

419485



P. - 55.703

E 3831-
DA/JR

F. C. 30-9-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

In. Cl.ª: CO7D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, 92402 Courbevoie,
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS AMINA-
DOS DEL DIMETOXI-4,8-FURO(3',2'-f)BENZOXAZOL"

(Clase Internacional CO7d)

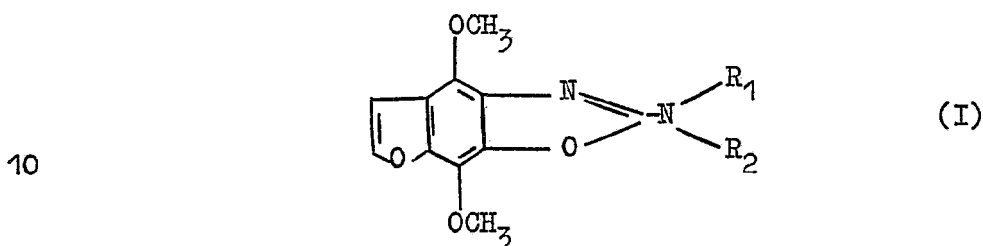
28.1.73.

419485



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados amina- dos del dimetoxi-4,8-furo(3',2'-f)-benzoxazol.

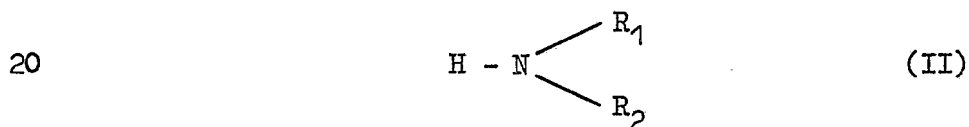
5 Estos compuestos, que presentan interesan- tes propiedades terapéuticas, responden a la fórmula ge- neral:



en la cual el grupo $\begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$ representa:

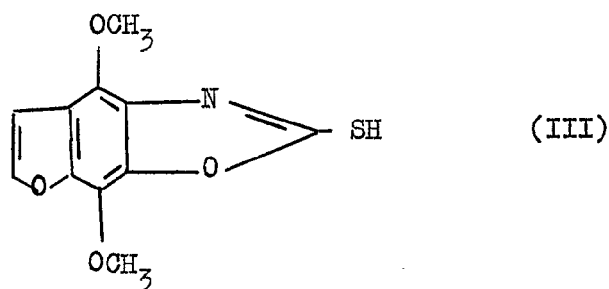
- 15
- sea un grupo propilamino, fenilamino o dimetilamino,
 - sea un núcleo pirrolidino, piperidino o morfolino.

El procedimiento de acuerdo con la inven- ción consiste en condensar una amina de fórmula:

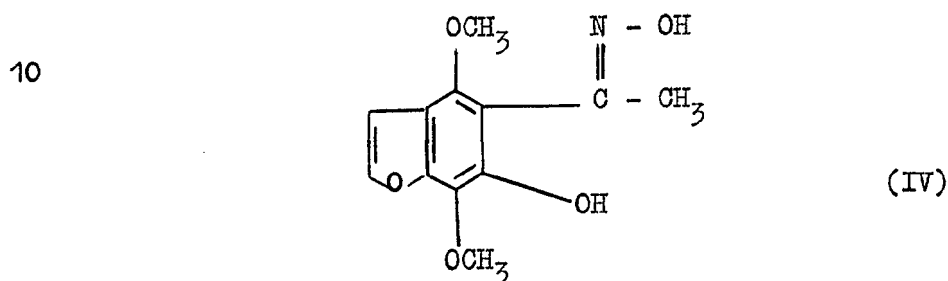


en la cual el grupo $\text{-N}(\text{R}_1, \text{R}_2)$ tiene el mismo significa- do que en la fórmula I, con el dimetoxi-4,8-mercapto-2- -furo(3',2'-f)benzoxazol de fórmula:

28.11.73.

