



267592

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

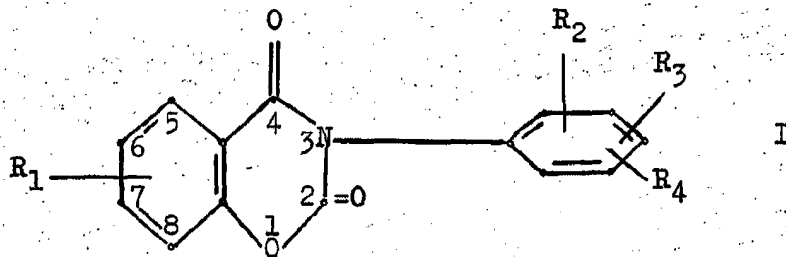
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZO-1,3-OXAZINADIONAS-(2,4)"

Memoria descriptiva

La presente invención concierne un procedimiento para la obtención de nuevas benzo-1,3-oxacindionas-(2,4) substituidas de la fórmula



10 donde

R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos, representan cloro



257592

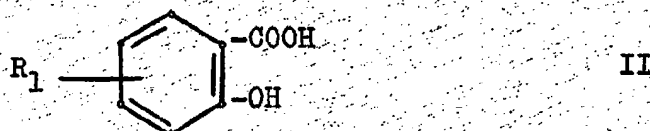
o bromo,

R₃ representa hidrógeno, cloro o bromo, y

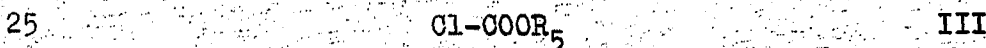
R₄ representa hidrógeno, cloro, bromo o el grupo nítrico.

15 Los nuevos compuestos son obtenidos por procedimientos en sí conocidos para la obtención de tales derivados de la benzoxa zina, habiendo dado resultados particularmente buenos los siguien tes procedimientos:

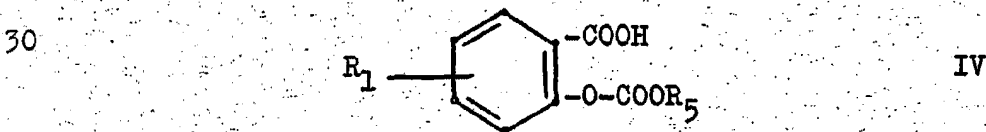
20 1). Transformación de un ácido o-hidroxicarboxílico aromático de la fórmula



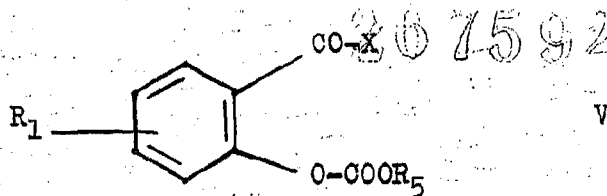
donde R₁ tiene el significado anterior, con cuando menos 2 moles de un éster de ácido clorocarbónico de la fórmula



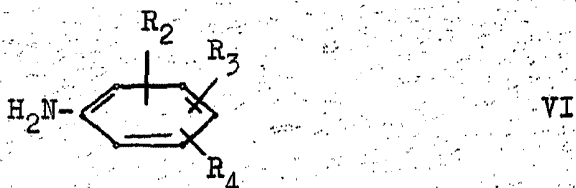
donde R₅ representa un resto inferior de alquilo, de aralquilo o de arilo, o transformación de un ácido o-hidroxicarboxílico aró mático substituido en el grupo oxi, de la fórmula



35 donde R₁ y R₅ tienen el significado anteriormente mencionado, con cuando menos un mol de un éster de ácido clorocarbónico de la an terior fórmula III, o con un medio de halogenación, como halogenu ro de tionilo, halogenuro de sulfurilo o halogenuro de fosforilo, en un anhídrido mixto de la fórmula



40 donde R_1 y R_5 tienen el significado anterior y X representa un átomo de halógeno o el resto $-COOR_5$, y transformación de éste anhídrido mixto con una amina de la fórmula



45 donde R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado anteriormente indicado.

