



PATENTE DE INVENCION

Ref: MB.gb 1078 Lp. 336

358442

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento de preparación de 1H-2,3-benzoxazinas.

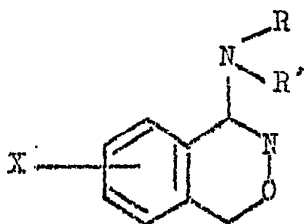
=====

Solicitante: GRUPPO LEPETIT, S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Durando 38, 20158 Milano, ITALIA.

=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos representados por la fórmula:

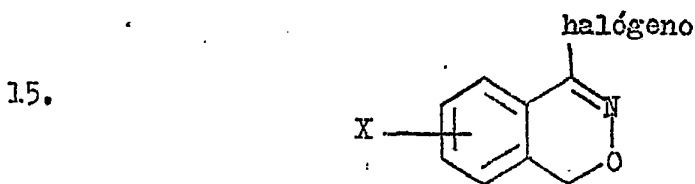
5.





en la que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y alquilo inferior, R' es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, dialquilaminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, el grupo -NR'', en el que R'' es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior, el grupo -NR''', en el que R''' es un alquilideno opcionalmente sustituido, o R y R', considerados conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, y X es un átomo de halógeno.

10. El procedimiento consiste en calentar a una temperatura comprendida entre 70 y 150°C una mezcla de una 4-halógeno-1H-2,3-benzoxazina de fórmula:



y un compuesto de fórmula

20. $\text{NHR}'\text{Y}$

en las que R y X tienen los anteriores significados e Y representa los mismos grupos que R', con la excepción del radical -NR'''. Aunque la reacción ordinariamente tiene lugar con cantidades aproximadamente equimoleculares de los dos reactivos, es preferible usar un exceso más o menos importante del segundo reactivo, es decir de NHR'Y. De acuerdo con la naturaleza de los compuestos iniciales, puede ser a veces conveniente disolverlos en una pequeña cantidad de un disolvente orgánico, tal como un alcohol inferior; en este caso, la temperatura de reacción es la

25.

30.

30 JUN



temperatura de reflujo de la mezcla.

El tiempo necesario para que la reacción se com
plete está comprendido generalmente entre 0,5 y 6 horas
y todos los productos se obtienen ordinariamente con bue
nos rendimientos.

5.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la reac
ción anteriormente descrita, que llevan un grupo hidrazi
no 2-insustituido en la posición 4 del anillo heterocíclico,
pueden convertirse, si se desea, en las correspondien
tes hidrazonas, mediante contacto de los mismos con una
cantidad por lo menos equimolecular de un compuesto car-
bonílico.

10.

La reacción se lleva a cabo en una solución de un
disolvente orgánico, pero también el compuesto carbonilo
puede actuar en algunos casos como disolvente, dependien-
do de su naturaleza.

15.

El procedimiento anteriormente señalado es el pre
ferido. Son efectuables otras variantes evidentes, que en-
tran en los conocimientos habituales de un técnico medio.

20.

Los compuestos de la invención poseen interesan-
tes propiedades farmacológicas como agentes sedantes, hip-
nóticos, tranquilizantes y anti-inflamatorios.

25.

Por ejemplo, la 4-(1-metil-hidrazino)-6-cloro-1H-
2,3-benzoxazina disminuye notablemente la actividad espon-
tánea en los ratones a una dosis de 10 mg/kg i.p. Además,
la actividad del compuesto sobre la respuesta de evitación
condicionada secundaria en ratas, es ya evidente a nive-
les de dosificación de 15 mg/kg i.p. y de 30 mg/kg oralmen
te; la inhibición de la respuesta de evitación condiciona-
da primaria se produce mediante dosis de 30 mg/kg i.p. y

30.

30 JUN 1968



de 60 mg/kg oralmente.

Los datos sobre toxicidad son también favorables, puesto que la LD_{50} en ratones resultó ser de 323,0 mg/kg intraperitonealmente y de 452,0 oralmente, dando así al

5. compuesto una absoluta seguridad para uso clínico.

