

402255



402255

PATENTE DE INVENCION

Lp. 458

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>C07D</u>	SECCION TECNICA
	CLASIFICACION I. P. C.
	CLASE _____
	SUBCLASE _____

## Memoria Descriptiva

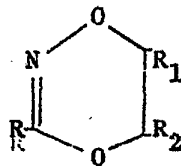
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1,4,2-DIOXAZINA.

*Solicitante*

GRUPPO LEPETIT, S.p.A., entidad italiana, residente en Via Durando 38, MILAN, Italia.

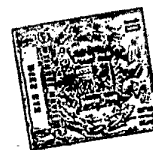
Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de derivados de 1,4,2-dioxazina de fórmula:



I

5. en la que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno, alquilo, arilo; R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, aralquilo, aralquenilo, arilo, o un anillo heterocíclico.

Un grupo preferido de compuestos



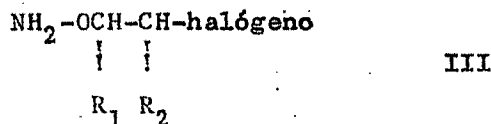
# 402255

comprende aquellos compuestos de fórmula I, en la que R es metilo, etilo, 1-butilpentilo, ciclopropilo, isobutenilo, bencilo, trimetoxibencilo, trimetoxiestirilo, alfa, alfa-dimetil-3,4-metilendioxi-bencilo, naftilo, clorofenilo, dibutoxipiridilo, trimetoxifenilo.

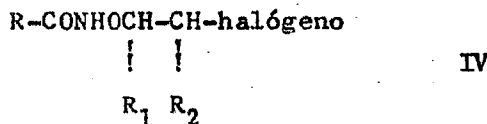
El procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I, consiste en hacer reaccionar halogenuros o anhídridos de acilo de fórmula:



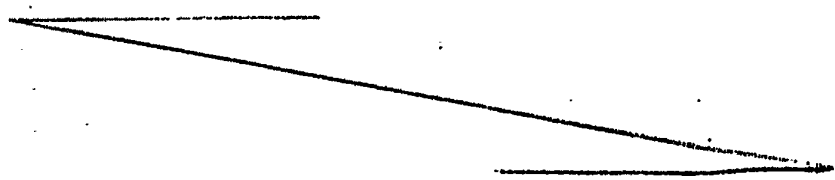
en la que X es halógeno, OCOO-alquilo inferior y R se define como anteriormente, con una haloetilhidroxilamina de fórmula:



15. en presencia de una amina terciaria, para obtener una N-acil-O-(beta-haloetil)-hidroxilamina de fórmula:



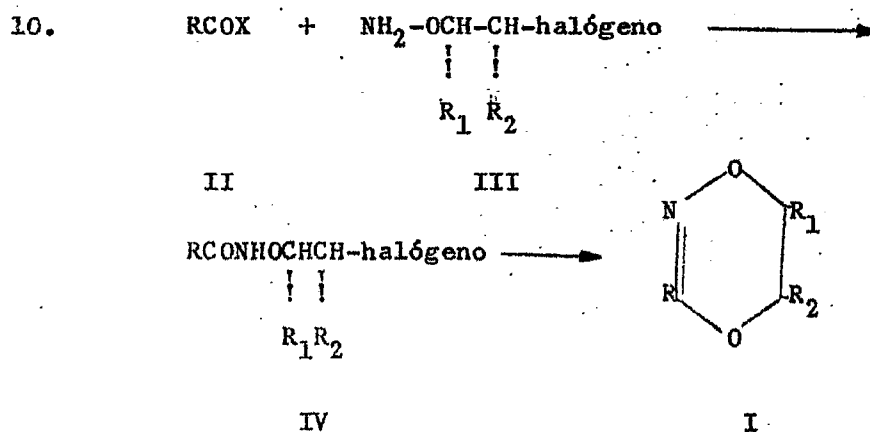
en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente y haciendo reaccionar los compuestos de fórmula IV





5. con una base fuerte, tal como por ejemplo, una sal de metal alcalino, de alcohol inferior, un hidruro metálico, una sal de metal alcalino de un hidrocarburo y una amida de metal alcalino, en un disolvente orgánico inerte adecuado. Un grupo preferido de disolventes comprende los alcoholes inferiores y las amidas acílicas sustituidas por alquilo inferior.

