

E 16134 B.



282446

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS OXAZI-
NICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A. G., re-
sidente en BASEL (Suiza).

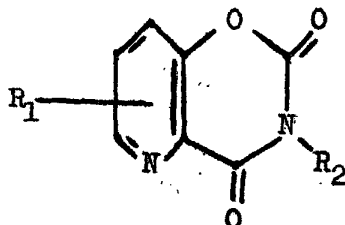
- . -

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
derivados oxazínicos de la fórmula general I



(I)



282446

en la que

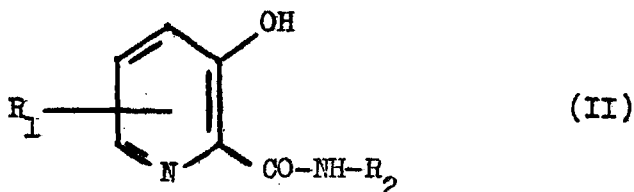
- R_1 significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior, y
- R_2 significa hidrógeno o
5. un radical alifático o cicloalifático monovalente con 12 átomos de carbono a lo sumo, que también puede contener halógeno, átomos de oxígeno en forma de grupos hidroxílicos, etéricos, carbonílicos, carboxílicos o carbalcoxílicos o átomos
10. de azufre en forma de grupos alquiltio o átomos de nitrógeno en forma de grupos nitrílicos, amídicos o amínicos terciarios, o bien significa un radical fenílico, fenilalquílico, fenoxialquílico, fenilalquenílico o heterocicloalquílico con 12 átomos de carbono a lo sumo, en cuyo
15. caso, si se desea, los anillos aromáticos homólogos y heterocíclicos pueden estar substituidos por tres substituyentes, a lo sumo, de la serie de los grupos alquílicos, los grupos alcóxicos,
20. los átomos 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 carboní-
25. lico; o bien, por último, significa un grupo N-alquil-N-fenil-carbamoilalquílico o un grupo piperidinocarbonilalquílico con un total de 12 átomos de carbono a lo sumo.

2 82446



poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad analgésica, antipirética, antiflogística, relajadora de la musculatura y asimismo bacteriostática y fungistática. Manifiestan además acción inhibitoria sobre las monoaminooxidasas. Pero también son valiosos productos intermediarios, por ejemplo para la preparación de otras materias de actividad farmacológica, así como de agentes antiparasitarios.

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



en la que

R_1 tiene el significado expuesto antes y

R_2 significa hidrógeno,

en condiciones de condensación, en álcali acuoso o con empleo de bases orgánicas, en particular de quinolina, quinaldina, colidina simétrica o 2,6-lutidina, y en presencia o ausencia de un disolvente, un derivado de ácido clorocarboxílico de la fórmula general III.



282446

Cl - CO - Y (III)

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

5. y, si se desea, se hace reaccionar una sal metálica, de preferencia una sal alcalinometálica, de un compuesto así obtenido, de la fórmula general I en la que R₂ significa hidrógeno, con un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general IV



en la que R₂' significa un radical definido para R₂, con excepción de un radical fenilo, eventualmente substituido.

10. Esta reacción se efectúa ventajosamente a temperaturas entre 0° y unos 200°.

15. Materiales de partida apropiados de la fórmula general IV son, por ejemplo, numerosos compuestos con átomo de halógeno ligado no aromáticamente, como los haluros de alquilo, los haluros de alqueno y alquino, los haluros de alcóxialquilo, los haluros de dialquilaminoalquilo, los haluros de polimetiléniminoalquilo, los haluros de morfolinoalquilo, los ésteres de ácidos grasos halogenados, las ami-



