

P.- 44.412

U.S.Ser

Nº 812346-S

378093



21M

Memoria descriptiva

SECRETARIA DE ECONOMIA
CLASIFICACION P.C.
CLASE <u>C-07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC.

entidad ~~de nacionalidad~~ Norteamericana

con domicilio en 909 Third Avenue, Nueva York, Nueva York,
Estados Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZOTIAZINONAS,
BENZOXAZINONAS, DIHIDROQUINOLINONAS Y BENZAZEPINONAS
BASICAMENTE SUSTITUIDAS" (Clase Internacional C07d)

378093

21

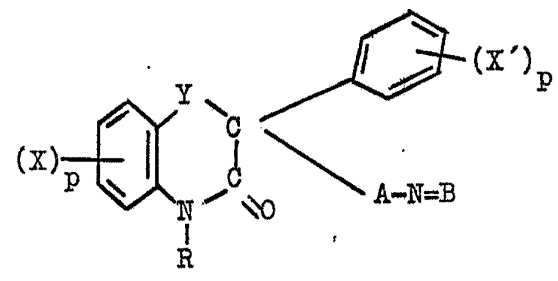


5

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de benzotiazinonas, benzoxazinonas, dihidroquinolinonas y benzazepinonas basicamente sustituidas, con rendimiento muy mejorado, y con procedimientos de aislamiento simplificados, utilizando dimetil sulfoxido cuando se introduce la cadena lateral básica.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto, de fórmula,

10

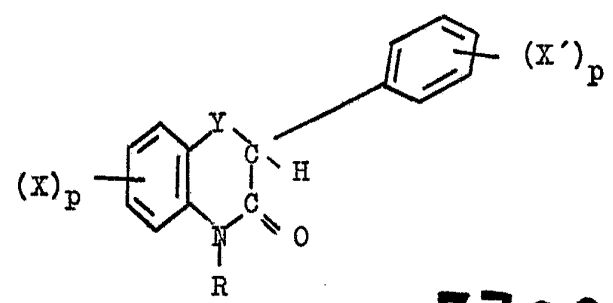


15

en la que Y es oxa (-O-), tio (-S-), metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂CH₂-), R es alcoholo inferior, alqueno inferior, aralcoholo o aralqueno, X y X', que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, halo-alcoholo inferior, o alcoholo inferior, A es alcoholeno inferior, N=B es un radical morfolino sin sustituir o sustituido, y p es 1, 2 ó 3, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto, de fórmula,

20

25



30

378093

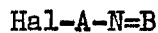
13.5.70



21

en la que Y, R, X, X' y p están definidos como se ha indicado anteriormente, con un haluro de morfolino-alcoholo inferior, de fórmula

5



en donde A y N=B tienen el significado antes indicado, y Hal es halógeno, en un medio de reacción de dimetil sulfóxido.

10

Las Patentes de EE.UU. Nos. 3.089.872 y 3.401.166 y la solicitud pendiente, EE.UU. Serie Nº 567.831 (presentada el 26 de Julio de 1966) describen, entre otros compuestos, grupos de benzotiazinonas, benzoxazinonas, dihidroquinolinonas y benzazepinonas basicamente sustituidas. Cuando se introduce en el intermedio cíclico, según los procedimientos descritos en estas patentes y solicitud, una cadena lateral morfolino-alcoholeno inferior, se obtiene el producto final con rendimiento bajo y, además, es difícil separarle de las sustancias de partida sin reaccionar. Por ejemplo, los compuestos obtenidos según el procedimiento de la Patente de EE.UU. Nº 3.089.872 en dietilenglicol dimetil éter con un rendimiento del orden del 10%, pueden obtenerse con un rendimiento del 30%, aproximadamente, cuando se sustituye el medio de reacción por dimetilformamida. En ambos casos, se encuentran dificultades para purificar el producto, debido a la presencia de sustancias de partida, sin reaccionar. Sin embargo, el mismo producto puede obtenerse con un rendimiento del 85%, aproximadamente, cuando se emplea dimetil sulfóxido, según esta invención. Además, el producto se purifica fácilmente.

