

CASE 1613⁺A



282445

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE OXAZINA",
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en
Basilea (Suiza).

= . =

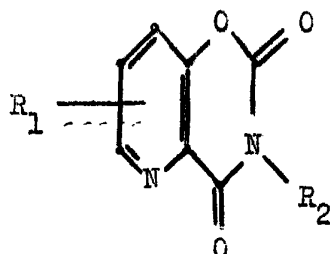
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
preparar nuevos derivados oxazínicos, así como a los nuevos
compuestos obtenibles por este procedimiento, los cuales
están dotados de valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha descubierto, sorprendentemente, que los de-
rivados oxazínicos de la fórmula general I



282445



(I)

5.

en la que

10.

R_1 significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior y
 R_2 significa hidrógeno o

15.

un radical alifático o cicloalifático monovalente, con 12 átomos de carbono a lo sumo, que también puede contener halógeno, átomos de oxígeno en forma de grupos hidroxílicos, etéricos, carbonílicos, carboxílicos o carbalcóxicos o átomos de nitrógeno en forma de grupos nitrílicos, amídicos o amínicos terciarios, o bien significa un radical fenílico, fenilalquílico, fenoxialquílico, fenilalquenílico o heterocicloalquílico

20.

con 12 átomos de carbono a lo sumo, en cuyo caso, si se desea, los anillos aromáticos homólogos y heterocíclicos pueden estar substituídos por tres substituyentes, a lo sumo, de la serie de los grupos alquílicos, los grupos alcóxicos, los átomos

25.

de halógeno, los grupos trifluorometílicos, los grupos hidroxílicos, los grupos nítricos y/o los grupos amínicos y en el radical alifático de estos substituyentes puede estar reemplazado un grupo metilénico por un grupo carbonílico; o bien, por último, significa un grupo N-alquil-N-fenilcarbamoilalquílico o un grupo piperidinocarbonilalquílico con un total de 12 átomos de carbono a lo sumo,

30.

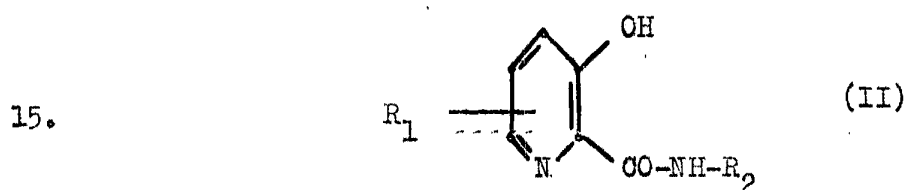
último, significa un grupo N-alquil-N-fenilcarbamoilalquílico o un grupo piperidinocarbonilalquílico con un total de 12 átomos de carbono a lo sumo,



282445

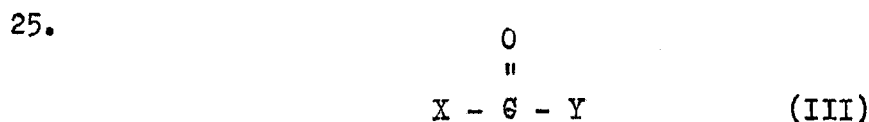
5. poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad analgésica, antipirética, antiflogística, relajadora de la musculatura y asimismo bacterioestática y fungistática. Manifiestan además acción inhibidora sobre las monoaminooxidasas. Pero también son valiosos productos intermedarios, por ejemplo para la preparación de otras materias de actividad farmacológica, así como de agentes anti-parasitarios.

10. Para preparar los compuestos antes definidos, se hace actuar sobre un compuesto de la fórmula general II



20. en la que R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes,

en condiciones de condensación, un derivado reactivo de ácido carboxílico, en particular un compuesto de la fórmula general III



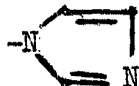
30. en la que X e Y significan, independientemente uno de otro, radicales hidrocarburos ligados por sendos átomos de oxígeno, en particular radicales de alcoxi inferior o radicales



32445

fenoxi, átomos de halógeno, en particular cloro, el radical $-NHR_2$ o el radical

5.