22446

- das de ácidos grasos halogenados, eventualmente substituídas en N, los haluros de aralquilo y los haluros de fenacilo con anillo aromático, substituído eventualmente por halógeno o grupos alquilo, alcoxi o nitro; y asimismo, por ejemplo, ésteres alquílicos de ácido arilsulfónico o ácido alcansulfónico y sulfatos de dialquilo.
- 5.
- La reacción de estos haluros y de otros ésteres reactivos con sales metálicas de los compuestos de la fórmula general I que presentan un átomo de hidrógeno en calidad de R_2 , por ejemplo con sales sódicas, potásicas o argénticas de tales compuestos, se efectúa de preferencia en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo en dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, y a temperatura ambiente.
- 10.
- 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.
- 15.
- En términos generales, la elección de las condiciones de condensación en las reacciones mencionadas antes se orienta en gran parte según la índole del radical Y. Si se trata aquí de radicales hidrocarburos ligados por medio de un átomo de oxígeno, por ejemplo de radicales alcoxi, la condensación se efectúa en particular por calentamiento, en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente, hasta la liberación de un compuesto YH, etc. Si el símbolo antes mencionado está materializado por un átomo de halógeno, la condensación se efectúa de preferencia por calentamiento en bases orgánicas.
- 20.
- 25.
- 30.



282446

En los compuestos de la fórmula general I y en los materiales de partida correspondiente, 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.

5.

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,
- los radicales alquénlicos, como por ejemplo los radicales alilo o crotilo, - los radicales alquínlicos, como por ejemplo el radical propargilo, - los radicales cicloalquílicos, como por ejemplo los radicales ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, - otros radicales alifáticos en los que un grupo metilénico está reemplazado por un grupo carbonílico, como por ejemplo los radicales acetonoilo o beta-acetiletilo, - asimismo los radicales halogenados, como por ejemplo los radicales beta-cloretilo o beta-brometilo, - también los radicales hidroxialquílicos, como por ejemplo los radicales beta-hidroxietilo, beta-hidroxipropilo y gammahidroxipropilo, - también los radicales carboxialquílicos y carbalcoxialquílicos, como por ejemplo los radicales carboximetilo, alfa- y betacarboxietilo, carbetoximetilo, alfa- y beta-carbetoxietilo y gamma-carbetoxipropilo, - 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, - y asimismo los radicales cianometilo, beta-cianometilo, gamma-dimetilaminopropilo y N,N-di-

10.

15.

20.

25.

30.



2 82446

metilcarbamoilmétilo.

Entre los radicales R_2 que contienen un anillo aromático cabe mencionar los tipos siguientes:

5. - 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, un radical 3,4-diclorofenilo, un radical orto-, meta- o para-metilfenilo, un radical orto-, meta- o para-metoxifenilo, un radical orto-, meta- o paraclorobencilo, un radical 2,4- o 3,4-diclorobencilo, un radical orto-, meta- o para-fluorobencilo, un radical m-trifluorometilbencilo, un radical orto-, 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, - así como un radical benzoilmétílico cuyo anillo bencénico puede estar substituído por uno o dos grupos nitro, amino, metilo o hidroxilo, - también un radical alfa- o beta-benzoiletílico, - asimismo un radical beta-fenoxietílico o un radical gamma-fenoxipropílico, - igualmente un radical beta-fenilatílico o un radical gamma-fenilpropílico cuyo anillo bencénico puede estar substituído por grupos nitro o amino, un radical gamma-fenil-beta-propionílico o - un radical N-fenil-N-metil-carbamoilmétílico.

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

30. - 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, - radicales piperá-

282446



zinil-(1)-alquilicos substituidos por N_4 , como por ejemplo un radical N_4 -metil-piperazinil-(1)-metilico, - y asimismo los radicales piridilalquilicos, como por ejemplo los radicales 2- y 4-piridil-metilo o beta-(2 y 4-piridil)-etilo.

5. 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-carboxilicos, eventualmente substituidos.

10. Como representantes típicos de los compuestos de la fórmula general III cabe mencionar: el éster metilico del ácido cloroformico, el éster etilico del ácido cloroformico, el éster fenilico del ácido cloroformico o el fosgeno.

