



402613

Int. Cl.: C07D // A61K

P.-50.904
E 3305/DA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DELALANDE S.A.

sociedad anónima francesa

establecida en 32 rue Henri Regnault, Courbevoie,
(Altos del Sena), Francia.

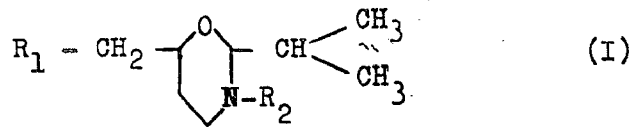
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVAS ISOPROPIL-2-
-TETRAHIDROOXAZINAS-1,3 SUSTITUIDAS"
(Clase Internacional C07d)

402613



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas isopropil-2-tetra-
hidrooxazinas-1,3 sustituidas.

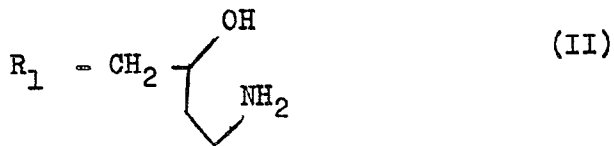
Los compuestos preparados por el procedimiento según la invención responden a la fórmula general:



10

en la cual R_1 representa un grupo metoxi, fenoxi o morfolino y R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo benzóilo eventualmente sustituido, un grupo p-toluensulfonilo o un grupo alcohil- (o aril-)aminocarbonilo, y dicho procedimiento consiste en ciclizar, en un primer tiempo, un aminoalcohol de fórmula:

20



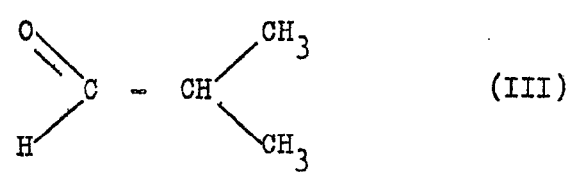
25

en la cual R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula (I), con ayuda de isobutiraldehído de fórmula:

13 JUN 1952

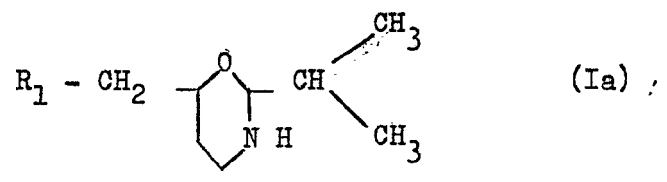
402613

5



obteniendo así el compuesto de fórmula (I) en el que R₂ es un átomo de hidrógeno, y luego en acilar eventualmente dicho compuesto de fórmula:

10



15

con un compuesto capaz de suministrar un grupo R₂ que tenga el mismo significado que en la fórmula (I), excepto átomo de hidrógeno.

20

Cuando el radical R₂ de la fórmula (I) es un grupo benzóilo eventualmente sustituido, o un grupo p-toluensulfonilo, el compuesto de fórmula (Ia) es acilado con ayuda del cloruro de ácido correspondiente.

25

Cuando ese mismo radical R₂ es un grupo alcohol- (o aril-)aminocarbonilo, el compuesto de fórmula (Ia) es acilado con ayuda del isocianato correspondiente.

402613



Las preparaciones siguientes se presentan a título de ejemplos para ilustrar la invención.

Ejemplo 1.- Isopropil-2-fenoximetil-6-tetrahydrooxazina-1,3

Número de código: 7017

5 Se disuelven 90 g de fenoxi-1-amino-4-butanol-2, en 500 ml de benceno anhidro, calentando a 60°C, luego se añaden 40 g de isobutiraldehído y se lleva a ebullición. Con ayuda de un aparato Dean-Stark se recoge al agua arrastrada por destilación del benceno.

10 Tras 2 horas de calentamiento se concentra. El producto bruto obtenido es purificado por destilación bajo presión reducida.

Punto de ebullición: 115°C a 0,2 mm de Hg.