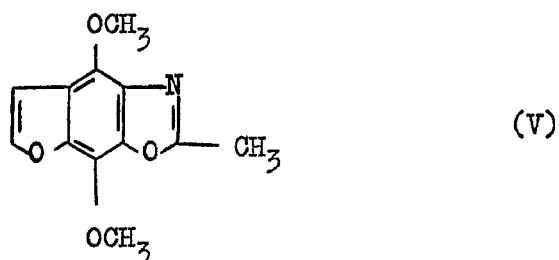


Este compuesto de fórmula III se obtiene, a su vez, a partir de la oxima de la kelinona, de fórmula:



15 Para hacer esto, la oxima de la kelinona experimenta una transposición de Beckmann y una ciclización por tratamiento con ácido acético glacial saturado de gas clorhídrico a 90-95°C, y posteriormente la mezcla de reacción se diluye con agua a 50°C, lo que conduce a

20 la formación del dimetoxi-4,8-metil-2-furo (3',2'-f)-benzoxazol, de fórmula:

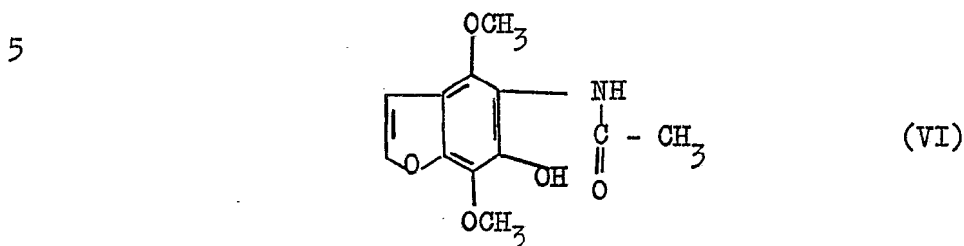


28.11.73.

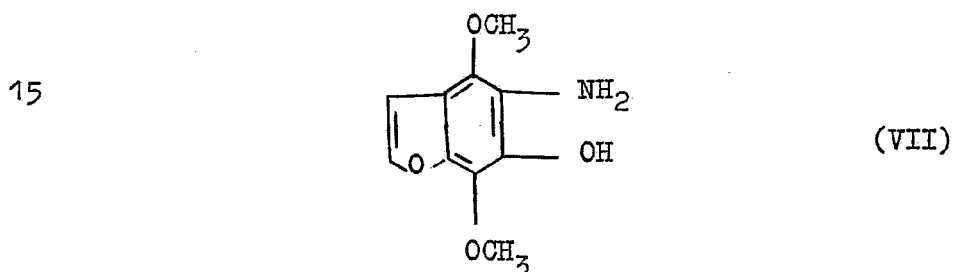
419485



Por hidroxilación del compuesto de fórmula V arriba indicado, se llega al acetamido-5-hidroxi-6-dimetoxi-4,7-benzofurano de fórmula:



10 el cual proporciona, por calentamiento a reflujo durante 24 horas ácido clorhídrico 2N en etanol el amino-5-hidroxi-6-dimetoxi-4,7-benzofurano de fórmula:



20 Bajo la acción de la mezcla sulfuro de carbono, metanol y potasa, el compuesto de fórmula VII conduce al compuesto de fórmula III esperado.

Las preparaciones que siguen se dan a título de ejemplos para ilustrar la invención.

EJEMPLO 1

25 Dimetoxi-4,8-pirrolidino-2-furo(3',2'-f)-benzoxazol

28.11.73.

419485



Número de código: 7238

Primera etapa: Acetamido-5-hidroxi-6-dimetoxi-4,7-
-benzofurano

Número de código : 70 244

5 Se ponen en suspensión en 250 ml de ácido
acético saturado de ácido clorhídrico gaseoso, 0,2 mo-
les de la oxima de la kelinona. Se calienta a 90-95°C
durante un cuarto de hora esta suspensión, y luego se
diluye con 800 ml de agua y se mantiene a 50°C la tem-
10 peratura de la mezcla de reacción durante 1 hora. Se en-
fría de nuevo la solución obtenida a una temperatura
comprendida entre 0 y 5°C, se filtra y se recristaliza
el compuesto esperado en metanol.

