

387024

PATENTES DE INVENCION

Case 600-6111/T/II

3700/10/HD

- 5



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE

QUINAZOLINONAS.-

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE C 07 A 61

SUBCLASE D K

Solicitante: SANDOZ AG., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

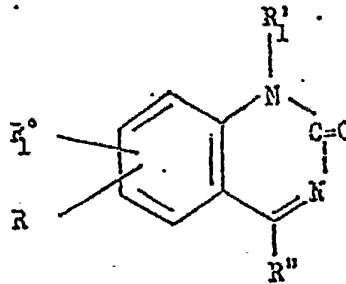
Esta invención se relaciona con quinazolinonas y con su preparación.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula Ib,

POOR
QUALITY



5 ENE 1974



Ib

en donde R_1° significa un radical nitro, un radical

N-dialquilamino en donde cada radical alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical N-morfolino,

5

R significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

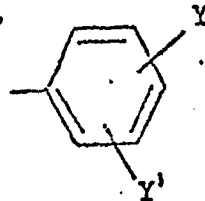
con la condición de que R no significa un átomo de hidrógeno cuando R_1° significa un radical nitro,

- 10

R_1' significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, excepto que no significa un grupo alquilo terciario en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, un radical alilo o un radical propargilo, y

15

R'' significa un radical fénilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,



II

387024



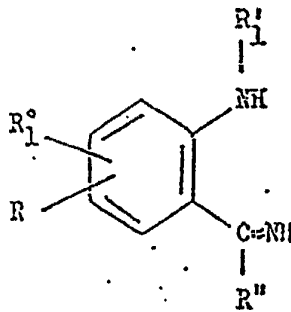
600-6111/E/II

en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo,
un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.
o un grupo trifluorometilo, e

5

Y' significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro
o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono, o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono,

caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula IIIa,



IIIa

10

en donde R₁^o, R, R₁ⁱ y R'' tienen los significados
arriba indicados,

con un carbamato de alquilo inferior (C₁-C₅),

usándose una temperatura de por lo menos 140°C.



El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 140° a 200°C, de preferencia 160° a 180°C. La proporción molar del carbamato de alquilo, de preferencia uretano, y el compuesto de fórmula IIIa no es crítica. En los

5 métodos preferidos en la práctica, se usa un exceso substancial del carbamato, el que también sirve como disolvente preferido para la reacción. Si se desea pueden usarse alternativamente o adicionalmente otros disolventes orgánicos de alto punto de ebullición, adecuados, que sean inertes bajo las condiciones de la reacción. El periodo de la

10 reacción puede fluctuar entre media hora y 10 horas, generalmente entre 1 y 4 horas. La ciclización con el carbamato se efectúa opcionalmente y de preferencia en presencia de un ácido de Lewis como catalizador para la reacción. La cantidad de ácido de Lewis que se use de preferencia es entre aprox. 5 % y 20 %, basado en el peso del com-

15 puesto IIIa en la mezcla de la reacción. El catalizador preferido es el cloruro de cinc.

387024

5 ENE.



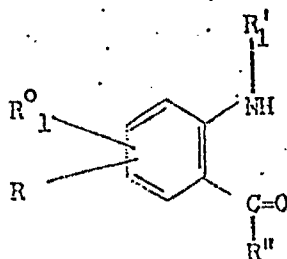
- 5 -

600-6111/F/II

Los compuestos resultantes de fórmula Ib pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula IIIa, ... usados como materiales iniciales, pueden, por ejemplo, prepararse

- 5 α) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,

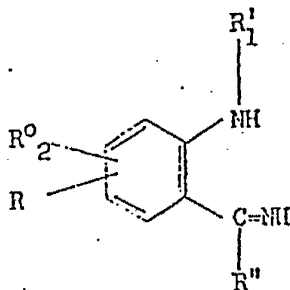


IV

en donde R_1^o , R, R_1^i y R'' tienen los significados arriba indicados,

con amoníaco para producir un compuesto de fórmula IIIa, o

- β) produciendo un compuesto de fórmula IIIb,



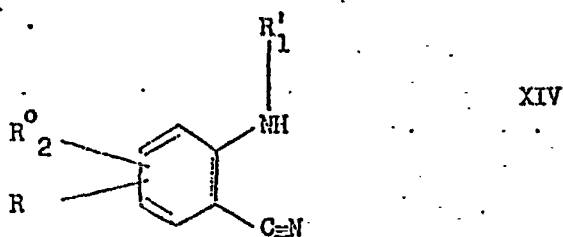
IIIb



en donde R , R'_1 y R'' tienen los significados
arriba indicados, y

R'_2 tiene el mismo significado como R'_1 tal como se
define más arriba, excepto que no puede signi-
ficar un radical nitro,