15

20

25

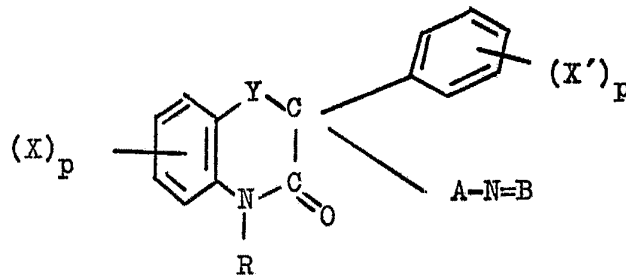
30



El procedimiento presente es aplicable a benzotiazinonas, benzoxazinonas y dihidroquinolinas bicíclicas básicamente sustituidas, que pueden caracterizarse por la fórmula general siguiente,

5

10



15

20

25

30

en la que Y es oxa (-O-), tio (-S-), metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂CH₂-) preferiblemente Y es tio, R representa alcoholo inferior, alquenilo inferior, aralcoholo o aralquenilo; X y X', que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, alcoholo inferior, halógeno, halo-alcoholo inferior o alcoxi inferior; A representa alcoholeno inferior, N=B representa un radical morfolino sin sustituir o sustituido, y p es 1, 2 ó 3. Las expresiones "alcoholo inferior", "alcoxi inferior" y "alcoholeno inferior", incluyen tanto radicales de cadena recta como de cadena ramificada de menos de 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etileno, propileno y semejantes. La expresión "alquenilo inferior" se refiere a radicales hidrocarbonados insaturados de cadena recta y de cadena ramificada de menos de 8 átomos de carbono, tales como alilo, butenilo, isobutenilo y semejantes. Los grupos aralcoholo represen-

378093

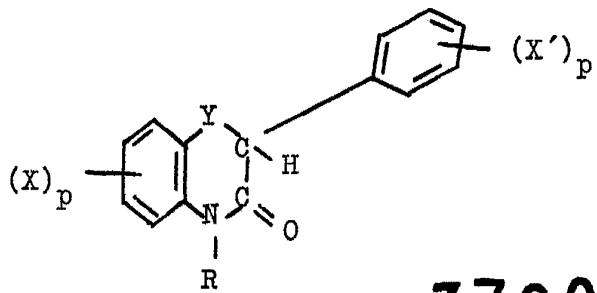


tados por el símbolo R, incluyen grupos aralcoholo tales como grupos fenilo-alcoholo inferior, donde el grupo alcoholo inferior es el mismo que se ha indicado anteriormente. Los grupos aralqueno, representados por R son
 5 grupos aralqueno monocíclicos, tales como fenilo-alqueno inferior, en donde el grupo alqueno es el mismo que se ha indicado anteriormente, por ejemplo, cinamilo. Los grupos halo-alcoholo inferior pueden ser monohalogenados, tal como clorometilo, o polihalogenados tal como
 10 trifluorometilo, que se prefiere. Los cuatro halógenos están cubiertos por el símbolo X,

Esta Invención es aplicable cuando el símbolo N=B representa morfolino o un radical morfolino sustituido tal como (alcoholo inferior) morfolino, por ejemplo, 2- ó
 15 3-metilmorfolino, 2- ó 3-etilmorfolino o di(alcoholo inferior)morfolino, por ejemplo, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilmorfolino, y semejantes.

Según esta Invención se producen benzotiazinonas benzoxazinonas, dihidroquinolinonas y benzazepinonas del tipo de la fórmula I, haciendo reaccionar una benzotiazinona, benzoxazinona, dihidroquinolinona o benzazepinona que carezcan de la cadena lateral básica, es decir, compuestos de fórmula general,

25



30

378093



en donde los símbolos tienen el mismo significado antes indicado, con un haluro de morfolino alcohilo, de fórmula general

(III)

Hal-A-N=B

5

10

en donde los símbolos tienen el mismo significado antes citado, y Hal se refiere a halógeno, preferentemente cloro o bromo, en presencia de un hidruro de metal alcalino, como el hidruro de sodio. El medio para esta reacción, al objeto de conseguir los elevados rendimientos, según esta Invención, es dimetil sulfóxido.

15

20

25

El compuesto cíclico de partida y/o el hidruro metálico pueden disolverse o suspenderse en el dimetil sulfóxido y añadir uno al otro, preferiblemente manteniendo la temperatura por debajo de unos 50°C. A esta mezcla se añade el haluro de morfolino alcohilo como líquido o como solución en dimetil sulfóxido. Ahora puede añadirse también una pequeña cantidad de yoduro sódico para acelerar la reacción. Se deja entonces que reaccione la mezcla durante un tiempo suficiente para que se complete la condensación. Por lo general bastan una o dos horas. Puede emplearse un calentamiento moderado, por ejemplo hasta unos 70-75°C, para acelerar la reacción. El producto de reacción puede separarse, por ejemplo, vertiéndole en agua de hielo. El producto sólido u oleoso se tritura con agua fría, se disuelve en cloroformo y esta última solución se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto.

30

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la Invención. Todas las temperaturas se expresan en grados



centígrados.

