



-5

P.- 61,176
2 34373 CASE 5618

MEMORIA DESCRIPTIVA

Cl. Int.:	C07D/A61K
-----------	-----------

440745

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva
York, Estados Unidos de America.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL 6-CLORO-2-CLORO
METIL-4-FENILQUINAZOLIN-3-OXIDO"



Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3-óxido y los intermedios para el mismo.

Los 4-óxidos de 1,4-benzodiazepina: 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina (clorodiazepóxido) y 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (diazepam); han encontrado aceptación clínica exenta en el tratamiento de los estados clonuróticos manifestados mediante tensión, ansiedad, aprehensión, fatiga, depresión, agitación y eliminación brusca del alcohol. La preparación de estos compuestos e intermedios para los mismos se describe por ejemplo en las patentes Norteamericanas Números 2,893,992; 3,311,612; 3,446,806; 3,340,253; 3,102,116; 3,109,843; y 3,136,815.

Esta invención está relacionada con un procedimiento para preparar la 6-cloro-2-cloro-metil-4-fenilquinazolina, un intermedio clave en la síntesis de los agentes sicoterapéuticos útiles conocidos: el clorodiazepóxido y el diazepam. Este intermedio se prepara mediante la ciclización de 2-(1'-cloroamino-2'-clorometil)-5-clorobenzofenona, que a su vez se prepara mediante la cloroacetilación de la 2-amino-5-



clorobenzofenona en 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona y la formación de cloruro de imina subsecuente.

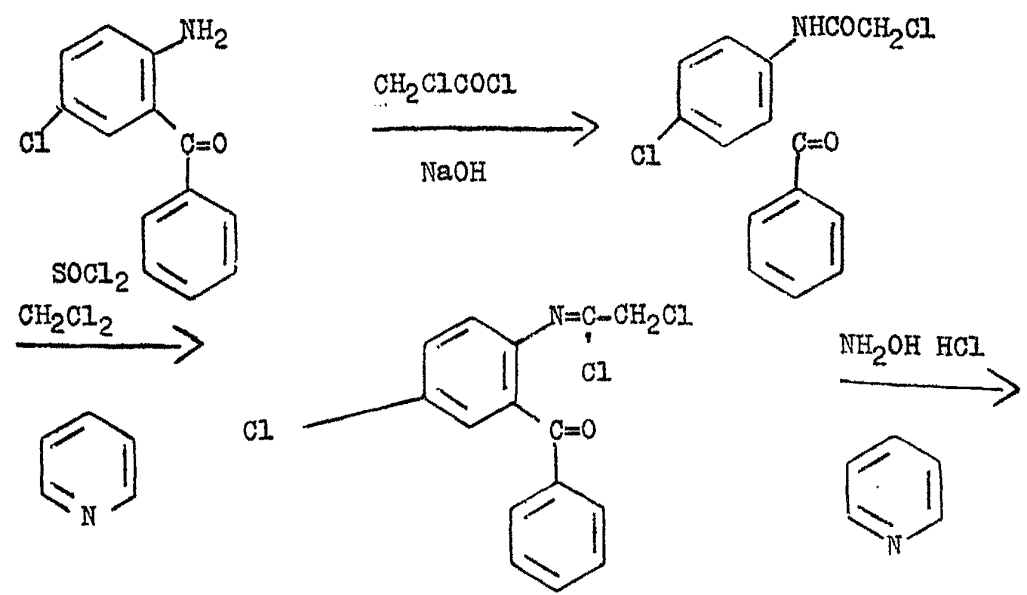
Un procedimiento conocido para la preparación del 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina (clorodiazepóxido) y 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (diazepam) involucra el uso del intermedio importante en 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3-óxido. Este compuesto descrito en la Patente Norteamericana Número 2,893,992 se prepara convirtiendo la 2-amino-5-clorobenzofenona en la oxima (mezcla de oxima alfa y oxima beta) que luego se trata con una mezcla de ácidos clorhídrico y acético para proporcionar el compuesto deseado. Este puede ponerse en contacto con una metilamina para rendir el clorodiazepóxido o en una serie de pasos para proporcionar el diazepam.

El procedimiento novedoso de la presente invención está relacionado con la vía alternativa para la preparación del 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3-óxido que involucra el uso de nuevos intermedios, la 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona y 2-1'-cloroimino-2'-clorometil)-5-clorobenzofenona. Este procedimiento mejorado evitando la mezcla molesta de oximas de la 2-amino-5-clorobenzofenona a la cual se hace referencia en lo que antecede, continua uniformemente para proporcionar el compuesto intermedio deseado en un alto rendimiento.