La transformación del ácido o-hidroxicarboxílico aromático de la fórmula II y respectivamente IV con el éster del ácido clorocarbónico se verifica a temperatura ambiente o con enfriamiento, en presencia de una cantidad de medio antiácido cuando menos equimolar con respecto a la cantidad empleada del éster de ácido carbonico utilizado. Como tales, pueden emplearse bases inorgánicas, como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, etc. y bases orgánicas terciarias, como trietilamina, tributilamina, piridina, N-metilpiperidina, etc. La transformación es realizada convenientemente en un disolvente inerte, como por ejemplo benzol, toluol, tetrahidrofurano, dioxano, etc. También pueden emplearse mezclas de estos disolventes con agua, lo cual está particularmente indicado cuando, como medios antiácidos, se emplean bases inorgánicas.

60 La transformación de ácidos o-hidroxicarboxílicos aromáticos de la fórmula IV con halogenuros de tionilo, halogenuros de sulfurilo o halogenuros de fosforilo se verifica a elevadas temperaturas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del



287592

65

medio de halogenación, y ventajosamente en un exceso de medio de halogenación, eventualmente en presencia de un disolvente.

Una vez concluida la transformación, el exceso de medio de halogenación es destilada en el vacío.

70

El anhídrido mixto de la fórmula V que puede obtenerse de la manera descrita no necesita ser aislado, sino que puede ser transformado directamente en uno de los disolventes anteriormente mencionados con una amina de la fórmula VI. Esta transformación se verifica ventajosamente a temperatura ambiente, siendo conducida hasta su conclusión a temperatura moderadamente elevada.

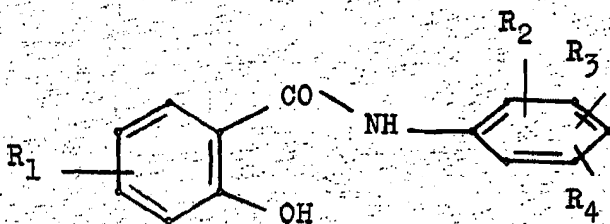
75

Cuando X representa un átomo de halógeno, la transformación tiene que ejecutarse en presencia de un medio antiácido, como trietilamina o piridina, convenientemente en un disolvente inerte, como benzol. Previa adición de agua y separación de la capa orgánica, se destila el disolvente y se calienta el residuo convenientemente de 10 a 30 minutos, a temperaturas superiores a 100° C. para completar el cierre del anillo, recristalizándose a continuación de manera corriente.

80

2). Transformación de una o-hidroxibenzanilida de la fórmula

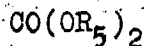
85



VII

donde R₁ a R₄ tienen el significado anteriormente indicado, con fosgeno, un éster de ácido clorocarbónico de la fórmula anterior III o un éster de ácido carbónico de la fórmula

90



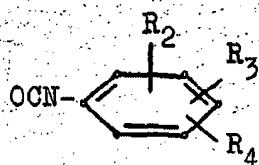
donde R₅ tiene el significado anteriormente indicado.



267592

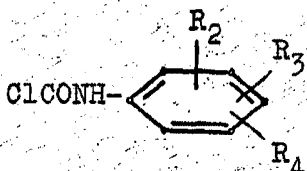
La reacción es ejecutada en presencia de un medio antiácido, ventajosamente en un disolvente inerte, como benzol, toluol, tetrahidrofurano, etc. Se trabaja ventajosamente a elevadas temperaturas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Como medios antiácidos, pueden emplearse bases orgánicas terciarias, como trietilamina, tributilamina, piridina o N-metilpiperidina; también puede emplearse como disolvente un exceso de la base orgánica terciaria empleada. En la transformación con un éster de ácido carbónico de la anterior fórmula VIII, sirve de catalizador la base orgánica terciaria.