Punto de fusión: 160°C; rendimiento: 75%;

15 fórmula empírica: $C_{12}H_{13}NO_5$

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado %	57,37	5,22	5,88
Encontrado %	57,15	5,17	5,69

20 Segunda etapa: Amino-5-hidroxi-6-dimetoxi-4,7-ben-
zofurano

Número de código: 70 344

Se calientan a reflujo durante 24 horas
0,88 moles de acetamido-5-hidroxi-6-dimetoxi-4,7-ben-
25 furano en suspensión en 1,75 litros de ácido clorhídri-
28.11.73.

419485



co 2N en etanol.

La amida de partida se solubiliza rápidamente y se obtiene una solución de color pardo claro. Al cabo de las 24 horas, se diluye 1 litro con agua, se
5 expulsa el etanol, y se extrae con acetato de etilo para eliminar la amida que no ha reaccionado.

Se neutraliza a pH 4 por medio de sosa 2N, añadida gota a gota, con agitación muy intensa. Se obtiene el amino-5-hidroxi-6-dimetoxi-4,7-benzofurano, el
10 cual se puede recrystalizar en agua, pero que se utiliza como tal para la etapa siguiente.

Punto de fusión: 131°C; rendimiento: 80%;

fórmula empírica: $C_{10}H_{11}N O_4$

15

Análisis elemental:	C	H	N
Calculado %	57,41	5,30	6,70
Encontrado %	57,66	5,33	6,87

Tercera etapa: Dimetoxi-4,8-mercapto-2-furo-(3',2'-f)-
-benzoxazol

20 Número de código: 70 376

Se añaden, con agitación, 0,78 moles de sulfuro de carbono a una solución de 1,44 moles de potasa en una mezcla de 780 ml de metanol y 140 ml de agua. Se adicionan seguidamente 0,7 moles de amino-5-hidroxi-
25 -6-dimetoxi-4,7-benzofurano. Se mantiene la mezcla a re

28.11.73.

419485



flujo durante 15 horas, se enfría en hielo y se filtra una pequeña cantidad de materia insoluble.

5 Se acidifica la solución con 140 ml de ácido acético y se obtiene un precipitado que se recristaliza dos veces en xileno.

Punto de fusión: 220°C; rendimiento: 70%;

fórmula bruta: $C_{11}H_9N O_4S$

10 Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado %	52,58	3,61	5,58
Encontrado %	52,33	3,68	5,78

Cuarta etapa: Dimetoxi-4,8-pirrolidino-2-furo(3',2'-f) benzoxazol

15 Se mantiene 12 horas a 100°C una solución de 0,2 moles de dimetoxi-4,8-mercapto-2-furo (3',2'-f)-benzoxazol y 0,4 moles de pirrolidina en 175 ml de tolueno. Después de enfriar, se diluye con 500 ml de éter, se separa una goma negra y se extrae con 240 ml de HCl

20 2N. La solución clorhídrica, lavada con éter, se alcaliniza con sosa 2N, y se extrae luego con acetato de etilo. Se lava con agua, se seca y se evapora. El producto obtenido se agota con esencia C a reflujo. El residuo de evaporación de la solución obtenida se recristaliza

25 en 40 ml de etanol.

28.11.73.

419485



Rendimiento: 59%; fórmula bruta: $C_{15}H_{16}N_2O_4$; peso molecular: 288,29

Análisis elemental:	C	H	N
Calculado %	62,49	5,59	9,72
Encontrado %	62,62	5,46	9,92

5

EJEMPLO 2

Dimetoxi-4,8-morfolino-2-furo-(3',2'-f)-benzoxazol

Número de código: 71 328

10

Se mantiene durante 4 horas a 100°C la mezcla formada de 0,04 moles de dimetoxi-4,8-mercapto-2-furo (3',2'-f)-benzoxazol, 0,08 moles de morfolina y 35 ml de o-diclorobenceno. Después de enfriar, se añaden 100 ml de éter. Se separa una cantidad poco importante de materia insoluble, y se extrae la solución con HCl 2N. La solución clorhídrica se lava con éter, se alcaliniza, y se extrae luego con éter. Por evaporación, se obtiene el producto buscado.

