



ESPAÑA

ES	11 21	NUMERO 451918	10 A 1
22	FECHA DE PRESENTACION 28.9.76		

P.- 63.967

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	75/29819	29.9.75	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-(2-HIDROXIETIL)-TETRAHIDRO-1,4-OXAZINAS SUSTITUIDAS"

71 SOLICITANTE (ES)
CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
63203 RIOM - Cedex (Puy-de-Dôme), Francia

72 INVENTOR (ES)
Roland Yves Mauvernay, Norbert Busch, Jacques Moleyre, Jacques Simond y André Monteil

73 TITULAR (ES)

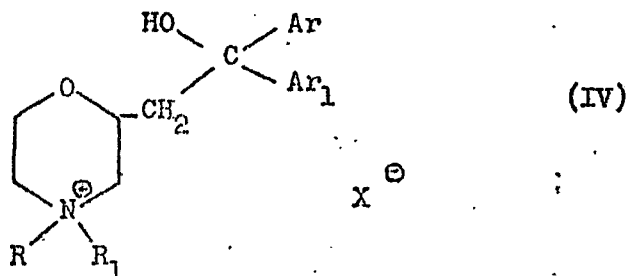
74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 La presente invención se refiere a nuevas 2-(2-hi
droxietyl)-tetrahydro-1,4-oxazinas sustituidas, así como a
sus derivados cuaternarios, que hallan aplicación en tera
péutica humana, en el tratamiento de los síndromes espas-
5 módicos. La invención se refiere igualmente a un procedi-
miento para obtener estos compuestos, y a la aplicación de
dichos derivados cuaternarios en el tratamiento de los sín-
dromes espasmódicos de los músculos lisos.

10 Se conoce gran número de derivados de aminoalco-
holes de los que se sabe que poseen propiedades espasmolí-
ticas (Ehrhart, Ruschig Arzneimittel II, págs. 75-97).

Estas propiedades espasmolíticas se han de unir
a un efecto anticolinérgico o a un efecto musculotrópico.

15 Los derivados cuaternarios de las 2-(2-hidroxietil)-
-tetrahydro-1,4-oxazinas según la presente invención po-
seen a la vez, y de forma marcada, las componentes anti-
colinérgicas y musculotrópicas. Responden a la estructura
general siguiente:



En esta fórmula, los sustituyentes tienen los sig-
nificados siguientes:

30 Ar y Ar₁, que pueden ser idénticos o diferentes, represen-
tan restos aromáticos tales como el núcleo fenilo, que pue

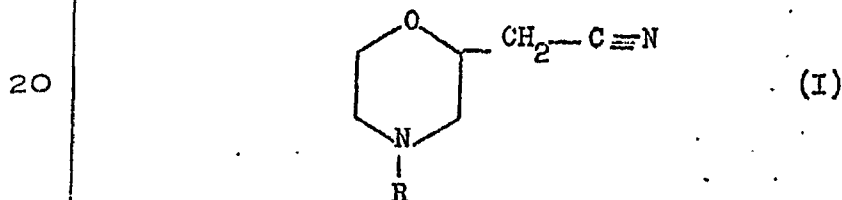
1 den estar sustituidos o no con un átomo de halógeno;
 R y R₁, que pueden ser idénticos o diferentes, representan
 un grupo alcohilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de car
 bono; y

5 X[⊖] es un anión del tipo Cl⁻, Br⁻, I⁻ o CH₃SO₄⁻.

La presente invención tiene igualmente por obje-
 to las 2-(2-hidroxietil)-tetrahydro-1,4-oxazinas sustituí-
 das por sí mismas, útiles sobre todo como intermedios en la
 síntesis de los compuestos de fórmula IV.