3). Transformación de un ácido o-hidroxicarboxílico aromático de la anterior fórmula II con un isocianato de fenilo de la fórmula



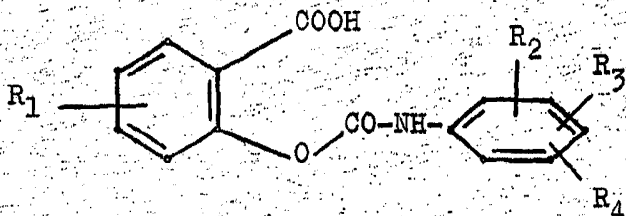
IX

o con un cloruro de ácido carbámico de la fórmula



X

en un ácido o-O-fenilcarbamoil-carboxílico aromático de la fórmula



XI

120 cerrando el anillo de este compuesto y obteniendo un compuesto de la fórmula I. En estas fórmulas, los restos R₁ a R₄ tienen el significado anteriormente indicado.

267592



125 La transformación con un isocianato de fenilo de la fórmula IX se verifica convenientemente a elevadas temperaturas, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 50º y 100º C.; se emplean preferiblemente cantidades equimolares de las materias iniciales. La reacción es ejecutada ventajosamente en un disolvente inerte, como por ejemplo benzol, toluol, cloroformo, cloruro de etileno, dioxano, etc.

130 La transformación con un cloruro de ácido fenilcarbámico de la fórmula X es ejecutada en presencia de un medio que combina hidrácido de halógeno, ventajosamente en un disolvente inerte y convenientemente a temperatura ambiente, o con enfriamiento. Como medios que combinan hidrácido de halógeno pueden emplearse bases orgánicas terciarias, como trietilamina o piridina, o también bases inorgánicas, como hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, etc.; de emplearse bases orgánicas terciarias, éstas pueden servir también de disolventes.

140 El cierre del anillo del ácido o-O-fenilcarbamoil-carboxílico de la fórmula XI para obtener un compuesto de la fórmula I se verifica bien por calentamiento a temperaturas comprendidas entre 100º y 200º C., convenientemente en un disolvente de elevado punto de ebullición, como tetralina o decalina, bien por calentamiento con medios separadores de agua, como cloruro de tioniolo o halogenuros de fósforo, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 80º y 100º C. Esta última transformación es ejecutada eventualmente en presencia de un disolvente y en un exceso del medio separador de agua.

150 La preparación del producto de reacción se verifica luego de manera corriente. Después de destilar en el vacío el disolvente de elevado punto de ebullición, y respectivamente el exceso del medio separador de agua, se purifica por recristalización

267592



la sustancia que queda.

155 Los ácidos o-hidroxicarboxílicos aromáticos de las fórmulas II y IV empleados como materias iniciales, así como las aminas de la fórmula VI, son conocidos; los isocianatos de fenilo de la fórmula IX y los cloruros de ácido fenilcarbámico de la fórmula X, siempre que no sean conocidos, pueden obtenerse de manera conocida partiendo de las aminas de la fórmula VI.

160 Los nuevos compuestos revelan una excelente eficacia antimicrobiana y, en este sentido, son considerable y sorprendentemente superiores a compuestos afines por su constitución. Es particularmente de subrayar su excelente eficacia contra los estafilococos y estreptococos, su insignificante toxicidad y lo bien que son tolerados por la piel. Además, revelan un buen efecto cestocida (antitenia).

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención.

Ejemplo 1

170 3-(3',5'-diclorofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxanzindiona-(2,4)

Se disolvieron a 0° C., en 500 ml de tetrahidrofurano, 86 g de ácido 5-clorosalicílico y 140 ml de trietilamina, se les añadieron 96 ml de etiléster de ácido clorofórmico y a los 10 minutos, removiendo, se purificaron con una solución de 81 g de 3,5-dicloroanilina en 200 ml de tetrahidrofurano. Se removió el conjunto durante 1 hora a temperatura ambiente, y durante 2 horas a 60° C., añadiéndose luego 1 litro aproximadamente de agua. Se separó y concentró la capa de tetrahidrofurano; se calentó el residuo oleoso durante 15 minutos a 120° C. y, previo enfriamiento, se cristalizó en dioxano/metanol. Se obtuvieron 55 g de sustancia de p.f. = 230,5° C.

