata en un baño de 50 ml de Solu-
ción de Locke y se aplicaron dosis diferentes de se-
rotonin con el fin de descubrir la dosis a la cual se
obtenía un espasmo razonablemente intenso del útero.
10. A continuación se realizaron experimentos subsecuen-
tes con cada uno de los compuestos a ensayar en orden
a descubrir que concentración de cada compuesto era
necesaria en el baño para reducir un 50 % el espasmo
provocado por la dosis previamente determinada de
serotonin (AD₅₀). Los resultados del ensayo se basa-
ron en dos factores especialmente, la intensidad y la
duración del efecto anti-espasmódico.
15. Este ensayo mostró que ambos Compuestos I y II
poseen una actividad anti-serotoninica que es aproximá-
damente 1,5 veces la del Compuesto III. Adicionalmen-
te, se encontró que la duración de la acción de los
Compuestos I y II era el doble de grande que la del
Compuesto III (dos horas contra una hora).
20. Para el ensayo anti-histaminico, se empleó la
técnica de Mc Keon in vivo sobre el cerdo de Guinea.
De acuerdo con esta técnica, se administraron a cerdos
de Guinea dosis intravenosas de histamina hasta que
se determinó la dosis requerida para matar un animal
en el espacio de 3 minutos. Ulteriormente, esta dosis
se administró intravenosamente a otros cerdos de Guinea
- 25.
- 30.

374762



simultáneamente con diversas dosis del compuesto a ensayar en orden a encontrar cuanto se requería del último para prevenir la muerte que se verificaba en un periodo de 6 minutos en el 50 % de los animales (AD₅₀).

5. Se encontró que la AD₅₀ del compuesto I era aproximadamente 1/3 de la del Compuesto III mientras que la AD₅₀ del compuesto II era de 5 veces el valor del Compuesto III. Este ensayo mostró que ambos Compuestos I y II, y particularmente el Compuesto I, son unos anti-histamínicos activos.

10. Por último, se realizaron ensayos antálgicos de una naturaleza puramente fisiológica de acuerdo con la técnica de Lund Nilsen. Para estos ensayos, se utilizaron ratones machos y se insertaron dos electrodos subcutáneamente en sus rabos cerca de la extremidad. Se determinó para cada animal el voltaje requerido para producir una reacción dolorosa. Se administraron diversas dosis del compuesto a ensayar mediante intubación intragástrica a los ratones hasta que se determinó la dosis media requerida para suprimir la reacción dolorosa en el 50 % de los animales (AD₅₀).

15. Se encontró que la AD₅₀ para el Compuesto I era de 12 mg/Kg de peso corporal y para el Compuesto II de 75 mg/Kg, mientras que para el Compuesto III era de 80 mg/Kg. Estos resultados muestran que el Compuesto I ejerce un efecto antálgico que es aproximadamente 7 veces el del Compuesto III, mientras que el Compuesto II es ligeramente superior al Compuesto III.

20. Puesto que los compuestos de fórmula I son normalmente líquidos oleosos, podrá apreciarse que para su empleo

30.



terapéutico se utilizarán ventajosamente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mejor que las bases libres.

5. Se apreciará que para el empleo terapéutico, los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica que comprenda, como ingrediente activo esencial, un compuesto de fórmula I, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. El vehículo puede ser un diluyente o excipiente sólido o líquido de la clase normalmente empleada en la producción de medicamentos listos para su utilización, por ejemplo, lactosa, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, cloruro sódico o agua destilada.
- 10.
15. La composición puede elaborarse en una forma adecuada para el modo deseado de administración, el cual puede ser por vía oral o parenteral. Ventajosamente, para uso clínico, la composición se elabora en una forma unitaria de dosificación adaptada para el modo deseado de administración. La unidad de dosificación puede ser, por ejemplo, una tableta, píldora, polvo compacto, cápsula, jarabe o gotas para administración oral o un supositorio o una solución estéril envasada en un recipiente cerrado tal como una ampolla para administración parenteral.
- 20.
25. La cantidad de ingrediente activo en cada unidad de dosificación será tal que una o más unidades sean requeridas para cada administración terapéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

