

363199
PATENTE DE INVENCION

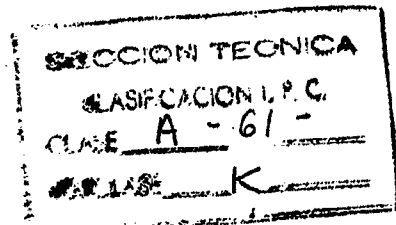
Your ref: Lp. 338



Memoria Descriptiva

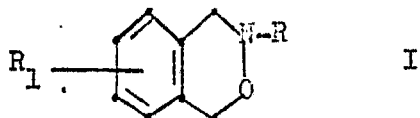
sobre:

"Procedimiento para la preparación de benzoxazi-
nas".



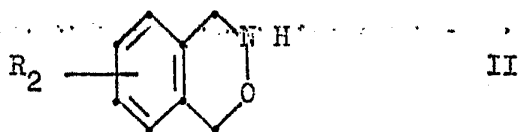
Solicitante GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residen-
te en Via Durando, 38, 20158 MILAN, Italia.

Esta invención se relaciona con
una nueva clase de compuestos y con un método para
su preparación. Más particularmente, los compues-
tos de la invención son benzoxazinas de fórmula:



5. en la que R es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y grupos alquilo inferior, dialquilaminoalquilo, aralquilo, carbamoiloxialquilo, alquilo sustituido con un anillo heterocíclico, hidroxialquilo, aciloxialquilo, acilo, amidino, carbamoilo, arilcarbamoilo y nitroso, R₁ está enlazado al anillo bencénico en posición 6 ó 7 y es seleccionado de la clase consistente en halógeno, nitro y amino.

10. El procedimiento de preparación de los compuestos de la invención, con la evidente excepción de las 3-insustituídas-6(7)-nitro (o cloro)-benzoxazinas, cuya síntesis se expone más adelante, parte de una benzoxazina 3-insustituída, de fórmula:



15. en la que R₂ representa halógeno y nitro, introduciéndose el radical R de acuerdo con métodos convencionales.

20. Por ejemplo, los derivados 3-alquílicos pueden prepararse reaccionando un compuesto II con un haluro alquílico, o un compuesto que contenga un enlace doble o triple, o una mezcla de formaldehído y ácido fórmico. Puede emplearse un óxido alquilénico para preparar los derivados hidroxi-

4 FEB



alquílicos.

La acilación con haluros y anhí-
dridos de ácidos carboxílicos proporciona las corres-
pondientes 3-acíl benzoxazinas, con buenos rendimien-
5. tos. Si se emplean isocianatos, se obtienen los de-
rivados carbamoílos o carbamoílos sustituidos. Los
derivados 3-nitrosos son sintetizados mediante con-
tacto del compuesto II con ácido nitroso en un medio
acuoso, mientras se introduce un grupo amidino median-
10. te reflujo de dicho compuesto II con cianamida. Cuan-
do se obtiene una benzoxazina 6- ó 7-nitro-3-susti-
tuída de acuerdo con el procedimiento anteriormente
descrito, este compuesto puede ser opcionalmente con-
vertido en el correspondiente derivado amino median-
15. te hidrogenación en presencia de un metal tal como
níquel, paladio y platino como catalizador.

La 3-insustituída-6(7)-amino-ben-
zoxazina puede prepararse fácilmente a partir de los
correspondientes compuestos 3-sustituídos por méto-
20. dos convencionales. Por ejemplo, se obtuvieron bue-
nos rendimientos mediante disociación hidrolítica del
sustituyente 3-acilo con ácido clorhídrico.

Se pretende que entren en el ámbi-
to de esta invención otras maneras distintas de rea-
25. lización del procedimiento, aquí descritas y reivin-
dicadas. Por ejemplo, será enteramente evidente para
cualquier experto en las preparaciones químicas, que
el radical R, en lugar de introducirse en el anillo
heterocíclico mediante una reacción de una sola eta-
30. pa, puede formarse mediante evidentes modificaciones

1 FEB. 1969



de un radical ya presente en la posición 3.

