

403482

26 JUN 1972

P.- 51.057

Case F-1922 A

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C

CLASE _____

SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 AÑOS

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

Int. Cl.: C07D/A61K

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón.

por: "UN METODO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETERO
CICLICOS"

(Clase Internacional C07d)

20.6.72

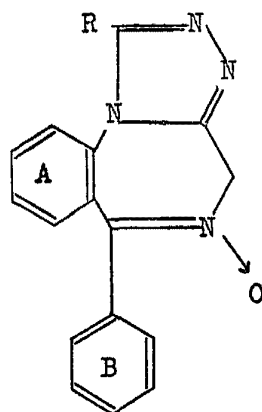
- 1 -

403482



La presente invención se refiere a un método para la producción de compuestos heterocíclicos. Más particularmente, se refiere a un método nuevo e industrialmente factible para la producción de compuestos heterocíclicos de la fórmula general (I) siguiente o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de los mismos, que son útiles como medicamentos, tales como tranquilizantes, sedantes o hipnóticos:

10



(I)

15

en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, y los anillos A y/o B están no sustituidos o sustituidos por al menos uno de los miembros constituidos por átomos de halógeno, grupos nitro, trifluorometilo, alcohilo inferior o alcoxi inferior, que pueden ser iguales o diferentes.

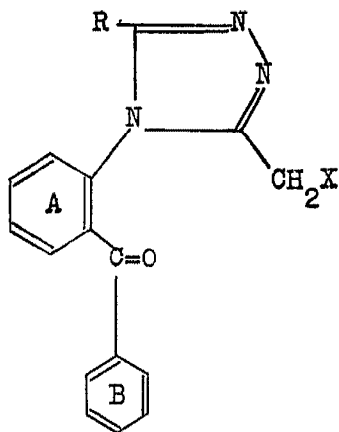
El método de la presente invención, por el cual se pueden producir los compuestos (I) deseados,

20.6.72



arriba indicados, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (III):

5



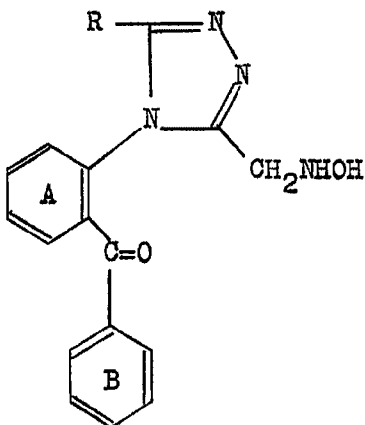
(III)

10

en la cual X representa un átomo de halógeno, teniendo R y los anillos A y B los mismos significados que se han indicado arriba, con hidroxilamina para dar un compuesto de la fórmula general (II):

15

20



(II)

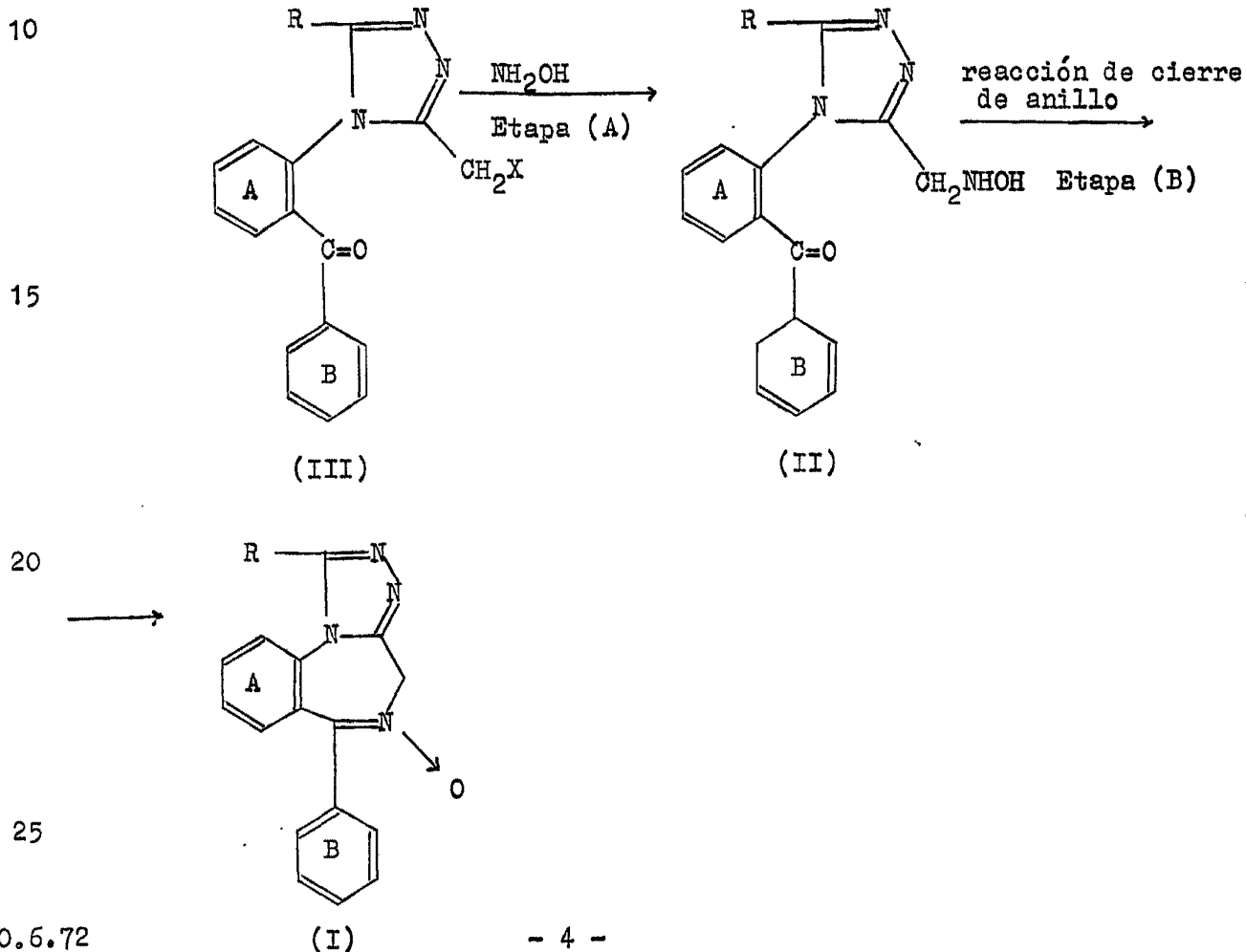
25

403482

26 JUN 1976

en la cual R y los anillos A y B tienen los mismos significados que se han indicado arriba, y someter luego el compuesto de la fórmula general (II) a una reacción de cierre de anillo.

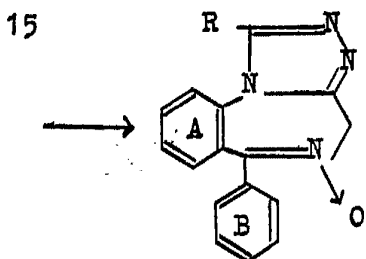
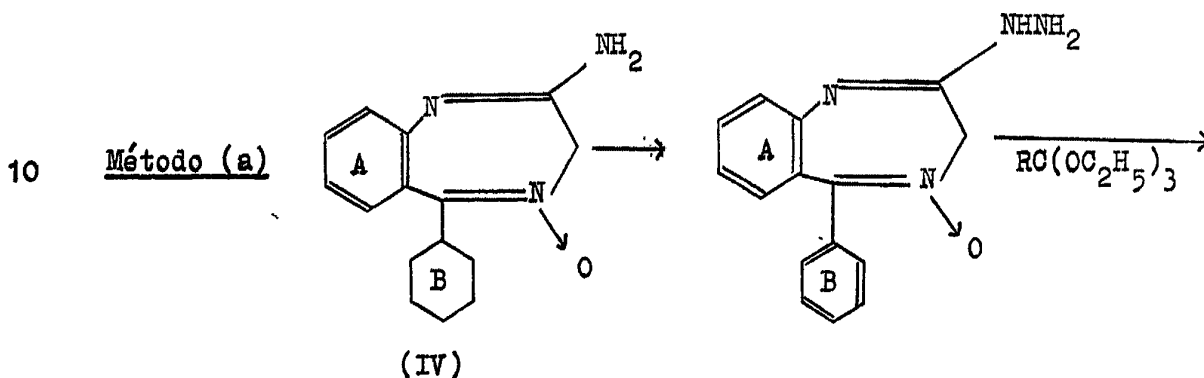
5 Las reacciones implicadas en el presente método se muestran en el esquema siguiente:





en el cual R, X y los anillos A y B tienen los mismos significados que se han indicado arriba.