10 La invención tiene además por objeto un procedi-
 miento para obtener esos compuestos.

Los compuestos de la invención se sintetizan a
 partir de 2-cianometiltetrahydro-1,4-oxazinas, cuya prepa
 ración ha sido descrita por la solicitante en la solicitud
 15 de patente francesa nº 74 16 331, del 10 de mayo de 1974.
 Estos compuestos de partida responden a la fórmula general



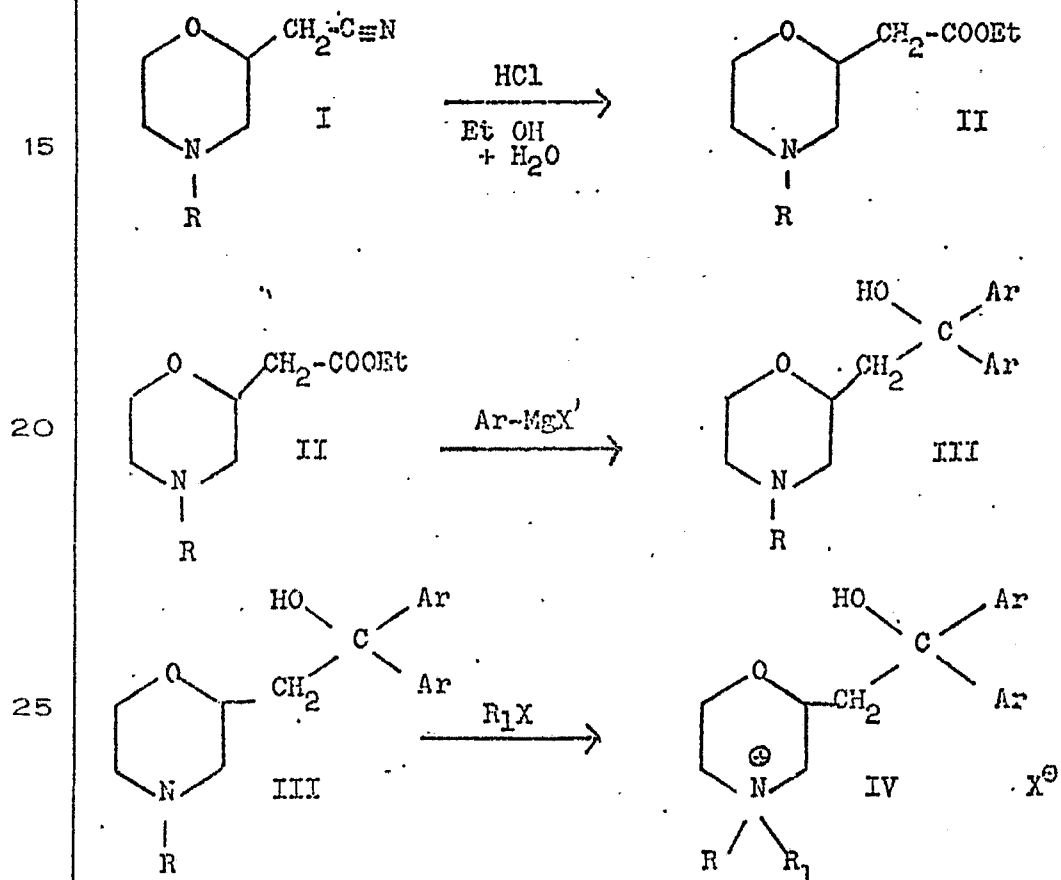
25 en la que R tiene el mismo significado que se ha indicado
 antes. Un derivado de este tipo se puede transformar fácil
 mente, por acción de HCl en medio de EtOH, y luego por hi
 drólisis y tratamiento con NH₃ anhidro, en el éster corres
 pondiente, pasando por la etapa intermedia del iminoéster,
 que no es necesario aislar.