30. (a) Preparación de ácido 3-fenoximetil-cumarílico (Fórmula



374762

la VI)

- En un matraz de 3 litros equipado con un agitador, un condensador vertical y un embudo cuentagotas, se disolvieron 93,20 g de fenol (fórmula V) en 270 ml de metiletilcetona.
5. A esta solución se añadieron 1,8 g de yoduro potásico, 2 ml de dimetilformamida y, mientras se agitaba, 136,8 g de carbonato potásico finamente molido. La mezcla así obtenida se calentó bajo reflujo durante 30 minutos. Sin enfriar, se dejó fluir a través del embudo
10. cuentagotas una solución consistente en 255 g de 3-bromometil-cumarilato de etilo (fórmula IV) en 630 ml de metiletilcetona.

- El medio de reacción se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Entonces se enfrió y se filtró el precipitado orgánico y se lavó con metiletilcetona.
- 15.

- Se recogieron las fracciones orgánicas y el disolvente se evaporó para rendir 306 g de un residuo oleoso el cual se saponificó por calentamiento bajo reflujo con una solución de 118,8 g de hidróxido potásico al 85% en 600 ml de etanol acuoso al 50 %.
- 20.

- La solución resultante se enfrió y se acidificó entonces por medio de ácido clorhídrico. El precipitado que se formó se filtró, se lavó en un filtro con agua y se secó en un horno secador a una temperatura de 60 °C.

25. De esta manera, se obtuvieron 224 g de ácido 3-fenoximetil-cumarílico (p.f. 194-196°C; p.f. en isopropanol: 199°C), que representa un rendimiento del 92,9 %.

- En forma análoga a la descrita anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula VI por
30. reacción del compuesto apropiado de fórmula IV con el fe-

374762



no1 sustituido necesario de fórmula V.

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de fusión</u> <u>°C</u>
ácido 3-(3,5-metil-4-cloro-fenoximetil)-cumarílico	210-213
ácido 3-(4-metil-fenoximetil)-cumarílico	170-172
ácido 3-(4-cloro-fenoximetil)-cumarílico	194-196
ácido 3-(4-metoxi-fenoximetil)-cumarílico	184-185
ácido 3-(4-metil-fenoximetil)-5-metoxi-cumarílico	199-200
ácido 3-(4-metil-fenoximetil)-5-cloro-cumarílico	220-221

(b) Preparación de 6-oxo-benzo[*b*]benzofurano[2,3-*e*]oxapina (Fórmula II)

5. En un matraz de 10 litros equipado con un agitador y un embudo cuentagotas, se suspendieron 142 g del ácido 3-fenoximetil-cumarílico recristalizado, preparado como se ha descrito en (a), en 1.000 ml de cloruro de tionilo que contenían 2 ml de dimetilformamida.

10. La suspensión se agitó durante 24 horas a una temperatura de 20°C, lo cual produjo una solución clara. El cloruro de tionilo se evaporó entonces bajo vacío y el residuo sólido, que comprendía 138 g de cloruro de ácido 3-fenoximetil-cumarílico, se disolvió en 1.820 ml de dicloroetano.

15. La solución así obtenida se vertió a través del embudo cuentagotas en el matraz al que previamente se habían añadido 255 g de cloruro estánnico disueltos en 1.820 ml de dicloroetano. Durante esta operación, la temperatura se mantuvo a -5°C, después de lo cual se llevó a entre -5 y 0°C durante 1 una y finalmente a 20°C durante 20 horas.

