

423368

23



423368

F.C. 24-11-75

P.- 56.600

E 3944-MS/JPK/JR

Int. Cl.²: C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, 92402

Courbevoie, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO 4,8-DIMETOXI-FURO(3',2'-f)-BENZOXAZOL-2-IL-ACETOHIDROXAMICO" (Clase Internacional C07d)

20.2.74
H.M.C.

- 1 -

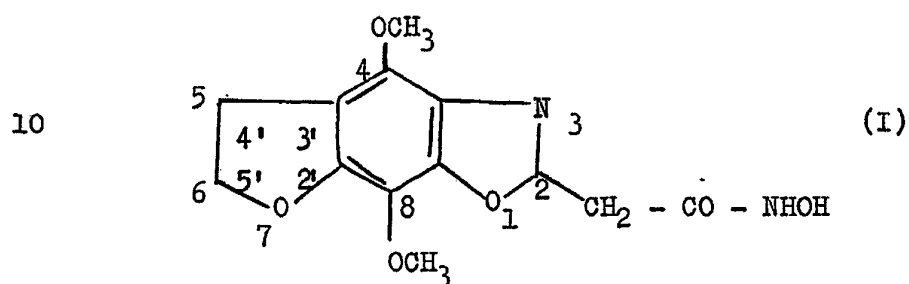
423368

23 FEB.

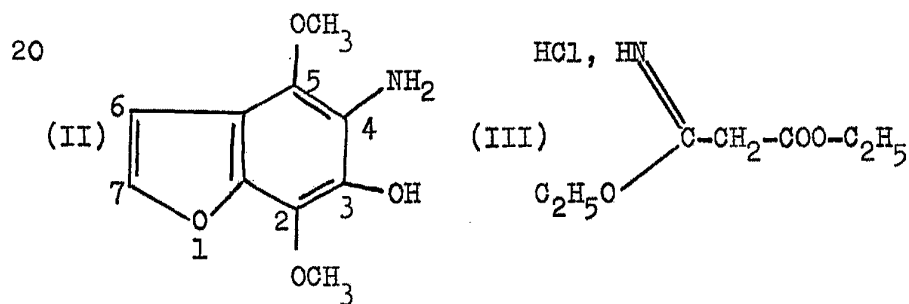


La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación del ácido 4,8-dimetoxi-furo(3',2'-f)-benzoxazol-2-il-acetohidroxámico.

5 El nuevo ácido según la invención responde a la fórmula siguiente:



15 El procedimiento según la invención consiste en: condensar en una primera etapa el 4-amino-3-hidroxi-2,5-dimetoxi-benzofurano, de fórmula II, con el clorhidrato de iminomalonato de etilo de fórmula III:

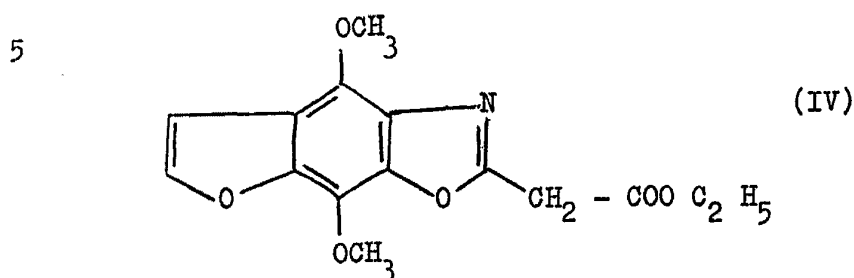


423368

22 FEB 1953



para formar el 2-etoxicarbonilmetil-4,8-dimetoxi-furo(3',2'-f)-benzoxazol de fórmula IV:



10

y en hacer reaccionar, en una segunda etapa, en metanolato de sodio, clorhidrato de hidroxilamina de fórmula V: NH_2OH , HCl , con el derivado de fórmula IV.