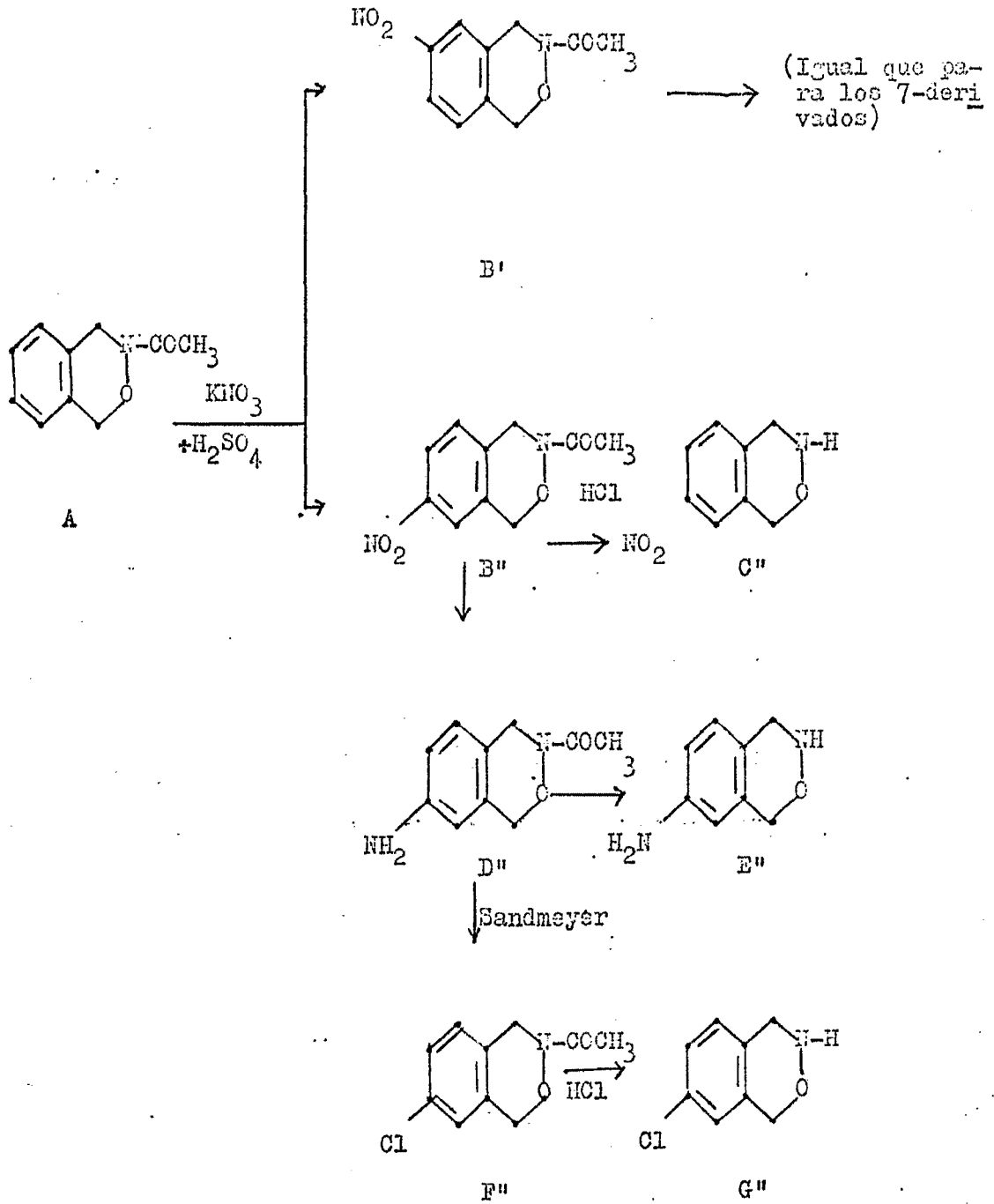
- El compuesto inicial II puede prepararse a su vez mediante una síntesis, que parte de la 3-acetil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina (A), que es nitrada a baja temperatura con nitrato potásico y ácido sulfúrico. La reacción produce una mezcla de los isómeros 6-nitro- y 7-nitro-3-acetil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina (B' y B''), que son separados por cristalización fraccionada y desacetilados en medio ácido, respectivamente en 6(7)-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina (C' y C''). La reducción catalítica a baja presión de compuestos B con hidrógeno, por ejemplo en presencia de paladio como catalizador, conduce a la formación de 3-acetil-6(7)-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina (D), que se convierte, mediante la reacción de Sandmeyer, en 3-acetil-6(7)-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina (F).