Rendimiento: 80%

15 Fórmula bruta: $C_{14}H_{21}NO_2$

Análisis elemental.-

	C	H	N
Calculado, %:	71,45	9,00	5,95
Hallado, %:	71,26	8,89	6,02

Ejemplo 2.- Isopropil-2-benzoil-3-fenoximetil-6-tetrahydrooxazina-1,3

Número de código: 7047

20 Se introducen en 200 ml de benceno 20 g de trietilamina y 47 g de isopropil-2-fenoximetil-6-tetrahydrooxazina-1,3, preparada en el ejemplo 1. Se añade
25 entonces lentamente y con agitación una solución bencé

402613

13 JUN 1972



5 nica de 29 g de cloruro de benzoilo, enfriando para man-
tener la temperatura a 25°C. Se mantiene la agitación
durante 3 horas. Se filtra con succión el precipitado
de clorhidrato de trietilamina, y luego se concentra
el filtrado y se obtiene un producto bruto que es re-
cristalizado en éter isopropílico.

Punto de fusión: 64°C

Rendimiento: 72%

Fórmula bruta: $C_{21}H_{25}NO_3$

10

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado, %:	74,31	7,42	4,13
Hallado, %:	74,46	7,41	4,19

Ejemplo 3.- Isopropil-2-fenoximetil-6-p-toluensulfonil-
-3-tetrahidrooxazina-1,3

15

Número de código: 70169

20

En un reactor de 1 litro se introducen 350 ml
de piridina y 45 g de isopropil-2-fenoximetil-6-tetrahi-
drooxazina-1,3, preparada en el ejemplo 1. Se enfría la
mezcla hasta 0°C, y se añade lentamente una solución de
40 g de cloruro de p-toluensulfonilo en piridina. Tras
2 horas de contacto se deja volver a la temperatura am-
biente, y se diluye con 1,5 litros de agua. El producto
que ha precipitado se filtra con succión y cristaliza-
do en alcohol isopropílico.

25

Punto de fusión: 88°C

402613



Rendimiento: 58%

Fórmula bruta: $C_{21}H_{27}NO_4S$

Análisis elemental.

	C	H	N
Calculado, %:	64,75	6,99	3,60
Hallado, %:	64,86	7,00	3,81

5

Ejemplo 4.- Isopropil-2-isopropilaminocarbonil-3-fenoxi-
metil-6-tetrahidrooxazina-1,3

Número de código: 7062

Se introducen en 300 ml de benceno 47 g de
10 isopropil-2-fenoximetil-6-tetrahidrooxazina-1,3, prepa-
rada en el ejemplo 1, y 2 ml de piridina. Se introduce
lentamente una solución bencénica de isocianato de iso-
propilo (17 g). La temperatura se eleva progresivamente
hasta 30°C. Luego se lleva a 45°C durante 3 horas. Por
15 fin se evapora el benceno, y el producto bruto es recris-
talizado en éter isopropílico.

Punto de fusión: 86°C

Rendimiento: 65%

Fórmula bruta: $C_{18}H_{18}N_2O_3$

20

Análisis elemental.