Con anterioridad, se ha publicado un método para la producción de los compuestos (I), que se muestra por el esquema siguiente:

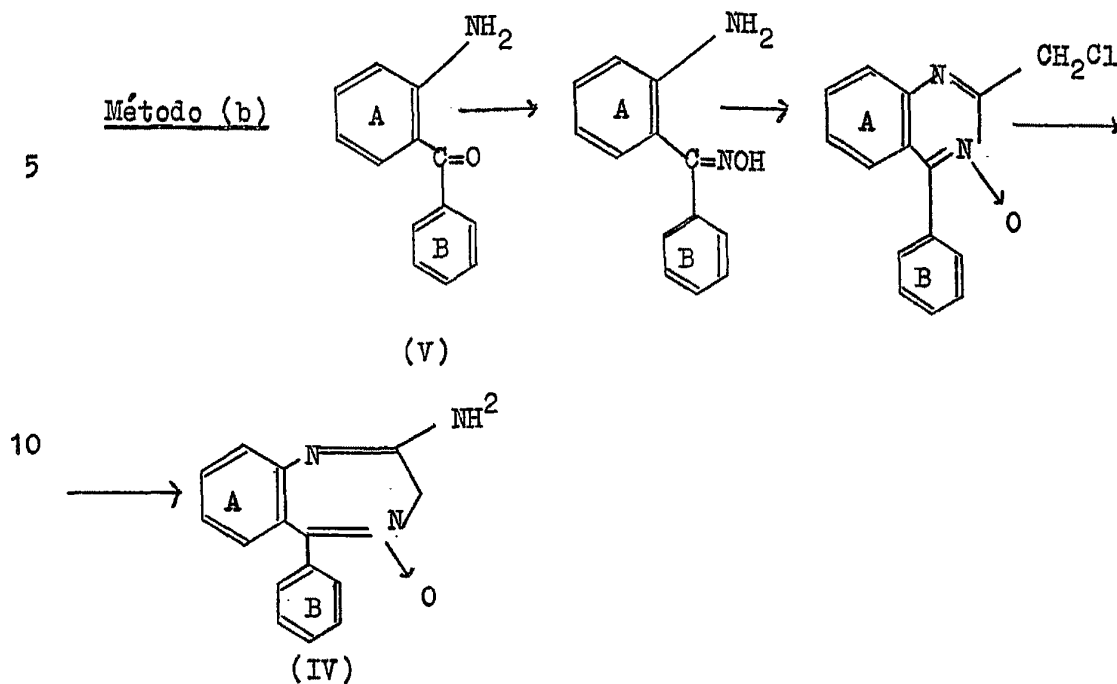


20 en el cual R y los anillos A y B tienen los mismos significados que se han indicado arriba.

Asimismo, también para la producción del compuesto (IV), se ha publicado el método siguiente:

25

20.6.72



15 en el cual los anillos A y B tienen los mismos significados que se han indicado arriba.

No obstante, de acuerdo con el método (b) conocido, el compuesto (IV) se obtiene solamente con un mal rendimiento, y por tanto, en el caso de la producción de los compuestos (I) por combinación del método (a) conocido arriba indicado con el método (b) conocido, el rendimiento global de los compuestos (I) a partir de los compuestos (V) es bastante bajo. Así pues, los métodos conocidos arriba indicados no son satisfactorios desde un punto de vista industrial.

En estas circunstancias, los autores de la pre



sente invención han llevado a cabo extensos estudios para el desarrollo de un modo nuevo y ventajoso para la producción de los compuestos (I).

5 Como resultado de los estudios, los autores de la presente invención han logrado éxito inesperadamente en la síntesis de los nuevos compuestos (III) a partir de los compuestos (V) con un rendimiento elevado, y han encontrado además que los compuestos (I) se pueden producir en sólo dos etapas y con un rendimiento bastante satisfactorio empleando cualquiera de estos nuevos
10 compuestos (III) como compuesto de partida. La presente invención se ha llevado a la práctica sobre la base de estos descubrimientos.

Por tanto, de acuerdo con el presente método,
15 se pueden producir fácilmente los compuestos deseados (I) con un rendimiento elevado en sólo dos etapas sencillas, y por consiguiente, el presente método es un método factible eficaz y ventajosamente desde un punto de vista industrial.

20 Fundamentalmente, el objeto principal y esencial de la presente invención es proporcionar un método nuevo e industrialmente factible para la producción de los compuestos (I) deseados, y el antedicho objeto se logra utilizando un nuevo compuesto (III), el cual ha
25 sido sintetizado por primera vez por los autores de la

403482

26



presente invención, como compuesto de partida para la producción del compuesto (I).

En lo que sigue, se da una explicación del presente método.

5 En las fórmulas generales arriba indicadas, como el grupo alcohilo inferior representado por el símbolo R, son preferibles aquellos que tienen hasta tres átomos de carbono, los cuales incluyen los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo. Entre los grupos
10 arriba indicados, es especialmente preferible el grupo metilo desde un punto de vista práctico. El átomo de halógeno representado por el símbolo X incluye, por ejemplo, cloro, bromo y yodo.

15 Los anillos A y/o B están no sustituidos o sustituidos en sus posiciones opcionales por uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre átomos de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), grupos nitro, trifluorometilo, alcohilo inferior o alcoxi inferior. Como el grupo alcohilo inferior, son preferibles aquellos que tienen hasta
20 tres átomos de carbono, los cuales incluyen los mismos grupos alcohilo inferior representados por el símbolo R. Como el grupo alcoxi inferior, son preferibles aquellos que tienen hasta tres átomos de carbono, lo cual incluye
25 los grupos metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

403482

26 JUN 1962



En el presente método, la reacción de la Etapa (A) se lleva a cabo haciendo reaccionar un derivado de 2-(3-halogenometiltriazolil)-benzofenona (III) con hidroxilamina en ausencia o presencia de un disolvente apropiado.

La cantidad de hidroxilamina está comprendida generalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 moles por mol del compuesto (III). La hidroxilamina se puede emplear en la reacción en forma de una base libre o en forma de su sal por adición de ácido (p.ej., clorhidrato, sulfato), aun cuando es preferible la primera. En el caso de que haya de utilizarse en la reacción una sal por adición de ácido de la hidroxilamina, es preferible añadir la sal al sistema de reacción después de neutralizarlo con una sustancia básica apropiada o añadir la sal al sistema de reacción junto con una sustancia básica apropiada. Como la sustancia básica arriba indicada, se pueden citar, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos (p.ej., hidróxido sódico, hidróxido potásico), carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos (p.ej., carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico) y aminas terciarias (p.ej., trietilamina, piridina). En la presente reacción, es preferible también añadir al sistema de reacción una cantidad en exceso de la sustancia básica arriba indica

403482



da como aceptador de ácido con objeto de separar el haluro de hidrógeno generado durante la reacción. El disolvente que se puede utilizar en esta reacción incluye, por ejemplo, alcoholes (p.ej. metanol, etanol, propanol), hidrocarburos o hidrocarburos halogenados (p.ej. 5 cloroformo, diclorometano, benceno, tolueno), aminas terciarias (p.ej. piridina) y dimetilformamida. Las condiciones de reacción tales como temperatura y tiempo no están limitadas, pero la reacción de la presente etapa se conduce preferiblemente a una temperatura comprendida 10 entre aproximadamente 60 y 80°C y, si es necesario, puede conducirse a una cierta temperatura superior o inferior al intervalo arriba mencionado. El tiempo de reacción es usualmente de aproximadamente 0,5 a 10 horas.