mediante reacción de un compuesto de fórmula XIV,



en donde R'_2 , R y R'_1 tienen los significados
arriba indicados,

con un compuesto de fórmula XV,



en donde R'' tiene el significado arriba indicado, y

Q significa un átomo de litio, o un radical $-MgX$,

en donde X tiene el significado arriba indicado,

e hidrólisis del producto resultante en forma de por sí conocida.

El procedimiento α) se efectúa preferentemente en un re-
actor sellado bajo condiciones anhidras y a temperatura y presión
elevadas. La temperatura de la reacción ventajosamente es de 100° a
 200°C , de preferencia 110° a 150°C . Puede emplearse ventajosamente en
el procedimiento un catalizador tal como un ácido de Lewis, por
ejemplo cloruro de cinc. La reacción se efectúa preferentemente

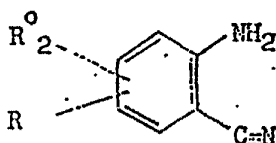


usando un exceso de amoniaco como disolvente, aunque también puede emplearse un codisolvente adecuado, por ejemplo dioxano.

El procedimiento β) se efectúa de preferencia a temperatura ambiente en un disolvente inerte, por ejemplo éter dietílico. El compuesto de fórmula XV preferentemente es un compuesto de litio. Es conveniente someter la mezcla de la reacción resultante directamente a la hidrólisis en forma de por sí conocida. La hidrólisis puede efectuarse ventajosamente virtiendo simplemente la mezcla sobre hielo.

Los compuestos resultantes de fórmula III_a pueden aislarse y purificarse usando las técnicas habituales.

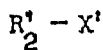
Los compuestos de fórmula XIV pueden prepararse en forma de por sí conocida mediante tosilación, alquilación (o alilación o propargilación) y destosilación de un compuesto de fórmula XVI,



XVI

en donde R_2^o y R tienen los significados arriba indicados.

Sin embargo, los compuestos de fórmula XIV, en donde R' es alquilo de cadena ramificada, y la ramificación se encuentra en el átomo de carbono ligado directamente al átomo de nitrógeno, por ejemplo una o-isopropilaminobenzofenonimina, se preparan preferentemente mediante reacción de un compuesto de fórmula XVI, tal como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XVII,



XVII



en donde X' significa un átomo de bromo o yodo, y

R'_2 significa un radical alquilo ramificado de 3 a 5

átomos de carbono, en donde la ramificación se

encuentra en el átomo de carbono ligado al átomo X' .

5

La reacción de un compuesto de fórmula XVI con un compuesto de fórmula XVII se efectúa ventajosamente en presencia de una base, de preferencia una base inorgánica, tal como un carbonato de metal alcalino, con el fin de absorber el haluro de hidrógeno liberado durante la reacción. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, benceno o tolueno. Sin embargo, el uso de un disolvente no es necesario, y un exceso substancial del compuesto de fórmula XVII puede usarse y se emplea de preferencia con el fin de proporcionar el medio de disolvente. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada que no es especialmente crítica, pero que preferentemente fluctúa entre 70° y 140°C , con mayor preferencia entre 80° y 100°C .