	C	H	N
Calculado, %:	67,47	8,81	8,47
Hallado, %:	67,28	8,84	8,76

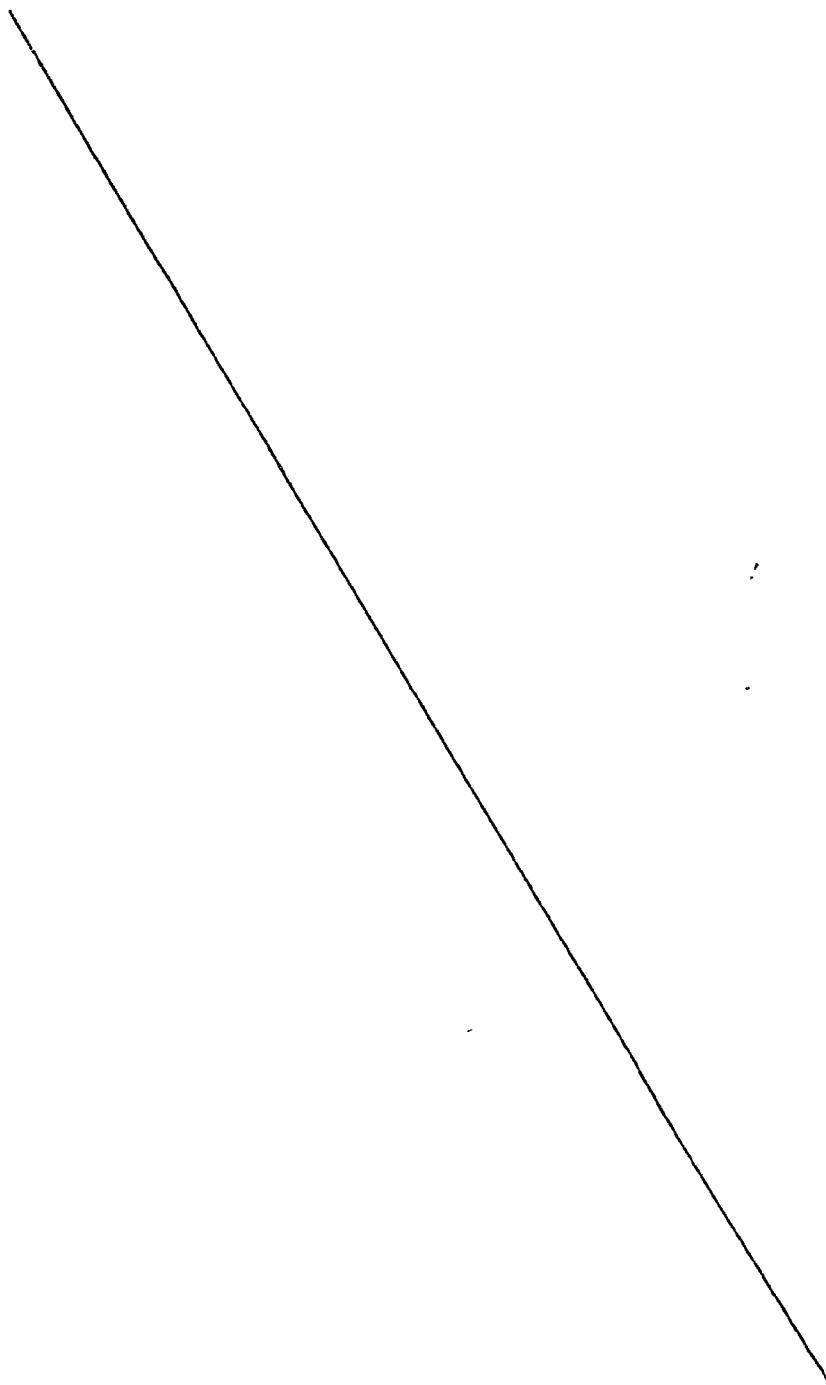
25

La siguiente tabla I indica los caracteres de
identificación de otros compuestos de fórmula I, preci-
sando en cada caso la forma de operación que ha sido

402613



aplicada.

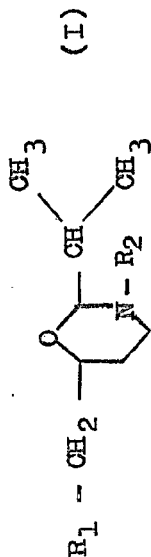











6-6-72

- 7 -



TABLA I



Número de código	R ₁	R ₂	Forma de operación aplicada	Punto de ebullición, °C/mm Hg	Punto de fusión °C	Rendimiento	Fórmula bruta	Análisis elemental				
								Calculado, %	Hallado, %	N		
70269	-OCH ₃	-H	la del ejemplo 1	90/10		64%						
70198	-N 	-H	la del ejemplo 1	105/0,3		75%						
70280	-N 		la del ejemplo 2		70	51%	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	Calculado, % Hallado, %	62,20 62,41	7,42 7,29	7,64 7,83	
70257	-N 		la del ejemplo 3		76	40%	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₄ S	Calculado, % Hallado, %	59,66 59,87	7,91 7,87	7,32 7,52	
70281	-OCH ₃		la del ejemplo 3		65	39%	C ₁₆ H ₂₅ N ₂ O ₄ S	Calculado, % Hallado, %	58,69 58,80	7,70 7,72	4,28 4,46	
70138	-O 		la del ejemplo 4		85	55%	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃	Calculado, % Hallado, %	71,16 71,17	7,39 7,52	7,90 8,06	
70261	-CCH ₃		la del ejemplo 4		128	75%	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃	Calculado, % Hallado, %	55,73 55,93	8,27 8,37	9,58 9,76	

402613

13 JUN



5 Los compuestos de fórmula (I) han sido estudiados en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades analgésicas, antiinflamatorias, analépticas - respiratorias, hipotensoras, espasmolíticas y antiulcerosas.