Un esquema de reacción representativo es el siguiente:



en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X se definen como anteriormente.

15. De acuerdo con un modo preferido de realizar el procedimiento, se hace reaccionar el cloruro de acilo o el anhídrido con la haloetilhidroxilamina seleccionada en una relación aproximadamente equimolecular en un disolvente halogenado, el cual con preferencia es el cloruro de metileno, a una tempera-

402255

- 4 -



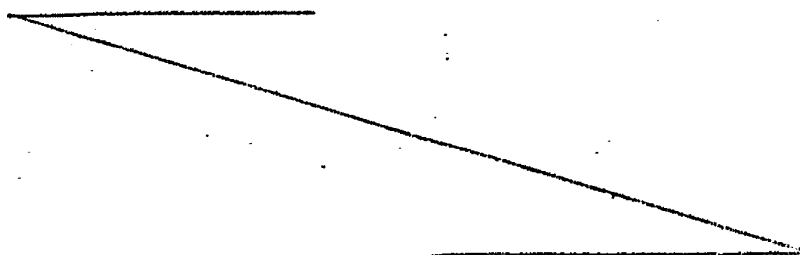
tura que varía entre 0 y 50°C durante 0,5 - 24 horas, en presencia de una a dos cantidades equimoleculares aproximadamente de una amina terciaria la cual con preferencia es trietilamina.

5. La N-acil-O-(beta-haloetil)-hidroxilamina obtenida se cicliza para formar los compuestos de esta invención con una sal de metal alcalina de un alcohol inferior en una relación aproximadamente equimolecular empleando como disolvente el mismo alcohol inferior, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, durante un periodo de tiempo comprendido entre media hora y 4 horas.

10. Los compuestos de la invención son activos sobre el sistema nervioso central.

15. Su acción sobre el sistema nervioso central es esencialmente una acción depresiva. Por ejemplo, se observa el daño de la coordinación motora y del reflejo erizante cuando estas drogas se administran a ratones. En experimentos representativos, las cantidades de 50 a 100 mg/kg, aproximadamente, i.p., de compuestos de esta invención, resultaron ser eficaces sobre los parámetros antes mencionados.

20. Las características biológicas



402255

- 5 -

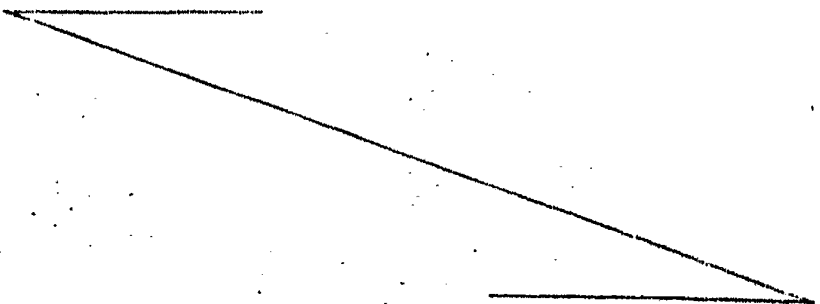


favorables de los compuestos de esta invención están acompañadas generalmente por una baja toxicidad puesto que el valor  $LD_{50}$  en los ratones es en general superior a 500 mg/kg i.p.

5. Particularmente evidente es la actividad del compuesto 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina que muestra un valor  $ED_{50}$  de 100 mg/kg aproximadamente en los ratones para dañar la coordinación motora y un valor  $ED_{50}$  de 60 mg/kg i.p. en los ratones para dañar el reflejo erizante, de acuerdo con el método de Irwing (Psychopharmacologia, 13, 222, 1968). El valor de  $LD_{50}$  es de 1.000 mg/kg i.p. aproximadamente.
- 10.

