

13-12-72



C.07 A.61
D K

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case: CP-265 (AP-1019).

377857

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparaci3n de benzoxazinonas.

=====

Solicitante: CARTER-WALLACE, INC., entidad norteamericana, residente en 767 Fifth Avenue, New York, New York 10022, EE. UU. de A.

=====

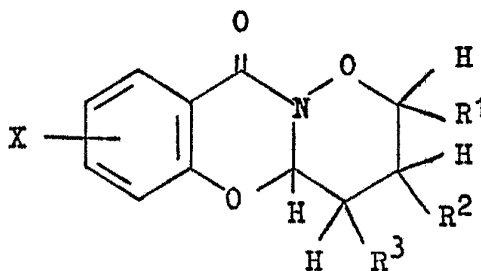
La presente invenci3n se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos productos qu3micos que poseen 3tiles propiedades farmacol3gicas.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento
5. de la presente invenci3n, que pueden clasificarse co-

377857

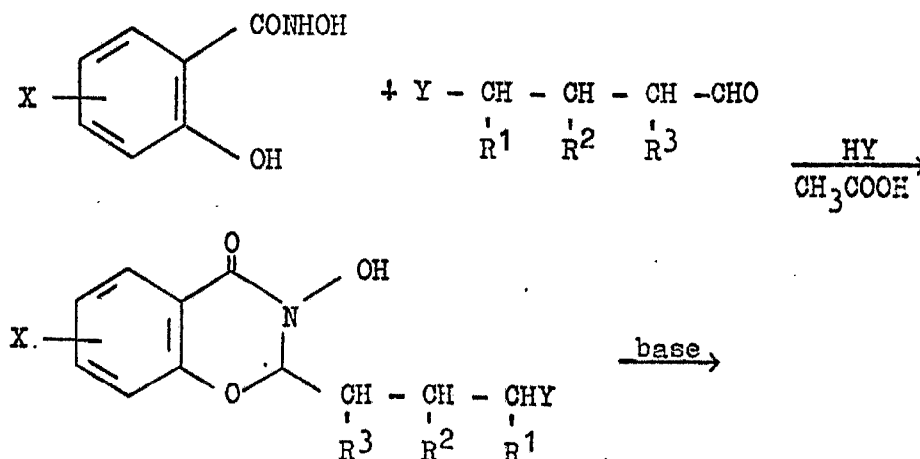


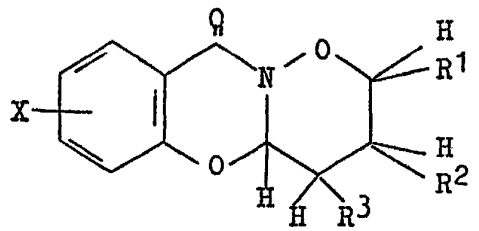
mo 2,3,4,4a-tetrahidro-10H-1,2-oxazino(3,2-b)(1,3)benzoxazin-10-onas, pueden representarse por la siguiente fórmula general:



5. en la que X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, acetamido, sulfonamido o trifluormetilo y cada una de las R es seleccionada del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior. Cuando X es amino, los compuestos pueden usarse en forma de las sales de adición de ácido no tóxicas,
10. farmacéuticamente aceptables, tales como el hidrocloreto, citrato, maleato y similares. Los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior", tal como se emplean en la presente memoria y reivindicaciones adjuntas, significan radicales alquilo y alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.
- 15.

El procedimiento de la invención se realiza convenientemente de acuerdo con la siguiente síntesis:





- En la primera etapa de reacción, se hace reaccionar un ácido salicilhidroxámico, sustituido o no, con el halo-aldehído o su acetal apropiado, en un medio tal como ácido acético o etanol, en presencia de un haluro de hidrógeno, para rendir el intermediario deseado. La reacción se lleva a cabo a 20-70°C aproximadamente. Los intermediarios, que pueden clasificarse como 2-(2-halopropil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-onas, son igualmente nuevos compuestos.
- 5.
10. La ciclización del compuesto intermediario bajo condiciones básicas rinde el producto deseado. Dicha ciclización puede realizarse empleando bases orgánicas o inorgánicas en disolventes polares.
15. Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de 8-cloro-2,3,4,4a-tetrahidro-10H-1,2-oxazino(3,2-b)(1,3)benzoxazin-10-ona.
- EJEMPLO 1
- Preparación de 6-cloro-2-(3-cloropropil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona.
20. A 250 ml de ácido acético glacial saturado con gas de cloruro de hidrógeno, se añadieron 37 g de ácido 5-clorosalicilhidroxámico; a continuación se añadieron simultáneamente, con agitación, 34 g de dietilacetal de 4-clorobutiraldehído y 50 ml de ácido acético glacial
25. saturado con gas de cloruro de hidrógeno, en una proporción para mantener una temperatura de 25 a 40°C. La mez

