

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 128572

Int. Cl. C 07 d 87/18 Kl. 12p-3

Patentsøknad nr. 3766/68 Inngitt 24.9.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 26.3.1969

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 10.12.1973

Prioritet begjært fra: 25.9.1967 Storbritannia,
nr. 43621/67

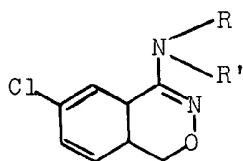
GRUPPO LEPETIT S.p.A.,
Via Roberto Lepetit 8,
20124 Milano, Italia.

Oppfinner: Giorgio Pifferi, Via G.B. Moroni 22,
Milano, Italia.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme 1H-2,3-benzoksazinformbindelser.

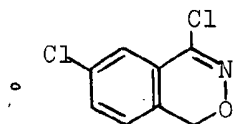
Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeutisk virksomme 1H-2,3-benzoksazinformbindelser med den generelle formel:



hvor R er hydrogen eller lavere alkyl, R' er lavere alkyl, gruppen -NHR'' hvor R'' er hydrogen eller lavere alkyl, eller gruppen -NR''', hvor R''' er en lavere alkylidengruppe.

128572

Ifølge oppfinnelsen fremstilles 1H-2,3-benzoksazinformbindelsene ved at 4-klor-1H-2,3-benzoksazin med formelen:



oppvarmes ved en temperatur på mellom 70^o og 150^oC i 0.5 - 6 timer sammen med minst en ekvimolekylær mengde av en forbindelse med formelen:

$$\text{NHR}^{\prime}\text{Y}$$

hvor R har den ovenfor angitte betydning og Y er lavere-alkyl eller gruppen -NHR" hvor R" har den ovenfor angitte betydning, og, om ønsket, omsettes den oppnådde forbindelse hvor R' er gruppen NH₂ med minst en ekvimolekylær mengde av en karbonylforbindelse med formelen:



hvor Z er hydrogen eller lavere-alkyl og X er lavere-alkyl, for oppnåelse av de tilsvarende hydrazoneforbindelser.

I overensstemmelse med utgangsforbindelsenes natur, kan det noen ganger være hensiktsmessig å oppløse disse i en liten mengde av et organisk oppløsningsmiddel slik som en lavere alkanol; i dette tilfelle er reaksjonstemperaturen tilbaketilgangstemperaturen for blandingen.

Reaksjonen med karbonylforbindelsen foretas i en oppløsning av et organisk oppløsningsmiddel, men karbonylforbindelsen kan i visse tilfeller, avhengig av dens natur, virke som oppløsningsmiddel.

De fremstilte forbindelser har virkning som smertestillende, hypnotiske og beroligende midler.

4-(1-metyl-hydrazino)-6-klor-1H-2,3-benzoksazin nedsetter f.eks. i betydelig grad den spontane aktivitet i mus ved en dose på 10 mg/kg i.p. Forbindelsens aktivitet på det sekundære betingede avvergereaksjon hos rotter, er allerede tydelig ved dosenivåer på 15 mg/kg i.p. og 30 mg/kg oralt; idet hemning av den primære betingede avvergereaksjon frembringes ved doser på 30 mg/kg i.p. og 60 mg/kg oralt.

Toksisitetdataene er også gunstige fordi LD₅₀ hos mus ble funnet å være 323.0 mg/kg intraperitonealt og 452.0 mg/kg oralt, hvilket således gjør forbindelsen helt sikker når det gjelder klinisk anvendelse.

De fremstilte forbindelsene kan anvendes i farmasøutiske

128572

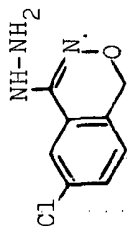
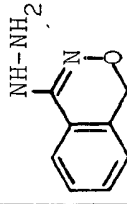
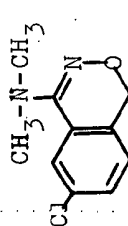
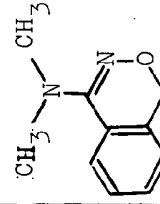
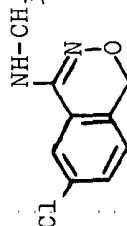
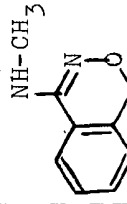
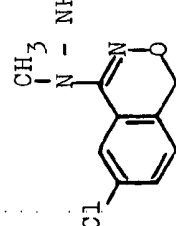
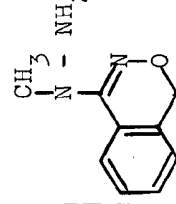
preparater slik som tabletter og ampuller for injeksjon i doser på 10 - 100 mg oralt og 10 - 40 mg intravenøst eller intramuskulært.