- Mediante hidrólisis ácida, el compuesto F se convierte en 6(7)-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina.

Para mejor ilustrar el anterior procedimiento, ofrecemos seguidamente el diagrama de operaciones del procedimiento.



Esquema 1





La actividad primeramente señalada se evaluó mediante el ensayo de pellet de granuloma en ratas. Los resultados se resumen en la tabla I, en la que se indica también la LD₅₀ para una mejor evaluación de la seguridad del índice terapéutico.

5. Los datos se comparan con los relacionados con un conocido compuesto anti-inflamatorio, concretamente la fenilbutazona.



TABLA I

Compuesto	LD ₅₀ , mg/kg (ratones, oralmente)	Dosis, mg/kg (ratas, oralmente)	% disminución pe- llet de granuloma (ratas normales)
3-carbamoil- 6-cloro-1H- 3,4-dihidro- 2,3-benzoxa- zina	> 1000	100	-32,1
		25	-19,8
3-amidino-6- cloro-1H-3,4- dihidro-2,3- benzoxazina	> 1000	100	-34,0
		50	-27,2
3-metil-7-clo- ro-1H-3,4-di- hidro-2,3-ben- zoxazina	> 1000	100	-36,0
		50	-33,5
3-(2-dietila- minoetil)-6- nitro-1H-3,4- dihidro-2,3- benzoxazina)	> 1000	25	-24,6
		100	-29,8
3-(4-piridino etil)-7-nitro- 1H-3,4-dihidro- 2,3-benzoxazina)	850	50	-28,9
		25	-17,4
3-(4-isobutil- fenilacetil)-7- nitro-1H-3,4-di- hidro-2,3-benzo- xazina)	> 1000	100	-34,1
		25	-25,7
3-(4-isobutil- fenilacetil)-7- nitro-1H-3,4-di- hidro-2,3-benzo- xazina)	> 1000	100	-26,1
		50	-22,4
3-metil-6-amino- 1H-3,4-dihidro- 2,3-benzoxazina)	> 1000	25	-20,5
		100	-34,1
3-metil-7-amino- 1H-3,4-dihidro- 2,3-benzoxazina	> 1000	50	-28,6
		25	-18,4
3-(4-isobutilfe- nilacetil)-7-ami- no-1H-3,4-dihid- dro-2,3-benzoxa- zina	> 1000	100	-27,6
		50	-21,0
Fenilbutazona	286	25	-19,5
		100	-28,0
		50	-26,0
		25	-19,5
		100	-39,9
		50	-31,4
		25	-25,6



Es evidente por la tabla I que el índice terapéutico favorece grandemente a los nuevos compuestos con relación a la fenilbutazona.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención.

Ejemplos 1 y 2

Preparación de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

- A) Se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente, con 0,1 g de paladio al 5% sobre carbón vegetal, una solución de 0,45 g de 3-acetil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina; preparada como se describe en el ejemplo 19, en 110 ml de etanol. Se filtra el catalizador, se concentra el filtrado en vacío y se cristaliza el residuo en etanol. Rendimiento, 0,26 g (79%) de 3-acetil-7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina; p.f. 143-144°C.

- Se diazota a 0°C una solución de 1,35 g de 3-acetil-7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 15 ml de ClH al 15%, con una solución de 0,58 g de nitrito sodico en 5 ml de agua. Se agita la mezcla durante 10 minutos a 0°C, se trata con una pequeña cantidad de urea y luego se añaden 28 ml de una solución al 15% de Cl_2Cu_2 . Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, el precipitado es recogido, lavado con agua y cristalizado en etanol. Rendimiento, 1,04 g de 3-acetil-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina (70%); p.f. 134°C.

