

RAN 4008/54k



1964

306429

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE QUINAZOLINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

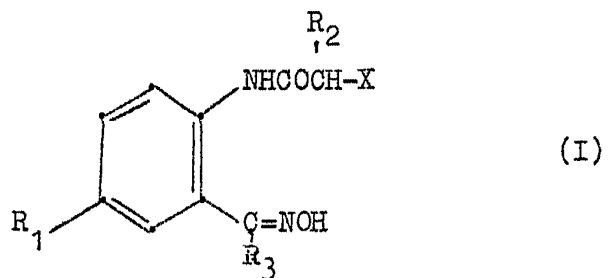
- Este invento se refiere a un nuevo procedimiento químico para la fabricación de 3-óxidos de 2-halometilquinazolina. Hasta aquí, se conocía el tratar las oximas de 2-haloacilamidobenzoles provistos de un grupo carbonilo
5. en la posición 2 con un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, para así preparar dichos 3-óxidos de quinazolina. Estos procedimientos preparatorios, sin embargo, no han dado en todos los casos rendimientos satisfactorios de 3-óxidos de quinazolina. Además, el uso de ácidos minerales fuertes lleva aparejados problemas de corrosión.
- 10.



Objeto del invento que aquí se expone es proporcionar un procedimiento para la preparación de 3-óxidos de quinazolina a partir de las correspondientes oximas, el cual resulta por lo general en 3-óxidos de quinazolina de alta calidad, con buenos rendimientos, y disminuye la probabilidad de que surjan problemas de corrosión.

Al perseguir estos objetivos dentro del ámbito de este invento, se ha descubierto que si se utiliza un ácido Lewis aprótico en la conversión de la oxima al correspondiente 3-óxido de quinazolina, este último compuesto deseado se obtiene con buen rendimiento y buena calidad.

El nuevo procedimiento del invento consiste en tratar una oxima de la formula general



donde X representa halógeno, de preferencia cloro, bromo o yodo, R₁ representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, alcoxi infe-

= 3 =

306429

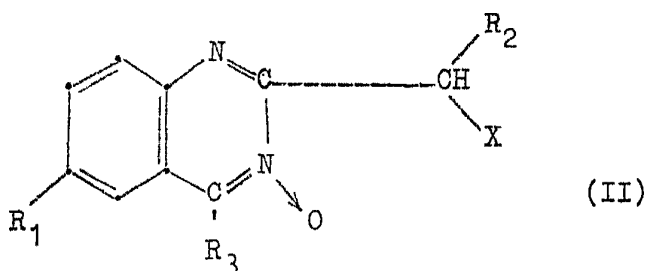
26



5. rior, alkilo inferior o nitro, R_2 representa hidrógeno, alkilo inferior o halógeno y R_3 representa hidrógeno, alkilo inferior, un grupo cicloalkilo de C_4-C_6 , fenilo, halofenilo (por ejemplo, 2'-clorofenilo), nitrofenilo (por ejemplo, 2'-nitrofenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 2'-trifluorometilfenilo) o piridilo,

con un ácido Lewis aprótico, para preparar así un 3-óxido de quinazolina de la fórmula general

10.



donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido más arriba.

15. Una modalidad especial de este procedimiento consiste en tratar una oxima de la fórmula general I anterior en que X representa halógeno, R_1 representa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alkilo inferior, R_2 representa halógeno y R_3 representa fenilo, halofenilo, nitrofenilo o



= 4 =

30 6429

trifluorometilfenilo, con trifluoruro bórico.

- La expresión "alkilo inferior", tal como se usa en toda esta descripción y en las reivindicaciones, se entiende que denota grupos hidrocarburos tanto de cadena recta como de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y análogos. La expresión "alcoxi inferior" representa un grupo tal como metoxi. La expresión "halógeno", tal como se usa en toda la descripción, se entiende que abarca todas las cuatro formas del mismo, o sea cloro, bromo, flúor e yodo. La expresión "cicloalkilo" representa un grupo tal como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y sus derivados.
- 5.
- 10.