15. Los ejemplos que siguen explican más detenidamente la realización del procedimiento de este invento; pero no representan en absoluto las únicas modalidades de realización del mismo. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

20. Se suspenden en 80 cc de dimetilformamida 30 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina. Agitando y enfriando con hielo, se incorporan en porciones 8,9 g de una suspensión al 50% de hidruro sódico en aceite mineral, de tal modo que la temperatura no suba a más de 15°. Terminado el desprendimiento de gas, se añade, mientras se prosigue el enfriamiento, una solución de 31,4 g de bromuro de bencilo en 30 cc de dimetilformamida. Después de uno a dos días de reposo a temperatura ordinaria, una muestra diluida con 25. 5 veces su volumen de agua muestra un pH de 7-8. Cuando esto



282446

5. ocurre, se vierte toda la mezcla reaccional sobre 500 cc de agua. La 3-bencil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{2,3-e}$ - $\overline{1,3}$ -oxazina que se precipita en forma cristalina es separada por succión, lavada con 50 cc de agua, 50 cc de isopropanol y 50 cc de éter y recristalizada del dioxano con adición de carbón; punto de fusión, 174°. Rendimiento, 75-80%,

E J E M P L O 2.

10. A base de 98,5 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{2,3-e}$ - $\overline{1,3}$ -oxazina se prepara con 14,9 g de suspensión de hidruro sódico (al 50%) en 290 cc de dimetilformamida la sal sódica como en el ejemplo 1. A esta solución se añade, refrigerando con hielo, una solución de 103 g de cloruro de fenacilo en 140 cc de dimetilformamida. Al cabo de 6 horas se vierte la mezcla reaccional sobre 2500 cc de agua. Los cristales color beige claro de 3-fenacil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{2,3-e}$ - $\overline{1,3}$ -oxazina se separan por succión y se recristalizan del dioxano, con adición de carbón; punto de fusión, 175°. Rendimiento, 78%.

E J E M P L O 3.

20. A base de 30 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{2,3-e}$ - $\overline{1,3}$ -oxazina se prepara con 9 g de suspensión de hidruro sódico (al 50%) en 70 cc de dimetilformamida la sal sódica como en el ejemplo 1, Enfriando con hielo, se añade una solución de 31,2 g de yoduro de etilo en 20 cc de dimetilformamida, se deja la mezcla en reposo a temperatura ordinaria durante 16 horas y luego se la vierte sobre 400 cc de agua. Los cristales precipitados de 3-etil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{2,3-e}$ - $\overline{1,3}$ -oxazina se separan por succión,



32446

se lavan consecutivamente con 50 cc de agua y se recristalizan del isopropanol; punto de fusión, 150-151°. Rendimiento, 30%.

E J E M P L O 4.

Con exclusión del agua y en atmósfera de nitrógeno, se agita durante una hora a temperatura ordinaria 16,4 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, 27,6 g de carbonato potásico anhidro y 50 cc de dimetilformamida. Luego se añaden 22,4 g de bromuro de p-metilfenacilo, disueltos en 25 cc de dimetilformamida, con lo que se inicia una débil reacción exotérmica. Al cabo de una hora la mezcla reaccional se ha teñido de color pardo oscuro. Se prosigue todavía la agitación durante 2 horas a temperatura ordinaria y luego se vierte la mezcla sobre 500 g de hielo, La 3-(4-metil-fenacil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina precipitada funde, después de recristalizada de dioxano/éter, a 202-203°.

T A B L A

Los derivados siguientes, substituidos en 3, de la 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina se obtienen de manera análoga a la descrita en los ejemplos I a 4:

282446



Substituyente en 3	Punto de fusión, en °C	Recristaliza do	Rendimien to en %
Metilo	136	Isopropanol	54 (véase también el ejemplo 5)
n-Propilo	130-131	"	52
n-Butilo	115-116	"	60
Isoamilo	98-100	"	58
n-Hexilo	112-114	"	54
n-Dodecilo	116-120	Acetona/Cloro- formo	59
Alilo	117-122	Isopropanol	57
Propargilo	161	Acetona	33
Bencilo	174		63 (véase también el ejemplo 6)
o-Cl-bencilo	157-158	Isopropanol/a- cetona.	44
m-Cl-bencilo	137	Isopropanol/dio- xano.	59
p-Cl-bencilo	152-153	Isopropanol/ace- tona.	58
m-F-bencilo	150-152	Isopropanol/ace- tona.	39
p-F-bencilo	179-180	Acetona/dioxano	44
o-nitro-bencilo	179	Dioxano	53
m-nitro-bencilo	187-188	Acetona/dioxano	23
p-nitro-bencilo	208-209	Dioxano	60
o-metil-bencilo	164-165	Dioxano	64
m-metil-bencilo	124-126	Isopropanol	31
p-metil-bencilo	145	"	54
3 ^t ,5 ^t -dimetil- bencilo	175	Acetona/dioxano	70



282446

Substituyente en 3	Punto de fusión, en °C.	Recristalizado	Rendimiento en %
p-tercibutil-bencilo	161-163	Isopropanol/acetona	45
m-CF ₃ -bencilo	172	Isopropanol/acetona	45
2 ^o ,4 ^o -dicloro-bencilo	155-157	"	53
3 ^o ,4 ^o -dicloro-bencilo	178-179	Acetona/dioxano	80
o-metoxi-bencilo	168-169	Dioxano	30
m-metoxi-bencilo	111	Acetona/dioxano	72
p-metoxi-bencilo	168	Isopropanol	74
3 ^o ,4 ^o -dimetoxi-bencilo	172	Acetona/dioxano	37
3 ^o ,4 ^o ,5 ^o -trimetoxi-bencilo	144-146	Acetona/dioxano	51
2 ^o -feniletilo	215-216	Acetona/metanol	87
2 ^o -(p-nitro-fenil)-etilo	252	Dioxano	50
3 ^o -fenil-propilo	165-166	Isopropanol/dioxano	60 (véase también el ejemplo 7)
3 ^o -(p-nitrofenil)-propilo	185-187	"	30
3 ^o -fenil-2 ^o -propenilo (cinamilo)	215-216	Dioxano	75
2 ^o -fúril-metilo	190	Isopropanol/dioxano	64
2 ^o -(5 ^o -nitro-fúril)-metilo	210-211	Dioxano	50



282446

Sustituyente en 3	Punto de fusión, en °C.	Recristalizado	Rendimiento en %.
2 ^a -tenil-metilo	175	Acetona/isopropanol	40
2 ^a -piridil-metilo	122	Acetona/isopropanol	37
4 ^a -piridil-metilo	195	Isopropanol/dioxano	42
m-nitro-benzoil-metilo	250-252	Dioxano	53
p-nitro-benzoil-metilo	240-242	Dioxano/dimetilformamida	48
2 ^a ,4 ^a -dimetil-benzoilmetilo	173-174	Dioxano	52
Acetonilo	135-136	Isopropanol	63
2 ^a -etoxi-etilo	81	Isopropanol	13
2 ^a -fenoxi-etilo	125-126	Isopropanol	27
3 ^a -fenoxi-propilo	122-123	Isopropanol	47
2 ^a -metil-tioetilo	158-159	Isopropanol/dioxano	22
Carbetoxi-metilo	152-153	Acetona	51
1 ^a -carbetoxietilo	122-123	Isopropanol	49
3 ^a -carbetoxi-propilo	82	Isopropanol/acetona	72
N,N-dimetil-carbonil-metilo	163-164	Isopropanol/acetona	13
N-metil-N-fenil-carbonil-metilo	186-187	Isopropanol/dioxano	26
2 ^a -bromoetilo	174	Dioxano	69
2 ^a -cloroetilo	152-153	Isopropanol/acetona	74
Ciano-metilo	220-221	Dioxano	49



282446

EJEMPLO 5.