377857



5. cla resultante se agitó y se calentó a 55-60°C durante 2 horas, dejándose reposar entonces a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo y agua y cuando solidificó un aceite éste se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El producto en bruto pesaba 31,5 g y fundía a 70-75°C. Una muestra recristalizada en ligroina fundió a 80-81°C.

EJEMPLO 2

10. Preparación de 8-cloro-2,3,4,4a-tetrahidro-10H-1,2-oxazino(3,2-b)(1,3)benzoxazin-10 ona.

15. Una mezcla de 10 g de 6-cloro-2-(3-cloropropil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona y 50 ml de una solución acuosa al 15 % de hidróxido amónico se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto que pesaba 6 g se recristalizó en 45 ml de etanol rindiendo 3,8 g; p.f. 148-149°C.

Análisis:

20. Calculado para: $C_{11}H_{10}ClNO_3$: C, 55,14; H, 4,20; N, 5,83
Encontrado: C, 55,42; H, 4,34; N, 5,73.

25. Mediante el empleo de un ácido salicilhidroxámico que posea mas de un sustituyente en el mismo, es decir, dialquilo, dihalo o haloalquilo, pueden prepararse compuestos tales como, los derivados 6,8-dicloro, 6,8-dimetilo y 6-cloro-7-metilo.

30. Los compuestos de la presente invención son útiles como resultado de sus valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, son valiosos agentes anti-inflamatorios, tal como se evidencia por su capacidad para inhibir la formación local de edema característico de los estados inflama

377857



torios, cuando se administran sistémicamente a animales de sangre caliente.

- El procedimiento descrito más abajo (Winters et al, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962) se utilizó para establecer la efectividad de estos compuestos en el edema de pata trasera inducido por carragenina en la rata. Este procedimiento se considera adecuado para demostrar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos en animales de laboratorio.
- 5.
10. Para este estudio se utilizaron ratas machos de la raza Sprague-Dawley (Charles River Laboratories) que pesaban 100 ± 20 g. Para cada dosis de droga se emplearon 6 animales. La droga se suspendió en una solución acuosa al 1% de goma de acacia, y cada rata recibió 10 ml/kg de la concentración apropiada de suspensión de droga por intubación oral; a los controles se administró un volumen similar del vehículo. Una hora más tarde, se indujo el edema en la pata trasera derecha mediante la inyección subplantar de 0,05 ml de carragenina de calcio al 1% disuelta en
15. cloruro sódico 0,15N. El volumen de la pata se determinó inmediatamente y de nuevo 3 horas más tarde. La diferencia se registró como el volumen de edema. El volumen de la pata se midió por inmersión de la misma en agua al nivel del maleolo lateral, determinándose el volumen de agua desplazado por la pata. La ED₅₀ puede definirse como la dosis en
20. la cual la formación de edema se inhibe en el 25 % o más en el 50% de las ratas, en comparación con el valor medio de los controles.
- 25.