15

El compuesto de fórmula II se obtiene por calentamiento a reflujo durante 24 horas en solución etanólica de ácido clorhídrico 2N, del 5-acetamido-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-benzofurano, que resulta de la hidroxilación del 4,8-dimetoxi-2-metil-furo(3',2'-f)benzoxazol, preparado el mismo haciendo sufrir una transposición de Beckmann a la oxima de la khellinona.

20

La preparación siguiente se proporciona a modo de ejemplo, para ilustrar la invención.

25



423368

Ejemplo: Acido 4,8-dimetoxi-furo-(3',2'-f)-benzoxazol-2-il-acetohidroxámico

a) Preparación del 5-amino-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-benzofurano

5 1ª etapa: 5-acetamido-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-benzofurano

número de código: 70 244

Se ponen en suspensión en 250 ml de ácido acético saturado de ácido clorhídrico gaseoso, 0,2
10 moles de la oxima de la khellinona. Esta suspensión se calienta a 90-95°C durante un cuarto de hora después se diluye con 800 ml de agua y se mantiene a 50°C la temperatura de la mezcla reaccionante durante 1 hora. Se enfría la solución obtenida a 0-5°C,
15 se filtra y el compuesto se recristaliza en metanol
Punto de fusión: 160°C

Rendimiento : 75%

Fórmula empírica: $C_{12}H_{13}NO_5$

Análisis elemental:

20

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

25

423368



2ª etapa: 5-amino-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-benzofurano
número de código: 70 344

Se calienta a reflujo durante 24 horas
0,88 moles de 5-acetamido-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-
5 benzofurano en suspensión en 1,75 litros de solución
etanólica de ácido clorhídrico 2N.

La amida de partida se solubiliza rápida-
mente y se obtiene una solución de color pardo cla-
ro. Al cabo de 24 horas se diluye con 1 litro de
10 agua, se expulsa el etanol, y se extrae con acetato
de etilo para eliminar la amida que no haya reaccio-
nado.

Se neutraliza hasta pH 4 con sosa 2N, aña-
dida gota a gota con agitación intensa. Se obtiene
15 el 5-amino-6-hidroxi-4,7-dimetoxi-benzofurano que
se puede recrystalizar en agua, pero que se utili-
za tal cual para las fases siguientes.

Punto de fusión: 131°C

Rendimiento : 80%

20 Fórmula empírica: $C_{10}H_{11}NO_4$

Análisis elemental:

	C	H	N
25 Calculado (%)	57,41	5,30	6,70
Encontrado (%)	57,66	5,33	6,87

423368



b) Preparación del ácido 4,8-dimetoxi-furo-(3',2'-f)-benzoxazol-2-il-acetohidroxámico

número de código: 71 315

1ª etapa: 2-etoxicarbonilmetil-4,8-dimetoxi-furo

5 (3',2'-f)-benzoxazol

número de código: 70 417

Se mantiene durante dos horas a reflujo una mezcla de 0,025 moles de 4-amino-3-hidroxi-2,5-dimetoxi-benzofurano, 0,025 moles de clorhidrato de iminomalonato de etilo y 12 ml de etanol anhidro. El precipitado formado de NH_4Cl se separa y se evapora a sequedad el filtrado. El residuo se recoge en cloroformo y se lava con agua. El producto de evaporación se recristaliza en etanol en presencia de carbón animal.

Punto de fusión: 58°C

Rendimiento : 58%

Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_6$

Análisis elemental:

20

	C	H	N
Calculado (%)	59,01	4,95	4,59
Encontrado (%)	59,11	4,85	4,70

25



423368

2ª etapa: Acido 4,8-dimetoxi-furo(3',2'-f)benzoxazol-2-il-acetohidroxámico

Se añaden 0,23 moles de clorhidrato de hidroxilamina en solución en 220 ml de metanol anhidro, a una solución de metanolato preparada a partir de 0,49 átomos-gramos de sodio y 100 ml de metanol anhidro. Se filtra el precipitado de NaCl formado, se introducen 0,23 moles de 2-etoxicarbonilmetil-4,8-dimetoxi-furo(3',2'-f)-benzoxazol, y se mantiene la mezcla a reflujo durante 1 hora 30 minutos.