- Los ácidos Lewis apróticos son moléculas carentes de protones y capaces de admitir pares de electrones (moléculas deficientes en electrones). Los ácidos Lewis apróticos se citan a veces en la especialidad como sustancias que son aptas para usar como catalizadores en la reacción de Friedel Crafts. Representantes de los ácidos Lewis apróticos aptos para los fines del invento aquí expuesto son el trifluoruro bórico, el tetracloruro de titanio, el cloruro de aluminio, el cloruro férrico, el cloruro de zinc, el tricloruro de antimonio, el tetracloruro de estaño y análogos. Se prefieren en particular, para los fines de este invento, el trifluoruro bórico, el tetracloruro de titanio y el cloruro de aluminio.
- 15.
- 20.
- 25.

= 5 =

306429



- La cantidad de ácido Lewis utilizada no es crítica. Sin embargo, debe estar presente en cantidades suficientes para efectuar la ciclización completa de las oximas de la fórmula I anterior a los correspondientes compuestos de la fórmula II anterior. La temperatura y la presión no son críticas, y la reacción puede efectuarse a temperatura ambiente y presión atmosférica o a temperatura elevada y/o presión elevada. De preferencia, la reacción se efectúa a temperaturas elevadas; con ventaja, según un aspecto del invento aquí expuesto, alrededor de la temperatura de reflujo del medio reaccional en que se efectúa la conversión de los compuestos de la fórmula I anterior en compuestos de la fórmula II anterior. La conversión de los compuestos de la fórmula I anterior en los correspondientes compuestos de la fórmula II anterior puede realizarse en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte de fácil asequibilidad. Entre los disolventes aptos para los fines de este invento se incluyen los hidrocarburos como el benceno, el tolueno, el xileno y análogos, los hidrocarburos clorados como el cloroformo, el clorobenceno y análogos o cualquier disolvente apropiado.

- Los compuestos de la fórmula II anterior pueden ser convertidos en 1,4-benzodiazepinas, que son útiles como agentes medicinales en virtud de su actividad farmacológica. La conversión de los compuestos de la fórmula II anterior en benzodiazepinas farmacéuticamente deseables se realiza tratando los compuestos de la fórmula II anterior con una base inorgánica apropiada, tal como un hidróxido de metal



306429

- alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, o un hidróxido de metal alcalino térreo, por ejemplo hidróxido cálcico, o con una amina tal como la metilamina, para mayor ventaja en un disolvente orgánico inerte, que puede ser un alcohol inferior, por ejemplo etanol, acetona, un dialkiloalcano inferior, como el dimetoxietano, o un éter como el dioxano. Mediante el tratamiento con hidróxidos, las quinazolininas de la fórmula II anterior se convierten en 4-óxidos de 1,4-benzodiazepin-2-ona.
- 5.
- 10.
- con una amina las quinazolininas se convierten en 4-óxidos de 2-alkilamina inferior-1,4-benzodiazepina.

- Lo que antecede es una descripción general de la principal vía sintética para la preparación de 3-óxidos de quinazolinina de acuerdo con la nueva técnica que aquí se especifica. Resulta de fácil evidencia para cualquier experto del ramo que son posibles variaciones de estos procedimientos.
- 15.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están registradas en grados centígrados.
- 20.



1964

306429

EJEMPLO 1.

- A una solución de 122 g (0,34 moles) de la oxima de 2'-benzoil-2,2,4'-tricloroacetanilida (forma alfa) en 2 litros de benceno a unos 50º, se añadieron despacio y
5. agitando 60 cc de eterato de trifluoruro borico. Se resguardó la mezcla de la humedad atmosférica con un tubo secador de sulfato cálcico y se la calentó en reflujo. Al cabo de unos minutos empezaron a surgir cristales blancos. Después de 6 horas de reflujo, se mantuvo la mezcla reaccional a
10. temperatura ambiente durante la noche. Se añadió luego, agitando, 1 litro de agua. Se separó la capa bencénica y se la lavó una vez con 1 litro de agua y luego con 2 x 500 cc de bicarbonato sódico al 5%. Se desecharon las capas acuosas y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico. Se destiló
15. el benceno en vacío y se agitó el residuo cristalino, de color amarillo, con 500 cc de éter anhidro y luego se enfrió y se filtró. A continuación se secó en una estufa de vacío a 40º. Esto dio 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-4-
20. -fenilquinazolina, fundente a 150-151º. La recrystalización a partir de una mezcla de cloruro de metileno y hexano dio placas amarillas, fundentes a 153-154º.