5. A base de 16,4 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-e \\ 1,3 \end{smallmatrix} \right]$ -oxazina, 4,8 g de suspensión de hidruro sódico (al 50%) y 40 cc de dimetilformamida se prepara como en el ejemplo 1 la sal sódica y se le añade una solución de 13,2 g de sulfato de dimetilo en 20 cc de dimetilformamida. Al cabo de 2 días se vierte la mezcla sobre 200 cc de agua. De la solución cristaliza gradualmente la 3-metil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-e \\ 1,3 \end{smallmatrix} \right]$ -oxazina; punto de fusión, 136° (del isopropanol). Rendimiento, 45%.

10.

EJEMPLO 6.

15. 3,6 g de sal amónica de la 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-e \\ 1,3 \end{smallmatrix} \right]$ -oxazina se suspenden en 20 cc de dimetilformamida y se mezclan, agitando, con 3,6 g de bromuro de bencilo. Al cabo de 20 minutos se origina una solución homogénea. Esta se deja en reposo durante 16 horas en forma cristalina, y luego se vierte sobre 100 cc de agua. Se precipita, la 3-bencil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-e \\ 1,3 \end{smallmatrix} \right]$ -oxazina; punto de fusión, 174° (dioxano). Rendimiento, 63%.

20. EJEMPLO 7.

25. 5,6 g de 3-cinamil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-e \\ 1,3 \end{smallmatrix} \right]$ -oxazina (punto de fusión, 215-216°; véase la tabla que sigue al ejemplo 4), disueltos en 60 cc de dioxano, se hidrogenan, a temperatura ambiente y presión atmosférica, sobre 1 g de carbón paladiado. Después de absorbido 1 mol de hidrógeno, la hidrogenación se detiene. Concentrando la solución, puede ais-



larse la 3-(3'-fenil-propil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-
[2,3-e]-[1,3]-oxazina; punto de fusión, 165-166°. Rendimiento,
77%.

E J E M P L O 8.

5. A base de 32,8 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-
[2,3-e]-[1,3]-oxazina se prepara como en el ejemplo 1 la sal só-
dica y se deja ésta en reposo con la sal sódica a base de 32,2 g
de ácido 2-bromopropiónico en 100 cc de dimetilformamida, a tem-
peratura ambiente y durante 28 horas. A continuación se vierte
10. todo ello sobre 300 cc de agua y se trata con carbón animal. Des-
pués de filtrar, se ajusta la solución a pH 3 con ácido clorhí-
drico 2-n. Se precipita en forma cristalina la 3-(2'-carboxi-
etil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, que
después de recristalizada de isopropanol/dioxano, muestra un
15. punto de fusión de 250°. Rendimiento, 32%.

E J E M P L O 9.

- A temperatura ordinaria y presión atmosférica se
hidrogenan en 1000 cc de dioxano 20 g de 3-(p-nitrobencil)-3,4-
dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina (punto de fu-
sión, 208-209°), sobre 8 g de carbón paladiado. Al cabo de 17 ho-
20. ras y después de absorbidos 3 moles de hidrógeno, la hidrogena-
ción se detiene. Entonces se separa el catalizador por filtra-
ción y se concentra fuertemente la solución en vacío. Los cris-
tales precipitados vuelven a ponerse en solución mediante adi-
ción de acetona y calentamiento. Después del enfriamiento, se se-
para por succión la 3-(p-aminobencil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-
25. pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina cristalizada y se la seca en alto
vacío; punto de fusión, 200-202°. Rendimiento, 78%.



De manera análoga se obtienen, a partir de los correspondientes derivados nitro, los derivados amino siguientes:

5. - la 3-(p-amino-beta-feniletíl)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina; punto de fusión, 180-186°; rendimiento, 37%;

- y la 3-(p-amino-fenacil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina; punto de fusión, 230°; rendimiento, 72%.

10. EJEMPLO 10.

En una mezcla de 16 g de ácido sulfúrico concentrado y 160 cc de agua helada se suspenden 14 g de 3-(p-amino-bencil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina (véase el ejemplo 9). A temperatura de -5° a 0° y agitando se instala en el curso de 10 minutos una solución de 4,2 g de nitrato sódico en 24 cc de agua y luego se prosigue la agitación durante 40 minutos a 20°. La mezcla, todavía heterogénea, se vierte en 300 cc de agua hirviente y se calienta durante 5 minutos a temperatura de ebullición. Por filtración se separa la solución del alquitrán originado y se la vierte sobre 200 cc de agua helada. Los cristales de color rojo ladrillo que se obtienen se tratan en dioxano con carbón. Con la adición de éter, cristaliza gradualmente la 3-(p-hidroxibencil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina; punto de fusión, 215-218°.