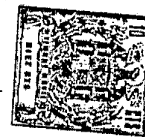
15. Las vías preferidas de administración de estos compuestos son per os e intraparentalmente, aunque pueden emplearse con eficacia otras vías. En el primer caso, las sustancias se incorporan en formas de dosificación farmacéuticas, tales como tabletas, cápsulas, elixires, soluciones y similares. La unidad de dosificación puede contener también los excipientes usuales tales como almidón, goma, alcoholes, azúcares, ácidos grasos, etc.
- 20.

Igualmente ha resultado ser muy adecuada la administración por vía intraparental



402255

- 6 -



administrándose las drogas en este caso en forma de soluciones acuosas parenterales, en mezcla con antioxidantes, preservativos, agentes quelantes y tampones convencionales, tales como sulfoxilato de formaldehído-sodio, alcohol bencílico, derivados del ácido metilendiaminotetracético, acetato sódico y otros.

5.

La gama de dosificación es de 0,05 a 1 g por día, aproximadamente, con preferencia administrada en dosis individuales.

10.

Los siguientes ejemplos no limitativos describen con detalle los compuestos de la invención así como el método para la preparación de los mismos.

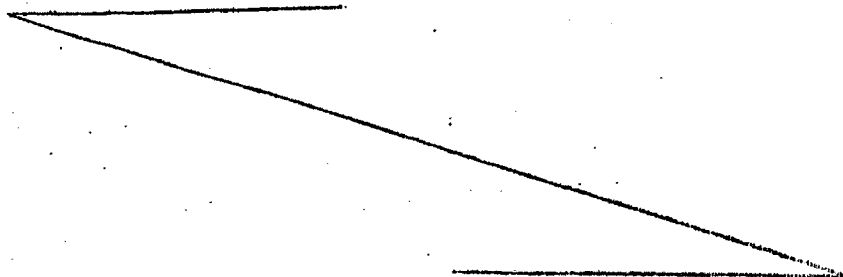
#### EJEMPLO 1

15.

3-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

A una solución de 7,9 g de hidrocloreto de 1-cloro-2-aminooxietano (0,06 moles) en 265 ml de cloruro de metileno y en presencia de trietilamina (0,132 moles), se añaden 4,3 ml de cloruro de acetilo (0,06 moles) en 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7 horas y a continuación se destila in vacuo el disolvente, se

20.





disuelve el residuo en éter dietílico anhidro y se filtra. La solución se evapora hasta sequedad proporcionando 3,25 g (100 %) de N-acetil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina.

5. Se añade una solución de 0,0104 moles de etóxido potásico a una solución de 1,43 g de N-acetil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina (0,0104 moles) en 73 ml de dimetoxietano. La mezcla se agita y evapora hasta sequedad in vacuo sin calentamiento.
10. El residuo sólido se disuelve en 52 ml de acetonitrilo y se refluje durante 1 hora.

Las sales minerales se filtran y el acetonitrilo se destila, proporcionando 0,42 g (40 %) de 3-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina; p.e. 80 - 90°C/10 mm de Hg.

15.

#### EJEMPLO 2

#### 3-etil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

20. A una solución de 5,24 g de hidrocloreuro de 1-cloro-2-aminociclopropano (0,04 moles) en 120 ml de cloruro de metileno y en presencia de trietilamina (0,088 moles), se añaden 3,5 ml de cloruro de propionilo (0,04 moles) en 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

402255



- 8 -

La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se destila entonces in vacuo el disolvente. El residuo se disuelve en benceno y se lava dos veces con una solución acuosa saturada con cloruro sódico. Rendimiento, 4 g (67,4 %) de N-propionil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina.

5.

Se prepara también la N-propionil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina a partir del anhídrido correspondiente, en la forma descrita a continuación.

10.

