

431414

CONCEDIDA
21 SET. 1976

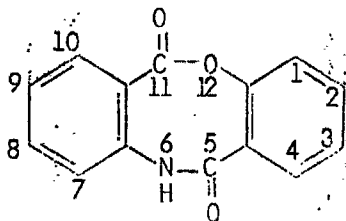
Ins. 414 0078//A614

PATENTE DE INVENCION

por veinte años,
para todo el territorio español por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION
DE 5,11-DIOXO-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[b, f] [1,5] OXAZOCINA",
cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABO
RATORIOS FERRER, S.L., domiciliada en Barcelona, Avda. Capitán -
López Varela nº 106.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto, el 5,11-dioxo-5,6,11,12-tetra-
5 hidro-dibenzo [b, f] [1,5] oxazocina:



10

El compuesto de la presente invención se obtiene mediante la reacción de 2-acetoxi-N-(2'-carboxifenil)-benzamida con reactivos activadores del grupo carboxilo, tales como, N,N'-carbonyldiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, imidazol-dicitclohexilcarbodiimida, etc., y empleando disolventes apropiados.

15

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención, se describen algunos ejemplos referidos a los posibles caminos para su obtención según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, naturalmente, empleando cantidades mayores a las expuestas.

20

EJEMPLO 1

Se disuelven 14,90 g de 2-acetoxi-N-(2'-carboxifenil)-benzamida seca (0,05 moles) en 300 ml de dimetilformamida anhidra. En pequeñas porciones se adicionan 8,90 g de N,N'-carbonyldiimidazol (0,055 moles), observándose desprendimiento de CO₂.

25

Se calienta la mezcla obtenida en baño de aceite a 90-100°C durante 4 horas y se deja una noche en agitación a temperatura ambiente. Se destila la dimetilformamida; el residuo amarillento obtenido se disuelve en cloroformo y se lava con solución de

30

carbonato sódico (1:1), agua y se seca. Evaporando el cloroformo queda un residuo de 11,89 g que se recristaliza de 750 ml de etanol, obteniéndose 10,5 g de cristales débilmente amarillentos que corresponden al producto I. Rendimiento 73%.

5 EJEMPLO 2

Empleando la misma reacción que la descrita en el Ejemplo I, el producto puede aislarse por precipitación de la solución de dimetilformamida en ácido clorhídrico 1N, filtración del sólido amarillento insolubilizado, disolución de éste en cloroformo y posterior tratamiento similar al anteriormente descrito.

10 EJEMPLO 3

Se disuelven 2,99 g de 2-acetoxi-N-(2'-carboxifenil)benzamida (0,01 moles) en 25 ml de cloruro de metileno seco y se enfrían a 0°C. Se añade la cantidad equivalente de dicitclohexilcarbodiimida (2,06 g), se mantiene durante 30 minutos a 0°C y finalmente se deja a temperatura ambiente durante 4 horas. Se remueve la dicitclohexilurea por filtración y se lava con un poco de cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con solución de carbonato de sodio y agua, y a continuación se seca y evapora. El residuo se recristaliza de benceno obteniéndose 1,55 g del producto I. Rendimiento 65%.

20 EJEMPLO 4

A una disolución de 2,99 g de 2-acetoxi-N-(2'-carboxifenil)benzamida seco (0,01 moles) en 20 ml de acetato de etilo anhidro se añaden cantidades equivalentes de imidazol anhidro (0,68 g) y dicitclohexilcarbodiimida (2,06 g). Después de 12 horas se filtra la dicitclohexilurea insolubilizada, tratándose el filtrado adecuadamente. El sólido resultante se recristaliza de benceno, obteniéndose 1,48 g del producto I. Rendimiento 62%.

30 El producto obtenido, 5,11-dioxo-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo

[b, f] [1,5] oxazocina de peso molecular 239,23 y fórmula empírica $C_{14}H_9NO_3$ se presenta en forma de cristales amarillos y tiene carácter liposoluble.

Cromatografía en capa fina:

5 Soporte: Silicagel F₂₅₄ Revelador: Luz U.V. a 254 m μ
 Eluyente: Benceno, metanol, acetato de etilo (50:20:40)
 Concentración: 24 mg/10 ml Disolvente: Cl_3CH
 Aplicación: 5 μ l Rf \approx 0,7 t.s.: 3 h.

