



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 451.329	(16) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 8-9-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.852
BB: 26264

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 37132/75	(32) FECHA 9-9-75	(33) PAIS Gran Bretaña
--	----------------------	---------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D;AG1K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1,2-BENZISOXAZOL"

(71) SOLICITANTE (S) SHIONOGI & CO., LTD.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japon

(72) INVENTOR (ES) Ikuo Adachi, Motohiko Ueda y Sadatoshi Kimoto

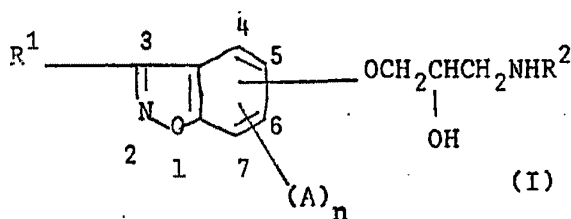
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.- 63.852

1 Esta invención proporciona nuevos derivados de 1,2-benzisoxazol y las sales farmacéuticamente aceptables que tienen actividad β -bloqueante. Además, se refiere a un procedimiento para su producción.

5 Los nuevos compuestos de esta invención son 4(5, 6 ó 7)-(2-hidroxi-amino-propoxi-3-sustituído)-1,2-benzisoxazoles sustituidos en posición 3, de fórmula general



15 en la que R^1 es alcoholo de C_{1-4} o fenilo,

R^2 es isopropilo, terc-butilo, 3,4-dimetoxifenetilo o fenoxietilo,

A es hidrógeno, metilo, alilo, acetilo, acetilamino, ciclohexilureido o fenilureido, y

n es 1 ó 2,

20 con la condición de que, cuando A no es hidrógeno, el grupo A está situado en posición 5 ó 7,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 La expresión alcoholo de C_{1-4} , tal como se usa aquí, se refiere tanto a radicales alifáticos lineales como ramificados, de uno a cuatro átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y similares. El grupo R^1 preferido es alcoholo de C_{1-3} , y el más preferible es metilo.

30 Entre los grupos que puede representar R^2 , se prefieren el isopropilo y el terc-butilo. El más preferido es terc-butilo.

1 El grupo $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHR}^2$ puede estar situado en posición 4, 5, 6 ó 7 del anillo de 1,2-benzisoxazol, siendo las posiciones preferidas la 4 y la 7 y la más preferida la 4.

5 El anillo de 1,2-benzisoxazol puede estar sustituido en posición 5 ó 7. Los sustituyentes son metilo, alilo, acetilo, acetilamino, ciclohexilureido y fenilureido. Además, el anillo puede estar sustituido por dos sustituyentes iguales en las posiciones 5 y 7. Los sustituyentes son
10 los indicados antes.

Son ejemplos ilustrativos de los compuestos objeto de la invención de fórmula (I):

3-metil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,

15 3-metil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-7-acetilamino-1,2-benzisoxazol,

3,5-dimetil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,

20 3-metil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-5-alil-1,2-benzisoxazol,

3,7-dimetil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,

3-metil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-5,7-diacetil-1,2-benzisoxazol,

25 3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,

3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-7-acetilamino-1,2-benzisoxazol,

3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-7-ciclohexilureido-1,2-benzisoxazol,

30 3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-7-fenilureido-

1 -1,2-benzisoxazol,

3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-5-acetil-1,2-
-benzisoxazol,

3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-7-acetil-1,2-
-benzisoxazol,

5 3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-5-alil-1,2-
-benzisoxazol,

3,5-dimetil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-ben
zisoxazol,

10 3,5,7-trimetil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-
-benzisoxazol,

3-metil-4- [2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-
-1,2-benzisoxazol,

15 3,7-dimetil-4- [2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)-pro
poxi]-1,2-benzisoxazol,

3-metil-4-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-1,2-benziso-
xazol,

3-etil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-5-metil-1,2-
-benzisoxazol,

20 3-etil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-7-ciclohexilurei
do-1,2-benzisoxazol,

3-etil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,

3-etil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-7-acetil-1,2-
-benzisoxazol,

25 3-etil-4- [2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-1,2-
-benzisoxazol,

3-propil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,

30 3-propil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-7-alil-1,2-
-benzisoxazol,

