

377858



C-07 A 61
D K

PATENTE DE INVENCION

Case CP (AP-10184).

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOAZINONAS

Solicitante

CARTER-WALLACE, INC., entidad norteamericana, residente en 767 Fifth Avenue, New York, New York 10022, EE, UU. de A.

-O-O-O-O-O-O-O-

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos productos químicos que poseen útiles propiedades farmacológicas.

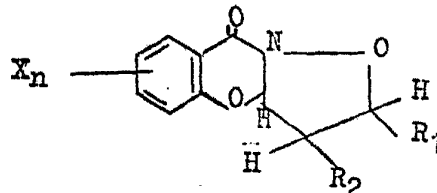
5

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención, que pueden clasificarse como



3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol(3,2-b)(1,3) benzoxazin-9-onas pueden representarse por la siguiente fórmula general:

5



10

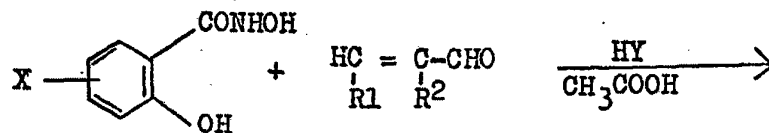
15

en la que n es 1 ó 2 y cada una de las X es hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nítro, amino, acetamido, sulfonamido o trifluormetilo y cada una de las R es seleccionada del grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferior. Cuando X es amino, los compuestos pueden usarse en forma de las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, tales como el hidrocioruro, citrato, maleato y similares. Los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior", tal como se emplean en la presente memoria y reivindicaciones adjuntas, significan radicales alquilo y alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

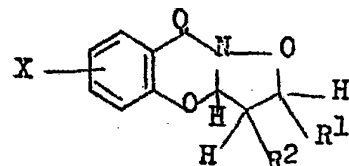
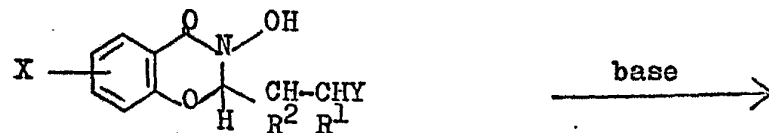
20

El procedimiento de la invención se realiza convenientemente de acuerdo con la siguiente síntesis:

25



30



3-377858

-7 JUN.

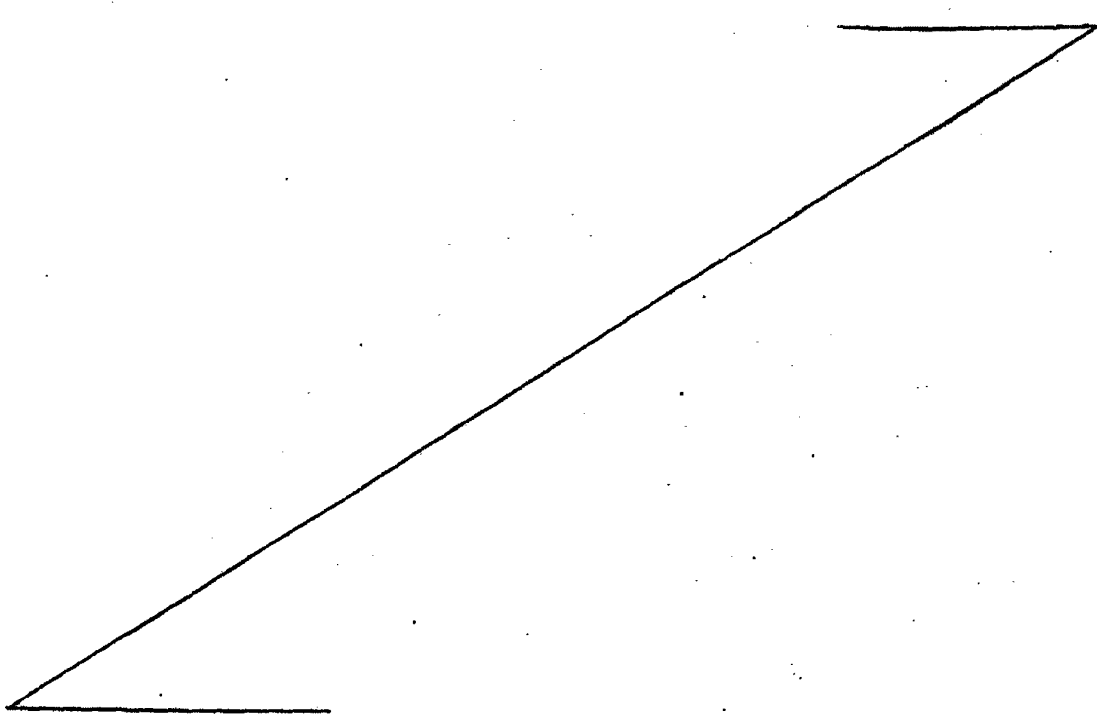


5 En la primera etapa de reacción, se hace reaccionar un ácido salicilhidroxámico, sustituido o no, con una acroleína, sustituida o no, en un medio tal como ácido acético o etanol, en presencia de un haluro de hidrógeno, para rendir el intermediario deseado. La reacción se lleva a cabo a 20-70°C aproximadamente. Los intermediarios, que pueden clasificarse como 2-(2-haloalquil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-onas, son igualmente nuevos compuestos.