Fra belgisk patent nr. 695 670 er det kjent fremstilling av 1H-2,3-benzoksazinderivater med en farmakologisk virkning i likhet med den som utvises av de ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilte forbindelser, som imidlertid er langt mer aktive og er mindre toksiske enn de kjente forbindelsene. Ifølge oppfinnelsen fremstilles også hydrazonderivater som ikke omhandles i det belgiske patent, og disse hydrazonforbindelser er av stor interesse på grunn av deres fordelaktige farmakologiske aktivitet. Dette fremgår også fra de nedenstående tabeller 1 og 2. I tabell 1 er den beroligende aktivitet og den lave toksisitet for forbindelser fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse sammenlignet i forbindelser fra belgisk patent nr. 695 670, og i tabell 2 angis samme type egenskaper for fremstilte hydrazonforbindelser. For undersøkelse av den beroligende aktivitet benyttet man seg av "pole climbing avoidance test", som ble foretatt ifølge den eksperimentelle metode som er beskrevet av G. Maffii i J. Pharm. Pharmacol. 11, 129, 1959.

128572

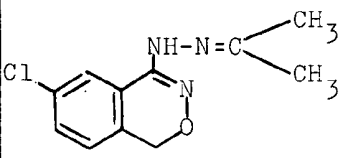
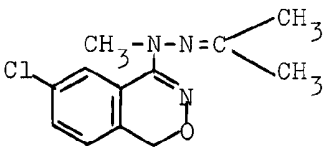
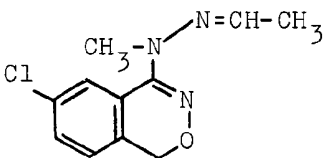
4

Tabell 1

Forbindelse	LD ₅₀ mg/kg i.p. mus	Dose mg/kg i.p. rotter	CR ₂ Dekond/ behandlet	Forbindelse	LD ₅₀ mg/kg i.p. mus	Dose mg/kg i.p. rotter	CR ₂ Dekond/ behandlet
	500	30	9/10		200	30	8/10
	1000	100	7/8		300	100	1/8
	400	60	6/6		200	60	5/10
	500	15	8/10		200	60	5/9

128572

Tabell 2

Forbindelse	LD ₅₀ mg/kg o.p. mus	Dose mg/kg i.p. rotter	CR ₂ Dekond/ behandlet
	500	30	9/10
	300	15	10/10
	700	30	10/10

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

Fremstilling av 6-klor-4-metylamino-1H-2,3-benzoksazin.

3 g 4,6-diklor-1H-2,3-benzoksazin oppvarmes i 4 timer i et forseglet rør ved 120°C sammen med 25 g monometylamin.

Blandingen settes tilside for avkjøling og taes deretter opp i dietyleter og ekstraheres med saltsyre.

Eterlaget kasseres og den vandige oppløsning gjøres alkalisk med 30 % natriumhydroksydoppløsning hvorefter blandingen ekstraheres med dietyleter. Eterekstraktene vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat og destilleres under forminskett trykk. Resten krystalliseres fra etylacetat hvilket gir 2.4 g 6-klor-4-metylamino-1H-2,3-benzoksazin. Utbytte 82 %, smeltepunkt 147.5° - 149°C.

Analyse:

Beregnet for C₉H₉ClN₂O: C 55.00; H 4.58; N 14.24; Cl 18.03

Funnet: C 55.29; H 4.70; N 13.62; Cl 17.84

Eksempel 2

Fremstilling av 6-klor-4-dimetylamino-1H-2,3-benzoksazin.