15

Rendimiento: 59%; fórmula bruta: $C_{15}H_{16}N_2O_5$; peso molecular: 304,29

20

Análisis elemental:	C	H	N
Calculado %	59,20	5,30	9,21
Encontrado %	59,23	5,50	9,41

25

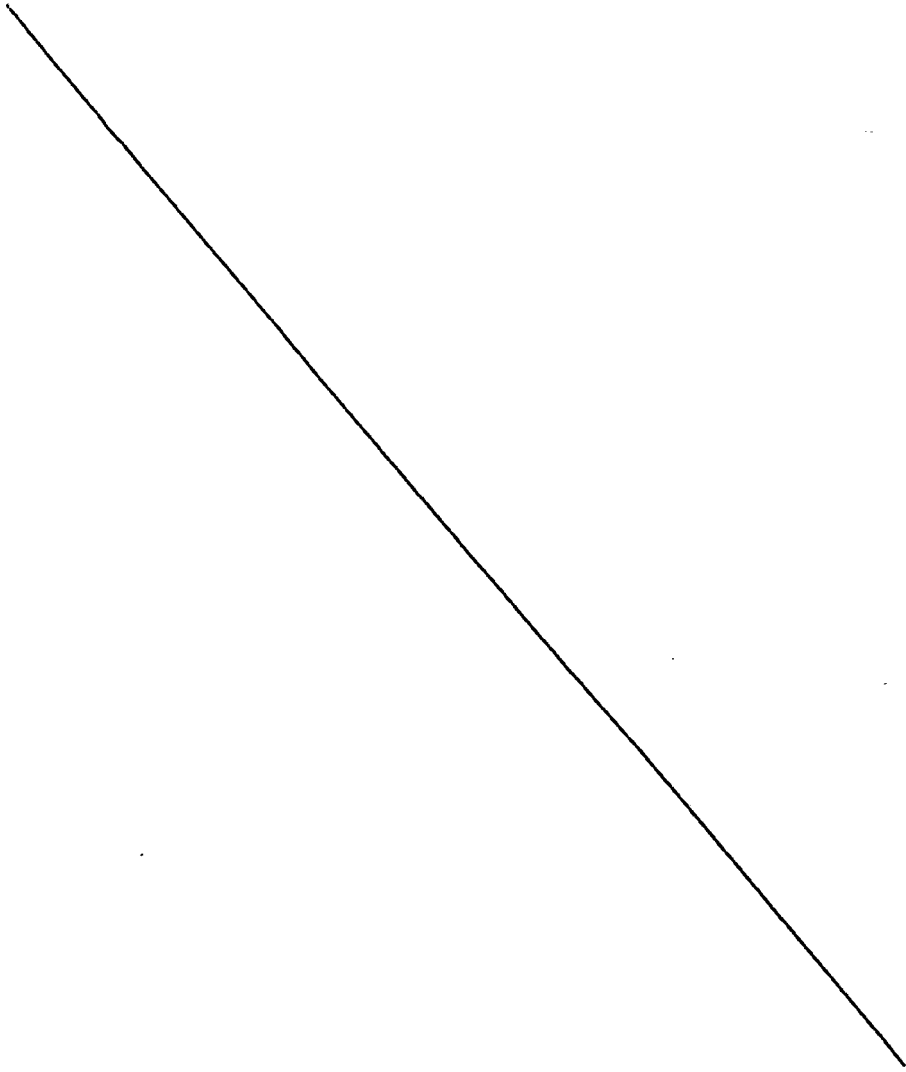
28.11.73.

Los compuestos comprendidos en la lista

419485



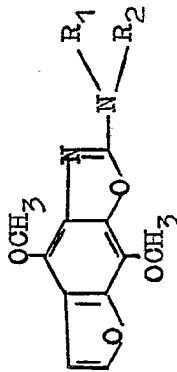
de la Tabla I siguiente, se han preparado de acuerdo con los ejemplos precedentes.



28.11.73.