10 La ciclización del compuesto intermediario bajo condiciones básicas rinde el producto deseado. Dicha ciclización puede realizarse empleando bases orgánicas o inorgánicas en el disolvente apropiado.

15 La tabla 1, dada a continuación, muestra las constantes físicas de un número de nuevos intermediarios de la presente invención.

La tabla 2 muestra las características físicas de un número representativo de los nuevos compuestos.

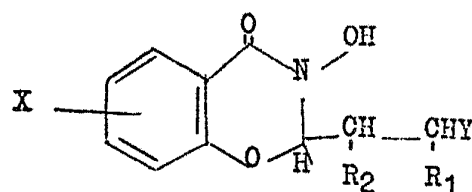




- 4 -

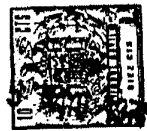
377858

T A B L A 1



X	Y	R ₁	R ₂	P.S. °C	Fórmula
H	Cl	H	H	112,5-113,5	C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₃
H	Cl	CH ₃	H	115-117	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₃
6-Cl	Cl	H	H	114-115	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ NO ₃
6-CH ₃	Cl	H	H	118-120	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₃
H	Cl	H	CH ₃	149-150	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₃
6-NO ₂	Cl	H	H	147-149	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₅
6-CH ₃ O	Cl	H	H	154-155	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₄
7-CF ₃	Cl	H	H	134-135	C ₁₁ H ₉ ClF ₃ NO ₃

(a) Fluor: Calc. 19,30, Enc. 19,53



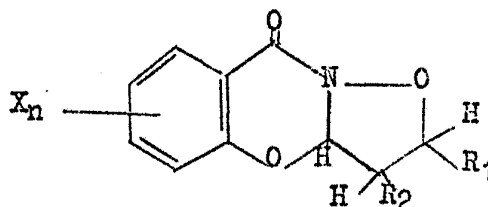
377858

Carbono		Hidrógeno		Nitrógeno		Y	
Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
52,79	52,84	4,31	4,31	6,15	6,15	15,57	15,33
54,80	54,81	4,98	4,98	5,81	5,73	14,68	14,78
45,80	45,95	3,46	3,50	5,32	5,40	27,05	27,38
54,80	54,63	4,98	5,02	5,81	5,81	14,68	14,63
54,80	54,71	4,98	4,99	5,81	5,75	14,68	14,93
44,05	44,04	3,33	3,50	10,27	10,05		
51,19	51,01	4,67	4,60	5,48	5,41	13,81	14,00
44,70	44,64	3,05	2,88	4,74	4,58	12,00	11,87



377858

T A B L A 2



Compuesto No.	X	R ₁	R ₂	Método	P.S. °C	Fórmula
1	H	H	H	B	89,5-90,5	C ₁₀ H ₉ NO ₃
2	7-Cl	H	H	A,B	148-149	C ₁₀ H ₈ ClNO ₃
3	7-CH ₃	H	H	B	132-133	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃
4	H	CH ₃	H	C	118-120,5	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃
5	H	H	CH ₃	A	105-108	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃
6	7-NO ₂	H	H	C	192-193	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅
7	7-CH ₃ O	H	H	A	164-165	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄
8	6-CF ₃	H	H	A	158-159	C ₁₁ H ₈ F ₃ NO ₃
9	7-Cl	CH ₃	H	A	147-149	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₃
10	7-NH ₂	H	H		211-212	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃
11	5,7-diCl	H	H	D	151-153	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ NO ₃
12	5,7-diCl	CH ₃	H	A	172-174	C ₁₁ H ₉ Cl ₂ NO ₃

(a) Cloro
(b) Fluor



5 MAYO 1971

377858

Carbono		Hidrógeno		Nitrógeno		Otros elementos	
Calc.	Enc.	Cal.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
62,82	62,80	4,74	4,70	7,33	7,28		
53,22	53,52	3,57	3,54	6,21	6,30	15,72 ^a	15,79
64,38	64,84	5,40	5,68	6,83	6,79		
64,38	64,33	5,40	5,49	6,83	6,76		
64,38	64,30	5,40	5,43	6,83	6,66		
50,85	50,68	3,41	3,33	11,86	11,66		
59,73	59,67	5,01	5,22	6,33	6,28		
51,00	51,23	3,09	3,17	5,41	5,35	22,00 ^b	21,90
55,20	55,24	4,22	4,17	5,86	5,75	14,73 ^a	14,69
58,25	58,11	4,89	4,81	13,59	13,47		
46,29	46,22	2,70	2,72	5,38	5,45	27,20 ^a	27,24
48,21	48,05	3,31	3,34	5,11	5,00	25,88 ^a	25,77



377858

Los siguientes ejemplos 1 y 2 ilustran la preparación de la 7-cloro-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol-(3,2-b) (1,3) benzoxazin-9-ona (compuesto 2, tabla 2)

EJEMPLO 1

5 Preparación de 6-cloro-2-(2-cloroetil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona (Tabla 1)

Se añadió gas de cloruro de hidrógeno (36,5 g) a 300 ml de ácido acético glacial a 10°C aproximadamente. A una mitad de esta solución se añadieron 88 g de ácido 10 5-clorosalicilhidroxámico, y a continuación 28 g de acroleína y la mitad restante de la mezcla de cloruro de hidrógeno-ácido acético se introdujo simultáneamente con 15 agitación y refrigeración en un régimen para mantener una temperatura de 25 a 50°C. La mezcla resultante se agitó y se calentó a 50°C durante 1,5 horas y entonces se dejó 20 reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió luego hielo y se extrajo el sólido, se lavó bien con agua y se seco al aire. Pesaba 100 g y fundía a 80-90°C. Después de varias recristalizaciones en ligroína, el p.f. se elevó a 114-115°C.