10.

Entre los compuestos que están indicados cabe mencionar en particular: el fosgeno, el éster metílico de ácido clorocarboxílico, el éster etílico de ácido clorocarboxílico, el éster fenílico de ácido clorocarboxílico, el éster bencílico de ácido clorocarboxílico y asimismo el N,N' -carbonil-diimidazol.

15.

Las condiciones de condensación se establecen en estos casos efectuando la reacción en presencia de un agente ligador de ácido, por ejemplo en álcali acuoso en medio anhidro, con empleo de hidruro sódico o amida lítica o con empleo de una base orgánica, como por ejemplo la piridina, la quinolina, la quinaldina, etc.

20.

Otra modalidad particular de realización del procedimiento mencionado al principio consiste en hacer actuar a temperatura ambiente sobre un compuesto de la fórmula general II un derivado de ácido clorocarboxílico de la fórmula general IIIa

25.



en la que Y' significa cloro o un radical metoxi, etoxi o fenoxi,

30.



82445

en acetonitrilo como disolvente y empleando colidina simétrica o 2,6-lutidina.

- En términos generales, la elección de las condiciones de condensación se orienta en gran parte, en las reacciones mencionadas, según la índole de los radicales X, Y e Y',
5. Si se trata aquí de radicales hidrocarburos ligados por medio de un átomo de oxígeno, por ejemplo de radicales alcoxi, o bien si se trata de los radicales -NH_2 o -NH-R_2 , la condensación se lleva a cabo en particular por calentamiento, en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente, hasta la liberación de un compuesto XH, etc. Si uno por lo menos de los símbolos antes mencionados está materializado por un átomo de halógeno, la condensación se efectúa de preferencia por calentamiento en bases orgánicas.
- 10.
15. En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondientes, R_1 está materializado, por ejemplo, por hidrógeno o un radical de alquilo inferior, por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo.
20. Como radicales R_2 entran en consideración, a título de ejemplo, los siguientes, además del hidrógeno:
- los radicales alquílicos, como por ejemplo los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, etc. hasta dodecilo,
- 25.
- los radicales alquénlicos, como por ejemplo los radicales alilo o crotilo,
- 30.
- los radicales alquínlicos, como por ejemplo el radical propargilo,



282445

- los radicales cicloalquílicos, como por ejemplo los radicales ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,
- 5. - otro radicales alifáticos en los que un grupo metilénico está reemplazado por un grupo carbonílico, como por ejemplo los radicales acetono o beta-acetiletilo,
- asimismo los radicales halogenados, como por ejemplo los radicales beta-cloretilo o beta-brometilo,
- 10. - también los radicales hidroxialquílicos, como por ejemplo los radicales beta-hidroxietilo, beta-hidroxipropilo y gamma-hidroxipropilo,
- 15. - también los radicales carboxialquílicos y carbalcoxialquílicos, como por ejemplo los radicales carboximetilo, alfa- y beta-carboxietilo, carbetoimetilo, alfa- y beta-carbetoimetilo y gamma-carbetoimetilopropilo,
- 20. - asimismo los radicales alcoxialquílicos, como por ejemplo los radicales beta-metoxietilo,
- así como los radicales alfa- y beta-etoxietílicos o los correspondientes compuestos tio, como por ejemplo el radical beta-metiltioetilo,
- 25. - y asimismo los radicales cianometilo, beta-cianometilo, gamma-dimetilaminopropilo y N,N-dimetilcarbamoilmetilo.
- 30. Entre los radicales R_2 que contienen un anillo aromático cabe mencionar los tipos siguientes:



282445

- los radicales fenílicos o bencílicos, que si se desea pueden estar substituídos por 1 a 3 átomos de halógeno, radicales de alquilo inferior o alcoxi o el grupo trifluorometilo, como por ejemplo un radical orto-, meta- o para-clorofenilo,
5. un radical 3,4-diclorofenilo, un radical orto-, meta- o parametilfenilo, un radical orto-, meta- o para-metoxifenilo, un radical orto-, meta- o para-clorobencilo, un radical 2,4- o 3,4-diclorobencilo, un radical orto-, meta- o para-fluorobencilo, un radical m-trifluorometilbencilo, un radical orto-,
10. meta- o para-metoxibencilo, un radical 3,4-dimetoxi- o 3,4,5-trimetoxibencilo, un radical orto-, meta- o para-nitrobencilo, un radical orto-, meta- o para-aminobencilo, un radical orto-, meta- o para-hidroxibencilo,
15. - así como un radical benzoilmetílico cuyo anillo bencénico puede estar substituído por uno o dos grupos nitro, amino, metilo o hidroxilo,
- también un radical alfa- o beta-benzoiletílico,
20. - asimismo un radical beta-fenoxietílico o un radical gamma-fenoxipropílico,
- igualmente un radical beta-feniletílico o un radical gamma-fenilpropílico cuyo anillo bencénico puede estar substituído por grupos nitro o amino,
25. - un radical gamma-fenil-beta-propionílico o
30. - un radical N-fenil-N-metil-carbamoilmetílico.



282445

Como ejemplos de radicales R_2 que contienen un anillo heterocíclico, cabe mencionar:

5. - los radicales 2-fenil- o 2-furil-metílicos cuyos anillos pueden también estar substituídos por un grupo nitro,
- asimismo los radicales piperidinoalquílicos, como los radicales piperidinometilo y beta-piperidinoetilo,
10. - radicales piperazinil-(1)-alquílicos substituídos por N_4 , como por ejemplo un radical N_4 -metil-piperazinil-(1)-metílico,
- y asimismo los radicales piridilalquílicos, como por ejemplo los radicales 2- y 4-piridil-metilo o beta-(2- y 4-piridil)-etilo.
- 15.

- Los materiales de partida de la fórmula general II pueden obtenerse de manera ya de sí conocida, por ejemplo a partir de ácidos 3-hidroxi-piridin-2-carboxílicos, eventualmente substituídos.
- 20.

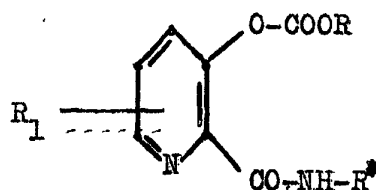
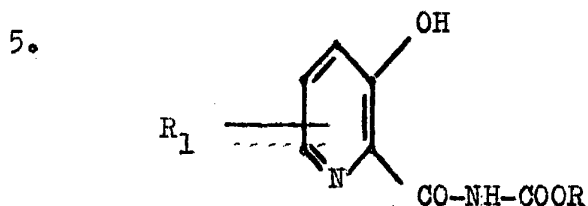
- Como representantes típicos de los compuestos de la fórmula general III cabe mencionar: el carbonato de dietilo, el carbonato de dimetilo, el carbonato de difenilo, el éster metílico de ácido clorofórmico, el éster etílico de ácido clorofórmico, el éster fenílico de ácido clorofórmico, el fosgeno, la urea o las ureas substituidas conforme a la definición de R_2 .
- 25.

- Una variante del procedimiento descrito al principio para la preparación de compuestos de la fórmula general I consiste en aislar los compuestos que se originan en él como
- 30.



282445

productos intermediarios, de la fórmula general Va o Vb



10.

donde

15.

R significa un radical de alquilo inferior o el radical bencilo y

R* significa un radical de alquilo inferior o el radical fenilo,

20. y convertirlos por calentamiento, eventualmente en un disolvente inerte, en los compuestos correspondientemente substituidos de la fórmula general I.