30 Se hace reaccionar luego con uno de estos ésteres

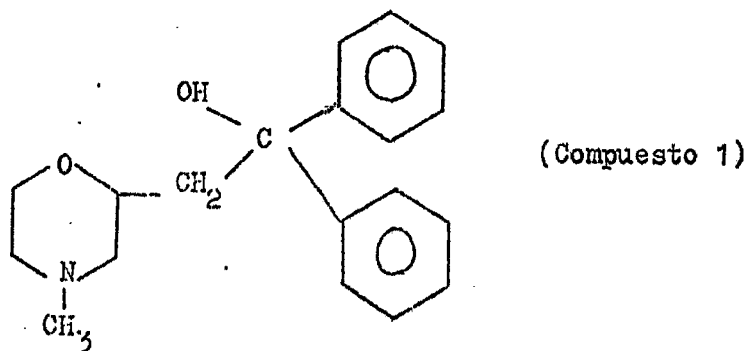
al menos un compuesto organomagnesiano del tipo $\text{Ar-MgX}'$ o $\text{Ar}_1\text{-MgX}'$, en un disolvente tal como éter etílico, teniendo Ar (o Ar_1) el significado indicado antes, y siendo X' un átomo de halógeno.

Los compuestos así obtenidos pueden servir como intermedios de síntesis; por ejemplo, se los puede hacer reaccionar con un reactivo del tipo $\text{R}_1\text{-X}$, para obtener las sales de amonio cuaternario correspondientes, cuyas propiedades farmacológicas justifican su empleo en medicina para el tratamiento de los estados espasmódicos.

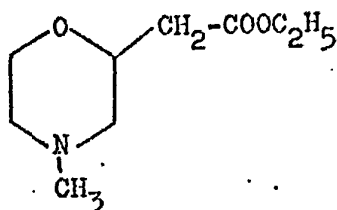
El procedimiento de síntesis se puede esquematizar como sigue:



La invención se describe más en detalle en los ejemplos siguientes, que no la limitan en forma alguna.

EJEMPLO 1

En una primera etapa se sintetiza la 2-carbetoxi
metil-4-metiltetrahidro-1,4-oxazina, de fórmula:



Para este fin:

se disuelven 70 g de 2-cianometiltetrahidro-1,4-oxazina
en 1000 ml de etanol absoluto. Esta solución se satura a
-10°C con HCl gaseoso anhidro.

Se añaden luego 20 ml de agua, y se lleva a re-
flujo durante 1 hora.

Tras haber expulsado el disolvente, se recoge el
residuo con 400 ml de cloroformo anhidro y se trata la so-
lución con una corriente de NH₃ anhidro.

Se filtra el precipitado de NH₄Cl. Se destila el
disolvente y se rectifica el residuo bajo vacío, obtenien-
do 52 g del éster etílico siguiente:

$$E_{12} = 108^{\circ}\text{C} \quad 23^{\circ} \quad N_D = 1,4480$$

Se prepara en las condiciones habituales una solución de bromuro de fenilmagnesio en éter etílico anhidro, a partir de 7,2 g de magnesio en virutas, 47,1 g (0,3 M) de bromobenceno y 100 ml de éter anhidro. Se añaden con buena agitación, progresivamente, de manera que se mantenga el reflujo del disolvente, 18,7 g (0,1 M) de 2-carbetoximetil-4-metiltetrahidro-1,4-oxazina. Tras la adición se mantiene el reflujo durante 3 horas.

Se hidroliza en las condiciones habituales con una solución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica decantada se somete a extracción con una solución acuosa de HCl , $\sim 4\text{N}$. La solución acuosa se lava con éter y luego se alcaliniza con Na_2CO_3 . El producto cristaliza. Tras recristalización con éter anhidro, se obtienen 10,5 g del compuesto 1.

P. de F. = 110°C

Su clorhidrato, obtenido tratando una solución de base en EtOH absoluto con HCl gaseoso anhidro, tiene un punto de fusión P. de F. = 212°C , y presenta las características analíticas siguientes:

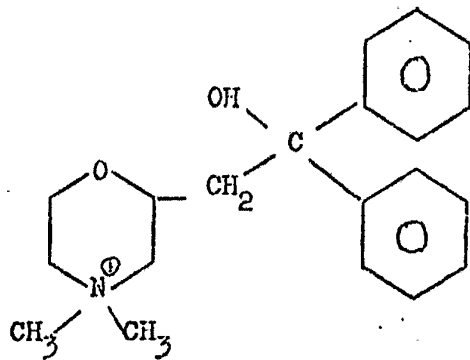
(para $M = 333,88$)