La 4-metilamino-6-cloro-1H-2,3-benzoxazina muestra una buena actividad antiinflamatoria, que experimentada en ratas a una dosis oral igual a 1/5 de la LD_{50} (oral) inhibe el edema inducido por el carragen en un 38,5%.

Los compuestos pueden usarse en composiciones:

10. farmacéuticas, como tabletas y ampollas para inyección, en dosis de 10 a 100 mg oralmente y de 10 a 40 mg intravenosa o intramuscularmente.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustren la invención.

15.

EJEMPLO 1

Preparación de 6-cloro-4-metilamino-1H-2,3-benzoxazina.

Se calienta una cantidad de 3 g de 4,6-dicloro-1H-2,3-benzoxazina durante 4 horas en un tubo sellado a 120°C , con 25 g de monometilamina.

20. Se deja enfriar la mezcla y luego se recoge con éter dietílico y se extrae con ácido clorhídrico.

Se desecha la capa etérea y se alcaliniza la solución acuosa con una solución de hidróxido sódico al 30 %, extractándose luego la mezcla con éter dietílico.

25. Los extractos etéreos son lavados con agua, secados sobre sulfato sódico anhidro y destilados en vacío. El residuo es cristalizado en acetato etílico, obteniéndose así 2,4 g de 6-cloro-4-metilamino-1H-2,3-benzoxazina. Rendimiento 82%; p.f. $147,5-149^{\circ}\text{C}$.

30.

Análisis:



Calculado para $C_9H_9ClN_2O$: C, 55,00; N, 14,24;
Cl, 18,03.

Observado: C, 55,29; H, 4,70; N, 13,62; Cl, 17,84.

EJEMPLO 2

Preparación de 6-cloro-4-dimetilamino-1H-2,3-benzoxazina

5. Se calienta durante 4 horas una cantidad de 1 g de 4,6-dicloro-1H-2,3-benzoxazina en un tubo sellado a $120^{\circ}C$ con 25 ml de dimetilamina. Se deja enfriar la mezcla y luego se vierte en un recipiente de vidrio, enjuagándose el tubo con agua y éter dietílico.

10. Se extracta la mezcla con ácido clorhídrico y se desecha la fase orgánica. Se alcaliniza la capa acuosa con una solución de hidróxido sódico al 30% y se extracta la solución varias veces con éter dietílico. Los extractos etéreos combinados con lavados con agua, secados sobre sulfato sódico anhidro y destilados en vacío. El residuo es cristalizado en éter diisopropílico, obteniendo así 0,75 g de 6-cloro-4-dimetilamino-1H-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 72%; p.f. $88-88,5^{\circ}C$.

20. Análisis para $C_{10}H_{11}ClN_2O$: C, 57,02; H, 5,20; N, 13,30, Cl, 16,84.

Observado: C, 57,20; H, 5,04; N, 13,38; Cl, 17,00

EJEMPLO 3

Preparación de 6-cloro-4-hidrozaino-1H-2,3-benzoxazina

25. Se disuelve una cantidad de 3,6 g de 4,6-dicloro-1H-2,3-benzoxazina y 1,8 ml de hidrazina anhidra en 18 ml de etanol absoluto y se refluxe durante 30 minutos. Se deja enfriar la mezcla y luego se destila en vacío. Se recoge el residuo con cloruro de metileno y se filtra de hidrocioruro de hidrazina precipitado. Se concentra la solución filtrada hasta seque-

30.



dad y se cristaliza el residuo en etanol. Se obtiene una cantidad de 2,10 g de 6-cloro-4-hidrazino-1H-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 60 %; p.f. 148-149°C.

Análisis:

5. Calculado para $C_8H_8ClN_3O$: C, 48,63; H, 4,05; N, 21,27,
Cl, 17,95.

Observado: C, 48,81; H, 4,28; N, 21,50; Cl, 18,21.

EJEMPLO 4

Preparación de 6-cloro-4-(1-metilhidrazino)-1H-2,3-

10. benzoxazina.