EJEMPLO 2

Preparación de 7-cloro-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol(3,2-b) (1,3) benzoxazin-9-ona (compuesto 2, tabla 2)

METODO A.- Se disolvieron 96 g de 6-cloro-2- 25 (2-cloroetil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona bruta en 150 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. Transcurridos varios minutos, precipitó un sólido. La mezcla se diluyó con agua, se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al aire. El producto 30 pesó 67 g y fundía a 148-149°C. Tras recristalización en

377858



acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título, el cual fundía a 148-149°C.

5 METODO B.- Una solución de 64 g de 6-cloro-2-(2-cloroetil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3benzoxazin-4-ona en bruto y 13,5 g de metóxido sódico, en 450 ml. de etanol, se calentó a reflujo durante media hora, se refrigeró y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se recristalizó varias veces en acetato de etilo dando un producto que fundía entonces a 148-149°C.

10 El siguiente ejemplo 3 ilustra la preparación de 2-metil-3,3a-dihidro-2H, 9H-isoxazol(3,2-b)(1,3)benzoxazin-9-ona (compuesto No. 4 de la tabla 2), mediante ciclización alcalina de 2-(2-cloropropil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona. El último intermediario se preparó por la reacción de ácido salicilhidroxámico, crotonaldehído y cloruro de hidrógeno, siguiendo el procedimiento detallado en el ejemplo 1.

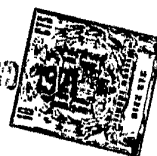
15 EJEMPLO 3
20 Preparación de 2-metil-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol(3,2-b)(1,3)benzoxazin-9-ona (compuesto 4, tabla 2)

25 METODO C.- Una mezcla de 14 g de 2-(2-cloropropil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona y 50 ml de una solución acuosa al 5% de carbonato sódico, se agitó y se calentó. Se refrigeró a continuación y el sólido se extrajo por filtración, lavándose con agua y secándose al aire. El producto en bruto pesaba 11 g y fundía a 112-116,5°C. Después de recristalización en acetato de etilo, el compuesto del título, ya purificado, fundía a 118-120,5°C.

30 EJEMPLO 4

377858

- 5



Preparación de 5,7-dicloro-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol
(3,2-b)(1,3)benzoxazin-9-ona(compuesto 11, tabla 2)

5 METODO D.- Se convirtieron 21,4 g de 6,8-dicloro-2-(2-cloroetil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona bruta a 17,6 g de 5,7-dicloro-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol(3,2-b)(1,3)-benzoxazin-9-ona (p.f.149 - 150°C) con 375 ml. de una solución acuosa diluida de hidróxido amónico. El p.f. se elevó a 151-153°C, después de recristalización en acetato de etilo.

10 El siguiente ejemplo 5 ilustra la preparación de la 7-amino-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol(3,2-b)(1,3)benzoxazin-9-ona(compuesto 10 de la tabla 2).

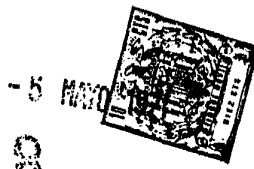
EJEMPLO 5

15 Preparación de 7-amino-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol(3,2-b)
(1,3)benzoxazin-9-ona(compuesto 10, tabla 2).

20 Se hidrogenaron a temperatura ambiente y 2,8 Kg/cm² de presión, 13,8 g del compuesto No. 6 (tabla 2) en 200 ml de etanol que contenía un gramo de óxido de platino. La mezcla se filtró y el residuo se extrajo varias veces con acetona caliente. Las soluciones acéticas se combinaron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se recristalizó en una mezcla de metanol y dimetilformamida, dando 7-amino-3,3a-dihidro-2H,9H-isoxazol (3,2-b) (1,3)-benzoxazin-9-ona purificada, p.f. 211-212°C.

25 Los compuestos de la presente invención son útiles como resultado de sus valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, son valiosos agente anti-inflamatorios tal como se evidencia por su capacidad para inhibir la formación local de edema característico de los estados inflamatorios, cuando se administran sistémicamente a animales

30



377858

de sangre caliente.

5

El procedimiento descrito más abajo (Winters et al, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962) se utilizó para establecer la efectividad de estos compuestos en el edema de pata trasera inducido por carragenina en la rata. Este procedimiento se considera adecuado para demostrar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos en animales de laboratorio.

10

15

Para este estudio se utilizaron ratas machos de la raza Sprague-Dawley (Charles River Laboratories) que pesaban 100 ± 20 g. Para cada dosis de droga se emplearon 6 animales. Las drogas se suspendieron en una solución acuosa al 1% de goma de acacia, y cada rata recibió 10 ml/kg de la concentración apropiada de suspensión de droga por intubación oral; a los controles se administró un volumen similar del vehículo. Una hora más tarde, se indujo el edema en la pata trasera derecha mediante la inyección subplantar de 0,05 ml de carragenina de calcio al 1% disuelta en cloruro sódico 0,15N.