25. Rendimiento, 37%.

De manera análoga se obtiene la:



28.447

- 3-(p-hidroxi-fenacil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina; punto de fusión, 235-240° (metanol); rendimiento, 13%.

E J E M P L O 11.

5. A base de 39,4 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina y 11,5 g de suspensión de hidruro sódico (al 50%) se preparan en 120 cc de sulfúrico de dimetilo la sal sódica (de manera análoga a la del ejemplo 1) y se deja ésta en reposo con una solución de 40,7 g de cloroacetilpiperidina
10. en 40 cc de sulfúrido de dimetilo, durante 16 horas y a temperatura ordinaria. Mediante enfriamiento en hielo se hace cristalizar la mezcla reaccional. Se separan los cristales por succión, se los lava con agua y se recrystaliza de isopropanol/dioxano la 3-piperidinocarbonil-metil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-
15. pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina; punto de fusión, 210°; rendimiento, 68%.

E J E M P L O 12.

20. A base de 16,4 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, 4,8 g de suspensión de hidruro sódico (al 50%) y 40 cc de dimetilformamida se prepara como en el ejemplo 1 la sal sódica y se deja ésta en reposo, a temperatura ambiente y durante 7 días, con 16,6 g de sulfonato de isoamilmetano. Después de diluir con 300 cc de agua, cristaliza gradualmente la 3-isoamil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-
25. [2,3-e]-[1,3]-oxazina. Se separa ésta por filtración y se la recrystaliza de la acetona con adición de carbón animal; punto de fusión, 98-100°; Rendimiento 25%.



E J E M P L O 13.

5. A partir de 30 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{[2,3-e]-[1,3]}$ -oxazina, 8,9 g de hidruro sódico y 80 cc de dimetilformamida se prepara como en el ejemplo 1 la sal sódica y se deja ésta en reposo con 50 g de sulfonato de n-amil-tolueno en 25 cc de dimetilformamida durante 78 horas y a temperatura ambiente. Vertiendo luego el conjunto sobre 500 cc de agua, se precipita en forma cristalina la 3-n-amil-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{[2,3-e]-[1,3]}$ -oxazina. Se la recrystaliza del dioxano y luego del isopropanol; punto de fusión, 100-102°; Rendimiento, 53%.
- 10.

E J E M P L O 14.

15. A base de 16,4 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{[2,3-e]-[1,3]}$ -oxazina y 4,8 g de suspensión de hidruro sódico (al 50%) en 40 cc de dimetilformamida se prepara como en el ejemplo 1 la sal sódica y se deja ésta en reposo con 22,2 g de cloruro de 2-piperidinoetilo, durante 5 días y a temperatura ordinaria. Luego se concentra en vacío la mezcla reaccional y se extrae el residuo en caliente con isopropanol. El extracto de isopropanol se trata con carbón y, después de filtrar para separar el carbón, se concentra en vacío. El residuo de la concentración, se recrystaliza, con adición de carbón, del isopropanol. Se obtiene así la 3-(2^o-piperidinoetil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\overline{[2,3-e]-[1,3]}$ -oxazina, de punto de fusión 121-122°, rendimiento 29%.
- 20.



287440

EJEMPLO 15.