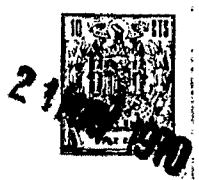
Ejemplo 1

4-metil-2-(2-morfolinoetil)-2-fenil-1,4-benzotiazín-3(4H)-
-ona

5 A una suspensión agitada de 76,2 g (0,3 moles)
de 4-metil-2-fenil-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona en 470 ml de
dimetil sulfóxido (bajo N₂), se añaden 15,0 g (0,3 moles)
de hidruro de sodio del 50% (en porciones). La vigorosa
formación de espuma disminuye después de varios minutos;
10 la mezcla, de color anaranjado, se calienta a 70°, se en-
fría a 30° y se trata con 70,0 g (0,47 moles) de cloruro
de 2-morfolino etilo y 3,0 g de yoduro sódico pulverizado.
Esta mezcla se calienta lentamente a 70° y se mantiene a
15 70-75° durante dos horas. Se enfría a temperatura ambiente
y se vierte en 2,5 litros de agua fría, obteniéndose un
producto gomoso, de color pardo ligero. Después de enfriar
durante la noche se decanta la fase acuosa, del producto
sólido; este último se tritura con 500 ml de agua fría y
después se disuelve en 600 ml de cloroformo. Esta última
20 solución se extrae con 200 ml de agua, se seca sobre MgSO₄
se trata con carbón activo, se filtra y el disolvente se
evapora obteniéndose un residuo que se digiere con 200 ml
de hexano caliente, se enfría y se filtra obteniéndose
25 101,5 g (92%) de sustancia de p.f. 131-136°. Después de
cristalización en 210 ml de acetonitrilo, el sólido inco-
loro pesa 94,0 g (85%); p.f. 140-142°.

30 El clorhidrato se obtiene disolviendo esta base
en 100 ml de cloroformo, tratándola con un equivalente de
HCl alcohólico y eliminando el disolvente a presión redu-
cida. El residuo semejante a espuma, se tritura con éter

10-972



y se filtra, obteniéndose 28,4 de sustancia de p.f. 203-205°. Después de cristalización en 150 ml de isopropanol el producto pesa 26,4 g. p.f. 208-210°.

Ejemplo 2

5 4-metil-2-(3-morfolinopropil)-2-fenil-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona

10 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, una mezcla de 19,8 g (0,078 moles) de 4-metil-2-fenil-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona, 170 ml de dimetil sulfóxido y 3,8 g (0,078 moles) de hidruro de sodio al 50%, se trata con 1 g de yoduro sódico y 25 g de cloruro de 3-morfolino propilo y después se calienta a 70-75° durante 3 horas, Se
15 aísala el producto como en el Ejemplo 1, obteniéndose 31,6 g de aceite amarillo pálido. El clorhidrato de esta sustancia funde a 235-237° (del etanol).

Ejemplo 3

2- /2-(2,6-Dimetilmorfolino) etil/ -4-metil-2-fenil-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona

20 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo el cloruro de 2-morfolino etilo, por 20,0 g de cloruro de 2-(2,6-dimetilmorfolino) etilo, se obtienen 28,5 g de la base, siruposa. El clorhidrato funde a 227-229°C (cristalizado en acetonitrilo).

Ejemplo 4

25 2-(p-clorofenil)-4-metil-2-(2-morfolino etil)-2H-1,4benzotiazin-3(4H)-ona

30 Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, se trata una mezcla de 29,0 g (0,1 moles) de 2-(p-clorofenil)-4-metil-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ona, 170 ml de dimetil sulfóxido y 5,0 g de hidruro de sodio (50%), con 1 g de

378093



27

yoduro sódico y 30,0 g de cloruro de 2-morfolino etilo, y después se calienta a 75° durante 2 horas. El producto (31,5 g, p.f. 120-125°) se purifica por cristalización en 100 ml de acetonitrilo; p.f. 127-129°.

5

Ejemplo 5

2-(p-metoxifenil)-4-metil-2-(2-morfolino etil)-2H-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona

10

La interacción de 20,0 g (0,07 moles) de 2-(p-metoxifenil)-4-metil-2H-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona, 170 ml de dimetil sulfóxido y 3,5 g (0,073 moles) de hidruro de sodio del 50%, con 1 g de yoduro sódico y 21 g de cloruro de 2-morfolino etilo, de la manera descrita en el Ejemplo 1, proporciona 17,7 g de producto viscoso. El bromhidrato de esta sustancia funde a 163-165° (a partir de etanol).

15

Ejemplo 6

4-Bencil-2-(2-morfolino etil)-2-fenil-2H-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona

20

La interacción de 34,2 g (0,1 moles) de 4-bencil-2-fenil-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona, 170 ml. de dimetil sulfóxido, 51 g (0,1 moles) de hidruro de sodio, 30,0 g de cloruro de 2-morfolino etilo y 1 g de yoduro sódico, como se describe en el Ejemplo 1, proporciona un producto que se cristaliza en 200 ml de éter diisopropílico; peso, 26,0 g; p.f. 114-116°.