Ejemplo 2

3-(3',4'-diclorofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4).



201092

185 Se disolvieron a + 52 C., en 500 ml de tetrahydrofurano,
86 g de ácido 5-clorosalicílico y 140 ml de trietilamina, se añ
dieron 96 ml de etiléster de ácido clorofórmico y, a los 10 minu
tos, se purificaron removiendo con una solución de 81 g de 3,4-
dicloroanilina en 200 ml de tetrahydrofurano. Se removió el con
junto durante 1 hora a temperatura ambiente, y durante 2 horas
190 a 602 C., añadiéndose luego 1 litro de agua. Se separó y concen
tró la capa de tetrahydrofurano, se calentó el residuo oleoso,
durante 15 minutos a 1502 C. y se cristalizó previo enfriamiento
en dioxano/metanol. Se obtuvieron 43 g de substancia de p.f. =
2402 C.

195 Ejemplo 3

3-(2',4',5'-triclorofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4).

Se disolvieron a -52 C., en 500 ml de tetrahydrofurano, 86
g de ácido 5-clorosalicílico y 140 ml de trietilamina, se añ
dieron 85 ml de metiléster de ácido clorofórmico y después de
200 15 minutos, removiendo, se purificaron con una solución de 98
g de 2,4,5-tricloroanilina en 200 ml de tetrahydrofurano. Se re
movió el conjunto durante 2 horas a temperatura ambiente, y du
rante 2 horas a 602 C., añadiéndose luego 1 litro de agua. Se
separó y se concentró la capa de tetrahydrofurano. Se calentó
205 el residuo oleoso, durante 30 minutos, a 1702 C. y, previo en
friamiento, se recrystalizó en dimetilformamida/metanol. Se ob
tuvieron 28 g de substancia de p.f. = 1902 C.

Análogamente a los Ejemplos anteriores, se obtuvieron los
compuestos siguientes:

210 3-(2'-cloro-4'-nitrofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4),
p.f. = 2262 C.

3-2(2'-cloro-4'-nitrofenil)-6-bromo-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4),
p.f. = 2532 C.



201032

215 3-(4'-clorofenil)-6-bromo-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4), p.f. = 213 $\frac{1}{2}$ C.

3-(4'-clorofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4), p.f. = 215 $\frac{1}{2}$ C.

3-(4'-bromofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4), p.f. = 203 $\frac{1}{2}$ C.

220 Ejemplo 4

3-(3',4'-diclorofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4).

225 Se disolvieron a 0 $\frac{1}{2}$ C., en 500 ml de tetrahidrofurano, 115 g de ácido 5-cloro-carbometoxisalicílico y 70 ml de trietilamina, se añadieron 48 ml de etiléster de ácido clorofórmico y, después de 10 minutos, se purificaron removiendo con una solución de 81 g de 3,4-dicloroanilina en 200 ml de tetrahidrofurano. Se removió el conjunto durante 2 horas a temperatura ambiente, y durante 2 horas a 70 $\frac{1}{2}$ C. Luego se destiló en el vacío el disolvente, se lavó el residuo con agua y se calentó durante 15 minutos a 150 $\frac{1}{2}$ C. Previo enfriamiento, se recristalizó en dioxano/metanol. Se obtuvieron 78 g de sustancia de p.f. = 240 $\frac{1}{2}$ C.

230 Ejemplo 5

3-(3',5'-diclorofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4).