A una solución de 4,45 g de ácido propiónico (0,06 moles) en 145 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de trietilamina (0,06 moles), se añade, a 0°C, una solución de 5,7 ml de clorocarbonato de etilo (0,06 moles) en 24 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se mantiene la misma temperatura durante media hora, con agitación, y se

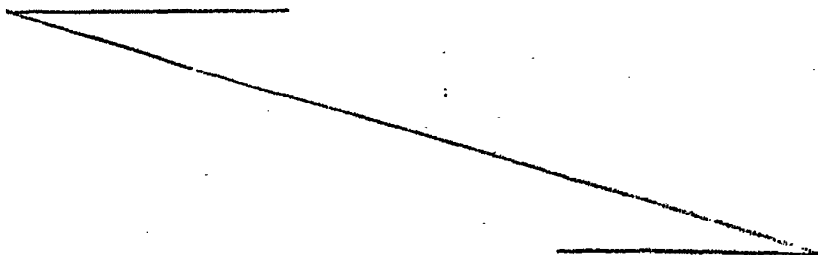
15.

añade una solución de 7,9 g de hidrocloreuro de 1-cloro-2-aminoxietano (0,06 moles) en 260 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de trietilamina (0,132 moles). La mezcla se mantiene durante media hora a 0°C con agitación y entonces a temperatura ambiente durante 4 horas.

20.

El disolvente se destila in vacuo hasta sequedad sin calentamiento, se disuelve el residuo en benceno y se lava dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico y evaporar hasta sequedad, se obtie-

25.





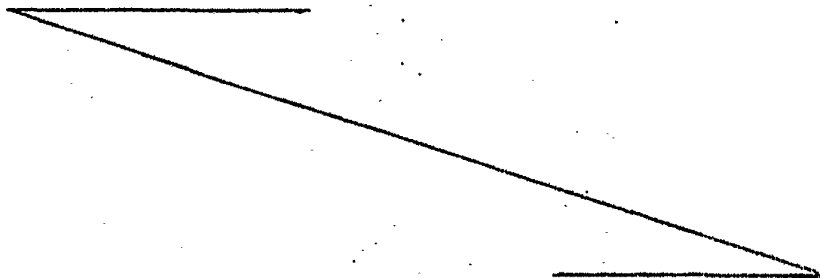
nen 5,2 g de N-propionil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina.

5. A una solución de 0,031 moles de etóxido sódico en 100 ml de etanol, se añade una solución de 4,7 g de N-propionil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina (0,031 moles) en 43 ml de etanol. Después de refluir durante 45 minutos, el disolvente se destila in vacuo. El residuo se disuelve en éter dietílico y se destila. Rendimiento, 2,05 g (57,5 %) p.e. 120°C/50mm de Hg.
- 10.

### EJEMPLO 3

#### 3-ciclopropil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

15. A una solución de 6,62 g de hidrocloreuro de 1-cloro-2-aminoxietano (0,05 moles) en 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5,2 g de cloruro de ciclopropilcarbonilo (0,05 moles), se añade una solución de 0,13 moles de trietilamina en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se destila entonces in vacuo el disolvente hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de benceno y se lava dos veces con una solución de cloruro sódico. La capa orgánica se seca y a continuación se
- 20.



402255



- 10 -

destila. El residuo se recristaliza en éter diisopropílico. Rendimiento, 4,85 g (59,5 %); la N-ciclopropilcarbonil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina funde a 75 - 76°C.