A 2,52 g de 4,6-dicloro-1H-2,3-benzoxazina disueltos en 13 ml de etanol absoluto, se añaden 1,73 g de metilhidrazina. Se refluje la mezcla durante 30 minutos, se deja enfriar y luego se destila en vacío. Se

15. recoge el residuo con éter dietílico y se filtra la solución de cualquier insoluble. La solución filtrada es concentrada hasta sequedad y el residuo recogido con 10 ml de éter diisopropílico. Después de enfriar sobre hielo durante 0,5 horas, se filtra la mezcla y el
20. sólido recogido se cristaliza en acetato etílico, obteniéndose 2,0 g de 6-cloro-4-(1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 65%; p.f. 124-125°C.

Análisis:

25. Calculado para: $C_9H_{10}ClN_3O$: C, 51,10; H, 4,77; N, 19,87;
Cl, 16,76.

Observado: C, 50,82; H, 4,72; N, 19,65; Cl, 16,90.

EJEMPLO 5

Preparación de 6-cloro-4-(isopropilideno-hidrazino)-1H-2,3-benzoxazina.

30. Se disuelve una cantidad de 0,15 g de 6-cloro-



4-hidrazino-1H-2,3-benzoxazina en 15 ml de acetona anhidra, mediante calentamiento moderado. Se deja reposar la solución durante 1 hora y luego se separa el disolvente en vacío a temperatura ambiente. Se recoge el residuo con hexano y se deja reposar durante 2 días. Después de filtrarse, se concentra la solución hasta sequedad en vacío y se recristaliza el residuo en el mismo disolvente.

10. Rendimiento, 0,1 g de 6-cloro-4-(isopropilideno-hidrazino)-1H-2,3-benzoxazina (55 % ; p.f. 76-77°C.
Análisis:
Calculado para: $C_{11}H_{12}ClN_3O$: C, 55,60; H, 5,09; N, 17,66
Cl, 14,92.
Observado: C, 55,79; H, 4,88; N, 17,60; Cl, 14,75.

15. EJEMPLO 6

Preparación de 6-cloro-4-(2-isopropilideno-1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina.

20. Se disuelve una cantidad de 0,5 g de 6-cloro-4-(1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina en 25 ml de acetona anhidra a temperatura ambiente. Se deja reposar la mezcla durante 1 hora y luego se separa el disolvente en vacío a temperatura ambiente. Se extrae el residuo repetidamente con hexano caliente, usando en total 50 ml de disolvente. Se desecha el sólido y se
25. evapora la solución hasta sequedad en vacío. El residuo es recristalizado en éter diisopropílico, para dar 0,25 g (42 %) de 6-cloro-4-(2-isopropilideno-1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina; p.f. 105-106°C.
Calculado para $C_{12}H_{14}ClN_3O$: C, 57,25; H, 5,61; N, 16,70
Cl, 14,09
- 30.

30 JUN 1954

- 8 -

Observado: C, 57,22; H, 5,59; N, 16,50; Cl, 13,85.

EJEMPLO 7

Preparación de 6-cloro-4-(1-metil-2-(nitro-bencilideno)hidrazino)-1H-2,3-benzoxazina.

5. Se disuelve una cantidad de 1,4-g de 6-cloro-4-(1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina en 70 ml de etanol calentando a 50°C, añadiéndose luego 1,12 g de p-nitro-benzaldehído. Se agita la solución, y se deja reposar luego durante 2 horas. Los cristales formados son recogidos por filtración y rectificados en 500 ml de benceno. Se obtiene una cantidad de 1,7 g (74 %) de 6-cloro-4-(1-metil-2-(4-nitrobencilideno)-hidrazino)-1H-2,3-benzoxazina; p.f. 251°C con descomposición
10. Análisis:
15. Calculado para $C_{16}H_{13}ClN_4O_3$: C, 55,77; H, 3,80; N, 16,25
Cl, 10,28

Observado: C, 55,80; H, 4,03; N, 16,12; Cl, 9,85

EJEMPLO 8

Preparación de 6-cloro-4-(2-etilideno-1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina.