- Se enfrió hasta 0-5º una solución de 15 cc de hidróxido sódico 2-n en 100 cc de 1,2-dimetoxietano y se añadieron 5,0 g (14,7 milimoles) de 3-óxido de 6-cloro-2-
25. -diclorometil-4-fenilquinazolina. Después de 30 minutos a

306429

26



- dicha temperatura, se añadieron despacio y manteniendo la temperatura por debajo de 10° 100 cc de agua. Luego se añadió a gotas ácido clorhídrico 3-n hasta neutralizar la solución. Se separó por filtración el producto cristalino,
5. se le lavó con agua y se le lavó en vacío sobre pentóxido fosfórico, para obtener 4-óxido de 3,7-dicloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, fundente a 194-195°, con descomposición. La recrystalización a partir de una mezcla de tetrahidrofurano y hexano dio agujas incoloras, fundentes
10. a 210-211°.

La oxima antes mencionada de 2'-benzoil-2,2,4'-tricloroacetanilida (forma alfa) puede prepararse así:

- A una solución de 100 g (0,406 moles) de oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona (forma alfa) en 2 litros de éter,
15. se añadieron 500 cc de agua y se enfrió la mezcla, agitada, en un baño de hielo a 5°. Luego se añadieron despacio 44 cc (67,3 g, 0,455 moles) de cloruro de dicloroacetilo, mientras se conservaba la temperatura por debajo de +10° y se mantenía la solución ligeramente alcalina por adición simultanea de
20. hidróxido sódico al 10%. Se agitó la mezcla durante 30 minutos en frío después que se hubo añadido todo el cloruro de dicloroacetilo y a continuación se separo la capa etérea, se la lavó por dos veces con porciones de 500 cc de agua fría y se la secó sobre sulfato sódico. Se destiló a presión atmosférica la mayor parte del disolvente y se añadieron al resi-
- 25.

= 9 =

306429



1964

duo 100 cc de benceno. Se evaporó el disolvente en vacío para eliminar toda el agua que quedaba. El residuo, cristalizado en benceno, dio la oxima de 2'-benzoil-2,2,4'-tricloroacetanilida (forma alfa), fundente a 134-136°.

5. EJEMPLO 2.

A una solución de 10 g (28 milimoles) de la oxima de 2'-benzoil-2,2,4'-tricloroacetanilida (forma beta) en 200 cc de benceno a 50°, se añadieron 5 cc de eterato de trifluoruro bórico. Luego se calentó la mezcla en reflujo y al cabo de unos 30 minutos empezó a cristalizar una materia sólida. Después de 5 horas de reflujo, se enfrió la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se la agitó con 200 cc de agua. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato sódico diluído, se la secó sobre sulfato sódico y luego se destiló el disolvente en vacío. El residuo cristalizó al agitarlo con 50 cc de éter y dio 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-4-fenilquinazolina, fundente a 147-149°.