5. A una solución de 0,0287 moles de etóxido sódico en 120 ml de etanol, se añaden 4,7 g de N-ciclopropilcarbonil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina (0,0287 moles) y la mezcla se refluje durante media hora hasta un pH final de 6,5 aproximadamente. Después de la destilación in vacuo hasta sequedad, el residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destila hasta sequedad. Rendimiento, 2,35 g; p.e. 115 - 125°C/15 mm de Hg.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 4

3-isobutenil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

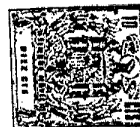
20. A una solución de 6 g de ácido 3-metilcrotónico (0,06 moles) en 145 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 9,25 ml de trietilamina (0,06 moles) a 0°C, se añade una solución de 5,7 ml de clorocarbonato de etilo (0,06 moles) y 24 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La temperatura se



- mantiene a 0°C durante media hora y se añaden entonces 7,9 g de hidrocloreto de 1-cloro-2-aminooxietano (0,06 moles) en 260 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 18,5 ml de trietilamina (0,132 moles). La mezcla se mantiene a 0°C
5. durante media hora y a continuación a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se destila entonces in vacuo sin calentamiento y el residuo se disuelve en benceno y se lava dos veces con solución de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato
10. sódico, se evapora el disolvente y se recristaliza en éter diisopropílico obteniéndose 2,7 g (25,4 %) de N-(3-metilcrotonil)-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina; p.f. 69 - 70°C.
- A una solución de 0,0152 moles
15. de etóxido sódico en 65 ml de etanol, se añaden 2,7 g de N-(3-metilcrotonil)-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina (0,0152 moles). La mezcla se refluxe durante 45 minutos a un pH final de 8 aproximadamente. Después de la evaporación del disolvente hasta sequedad in
20. vacuo, el residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava dos veces con agua. La solución se seca sobre sulfato sódico y se evapora entonces. Rendimiento, 1,6 g (74,6 %); p.e. 70°C/0,1 mm de Hg.

402255

- 12 -



EJEMPLO 5

3-(1-butilpentil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

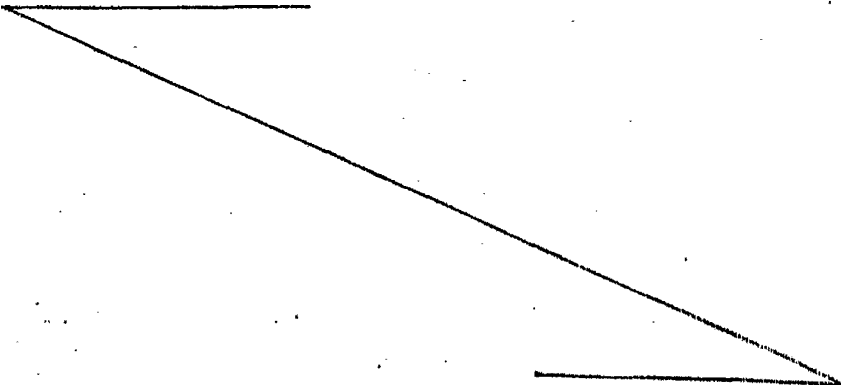
5. A una solución de 5,25 g de hidrocloreuro de 1-cloro-2-aminoxietano (0,04 moles) en 110 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 12,8 ml de trietilamina, se añade a temperatura ambiente una solución de 7,65 g de cloruro de 2-butilcaproilo (0,04 moles) en 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agita durante 4 horas, se lava entonces con 80 ml de HCl al 5 %, 50 ml de dicarbonato sódico al 8 % y 50 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destila hasta sequedad in vacuo. Rendimiento, 9,6 g (96,3 %).

10. A 0,0385 moles de etóxido sódico en 120 ml de etanol, se añade una solución de 9,6 g de N-(2-butilcaproilo)-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina (0,0385 moles) en 40 ml de etanol, y se refluxe durante 45 minutos a un pH final de 7,5 aproximadamente. Después de la destilación del disolvente in vacuo, el residuo se recibe con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava hasta neutralidad con agua. La solución se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Rendimiento 5,4 g (66 %); p.e. 85°C/0,05 mm de Hg.

15.

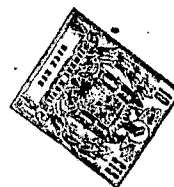
20.