15 Adicionalmente, en los casos en que se utiliza en la presente etapa un compuesto de partida (III) en el que X es cloro o bromo, con objeto de acelerar la reacción a veces es preferible que el compuesto de partida (III) se convierta en uno en el que X es yodo haciendo 20 reaccionar el compuesto de partida (III) con una cantidad en ligero exceso de yoduro de metal alcalino (p.ej. yoduro sódico, yoduro potásico); y después de ello, el compuesto (III) así convertido se utiliza para la reacción, o bien es a veces preferible conducir la presente 25 reacción en presencia del yoduro de metal alcalino arri



ba mencionado. En el último caso, la cantidad de yoduro del metal alcalino está comprendida usualmente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 mol por cada mol del compuesto (III).

5 El compuesto intermedio (II) así producido se puede emplear como compuesto de partida de la Etapa (B) sin aislarlo de la mezcla de reacción de la Etapa (A). No obstante, si es necesario, el compuesto (II) así producido se aísla fácilmente con una pureza opcional, a
10 saber algunas veces en forma de cristales, por medios convencionales per se, tales como extracción con un disolvente apropiado (p.ej. acetato de etilo, cloroformo, diclorometano), recristalización y cromatografía.

En la Etapa (B), el compuesto (II) se somete
15 a una reacción de cierre de anillo. La presente reacción de cierre de anillo se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente, y como disolvente se pueden mencionar los mismos que se han empleado en la reacción de la Etapa (A). Las condiciones de reacción tales como
20 temperatura y tiempo no están limitadas, pero en la práctica es preferible llevar a cabo la presente reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80°C ó hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente utilizado (es decir,
25 a reflujo). La temperatura, si es necesario, puede ser

403482



más baja o más alta que la anteriormente mencionada. El tiempo de reacción está comprendido usualmente entre aproximadamente 5 minutos y 10 horas. Si bien la presente reacción puede tener lugar usualmente en cualquiera de los márgenes básico, neutro o ácido, es preferible en la práctica añadir al sistema de reacción una sustancia ácida con objeto de acelerar la reacción. Como tal sustancia ácida, se pueden citar un ácido inorgánico (p.ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico) y un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico inferior (p.ej. ácido acético, ácido propiónico) y un ácido sulfónico orgánico (p.ej. ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico).

Por el procedimiento que se ha mencionado anteriormente en detalle, la reacción de cierre de anillo se desarrolla con deshidratación para dar el compuesto (I) deseado.

Como se ha mencionado arriba, con objeto de obtener los compuestos (I) deseados con un rendimiento alto, es prácticamente preferible llevar a cabo sucesivamente las reacciones de la Etapa (A) y de la Etapa (B) sin aislamiento del compuesto intermedio (II) que se produce en la primera etapa. Por ejemplo, el compuesto (I) deseado se puede producir haciendo reaccionar primeramente un compuesto (III) con hidroxilamina para dar un com



puesto intermedio (II) en una mezcla de reacción de la Etapa (A), y calentando después de ello la mezcla de reacción así obtenida sin aislamiento del compuesto (II) producido. Adicionalmente, es también preferible en la práctica añadir la sustancia ácida arriba indicada al sistema de reacción en una etapa apropiada del procedimiento anterior con objeto de acelerar la reacción de cierre de anillo de la Etapa (B). El momento en el que se añade la sustancia ácida al sistema de reacción se selecciona adecuadamente dentro de cualquier período de tiempo posterior a la reacción del compuesto de partida (III) con la hidroxilamina para dar el compuesto intermedio (II), o una mezcla del compuesto (II) y el compuesto (I) deseado. La reacción que parte de los compuestos (III) para llegar a (I) pasando por (II) durante el procedimiento arriba indicado, se puede vigilar fácilmente por medio de una cromatografía en capa delgada.

En los casos en que los compuestos (I) así producidos se obtienen en forma de base libre, estos se pueden convertir, si es necesario, en las sales por adición de ácido correspondientes tratándolos con un ácido adecuado conforme a métodos convencionales per se. Como tal ácido, se pueden emplear, por ejemplo, un ácido orgánico (p.ej. ácido tartárico, ácido succínico) y un ácido inorgánico (p.ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídri

403482



co, ácido sulfúrico).

Los compuestos (I) así producidos, o las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos exhiben un efecto sobre el sistema nervioso central tal como acciones de relajamiento muscular, anticonvulsivas, analgésicas, sedantes e hipnóticas, y por consiguiente son útiles como medicamentos tales como agentes relajantes musculares, anticonvulsivos, analgésicos, sedantes e hipnóticos.

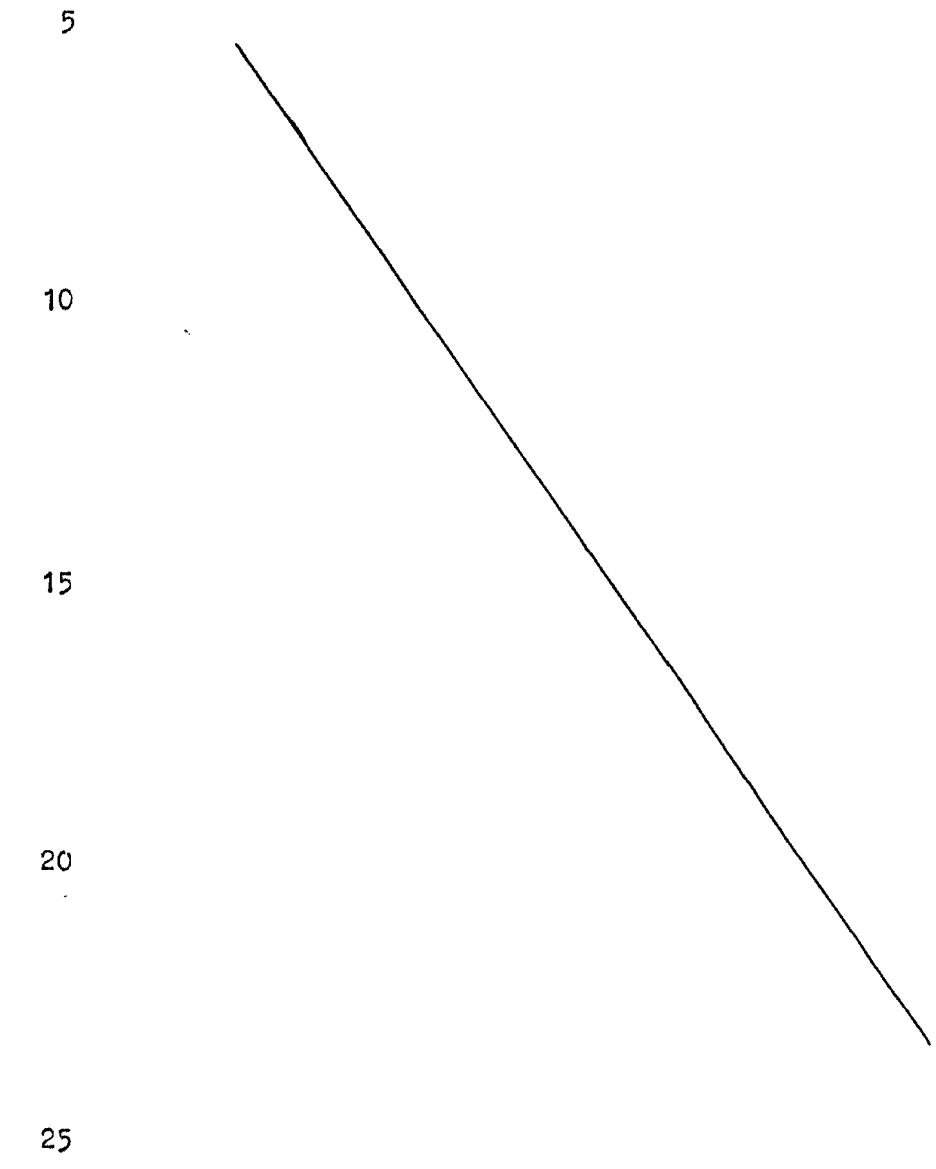
Los compuestos (I) o las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran por sí solos por vía oral o parenteral o, si es necesario, mezclados con un excipiente o coadyuvante farmacéuticamente aceptable en una forma farmacéutica apropiada tal como polvos, gránulos, tabletas, supositorios, jarabes e inyecciones. La dosificación puede variar dependiendo de los tipos de los compuestos (I) y de los síntomas de las enfermedades, pero la dosis diaria usual para una persona adulta está comprendida generalmente entre aproximadamente 1 y 30 mg.