- 1 3-propil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-propil-4-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-5,7-dimetil-1,2-benzisoxazol,
- 5 3-propil-4-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-isopropil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-isopropil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-5-acetil-1,2-benzisoxazol,
- 10 3-butil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-butil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-7-ciclohexilureido-1,2-benzisoxazol,
- 15 3-butil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-5-metil-1,2-benzisoxazol,
3-butil-4-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-1,2-benzisoxazol,
3-butil-4-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 20 3-isobutil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-isobutil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 25 3-isobutil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-7-acetilamino-1,2-benzisoxazol,
3-isobutil-4-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-1,2-benzisoxazol,
- 30 3-isobutil-4-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-7-alil-1,2-benzisoxazol,

- 1 3-fenil-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,
- 3-fenil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,
- 5 3-fenil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-5,7-diacetil-
-1,2-benzisoxazol,
- 3-fenil-4-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,
- 3-metil-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
10 zol,
- 3-metil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,
- 3,7-dimetil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-ben
zisoxazol,
- 15 3-metil-5-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-
-1,2-benzisoxazol,
- 3-metil-5-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,
- 3-etil-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 20 3-etil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,
- 3-propil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzi-
soxazol,
- 3-isopropil-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-ben
25 zisoxazol,
- 3-butil-5-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-
-1,2-benzisoxazol,
- 3-fenil-5-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxa
zol,
- 30 3-fenil-5-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,

- 1 3-metil-6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3,5-dimetil-6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 5 3-metil-5-alil-6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-metil-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-metil-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-7-alil-1,2-benzisoxazol,
- 10 3-metil-5-acetil-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-metil-6-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-1,2-benzisoxazol,
- 15 3-etil-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-propil-5-acetilamino-6-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-propil-5-fenilureido-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 20 3-isopropil-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-butil-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 25 3-fenil-6-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3-metil-7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
3,5-dimetil-7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 30

- 1 3-metil-7-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
 3-metil-7-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-
 -1,2-benzisoxazol,
- 5 3-metil-7-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
 3-etil-7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
 3-etil-7-[2-hidroxi-3-(3,4-dimetoxifenetilamino)propoxi]-
 -1,2-benzisoxazol,
- 10 3-propil-7-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
 3-propil-7-(2-hidroxi-3-fenoxietilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
 3-isopropil-7-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 15 3-butil-7-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
 3-isobutil-7-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol,
- 20 3-fenil-7-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol.

Entre los compuestos de fórmula I preferidos están los 3-alcoholo de C_{1-4} -4(5, 6 ó 7)-(2-hidroxi-aminopropoxi-3-sustituído)-1,2-benzisoxazoles, especialmente los

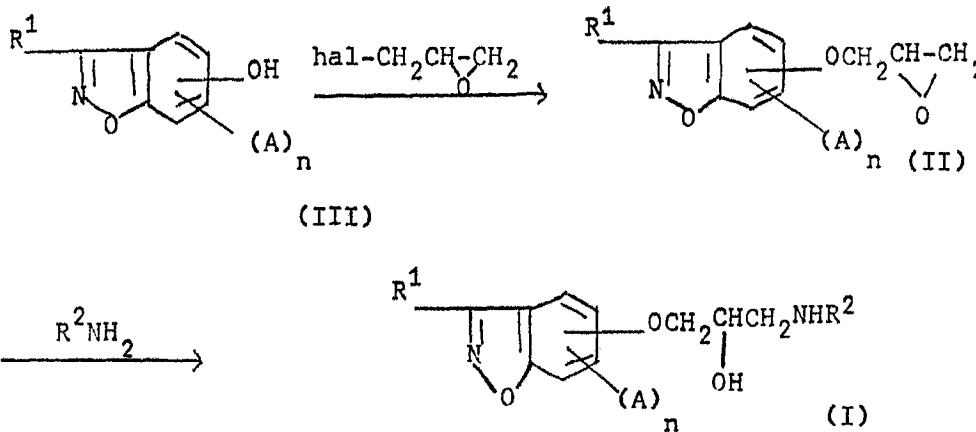
25 3-alcoholo de C_{1-4} -4(ó 7)-(2-hidroxi-aminopropoxi 3-sustituído)-1,2-benzisoxazoles. Son más preferidos los 3-metil-4(ó 7)-(2-hidroxi-aminopropoxi-3-sustituído)-1,2-benzisoxasoles. Los más preferidos son los 3-metil-4-(2-hidroxi-aminopropoxi-3-sustituído)-1,2-benzisoxazoles, particularmente el 3-metil-

30 -4-(2-hidroxi-3-isopropil(ó terc-butil-aminopropoxi)-1,2-

1 -benzísoxazol.