1^o) Propiedades analgésicas

10 Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, son capaces de reducir el número de estiramientos dolorosos debidos a la inyección - intraperitoneal de ácido acético.

Los resultados obtenidos con un cierto número de estos compuestos, para una dosis de administración de 100 mg/kg/vía oral, se exponen en la siguiente tabla II.

402613

13 JUN 1972

TABLA 2

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de disminución del número de estiramientos
7047	56 %
7062	50 %
70138	45 %
70169	45 %
70261	75 %

2º) Propiedades antiinflamatorias

Estas propiedades se traducen en una disminución del edema local provocado por inyección subplantar de un agente flogógeno tal como carragenina, en ratas, tras administración oral de los compuestos de fórmula (I).

A título de ejemplos, la administración de 200 mg/kg/vía oral de los compuestos nº 7062, 70261 y 70281 reduce el edema subplantar, respectivamente, en 65%, 65% y 40%.

402613

13 JUN 1972



3º) Propiedades analépticas respiratorias

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intravenosa a cobayas anestesiados, son capaces de oponerse a la depresión respiratoria provocada por la morfina.

5

Así, con una dosis de 2,5 mg/kg/vía intravenosa, el compuesto nº 7047 aumenta en un 40% la frecuencia respiratoria del cobaya cuya respiración está deprimida.

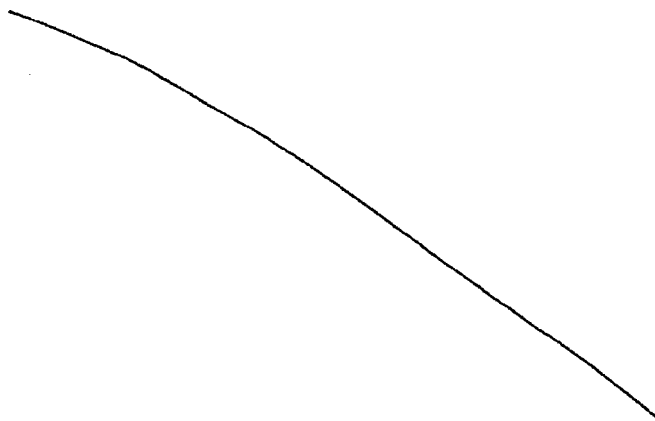
10

4º) Propiedades hipotensoras

Administrados por vía intravenosa en ratas - anestesiadas, los compuestos de fórmula (I) provocan una disminución de la presión arterial.

15

Los resultados obtenidos con un cierto número de compuestos de fórmula (I) se indican en la siguiente tabla III.



402613

13 JUN 1972

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Reducción de la presión arterial	
		Intensidad	Duración
7047	2 mg/kg/via intravenosa	40 %	> 30 mn
70169	2 mg/kg/via intravenosa	35 %	> 30 mn
70257	2 mg/kg/via intravenosa	50 %	> 30 mn
70261	1 mg/kg/via intravenosa	50 %	> 30 mn

5ª) Propiedades espasmolíticas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción productora de contracciones del cloruro de bario sobre el duodeno de rata aislado. Esta actividad se aprecia tomando la papaverina como comparación.

A título de ejemplo, la actividad espasmolítica del compuesto nº 70280 es equivalente a la de la papaverina.

6ª) Propiedades antiulcerosas

Los compuestos de fórmula (I) reducen las úlceras

402613 13 JUN 67



gástricas provocadas en las ratas por inyección intra
peritoneal de reserpina en dosis de 5 mg/kg, siendo ad
ministrados dichos compuestos simultáneamente por vía
oral.

5 A título de ejemplo, a una dosis de 50 mg/kg/
vía oral, el compuesto nº 70280 reduce las úlceras en
un 70%.

10 Como se desprende de los resultados que aca
ban de ser expuestos, y de los relacionados en la si-
guiente Tabla IV, la diferencia entre las dosis farma
cológicamente activas y las dosis letales es suficien
temente grande para permitir la utilización de los com
puestos de fórmula (I) en terapéutica.