- Al final de este tiempo, la temperatura se redujo y se mantuvo a 0°C, y se añadió una solución acuosa al 5 % de ácido clorhídrico con el fin de descomponer el complejo orgánico así formado. La solución orgánica obtenida se decantó, se lavó con agua, a continuación con una solución acuosa al 2 % de carbonato potásico y de nuevo con agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó bajo vacío para dar 111 g de 6-oxo-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina bruta. Este producto bruto se recrystalizó en 350 ml de tetrahidrofurano, lo que proporcionó una primera fracción de 60 g y una segunda fracción de 10 g de 6-oxo-benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina pura, que fundía a 152°C (Rendimiento: 58 %).
15. Mediante el empleo del procedimiento descrito anteriormente pero con diferentes productos de partida correspondientes a la fórmula VI, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula II:

Compuesto	Punto de fusión °C
8-metil-6-oxo-benzo[<u>b</u>]benzofurano[<u>2</u> ,3- <u>e</u>]oxapina	209-210
8-cloro-7,9-metil-6-oxo-benzo[<u>b</u>]benzofurano[<u>2</u> ,3- <u>e</u>]oxapina	264-265
8-cloro-6-oxo-benzo[<u>b</u>]benzofurano[<u>2</u> ,3- <u>e</u>]oxapina	255-257
8-metoxi-6-oxo-benzo[<u>b</u>]benzofurano[<u>2</u> ,3- <u>e</u>]oxapina	143-144
8-metil-6-oxo-2-metoxi-benzo[<u>b</u>]benzofurano[<u>2</u> ,3- <u>e</u>]oxapina	199
8-metil-6-oxo-2-cloro-benzo[<u>b</u>]benzofurano[<u>2</u> ,3- <u>e</u>]oxapina	244

374762



(c) Preparación de 6-(3-dimetilaminopropil)-6-hidroxi-
-benzo[*b*]benzofurano[2,3-*e*]oxapina (Fórmula III)

- En un matraz de 250 ml equipado con un condensador vertical, un embudo cuentagotas, un termómetro de inmersión y un agitador, se calentaron 1,5 g de virutas de magnesio y un cristal de yodo hasta la vaporización del yodo y a continuación se enfrió, después de lo cual se añadieron 20 ml de tetrahidrofurano seco.
- La mezcla se calentó bajo reflujo y se dejó
5. fluir en el medio de reacción una solución de 0,2 g de yoduro de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano seco. Cuando la reacción comenzó, se añadió una solución de 6,2 g de cloruro de γ -dimetilamino-propilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla así obtenida se calentó bajo reflujo hasta la desaparición completa de las virutas de magnesio. A continuación se enfrió el medio de reacción en un baño de hielo, después de que se había añadido al mismo una solución en 45 ml de tetrahidrofurano de 7 g de 6-oxo-benzo[*b*]benzofurano[2,3-*e*]oxapina preparada como se ha descrito en (b).
10. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 20 horas a una temperatura de 20^o C y entonces se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro amónico mantenida a una temperatura de 5^o C.
15. La mezcla se extractó con éter y la porción orgánica se lavó y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 9,4 g de producto bruto que, después de recristalización en isopropanol, proporcionaron 6,7 g de 6-(3-dimetilaminopropil)-6-hidroxi-benzo[*b*]benzofurano[2,3-*e*]oxapina pu-
- 20.
- 25.
- 30.

374762



ra, que fundía a 160°C (Rendimiento: 71 %).

5. Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente pero empleando el compuesto orgánico de halógeno-magnesio apropiado y el compuesto requerido de fórmula II, se prepararon las oxapinas de fórmula III indicadas a continuación:

Compuesto	Punto de fusión °C
6-(3-piperidinopropil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	162-163
7,9-metil-8-cloro-6-(3-dimetilaminopropil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	168-169
7,9-metil-8-cloro-6-(3-dimetilamino-2-metil-propil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofuranos/2,3-e/oxapina	164-166
7,9-metil-8-cloro-6-(3-piperidinopropil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	110-111
8-metil-6-(3-dimetilaminopropil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	146-147
8-metil-6-(3-dimetilamino-2-metil-propil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	181,5-183
8-cloro-6-(3-dimetilaminopropil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	153-154
8-cloro-6-(3-dimetilamino-2-metil-propil)-6-hidroxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	173-174
8-metil-6-(3-dimetilaminopropil)-6-hidroxi-2-metoxi-benzo [b]benzofurano/2,3-e/oxapina	151-152