La oxima antes mencionada de 2'-benzoil-2,2,4'-tricloroacetanilida (forma beta) puede prepararse así:

20. A una solución de 100 g (0,406 moles) de oxima de 2-amino-5-clorobenzofenona (forma beta) en 2 litros de éter, se añadieron 500 cc de agua y se enfrió la mezcla, agitada, en un baño de hielo a 5°. Luego se añadieron despacio 44 cc (67,3 g, 0,455 moles) de cloruro de dicloroacetilo, mientras conservaba la temperatura por debajo de +10° y se mantenía



26

= 10 30 6429

- la reacción ligeramente alcalina por adición simultánea de hidróxido sódico al 10%. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, en frío, después de haber añadido todo el cloruro de dicloroacetilo, se separó la capa etérea, se la lavó dos veces con porciones de 500 cc de agua fría y se la secó sobre sulfato sódico. A presión atmosférica, se destiló la mayor parte del disolvente y se añadieron al residuo 100 cc de benceno. Se evaporó el disolvente en vacío para eliminar toda el agua que quedaba y el residuo, cristalizado en benceno, dio la oxima de 2'-benzoil-2,2,4'-tricloroacetanilida (forma beta), fundente a 159-160°.
- 5.
- 10.



1964

306429

EJEMPLO 3.

5. A una solución de 10 g (25,6 milimoles) de la oxima de 2'-benzoil-2,2-dicloro-4'-trifluorometilacetanilida en 400 cc de benceno, se añadieron 5 cc de eterato de trifluoruro bósico y se mantuvo la mezcla en reflujo durante 5 1/2 horas. La solución se volvió turbia después de unos 15 minutos de calentamiento. Una vez enfriada, se lavó la mezcla reaccional dos veces con 250 cc de agua y dos veces con 250 cc de una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico.
10. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se destiló el disolvente en vacío. Al añadir al residuo 50 cc de éter, cristalizó el 3-óxido de 2-diclorometil-4-fenil-6-trifluorometilquinazolina. Se comprobó que el producto tenía un punto de fusión de 162-164°. Es apto para hacerlo reaccionar de
15. la manera expuesta en el ejemplo 1 a fin de preparar 4-óxido de 3-cloro-7-trifluorometil-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

La oxima antes mencionada de 2'-benzoil-2,2-dicloro-4'-trifluorometilacetanilida se prepara así:

20. A una solución agitada de 28 g (0,1 mol) de la alfa-oxima de 2-amino-5-trifluorometilbenzofenona en 500 cc de éter, se añaden 150 cc de agua y se enfría la mezcla hasta 0-5°. Se añaden despacio 22 cc (34,6 g, 0,24 moles) de cloruro de dicloroacetilo y, al mismo tiempo, se agrega



306429

5. hidróxido sódico diluido para mantener la reacción ligeramente alcalina. Se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos después de haber añadido todo el cloruro de ácido, se separa luego la capa orgánica, se la lava con agua y se la seca sobre sulfato sódico. A continuación se destila el disolvente y el residuo, cristalizado en una mezcla de benceno y hexano, de la oxima de 2'-benzoil-2,2-dicloro-4'-trifluorometilacetanilida, fundente a 129-131°.

10. EJEMPLO 4.

15. A una solución caliente de 10 g (27,2 milimoles) de la oxima de 2'-benzoil-2,2-dicloro-4'-nitroacetanilida en 400 cc de benceno, se añadieron 5 cc de eterato de trifluoruro bórico. Luego se calentó la mezcla en reflujo durante 6 horas. En el curso de la reacción se separó un producto oleoso. Después del enfriamiento, selavó la mezcla reaccional bruta con agua y con bicarbonato sódico diluido, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío hasta sequedad. La cristalización del residuo en una mezcla de tetrahidrofurano
20. y hexano dió 3-óxido de 2-diclorometil-6-nitro-4-fenilquinazolina, cristalizada en forma de agujas amarillas, fundente a 194-195° y apta para hacerla reaccionar de la manera expuesta en el ejemplo 1 a fin de preparar 4-óxido de 3-cloro-7-nitro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

25. La oxima antes mencionada de 2'-benzoil-2,2-dicloro-4'-nitroacetanilida se prepara así:



30 6429

5. A una solución de 38 g (0,15 moles) de la oxima de 2-amino-5-nitrobenzofenona en 1 litro de ácido acético que contiene 13,0 g (0,15 moles) de acetato sódico, se añaden despacio, a temperatura ambiente y agitando 0,15 moles de cloruro de dicloroacetilo. Al cabo de 2 horas a temperatura ambiente, se destila el disolvente en vacío. El residuo así obtenido se distribuye entre cloruro de metileno y agua y luego se lava la capa orgánica con bicarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, se destila el disolvente y se cristaliza el residuo en benceno, para obtener la oxima de 2'-benzoil-2,2-dicloro-4'-nitroacetanilida, fundente a 144-145°. La cristalización ulterior da un producto que funde a 145-146°.