25. Los ejemplos que siguen explican con más detalle la realización del procedimiento de este invento, pero no constituye en absoluto las únicas modalidades de ejecución. Las temperaturas se expresan en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

30. En un alambique destilador se mezclan y se enfrían a 0° 1,38 g de amida del ácido 3-hidroxi-picolínico y 2,5 cc de quinolina. Se añaden, en una porción, 1,92 cc de éster etili-



64425

- co del ácido clorofórmico y se calienta la mezcla a 40-50° con agitación. La temperatura aumenta entonces rápidamente, sin aportación de calor externo, hasta cerca de 100°, con lo que la mezcla se convierte en un aceite homogéneo de color pardo claro. Se calienta éste durante 3 minutos a 200°. Entonces toma al principio color verde y luego negro. Se enfría la mezcla hasta 150° y se la disuelve en 30 cc de etanol al 99%, añadido de una sola vez. Se enfría hasta 0° la solución etanólica oscura y se la combina en una porción con una mezcla, enfriada a -10°, de 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y 10 cc de agua. De la solución límpida obtenida cristaliza después del enfriamiento, y en caso necesario raspado, el clorhidrato bruto de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, en forma de polvo verdiazul. Al cabo de 15 minutos se le separa, se le lava con dos porciones de 5 cc de etanol cada una y se le seca. La liberación de la base puede efectuarse según uno de los dos métodos siguientes:

- El clorhidrato bruto puede transformarse en la base por lavado con agua hasta que el filtrado sale neutro. También la disolución del clorhidrato en lejía sódica 2-n y neutralización consecutiva con ácido clorhídrico diluido conducen a la base. Esta puede recristalizarse de agua hirviente, ácido acético glacial o piridina, y funde entonces a 280°. El compuesto no da ninguna reacción con el cloruro de hierro (en metanol) y ninguna precipitación con una solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido clorhídrico 2-n.

- El mismo compuesto 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina puede prepararse también por medio de las reacciones siguientes de cierre del anillo:

30.



282440

5. a) Se suspenden en 50 cc de acetonitrilo seco y 8,2 g de colidina simétrica 8,3 g de 3-hidroxipicolinamida y se agita esta suspensión a 40° y durante 20 horas, con una solución de 11,0 g de éster fenílico del ácido clorofórmico en 20 cc de acetonitrilo. Se concentra la suspensión en vacío a 50°, se combina el residuo con 50 cc de agua y se separa por succión la parte insoluble. El residuo de la filtración se lava con 50 cc de agua, 20 cc de isopropanol y 20 cc de acetona. La 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina que así se obtiene
10. manifiesta un punto de fusión de 276-278°; rendimiento, 81%. Por recristalización a partir del ácido acético glacial, con adición de carbón, se obtiene un producto incoloro, de punto de fusión 280°.
15. b) Se calientan en reflujo a temperatura de ebullición, durante 16 horas y en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto, 3,3 g de N,N'-carbonil-diimidazol y 1,4 g de 3-hidroxipicolinamida. Se filtra la mezcla reaccional y se concentra el filtrado en vacío. Queda un residuo gris que, después de
20. recristalizado a partir del dioxano, con adición de carbón de colorante, funde a 280°. Rendimiento 46%.
25. c) Se calientan durante 10 minutos, en un baño a 240-250°, 2,0 g de N-carbometoxi-3-hidroxi-picolinamida en 6 g de éster difenílico. El desprendimiento de gas que se observa al principio queda terminado al cabo de 5 minutos. Después del enfriamiento, se mezcla con 10 cc de éter, se filtra y se lava a fondo el residuo con éter. La 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina obtenida funde a 278 - 280°. Ren-
30. dimiento, 90%. Recristalizado del dioxano, el producto funde a 280°.



282445

- d) En un baño a 240-250°, se calientan durante 10 minutos 0,42 g de 3-benziloxicarboniloxi-picolinamida con 1,2 g de éter difenílico. Después del enfriamiento se mezcla con 3 cc de éter. La 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina así obtenida se separa por cristalización; punto de fusión, 280° (a partir del dioxano); rendimiento, 40%.
- 5.