1 g 4,6-diklor-1H-2,3-benzoksazin oppvarmes i 4 timer i et forseglet rør ved 120°C sammen med 25 ml dimetylamin. Blandingen

128572

settes tilside for avkjøling og helles deretter i et glasskar, idet røret skylles med vann og dietyleter. Blandingen ekstraheres med saltsyre og den organiske fasen kasseres. Det vandige laget gjøres alkalisk med en 30 % natriumhydroksydoppløsning og oppløsningen ekstraheres flere ganger med dietyleter. De kombinerte eterekstraktene vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat og destilleres under forminskett trykk. Resten krystalliseres fra diisopropyleter hvilket gir 0.75 g 6-klor-4-dimetylamino-1H-2,3-benzoksazin. Utbytte 72 %, smeltepunkt $88^{\circ} - 88.5^{\circ}\text{C}$.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$: C 57.02; H 5.20; N 13.30; Cl 16.84

Funnet: C 57.20; H 5.04; N 13.38; Cl 17.00

Eksempel 3

Fremstilling av 6-klor-4-hydrazino-1H-2,3-benzoksazin.

3.6 g 4,6-diklor-1H-2,3-benzoksazin og 1.8 ml vannfri hydrazin, oppløses i 18 ml absolutt etanol og kokes under tilbakesløp i 30 minutter. Blandingen settes tilside for avkjøling og destilleres deretter under forminskett trykk. Resten opptas i metylenklorid og utfelt hydrazinhydroklorid frafiltreres. Den filtrerte oppløsning destilleres til tørrhet og resten krystalliseres fra etanol, hvilket gir 2.10 g 6-klor-4-hydrazino-1H-2,3-benzoksazin. Utbytte 60 %, smeltepunkt $148^{\circ} - 149^{\circ}\text{C}$.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$: C 48.63; H 4.05; N 21.27; Cl 17.95

Funnet: C 48.81; H 4.28; N 21.50; Cl 18.21.

Eksempel 4

Fremstilling av 6-klor-4-(1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin.

Til 2.52 g 4,6-diklor-1H-2,3-benzoksazin oppløst i 13 ml absolutt etanol, tilsettes 1.73 g metylhydrazin. Blandingen kokes under tilbakesløp i 30 minutter, får avkjøles og blir deretter destillert under forminskett trykk. Resten opptas i dietyleter og oppløsningen frafiltreres eventuelle uoppløselige forbindelser. Den filtrerte oppløsning destilleres til tørrhet og resten opptas i 10 ml diisopropyleter. Etter avkjøling ved hjelp av is i 0.5 timer filtreres blandingen og det oppsamlede faste stoff krystalliseres fra etylacetat hvilket gir 2.0 g 6-klor-4-(1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin. Utbytte 65 %, smeltepunkt $124^{\circ} - 125^{\circ}\text{C}$.

128572**Analyse:**Beregnet for $C_9H_{10}ClN_3O$: C 51.10; H 4.77; N 19.87; Cl 16.76

Funnet: C 50.82; H 4.72; N 19.65; Cl 16.90.

Eksempel 5Fremstilling av 6-klor-4-(isopropyliden-hydrazino)-1H-2,3-benzoksazin.

0.15 g 6-klor-4-hydrazino-1H-2,3-benzoksazin oppløses i 15 ml vannfri aceton ved hjelp av forsiktig oppvarming. Oppløsningen får stå i 1 time hvorefter oppløsningsmidlet fjernes under forminsket trykk ved romtemperatur. Resten opptaes i heksan og får stå i 2 dager. Etter filtrering, konsentreres oppløsningen til tørrhet under forminsket trykk og resten omkrystalliseres fra samme oppløsningsmiddel. Utbygge 0.1 g 6-klor-4-(isopropyliden-hydrazino)-1H-2,3-benzoksazin (55 %), smeltepunkt $76^{\circ} - 77^{\circ}C$.

Analyse:Beregnet for $C_{11}H_{12}ClN_3O$: C 55.60; H 5.09; N 17.68; Cl 14.92

Funnet: C 55.79; H 4.88; N 17.60; Cl 14.75.

Eksempel 6Fremstilling av 6-klor-4-(2-isopropyliden-1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin.