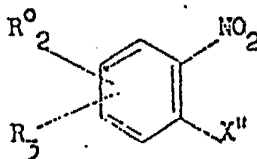
10

15

20

Los compuestos de fórmula XVI pueden prepararse en forma de por sí conocida para la preparación de 2-aminobenzonitrilos. Un procedimiento desarrollado recientemente y preferido para la preparación de ciertos compuestos de fórmula XVI involucra

x) hacer reaccionar un o-halonitrobenzono de fórmula XVIII,



XVIII

387024



- 9 -

600-6111/F/II

en donde X" significa un átomo de flúor, cloro o bromo,

R₂^o tiene el significado arriba indicado, y

R₃ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o

bromo, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de

carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de

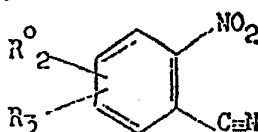
carbono, con la condición de que no significa

un átomo de halógeno en la posición inmediatamente

adyacente ya sea al grupo nitro o al átomo X",

con cianuro cuproso, y descomponer el complejo cuproso resultante

para obtener un compuesto de fórmula XIX,



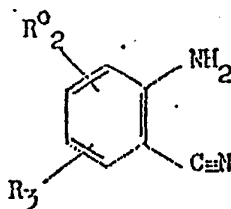
XIX

en donde R₂^o y R₃ tienen los significados arriba indicados,

y luego

y) someter el compuesto de fórmula XIX a la reducción en forma de

por sí conocida para obtener un compuesto de fórmula XVIa,



XVIa

en donde R₂^o y R₃ tienen los significados arriba indicados.

En el procedimiento x) la reacción de un compuesto de fórmula XVIII con cianuro cuproso se efectúa convenientemente a una temperatura elevada y en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. La temperatura de la



reacción puede, por ejemplo, fluctuar entre aprox. 100° y 220°C, y de preferencia entre 150° y 180°C. Los disolventes preferidos son los disolventes cuyo punto de ebullición queda dentro del alcance preferido de la temperatura de reacción con el fin de que puedan emplearse condiciones de reflujo, por ejemplo dimetilacetamida y dimetilformamida, con mayor preferencia dimetilacetamida. La proporción molar del cianuro cuproso y los compuestos de fórmula XVIII en la mezcla de la reacción no es particularmente crítica y generalmente fluctúa entre aprox. la cantidad estequiométrica requerida para formar el producto deseado y un exceso moderado. El período de reacción generalmente es de aprox. 1 a 10 horas. El sustituyente X" en el compuesto de fórmula XVIII de preferencia es un átomo de cloro. La descomposición del complejo cuproso resultante puede efectuarse, por ejemplo mediante la adición de cloruro de metileno.

15 Los compuestos de fórmula XVIII son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida.

El procedimiento y), que involucra la reducción de los compuestos de fórmula XIX, puede efectuarse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos bien conocidos. De preferencia se efectúa la reducción en un medio ácido acuoso usando un metal reductor, por ejemplo hierro, cinc y estaño, de preferencia hierro. Entre los ácidos adecuados se incluyen el ácido clorhídrico y el ácido acético, de preferencia el ácido clorhídrico. La reducción se efectúa preferentemente a una temperatura de 50° a 100°C y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Entre los disolventes

387024

- 11 -



600-6111/F/II

adecuados se incluyen el agua y los alcoholes inferiores, ~~especial-~~ial-
mente etanol, y combinaciones de los mismos. Un método de reducción
conocido alternativo involucra la hidrogenación catalítica en forma
conocida, usando níquel de Raney, paladio o platino como catalizador,
5 y un disolvente orgánico conveniente, por ejemplo metanol, etanol o
dioxano.

Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales inicia-
les en los procedimientos α), pueden prepararse en forma de por
sí conocida. Cuando el compuesto de fórmula IV es una o-alquilamino-
10 benzofenona, en donde la mitad alquilo es una cadena ramificada y la
ramificación se encuentra en el átomo de carbono ligado directamente
al átomo de nitrógeno, particularmente cuando es una o-isopropilamino-
benzofenona, ésta puede prepararse ventajosamente mediante un método
análogo al descrito más arriba para la preparación de o-alquilamino-
15 benzonitrilos ramificados en forma similar. Los compuestos de fórmula
IV que tienen un sustituyente 5-nitro en el anillo de benceno se
preparan preferentemente mediante reacción de la 5-nitro-2-cloro-
benzofenona correspondiente con una amina apropiada (R_1-NH_2) en
presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo una mezcla de
20 cobre y cloruro cuproso.