EJEMPLO 2.

- Se agita durante 2 horas, a 45°, una mezcla de 150 mg de colidina simétrica, 200 mg de éster fenílico del ácido cloroformico y 145 mg de 3-hidroxi-6-metil-picolinamida en 3,0 cc de acetonitrilo seco. Al cabo de 30 minutos se inicia la formación de un precipitado. Se concentra en vacío la mezcla reaccional, se distribuye el residuo entre agua y éter, se extrae la fase acuosa otra vez con éter y se seca y concentra la solución etérea. El aceite que queda se calienta durante un minuto a 120° y los cristales que se precipitan son digeridos con éter y filtrados. Estos cristales incoloros constituyen la 6-metil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina (85 mg), de punto de fusión 290 aproximadamente.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3.

- Se agita a 45°, durante 3 horas, una mezcla de 130 mg de colidina simétrica, 170 mg de éster fenílico del ácido cloroformico y 160 mg de 3-hidroxi-5-isopropil-picolinamida en 3,0 cc de acetonitrilo seco. Al cabo de unos 30 minutos se inicia la formación de un precipitado. Se concentra en vacío la mezcla reaccional, se distribuye el residuo entre agua y éter, se extrae la fase acuosa otra vez con éter y se secan y concentran las soluciones etéreas. El aceite que queda se
- 25.
- 30.



282445

5. calienta a 120° durante un minuto y los cristales que se precipitan son digeridos con éter y filtrados. Estos cristales incoloros constituyen la 7-isopropil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{[2,3-e]}\overline{[1,3]}$ -oxazina (132 mg), de punto de fusión 210-212°.

EJEMPLO 4.

10. Se combina con 0,9 cc de éter etílico del ácido clorofórmico una solución de 2,00 g de 3-hidroxi-N-bencil-picolinamida en 3,6 cc de KOH 2,5-n y 30 cc de agua y se la sacude durante 10 minutos. El aceite precipitado se recoge en cloruro de metileno/éter y la fase orgánica se extrae con KOH l-n, se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo, después de cristalizado del isopropanol, proporciona cristales incoloros de 3-bencil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{[2,3-e]}\overline{[1,3]}$ -oxazina, de punto de fusión 174° (rendimiento, 8%).

EJEMPLO 5.

20. Se combina con 2,5 cc de éter etílico del ácido clorofórmico una suspensión de 2,8 g de 3-hidroxi-N-bencil-picolinamida en 8,0 cc de colidina simétrica. La mezcla reaccional obtenida se calienta en un baño de aceite durante 15 minutos, a 180°, y se deja a esta temperatura durante 15 minutos más, con destilación simultánea de las porciones volátiles.
25. El producto de la reacción, enfriado, se combina con agua y con éter, se filtra y el residuo, con adición de carbón animal, se recristaliza de isopropanol/cloruro de metileno; Se obtienen 2,00 g de cristales incoloros, de punto de fusión 174° (rendimiento, 64%).
- 30.



282445

Por este mismo procedimiento se preparan:

<u>Substituyente en 3</u>	<u>cristalizado de</u>	<u>Punto de fusión</u>	<u>Rendimiento %</u>
5. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	isopropanol	98-100°	62
Ciclohexilo	isopropanol	180°	8

EJEMPLO 6.

10. 11,8 g de N-metil-3-hidroxi-picolinamida se combinan, en 50 cc de acetonitrilo seco y 10,9 g de colidina simétrica y agitando, con 7,0 cc de éster metílico del ácido clorofórmico en 20 cc de acetonitrilo. De la mezcla reaccional, al principio homogénea, se separa gradualmente un precipitado. Se agita a 30-40° durante 4 a 6 horas y se deja en reposo durante la noche. Después de la evaporación en vacío, queda un residuo, que se mezcla con 150 cc de agua. Con el reposo se separa la 3-metil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{2,3-e}$ - $\overline{1,3}$ -oxazina, de punto de fusión 136° (del isopropanol); rendimiento, 50%.