Se ha dicho que algunos éteres de 1,2-benzísoxazol actúan sobre el sistema cardiocirculatorio y el aparato respiratorio, en la Solicitud de patente alemana nº 1.915.644, abierta a la inspección pública, publicada el 9 de octubre de 1969. Los compuestos son derivados de 1,2-benzísoxazol sustituidos por un grupo aminoetoxi (o propoxi) primario o secundario en posición 3. Los compuestos son, evidentemente, diferentes de los compuestos de la presente invención en el sustituyente.

Los compuestos de fórmula I pueden producirse por algunos métodos diferentes, uno de los cuales se efectúa a partir de 4(5,6 ó 7)-hidroxi-1,2-benzísoxazoles sustituidos en posición 3. El procedimiento puede representarse por medio de la siguiente ecuación de reacción:



25 donde Hal es halógeno y R^1 , R^2 , A y n son, individualmente, como se han definido antes.

En el procedimiento de la presente invención, un compuesto de fórmula (III), 4(5, 6 ó 7)-hidroxi-1,2-benzísoxazol sustituido en posición 3, se condensa con una epihalohidrina (por ej. epibromhidrina o epiclorhidrina),

30

1 preferiblemente en presencia de una base tal como hidruro de
sodio, un hidróxido de metal alcalino (por ej. hidróxido de
sodio o hidróxido de potasio), un alcóxido de metal alcali-
no (por ej. metóxido de potasio, etóxido de sodio), un car-
5 bonato de metal alcalino (por ej. carbonato de sodio), y si-
milares. La reacción puede efectuarse en un disolvente ade-
cuado (por ej. agua, metanol, etanol, benceno, tolueno o di-
metilformamida, o una mezcla de ellos), a una temperatura
de desde la temperatura ambiente hasta unos 80°C.

10 El epóxido resultante (II) se condensa después
con una amina primaria, es decir isopropilamina, terc-butil-
amina, 3,4-dimetoxietilamina, o fenoxietilamina. La reac-
ción puede efectuarse a una temperatura de desde la tempe-
ratura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mez-
15 cla de reacción, unos 30-110°C. Si se desea, se usa disol-
vente. Los disolventes adecuados son alcoholes (por ej.
metanol o etanol), éteres (por ej. éter o tetrahidrofurano),
hidrocarburos (por ej. benceno, tolueno o xileno), dimetil-
formamida y similares. Se usan aislados o en mezcla.

20 Algunos de los compuestos (III) de partida usa-
dos en el procedimiento de la presente invención son cono-
cidos. El 3-metil-4-hidroxi-1,2-benzisoxazol ha sido descri-
to por P. Crabbé y otros (J. Chem. Soc., 2220 (1973)), y el
3-metil-5-hidroxi-1,2-benzisoxazol por H. Lindemann y otros
25 (Ann. Chem, 456, 284 (1927)). Además, puede obtenerse
3-metil-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol por hidrólisis del corres-
pondiente derivado de acetoilo con una base, como muestran
S.S. Kumari y otros (Ind. J. Chem., 11, 541 (1973)). El de-
rivado 7-hidroxilado puede prepararse por el método de Lin-
demann mostrado en la referencia citada antes, a partir de
30

1 2,3-dihidroxiacetofenona acetoxima. El otro compuesto de
partida (III) puede producirse de modo similar por el méto-
do mostrado en las referencias antedichas.

5 Los compuestos de fórmula (I) forman sales de
adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con una va-
riedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales com-
prenden, por ejemplo, el clorhidrato, bromhidrato, yodhidra-
to, sulfato, nitrato, fosfato, tiocianato, carbonato, aceta-
to, propionato, oxalato, succinato, maleato, tartrato, citra-
10 to, benzoato, salicilato y ftalato.

Los compuestos de esta invención muestran acti-
vidad β -bloqueante. La actividad farmacológica puede exa-
minarse por medio de los métodos siguientes, mostrándose
los resultados en la Tabla 1.

15 Experimento

A. Métodos:

Cobayas de cualquier sexo, de un peso de entre
400 y 700 gramos cada uno, se sacrificaron dándoles un golpe
seco en la cabeza. Sus aurículas y tráqueas se extirparon
rápidamente y se lavaron de los tejidos en exceso.

