



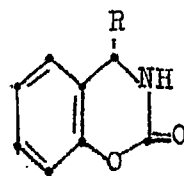
318715

CERTIFICADO
DE
ADICION

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N^o 291 967"
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,4-DIHIROBENZO-
XAZINONAS-(1,3,2)", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G.
domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

La patente principal n^o 291 967 (solicitud de paten-
te española n^o 291 967) se refiere a un procedimiento para la
preparación de 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinonas-(2) de la fór-
mula general



5.

I

POOR
QUALITY

20 OCT



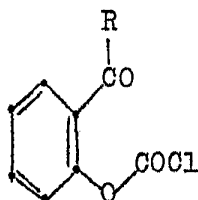
318715

en la que

5. R significa hidrógeno, metilo o etilo y los cuales pueden estar substituidos en el anillo aromático, una o varias veces, mediante grupos metilo y/o amino.

10. Según la patente principal pueden prepararse los compuestos de la fórmula I, al hacer reaccionar un o-hidroxi-benzaldehído, eventualmente substituido mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro, o bien una o-hidroxifenilcetona eventualmente substituida mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro con cloruro de ácido carbámico o en pasos sucesivos con fosgeno (en donde se obtiene como producto intermedio un compuesto de la fórmula I

15.



20.

II

en la que

25. R tiene la significación indicada y cuyos m.

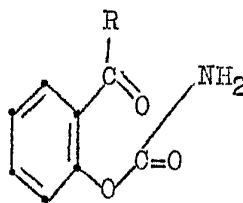


cloos aromáticos pueden estar substituidos, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro)

y amoniaco para llegar al éster de ácido carbámico co-

5. rrespondiente de la fórmula III

10.



III

15.

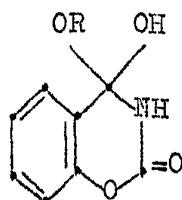
en la que

R tiene la significación indicada y cuyo núcleo aromático puede estar substituido, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro,

este se trata con agentes ciclizantes bajo formación de un compuesto de la fórmula IV



318715



IV

5.

en la que

10.

R tiene la significación indicada y cuyo núcleo aromático puede estar sustituido, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro,

15.

el cual se reduce para llegar a la 3,4-dihidro-benzoxazino-na-(1,3,2) de la fórmula I.

20.

Se ha hallado ahora, que en una sola fase se puede llegar del compuesto segundo al compuesto IV, al hacer reaccionar el primero en un disolvente inerte con amoníaco en una proporción molar 1: > 2. El mismo objeto se puede alcanzar, cuando en presencia de agua o un alcohol inferior, se hace actuar amoníaco en cualquier proporción molar, de preferencia en proporción molar 1:2, sobre el compuesto II. En ello puede estar presente adicionalmente un disolvente orgánico inerte. Por ejemplo en la reacción del (2-formilfe-

318715

20



niléster) del ácido cloroformico (IIa, R=H) con amoníaco en benceno a proporciones molares diferentes, se obtienen los siguientes rendimientos (calculados sobre IIa) en (2-formilfeniléster del ácido carbámico (IIIa, R=H) o bien en 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2) (IVa, R=H):

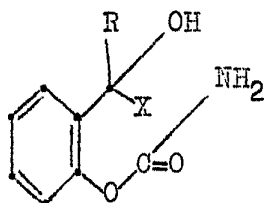
	Proporción molar IIa : NH ₃	% de rendimiento	
		IIIa	IVa
10.	1 : 1	46	0
15.	1 : 1,68	64,5	0
	1 : 2	63	1,8
20.	1 : 2,25	5,5	46
	1 : 2,52	0	49,2



Estos hechos se pueden aclarar mediante la siguiente hipótesis de trabajo. Primero se transforma el éster de ácido clorofórmico II con un mol de amoníaco en la amida III. Un segundo mol de amoníaco es necesario para la

5. neutralización del ácido clorhídrico originado. Un exceso escaso en amoníaco se deposita ahora en el grupo carbonilo bajo formación de un aldehído amoniacal. En lugar del exceso de amoníaco también puede utilizarse agua (o bien un alcohol inferior); con ello se origina en lugar del aldehído amoniacal, un hidrato o bien un hemiacetal. En general se obtiene del producto intermedio III bajo acción del catalizador H-X (X=NH₂, OH o alcoxi inferior), una forma "activada" de III de la fórmula general
- 10.