El producto de evaporación se solubiliza en 300 ml de agua. Se acidifica con HCl concentrado y se filtra el precipitado formado. Se recristaliza este último en presencia de carbón animal en una mezcla de etanol-dimetilformamida, a razón de 9/1 en volumen.

Punto de fusión: 213°C

Rendimiento: 51%

Fórmula empírica: $C_{13}H_{12}N_2O_6$

Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	53,42	4,14	9,59
Encontrado (%)	53,62	4,12	9,66



El compuesto de fórmula I ha sido ensaya-
do en animales de laboratorio y ha mostrado propie-
dades vasodilatadoras, antibroncoconstrictoras y an-
ticolinérgicas, antihistamínicas, antiserotonínicas,
5 antibradikinínicas, hipotensoras, vasodilatadoras
periféricas y analépticas cardíacas.

12) Propiedades vasodilatadoras

El compuesto de fórmula I es capaz de au-
mentar el riego de los vasos coronarios del cora-
zón aislado de cobaya cuando se añade al líquido
10 de perfusión de este órgano.

Así, a la dosis de 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en el líqui-
do de perfusión, aumenta 60% el riego del corazón
aislado.

15 22) Propiedades antibroncoconstrictoras, anticoli-
nérgicas, antibradikinínicas, antihistamínicas y an-
tiserotonínicas.

Inyectado por vía intravenosa, el compues-
to de fórmula I es capaz de oponerse a la broncocons-
tricción provocada en el cobaya por la inyección in-
travenosa de acetilcolina, de bradikinina, de hista-
mina o de serotonina, y valorada según el método de
Konzett.
20

En la tabla que figura seguidamente se ex-
presan los resultados obtenidos por administración
25

423368



del compuesto de fórmula I.

TABLA

5	Agente broncoconstrictor	Dosis administrada del compuesto de fórmula I (mg/kg/i.v.)	Tanto por ciento de reducción de la broncoconstricción (%)
	Histamina	0,9	50
10	Serotonina	1	50
	Acetilcolina	2,5	50
	Bradikinina	0,5	50

15 Además, el compuesto de fórmula I, a la dosis de 50 μ g/ml permite relajar 100% la cadena traqueal aislada, contraída por la histamina.

3^a) Propiedades hipotensoras

20 Administrado por vía intravenosa al gato anestesiado, el compuesto de fórmula I provoca un descenso de la presión arterial.

25 Así, administrado a la dosis de 8 mg/kg/i.v., el compuesto de fórmula I permite reducir el 50% la presión arterial del gato anestesiado, y esto ocurre durante un periodo de 20 minutos.

423368



4^a) Propiedades vasodilatadoras periféricas

El compuesto de fórmula I, administrado por vía intra-arterial a dosis que no modifican la presión arterial, provoca un aumento del riego de la arteria femoral al nivel de la cual se efectúa la inyección, en el perro anestesiado con anastomosis carótido-femoral, siendo efectuada la medida por medio de un rotámetro colocado al nivel de la derivación.

10 A título indicativo, la administración de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{i.a.}$ del compuesto de fórmula I, ocasiona, durante dos minutos, un aumento de 100% del riego femoral.

5^a) Propiedades analépticas cardíacas

15 El compuesto de fórmula I es capaz de aumentar la fuerza de las contracciones de la aurícula izquierda aislada del cobaya estimulada eléctricamente.

20 Así, a la concentración de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en el líquido de supervivencia, permite aumentar 160% la fuerza de contracción de la aurícula izquierda del cobaya estimulada eléctricamente.

Además, administrado al perro por vía intravenosa, el compuesto de fórmula I aumenta la amplitud y la frecuencia de las contracciones cardíacas.

423368



Así, la administración de 20 mg/kg/i.v. del compuesto de fórmula I, ocasiona, durante 35 minutos, un aumento de 55% de la frecuencia cardíaca y, durante 15 minutos, un aumento de 55% de la amplitud cardíaca.