419485

TABLA I



Núm. de código	R ₁ -N- R ₂	Fórmula bruta	Peso molecular	Punto de fusión, °C	Rendimiento, %	Análisis elemental					
						Calculado			Encontrado		
						C	H	N	C	H	N
7237		C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	262,26	96	57	59,53	5,38	10,68	59,53	5,30	10,74
72120		C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄	302,32	82	31	63,56	6,00	9,27	63,49	6,09	9,48
71321		C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	276,28	82	25	60,86	5,84	10,14	61,05	5,85	10,22
71308		C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	296,29	176	30	65,80	4,55	9,03	66,00	4,75	8,82



28.11.73.

419485



Los compuestos de fórmula I se han estudiado en animales de laboratorio y han exhibido propiedades hipnóticas, sedantes, anticonvulsivas, miorrelajantes, analgésicas, anti-inflamatorias, analépticas cardíacas, vasodilatadoras, diuréticas y anti-ulcerosas.

12) Propiedades hipnóticas

Administrados por vía oral en el ratón, los compuestos de fórmula I son capaces de provocar la pérdida del reflejo de enderezamiento.

A título de ejemplo, la administración de 450 mg/kg por vía oral del compuesto núm. 7237 provoca la pérdida del reflejo de enderezamiento en el 50% de los animales.

22) Propiedades sedantes

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral en el ratón, reducen el número de exploraciones en actímetro de haces luminosos y de células fotoeléctricas.

Así, el número de exploraciones se reduce en un 50% como consecuencia de la administración de 55 mg/kg por vía oral del compuesto número 7237.

32) Propiedades anticonvulsivas y miorrelajantes

Los compuestos de fórmula I, administrados preventivamente por vía oral a ratones, reducen la

28.11.73.

419485



mortalidad provocada por la inyección subcutánea de cardiazol y de estri^ucnina.

5 Cuando se trata por ejemplo del compuesto núm. 7237, una dosis de 65 mg/kg por vía oral asegura una protección del 50% frente al efecto letal debido a la estri^ucnina y una dosis de 225 mg/kg por vía oral asegura una protección igualmente del 50% frente al efecto letal debido al cardiazol.

10 4a) 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.

15 Los resultados obtenidos con varios de entre dichos compuestos se presentan en la tabla II a continuación:

TABLA II

20

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Porcentaje de reducción del número de estiramientos dolorosos
71328	100 mg/kg P.O.*	45%
7237	85 mg/kg P.O.	50%
72120	100 mg/kg P.O.	50%

25
28.11.73.

* Por vía oral.

419485



50) Propiedades anti-inflamatorias

Estas propiedades se traducen por una disminución del edema local provocado por la inyección sub-plantar de un agente flogógeno, tal como la carra-
5 genina, en la rata a consecuencia de la administración oral de los compuestos de fórmula I.

A título de ejemplo, la administración de 100 mg/kg por vía oral del compuesto nº. 7237 reduce el edema en un 55%.

10 60) Propiedades analépticas cardíacas

Estas propiedades se traducen en un aumen-
to de la amplitud de los latidos (acción inótropa posi-
tiva) en el corazón aislado de cobaya mantenido en su-
pervivencia por un medio y condiciones experimentales
15 apropiadas.

Así, se obtiene una acción inótropa del 100% para una concentración de 0,25 µg/ml cuando se trata del compuesto nº. 7237, y de 0,5 µg/ml cuando se trata del compuesto nº. 7238.

20 70) Propiedades vasodilatadoras

Los compuestos de fórmula I son capaces de aumentar el riego de los vasos coronarios del cora-
zón aislado de cobaya cuando se añaden al líquido de perfusión de este órgano.

25 A título de ejemplo, para la concentra-
28.11.73.

419485



ción de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ en el líquido de perfusión, el compuesto n.º. 7238 hace aumentar en un 45% el riego del corazón aislado de cobaya.

8a) Propiedades diuréticas

5 Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral en el ratón simultáneamente con un volumen de 1 ml de solución isotónica de cloruro de sodio por cada 25 g de peso corporal, son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitido con relación a animales testigo, midiéndose este volumen durante las 4 horas que siguen a la administración.