15.



20.

en la que

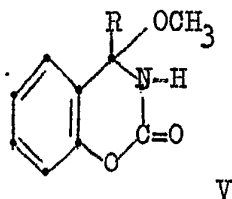
R y X tiene la significación indicada.



Este reacciona fácilmente bajo cierre del anillo, con lo que se desdobra de nuevo una molécula del catalizador E-X y puede actuar renovado en la reacción. De esta forma puede explicarse que ya en una superación insignificante de la proporción molar teórica IIIa:NH₃ (1:2), la composición de los productos reaccionales obtenidos varía prácticamente en total de IIIa a IVa.

Además se ha hallado, que al recrystalizar el compuesto IV en metanol se forma directamente el éter 4-metilico correspondiente de la fórmula general V

15.



en la que

20.

R tiene la significación indicada y el núcleo aromático también puede estar sustituido, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro.

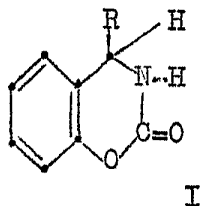


318715

Este puede transformarse, por una parte, mediante una recristalización en agua, de nuevo en el compuesto de partida IV, y por otra parte puede hidrogenarse lo mismo que IV en una forma de por sí conocida para llegar a I.

5. El objeto de la invención es según ello, un procedimiento para la preparación de las 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinonas(2) de la fórmula general I

10.



15.

en la que

20. R significa hidrógeno, metilo o etilo y los cuales pueden estar substituidos en el anillo aromático, una o varias veces, mediante grupos metilo y/o amino,

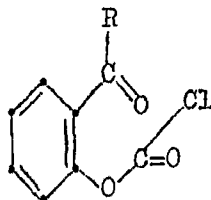
(según la patente nº 291 967 (solicitud de patente española nº 291 967)),



318715

200

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general
II



II

5.

en la que

10.

R tiene la significación indicada y cuyo núcleo aromático puede estar substituído, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro

15.

se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un disolvente inerte, con amoníaco, de preferencia en proporción molar 1:2 en presencia de un catalizador de la fórmula



20.

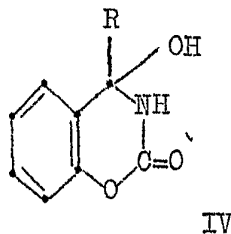
en la que

X significa un grupo amino, hidróxi o alcoxi inferior,



en donde el catalizador también puede constar de un exceso en amoníaco, y la 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2) obtenida de la fórmula general IV

5.



10.

en la que

R tiene la significación indicada y cuyo núcleo aromático puede estar substituído, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro,

15.

se hidrogena catalíticamente en forma de por sí conocida, eventualmente tras transformación previa en su éter 4-metilico.

20.

La reacción del compuesto II para llegar a la 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2) IV puede efectuarse al disolver o bien suspender el primero en un disolvente or-

318715

200



- gánico inerte y al hacer pasar gas de amoníaco en la proporción molar $1: > 2$ o al hacer caer gota a gota solución amoniacaal acuosa o bien alcohólica. Como disolvente pueden entrar en consideración: benceno, toluol, xileno, éter, éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano. La causa del calor reaccional originado se recomienda refrigerar. Se trabaja ventajosamente a una temperatura reaccional de 0 a 20°C, sin embargo también se realiza la reacción a temperatura ambiente o elevada. Si se trabaja como se indica con amoníaco acuosa o alcohólico, las proporciones molares no admiten limitaciones en principio. Se trabaja naturalmente de preferencia con dosis aproximadamente estequiométricas; sin embargo la reacción también transcurre en la disposición deseada, cuando se coloca un defecto (proporción molar 1:1) o un exceso (proporción molar 1:3, 1:10 o 1:20) en amoníaco. Como alcoholes pueden entrar en consideración de preferencia metanol y etanol, pero también n-propanol, isopropanol, n-butanol, e isobutanol. Además es posible realizar la reacción en ausencia de un disolvente inerte en suspensión acuosa o alcohólica, con lo que se trabaja con soluciones amoniacaales acuosas o alcohólicas o bajo peso de amoníaco en forma de gas. También puede agregarse II en amoníaco acuoso o alcohólico. La reacción finaliza en general desde después de algunos minutos hasta 5 horas.
5. La transformación del compuesto IV en el éter metil-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