	C %	H %	N %	HCl %
Calculado	68,35	7,24	4,19	10,92
Hallado	68,14	7,26	4,13	10,91

EJEMPLO 2



1



(Compuesto nº 2)

Br[⊖]

5

Una solución de 5 g del compuesto 1 en 50 ml de acetona pura se trata con 5 g de bromuro de metilo. Al cabo de algunas horas el producto cristaliza. Tras filtrar con succión se recristaliza en EtOH absoluto.

Así se obtienen 5 g de producto.

15

F = 233°C

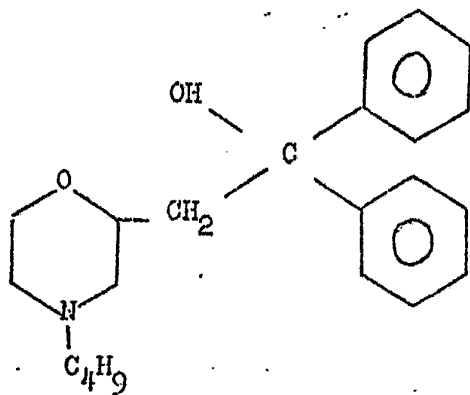
Análisis para M = 392,35

	C %	H %	N %	Br %
Calculado	61,22	6,67	3,57	20,36
Hallado	61,31	6,73	3,41	19,93

20

EJEMPLO 3

25



(Compuesto 3)

30

Se obtienen 16 g de compuesto 3 trabajando en las mismas condiciones que las descritas para el compuesto 1, a partir de 22,9 g (0,1 M) de 2-carbetoximetil-4-n-butiltetrahydro-1,4-oxazina, preparada como se ha descrito en el ejemplo 1, pero reemplazando el etanol absoluto por n-butanol.

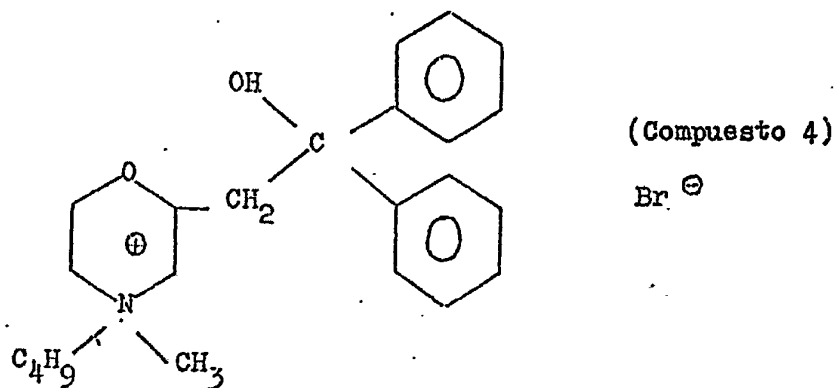
Punto de fusión del clorhidrato: P. de F. = 211°C

Análisis del clorhidrato

(para M = 375,94)