EJEMPLO 63-bencil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

5. A 14,7 g de hidrocloreuro de 1-cloro-2-aminoxietano (0,113 moles) en 250 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 15,8 g de cloruro de fenacilo (0,0102 moles) se añaden a temperatura ambiente 35 ml de trietilamina (0,25 moles) en 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agita durante 4 horas, se lava con ácido clorhídrico al 5 %, con bicarbonato sódico al 8 % y con agua.
10. Después de secar sobre sulfato sódico y evaporar hasta sequedad, se obtienen 16,65 g (76,5 %) de N-fenacetil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina. A 0,065 moles de etóxido sódico en 250 ml de etanol, se añade una solución de 14 g de N-fenacetil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina (0,065 moles) en 50 ml de etanol y se
15. refluye durante 45 minutos a un pH de 8 aproximadamente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disuelve en éter dietílico y se lava hasta neutralidad con agua. La solución orgánica se seca
20. sobre sulfato sódico y se evapora entonces hasta sequedad. Rendimiento, 4,4 g; p.e. 105°C/0,1 mm de Hg.
- 

402255

- 14 -



EJEMPLO 7

3-(3,4,5-trimetoxibencil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

5. A 3,9 g de hidrocioruro de 1-cloro-2-aminoxietano (0,022 moles) en 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 7 ml de trietilamina (0,05 moles), se añade a temperatura ambiente una solución de 6,15 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxifenilacetilo en 45 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de agitar durante 15 horas, la solución se lava con 30 ml de HCl al 5 %, 50 ml de una solución de bicarbonato sódico y 50 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora in vacuo. El residuo, 7,95 g, se recristaliza en 30 ml de acetato de etilo. Rendimiento, 3,85 g (57,7 %), p.f. 103 - 104°C.
- 10.
15. A 0,011 moles de etóxido sódico en 39 ml de etanol, se añaden 3,35 g de N-3,4,5-trimetoxibencil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina (0,011 moles) y se refluxe durante 45 minutos. Después de la eliminación del disolvente in vacuo, el residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava hasta neutralidad con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y después de la evaporación del disolvente, el residuo se destila, obteniéndose 2,25 g del producto que hier-
- 20.



ve a 180°C/0,1 mm de Hg.

EJEMPLO 8

3-(3,4,5-trimetoxiestiril)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

- A 7,2 g de ácido 3,4,5-trimetoxi-
5. cinámico (0,03 moles) en 120 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 4,25 ml de trietilamina (0,03 moles), se añade a 0°C una solución de 2,85 ml de clorocarbonato de etilo (0,03 moles) en 12 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de agitar durante media hora a 0°C, se añade una solución de 4 g de
10. hidrocioruro de 1-cloro-2-aminoxietano (0,03 moles) en 140 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 9,5 ml de trietilamina (0,066 moles). La agitación se continua durante 30 minutos a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante 3 - 4 horas. Después de lavar con ácido clorhídrico al 5 %, bicarbonato sódico al 8 % y agua, la solución se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora. El residuo se desmenuza en éter diisopropílico, produciendo 6,9 g de un producto que funde a 131 - 132°C después de la cristalización en etanol.
- 15.
20. A 0,012 moles de etóxido sódico en 62 ml de etanol, se añaden 3,8 g de N-(3,4,5-trimetoxi)-cinamil-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina

402255



- 16 -

- (0,012 moles) y se refluye durante 30 minutos a un pH final de 7 aproximadamente. El disolvente se elimina in vacuo y el residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava dos veces con agua. La solución se seca sobre sulfato sódico y, después de la evaporación, se obtienen 3,3 g de compuesto bruto que se cristaliza en 50 ml de metanol, fundiendo a 156 - 157°C. Rendimiento, 2,45 g (73 %).
- 5.

