

282448

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

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

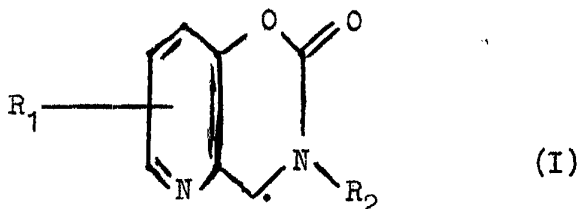
= . =

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 derivados oxazínicos de la fórmula general I

282448



en la que

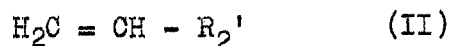
$R_1$  significa hidrógeno o un radical de alquilo inferior y

$R_2$  significa el grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_2'$ , donde

5.  $R_2'$  significa el grupo cianuro, un radical alcoxicarbonilo, un radical acilo o un radical aroflo, en particular el radical acetilo o benzoflo o el radical 2-piridilo o 4-piridilo,

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

20. Para prepararmlos compuestos antes definidos, se hace actuar sobre un compuesto de la fórmula general I en la que  $R_1$  tiene el significado ya indicado y  $R_2$  significa hidrógeno, un compuesto de la fórmula general II



282448

en la que  $R_2'$  tiene el significado ya expuesto, eventualmente con adición de un catalizador.

5. Materiales de partida apropiados de la fórmula general II son, por ejemplo, el acrilonitrilo, los ésteres de ácido acrílico como el éster metílico o el éster etílico de ácido acrílico, la metilvinilcetona, la fenilvinilcetona y las vinilpiridinas. La adición se efectúa en caliente, en presencia o ausencia de un catalizador, y en ese caso puede servir de medio reaccional, por ejemplo, un exceso del compuesto de la fórmula general II o un disolvente orgánico inerte de punto de ebullición elevado.
- 10.

15. En los compuestos de la fórmula general I y en los correspondientes materiales de partida,  $R_1$  está materializado, por ejemplo, por hidrógeno o un radical de alquilo inferior, por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o butilo.

20. Los materiales de partida de la fórmula general I en que  $R_2$  significa hidrógeno pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los ácidos 3-hidroxi-piridin-2-carboxílicos, eventualmente substituídos.

25. Los ejemplos que siguen explican con mayor detalle la realización del procedimiento de este invento; pero no constituyen en absoluto las únicas modalidades de realización del mismo. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

- 30.. 5,4 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido-[2,3-e]-[1,3]-oxazina y 20 cc de 2-vinilpiridina se hierven en reflujo a temperatura de ebullición, hasta disolverlos, y luego se

282448

mantienen 1 hora todavía a 150°. Con el enfriamiento cristaliza la 3- $\beta$ -(2'-piridiletil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[2,3-e\right]$ - $\left[1,3\right]$ -oxazina; punto de fusión, 176-177° (del metanol); rendimiento, 79%.

5. De manera análoga se obtiene, con la 4-vinilpiridina, la 3- $\beta$ -(4'-piridiletil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[2,3-e\right]$ - $\left[1,3\right]$ -oxazina, de punto de fusión 202-203° (de isopropanol/metanol); rendimiento, 84%.

10. EJEMPLO 2.

- Se calientan en reflujo a temperatura de ebullición, durante 2 horas, 8,2 g de 3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[2,3-e\right]$ - $\left[1,3\right]$ -oxazina, 20 cc de éster etílico del ácido acrílico, 5 cc de dimetilformamida, 0,01 g de hidroquinona y 1,5 cc de una solución al 40% de hidróxido bencil-trimetil-amónico (Triton B) en metanol. Después del enfriamiento se precipitan gradualmente agujas incoloras de 3-(2'-carbetoxi-etil)-3,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-pirido- $\left[2,3-e\right]$ - $\left[1,3\right]$ -oxazina, de punto de fusión 146° (del isopropanol); rendimiento, 40%.

De manera análoga se obtienen:

- a partir del acrilonitrilo, el derivado 3-(2'-cianoetilo), de punto de fusión 136-137° (del dioxano); rendimiento, 62%;
25. - a partir de la metil-vinil-cetona, el derivado 3-(2'-acetiletilo), de punto de fusión 164-165° (del dioxano); rendimiento, 56%;
- y a partir de la fenil-vinil-cetona, el derivado 3-(2'-benzoil-etilo), de punto de fusión 161-162° (de acetona/dioxano);
30. rendimiento, 67%.

2 82448

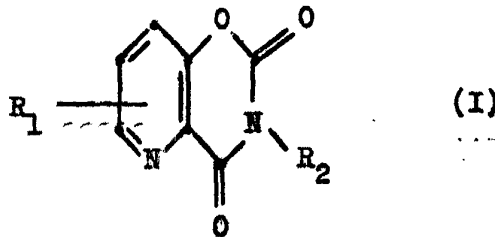
N O T A

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

R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un radical alquilo inferior y

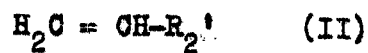
R<sub>2</sub> significa el grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>, en el que R<sub>2</sub>,  
significa el grupo cianuro, un radical alcóxicar-

20.

bonilo, un radical acilo o un radical arilo, en particular el radical acetilo o benzoilo o el radical 2-piridilo o 4-piridilo,

25. caracterizado por el hecho de que, sobre un compuesto de la fórmula general I en la que R<sub>2</sub> significa hidrógeno y R<sub>1</sub> tiene el significado expuesto antes, se hace actuar un compuesto de la fórmula general II

2 82448



5. en la que  $\text{R}_2$ , tiene el significado expuesto antes, eventualmente con adición de un catalizador.

2. Procedimiento para preparar nuevos derivados de oxazina.

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

Madrid, a 13 de noviembre de 1.962.

J.R. GEIGY A.G.

15. p. a.

JAIIME ISEPN MIRALLES

R. P.