25

Después de cristalización en ciclohexano, el producto funde a 117-119°.

Ejemplo 7

2-(2-morfolino etil)-4-fenetil-2-fenil-2H-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona

30

La interacción de 20,0 g (0,058 moles) de 4-fe-



netil-2-fenil-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona, 100 ml de dimetil sulfóxido, 3,0 g (0,058 moles) de hidruro de sodio, 17 g de cloruro de 2-morfolino etilo y 1 g de yoduro sódico, según el procedimiento del Ejemplo 1, proporciona el producto, que se purifica por cristalización en 200 ml de éter diisopropílico; peso, 12,6 g; p.f. 103-105°.

Ejemplo 8

4-metil-2-(2-morfolino etil)-2-fenil-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo la 4-metil-2-fenil-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona por una cantidad equivalente de 4-metil-2-fenil-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona, se obtiene el producto arriba citado.

Ejemplo 9

3,4-Dihidro-1-metil-3-(2-morfolino etil)-3-fenil-quinolín-2-ona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo la 4-metil-2-fenil-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona por una cantidad equivalente de 3,4-dihidro-1-metil-3-fenil-quinolín-2-ona, se obtiene el producto arriba citado.

Ejemplo 10

1,3,4,5-Tetrahidro-1-metil-3-(2-morfolino etil)-3-fenil-1-benzazepín-2-ona

Sustituyendo la 4-metil-2-fenil-1,4-benzotiazín-3(4H)-ona, en el Ejemplo 1, por 1,3,4,5-tetrahidro-1-metil-3-fenil-1-benzazepín-2-ona se obtiene el producto arriba citado.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 1 de Abril de 1.969, bajo el número 812.346, se acoge a los beneficios

378093



del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10

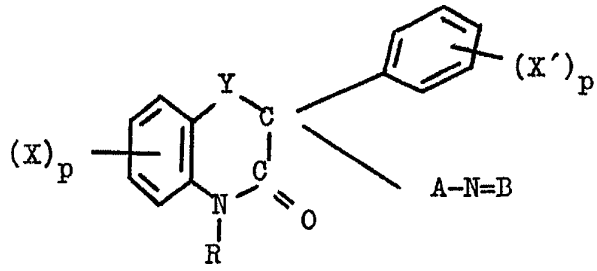
Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Procedimiento para la preparación de benzotiazinonas, benzoxazinonas, dihidroquinolinonas y benzazepinonas básicamente sustituidas, de fórmula

20

(I)



25

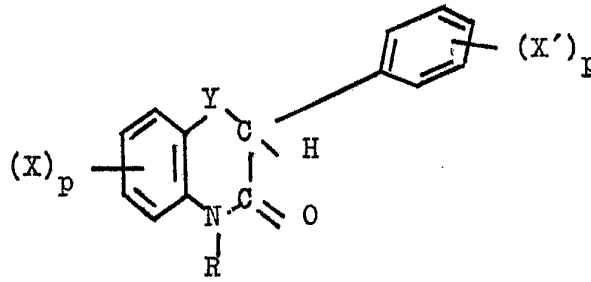
donde Y es oxo (-O-), tio (-S-), metilen (-CH₂-) o etilen (-CH₂CH₂-), R es alcoholo inferior, alquenilo inferior, aralcoholo o aralquenilo, X y X', que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, alcoholo in-

30

ferior, halógeno, halógeno-alcohilo inferior o alcoxi inferior; A es alcohileno inferior, N=B es un radical morfolino sustituido o no sustituido y p es 1, 2 ó 3, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

5

(II)

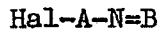


10

donde Y, R, X, X' y p son como se definieron anteriormente, con un halogenuro de alcohol inferior-morfolino de fórmula

15

(III)



donde A y N=B son como se definieron anteriormente y Hal es halógeno, en un medio de reacción de sulfóxido de dimetilo.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un hidruro de metal alcalino.

25

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y es tio y el halogenuro de alcohol inferior-morfolino es cloruro de etilmorfolino.

30

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es 4-alcohol inferior-2-fenil-1,4-benzotiazin-3(H)-ona.

21



5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II es 4-metil-2-fenil-1,4-benzotiazin-3-4(H)-ona y el halogenuro de alcoholo-inferior-morfolino es cloruro de 3-propilmorfolino.

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha benzotiazinona es 4-metil-2-fenil-1,4-benzotiazin-3(H)-ona.

7.- Procedimiento para la preparación de benzotiazinonas, benzoxazinonas, dihidroquinolinonas y benzazepinonas básicamente sustituidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 21 MAY. 1970

P.A. Alberto de Elzaburu

Por Poder.

378093