(d) Preparación de 6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo
[b]benzofurano/2,3-e/oxapina y su fumarato
(Fórmula I)

10. En un matraz Erlenmeyer, se disolvieron 6,2 g de 6-(3-dimetilaminopropil)-6-hidroxi-benzo
[b]benzofurano



374762

- 2,3-eoxapina, preparada como se ha descrito en (c), en 108 ml de una solución acuosa al 10 % de ácido sulfúrico. La solución obtenida se calentó al punto de ebullición durante 15 minutos. Después de enfriar, se añadieron 100 ml de cloroformo y la solución se alcalinizó con una solución al 5 % de hidróxido sódico. La solución se extrajo entonces con cloroformo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo oleoso resultante compuesto de 6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo**[b]**benzofurano2,3-eoxapina se trató entonces directamente con una solución de ácido fumárico en isopropanol para dar 6,5 g de fumarato de 6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo**[b]**benzofurano2,3-eoxapina (Rendimiento: 85 %). El fumarato tenía un punto de fusión de 160°C cuando se recristalizó en isopropanol.

Siguiendo el método descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula II a partir del compuesto apropiado de fórmula III:

Compuesto	Punto de fusión °C
8-cloro-7,9-metil-6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo [b] benzofurano <u>2,3-e</u> oxapina	167-170 oxalato
8-cloro-6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo [b] benzofurano <u>2,3-e</u> oxapina	179-180 oxalato
8-metil-6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo [b] benzofurano <u>2,3-e</u> oxapina	160-162 oxalato
8-metoxi-6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo [b] benzofurano <u>2,3-e</u> oxapina	125-128 oxalato



Compuesto

374762

Punto de fusión
OC

8-metil-6-(3-dimetilaminopropilideno)- 2-metoxi-benzo [b] benzofurano/2,3-e/ oxapina	118-122 oxalato
6-(3-dimetilamino-2-metil-propilideno)- benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	208-210 oxalato
8-cloro-7,9-metil-6-(3-dimetilamino-2- metilpropilideno)-benzo [b] benzofurano /2,3-e/oxapina	196-197 oxalato
8-metil-6-(3-dimetilamino-2-metil-propilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	162-163,5 oxalato
6-(3-piperidinopropilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	199-201 oxalato
8-cloro-7,9-metil-6-(3-piperidinopropilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	210-211 oxalato
8-cloro-6-(3-piperidinopropilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	208-210 oxalato
8-metil-6-(3-piperidinopropilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	192-193 oxalato
8-metoxi-6-(3-piperidinopropilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	213-214 oxalato
8-metil-6-(3-piperidinopropilideno)-2-metoxi-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	200-202 oxalato
8-cloro-7,9-metil-6-(2-N-metilpiperidil)-etilideno-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	185-186 oxalato
6-(3-N-metilpiperidil)-metilideno-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	203-206 oxalato
8-metil-6-(3-N-metilpiperidil)-metilideno-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	232-234 oxalato
8-metil-6-(3-N-metilpiperidil)-metilideno-2-metoxi-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	245-249 oxalato
6-(3-(N-metilpiperazino)-propilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	246-250 dihidrocloruro
8-cloro-7,9-metil-6-(3-(N-metilpiperazino)-propilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	247-249 dihidrocloruro
8-metil-6-(3-(N-metilpiperazino)-propilideno)-benzo [b] benzofurano/2,3-e/oxapina	250-252 dihidrocloruro



Compuesto

374762

Punto de fusión
°C

8-metil-6- $\sqrt{3}$ -(N-metilpiperazino)-propilideno $\sqrt{2}$ -metoxi-benzo \sqrt{b} benzofurano $\sqrt{2,3-e}$ oxapina

261-263
dihidrocloruro

8-metil-6- $\sqrt{3}$ -(N-metilpiperazino)-propilideno $\sqrt{2}$ -cloro-benzo \sqrt{b} benzofurano $\sqrt{2,3-e}$ oxapina

268-270
dihidrocloruro

EJEMPLO 2

Se prepararon tabletas por granulación y compresión de los siguientes ingredientes de acuerdo con las técnicas farmacéuticas conocidas:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
Fumarato de 6-(3-dimetilaminopropilideno)-benzo \sqrt{b} benzofurano $\sqrt{2,3-e}$ oxapina	40
Lactosa	100
Almidón de maiz	43
Gelatina	5
Acido algínico	4
Talco	6
Acido Silícico	1
Estearato de magnesio	1
	<hr/> 200 mg

5.