	C %	H %	N %	HCl %
Calculado	70,29	8,04	3,72	9,70
Hallado	71,00	7,97	3,63	9,64

EJEMPLO 4



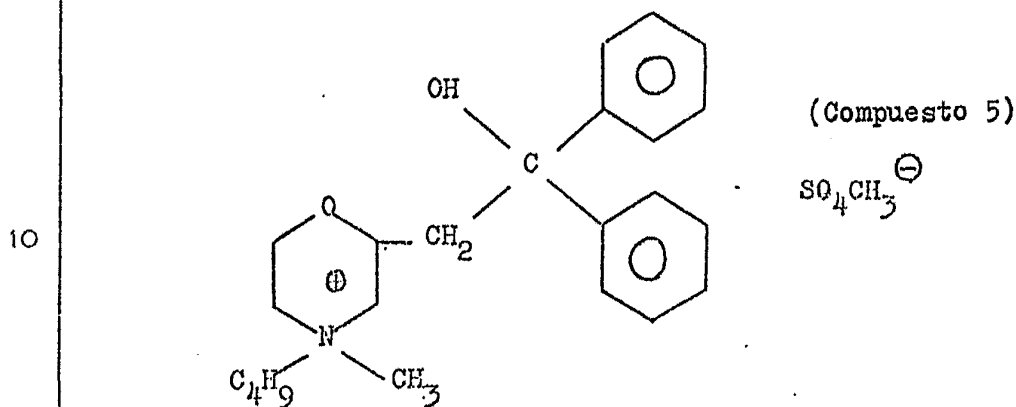
2 g de compuesto 3 en 50 ml de acetona pura se tratan con 2 g de bromuro de metilo. Los cristales obtenidos se recristalizan en EtOH absoluto.

Se obtienen así 2,5 g del compuesto 4.

P. de F. = 244°C

Análisis (para M = 433,42)

	C %	H %	N %
Calculado	63,74	7,21	3,23
Hallado	64,01	7,38	3,17

EJEMPLO 5

5 g del compuesto 3 en 50 ml de acetona se tratan con 2 g de sulfato de metilo recientemente destilado. Al cabo de 12 horas se expulsa el disolvente. Se trata el residuo con acetato de etilo. Así se obtienen 4,5 g de compuesto 5.

P. de F. = 165°C

Análisis (para M = 449,62)

	C %	H %	N %
Calculado	61,44	7,85	3,11
Hallado	61,18	7,63	2,93

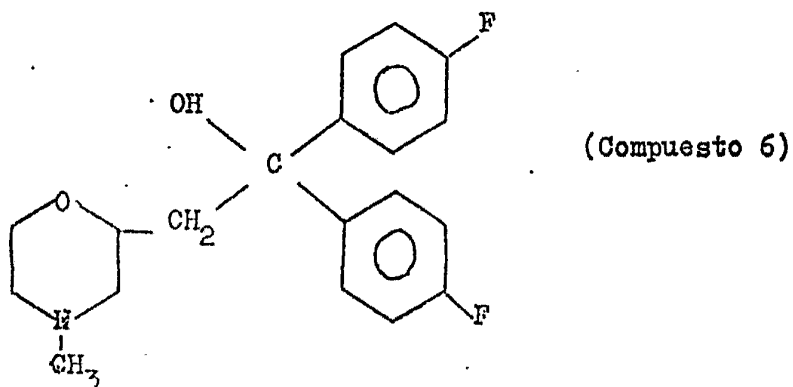
25

EJEMPLO 6

30

1

5



10

En condiciones análogas a las descritas en el ejemplo 1, se obtienen 16,7 g de compuesto 6 a partir de 7,2 g de magnesio, 52,5 g (0,3 M) de 4-fluorobromobenceno, 100 ml de éter anhidro y 18,7 g de 2-carbetoximetil-4-metiltetrahidro-1,4-oxazina.

Punto de fusión del clorhidrato: 128°C (higroscópico)

15

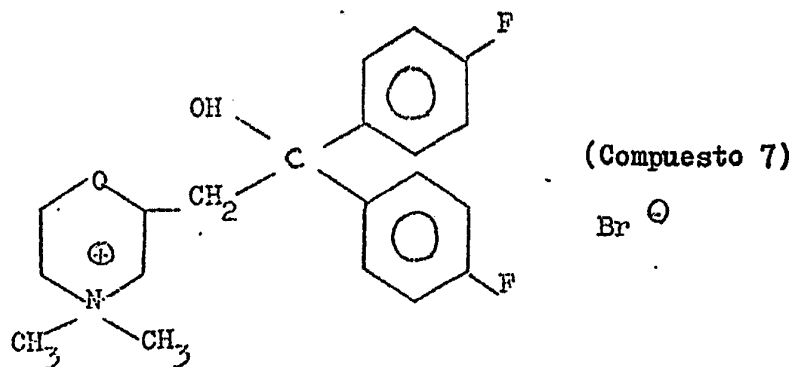
Análisis del clorhidrato (M = 369,85)