20

25

El volumen de la pata se determinó inmediatamente y de nuevo 3 horas más tarde. La diferencia se registró como el volumen de edema. El volumen de la pata se midió por inmersión de la misma en agua al nivel del maleolo lateral, determinándose el volumen de agua desplazado por la pata. La ED₅₀ puede definirse como la dosis en la cual la formación de edema se inhibe en el 25% o más en el 50% de las ratas, en comparación con el valor medio de los controles.

30

Los compuestos que han demostrado ser efectivos usando este procedimiento se identifican a continua-



ción:

377858

	Compuesto No <u>(Tabla 12)</u>	ED ₅₀ ± S.E. <u>(mg/kg. p.o.)</u>
5	1	65 ± 26
	2	53 ± 13
	3	140 ± 47
	4	50 ± 17
	5	140 ± 47
10	9	40 ± 14
	11	70 ± 25

La actividad anti-inflamatoria de compuestos representativos de la invención se demostró adicionalmente en el ensayo de poliartritis inducida por adyuvantes.

Se emplearon ratas machos de la raza Sprague-Dawley (Charles River Laboratories) que pesaban 200 g aproximadamente. Se asignaron 10 animales al azar a cada droga experimental o grupo de control. Las ratas se pesaron una vez a la semana y las dosis de droga se ajustaron correspondientemente.

La poliartritis se indujo por la inyección subplantar de una suspensión al 0,5% de Mycobacterium tuberculosis, muerto con calor en aceite mineral, a la pata trasera derecha (Newbould, B.B., Brit. J. Pharmacol. 21, 127, 1963). El volumen de las patas derecha (inyectada) e izquierda (sin inyectar) se determinó inmediatamente antes de la inducción de la artritis y de nuevo 18 días más tarde (aproximadamente 18 horas después de que se administró la última dosis de droga); la diferencia se registró como el "volumen de edema". El volumen de la pata se determinó



por medida del volumen (mm³) de agua desplazado por cada pata cuando ella se sumergió en un cilindro graduado relleno con agua hasta el nivel del maleolo lateral.

En un experimento, los pesos de la pata trasera derecha inoculada y de la pata trasera izquierda sin inocular, se determinaron dividiendo las patas en la unión tibio-tarsal con una guillotina Harvard, y pensando cada pata sobre una escala Mettler de carga superior. El "peso de edema" se calculó restando los pesos de las patas de las ratas de control no artríticas de aquellos de las ratas de control artríticas y tratadas.

Los compuestos de ensayo se suspendieron en goma de acacia al 1% y se administraron oralmente en un volumen de 10 ml/kg. Diariamente se prepararon suspensiones frescas. Los controles recibieron solamente goma de acacia al 1%. El tratamiento con la droga se comenzó el día en el que se indujo la poliartrosis. La droga se administró dos veces al día, 5 días a la semana (lunes a viernes) durante 2 semanas y durante 4 días (lunes a jueves) durante la tercera semana (un total de 28 dosis).

El resultado de un experimento típico se muestra en la tabla 3, como sigue:

TABLA 3

Droga	Dosis oral (mg/kg.b.I.d.)	Procedi- miento de ensayo *	% de inhibición de edema de pata	
			Pata derecha	Pata izquierda
Compuesto 2	150	V	64 (a)	88 (a)
	150	W	96 (a)	100 (a)
Tabla 2	175	V	52 (a)	70 (b)
	75	W	78 (a)	100 (a)

*V = Volumen de pata medido; *W = Peso de pata medido

(a) = Controles vs tratados; P < 0,001

(b) = Controles vs tratados; P < 0,01

377858



La actividad antipirética de los compuestos se determinó igualmente, usando ratas machos adultas de Charles River.

5 Se indujo fiebre mediante inyección subcutanea de 1 ml/100 g de una suspensión al 15% de levadura de cerveza en goma de acacia al 2% de acuerdo con el método de Smith y Hamburger (J.Pharmacol. Exp. Ther., 54, 346-351, 1935).

10 La actividad antipirética de los compuestos se observó en 2, 4, 6 y 8 horas después de la administración oral de la droga.

El resultado de un experimento típico se indica en la tabla 4, como sigue:

TABLA 4

(Temperaturas medias)

15

Grupo	Hora 0 Temperatura °F (a)	Hora 2 °C	Hora 4 °C	Hora 6 °C	Hora 8 °C
Control (con fiebre)	39,06	38,95	42,19	40,52	38,46
Compuesto 2					
Tabla 2					
300 mg/kg, p.o.	39,01	37,36	36,81	36,92	37,14
150 mg/kg, p.o.	39,01	38,07	37,7	38,07	58,13
75 mg/kg, p.o.	39,06	38,24	38,18	38,41	38,57
Control (sin fiebre)	34,84	37,08	37,08	37,08	37,25

20

25

(a) temperatura base

30 La actividad diurética del compuesto 2, tabla 2, se determinó igualmente mediante ratas sin cargar con agua



y no ayunadas, usando el método esencialmente descrito por Cummings et al, J. Pharm. Exp. Ther., 128, 414, 1960.