20. A una solución de 3 g 6-cloro-4-(1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina en 180 ml de benceno anhidro, se añade 1 g de acetaldehído en 30 ml de benceno anhidro. Se deja reposar la mezcla durante 2 horas, se destila entonces el disolvente invacuo y el residuo se recristaliza en éter isopropílico. Rendimiento 2,4 g (71,2%) de 6-cloro-4-(2-etilideno-1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina; p.f. 111-112°C.
25. Análisis:
30. Calculado para $C_{11}H_{12}ClN_3O$ C, 55,60; H, 5,08; N, 17,69;
Cl, 14,92.

30 JUN. 1968



Observado: C, 56,00; H, 5,21; N, 17,50; Cl, 15,00

EJEMPLOS 9 a 11

Se preparan los siguientes compuestos mediante sustancialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 8.

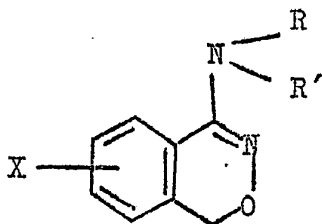
	<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento %</u>	<u>p.f. °C</u>
5.	6-cloro-4-(1-metil-2-propilideno-hidrazino)-1H-2,3-benzoxazina	79,0 %	65,57°
10.	6-cloro-4-(2-p-clorobencilideno-1-metilhidrazino)-1H-2,3-benzoxazina.	76,0 %	225°
	6-cloro-4-(1-etil-2-p-nitrobencilideno-hidrazino)-1H-2,3-benzoxazina.	81,3 %	184° descs

NOTA

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra número 43621/67 de 25 de septiembre de 1967 acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1H-2,3-BENZOXAZINAS; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1.- Procedimiento de preparacion de 1H-2,3-

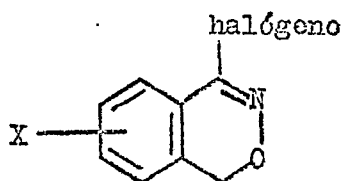
-benzoxazinas de fórmula general:



5.

10. en la que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y alquilo inferior, R' es un miembro de la clase consistente en hidrógeno, alquilo inferior, dialquilaminoalquilo, arilo opcionalmente sustituido, el grupo -NHR'', en el que R'' es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior, el grupo -NR''', en el que R''' es un alquilideno opcionalmente sustituido, ó R y R', consideradas conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, y X es un átomo de halógeno, caracterizado porque comprende calentar a una temperatura comprendida entre 70 y 150°C, durante 0,5 a 6 horas, una 4-halógeno-1H-2,3-benzoxazina de fórmula general:

20.



25. en la que X se define como anteriormente, con una cantidad por lo menos equimolecular de un compuesto de fórmula general



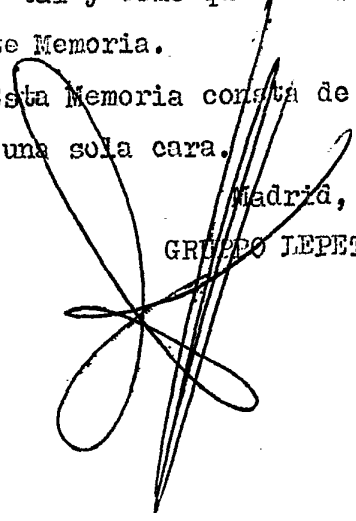
30. en la que R tiene el significado anterior e Y tiene los mismos significados que R', a excepción del radical -NR''', y cuando se desean compuestos finales, en los que

30 JUN 1969

R' representa al grupo -NR'', los correspondientes 4-hidrazino-1H-2,3-benzoxazinas 2-insustituídas se ponen en contacto con una cantidad por lo menos equimolecular de un compuesto carbonílico.

5. 2.- Procedimiento de preparacion de 1H-2,3-benzoxazinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.



Madrid,

30 JUN. 1969

GRUPO LEPETIT, S.p.A.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
Firmado: F. Hernández Ruiz