20 1. Actividades β -bloqueante en la aurícula
aislada.

Las aurículas aisladas se montaron en un baño
para órganos, de 30 ml, lleno con disolución de bicarbonato
de Krebs-Ringer, en la que se hacía burbujear constantemente
25 una mezcla gaseosa de 95% de oxígeno y 5% de dióxido de car-
bono, a 30°C. Las contracciones espontáneas de la aurícula
se registraron isométricamente en el poligraf (RM-150, Nihon
Kohden Kogyo) por medio de un captador de F-D (N. K. K.) y
30 se registró el número de contracciones en un minuto en un -

1 contador de pulso artificial activado por las contracciones auriculares.

5 Tras la administración repetida de isoproterenol (5×10^{-10} g/ml), se indujeron constantemente respuestas positivas marcadas inotrópicas y cronotrópicas, y se compararon los efectos inhibitorios de los derivados de benzisoxazol sobre las respuestas al isoproterenol, con los del propranolol. Los derivados de benzisoxazol y el propranolol se pre-incubaron con la aurícula durante 10 minutos antes de la administración del isoproterenol. Se determinaron gráficamente las concentraciones inhibitorias promedias estadísticas (cincuenta por ciento) de los derivados de benzisoxazol y el propranolol sobre el efecto inotrópico positivo del isoproterenol (CI_{50}).

15 2. Actividades β -bloqueante en la tráquea aislada

20 El tubo traqueal aislado se cortó en rodajas redondas que constaban de dos o tres anillos cartilagosos. Después de unir 8 de estos anillos con un adhesivo instantáneo (Aron Alpha, Toa Gossi Kagaku), se montaron en un baño de órganos de 30 ml lleno de disolución de bicarbonato Krebs-Ringer, en la que se hacía burbujear constantemente una mezcla gaseosa de 95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono, a 37°C.

25 La relajación isotónica de la cadena traqueal por administración de isoproterenol se registró sobre papel kimográfico. Tras la administración repetida de isoproterenol (10^{-8} g/ml), que indujo relajaciones constantes, se compararon los efectos inhibitorios de los derivados de benzisoxazol, sobre las respuestas al isoproterenol, con los del

30

1 propranolol. Los derivados de benzisoxazol y el propranolol se pre-incubaron con la cadena traqueal durante 1 horas antes de la administración de isoproterenol. Se determinaron gráficamente las concentraciones inhibitorias promedias estadísticas (cincuenta por ciento) de los derivados de benzisoxazol y el propranolol sobre la relajación de la cadena traqueal por el isoproterenol (CI₅₀).

3. DL₅₀ de los derivados de benzisoxazol en ratones.

10 Se emplearon ratones DS hembras que pesaban alrededor de 20 g. Los valores de DL₅₀ de los derivados de benzisoxazol administrados por vía intravenosa se calcularon por el método de alternancia de Brownles (J. Am. Stat. As., 48, 262-277, 1953).

15 8. Resultados:

Tabla 1

Compuesto de ensayo	1. Aurícula (g/ml)	2. Tráquea (g/ml)	3. DL ₅₀ (mg/kg) i.v.
3-metil-4-(2-hidroxi-3-terc-butilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol	$7,9 \times 10^{-9}$	$1,1 \times 10^{-9}$	41,8
3-metil-4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-1,2-benzisoxazol	$2,5 \times 10^{-8}$	-	45,0
Propranolol	$1,2 \times 10^{-8}$	$2,8 \times 10^{-9}$	30,7

Nota : i.v. : inyección intravenosa

- : no se hizo experimento

1 Como se ve en la Tabla 1, los compuestos de
ensayo muestran actividad β -bloqueante frente a la aurícu
la con baja toxicidad. Los compuestos de esta invención dis
tintos de los mostrados anteriormente también muestran acti-
5 vidad de bloqueo beta. Así pues, los compuestos de esta in-
vención son útiles para el tratamiento de arritmias y para
la prevención de la angina de pecho. Además, pueden usarse
para el tratamiento de la hipertensión. Esta invención in-
cluye un método para este tratamiento o prevención en anima
10 les, método que comprende administrar una proporción eficaz
de un compuesto, una sal, una formulación o composición se-
gún esta invención.