- N O T A -

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 Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 20 de diciembre de 1968, bajo el número 60.855, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los

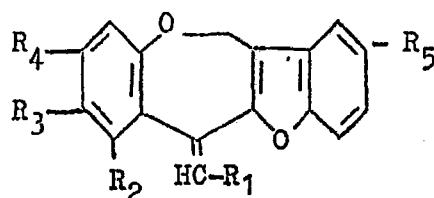
10.



Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZO**[b]**BENZOFURANO**[2,3-e]**OXAPINA; caracterizándose por lo siguiente:

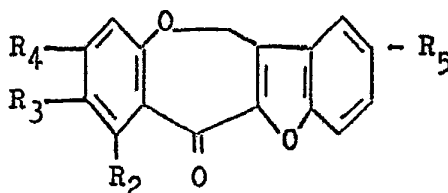
5.

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzo**[b]**benzofurano**[2,3-e]**oxapina, de fórmula general:

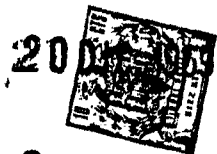


I

10. en la que R₁ representa β-dimetilaminoetilo, β-dimetilaminoisopropilo, β-piperidinoetilo, etil-β-(4-metilpiperazino), metil-(1-metil-2-piperidilo) o 1-metil-3-piperidilo; R₂ representa hidrógeno o metilo; R₃ representa hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; R₄ representa hidrógeno o metilo y R₅ representa hidrógeno, cloro o metoxi y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque una 6-oxo-oxapina de fórmula general:
- 15.

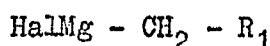


II

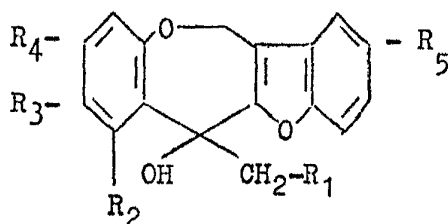


374762

en la que R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados dados anteriormente, se hace reaccionar, en un éter adecuado, con un compuesto orgánico de halógeno-magnesio de fórmula general:



5. en la que Hal representa cloro o bromo y R_1 tiene el significado dado anteriormente, y el derivado orgánico de magnesio así obtenido se hidroliza para proporcionar una 6-hidroxi-oxapina de fórmula general:



III

10. en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados dados anteriormente, la cual se hace reaccionar con un agente de deshidratación para formar la benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina requerida de fórmula I que puede, si se desea, hacerse reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico apropiado para proporcionar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éter se selecciona del grupo consistente en tetrahidrofurano, éter dietílico, éter propílico, éter isopropílico y éter butílico.

20. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca



- 20

374762

20 DIC. 1939

5. racterizado porque el agente de deshidratación es un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, o ácido p-toluenosulfónico, o un cloruro de ácido inorgánico u orgánico, tal como cloruro de tionilo, cloruro de acetilo o cloruro de to silo.

10. 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₁ representa β-dimetilaminoetilo y R₂, R₃, R₄ y R₅ representan todos hidrógeno.

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₁ representa β-piperidinoetilo y R₂, R₃, R₄ y R₅ representan todos hidrógeno.

15. 6ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzo[b]benzofurano[2,3-e]oxapina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid

20 DIC. 1939

LABORATORIOS LABAZ.

GOMEZ ACEBO Y MODEI
 s. p. Firmados F. Hernández Ruiz