	C %	H %	N %	HCl %
Calculado	61,70	5,99	3,79	9,86
Hallado	61,57	5,82	3,75	9,80

20

EJEMPLO 7

25



30

5 g del compuesto 6 en 60 ml de acetona pura se

1 tratan con 4,5 g de bromuro de metilo. Tras recristaliza-
ción en isopropanol anhidro se obtienen 4,8 g del producto

P. de F. = 134°C (higroscópico)

Análisis (M = 428,33)

5	C %	H %	N %	Br %
Calculado	56,08	5,65	3,27	18,66
Hallado	56,15	5,62	3,13	19,00

Ensayos farmacológicos.

10 Los estudios farmacológicos de los compuestos de
la invención se han centrado esencialmente en la puesta en
evidencia de las potencialidades antiespasmódicas de los
cationes, particularmente a nivel de los espasmos de los
músculos lisos inducidos por la acetilcolina, la histamina
15 y los iones Ba⁺⁺. Estos estudios se han realizado in vitro,
según la técnica de MAGNUS (Pflug. Arch. Ges. Physiol.
1904, 102, 349 y 1904, 103, 515 y 525), utilizando como
efectores biológicos el yeyuno de rata como primer ago-
nista, y el ileon de cobaya como los dos otros agonistas;
20 los órganos aislados se mantienen sobreviviendo en una so-
lución de Tyrode oxigenada mantenida con termostato a 30°C,
y se registran sus contracciones.

El trazado de las curvas de respuesta en función
de la dosis permite el cálculo de los parámetros de afini-
25 dad (pA₂ y pD' ₂) de los compuestos de la invención, para
los diferentes tipos de receptor (VAN ROSSUM J.M. - Arch.
Int. Pharmacodyn. 1963, 143, 299 - 330).

Los resultados obtenidos con los compuestos de
la invención, y dos compuestos clásicos tomados como refe-
30 rencias, se dan en la tabla siguiente:

TABLA I

Com- pues- tos	Acetilcolina		Histamina		Ba ⁺⁺		Tipo de an- tagonismo ejercido
	pA ₂	pD' ₂	pA ₂	pD' ₂	pA ₂	pD' ₂	
2	6,7	-	5,20	-	4,90	-	Competi- tivo
7	5,46	3,21	5	3,70	5,87	4,04	Dualista
Tiemo- nio	7	-	5,21	-	4,95	-	Competi- tivo
Papave- rina	-	5,03	-	4,98	-	4,78	No compe- titivo

Estos resultados, interpretados según los prin-
 cipios de farmacología molecular desarrollados por ARIENS y
 otros (medicinal Chemistry (Molecular Pharmacology), 1, 119
 - 286) hacen aparecer una gran similitud de mecanismo e in-
 tensidad de acción entre el compuesto nº 2 y el Tiemonio, y
 para el compuesto nº 7 un mecanismo de acción que hace in-
 tervenir a la vez el mecanismo competitivo del Tiemonio y el
 mecanismo no competitivo de la papaverina.

En el entender de la solicitante, este dualismo de
 actividad no se conoce para ningún otro antiespasmódico.

Estos resultados farmacológicos permiten conside-
 rar, por tanto, la aplicación de estos compuestos en tera-

1 peútica humana para el tratamiento de todos los síndromes
 espasmódicos de los músculos lisos, ya sean de origen vas-
 5 cular, digestivo o bronquial. Los compuestos se podrán admi-
 nistrar bajo las formas farmacéuticas habituales, en dosis
 10 diarias comprendidas entre 10 y 500 mg, según las vías de
 administración.