5 Para este estudio se utilizaron ratas machos de Sprague-Dawley (Charles River Laboratories) mantenidas en una dieta de Wayne Lab Blox R. Los animales, que pesaban 200 20 g, se administraron con alimento y agua ad libitum hasta el momento de la administración de la droga. Entonces fueron privados de alimento y agua durante 18 horas; durante este período de tiempo, se recogió orina. El volumen y pH de cada muestra de orina se registró, y se empleó una parte alicuota para la determinación de sodio, potasio, cloruro y creatinina.

10 Durante el período de recogida de la orina, se colocaron grupos de 3 ratas en cada jaula de metabolismo de acero inoxidable, las cuales se habían lavado y enjuagado cuidadosamente con agua destilada. Junto con pantallas de malla para suelos, se colocó lana de vidrio en embudos para evitar que la materia fecal penetre en los frascos de recolección. En los experimentos registrados, la pérdida de fluido fue inferior al 5%.

15 La droga se suspendió en goma de acacia al 1% y se administró oralmente en un volumen de 10 ml/kg. Las ratas de control recibieron 10 ml/kg de goma de acacia al 1% solamente.

20 Los datos obtenidos a partir de 4 experimentos separados se muestran en la tabla 5.

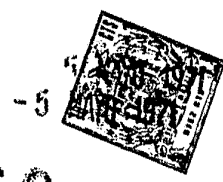


TABLA 5 377858

Expt. No	Droga	No. de grupos de ratas	Dosificación (mg/kg, p.o.)	pH medio de la orina	Producción de orina (ml/3 ratas/18 horas)
1	Compuesto 2	5	300	6,0	26,5 ± 1,6*
		6	150	6,0	21,5 ± 2,6
	Controles	6	---	6,5	10,2 ± 4,2
2	Compuesto 2	4	300	6,5	41,5 ± 3,5
		4	100	6,5	28,0 ± 5,0
		4	50	6,5	31,0 ± 3,0
	Controles	8	---	6,5	20,3 ± 1,5
3	Compuesto 2	4	150	6,0	34,3 ± 5,3
		8	75	6,5	22,4 ± 0,8
	Controles	4	---	6,0	12,8 ± 2,7
4	Compuesto 2	4	200	6,5	22,5 ± 0,5
		4	100	6,0	22,5 ± 7,5
	Controles	8	---	6,0	13,9 ± 1,7

* desviación standard

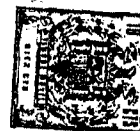


TABLA 5
(Continuación)

377858

Expt. No.	Excreción de electrolito (mEq x 10 ² /3 ratas/18 horas)			Excreción de creatinina (mg/3 ratas/18 horas)	Relación N+/K+
	Na+	K+	Cl-		
1 (Continuación)	217 ± 12*	407 ± 33*	193 ± 14*	11,8 ± 0,4*	0,53
	193 ± 32	418 ± 26	173 ± 28	11,8 ± 0,8	0,46
	98 ± 22	283 ± 47	143 ± 33	8,5 ± 2,1	0,35
2 (Continuación)	396 ± 33	753 ± 23	365 ± 36	18,0 ± 0,6	0,53
	237 ± 31	615 ± 76	302 ± 15	17,6 ± 1,6	0,39
	223 ± 5	538 ± 25	271 ± 17	18,6 ± 0,6	0,41
	179 ± 16	440 ± 33	196 ± 20	16,5 ± 2,1	0,41
3 (Continuación)	243 ± 43	579 ± 70	235 ± 61	21,6 ± 0,8	0,41
	150 ± 24	392 ± 38	177 ± 26	13,8 ± 0,8	0,38
	98 ± 8	342 ± 25	150 ± 5	10,8 ± 0,3	0,28
4 (Continuación)	170 ± 19	449 ± 45	173 ± 4	14,0 ± 1,3	0,38
	165 ± 48	449 ± 62	201 ± 30	13,9 ± 2,3	0,37
	91 ± 8	323 ± 52	138 ± 12	11,4 ± 1,5	0,28

* Desviación standard



377858

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan por incorporación del ingrediente activo con un vehículo farmacéutico adecuado. El vehículo deberá ser de tal naturaleza que las nuevas composiciones puedan administrarse sistemicamente a animales de sangre caliente. El termino "sistemicamente" tal como se emplea en esta memoria, significa un modo de administración por medio del cual el ingrediente activo , cuando se da a animales de sangre caliente, es efectivo en el cuerpo entero y no simplemente en el lugar de aplicación. Esta incluye
10 parenteral y otros métodos de administración.

15 Los ingredientes activos de la presente invención se administran con preferencia oralmente en forma de tabletas o cápsulas. Los vehículos farmacéuticos sólidos adecuados que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, sucrosa, glucosa, gelatina y similares. Cuando la composición se encuentra en la forma de un sólido, el ingrediente activo se encuentra generalmente en la cantidad de 25 a 95% en peso aproximadamente de la composición total.
20

Los ingredientes activos de la invención pueden también disolverse en un vehículo farmacéutico líquido, tal como por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, agua, salina y mezclas de los mismos, para formar una solución adecuada para inyección. Tales soluciones inyectables contienen generalmente de 0,05 g a 30 g aproximadamente de ingrediente activo por 100 ml de solución.
25

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud USA No. de serie 826.736, presentada el 24
30 de marzo de 1.969.