EJEMPLO 9

10. 3-(alfa-alfa-dimetil-3,4-metilendioxibencil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

- A 20 g de (3,4 - metilendioxifenil)-acetonitrilo (0,123 moles) en 400 ml de dimetilformamida, se añaden 7,5 g de hidruro sódico al 80 % (0,25 moles). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que ha reaccionado totalmente el hidruro sódico (unas 2 horas) y se añaden entonces 40 ml de yoduro de metilo (0,64 moles) continuándose la agitación durante 15 horas a temperatura ambiente y durante 5 horas a 50°C. Después de la adición de 2,5 g de hidruro sódico al 80 % (0,083 moles) y 20 ml de
- 15.
- 20.



- yoduro de metilo (0,33 moles), la mezcla se deja reposar durante la noche. A continuación se vierte en 2 litros de agua, y se extracta dos veces con éter dietílico. La solución etérea se lava dos veces con
5. agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora entonces hasta sequedad. El residuo se destila produciendo 18,8 g (80,7 %) p.e. 120°C/0,07 mm de Hg, de alfa-alfa-dimetil-(3,4-metilendioxifenil)-acetoni-trilo.
10. A 17,1 g de este último compues-to en 48 ml de etanol, se añade una solución de 0,9 g de hidróxido sódico al 97 % en 16 ml de agua y 32 ml de agua oxigenada al 35 %. A continuación se agita a temperatura ambiente durante media hora y a 55°C
15. durante 4 horas. Sin enfriar, se añaden 19,5 ml de ácido sulfúrico al 5 % y después de agitar durante 1 hora, se deja reposar la mezcla durante 1 noche. Rendimiento, 9 g (48,3 %) de alfa,alfa-dimetil-(3,4-metilendioxifenil)-acetamida, que funde a 153 - 155°C
20. (en etanol).
- A 6 g de este compuesto (0,029 moles) en 35 ml de ácido acético, se añaden, a temperatura ambiente, 10,1 ml de nitrito de amilo (0,0755 moles) bajo una ligera corriente de cloruro de hi-drógeno seco. Después de agitar durante 2 horas a
- 25.

402255



- 18 -

- temperatura ambiente y calentar a 95°C durante 2 horas más, el residuo obtenido por separación del disolvente se recibe en 100 ml de solución de bicarbonato sódico y se lava con éter dietílico. La solución
5. acuosa se acidifica con cloruro de hidrógeno diluido y el precipitado se recupera por filtración. La re-crystalización en hexano proporciona 3,5 g (80,5 %) de ácido alfa, alfa-dimetil-(3,4-metilendioxi-fenil)-acético, p.f. 111 - 112°C. Se refluyen durante 2 horas
10. 2,75 g de ácido alfa, alfa-dimetil-(3,4-metilendioxi-fenil)-acético en 28 ml de cloruro de  $\text{CHCl}_3$  y 6 ml de  $\text{SOCl}_2$ . Después de la evaporación del disolvente in vacuo, el compuesto se recibe en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rendimiento 3 g de cloruro de alfa, alfa-dimetil-(3,4-metilendioxi-fenil)acetilo.
- 15.
- A 1,8 g de hidrocioruro de 1-cloro-2-aminoxietano (0,0136 moles) y 4,25 ml de tri-etilamina (0,03 moles) en 36 ml de cloruro de metileno, se añade una solución de 3 g de cloruro de alfa, alfa-dimetil-(3,4-metilendioxi-fenil)-acetilo en
20. 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la solución se lava con ácido clorhídrico al 5 %, bicarbonato sódico al 8 % y agua. Mediante la evaporación de la solución seca, se obtienen 3,9 g (100 %) de N-[alfa, alfa-dimetil-(3,4-
- 25.



metilendioxfenil)-acetil]-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina.