318715

lico de la fórmula V, se efectúa mediante una recristalización en metanol. Evidentemente es obtenible el éster metílico V también según todos los otros métodos conocidos en la literatura para la preparación de éteres benéficos.

5. La hidrogenación de los compuestos IV o bien V para llegar a la 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2) (I) se efectúa en forma de por sí conocida, según los métodos indicados en la patente principal. Eventualmente, en el núcleo aromático de los compuestos IV o bien V se sustituye los átomos de cloro o bromo, en la hidrogenación, mediante hidrógeno, con lo que se evita naturalmente las condiciones bien conocidas en la literatura, en las que los átomos de halógeno permanecen en el núcleo aromático.
- 10.
15. Las 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinonas-(2) obtenidas de la fórmula I son medicamentos valiosos, que se caracterizan mediante propiedades analgésicas así como también de relajación muscular y bactericida.



318715

EJEMPLO 1.

- 214 g de (2-Formilfeniléster) del ácido cloroformico (IIa) se suspenden en 1 litro de benceno y se hacen pasar bajo agitación a 6-10 $^{\circ}$ en el término de 90 minutos, 43,4 g de NH₃ (proporción molar IIa:NH₃ = 1: 2,2). Se agita luego durante 15 minutos, se deja reposar durante la noche, se succiona y se seca. El rendimiento bruto en 4-hidroxi-3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2) (impurificada con NH₄Cl) asciende a 211 g ("producto bruto").
- 5.
10. a) 13,25 g del "producto bruto" se suspenden en 600 cc de metanol y se hidrogena a 50 $^{\circ}$ en el término de 2 horas con 4 g de catalizador de paladio-carbono al 5%, con lo que se fija aproximadamente el 60% de la dosis de hidrógeno calculada. Luego se fija caliente se evapora hasta sequedad y recristaliza el residuo dos veces en metanol. Se obtienen 3,8 g de 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2) (Ia) de punto de fusión 193-194 $^{\circ}$.
- 15.
20. b) Se deslién 100 g de "producto bruto" a temperatura ambiente durante 15 minutos en 300 cc de HCl 1n y 200 cc de éter, se succiona, se seca y se obtienen 46 g de 4-hidroxi-3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2) bruta (IVa) de doble punto de descomposición 162-165 $^{\circ}$ (a continuación de nuevo solidificación) y 300 $^{\circ}$. 7,18 g del IVa así obtenido se
25. suspenden en 300 cc de metanol y se hidrogena con 2 g de

= 14 =

200



318715

paladio-carbono al 5% en 10 minutos hasta detención, con lo que se fija aproximadamente la dosis calculada de hidrógeno. Se filtra en caliente, se evapora hasta sequedad y se obtiene 5,2 g de Ia de punto de fusión 192-193°.

5. EJEMPLO 2.

Se llevan ampliamente a solución 40 g de IIa en 60 cc de dioxano y se adicionan, bajo agitación a 6-10² en el término de 20-30 minutos, 105 g de amoníaco etanólico al 5,25% (proporción molar de IIa:NH₃ = 1:1,5). Luego se agita durante 10 minutos, se evapora hasta sequedad y se deslía el residuo con 200 cc de éter. Los cristales que precipitan se succionan, se deslían durante 10 minutos con 50 cc de HCl 1n y se obtiene como primera fracción 5 g de IVa bruto. El agua madre etérica se trata con otros 200 cc de éter y 150 cc de agua, se agita brevemente y así se obtiene como segunda fracción 10,2 g de IVa. Mediante concentrado de la fase etérica se obtiene una tercera fracción de 6 g de IVa. El rendimiento total bruto en IVa asciende a 22,2 g.