10 Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos, para una dosis de administración de 50 mg/kg por vía oral, se expresan en la tabla III a continuación:

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Porcentaje de aumento de la diuresis
71328	45 %
7237	50 %
7238	60 %
72120	60 %

20 28.11.73.



9a) Propiedades anti-ulcerosas

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía intraduodenal, reducen la magnitud de las úlceras gástricas provocadas en la rata por ligadura del píloro (úlceras de Shay).

Así, para la dosis de 50 mg/kg por vía intraduodenal, los compuestos nº 71328 y nº 72120 reducen la úlcera de Shay respectivamente en 50% y 55%.

Como se deduce de los resultados expresados arriba y de los que aparecen en la tabla IV a continuación, la separación entre las dosis farmacológicamente activas y las dosis letales es suficientemente grande para permitir la utilización de los compuestos de fórmula I en terapéutica.

TABLA IV

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada mg/kg, por vía oral	Porcentaje de mortalidad
71328	2 000	50 %
7237	3 400	50 %
7238	2 400	50 %
72120	2 000	0 %

25
28.11.73.

Los compuestos de fórmula I están indica

419485



5 dos en el tratamiento de los insomnios, de la ansiedad, de las contracciones musculares, de los dolores de origen diverso, de los dolores inflamatorios, de las hipotensiones, de las insuficiencias circulatorias, del edema y de las úlceras gastro-duodenales.

10 Se administrarán por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatinas que contienen de 50 a 500 mg de principio activo (1 a 5 por día) y por vía rectal en forma de supositorios que contienen de 25 a 300 mg de principio activo (1 a 2 por día).

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 10 de Octubre de 1972, bajo el Nº 72 35 861, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

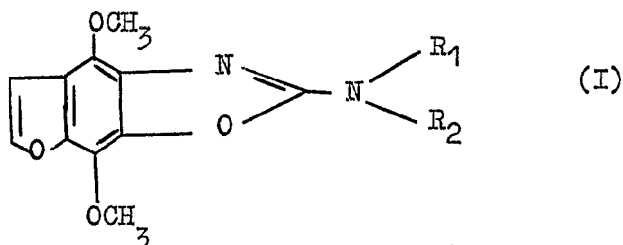
REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
18 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:
28.11.73.

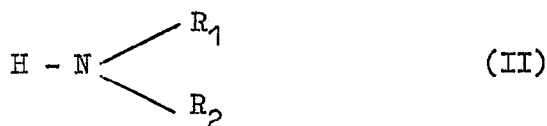
419485



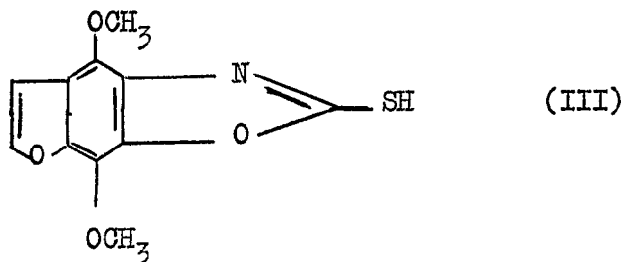
1a.- Procedimiento de preparación de derivados aminados del dimetoxi-4,8-furo(3',2'-f)-benzoxazol de fórmula:



5 en la cual el grupo $-N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$ representa: sea un grupo propilamino, fenilamino o dimetilamino, sea un núcleo piperolidino, piperidino o morfolino, caracterizado porque consiste en condensar una amina de fórmula:



10 en la cual el grupo $-N(R_1, R_2)$ tiene el mismo significado que en la fórmula I, con el dimetoxi-4,8-mercapto-2-furo-(3',2'-f)-benzoxazol de fórmula:



28.11.73.

419485



2a.- Procedimiento de preparación de deri
vados aminados del dimetoxi-4,8-furo(3',2'-f)benzoxazol.

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

5

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

Madrid,

-3 DIC. 1973

P. A. Alberto *[Signature]*
Por Poderes

G.D.S.
28.11.73.