235 Se calentaron durante 1 hora, con reflujo, 23 g de ácido 5-cloro-carbometoxisalicílico con 20 g de cloruro de tionilo. Luego se destiló en el vacío el exceso de cloruro de tionilo y se absorbió el residuo en 150 ml de benzol. Se añadió a gotas a la solución benzolica, removiendo a temperatura ambiente, una solución de 16 g de 3,5-dicloroanilina y 12 g de trietilamina en 50 ml de benzol. Se calentó durante otras 2 horas la mezcla a 60 $\frac{1}{2}$ C. y se purificó luego, por destilación, del disolvente. Se lavó con agua el residuo, se calentó durante 20 minutos a 150 $\frac{1}{2}$ C.

240



y se cristalizó luego en dioxano/metanol. Se obtuvieron 21 g de
substancia de p.f. = 230º C. 267502

245 Ejemplo 6

3-(4'-clorofenil)-6-bromo-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4).

250 Se disolvieron en 100 ml de piridina 20 g de 4'-cloroanilida
de ácido 5-bromosalicílico y se añadieron a 10º C., a gotas,
7,0 ml de etiléster de ácido clorofórmico. A continuación, se
calentó con reflujo la solución durante 2 horas y luego se ver
tió en 1 litro de agua. Se filtró por aspiración el precipita
do, se lavó y se recristalizó en dioxano/metanol. Se obtuvieron
8,5 g de substancia de p.f. = 213º C.

Ejemplo 7

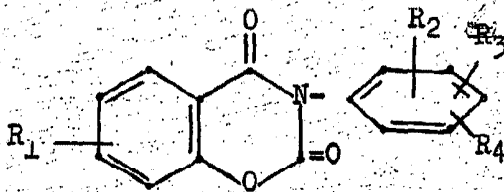
255 3-(4'-clorofenil)-6-cloro-benzo-1,3-oxazindiona-(2,4).

260 Se disolvieron en 200 ml de dioxano 34,4 g de ácido 5-clo
rosalíflico y 30,6 g de isocianato de p-clorofenilo, se calen
taron durante 10 horas a 80-90º C. y luego se guardaron durante
2 días a temperatura ambiente. Se destiló luego en el vacío el
disolvente y se calentó el residuo durante 1 hora, con reflujo,
con 30 g de cloruro de tionilo. Previa destilación del exceso
de cloruro de tionilo, se cristalizó el residuo en dioxano/me
tanol. Se obtuvieron 33 g de substancia de p.f. = 215º C.

265 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania
el 25 de Mayo de 1960, bajo el número T 18 445 IVb/12 p, se
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto so
bre propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la
Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S

270 1). Procedimiento para la obtención de nuevas benzo-1,3-oxazin
dionas-(2,4) de la fórmula



275

donde

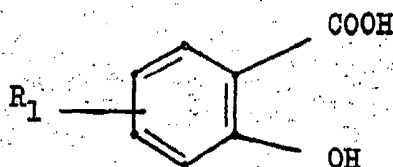
R₁ y R₂, que pueden ser iguales o distintos, representan cloro o bromo,

R₃ representa hidrógeno, cloro o bromo,

R₄ representa hidrógeno, cloro, bromo o el grupo nítrico, caracterizado por el hecho de

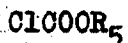
280

a) transformarse un ácido o-hidroxycarboxílico aromático de la fórmula



285

donde R₁ tienen el significado anteriormente indicado, con por lo menos 2 moles de un éster de ácido clorocarbónico de la fórmula



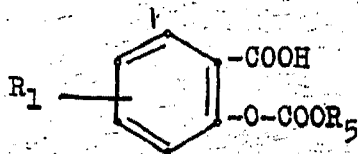
290

donde R₅ representa un resto inferior de alquilo, aralquilo o arilo, en presencia de por lo menos 2 moles de un medio antiácido, ventajosamente en un disolvente inerte,

o

un ácido o-hidroxycarboxílico aromático, sustituido en el grupo oxi, de la fórmula