20. 5,3 g del IVa así obtenido se hidrogenan análogamente al ejemplo 1. El rendimiento bruto en Ia asciende a 2,5 g de punto de fusión 188-191°. Mediante recristalización en metanol asciende el punto de fusión a 193-194°.



EJEMPLO 3.

Se disuelven 80 g de IIa progresivamente en 120 cc de dioxano y se hacen caer gota a gota a 6-10° en el término de 30-40 minutos bajo agitación intensiva 106 cc de amoníaco acuoso al 20,9% (proporción molar de IIa:NH₃ = 1:3). Se agita todavía durante 10 minutos, se succiona el precipitado y se seca. Se obtienen 51,8 g de IVa bruto, que se deslie durante 20 minutos con 160 cc de HCl 1n y 160 cc de éter. Tras el succionado y secado se obtienen 40,4 g de IVa.

7,1 g de este producto se hidrogenan análogamente al ejemplo 1. Se obtienen 6 g de Ia de punto de fusión 192-193°.

EJEMPLO 4.

Se suspenden 21,9 g de (éster 2-formil-5-clorofenilico) de ácido cloroformico en 200 cc de benceno y se hacen pasar bajo agitación a una temperatura de 6 a 10° en unos 15 minutos, 5 g de amoníaco (proporción molar aproximadamente 1:3). Se agita todavía durante una hora, se deja reposar durante la noche, se succiona y se seca. El producto bruto obtenido (20 g contaminados con NH₄Cl) se suspenden en 300 cc de metanol y se hidrogena a presión normal y 55° hasta



318715

detención, bajo adición de 5 g de catalizador de paladio/
óxido de magnesio al 5%. La solución caliente se trata con
10 cc de ácido acético, se filtra caliente, se evapora en
vacío hasta sequedad. El residuo se machaca con 50 cc de
5. agua. Se obtienen 5 g de 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2)
bruta, de punto de fusión 181-184°. Mediante recristaliza-
ción en metanol asciende el punto de fusión a 193-194°.

EJEMPLO 5.

En el término de 30 minutos se introducen bajo refri-
10. geración a una temperatura entre 5 y 15° y bajo agitación,
10 g en total de IIa en 11,25 cc de una solución amoniacal
acuosa al 20,5% (proporción molar IIa: NH₃ = 1:2,5). Se
agita todavía durante 30 minutos, se succiona el precipitado
que se separa, se lava con algo de agua y se deslie con 30
15. cc de ácido clorhídrico 1n y 60 cc de éter. Se succiona de
nuevo, se seca y se obtienen 5,2 g de 3,4-dihidro-4-hidro-
xi-1,3-benzoxazinona-(2) bruta (IVa), que se hidrogena aná-
logamente al ejemplo 1. El rendimiento en 3,4-dihidro-1,3-
-benzoxazinona-(2) pura, de punto de fusión 193-194° ascien-
20. do a 3,6 g.

EJEMPLO 6.

Análogamente al ejemplo 5 se introducen 10 g de IIa en
71 cc de una solución amoniacal etanólica al 2,28% (propor-
ción molar IIa: NH₃ = 1:1,75) y se elabora como en el ejem-

318715

2000



5. Se obtienen 4 g de 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2) bruta, que se hidrogena análogamente al ejemplo 1 para llegar a la 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2). Punto de fusión 193-194°. Rendimiento 2,5 g.