- Se calienta a 100°C durante 2 horas, una mezcla de 0,3 g de 3-acetil-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 6 ml de ClH al 18%, concen



trándose luego hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y se pone en contacto con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se obtiene un precipitado consistente en 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 0,27 g (90%); p.f. 91-92°C.

Se prepara el isómero 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina por el mismo procedimiento, partiendo de 3-acetil-7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina.

10. B) Las anteriores 6- y 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazinas pueden prepararse también de acuerdo con el siguiente método.

15. A una solución agitada de 30 g de 4-cloro-alfa,alfa'-dibromo-o-xileno en 120 ml de etanol, se añade lentamente una solución de 16 g de hidróxido potásico en 240 ml de etanol. Se refluje la mezcla durante 3 horas y luego se enfría y filtra del bromuro potásico precipitado. El filtrado se concentra y se recoge el residuo con éter dietílico, se lava con hidróxido sódico acuoso al 5, y luego con agua y, finalmente, se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente con ayuda de vacío, se obtienen 23,5 g de un residuo oleoso, que es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice usando benceno-acetona (97:3) como eluente. Se recogen las fracciones centrales y se destila el disolvente. El residuo es destilado en vacío, para dar 11 g (45%) de una mezcla de 6- y 7-cloro-3-carboxi-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, p.e. 130°C/0,2 mm Hg.



24 FEB 1959

Se añade a 10 g de la anterior mezcla de isómeros, disuelta en 32 ml de etanol, una solución de 4,15 g de hidróxido potásico en 13 ml de agua y se refluja el conjunto durante 90 minutos. Después de concentrarse en vacío, el residuo es suspendido en agua y extractado con éter dietílico. Añadiendo una solución etérea de cloruro de hidrógeno, precipita una mezcla de hidrocloreto de 6- y 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, que es recogida y recristalizada en etanol. Rendimiento, 4,78 g (56%).

La separación de los dos isómeros se consigue mediante cristalización fraccionada en etanol. De 8 g de la anterior mezcla, se obtienen 4,08 g (51%) de hidrocloreto de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 1,44 g (18%) de hidrocloreto de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Puntos de fusión, 64 y 91-92°C, respectivamente.

Los hidrocloretos pueden convertirse en las correspondientes bases mediante un procedimiento convencional.

Ejemplo 3

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

Se calienta a 90° durante 6 horas, una solución de 3,5 g de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 10,43 ml de ácido fórmico y 2,9 ml de aldehído fórmico al 38%. Luego se separa en vacío el exceso de ácido fórmico y se recoge el residuo con agua. El precipitado oleoso es extractado con cloruro de metileno, lavado con agua y secado sobre sulfato



1 FEB 1960

to sódico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo es destilado, para dar 2,6 g (73%) de 3-metil-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. P.e., 80°C/0,15 mm Hg.

5.

Ejemplo 4

Preparación de 3-metil-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina.

Se prepara como queda descrito en el ejemplo 3, partiendo de 3,2 g de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 56%; p.f. 66-67°C.

10:

Ejemplo 5

Preparación de 3-(4-piridinoetil)-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

15.

Se refluje durante 3 horas una cantidad de 2,05 g de hidrocioruro de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 1,15 g de 4-vinil-piridina en 50 ml de etanol. Luego se concentra la solución a la mitad de su volumen y se enfría durante toda la noche en hielo. Se recoge el precipitado y se recristaliza en etanol, para dar 2,65 g (85,6%) de hidrocioruro de 3-(4-piridinoetil)-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina; p.f. 167-168°C.

20.

Ejemplo 6

Preparación de 3-(2-hidroxietil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

A 100 ml de metanol se añaden 4 g de óxido etilénico y 4,5 g de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se refluje en

30.