15. EJEMPLO 5.

20. Se calentó en reflujo durante 7 horas una suspensión de 17,5 g (0,071 moles) de la oxima de 2,4'-dicloro-2'-formilacetanilida en 500 cc de benceno que contenían 13 cc (0,1 mol) de eterato etílico de trifluoruro bórico. Con el reposo durante la noche a 25°, se precipitaron cristales, que fueron recogidos en un filtro. Se suspendió este compuesto en cloruro de metileno y bicarbonato sódico acuoso y se sacudió hasta que los cristales se hubieron disueltos en la fase orgánica. Se separó la capa de cloruro de metileno y se la concentró. La adición de éter de petróleo al concen-

25.



306429

trado dió agujas de color amarillo pálido de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometilquinazolina, fundentes a 197° (descomposición). La recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo dió agujas blancas, fundentes a 205-208° (descomposición).

Se agitó a 25°, durante 17 horas, una suspensión de 1 g (0,004 moles) de 3-óxido de 6-cloro-2-clorometilquinazolina en 13 cc de metanol que contenían 0,46 g (0,015 moles) de metilamina. El precipitado que se formó fue recogido en un filtro y se le recristalizó en una mezcla de etanol y éter, para obtener 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-3H-1,4-benzodiazepina, en forma de prismas amarillos, fundentes a 245° (descomposición).

La oxima antes mencionada de 2,4'-dicloro-2-formilacetanilida puede prepararse así:

Se hidrogena a presión normal y 25°, utilizando 0,3 g de óxido de platino como catalizador, una solución de 4 g (0,02 moles) de oxima de 5-cloro-2-nitrobenzaldehído en 75 cc de etanol. Se interrumpe la hidrogenación en cuanto se han consumido 1620 cc de hidrógeno. La solución que resulta, de color pardo oscuro, se filtra para separar el catalizador y el filtrado se evapora en vacío. El residuo cristalino se recristaliza en una mezcla de etanol y hexano y se obtiene oxima de 2-amino-5-clorobenzaldehído, en forma de agujas blancas, que funden a 160-161°.

= 15 =

306429



5. A una solución de 13,4 g (0,079 moles) de oxima de 2-amino-5-clorobenzaldehído en 750 cc de éter se añaden 7 cc (0,093 moles) de cloruro de cloroacetilo, con agitación. Se sacude la mezcla a fondo con una solución de bicarbonato sódico y el precipitado cristalino que se forma se recoge en un filtro y se lava con éter, lo que da la oxima de 2,4'-
10. -dicloro-2'-formilacetanilida, en forma de agujas blancas, fundentes a 201-203° (descomposición). La recristalización en una mezcla de metanol y cloruro de metileno remonta el punto de fusión hasta 203-205° (descomposición).

EJEMPLO 6.

15. Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de 1,1 g de la forma alfa de la oxima de 5-cloro-2-(cloroacetamido)-benzofenona y 1 cc de etrato de trifluoruro bórico en 30 cc de cloroformo. Se enfrió la solución, se la lavó con hidróxido sódico diluido, se la secó y se la concentró en baño de vapor. Con la adición de éter, el residuo oleoso
20. dió 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolina, en forma de prismas amarillos, fundentes a 133-134°.

EJEMPLO 7.

25. Se sometió a reflujo durante 18 horas una solución de 0,5 g de la forma alfa de la oxima de 5-cloro-2-(cloroacetamido)-benzofenona y 1 cc de tetracloruro de titanio en

306429



15 cc de tolueno. Se enfrió la solución, se la lavó con agua, se la secó y se la concentró en vacío. El residuo oleoso dió, con la adición de éter, 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolina, en forma de prismas amarillos, fundentes a 133-134º.