De manera análoga se obtienen los siguientes derivados substituidos en 3 de la 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{2,3-e}$ - $\overline{1,3}$ -oxazina:

25. 3-isoamilo : punto de fusión, 98 - 100° (acetona); rendimiento, 31%
- 3-benzilo : punto de fusión, 174° (dioxano); rendimiento, 72%
- 3-isobutilo: punto de fusión, 131° (isopropanol/acetona); rendimiento, 49%
30. 3-(3'-dimetilaminopropilo) : cristalizado, en forma de clorhidrato, del residuo de la concentración, tiene el punto de fusión 230° (del metanol); rendimiento, 46%.



000000

EJEMPLO 7.

Se combina con 8,0 cc de éster etílico del ácido clorofórmico una solución de 9,0 g de 3-hidroxi-N-fenil-picolinamida en 25 cc de colidina simétrica, y entonces se forma con el calentamiento un precipitado. La mezcla reaccional se calienta durante 15 minutos en un baño de acetie a 155° y durante 15 minutos a 175°, con destilación simultánea de las porciones volátiles. Se enfría el producto de la reacción, se le mezcla con agua y con éter, se le filtra y los cristales violados que quedan se recristalizan del dioxano con adición de carbón animal. Se obtienen cristales incoloros de 3-fenil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, de punto de fusión 279-281°; rendimiento 44%.

15. Por el mismo procedimiento se preparan:

Substituyente en 3	cristalizado de	Punto de fusión	Rendimiento (%)
p-metil-fenilo	dioxano	263-264°	61
m-metil-fenilo	etanol	163-165°	20
p-metoxi-fenilo	cloroformo/ isopropanol	219-221°	48
m-cloro-fenilo	"	197-198°	35

25. EJEMPLO 8.

0,45 g de 3-metoxi carboniloxi-N-fenil-picolinamida se calientan a 250°, durante 10 minutos, con 1,5 g de éter difenílico. Después del enfriamiento se mezclan con 5 cc de éter. Se origina un precipitado cristalino, obscuro, del que, después de recristalización a partir del dioxano (carbón), se ob-

30.



2821A5

tienen cristales incoloros, de punto de fusión 279-281°, que son idénticos a la 3-fenil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-
-2,3-e-1,3-oxazina (véase el ejemplo 7); rendimiento, 26%.

5. EJEMPLO 9.

2,0 g de anilida del ácido 3-hidroxipicolínico se disuelven en 20 cc de acetonitrilo, seco, se mezclan con 1,5 g de colidina simétrica y 1,0 cc de éster metílico del ácido clorofórmico y se agitan durante 21 horas a temperatura ordinaria.

10. Se concentra la mezcla reaccional a presión reducida y se malaxa el residuo con 30 cc de agua. El producto gomoso, insoluble en agua, se malaxa con un poco de etanol y los cristales obtenidos se separan por succión. Después de cristalizar de acetona/dioxano, se obtiene la anilida del ácido 3-metoxicarboliloxi-picolínico (punto de fusión, 100-104°; rendimiento, 51%).
- 15.

= . =



0 22445

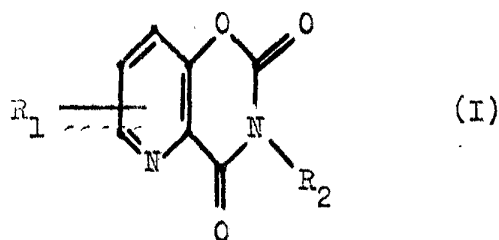
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 13.217/61 del 14 de noviembre de 1.961.

5.

1. Procedimiento para preparar nuevos derivados de oxazina, de la fórmula general I

10.