5. EJEMPLO 7.

Bajo agitación se introducen en el término de 15 minutos 10 g de IIIa en 45 cc de una solución amoniacal acuosa al 20,4% (proporción molar 1:10), que es enfriada previamente con hielo a una temperatura de +5°. Con ello se

10. eleva la temperatura a 15°. Se agita luego brevemente, se succiona y se deslie el precipitado durante 10 minutos con una mezcla de 30 cc de ácido clorhídrico 1n y 60 cc de éter. Se succiona de nuevo y se seca. Se obtienen 3,6 g de 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2) bruta, que se hidrogena análogamente al ejemplo 1 para llegar a la 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2). Punto de fusión 193-194°; rendimiento 2,3 g.

EJEMPLO 8.

20. Se recristalizan 6 g de 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2) de doble punto de descomposición 163-165° y 260° en metanol. Al enfriar se obtiene, en dos fracciones, un total de 3,4 g de 3,4-dihidro-4-metoxi-1,3-benzoxazinona-(2) de punto de descomposición 155-156° (solidifica-



318715

5. ción de nuevo a 165°, ninguna nueva descomposición a 300°).
Tras análisis, espectro de infrarrojos y resonancia nuclear se trata del éter 4-metílico, del que por recristalización en agua se obtiene de nuevo en rendimiento del 60 al 70% la 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2).

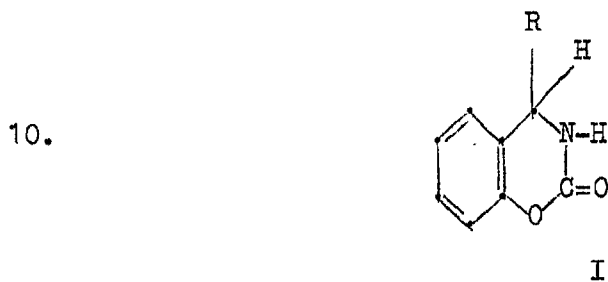
10. 2,5 g del compuesto metoxi se hidrogenan análogamente al ejemplo 1. Tras fijación de la dosis calculada de hidrógeno se elabora como en el ejemplo 1 y recristaliza en metanol, con lo que se obtiene 1,5 g de 3,4-dihidro-1,3-benzoxazinona-(2) de punto de fusión 193-194°.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana M 62 827 IVa/45 1 del 21 de Octubre de 1964:

1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 291 967 por "procedimiento para la preparación de 3,4-dihidrobenzoxazinonas-(1,3,2)", de la fórmula general



15. en la que

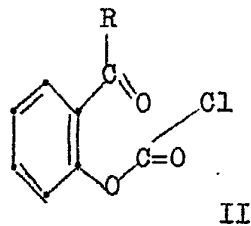
- R significa hidrógeno, metilo o etilo, y los cuales pueden estar sustituidos en el anillo aromático, una o varias veces, mediante grupos metilo y/o amino,
- 20.

318715



caracterizadas porque un compuesto de la fórmula general II

5.



10. en la que

R tiene la significación indicada y cuyo núcleo aromático puede estar substituído, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro,

15. se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un disolvente orgánico inerte, con amoníaco, de preferencia en proporción molar 1:2, en presencia de un catalizador de la fórmula



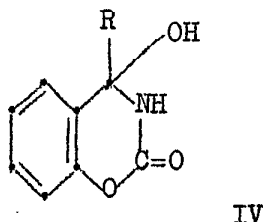
20. en la que

X significa un grupo amino, hidroxilo o alcoxi inferior,



en donde el catalizador también puede constar de un exceso en amoniaco y la 3,4-dihidro-4-hidroxi-1,3-benzoxazinona-(2) obtenida de la fórmula general IV

5.



10.

en donde

R tiene la significación indicada y cuyo núcleo aromático puede estar sustituido, una o varias veces, mediante cloro, bromo, grupos metilo y/o nitro,

15.

se hidrogena catalíticamente en forma de sí conocida eventualmente tras previa transformación en su éter 4-metílico.

20.

2. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 291 967 por "procedimiento para la preparación de 3,4-dihidrobenzoxazinonas-(1,3,2)".

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 hojas, foliadas y escritas a má-

= 22 =



318715

quina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Octubre de 1965

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Jaime Isern'. The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.