EJEMPLO 8.

Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de 1,1 g de la forma beta de la oxima de 5-cloro-2-(cloroacetamido)-benzofenona y 1 cc de etrato de trifluoruro bórico en 30 cc de cloroformo. Se enfrió la solución, se la lavó con hidróxido sódico diluido, se la secó y se la concentró en baño de vapor. El residuo oleoso dió, con la adición de éter, 3-óxido de 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolina, en forma de prismas amarillos, fundentes a 124-127º.



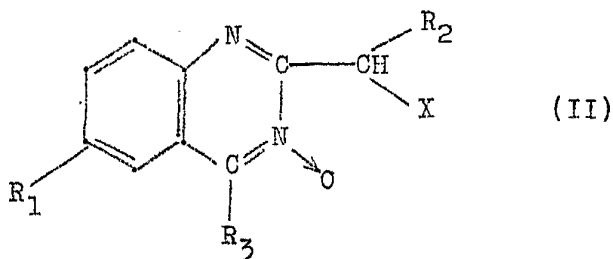
306429

REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes estadounidense nº 326.372 del 27 de noviembre de 1.963 y Nº 369.020 del 20 de mayo de 1.964, existiendo en ambas unidad de invención.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de quinazolina, de la fórmula general

10.



15.

donde X representa halógeno, R₁ representa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior o nitro, R₂ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, y R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior,

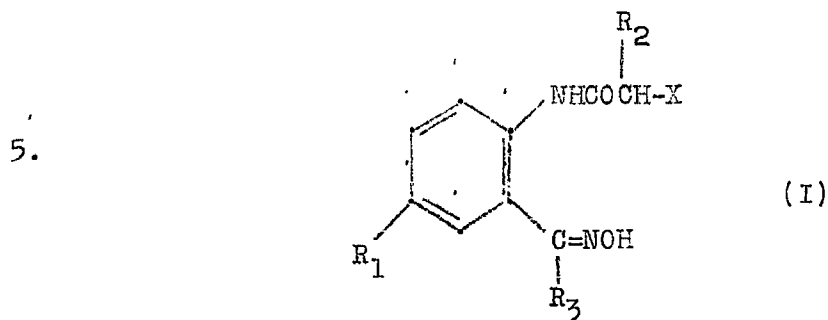
20.

un grupo cicloalquilo de C₄-C₆, fenilo, halo-fenilo, nitrofenilo, trifluorometilfenilo o piridilo,



306429

que consiste en tratar una oxima de la fórmula general



10. en que X, R₁, R₂ y R₃, tienen el significado expuesto antes,
con un ácido Lewis aprótico.

15. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que, en concepto de ácido Lewis aprótico, se usa trifluoruro bórico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio o una mezcla de ellos.

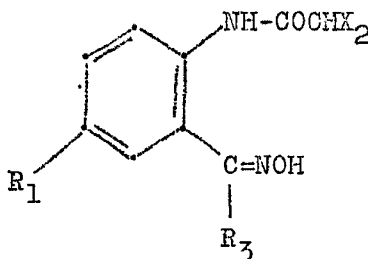
20. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el átomo de halógeno del material de partida es cloro, bromo o yodo.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que se hace reaccionar con trifluoruro bórico una oxima



de la fórmula general

5.



10.

en que X representa halógeno, R_1 representa hidrógeno, halógeno, nitro, trifluorometilo o alquilo inferior y R_3 representa fenilo, halofenilo, nitrofenilo o trifluorometilfenilo.

15.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar oxima de 5-cloro-2-cloroacetamido-benzofenona con trifluoruro bórico.

20.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se hace reaccionar oxima de 5-cloro-2-dicloroacetamido-benzofenona con trifluoruro bórico.

7. Un procedimiento para la preparación de derivados de quinazolina.

= 20 =

306429



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 de noviembre de 1.964.

5.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

P. a.

JAIME ISERN

D. P.