NOTA

377858

5

10

15

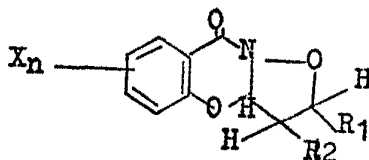
20

25

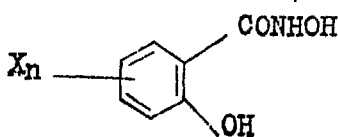
30

Descrita suficientemente la naturaleza del inven
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indi-
cadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en
cuanto no alteren su principio fundamental. También se ha-
ce constar que el invento corresponde a una Solicitud de
Patente, presentada en Norteamérica con fechas 24 de marzo
de 1.969 y 21 de enero de 1.970 bajo los números 826.738 y
4.745 respectivamente, acogiéndose por lo tanto a los be-
neficios que conceden los Convenios Internacionales en vi-
gor, siendo lo que constituye la esencia del referido in-
vento y por lo que se solicita Patente de Invención por
20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-
CION DE BENZOXAZINONAS, caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de benzo-
zazonas, de fórmula general:



en la que n es 1 ó 2 y cada una de las X es hidrógeno, hi-
droxi, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro,
amino, acetamino, sulfonamido o trifluormetilo y cada una
de las R¹ y R² se eligen del grupo consistente en hidróge-
no y alquilo inferior, caracterizado porque en una primera
etapa se hace reaccionar ácido salicilhidroxámico sustitui-
do o no de fórmula:

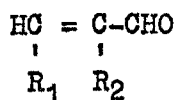


377858



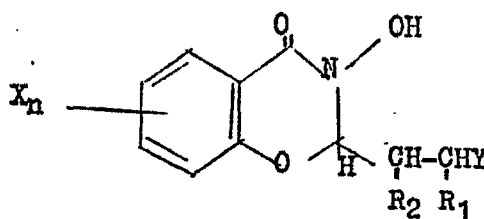
en la que X y n se definen como anteriormente, con una acroleina sustituida o no de fórmula:

5



o un acetal de la misma, en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente, en presencia de un haluro de hidrógeno para obtener una 2-(2'-haloalquil)-2,3-dihidro -3-hidroxi-4H-1,3-benzoxazin-4-ona de fórmula:

10



15

En la que X, n, R₁ y R₂ se definen como anteriormente, y en una segunda etapa se cicliza este compuesto.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque el ácido salicilhidroxámico y la acroleina se hacen reaccionar en un medio líquido inerte a una temperatura del orden de 20 a 70°C.

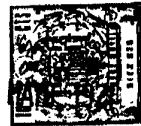
3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el medio líquido es ácido acético glacial o etanol.

25

4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la ciclización se lleva a cabo en presencia de un hidróxido o carbonato de metal alcalino.

5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la ciclización se lleva a cabo en presencia de amoniaco acuoso.

30



377858

- 5

6^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la ciclización se lleva a cabo en presencia de un alcóxido de metal alcalino.

5

7^a.- Procedimiento para la preparación de benzoxazinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria Descriptiva consta de veintin folios mecanografiados a una sola cara.

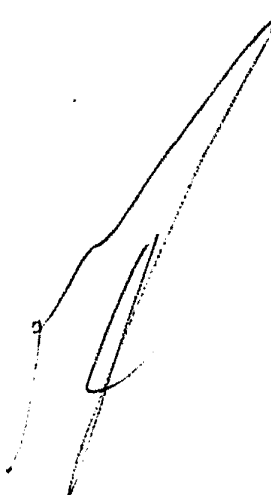
10

Madrid,

- 5 MAYO 1971

CARTER-WALLACE, INC.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
n. p. Firmado: F. Hernández Ruiz