Los compuestos (I) son útiles también como compuestos intermedios para la producción de otros medicamentos, por ejemplo derivados de 4-hidroxi-ó 4-alcoxi-triazolbenzodiazepina, que tienen actividades sobre el sistema nervioso central.

403482

26 JUN 1972

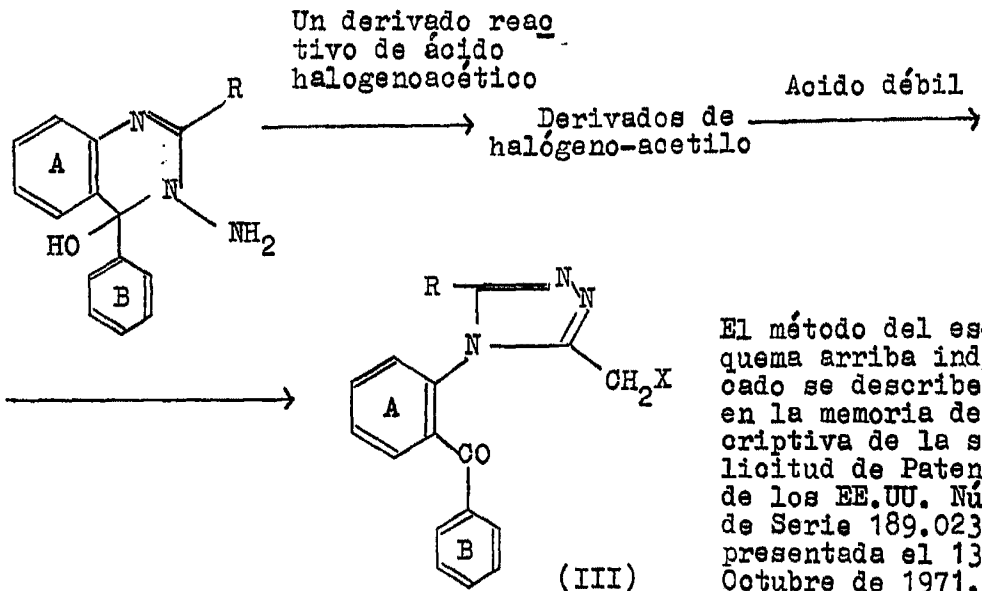
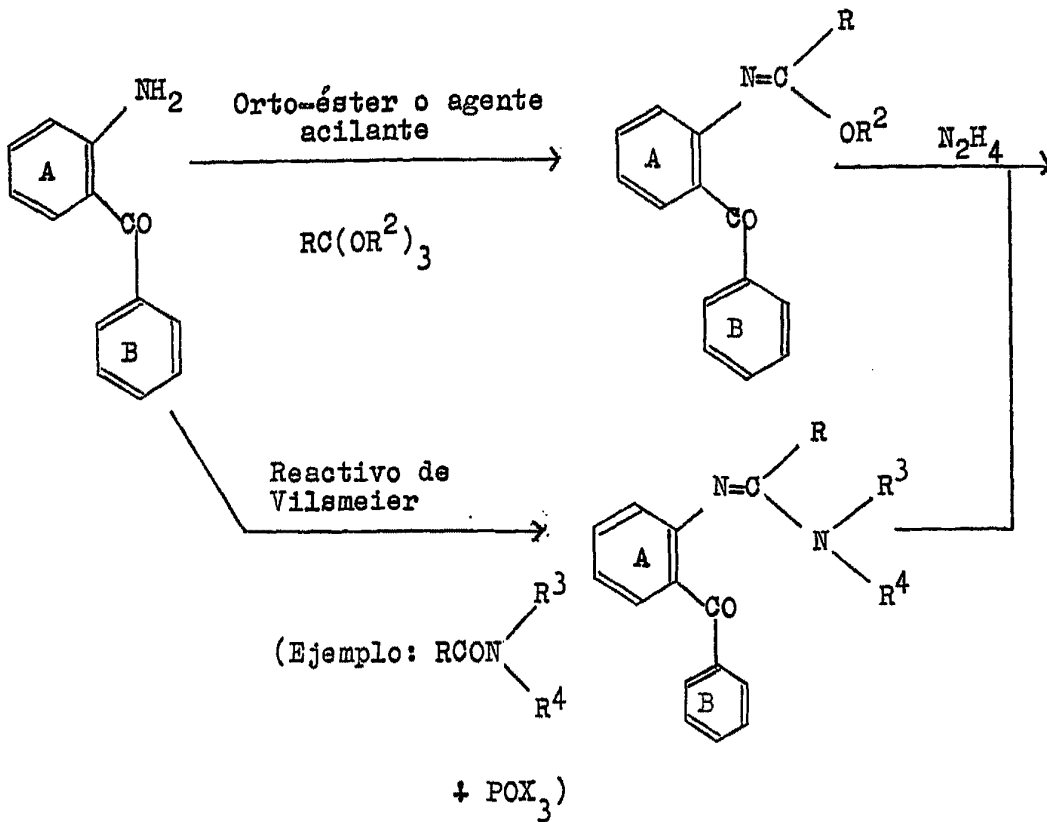
Los compuestos de partida (III) del presente método se pueden producir, por ejemplo, por las etapas de reacción que se describen a continuación:



20.6.72

403482

26



El método del esquema arriba indicado se describe en la memoria descriptiva de la solicitud de Patente de los EE.UU. Núm. de Serie 189.023, presentada el 13 de Octubre de 1971.

20.6.72



en las cuales R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, R^3 y R^4 son grupos alcohilo inferiores iguales o diferentes, y X y R así como los anillos A y B tienen los mismos significados que se han mencionado arriba.

Para una explicación adicional de la presente invención, se dan los Ejemplos y Referencias siguientes, en los cuales el término "parte(s)" está expresado en peso a no ser que se indique otra cosa, y la relación entre "parte(s)" y "parte(s) en volumen" se corresponde con la existente entre "gramo(s)" y "mililitro(s)".

Referencia 1

a) Una solución de 34,7 partes de 2-amino-5-clorobenzofenona en 100 partes en volumen de ácido fórmico se calienta a reflujo durante 1,5 horas, y el exceso de ácido fórmico se separa por destilación a presión reducida. Se disuelve el residuo en 30 partes en volumen de acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua por este orden, y se seca sobre sulfato sódico, seguido por destilación del disolvente. El tratamiento del residuo con n-hexano da 5-cloro-2-formamidobenzofenona en forma de cristales de color amarillo pálido. La recristalización de los cristales en etanol da gránulos de color amarillo

403482

26



pálido que funden entre 92,5 y 93°C. Rendimiento: 98%.