1 FEB 1959

5. rante 3 horas. Luego se separa el disolvente en vacío y se recristaliza el residuo en 50 ml de una mezcla 1:1 de hexano/éter isopropílico, para dar 4,05 g (71,5%) de 3-(2-hidroxietil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina; p.f. 91-93°C.

Ejemplo 7

Preparación de 3-(2-carbamiloietil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

10. A 30 ml. de cloroformo, se añaden 1,85 g de 3-(2-hidroxietil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 1,5 g de cianato sódico.

15. Luego se burbujea una corriente de cloruro de hidrógeno a través de la mezcla, previamente enfriada a 0-5°C, durante 30 minutos. Se deja reposar la mezcla durante 15 minutos más y luego se añaden 30 ml. de hidróxido sódico al 5%, recogiendo-se los cristales formados. Puede obtenerse una segunda producción lavando la fase orgánica con agua y destilando el cloroformo.
20. Las obtenciones combinadas son recristalizadas en etanol, para dar 1,75 g (78%) de 3-(2-carbamiloietil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, p.f. 158-159°C.

Ejemplo 8

Preparación de 3-(2-cloroetil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

25. Se satura con cloruro de hidrógeno una solución de 0,95 g de 3-(2-hidroxietil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y luego se añaden 3,3 ml de cloruro de tionilo en 10 ml de benceno. Se
30. refluye la mezcla durante 1,5 horas, se deja enfriar



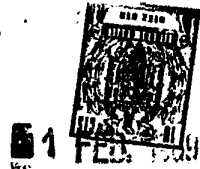
5. y luego se destila el disolvente en vacío. Se disuelve el residuo en éter dietílico, se lava con agua, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente, se obtiene un residuo oleoso, consistente en 3-(2-cloroetil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento 1 g (96,8%).

10. Se convierte el producto en el correspondiente hidrocloreto resolviendo la base en éter dietílico y precipitando con cloruro de hidrógeno. Los cristales recogidos se descomponen a 140°C aproximadamente, sin ningún punto de fusión definido.

Ejemplo 9

15. Preparación de 3-(2-piperidinoetil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

20. Se refluje durante 5 horas una cantidad de 0,95 g de 3-(2-cloroetil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina disuelta en 3 ml de piperidina. Luego se evapora en vacío el disolvente y se recoge el residuo con ácido clorhídrico diluido. Después de lavar con éter dietílico, se alcaliniza la fase acuosa mediante adición de una solución al 50% de hidróxido sódico. La base libre es extractada tres veces con éter dietílico y las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y luego secadas sobre sulfato sódico. Después de destilar el éter, se obtiene un residuo, consistente en 3-(2-piperidinoetil)-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 30. 0,95 g (83,2%).



La base libre puede convertirse en el hidrocioruro mediante tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico; p.f. del hidrocioruro, 196°C, con descomposición.

5.

Ejemplo 10

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

10. A una solución de 2,5 g de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 3,3 ml de trietilamina añádra en 60 ml de cloruro de metileno, se añade a gotas una solución de 1,44 g de cloruro de propionilo en 13 ml. de cloruro de metileno, a temperatura ambiente, mientras se agita. La mezcla de reacción se mantiene durante una hora a temperatura ambiente, se refruye durante una hora más y luego se deja enfriar.
15. Se lava la solución primero con un 5% de ácido clorhídrico, luego con bicarbonato sódico y finalmente con agua hasta su neutralización. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo, consistente en 3-propionil-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, es recristalizado en 15 ml. de éter isopropílico. Rendimiento, 2,3 g (69,2%); p.f. 61-62°C.
- 20.

Ejemplo 11

25. Preparación de 3-propionil-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

30. Se prepara como se describe en el ejemplo 10, partiendo de 4,2 g de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 4.95 g (88,3%); p.f. 105-106°C.

Ejemplo 12

1 FEB 1954



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

5. Se prepara como se describe en el ejemplo 10, partiendo de 5 g de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 5,6 g (90%); p.f. 112-114°C.