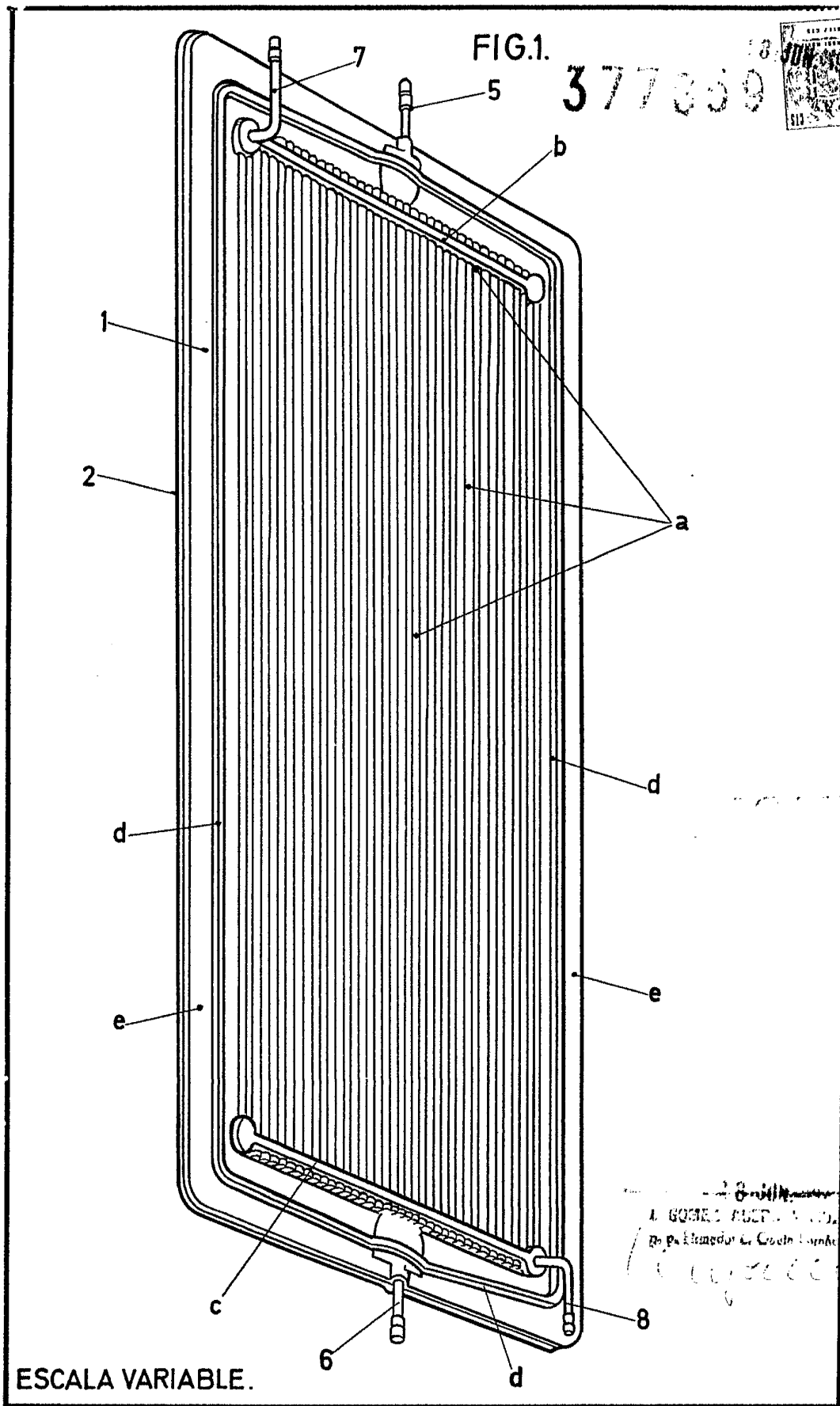
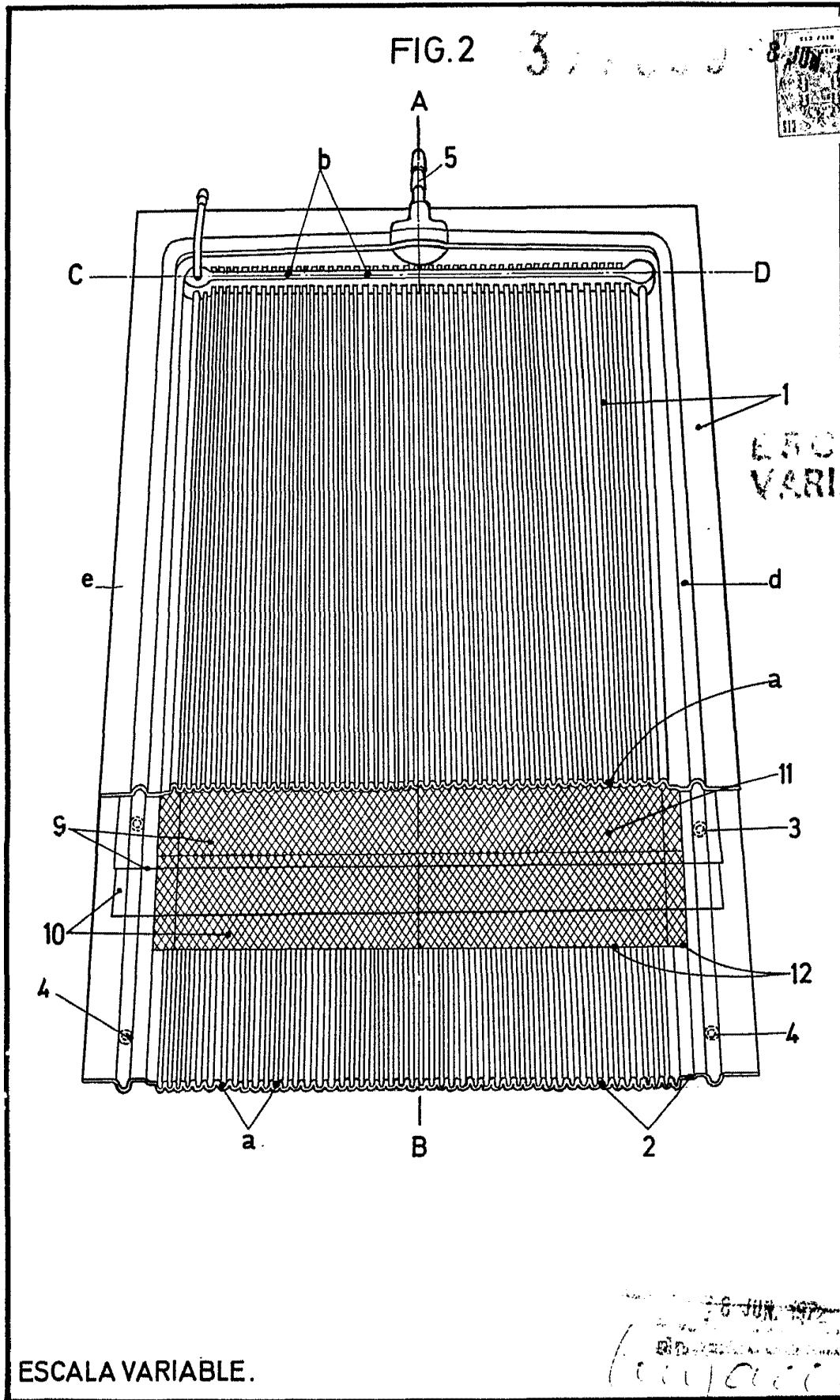