402613



TABLA IV

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Tanto por ciento de mortalidad (ratones)
7047	2000 mg/kg/vía oral	0
7062	2000 mg/kg/vía oral	0
70138	2000 mg/kg/vía oral	0
70169	2000 mg/kg/vía oral	0
70257	1000 mg/kg/vía oral	≈ 50
70261	2000 mg/kg/vía oral	0
70280	700 mg/kg/vía oral	≈ 50
70281	2000 mg/kg/vía oral	0

Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de dolores inflamatorios y otros, de hipertensiones, de insuficiencias respiratorias, de espas

402613



mos de las fibras lisas digestivas y otras, y de úlce-
ras gastroduodenales.

5 Serán administrados por vía oral en forma de
comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina que contie-
nen de 50 a 400 mg de principio activo (3 a 5 al día),
y por vía rectal en forma de supositorios que contienen
de 50 a 200 mg de principio activo (1 a 2 por día).

10 La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Francia, el 11 de Mayo de 1971, bajo el núme-
ro 71.16981, se acoge a los beneficios del Artículo 51
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
siguientes:

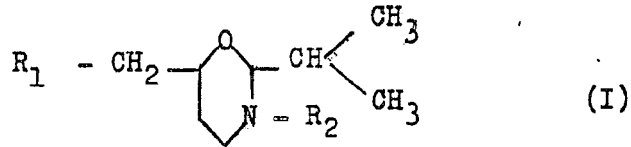
1.- Procedimiento para preparar nuevas isopro

m/c

402613

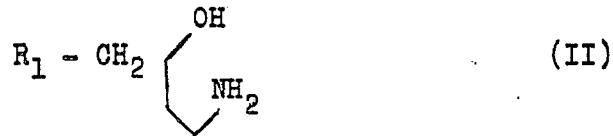


5 pil-2-tetrahidrooxazinas-1,3 sustituidas de fórmula

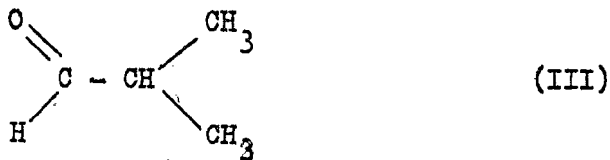


10 en la cual R_1 representa un grupo metoxi, fenoxi o morfolino, y R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo benzoilo eventualmente sustituido, un grupo p-toluensulfonilo o un grupo alcohol- (o aril-)aminocarbonilo, con

15 sistente en ciclizar en un primer tiempo, un aminoalcohol de fórmula:



20 en la cual R_1 tienen el mismo significado que en la fórmula (I), con ayuda de isobutiraldehido, de fórmula:



6-6-72

m/c

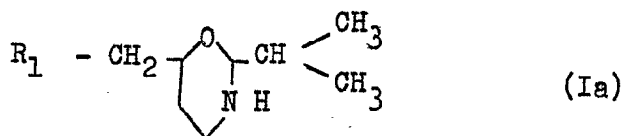
402613

13 JUN 1972



obteniéndose así el compuesto de fórmula (I) en el que R_2 es un átomo de hidrógeno, y después acilar eventualmente dicho compuesto de fórmula

5



10

con un compuesto capaz de suministrar un grupo R_2 que tenga el mismo significado que en la fórmula (I), excepto átomo de hidrógeno.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (Ia) es acilado por un compuesto capaz de suministrar como grupo R_2 un grupo p-clorobenzoílo.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo (Ia) es acilado por un compuesto capaz de suministrar como grupo R_2 un grupo isopropilamino- (o fenilamino-) carbonilo.

25

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el radical R_2 de la fórmula (I) es un grupo benzoílo eventualmente sustituido, o un grupo p-toluensulfonilo, el compuesto de fórmula (Ia) es

6-6-72

13



402613

acilado con ayuda del cloruro de ácido correspondiente.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando el radical R_2 de la fórmula (I) es un grupo alcohol- (o aril-)aminocarbonilo, el compuesto de fórmula (Ia) es acilado con ayuda del isocianato correspondiente.

6.- Procedimiento para preparar nuevas isopropil-2-tetrahidrooxazinas-1,3 sustituidas.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.

13 JUN. 1972

Alberto de Elzaburu
Por Feste

mlc

6-6-72
JAR.