15.

en la que

20. R_1 significa hidrógeno o un radical alquilo inferior
y

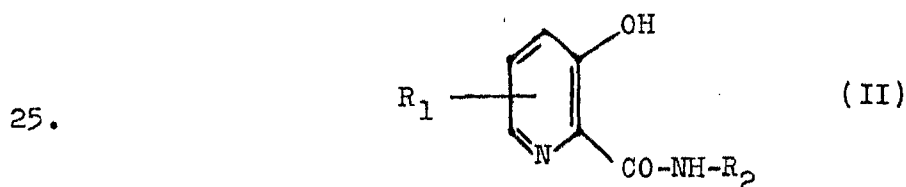
R_2 significa hidrógeno o un radical monovalente, alifático, o cicloalifático, con 12 átomos de carbono a lo sumo, que puede contener también halógeno, átomos de oxígeno en forma de grupos
25. hidroxílicos, etéreos, carbonílicos, carboxílicos

282443



5. o carbalcóxicos, o átomos de azufre en forma de grupos alquiltio, o átomos de nitrógeno en forma de grupos nitrilo, amídicos o amínicos terciarios; o bien un radical fenílico, fenilalquílico, fenoxialquílico, fenilalquenílico o heterocicloalquílico con 12 átomos de carbono a lo sumo, pudiendo los anillos aromáticos estar substituídos, si se quiere, por tres, a lo sumo, substituyentes de la serie
10. de los grupos alquílicos, los grupos alcóxicos, los átomos de halógeno, los grupos trifluorometílicos, los grupos hidroxílicos, los grupos nítricos y/o los grupos amínicos, y pudiendo estar reemplazado, en el radical alifático de estos substituyentes, un grupo metilénico por un grupo carbonílico,
15. o por último un grupo N-alquil-N-fenil-carbamoilalquílico o un grupo piperidino-carbonilalquílico con un total de 12 átomos de carbono a lo sumo,
- 20.

caracterizado por el hecho de que, sobre un compuesto de la fórmula general II



en la que R_1 y R_2 tienen el significado expuesto antes,

282445



282445

se hace actuar, en condiciones condensantes, un derivado reactivo de ácido carboxílico, en particular un compuesto de la fórmula general III

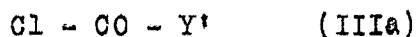


en la que X e Y, independientemente uno de otro, significan radicales hidrocarburos, unidos por medio de un átomo de oxígeno respectivo, así como átomos de halógeno o el radical -NHR₂.

10.

2. Procedimiento en el que una alternativa de realización de acuerdo con la reivindicación 1, se caracteriza por el hecho de que, sobre un compuesto de la fórmula general II, se hace actuar a temperatura ambiente un derivado de ácido clorocarboxílico de la fórmula general IIIa

15.



20.

en la que Y' significa cloro o un radical metoxi, etoxi o fenoxi,

en acetonitrilo como disolvente y empleando colidina simétrica o 2,6-butidina.

25.

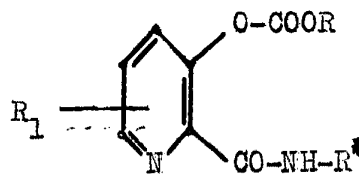
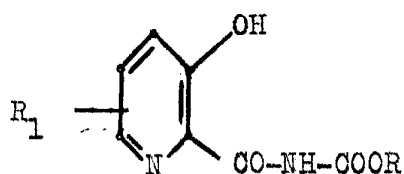
3. Procedimiento en el que una alternativa de realización de acuerdo con la reivindicación 2, se caracteriza por el hecho de que los compuestos aislados según la alternativa de la citada reivindicación 2, de



las fórmulas general IVa o IVb

282445

5.



10.

(IVa)

(IVb)

en las que

15.

R significa un radical alquilo inferior o el radical bencilo y

R* significa un radical alquilo inferior o el radical fenilo,

se convierten por calentamiento, eventualmente en un disolvente inerte, en los compuestos de la fórmula general I, correspondiente substituídos.

20.

4. Procedimiento para preparar nuevos derivados de oxazina.

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de noviembre de 1.962.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.