Ejemplo 13

Preparación de 3-acetil-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

10. Se prepara como se describe en el ejemplo 10, partiendo de 4,5 g de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 5,2 g (92%).

Ejemplo 14

15. Preparación de 3-carbencil-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

20. A una suspensión agitada de 1,56 g de cianato sódico en 75 ml. de tolueno anhidro, se añaden a gotas, a -10°C, 93 ml. de solución de cloruro de hidrógeno en tolueno. Se mantiene la mezcla a esta temperatura durante 2 horas y luego se añaden 2,7 g de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 42 ml. de tolueno anhidro. Al cabo de 3 horas a -10°C, se lleva la temperatura a 0°C y se mantiene en este valor durante toda la noche. El precipitado es recogido, lavado minuciosamente primero con tolueno y luego con agua y cristalizado en etanol. Rendimiento, 1,8 g (53%); p.f. 202-204°C.

Ejemplo 15



1 FEB 1959

Preparación de 3-carbamoyl-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

5. Se prepara como se describe en el ejemplo 14, partiendo de 3,22 g de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 52%; p.f. 206-207°C.

Ejemplo 16

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

10. Se refluje durante media hora una suspensión de 3,5 g de hidrocioruro de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 0,34 g de cianamida en 56 ml de benceno anhidro. Se deja enfriar la mezcla y luego se destila el disolvente. Se disuelve el residuo en 120 ml. de etanol, se filtra la solución y se añaden 1,5 ml. de ácido sulfúrico concentrado, se sigue de 120 ml. de éter dietílico. Después de reposar durante 1 hora, se forma un precipitado que es recogido y secado. Este precipitado es de sulfato de 3-amidino-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 3,7 g (70,4%); p.f. 190°C, con descomposición.
- 15.
- 20.

Ejemplo 17

Preparación de 3-amidino-7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

25. Se prepara como se describe en el ejemplo 16, partiendo de 1,5 g de hidrocioruro de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 1,95 g (26,6%) de sulfato de 3-amidino-7-cloro-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina; p.f. 261°C con descomposición.
- 30.



ción.

Ejemplo 18

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

5. A una solución de 0,515 g de hidrocioruro de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 8 ml. de agua, previamente enfriada a 0°C, se añade a gotas una solución de 0,22 g de nitrito sódico en 3 ml. de agua. La solución se agita durante 10 minutos, recogién dose seguidamente el precipitado formado, que se lava con agua y cristaliza en éter isopropílico. Se obtiene una cantidad de 0,45 g (90,7%) de 3-nitroso-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, p.f. 51-52°C.

Ejemplo 19

Preparación de 7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

15. Se añade a gotas una solución de 15,2 g de nitrato potásico en 90 ml de ácido sulfúrico concentrado, mientras se agita, a 0°C, a una solución de 19,5 g de 3-acetil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 90 ml. de ácido sulfurico concentrado. La temperatura se mantiene durante 30 minutos a 0°C y luego, durante 30 minutos, a 20°C. Se vierte la mezcla en hielo triturado y el precipitado que se forma es extractado con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta su secamiento. Se refluja el residuo durante 5 minutos en 175 ml. de etanol, se añade luego un volumen uniforme de agua caliente lentamente y bajo



agitación y se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

Se separa un sólido que es recogido por filtración y disuelto en 105 ml de etanol caliente. Se añade un volumen igual de agua y se deja enfriar la solución. Se separan cristales amarillo pálido consistentes en 3-acetil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 7,6 g (31%); p.f. 194-197°C.

10. Se refluja durante 4 horas una suspensión de 0,5 g de 3-acetil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 10 ml. de ClH al 18%. Después de concentrarse, se recoge el residuo con agua fría y se ajusta la suspensión a un pH de 8 con bicarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado, consistente en 7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, se recoge y cristaliza a partir de etanol. Rendimiento, 0,48 g (97%); p.f. 168-169°C.

Ejemplo 20

20. Preparación de 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se alacenan durante 1 hora a 0°C los licores madre hidroalcohólicos combinados del ejemplo 20, de los que había cristalizado la 3-acetil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, y se recoge el precipitado formado para dar 3,35 g (13,5%) de 3-acetil-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, p.f. 119-120°C.