Los compuestos de fórmula Ib, en donde R_1^o significa un grupo
_____ N-dialquilamino o N-morfolino, tienen un átomo
de nitrógeno básico y pueden producirse y aislarse en la forma de
sales de adición de ácido, según se desee o se requiera. Entre los
25 ejemplos de tales sales se incluyen el clorhidrato, fumarato,
maleato, formiato, acetato, sulfonato y malonato. Las formas de sal
de adición de ácido pueden producirse a partir de las formas de base
libre correspondientes en forma de por sí conocida. A la inversa, las
formas de base libre pueden obtenerse a partir de las formas de sal

387024



5 ENE. 1971

- 13 -

600-6111/F/II

<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
Compuesto de fórmula I_b , por ejemplo 6-dimetilamino-1-isopropil-7-metil- fenil-2(1H)-quinazolinona	50
5. Tragacanto	2
Lactosa	39,5
Almidón de maíz	5
Talco	3
Estearato de magnesio	0,5

10 Cuando R , R_1^o , Y o Y_1 en los compuestos de fórmula I_b significa un radical alquilo o alcoxi, el radical alquilo o alcoxi contiene de preferencia 1 a 3 o 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente.

15 En cuanto no haya sido descrita la producción de los materiales iniciales requeridos, éstos son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. También/ pueden usarse métodos análogos a los descritos en la presente Memoria, o en las Patentes Belgas 714568, 723041 y 728069.

20 La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí significa métodos en uso actual o descritos en la literatura sobre el asunto.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.



EJEMPLO 1: 7-Dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-
2(1H)-quinazolinona

a) 4-Dimetilamino-2-nitrobenzonitrilo.

Una mezcla de 89 g de 4-cloro-3-nitro-N,N-dimetilanilina
5 y 48 g de cianuro cuproso en 450 cc de dimetilacetamida se agita y
se calienta al reflujo durante 6 horas. Con el fin de completar la re-
acción se añaden otros 24 g de cianuro cuproso, y la mezcla se calien-
ta al reflujo durante 3 horas. La solución resultante se enfría y se
añade lentamente a 5 litros de agua helada. Se obtiene un precipitado
10 sólido, el que se aísla mediante filtración y se seca. Una mezcla del
precipitado en 2 litros de cloruro de metileno y 200 cc de metanol
se agita y se calienta al reflujo durante 1 hora y luego se enfría y
se filtra a través de "Celite". El filtrado se concentra en vacío y el
residuo se cristaliza de 100 cc de etanol para obtener

15 4-dimetilamino-2-nitrobenzonitrilo. P.F. 182°C.

b) 4-Dimetilamino-2-aminobenzonitrilo.

A una mezcla calentada al reflujo de 30 g de 4-dimetil-
amino-2-nitrobenzonitrilo en 600 cc de etanol, 60 cc de dioxano y
80 cc de ácido clorhídrico concentrado se le añaden en porciones
20 30 g de polvo de hierro. Una vez finalizada la adición se calienta la
mezcla al reflujo durante 1 hora. Luego, estando aun caliente, se
filtra a través de "Celite" y el filtrado se concentra en vacío hasta
la cuarta parte de su volumen. El residuo se vierte en 500 cc de agua
helada, y después se añade solución 2 normal de hidróxido de sodio
25 hasta que la mezcla sea alcalina. La mezcla acuosa se extrae 2 veces

387024



GENE. 1971

15

600-6111/F/II

con 200 cc de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío para dar un residuo, el que se cristaliza de etanol para obtener 4-dimetilamino-2-amino-benzonitrilo. P.F. 110°C.

5 c) 4-Dimetilamino-2-isopropilaminobenzonitrilo.

Una mezcla de 10 g de 4-dimetilamino-2-aminobenzonitrilo, 200 mg de colorante en polvo y 10,4 g de carbonato de sodio anhidro en 35 cc de yoduro de isopropilo se calienta al reflujo durante 30 horas. La mezcla se enfría luego, se diluye con 100 cc de éter dietílico y se filtra. El filtrado se lava con 100 cc de agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separa en vacío para proporcionar un aceite amarillo bruto de 4-dimetilamino-2-isopropilaminobenzonitrilo. El producto se purifica mediante cromatografía de columna usando cloroformo como eluyente.

15 d) 4-Dimetilamino-2-isopropilaminobenzofenonimina.