Finalmente, como no se ha observado ningún caso de mortalidad después de la administración de 2 g/kg/p.o. del compuesto de fórmula I, la separación entre la dosis letal y las dosis farmacológicamente activas es suficiente para permitir la utilización en terapéutica del compuesto de fórmula I.

El compuesto de fórmula I está indicado en el tratamiento de las insuficiencias circulatorias, del asma, de la hipertensión, de los espasmos viscerales, de las úlceras gastroduodenales, de las alergias y de la jaquecas.

Se administra por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas de gelatina, o grageas que contienen de 25 a 400 mg de principio activo (1 a 6 por día), en forma de gotas bebibles dosificadas con 0,05 a 2% (-10 a 100 gotas- una a tres veces por día), por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen de 0,25 a 20 mg de principio activo (1 a 4 por día) y por vía rectal en forma



423368

de supositorios que contienen de 25 a 200 mg de principio activo (1 a 2 por día).

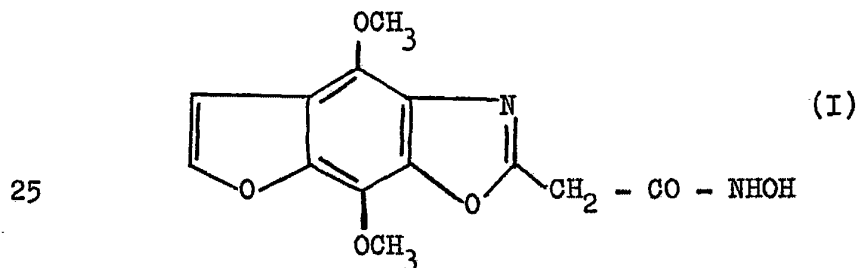
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 19 de Febrero de 1973, bajo el Nº 73 05816, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

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 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



pey

20.2.74
H.M.C.

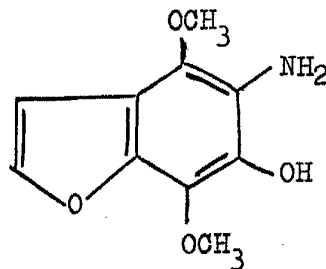
23 FEB. 1974

423368



caracterizado porque consiste en: condensar, en una primera etapa, el 4-amino-3-hidroxi-2,5-dimetoxi-benzofurano, de fórmula II:

5

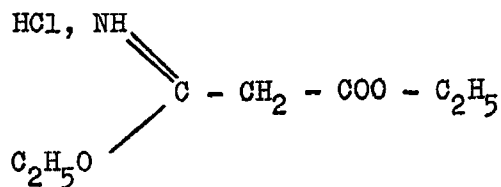


(II)

10

con el clorhidrato de iminomalonato de etilo de fórmula III:

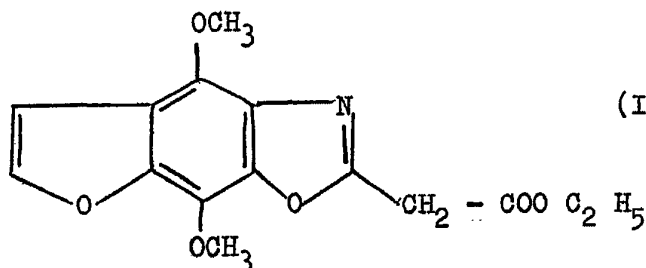
15



(III)

para formar el 2-etoxicarbonilmetil-4,8-dimetoxi-furo(3',2'-f)-benzoxazol de fórmula IV:

20



(IV)

25 y hacer reaccionar, en una segunda etapa, en meta-

Handwritten signature or initials.



423368

nolato de sodio, el clorhidrato de hidroxilamina de fórmula V: $\text{NH}_2\text{OH}, \text{HCl}$, con el derivado de fórmula IV.

2^a.- Procedimiento de preparación del ácido 4,8-dimetoxi-furo(3',2'-f)-benzoxazol-2-il-acetohidroxámico.

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

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

Madrid, 22 FEB 1974
P.A.

[Handwritten signature]
Director de Investigación

[Handwritten initials]

20.2.74
H.M.C.