30. La base libre 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina se obtiene de acuerdo con el mis



mo método descrito para el derivado 7-nitro. Rendimiento, 90%; p.f. 128°C.

Ejemplo 21

Preparación de 3-(2-dietilaminoetil)-6-nitro-1H-3,4-

5. dihidro-2,3-benzoxazina

Se refluxa durante 5 horas una suspensión de 0,9 g de 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, 1,05 g de carbonato potásico anhidro y 1,05 g de 1-dietilamino-2-cloroetano en 5 ml. de dietilcetona. Después de enfriarse, se evapora el disolvente y el residuo se recoge con agua y ácido clorhídrico diluido. Se filtra la solución y se alcaliniza el filtrado con un 10% de hidróxido sódico. Se forma un precipitado que es extractado con éter dietílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente en vacío. Se destila el residuo en vacío para dar 0,35 g (25,1%) de 3-(2-dietilaminoetil)-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina.

20. La base libre puede convertirse en el correspondiente hidrocloruro disolviéndola en éter dietílico y precipitando con cloruro de hidrógeno.

Hidrocloruro de 3-(2-dietilaminoetil)-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, p.f.

25. 164-166°C.

Ejemplo 22

Preparación de 3-fenetil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

30. Se prepara sustancialmente como se describe en el ejemplo 3, partiendo de 3,5 g de 7-ni



tro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 4,07 g de 2-brometilbenceno. Rendimiento, 1,35 g (23,7%), p.f. 120-121°C.

Ejemplo 23

5. Preparación de 3-(4-piridinoetil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se prepara como se describe en el ejemplo 5, a partir de 1,8 g de 7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 1,16 g de 4-vinil-piridina. Se obtiene el hidrocioruro. Rendimiento, 2,9 g de hidrocioruro de 3-(4-piridinoetil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina (90,5%), p.f. 210°C con descomposición.

Ejemplo 24

15. Preparación de 3-metil-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se prepara como se describe en el ejemplo 3, a partir de 10,5 g de 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 7,9 g (70%), p.f. 112-114°C.

Ejemplo 25

- Preparación de 3-metil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se prepara como en el ejemplo 3, a partir de 10 g de 7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 4,7 g (43,7%), p.f. 163-165°C.

Ejemplo 26

- Preparación de 3-(2-hidroxietil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

30. Se prepara como se describe en el



1 F

ejemplo 6, partiendo de 9 g de 7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 8,2 g (73%), p.f. 109-110°C.

Ejemplo 27

5. Preparación de 3-(2-carbamoiloetil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se prepara como se describe en el ejemplo 7, partiendo de 1 g de 3-(2-hidroxi-etil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 0,55 g (46,6%), p.f. 139-140°C.

Ejemplo 28

Preparación de 3-(2-cloroetil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se prepara como se describe en el ejemplo 8, partiendo de 7,7 g de 3-(2-hidroxi-etil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 8,2 g (98%), p.f. 97-98°C.

Ejemplo 29

20. Preparación de 3-(2-diétilaminoetil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se prepara como se describe en el ejemplo 9, partiendo de 1 g de 3-(2-cloroetil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina y 8 ml. de dietilamina. Rendimiento, 0,30 g (26,0%).

25. El hidrocloreto se prepara tratando la base disuelta en éter dietílico con cloruro de hidrógeno; p.f. 110°C con descomposición.

Ejemplos 30 a 33

Los siguientes compuestos se preparan sustancialmente como se describe en el ejemplo 10.

30.

10.

1 FEB 1950

P.f., °C



Compuesto	Rendimiento %	P.f., °C
3-acetil-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	70	119-120
3-acetil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	75	194-196
3-propionil-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	88	162-163
3-(4-isobutilfenilacetil)-7-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	77,7	133-135

Ejemplo 34

Preparación de 3-carboanilino-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

5. A una solución de 0,9 g de 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 40 ml. de benceno, se añade 0,655 g de isocianato fenílico. Se deja reposar la solución a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se recogen por filtración los cristales formados, se lavan con benceno y se secan.
10. Se obtiene una cantidad de 1,15 g (77,7) de 3-carboanilino-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, p.f. 185-186°C.