- A base de 18,6 g de 4-cloroacetil-pirocatequina se prepara, según procedimiento conocido para la protección de los grupos OH, el éter di-(tetrahidropirranílico). El producto bruto obtenido se disuelve en 50 cc de dimetilformamida y se hace reaccionar con la sal sódica a base de 14,0 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, 3,7 g de suspensión de hidruro sódico (al 50%) y 40 cc de dimetilformamida. Después de 60 horas de reposo a temperatura ordinaria, se combina la mezcla reaccional con 250 cc de agua, 250 cc de dioxano y 100 cc de ácido clorhídrico 1-n y se deja en reposo durante 16 horas. A continuación se neutraliza con 100 cc de lejía sódica 1-n. Los cristales precipitados de 3-(3',4'-dihidroxibenzoilmetil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina se recristalizan de piridina/éter; punto de fusión, 280°. (descomposición a partir de los 260°); Rendimiento, 46%.

De manera análoga, pero aislando por concentración en vacío y extracción con isopropanol, se preparan:

20. - Ia 3-(3'-hidroxipropil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, de punto de fusión 150-151°; rendimiento, 13%, y
- Ia 3-(2'-hidroxietil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina, de punto de fusión 144-146°; rendimiento, 10%.



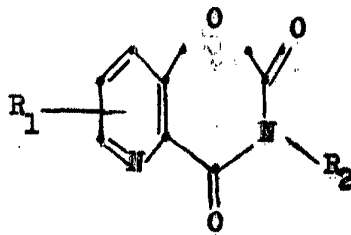
NOTA

282446

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 13 217/61 del 14 de Noviembre de 1961.

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

10.



(I)

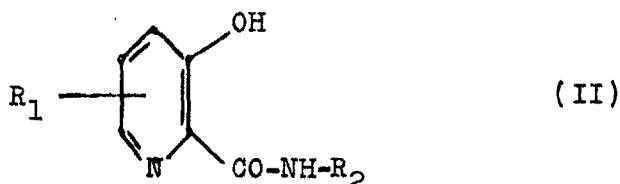
en la que

15. 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 hidroxilo, éteres, carbonilo, carboxilo o carbaloxi, o átomos de azufre en forma de grupos alquiltio, o átomos de nitrógeno en forma de grupos nitrilo, amido o amino terciarios, o bien un radical fenilo, fenilalquilo, fenoxialquilo, fe-
- 20.

282446



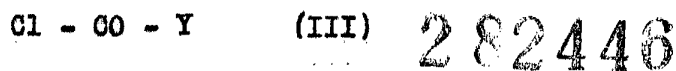
5. nilalquenilo o heterocicloilalquilo con 12 átomos de carbono a lo sumo, pudiendo los anillos aromáticos estar substituídos, si se desea, por tres substituyentes, a lo sumo, de la serie de los grupos alquilo, los grupos alcoxi, átomos de halógeno, los grupos trifluorometilo, los grupos hidroxilo, los grupos nitro y/o los grupos amino y pudiendo estar reemplazado, en el radical alifático de estos substituyentes, un grupo metileno por un grupo carbonilo,
10. o, por último, un grupo N-alquil-N-fenil-carbamoilalquilo o un grupo piperidinocarbonilalquilo con un total de 12 átomos de carbono a lo sumo, caracterizado por el hecho de que, sobre un compuesto de la
15. fórmula general II



- en la que R_1 tiene el significado expuesto antes y R_2 significa hidrógeno,
25. en condiciones condensantes, en álcali acuoso o con empleo de bases orgánicas, en particular de quinolina, quinaldina, colidina simétrica o 2,6-lutidina y en presencia o ausencia de un disolvente, se hace actuar un derivado de ácido cloro-

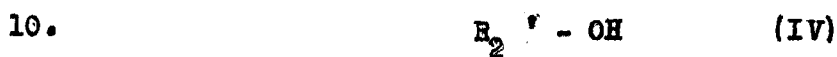


carboxílico de la fórmula general III



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

5. y, si se desea, se hace reaccionar una sal metálica, de preferencia una sal alcalinometálica, de un compuesto así obtenido de la fórmula general I en la que R_2 significa hidrógeno con un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general IV



en la que R_2' significa un radical como el definido en R_2 con la excepción de un radical fenilo, eventualmente substituido.

15. 2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de oxarina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de Noviembre de 1962

J.R. GEIGY, A.G.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.