Análisis elemental:

	(%) Calculado	(%) Hallado
10 C =	70,29	\pm 0,3
H =	3,79	\pm 0,2
N =	5,86	\pm 0,3

Espectro de I.R.:

15 En pastilla de BrK presenta bandas características a
 1.762, 1.600, 1.245, 1.220 y 760 cm^{-1}

Espectro de R.M.N. (protón):

20 Disolvente Cl_3CD + 1% de T.M.S. Zona alifática limpia, zona
 aromática muy compleja, presenta un protón amídico muy
 desapantallado a $\delta = 12,4$ ppm. Se comprueba su naturaleza
 por intercambio con unas gotas de D_2O y $N(CH_2-CH_3)_3$ que
 hace desaparecer la banda de R-NH-CO-R.

El compuesto de la presente invención posee propiedades anti
inflamatorias y analgésicas.

25 La actividad analgésica de este producto se ha estudiado en
 ratas empleando en la valoración un método mecánico y uno químico.

En el método mecánico los resultados obtenidos se expresan
en unidades de presión y son los siguientes:

30

Pata normal	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Control	3,0000 ± 0,6952	3,9000 ± 0,9508	3,6500± 1,4312	2,6500 ± 1,2957	2,2800 ± 1,0829
Producto I (100 mg/kg)	5,8000 ± 1,5926	4,6000 ± 1,2595	5,1000± 1,4968	4,7500 ± 1,6967	4,6000 ± 1,6589

Pata inflamada	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
Control	2,6000 ± 0,8560	3,0000 ± 1,0256	2,7000± 1,0004	2,0500 ± 0,7809	1,6500 ± 0,8269
Producto I (100 mg/kg)	9,3500 ± 1,5912	4,0000 ± 1,5081	4,0000± 1,4307	3,4000 ± 1,5527	3,3000 ± 1,5925

En el método químico los resultados obtenidos son los siguientes:

Contracciones totales: Control 310
Producto I 169
(100 mg/kg)

Este producto ha demostrado poseer una actividad ulcerogénica claramente inferior a la fenilbutazona.

Toxicidad aguda en rata por vía oral: DL₅₀ = 2.427 ± 87 mg/kg.

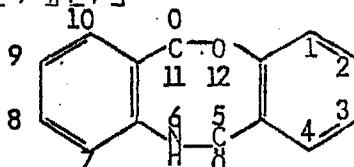
El compuesto obtenido según la presente invención puede administrarse mezclándolo con excipientes adecuados en la formas farmacéuticas correspondientes.

Descritas suficientemente las características fundamentales del procedimiento a que se contrae esta patente de invención, se hace constar que en el mismo se podrán introducir todas aquellas

modificaciones que la experiencia, la práctica y la técnica pudiesen aconsejar, siempre que con ellas no se altere la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria, que extracta, resume y complementa a la memoria que antecede.

NOTA REIVINDICATORIA

1ª) - Procedimiento de obtención de 5,11-dioxo-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[b,f][1,5]oxazocina de fórmula:



caracterizado por la reacción de la 2-acetoxi-N-(2'-carboxifenil) benzamida disuelto en un disolvente adecuado, con reactivos activadores del grupo carboxilo.

2ª) - Procedimiento de obtención de 5,11-dioxo-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[b,f][1,5]oxazocina según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente empleado puede ser dimetilformamida, cloruro de metileno, acetato de etilo, etc.

3ª) - Procedimiento de obtención de 5,11-dioxo-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[b,f][1,5]oxazocina según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el reactivo activador del grupo carboxilo puede ser N,N'-carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, imidazol-dicitclohexilcarbodiimida, etc.

4ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 5,11-DIOXO-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[b,f][1,5]OXAZOCINA.

Todo ello tal y conforme queda descrito en la memoria y nota que antecede, que consta de seis hojas mecanografiadas y foliadas por una sola cara.

Barcelona para Madrid, 22 OCT. 1974

PASCUAL CIVANTO

P. R.

Firmado: Miguel A. Santos Gironés