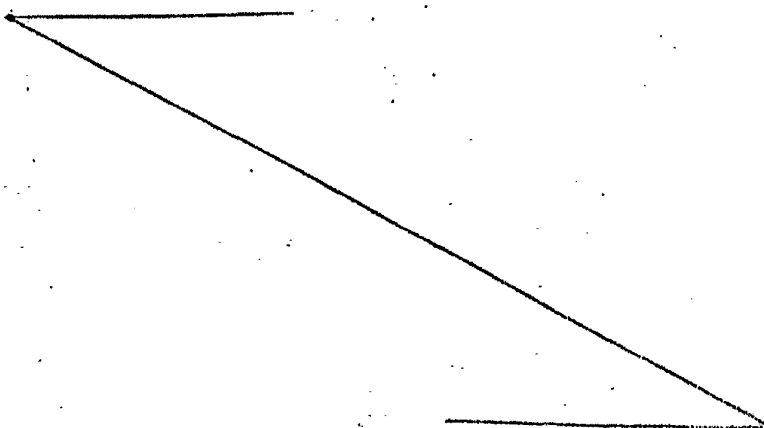
5. A 0,0105 moles de etóxido sódico en 35 ml de etanol, se añade una solución de 3 g de N-[alfa, alfa-dimetil-(3,4-metilendioxfenil)acetil]-O-(beta-cloroetil)-hidroxilamina en 20 ml de etanol, y se refluja durante 45 minutos. El disolvente se separa in vacuo y el aceite restante se recibe en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava tres veces con agua. Después de la separación del triclorometano, el residuo se cristaliza en 20 ml de éter diisopropílico. Rendimiento, 1,3 g (50 %), p.f. 93 - 94°C.
- 10.

EJEMPLOS 10 - 14

15. Se preparan los siguientes compuestos, de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito.

3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

p.f. 92 - 93°C; recristalizado en éter diisopropílico



402255



- 20 -

3-(O-clorofenil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

Rendimiento, 63 %; p.e. 125°C/0,1 mm de Hg.

3-(m-clorofenil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

Rendimiento, 47 %; p.e. 125°C/0,1 mm de Hg.

5.

3-(1-naftil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

Rendimiento, 82 %; p.e. 165°C/0,07 mm de Hg.

3-(2,6-dibutoxi-4-piridil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina

Rendimiento, 51,2 %; p.e. 170°C/0,03 mm de Hg.

N O T A

10.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la forma de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su

15.

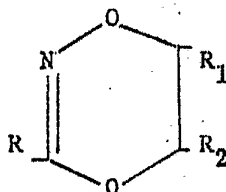
principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Italia, el 29 de abril de 1971, con el N°



- 23848 A/71, acogiéndose por lo 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 una Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1,4,2-DIOXAZINA, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1,4,2-dioxazina, de fórmula:

10.



15.

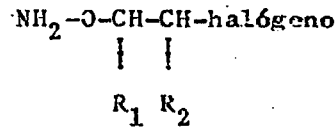
en la que R se elige del grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, aralquilo, arilo y un anillo heterocíclico; y  $R_1$  y  $R_2$  se eligen del grupo consistente en hidrógeno, alquilo y arilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula  $RCOX$ , en la que R se define como anteriormente y X se elige del grupo consistente en halógeno y  $OCOO$ -alquilo inferior, con un derivado de un 1-halo-2-aminooxietano de fórmula:

*M*

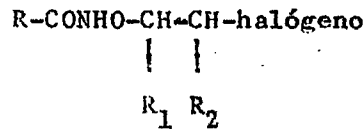
402255



- 22 -



5. en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se definen como anteriormente, en presencia de una amina terciaria; y hacer reaccionar la N-acil-O-(beta-haloetil)-hidroxilamina obtenida, de fórmula:



10. en la que  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se definen como anteriormente, con una base fuerte, en presencia de un disolvente orgánico seleccionado del grupo consistente en alcoholes inferiores y amidas acílicas sustituidas con alquilo inferior.

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como sal de metal alcalino de un alcohol inferior se utiliza etóxido sódico o potásico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a la temperatura de ebullición del disolvente orgánico.

402255

29

ABR



- 23 -

4.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1,4,2-dioxazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ABR. 1972

GRUPPO LEPETIT, S.p.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
c/ Elmadro L. Gato Ferrández