Una solución de 8,7 g de 4-dimetilamino-2-isopropilaminobenzonitrilo en 150 cc de éter dietílico absoluto se añade por gotas a una solución agitada de 125 milimoléculas-gramo de fenil-litio en una mezcla 50:50 de éter dietílico y benceno, mantenida a 0-5°C. Se continúa agitando durante 1 hora mientras se permite que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente. Luego se vierte sobre 500 cc de agua helada y se separa la fase orgánica. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro se separa el disolvente en vacío para proporcionar 4-dimetilamino-2-isopropilaminobenzofenonimina en forma de aceite amarillo bruto.

25

e) 7-Dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona

Una Mezcla de 5 g de 4-dimetilamino-2-isopropilamino-benzofenonimina y 12 g de uretano se calienta a 180-190°C durante 2 horas y media. La mezcla de la reacción enfriada se recoge en 60 cc de cloruro de metileno, se filtra con el fin de separar el material insoluble, y el filtrado se extrae con 60 cc de agua. La fase orgánica se seca, se evapora en vacío y el residuo se cristaliza de éter dietílico/cloruro de metileno (5:1) para obtener 7-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona. P.F. 181-183°C.

10 El procedimiento arriba indicado se repite, excepto que la mezcla de la reacción también incluye 1 g de cloruro de cinc. Completando el procedimiento en la forma indicada en el párrafo precedente se obtiene, después de recrystalizar de éter dietílico/cloruro de metileno (5:1), 7-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-
15 quinazolinona. P.F. 181-183°C.



387024

EJEMPLO 2:

En forma análoga a la descrita en el Ejemplo precedente y usando materiales iniciales apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, los siguientes compuestos pueden producirse:

- 5. 7-Cloro-6-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 160-163°C.
- 7-Morfolino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 175-176°C.
- 1-Isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 192-194°C.
- 6-Dimetilamino-1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 184-186°C.
- 10 6-Dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 167-168°C.
- 6-Diisopropilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 225°C (descomp.).
- 6-(N-Etil-N-isopropil)-amino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 165°C.
- 15 1-Isopropil-6-morfolino-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 172-175°C.
- 1-Isopropil-7-metil-6-morfolino-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 218-221°C.

N O T A

- 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 Norteamérica el 12 de noviembre de 1968, nº 775.201 y a una solicitud presen-
- 20.
 - 25.

JM



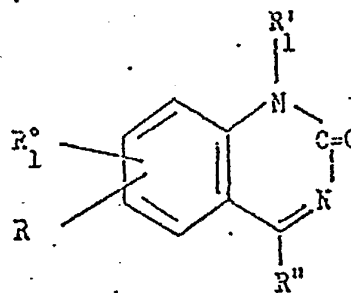
387024

tada en Suiza con fecha 31 de octubre de 1969, nº 16245/69; 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 Pa-

5. tente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinonas; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinonas de fórmula Ib,

10:



Ib

15.

en donde R⁰₁ significa un radical amino, un radical N-dialquilamino en donde cada radical alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical N-morfolino, R significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de

20.

1 a 5 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que R no significa un átomo de hidrógeno cuando R⁰₁ significa un radical nitro, R'₁ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, excepto que no significa un grupo alquilo terciario en donde el

25.

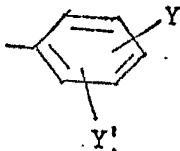
átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo

387024-000001



de nitrógeno del anillo, un radical alilo o un radical propargilo, y R" significa un radical fenilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,

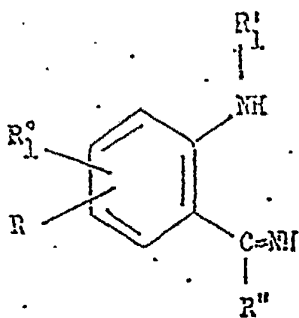
5.



II

10: en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo, e Y' significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula IIIa,

15.



IIIa

20.

25. en donde R⁰₁, R, R'₁ y R" tienen los significados arriba indicados, con un carbamato de alquilo inferior (C₁ - C₅), preferentemente con un exceso de uretano que actué como disolvente a una temperatura de por lo menos 140°C y preferentemente comprendida entre 160° y 180°C en presencia de un ácido de

387024



Lewis.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinonas; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5 ENE. 1971

Madrid,
SANDOZ AG.

GOMEZ ACEBO Y MODRY
c. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

1/1