Los compuestos de esta invención pueden ad-
ministrarse por vía oral o por inyección. Los compuestos
15 pueden emplearse en combinación con uno o más coadyuvantes
adecuados para la vía particular de administración. Así,
en el caso de la administración oral, el compuesto puede mo-
dificarse con diluyentes o vehículos farmacéuticos, tales
como lactosa, sacarosa, almidón en polvo, celulosa, talco,
20 estearato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio,
goma arábiga en polvo, gelatina, alginato de sodio, benzoa-
to de sodio y ácido esteárico. Tales composiciones pueden
formularse en forma de tabletas o encerradas en cápsulas pa-
ra su administración conveniente. Puede prepararse una disc
25 lución inyectable, por ej., con agua destilada, disolución
salina fisiológica o disolución de Ringer.

Así pues, la invención proporciona una for-
mulación farmacéutica o veterinaria que comprende un compues
to o sal según la invención, en un estado apropiado de pure-
30 za y en forma de dosificación unitaria. La invención incluye

1 además una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto o sal según la invención, y un diluyente, vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable, respectivamente.

5 Las composiciones de la presente invención pueden estar, si se desea, en forma de dosificación unitaria.

10 La presente invención incluye también un método para inducir una actividad β -bloqueante en un animal método que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto, una sal, una formulación o composición según la invención.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral en una dosis de desde 3 a 300 mg. por día, y por vía intravenosa en una dosis de desde 0,1 a 50 mg. de una sola vez.

La invención se describe además y se ilustra por medio de los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

20 3-metil-4-(3-isopropilaminopropoxi)-1,2-benzisoxazol

25 Una mezcla de 3-metil-4-(2,3-epoxipropoxi)-1,2-benzisoxazol (4 moles), isopropilamina (2 ml) y metanol (5 ml) se calienta a 70-80°C durante 2 horas en un tubo cerrado herméticamente. El etanol y la amina en exceso se evaporan. El residuo se recrystaliza a partir de benceno-hexano para dar el compuesto buscado en forma de placas incoloras, que funden a 108-109°C (rendimiento, 89,6%).

30 IR \checkmark Nujol cm^{-1} 3300, 2880, 1618
máx

1 El producto se convierte en la sal de clorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico en éter, y se recristaliza a partir de etanol-éter dando placas incoloras que funden a 183-184°C.

5 Anal. Calc. para $C_{14}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$: C 55,91; H 7,04; N 9,31

Encontrado C 55,79; H 7,07; N 9,30

IR \checkmark Nujol cm^{-1} 3360, 2700, 1608.
máx

Preparación de 3-metil-4-(2,3-epoxipropoxi)-1,2-benzisoxazol.

10 A una disolución de hidróxido de sodio (0,7 g, 17 mmoles) en metanol (40 ml) se le añade gradualmente - 3-metil-4-hidroxi-1,2-benzisoxazol (15 mmoles) y después epiclorhidrina (20 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de evaporar el metanol
15 y la epiclorhidrina en exceso bajo presión reducida, el residuo se somete a extracción con cloroformo. El extracto se lava con una disolución diluída de hidróxido de sodio y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en columna empleando gel
20 de sílice, y se eluye con cloroformo. El disolvente se evapora. El residuo se recristaliza a partir de éter isopropílico, dando 3-metil-4-(2,3-epoxipropoxi)-1,2-benzisoxazol en forma de prismas incoloros que funden a 51-53°C (rendimiento 95,0%).

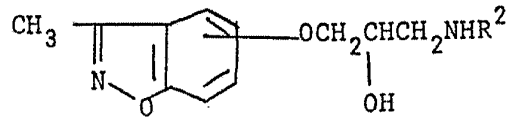
25 Anal. Calc. para $C_{11}H_{11}NO_3$: C 64,38; H 5,40; N 6,83

Encontrado: C 64,57; H 5,36; N 6,63

IR \checkmark Nujol cm^{-1} 1611, 1255.
máx

Ejemplos 2-8

Un tratamiento similar al del ejemplo 1 da los compuestos indicados en la Tabla 2:



1

5

10

15

20

25

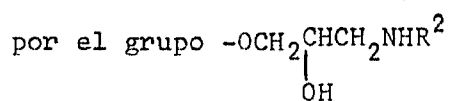
30

Tabla 2

Exp. nº	a	R ²	Rendimiento	P.de f.		IR γ Nujol cm ⁻¹ máx	Fórmula Anál. (%) Calcul. Encont.			
				Base libre	Sal de clorhidrato		C	H	N	
2	4	t-Bu	68,2	120-121 Pl D	3270	2800	1618	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ .HCl 57,23 7,36 8,90 57,29 7,27 9,05		
3	5	i-Pr	77,4	108-110 N D	3260	2720	1623	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ .HCl 55,91 7,04 9,31 56,02 7,03 9,42		
4	5	t-Bu	73,5	112-114 N D	3300	2900	1618	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ .HCl 57,23 7,36 8,90 56,68 7,39 8,85		
5	6	i-Pr	99,3	116-117 N D	3242	2800	1623	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ .HCl 55,91 7,04 9,31 56,08 7,13 9,37		
6	6	t-Bu	84,7	110-112 N D	3250	2800	1620	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ .HCl 57,23 7,36 8,90 57,42 7,42 9,04		
7	7	i-Pr	82,3	75-77 Pr A	3250	2800	1607	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ .HCl 55,91 7,04 9,31 56,20 7,07 9,35		
8	7	t-Bu	97,7	92-94 Pr D	3250	2790	1607	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ .HCl 57,23 7,36 8,90 57,22 7,47 9,06		

Nota:

a : Posición del anillo de 1,2-benzisoxazol sustituido



b : aspecto del compuesto: Pl = placas incoloras

Pr = prismas incoloros

N = Agujas incoloras

c : Disolvente de recristalización:

A = éter isopropílico

B = etanol

C = etanol-éter

D = benceno-hexano

t-bu : terc-butilo

i-Pr : isopropilo.

Ejemplos 9-13

Una mezcla de 3-metil-4-(5, 6 ó 7)-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2-benzisoxazol (308 mg., 1,5 mmoles), 3,4-dimetoxifenetilamina (0,33 g., 1,8 mmoles) ó beta-fenoxietilamina (206 mg., 1,5 mmoles) y metanol (10 ml.), se somete a reflujo durante 2 horas. El metanol se evapora. El residuo se recristaliza a partir de un disolvente adecuado, dando los compuestos indicados en la Tabla 3:

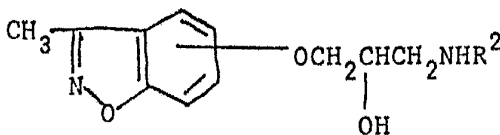


Tabla 3

Exp. nº	a	R ²	Rendimiento	P. de f.			IR γ máx	Nujol cm^{-1}	Fórmula Anál. (%) Calc. Incont.		
				Base libre					C	H	N
				Sal de oxalato o de HCl							
9	4	DMP ^d	36,4	105-106 N D	3250	2900	1607	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₉ *			
				*184-186 Pr B	3290	2700	1610	57,94	5,92	5,88	
								58,24	5,98	5,86	
10	5	DMP	29,4	Incoloro	3360	2990	1615	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ .HCl			
				Viscoso.....	1592.....			59,64	6,44	6,62	
				**155-157 Pr B	3320	2750	1612	59,58	6,51	6,90	
						1593					
11	6	DMP	67,3	116-118 Pr D	3240	2750	1625	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₉ .HCl			
				*183-184 Pr E	3310	2650	1623	57,97	5,92	5,88	
								57,64	6,02	5,91	
12	7	DMP	83,9	106-108 Pr D	3280	2760	1625	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₉ *			
						1607		57,97	5,92	5,88	
				*155-157 Pr B	3370	2800	1627	57,44	6,01	5,84	
						1607					
13	4	PhE ^f	38,9	107-108 Pr F	3300	3050	1618	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ .HCl			
				*143-145 Pr G	3320	2500	1616	60,24	6,12	7,39	
								60,15	6,30	7,31	

Nota: a y b significan lo mismo que en la Tabla 2.

c : disolvente de recristalización:

B = etanol

D = benceno-hexano

E = metanol

F = benceno

G = metanol-éter

d : DMP = 3,4-dimetoxifenetilo

f : PhE = fenoxietilo

* = oxalato

** = clorhidrato.

Ejemplos 14-29

Un tratamiento similar al del Ejemplo 1 o los ejemplos 9-13 da los compuestos indicados en la siguiente

Tabla 4:



(I)