30. Cuando se ensayó por el método antes descrito, la 8-cloro-2,3,4,4a-tetrahidro-10H-1,2-oxazino(3,2-b)(1,3)ben

377857⁶



zoxazin-10-ona (ejemplo 2) resultó tener una ED₅₀ de 100 mg/kg aproximadamente.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan por incorporación del ingrediente activo con un vehículo farmacéutico adecuado.
5. El vehículo deberá ser de tal naturaleza que las nuevas composiciones puedan administrarse sistémicamente a animales de sangre caliente. El término "sistémicamente" tal como se emplea en esta memoria, significa un modo de administración por medio del cual el ingrediente activo, cuando se da a animales de sangre caliente, es efectivo en el cuerpo entero y no simplemente en el lugar de aplicación. Esta incluye parenteral y otros métodos de administración.
10. Los ingredientes activos de la presente invención se administran con preferencia oralmente en forma de tabletas o cápsulas. Los vehículos farmacéuticos sólidos adecuados que pueden utilizarse, incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, sucrosa, glucosa, gelatina y similares. Cuando la composición se encuentra en la forma de un sólido, el ingrediente activo se encuentra generalmente en la cantidad de 25 a 95 % en peso aproximadamente de la composición total.
15. Los ingredientes activos de la invención pueden también disolverse en un vehículo farmacéutico líquido, tal como por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, agua, salina y mezclas de los mismos, para formar una solución adecuada para inyección. Tales soluciones inyectables contienen generalmente de 0,05 g a 30 g aproximadamente de ingrediente activo por 100 ml de solución.
20. Tal como por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, agua, salina y mezclas de los mismos, para formar una solución adecuada para inyección. Tales soluciones inyectables contienen generalmente de 0,05 g a 30 g aproximadamente de ingrediente activo por 100 ml de solución.
25. Tal como por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, agua, salina y mezclas de los mismos, para formar una solución adecuada para inyección. Tales soluciones inyectables contienen generalmente de 0,05 g a 30 g aproximadamente de ingrediente activo por 100 ml de solución.
30. Tal como por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, agua, salina y mezclas de los mismos, para formar una solución adecuada para inyección. Tales soluciones inyectables contienen generalmente de 0,05 g a 30 g aproximadamente de ingrediente activo por 100 ml de solución.

377857-7-

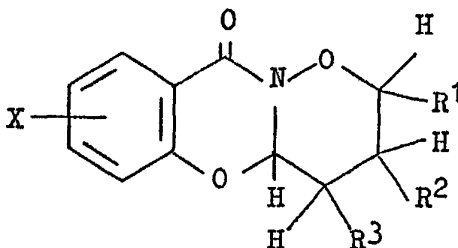
- N O T A -



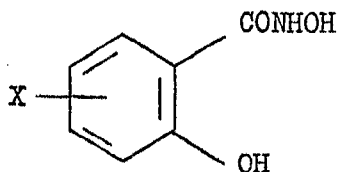
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente in-

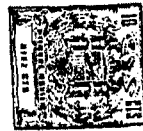
5. dicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solici-
tud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 24 de marzo de 1969, bajo el número 809.930, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Conve-
nios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solici-
ta patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOXAZINONAS; ca-
racterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1ª.- Procedimiento para la preparación de benzo-
xazinonas, de fórmula general:



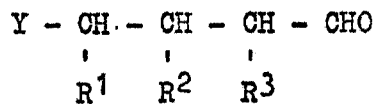
en la que X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo in-
ferior, alcoxi inferior, nitro, amino, acetamido, sulfo-
namido o trifluormetilo y cada una de las R se elige del
grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior, caracte-
rizado porque en una primera etapa se hace reaccionar
un ácido salicilhidroxámico sustituido o no, de fórmula:





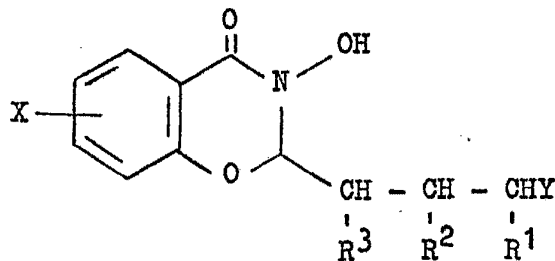
377857

en la que X se define como anteriormente, con un haloal-
dehido adecuado de fórmula



o con un acetal del mismo, en la que R¹, R² y R³ se defi-
nen como anteriormente e Y representa un átomo de halóge-

5. no, y en una segunda etapa el compuesto intermediario re-
sultante de fórmula



en la que X y las R se definen como anteriormente, se ci-
cliza bajo condiciones básicas.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el ácido salicilhidroxámico y el haloal-
dehido o acetal se hacen reaccionar en un medio líquido
a una temperatura del orden de 20 a 70°C.

15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el medio líquido es ácido acético o eta-
hol.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la ciclización se lleva a cabo en pre-
sencia de amoníaco acuoso.

20. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la ciclización se lleva a cabo en pre-

377857 - 9 -



sencia de un hidróxido o carbonato de metal alcalino.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclozación se lleva a cabo en presencia de un alcóxido de metal alcalino.

5. 7ª.- Procedimiento para la preparación de benzoxazinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

- 7 JUN. 1972

CARTER-WALLACE, INC.

I. GOMEZ ACEBO Y MODET

P P Firmados J. Suarez Diaz