

387033



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6111/F/XI

3700/MO/1ED

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE QUINAZOLINONAS.-

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

Esta invención se relaciona con quinazolincnas y con su
preparación.

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

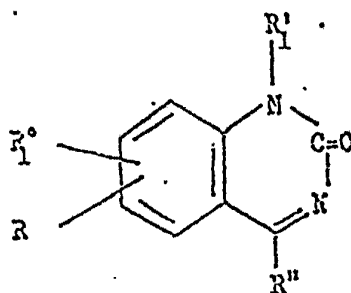
POOR
QUALITY

387033

- 2 -



600-6111/F/XT



Ib

en donde R_1^o 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,

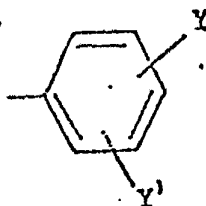
con la condición de que R no significa un átomo de hidrógeno cuando R_1^o significa un radical nitro,

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

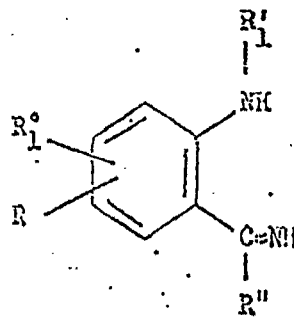


en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo,
un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono
o un grupo trifluorometilo, e

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, R₁' y R'' tienen los significados
arriba indicados,

con 1,1'-carbonildiimidazol.

El procedimiento se efectúa

15

ventajosamente a una temperatura de 20° a 120°C, de preferencia 60° a
90°C. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico
que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, ventajosamente un
hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno o xileno,
especialmente benceno. La proporción molar del 1,1'-carbonildiimidazol
y el compuesto de fórmula IIIa no es particularmente crítica, pero se
usa de preferencia un exceso del 1,1'-carbonildiimidazol.

20

387033



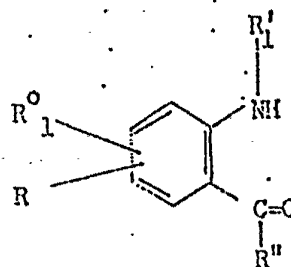
- 4 -

600-6111/F/IX

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,

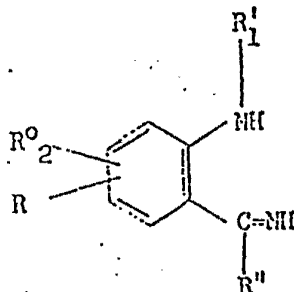


IV

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

con amoníaco para producir un compuesto de fórmula IIIa, o

- β) produciendo un compuesto de fórmula IIIb,



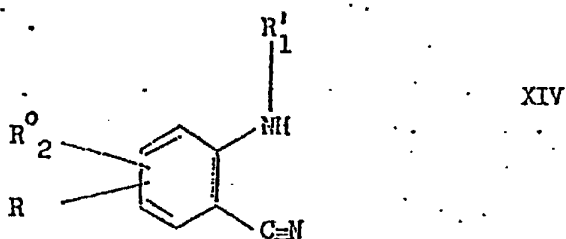
IIIb



en donde R , R'_1 y R''_1 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 c) 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

387033

- 6 -



5 ENE. 1971

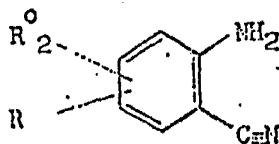
600-6111/F/IX

usando un exceso de amoníaco 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 vertiendo simplemente la mezcla sobre hielo.

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

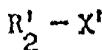
Los compuestos de fórmula XIV pueden prepararse en forma de por sí conocida mediante tosilación, alquilación (o alilación o propargilación) y destosilación de un compuesto de fórmula XVI,



XVI

en donde R₂^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

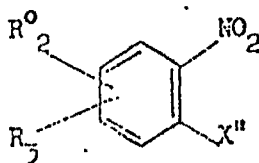
La reacción de un compuesto de fórmula XVI con un compuesto de fórmula XVII se efectúa ventajosamente en presencia de una base, de preferencia una base inorgánica, tal como un carbonato de metal alcalino, con el fin de absorber el haluro de hidrógeno liberado durante la reacción. La reacción puede efectuarse 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 .