FIG. 2

3,000



ESCALA VARIABLE.

26 JUN 1972
BIBLIOTECA NACIONAL DE ESPAÑA
(Signature)

FIG.4

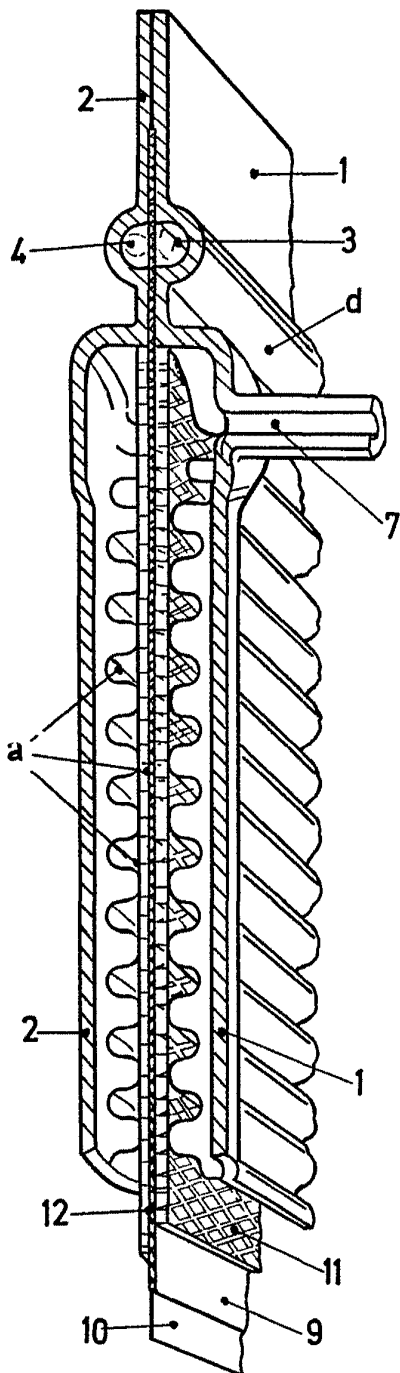
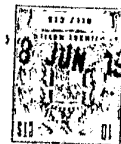
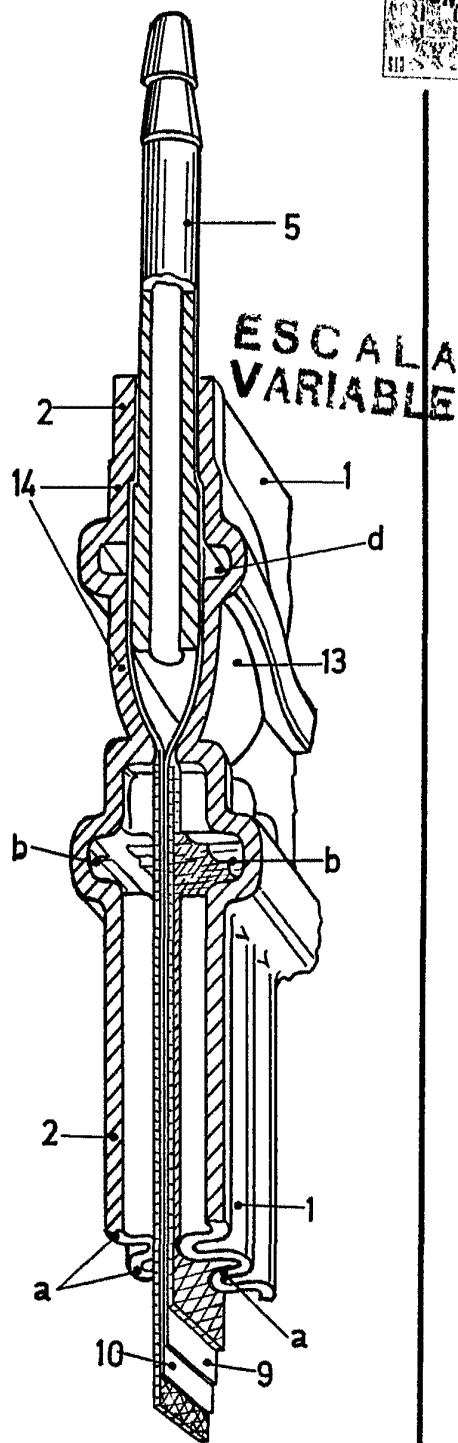


FIG.3



ESCALA VARIABLE.

Madrid 10 JUN 1972

Escalera variable