REIVINDICACIONES

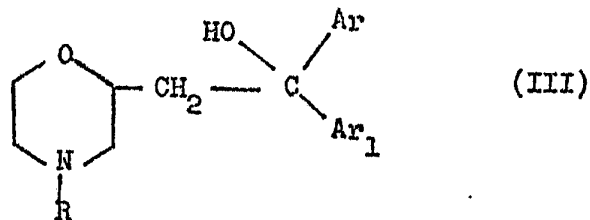
15

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.- Procedimiento para preparar 2-(2-hidroxietil)
 -tetrahidro-1,4-oxazinas sustituidas, de fórmula:

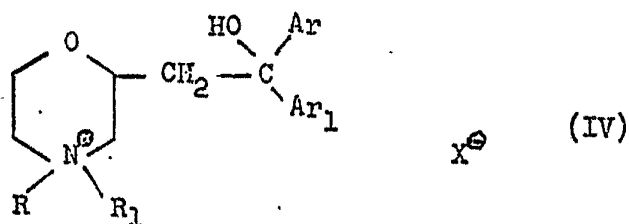
25



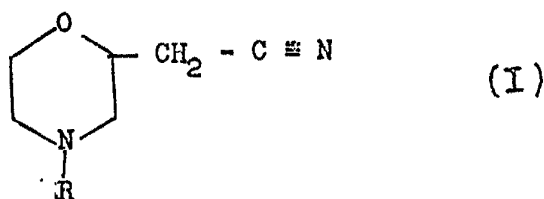
30

en la que R es un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a
 4 átomos de carbono, y Ar y Ar₁, que pueden ser idénticos

o diferentes, representan restos aromáticos, eventualmente sustituidos con un átomo de halógeno, y sus derivados cuaternarios de fórmula



en la que Ar, Ar₁ y R son tal como se han definido antes, mientras que R₁, que puede ser idéntico/a o diferente de R, representa un grupo alcohol inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y X⁻ es un anión del tipo Cl⁻, Br⁻, I⁻, o CH₃SO₄⁻, caracterizado porque (1) se hace reaccionar HCl, en medio de EtOH, con una 2-cianometiltetrahidro-1,4-oxazina de fórmula

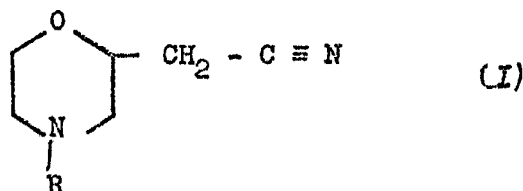


en la que R es tal como se ha definido antes, se hidroliza, y se trata con NH₃ anhidro, obteniendo el éster correspondiente, (2) se hace reaccionar dicho éster con al menos un organomagnesiano de fórmula Ar-MgX' ó Ar₁-MgX', en la que Ar y Ar₁, que pueden ser idénticos o diferentes, son tal como se han definido antes, y X' es un átomo de halógeno

y eventualmente (3) se hace reaccionar la amina terciaria así obtenida con un compuesto de fórmula R_1X , donde R_1 es un grupo alcohilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y X representa Cl, Br, I o CH_3SO_4 .

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar en la etapa (2) un organomagnesiano de fórmula $Ar-MgX'$, en la que X' es un átomo de halógeno y Ar se elige de entre C_6H_5 y C_6H_4F .

3ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque se utiliza una 2-cianometiltetrahidro-1,4-oxazina de fórmula:



en la que R se elige de entre los grupos CH_3 y C_4H_9 .

4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se utiliza, en su caso, en la etapa (3), un compuesto R_1X en el que X se elige de entre Cl, Br, I y CH_3SO_4 , y R_1 es el grupo CH_3 .

5ª.- Procedimiento para preparar 2-(2-hidroxi-etil)-tetrahidro-1,4-oxazinas sustituidas.

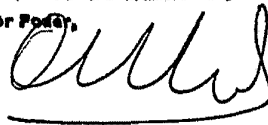
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 28. SET. 1976

5 P.A.

Alberto de Elizaburu
For Forer.




10

15

20

25

30

 EBL.