Ejemplo 35.

Preparación de 3-nitroso-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

15. Se prepara como se describe en el ejemplo 18, partiendo de 0,18 g de 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina. Rendimiento, 0,2 g (96%), p.f. 123-125°C.

20.

Ejemplo 36

Preparación de 3-metil-6-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina



Se hidrogena a temperatura ambiente, en presencia de 0,8 g de paladio sobre carbón vegetal al 5, como catalizador, una cantidad de 2 g de 3-metil-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina disueltos en 70 ml. de etanol. Luego se filtra la suspensión, se concentra a 10 ml. en vacío y se enfría sobre hielo. Se forman cristales de 3-metil-6-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina, que se recogen y cristalizan en etanol. Rendimiento, 1,15 g (68%), p.f. 117-118°C.

Ejemplos 37 a 40

Se preparan los siguientes compuestos sustancialmente por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 36.

<u>Compuesto</u>	<u>P.f., °C</u>	<u>Rendimiento %</u>
3-metil-7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	170-171	65
3-acetil-6-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	154-155	77
3-acetil-7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	143-144	79
3-(4-isobutilfenilacetil)-7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina	199-200 (Hidrócloruro)	66,5

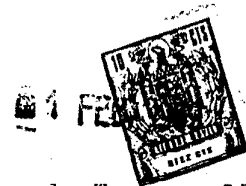
15.

Ejemplo 41

Preparación de 7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina.

Se refluxen 2 g de 3-acetil-7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina en 30 ml. de ácido clorhídrico al 18%. Después de enfriarse, los

20.



cristales formados de dihidrocloruro de 7-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina se recogen por filtración y se cristalizan en etanol al 80%.

5. Se aísla la base libre mediante contacto de una solución acuosa del anterior dihidrocloruro con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Rendimiento, 1,25 g (80%); p.f. 151-152°C.

Ejemplo 42

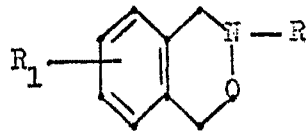
10. Preparación de 6-amino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzoxazina

Se prepara de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 41. Rendimiento 86%; p.f. 155-156°C.

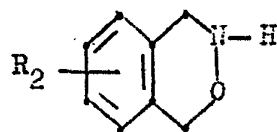
15. N O T A

20. 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 con fecha 2 de febrero de 1.958, bajo el número 5502/68, acciéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOXAZINAS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.
- 30.

19.- Procedimiento para la preparación de benzoxazinas de fórmula general:



5. en la que R es un miembro de la clase consistente en grupos alquilo inferior, dialquilaminoalquilo, aralquilo, carbamoiloxialquilo, alquilo sustituido con un anillo heterociclico, hidroxialquilo, aciloxialquilo, acilo, amidino, carbamoilo, tricarbamoilo y nitroso, y R₁, que esta enlazado al anillo bencénico en la posición 6 ó 7, se selecciona entre halógeno, nitro y amino, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:
- 10.



(II)

- en la que R₂ representa halógeno y nitro, con un agente capaz de introducir el citado radical R en la posición 3.
15. 20.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R₂ representa un grupo nitro, la 6- ó 7-nitro benzoxazina se convierte en el correspondiente derivado amino, mediante hidrogenación catalítica en presencia de un



metal, tal como níquel, paladio y platino, como catalizador.

5. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II, en la que R_2 es amino, se obtiene mediante disociación hidrolítica, en presencia de ácido clorhídrico, de la correspondiente 3-acil-6 (7)-amino-benzoxazina.

10. 4ª.- Procedimiento para la preparación de benzoxazinas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

FEB. 1969

GRUPPO LEPELIT S.p.A.,

A. GOMEZ ACEBO Y MODER
Firmado: E. Hernández Ruiz