Análisis elemental ($C_{14}H_{10}ClNO_2$):

Calculado C 64,74; H 3,88; N 5,39

5 Encontrado C 64,84; H 3,55; N 5,16

b) A una solución de 2,7 partes de 5-cloro-2-formamidobenzofenona en 40 partes en volumen de etanol se añaden 2,5 partes en volumen de hidrato de hidrazina, seguido por calentamiento a reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar, los cristales resultantes se recuperan por filtración y se lavan con etanol y éter, secándose seguidamente. Este procedimiento da 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-4-fenilquinazolina en forma de cristales que funden entre 189 y 192°C. Rendimiento: 95%.

Análisis elemental ($C_{14}H_{12}ClN_3O$)

Calculado C 61,43; H 4,42; N 15,35

20

Encontrado C 61,34; H 4,22; N 15,22

c) Una mezcla de 68,4 partes de los cristales así obtenidos, 75 partes de carbonato sódico anhidro, 600 partes en volumen de agua y 600 partes en volumen de cloroformo se enfría con mezcla de hielo y sal común, y se añaden gota a gota a la mezcla 60 partes en volumen

20.6.72

- 18 -

403482



de cloruro de cloroacetilo, con agitación, en el trans-
curso de 30 minutos a una temperatura inferior a 10°C.
Después de agitar durante 20 minutos más, se recuperan
por filtración los precipitados resultantes, se lavan
5 con agua y con cloroformo, y se secan seguidamente. Es-
te procedimiento da el derivado de bis(monocloroacetilo)
de la 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-4-fenilqui-
nazolina en forma de cristales. La recristalización en
cloroformo-metanol da agujas incoloras que funden entre
10 157 y 158°C. Rendimiento: 93%.

Análisis elemental ($C_{18}H_{14}Cl_3N_3O_3$)

Calculado C 50,66; H 3,14; N 9,85

Encontrado C 50,34; H 3,31; N 9,80

15

Se obtiene también el mismo producto que se ha
indicado arriba llevando a cabo la cloroacetilación con
anhídrido monocloroacético en piridina.

d) A 250 partes en volumen de ácido acético se
20 añaden 12,8 partes del derivado de bis-(monocloroacetilo)
de la 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-4-fenilqui-
nazolina, y se calienta la mezcla a reflujo durante una
hora. Se separa el exceso de ácido acético por destila-
ción a presión reducida, y se neutraliza el residuo con
25 una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, ex-



403482

trayéndose luego con acetato de etilo. La capa en acetato de etilo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico, seguido por separación del acetato de etilo mediante destilación. Se disuelve el residuo en una mezcla de etanol y éter, y se añade a dicha mezcla cloruro de hidrógeno etanólico saturado. Los cristales precipitados se recuperan por filtración, se lavan con éter y con una cantidad pequeña de acetona por este orden, y se secan a continuación, obteniéndose de este modo 5-cloro-2-(3-clorometil-s-triazol-4-il)benzofenona en forma de cristales de un clorhidrato. La recrystalización en una mezcla de etanol y éter proporciona cristales incoloros que funden entre 176 y 178°C. Rendimiento: 80%.

15 Análisis elemental (C₁₆H₁₁Cl₂N₃O.HCl)
 Calculado C 52,13; H 3,28; N 11,40
 Encontrado C 52,27; H 2,94; N 11,17

Referencia 2

20 a) A una mezcla de 2,3 partes de 2-amino-5-clorobenzofenona, 20 partes en volumen de cloroformo y 4 partes en volumen de dimetilformamida se añaden gota a gota 3,7 partes en volumen de cloruro de tionilo con agitación, después de lo cual se sigue agitando durante 25 30 minutos más a la temperatura ambiente. Se añade a la



mezcla resultante agua de hielo y la mezcla total se neutraliza con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido por recuperación de la capa en cloroformo. La capa acuosa se somete ulteriormente a extracción con cloroformo. Se combinan las dos capas en cloroformo, se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico, después de lo cual se separa el disolvente por destilación. Se trata el residuo con n-hexano, obteniéndose de este modo 5-cloro-2-dimetilaminometilenaminobenzofenona en forma de cristales. La recristalización en éter isopropílico da agujas de color amarillo pálido que funden entre 86 y 87°C. Rendimiento: 95%.

Análisis elemental (C₁₆H₁₅ClN₂O)

15	Calculado	C 67,01; H 5,27; N 9,77
	Encontrado	C 67,15; H 5,43; N 10,01

b) A una solución de 0,29 partes de 5-cloro-2-dimetilaminometilenaminobenzofenona en 4 partes en volumen de etanol se añaden 0,2 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 0,06 partes en volumen de ácido acético glacial. Se agita la mezcla y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 30 minutos aproximadamente. Los cristales resultantes se recuperan por filtración y se lavan con etanol, secándose seguidamente,

403482

26 JUN 1972



con lo cual se obtiene la 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-
-4-hidroxi-4-fenilquinazolina en forma de agujas incolo-
ras que funden entre 185° (reblandecimiento) y 192°C.

Este compuesto es idéntico al producto obtenido en la

5 Referencia 1. Rendimiento: 95%.

c) Se hacen reaccionar los cristales con clo-
ruro de cloroacetilo de la misma manera que se ha indi-
cado en la Referencia 1 para dar un derivado de bis-(mo-
nocloroacetilo) de la 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hi-
10 droxi-4-fenilquinazolina, que funde entre 157 y 158°C.

Se hace reaccionar el derivado de bis-(monocloroacetilo)
con ácido acético y se trata de la misma manera que se
ha indicado en la Referencia 1, obteniéndose así 5-cloro-

15 -2-(3-clorometil-s-triazol-4-il)benzofenona en forma de
un clorhidrato que funde entre 176 y 178. Rendimiento:
74,4%.

Referencia 3

a) Una solución de 11,5 partes de 2-amino-5-
20 -clorobenzofenona, 11,5 partes de ortoacetato de etilo
y 6 partes en volumen de ácido acético en 100 partes en
volumen de benceno se calienta a reflujo durante 20 mi-
nutos, obteniéndose de este modo 5-cloro-2-(1-etoxietili-
denamino)-benzofenona en forma de cristales. La recrís-
25 talización en metanol-agua da agujas incoloras que fun-

403482

26



den entre 62 y 63°C. Rendimiento: 93%.

Análisis elemental ($C_{17}H_{16}NO_2$)

Calculado C 67,66; H 5,34; N 4,64

5

Encontrado C 67,65; H 5,42; N 4,29

b) A una solución de 3 partes de los cristales obtenidos en la etapa (a) anterior en 30 partes en volumen de etanol se añaden 15 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 0,6 partes en volumen de ácido acético. Se agita la mezcla durante 6 horas, obteniéndose de este modo 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-metil-4-fenilquinazolina, en forma de cristales. La recristalización de los cristales en cloroformo-metanol da prismas incoloros que funden entre 205 y 208°C. Rendimiento: 92%.

15

Análisis elemental ($C_{15}H_{14}ClN_3O$)

Calculado C 62,61; H 4,90; N 14,60

20

Encontrado C 62,77; H 4,76; N 14,21

c) A 50 partes en volumen de benceno se añaden 2,9 partes de los cristales del derivado de quinazolina obtenido en la etapa (b) anterior y 6,6 partes de 2-metilimidazol, seguido por adición, gota a gota, de 3,2

25

20.6.72

403482



partes en volumen de cloruro de cloroacetilo bajo en -
friamiento con hielo y agitación. Este procedimiento
proporciona cristales de 6-cloro-3-cloroacetilamino-3,4-
-dihidro-4-hidroxi-2-metil-4-fenilquinazolina. La recris-
5 talización de los cristales en dimetilformamida-agua da
prismas amarillos que funden entre 142 y 145°C.
Rendimiento: 81%.