295

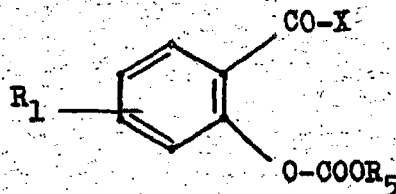




267592

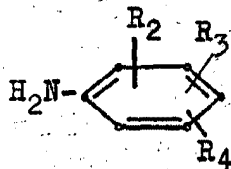
300

donde R_1 y R_5 tienen el significado anteriormente indicado, bien con por lo menos un mol de un éster de ácido clorocarbónico de la fórmula general anteriormente indicada, en presencia de por lo menos un mol de un medio antiácido, ventajosamente en un disolvente inerte, o con un medio de halogenación a temperaturas elevadas, convenientemente con empleo de un exceso de dicho medio de halogenación, y eventualmente en presencia de un disolvente, obteniendo un anhídrido mixto de la fórmula



310

donde R_1 y R_5 tienen el significado anteriormente indicado y X representa un átomo de halógeno o el resto $-O-COOR_5$, y transformarse el mismo con una amina de la fórmula

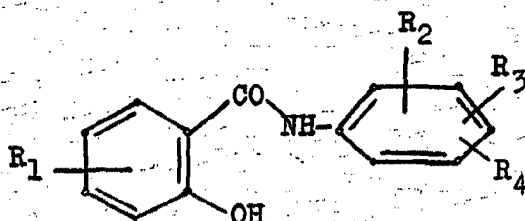


315

donde R_2 a R_4 tienen el significado anterior, ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, y, si X representa un átomo de halógeno en la fórmula del anhídrido, en presencia de un medio antiácido, o

320

b) transformarse una o-hidroxibenzanilida de la fórmula



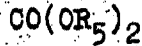
325

267592



dónde R_1 a R_4 tienen los significados anteriormente indicados, con fosgeno, un éster de ácido clorocarbónico de la fórmula anteriormente indicada o un éster de ácido carbónico de la fórmula

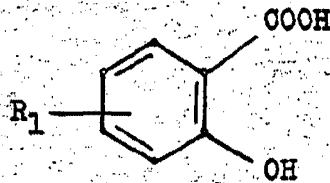
330



dónde R_5 tiene el significado anteriormente indicado, en presencia de un medio antiácido, convenientemente en un disolvente inerte, o

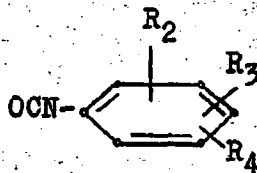
c) transformarse un ácido o-hidroxicarboxílico aromático de la fórmula

335



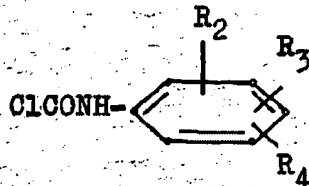
bien con un isocianato de fenilo de la fórmula

340



dónde R_2 a R_4 tienen los significados anteriormente indicados, convenientemente a elevadas temperaturas y ventajosamente en un disolvente inerte, o con un cloruro de ácido fenilcarbámico de la fórmula

345



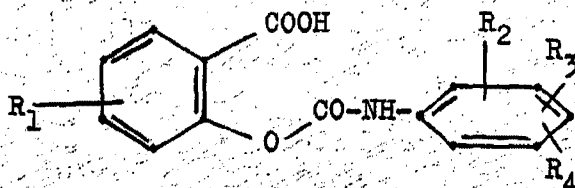
350

dónde R_2 a R_4 tienen el significado anterior, en presencia de un medio que combina hidrácido de halógeno y convenientemente en un disolvente inerte, obteniendo un ácido o-O-fenilcarbamoil carboxílico aromático de la fórmula

267592



355



360

donde R₁ a R₄ tienen el significado anteriormente indicado, y ciclizarse el mismo bien por calentamiento, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 100 y 200° C. y convenientemente en un disolvente de elevado punto de ebullición, o por calentamiento con un medio separador de agua, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 80 y 100° C., y eventualmente en presencia de un disolvente.

365

2). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS BENZO-1,3-OXAZINA-DIONAS-(2,4).

Esta Memoria consta de catorce hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus hojas.

Madrid, 20 de Junio 1.961