15

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

20

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



XVIII



387033

600-6111/F/IX

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

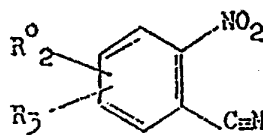
adyacente ya sea al grupo nitro o al átomo X'',

con cianuro cuproso, y descomponer el complejo cuproso resultante

para obtener un compuesto de fórmula XIX,

5

10



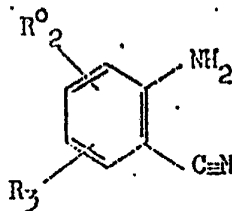
XIX

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

15

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.

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

387033

- 10 -



600-6111/F/x

adecuados se incluyen el agua y los alcoholes inferiores, especialmente 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, y un disolvente orgánico conveniente, por ejemplo metanol, etanol o dioxano.

Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales iniciales en los procedimientos α), pueden prepararse en forma de por sí conocida. Cuando el compuesto de fórmula IV es una o-alquilamino-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-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 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 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

387033

- 12 -



ENE. 1970

600-6111/F/IX

Ingredientes

Partes por peso

	Compuesto de fórmula Ib, 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, R₁, Y o Y₁ en los compuestos de fórmula Ib 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 728869.

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.



1971

600-61116/ IX

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

387033



- 14 -

600-6111/F/IX

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.

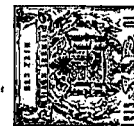
5 c) 4-Dimetilamino-2-isopropilaminobenzonitrilo.

Una mezcla de 10 g de 4-dimetilamino-2-aminobenzonitrilo, 200 mg de cobre 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-isopropilamino-benzonitrilo. 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-isopropilamino-benzonitrilo 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

Cuando se hace reaccionar 4-dimetilamino-2-isopropil-amino-benzofenonimina con 1,1'-carbonil-diimidazol en benceno calentado al reflujo, se obtiene 7-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona. P.F. 181-183°C.

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:

- 10 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.
- 15 6-Dimetilamino-1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona;
P.F. 184-186°C.
- 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.).
- 20 6-(N-Etil-N-isopropil)-amino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona;
P.F. 165°C.
- 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.



NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-

5.

das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes norteamericanas

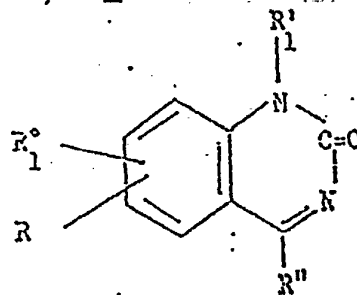
nº 775.201 de 12 de noviembre de 1968 y suiza nº 16245/69 de 31 de octubre de 1969; acogiéndose por lo tanto a los bene-

10.

ficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de quinazolinonas; caracterizándose por lo siguiente:

15.

1.- Procedimiento para la obtención de quinazolinonas de fórmula I_b,



I_b

20.

en donde R^o₁ 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 1 a 5

25.

MM

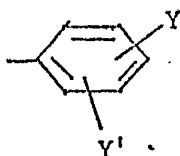
387033



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^o₁ significa un radical nitro, R'₁ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

- 5. 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 R'' significa un radical fenilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,

10.

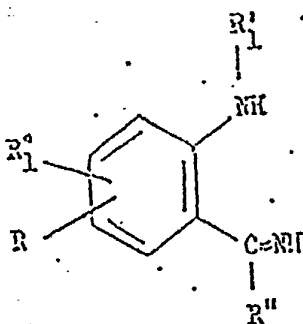


II

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 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

20.

cicliza un compuesto de fórmula IIIa,



IIIa

Handwritten mark or signature at the bottom left of the page.



1971

en donde R^0_1 , R, R'_1 y R'' tienen los significados arriba indicados, con 1,1'-carbonildiimidazol, preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y a una temperatura de 60° a 90°C.

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

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

56 ENE. 1971

Madrid,
SANDOZ A.C.

AGUIRRE ALBERD Y MOJER
E. M. Madrid, los días