Análisis elemental ($C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2$)

10 Calculado C 56,06; H 4,15; N 11,54
 Encontrado C 56,00; H 4,28; N 11,48

15 d) Una solución de 33 partes de 6-cloro-3-clo
roacetilamino-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-metil-4-fenilqui-
nazolina en 500 partes en volumen de ácido fórmico se
calienta a reflujo durante 2,5 horas, a continuación de
lo cual se somete a destilación para separar el exceso
de ácido fórmico. El residuo resultante se neutraliza
con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico,
20 y se extrae con acetato de etilo. La capa en acetato de
etilo, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico,
seguido por separación del disolvente por destilación.
El producto resultante se recupera por filtración, se
lava con éter y se seca a continuación, obteniéndose de
25 este modo 5-cloro-2-(3-clorometil-5-metil-s-triazol-4-il)-

403482



benzofenona en forma de cristales. La recristalización en acetona-éter proporciona gránulos incoloros que funden entre 140 y 142°C. Rendimiento: 86%.

5 Análisis elemental ($C_{17}H_{18}Cl_2N_3O$)
 Calculado C 58,97; H 3,78; N 12,14
 Encontrado C 59,17; H 3,78; N 12,23

Referencia 4

10 A una solución de 0,35 partes de 5-cloro-2-(3-
-clorometil-5-metil-s-triazol-4-il)benzofenona en 5 par-
tes en volumen de acetona se añaden 0,15 partes de yo-
duro sódico, seguido por agitación durante 2 horas a la
temperatura ambiente. El precipitado resultante se sepa-
15 ra por filtración y se concentra el filtrado a presión
reducida. Se trata el residuo con acetona-éter, con lo
cual se obtienen cristales de 5-cloro-2-(3-yodometil-5-
-metil-s-triazol-4-il)benzofenona. La recristalización
de los cristales en metanol da prismas de color amari-
20 llo pálido que funden entre 178 y 179°C (con descomposi-
ción). Rendimiento: casi cuantitativo.

 Análisis elemental ($C_{17}H_{13}ClIN_3O$)
 Calculado C 46,65; H 2,99; N 9,60
25 Encontrado C 46,89; H 2,80; N 9,46

403482

26 JUN 1972



Referencia 5

El procedimiento que se menciona a continuación se lleva a cabo de la misma manera que en la Referencia 1.

5 Se hace reaccionar 2-amino-5,2'-diclorobenzofenona con ácido fórmico, con lo que se obtiene 5,2'-dicloro-2-formilaminobenzofenona (gránulos de color amarillo pálido que funden entre 106 y 107°C). El producto se hace reaccionar luego con hidrato de hidrazina, obteniéndose así 3-amino-6-cloro-4-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-4-hidroxiquinazolina (gránulos incoloros que funden a 198°C, con efervescencia). Se hace reaccionar el producto con cloruro de cloroacetilo, con lo que se obtiene un derivado de bis-(monocloroacetilo) de la 3-amino-15 -6-cloro-4-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-4-hidroxiquinazolina (cristales quebradizos incoloros que funden entre 157 y 158°C). Posteriormente, se trata el producto con ácido monocloroacético en benceno anhidro a reflujo, obteniéndose de este modo cristales de 2-(3-clorometil-s-20 -triazol-4-il)-5,2'-diclorobenzofenona. La recristalización en cloroformo-n-hexano da gránulos incoloros que funden entre 139 y 140°C. Rendimiento global: 34%.

Análisis elemental (C₁₆H₁₀Cl₃N₂O)

Calculado C 52,41; H 2,74; N 11,46

25 Encontrado C 52,26; H 2,38; N 11,06

403482



Referencia 6

El procedimiento que se indica a continuación se lleva a cabo de la misma manera que en la Referencia 1.

5 Se hace reaccionar 2-amino-5-metilbenzofenona con ortoacetato de metilo, con lo que se obtiene 2-(1-metoxietilidenoamino)-5-metilbenzofenona. Se hace reaccionar el producto con hidrato de hidrazina, obteniéndose así 3-amino-3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-hidroxi-4-fenilquinazolina (placas incoloras que funden entre 192 y 10 196°C). Se hace reaccionar el producto con cloruro de cloroacetilo, seguido por el mismo tratamiento que en la Referencia 1, obteniéndose así 3-cloro-acetilamino-15 -3,4-dihidro-2,6-dimetil-4-hidroxi-4-fenilquinazolina que tiene 0,5 moles de agua de cristalización (cristales quebradizos incoloros que funden entre 90 y 93°C). El producto se calienta con ácido acético, con lo que se obtienen cristales de 2-(3-clorometil-1-metil-s-triazol-20 -4-il)-5-metilbenzofenona. La recristalización en benceno da agujas incoloras que funden entre 167 y 168°C. Rendimiento global: 42%.

Análisis elemental ($C_{18}H_{16}ClN_3O$)

Calculado C 66,34; H 4,95; N 12,90

25 Encontrado C 66,04; H 4,72; N 12,54

403482



Referencia 7

Una mezcla de 0,7 partes de clorhidrato de hidroxilamina, 4 partes en volumen de agua, 0,64 partes de carbonato sódico, 10 partes en volumen de etanol y 5 0,44 partes de 5-cloro-2-(3-yodometil-5-metil-s-triazol-4-il)benzofenona se calienta a una temperatura comprendida entre 70 y 75°C durante una hora aproximadamente, con agitación. Se añade agua a la mezcla, y se extrae con cloroformo la mezcla total. Se lava con agua 10 la capa en cloroformo y se seca sobre sulfato sódico, después de lo cual se separa el disolvente por destilación. El residuo es una mezcla de 5-cloro-2-(3-hidroxi-aminometil-5-metil-s-triazol-4-il)benzofenona y del producto de cierre de anillo, 5N-óxido de 8-cloro-1-metil-15 -6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4) benzodiazepina. El primer compuesto se aísla en forma de cristales incoloros por tratamiento del residuo con acetato de etilo. La recristalización en acetato de etilo da agujas incoloras que funden entre 154 y 156°C. Rendimiento de producto 20 aislado: 45%.

Referencia 8

Una solución de 0,33 partes de 5-metil-2-(3-clorometil-5-metil-s-triazol-4-il)benzofenona, 0,7 partes 25 de clorhidrato de hidroxilamina, 0,6 partes de carbonato



sódico y 0,15 partes de yoduro sódico en 4 partes en volumen de agua y 10 partes en volumen de etanol se calienta a una temperatura comprendida entre 60 y 70°C durante 3 horas, con agitación. Se añaden a la mezcla 0,7 partes de clorhidrato de hidroxilamina y 0,5 partes de carbonato sódico, después de lo cual se calienta la mezcla total durante 2 horas más. Se añade la mezcla resultante a 20 partes en volumen de agua y se extrae con cloroformo la mezcla total. La capa en cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico, seguido por separación del disolvente mediante destilación. Se trata el residuo con éter, obteniéndose así cristales de 5-metil-2-(3-hidroxilaminometil-5-metil-s-triazol-4-il)benzofenona. La recristalización de los cristales en acetato de etilo da cristales incoloros que funden entre 145 y 147°C. Rendimiento: 81%.

Análisis elemental ($C_{18}H_{18}N_4O_2$)

Calculado C 67,06; H 5,63; N 17,38

Encontrado C 66,88; H 5,84; N 16,95

Referencia 9

a) Una solución de 20 partes de 2-amino-2'-clorobenzofenona, 15 partes de ortoacetato de metilo, y 12 partes en volumen de ácido acético en 250 partes

403482

26



de benceno se calienta a reflujo durante 5 horas. Se la
va la mezcla con solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y con agua, secándose luego sobre sulfato sódico.
La evaporación del disolvente da 2'-cloro-2-(1-metoxieti-
5 lidenoamino)benzofenona en forma de una sustancia oleosa
con rendimiento casi cuantitativo.