Tabla 4

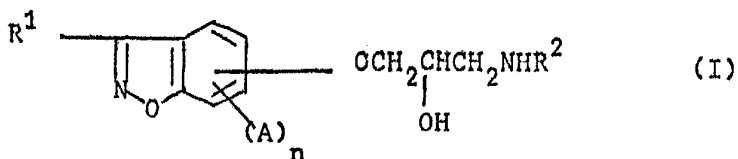
Exp. N-	R ¹	R ²	A	a	Rendimiento	P. de F. (°C)		IR (cm ⁻¹)	
						b	c	IR	Nujol máx
						Base libre			
						Clorhidrato			
14	Bu	i-Pr	H	4	90,2	73-75	Pr A	3255	3115 1617
						134-136 N H 3300 2700 1616			
15	Bu	t-Bu	H	4	80,7	103-104	Pr A	3300	3135 1617
						145-146 N H 3315 2780 1616			
16	i-Bu	t-Bu	H	4	96,7	79-80	Pr A	3290	3085 1618
						133-134 N J 3320 2720 1605			
17	pH	t-Bu	H	4	78,5	116-117	Pr D	3280	3070 1618
						210-212 N G 3364 2770 1618			
18	Me	i-Pr	7-acetil-amino	4	94,7	153-154	Pr E	3280	1695
						225-227 Pr A 3225 2550-2790 1663			
19	Me	t-Bu	8-acetil-amino	4	94,1	185-187	Pr E	3300	1695
						224-225 Pr H 3435 3200 2700 1668			
20	Me	t-Bu	7-ciclo-hexilureido	4	98,8	209-211	Pr E	3300	3295 2700 1695
						162-164 Pr H 3300 3280 2670 1664			

1 Nota : Disolventes de recristalización: H, I y J son, respec-
 tivamente, acetona, acetona-éter y acetona-hexano;
 Me es metilo; Bu es butilo; Ph es fenilo; (d) es des-
 5 composición; y los demás símbolos y abreviaturas son
 tal como se ha dicho en las Tablas 2 y 3.

10 REIVINDICACIONES

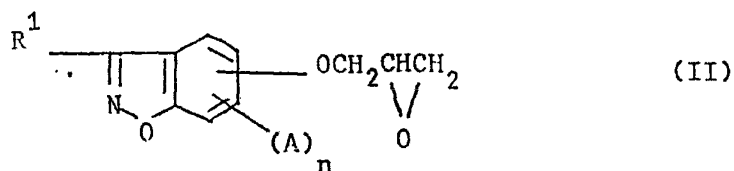
15 Los puntos de invención propia y nueva que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
 te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
 recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Un procedimiento para preparar derivados
 de 1,2-benzisoxazol de fórmula



25 en la que R¹ es alcoholo de C₁₋₄ ó fenilo; R² es isopropilo,
 terc-butilo, 3,4-dimetoxifenetilo o fenoxietilo; A es hidró-
 geno, metilo, alilo, acetilo, acetilamino, ciclohexilureido
 o fenilureido, y n es 1 ó 2, con la condición de que, cuando
 A no es hidrógeno, el grupo A está situado en posición 5 ó 7,
 30 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables,

1 que comprende condensar un compuesto de fórmula

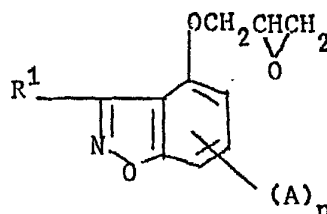


donde R^1 , A, y n son como se han definido anteriormente, con una amina de fórmula

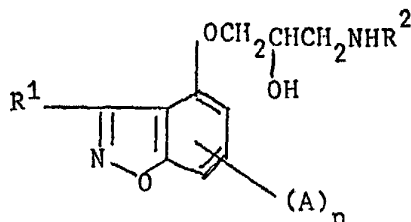


10 donde R^2 es como se ha definido anteriormente.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto de partida es el compuesto de fórmula



donde R^1 , A y n son como se han definido anteriormente, y el producto es el compuesto de fórmula



25 donde R^1 , R^2 , A y n son como se han definido anteriormente.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que la reacción se efectúa a una temperatura de - desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

30

1

4^a.- Un procedimiento para preparar derivados de
1,2-benzixozazol.

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

5

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27. SET. 1976

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder
Arta

10

15

20

25

30