0.5 g 6-klor-4-(1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin oppløses i 25 ml vannfri aceton ved romtemperatur. Blandingen får stå i 1 time hvorefter oppløsningsmidlet fjernes under forminsket trykk ved romtemperatur. Resten ekstraheres flere ganger med varm heksan, under anvendelse av 50 ml av oppløsningsmidlet hver gang. Fast stoff kasseres og oppløsningen inndampes til tørrhet under forminsket trykk. Resten omkrystalliseres fra diisopropyleter hvilket gir 0.25 g (42 %) 6-klor-4-(2-isopropyliden-1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin, smeltepunkt $105^{\circ} - 106^{\circ}C$.

Analyse:Beregnet for $C_{12}H_{14}ClN_3O$: C 57.25; H 5.61; N 16.70; Cl 14.09

Funnet: C 57.22; H 5.59; N 16.50; Cl 13.85.

Eksempel 7Fremstilling av 6-klor-4-(2-etyliden-1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin.

Til en oppløsning av 3 g 6-klor-4-(1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin i 180 ml vannfri benzen, tilsettes 1 g acetaldehyd i 30 ml vannfri benzen. Blandingen får stå i 2 timer hvorefter oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum og resten omkrystalliseres fra isopro-

128572

pyleter. Utbytte 2.4 g (71.2 %) av 6-klor-4-(2-etyliden-1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin; smeltepunkt 111° - 112°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{11}H_{12}ClN_3O$: C 55.60; H 5.08; N 17.69; Cl 14.92

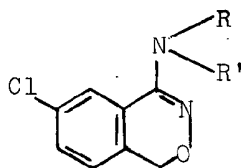
Funnet: C 56.00; H 5.21; N 17.50; Cl 15.00.

Eksempel 8

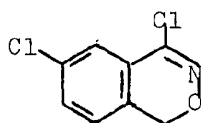
Følgende forbindelse fremstilles under anvendelse av i alt vesentlig den samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 7 6-klor-4-(1-metyl-2-propyliden-hydrazino)-1H-2,3-benzoksazin, i et utbytte på 79.0 % og med et smeltepunkt på 66° - 67°C.

P_a_t_e_n_t_k_r_a_v

1: Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme 1H-2,3-benzoksazinformbindelser med den generelle formel:



hvor R er hydrogen eller lavere-alkyl, R' er lavere-alkyl, gruppen -NHR'' hvor R'' er hydrogen eller lavere-alkyl, eller gruppen NR''' hvor R''' er en lavere alkylidengruppe, k a r a k t e r i s e r t v e d at 4-klor-1H-2,3-benzoksazin med formelen:



oppvarmes ved at temperatur på mellom 70° og 150°C i 0.5 - 6 timer sammen med minst en ekvimolekylær mengde av en forbindelse med formelen:



hvor R har den ovenfor angitte betydning og Y er lavere-alkyl eller gruppen -NHR'' hvor R'' har den ovenfor angitte betydning, og om ønsket, omsettes den oppnådde forbindelse hvor R' er gruppen NH_2 med minst en ekvimolekylær mengde av en karbonylforbindelse med formelen:



128572

hvor Z er hydrogen eller lavere-alkyl og X er lavere-alkyl, for oppnåelse av de tilsvarende hydrazonforbindelser.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 6-klor-4-(isopropyliden-hydrazino)-1H-2,3-benzoksazin, k a r a k t e r i s e r t v e d at 4,6-diklor-1H-2,3-benzoksazin omsettes med en forbindelse med formelen NHRY, hvor R er H og Y er NH₂, med etterfølgende omsetning med en forbindelse med formelen ZCX hvor Z og X er CH₃.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 6-klor-4-(2-isopropyliden-1-metylhydrazino)-1H-2,3-benzoksazin, k a r a k t e r i s e r t v e d at 4,6-diklor-1H-2,3-benzoksazin omsettes med en forbindelse med formelen NHRY, hvor R er CH₃ og Y er NH₂, med etterfølgende omsetning med en forbindelse med formel ZCX hvor Z og X er CH₃.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

Anførte publikasjoner:

Belgisk patent nr. 695670