A una solución del producto oleoso arriba ob-
tenido en 240 partes en volumen de etanol se añaden 120
partes en volumen de hidrato de hidrazina (al 100%) y
10 48 partes en volumen de ácido acético. Después de agitar
la solución durante 20 horas a la temperatura ambiente,
se recoge por filtración la 3-amino-4-(2-clorofenil)-
-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-metilquinazolina separada de
la solución en forma de cristales. La recristalización
15 en dimetilformamida acuosa de cristales incoloros que
funden entre 211 y 213°C (descomposición). Rendimiento:
79%.

Análisis elemental (C₁₅H₁₄ClN₃O)
20 Calculado C 62,61; H 4,90; N 14,60
Encontrado C 62,40; H 4,99; N 14,59

b) A una mezcla de 29 partes de 3-amino-4-(2-
-clorofenil)-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-metilquinazolina
25 arriba preparada y 300 partes en volumen de dimetilfor-

403482

26 JUN 1972



ca sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, se trata el residuo con éter etílico, obteniéndose así 2-(3-clorometil-5-metil-s-triazol-4-il)-2'-clorobenzofenona en forma de cristales. La recristalización en etanol da agujas incoloras que funden entre 149,5 y 151°C. Rendimiento, 80%.

	Análisis elemental	(C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O)
	Calculado	C 58,97; H 3,78; N 12,14
10	Encontrado	C 58,86; H 3,75; N 11,97

Ejemplo 1

Una mezcla de 0,7 partes de clorhidrato de hidroxilamina, 4 partes en volumen de agua, 0,6 partes de carbonato sódico, 10 partes en volumen de etanol y 0,44 partes de 5-cloro-2-(3-yodometil-5-metil-s-triazol-4-il)-benzofenona se calienta a una temperatura comprendida entre 70 y 80°C durante aproximadamente 1,5 horas, con agitación. Se añade agua a la mezcla, y se extrae la mezcla total con cloroformo. Se lava con agua la capa en cloroformo y se seca sobre sulfato sódico, seguido por eliminación del disolvente mediante destilación. Se disuelve el residuo en 10 partes en volumen de etanol, y se añaden a ello 0,2 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta la mezcla total a 70°C



durante 5 minutos, y se separa el disolvente expulsán-
dolo a presión reducida. Se neutraliza el residuo con
una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se
extrae luego con cloroformo. Se lava con agua la capa
5 en cloroformo y se seca sobre sulfato sódico, después
de lo cual se somete a destilación para eliminar el di-
solvente. Se trata el residuo con acetato de etilo, con
lo que se obtienen cristales de 5N-óxido de 8-cloro-1-
-metil-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4) benzodiazepi-
10 na. La recristalización de los cristales en metanol da
agujas incoloras que funden entre 272 y 274°C (con des-
composición). Rendimiento: 85%.

Ejemplo 2

15 A una solución de 0,1 partes de 5-cloro-2-(4-
-hidroxilaminometil-1-metil-s-triazol-4-il)benzofenona
en 1 parte en volumen de metanol se añade una gota de
ácido clorhídrico concentrado, después de lo cual se de-
ja en reposo durante 10 minutos a la temperatura ambien-
20 te. Se neutraliza el todo resultante con una solución
acuosa saturada de bicarbonato sódico, con lo cual se
obtienen cristales de 5N-óxido de 8-cloro-1-metil-6-fe-
nil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4) benzodiazepina. La re-
cristalización de los cristales en metanol da agujas in-
25 coloras que funden entre 271 y 272°C (con descomposición).
Rendimiento, 98%.

403482



El espectro de absorción de infrarrojos del producto es idéntico al del producto obtenido en el Ejemplo 1.

5 Ejemplo 3

Una mezcla de 1,07 partes de clorhidrato de hidroxilamina, 4 partes en volumen de agua, 0,94 partes de bicarbonato sódico, 10 partes en volumen de etanol y 0,37 partes de clorhidrato de 5-cloro-2-(3-clorometil-
10 -s-triazol-4-il)benzofenona se calienta a una temperatura comprendida entre 70 y 80°C durante 4 horas. Se añade agua a la mezcla, y se extrae la mezcla total con cloroformo. Se lava con agua la capa en cloroformo y se se
15 ca sobre sulfato sódico, a continuación de lo cual se separa el disolvente por destilación a presión reducida. Se trata el residuo con acetato de etilo, con lo que se obtienen cristales de 5N-óxido de 8-cloro-6-fenil-4H-s-
-triazolo(4,3-a)(1,4)-benzodiazepina. La recristalización en metanol-cloroformo (1:1) proporciona agujas in-
20 coloras que funden entre 267 y 268°C (con descomposición).
Rendimiento, 72%.

Ejemplo 4

Una solución de 1,2 partes de 5-cloro-2(3-clo
25 rometil-s-triazol-4-il)-2'-clorobenzofenona, 1,1 partes

403482

26



de clorhidrato de hidroxilamina y 1,1 partes de carbonato sódico en 30 partes en volumen de etanol se calienta a reflujo durante 10 horas. Se añade agua a la mezcla, y se extrae la mezcla total con cloroformo. La capa en cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico, después de lo cual se separa el disolvente por destilación. El residuo se trata con acetato de etilo, obteniéndose así cristales de 5N-óxido de 8-cloro-6-(2-clorofenil)-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina. La recristalización en cloroformo-metanol da agujas incoloras que funden entre 273 y 274°C. Rendimiento: 78,2%.

Ejemplo 5

A una solución de 17,4 partes de clorhidrato de hidroxilamina en 50 partes en volumen de agua se añaden 375 partes de yoduro sódico y 14,7 partes de carbonato sódico, y posteriormente se añaden a la mezcla 8,1 partes de 5-metil-2-(3-clorometil-5-metil-s-triazolo-4-il)benzofenona y 200 partes en volumen de etanol. Se calienta la mezcla total a una temperatura comprendida entre 60 y 70°C durante 4 horas bajo agitación, después de lo cual se somete a destilación para separar el disolvente, a presión reducida. Se añade agua al residuo, y se extrae la mezcla con cloroformo. La capa en cloroformo se lava con agua, seguido por separación del disolven

20.6.72

- 35 -

403482

26 JUN 1972



te mediante destilación a presión reducida. Se disuelve el residuo en 80 partes en volumen de etanol, y se añaden a ello 3 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla total se mantiene en reposo a la
5 temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después de ello se separa el disolvente por destilación. Se añade al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato
10 sódico, con lo cual se obtienen cristales de 5N-óxido de 1,8-dimetil-6-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina. La recristalización en metanol da agujas incoloras que funden entre 256 y 257°C. Rendimiento, 60,5%.

Análisis elemental (C₁₈H₁₆N₄O)

15 Calculado C 71,03; H 5,30; N 18,41
Encontrado C 71,19; H 5,27; N 18,06

Ejemplo 6

Una mezcla de 116 partes de 2-amino-5-clorobenzofenona, 116 partes de ortoacetato de trietilo, 60 partes en volumen de ácido acético y 500 partes en volumen de benceno se calienta a reflujo durante 40 minutos, y se evapora el disolvente a presión reducida. A la solución del residuo arriba indicado en 700 partes en volumen de etanol se añaden 125 partes en volumen de hidrato de hidrazina y 60 partes en volumen de ácido acético.
25

26 JUN 1972

403482



Después de dejar en reposo la mezcla a la temperatura ambiente durante una noche, se recogen los cristales precipitados de 3-amino-6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-2-metil-4-fenilquinazolina, y se lavan con etanol y éter (rendimiento, 132,7 partes).

A una mezcla de los cristales obtenidos arriba con 303 partes de 2-metilimidazol y 2400 partes en volumen de benceno anhidro se añaden, gota a gota, 150 partes en volumen de cloruro de cloroacetilo, con agitación y enfriando con mezcla de hielo y sal común. Se agita luego la mezcla total a la temperatura ambiente durante 2,5 horas y se añaden a la misma 750 partes en volumen de agua. Los cristales resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua y benceno, se secan (rendimiento, 144 partes) y se disuelven en 2200 partes en volumen de ácido fórmico. Después de calentar a reflujo la solución durante 2,5 horas, se evapora el ácido fórmico a presión reducida, y se añade al residuo solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente deja cristales que se disuelven después en 3400 partes en volumen de etanol junto con 240 partes de clorhidrato de hidroxilamina, 200 partes de carbonato sódico, 50 partes de yoduro sódico y 1350 par

403482

26



tes en volumen de agua. La mezcla resultante se calien
ta a una temperatura comprendida entre 70 y 80°C duran
te 3 horas, con agitación. La mezcla se concentra, se
diluye con agua y se extrae con cloroformo. La capa en
5 cloroformo se lava con agua y se evapora el disolvente.
Se disuelve luego el residuo en 1700 partes de etanol,
y se añaden a ello 70 partes en volumen de ácido clor-
hídrico concentrado. Se calienta la mezcla a 90°C duran
te 10 minutos y se concentra, seguido por neutralización
10 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, con
lo cual se precipita en forma de cristales 5N-óxido de
8-cloro-1-metil-5-fenil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)ben-
zodiazepina. Los cristales se recogen por filtración, se
lavan con agua, se secan y se recristalizan en metanol
15 para dar agujas incoloras que funden entre 272 y 274°C
(con descomposición). (Rendimiento, 104 partes). El ren-
dimiento global es del 64% basado en 2-amino-5-cloroben-
zofenona.

20

Ejemplo 7

Una mezcla de 69 partes de 2-(3-clorometil-5-
-metil-s-triazol-4-il)-2'-clorobenzofenona, 69 partes
de clorhidrato de hidroxilamina, 66 partes de carbona-
to sódico y 1500 partes en volumen de etanol se calien
25 ta a reflujo durante 6,5 horas y se deja en reposo duran

403482



te 3 días a la temperatura ambiente. Después de la filtración de la sal inorgánica, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y se calienta luego durante 30 minutos a una temperatura comprendida entre 5 60 y 70°C. Después de la evaporación del disolvente, se añade al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrae con cloroformo la mezcla. La capa en cloroformo se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente y el tratamiento del residuo con acetato de etilo dan 10 5N-óxido de 6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepina en forma de cristales. La recristalización en etanol da prismas incoloros que funden entre 260 y 262°C (con descomposición). Rendimiento, 72%.

15

Análisis elemental (C₁₇H₁₃ClN₄O₃)

Calculado C 62,87; H 4,03; N 17,25

Encontrado C 62,40; H 4,00; N 17,02

20

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Japón el 5 de Junio de 1.971, bajo el Número 39700/1971, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

20.6.72

403482



5

REIVINDICACIONES

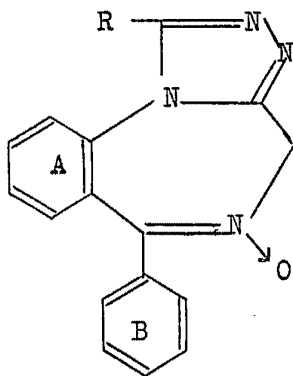
10

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.- Un método para la producción de un compuesto de la fórmula general

20



25

20.6.72

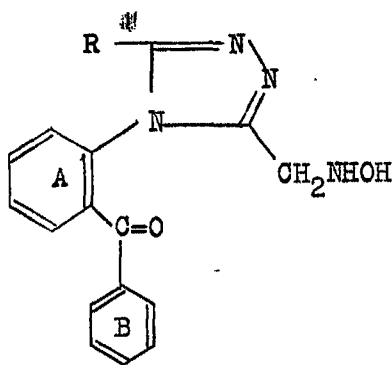
-- 40 --

MGE



en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior y los anillos A y/o B están no sustituidos o sustituidos por al menos uno de los miembros constituidos por átomos de halógeno, grupos nitro, trifluorometilo, alcoholo inferior o alcoxi inferior, que pueden ser iguales o diferentes, que comprende someter un compuesto de la fórmula general:

10



15

en la cual R y los anillos A y B tienen los mismos significados que se han indicado arriba, a una reacción de cierre de anillo.

20

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R representa un átomo de hidrógeno.

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R representa un grupo alcoholo inferior.

25

4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R representa un grupo metilo.

20.6.72

mCe

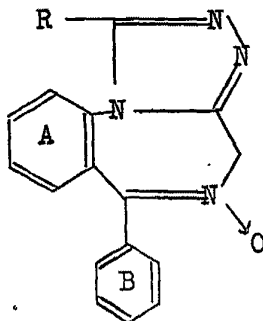
403482



5.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anillo A está no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcohol inferior, y el anillo B está sustituido por un átomo de halógeno.

6.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anillo A está sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcohol inferior, y el anillo B está no sustituido.

7.- Un método para la producción de un compuesto de la fórmula general



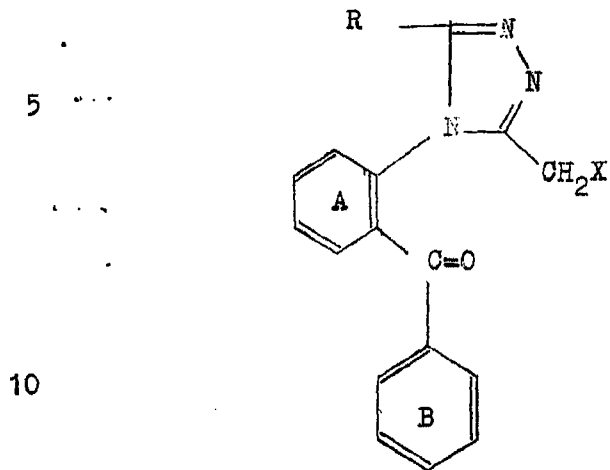
en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior, y los anillos A y/o B están no sustituidos o sustituidos por al menos uno de los miembros constituidos por átomos de halógeno, grupos nitro, trifluorometilo, alcohol inferior o alcoxi inferior, que

20.6.72

mte

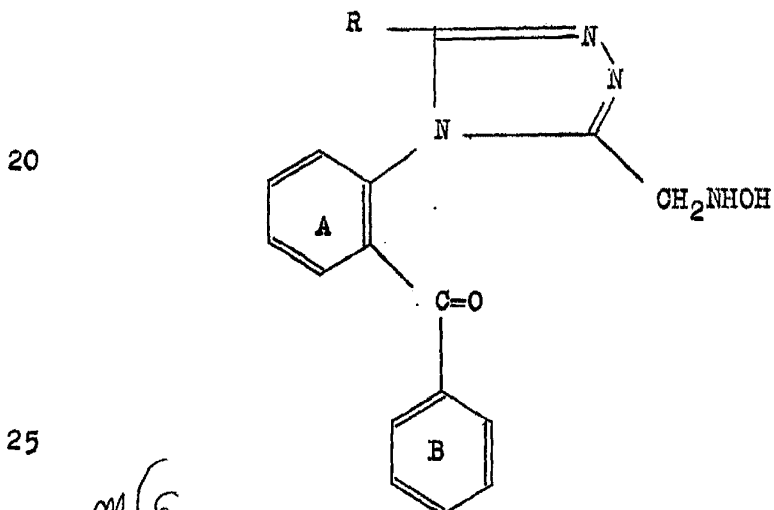


pueden ser iguales o diferentes, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la cual R y los anillos A y B tienen los mismos significados que se han indicado arriba, y X representa un átomo de halógeno, con hidroxilamina para dar un compuesto de la fórmula general

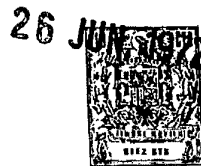
15



mCe

17.1.73

403482



en la cual R y los anillos A y B tienen los mismos significados que se han indicado arriba, y someter luego el compuesto a una reacción de cierre de anillo.

8.- "UN METODO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS".

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

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 JUN. 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder
Arta

ME

MAL/20.6.72