**POOR
QUALITY**

Para preparar los materiales de partida para el procedimiento novedoso de la presente invención, la 2-amino-5-clorobenzofenona se cloroacetila para rendir 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona. La formación de cloruro de imino subsecuente conduce a la 2-(1'-cloroimino-2'-clorometil)-5-clorobenzofenona. De conformidad con el procedimiento esta invención la ciclización del compuesto de 2-(1'-cloroimino-2'-clorometil)-5-clorobenzofenona rinde el 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3óxido.

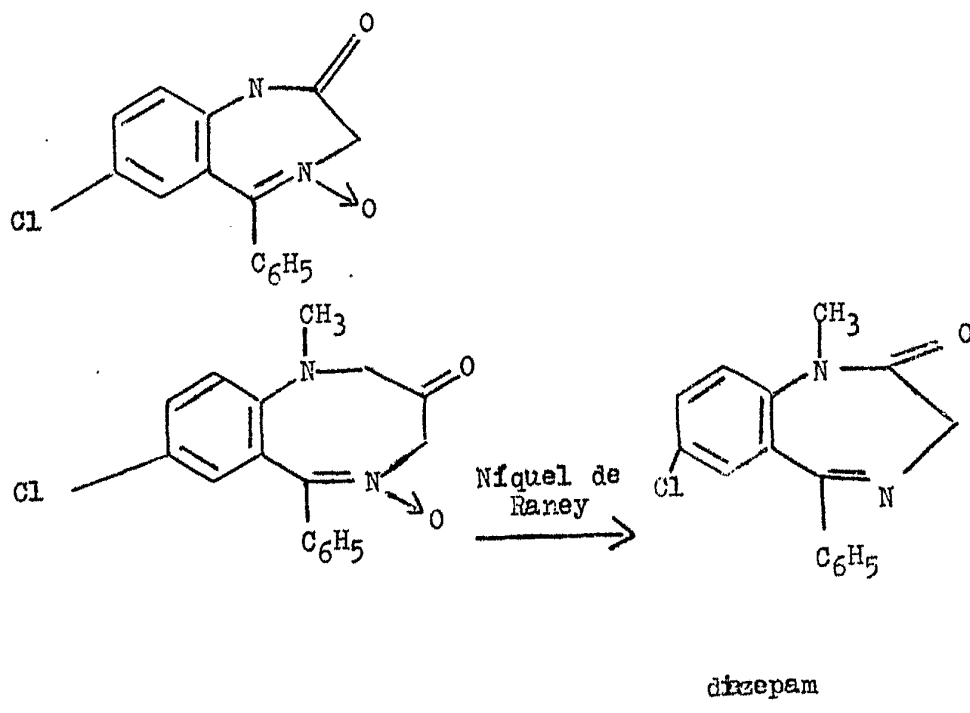
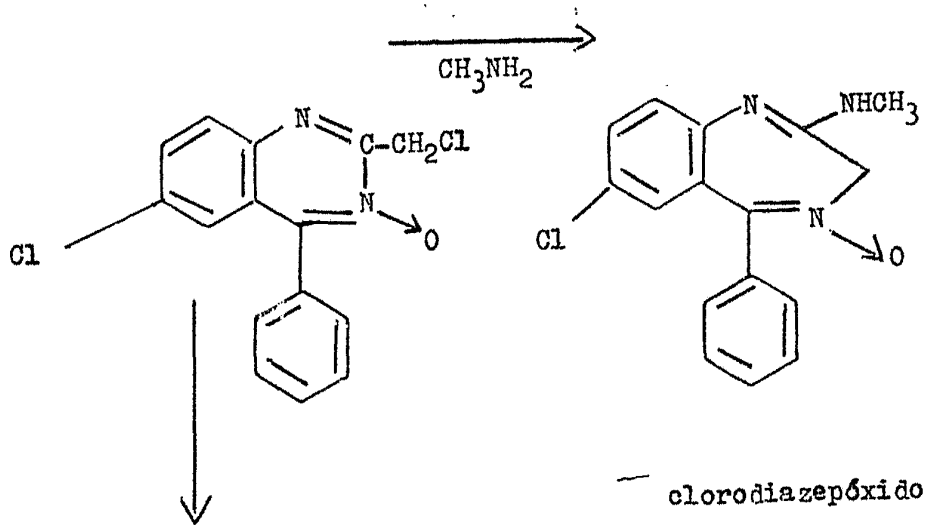
La silueta sintética total es la siguiente:



-5 SE



- 4 -





- 5 -

Los materiales de partida para el procedimiento de esta invención se preparan de la siguiente manera:

La 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona de preferencia se prepara agitando bajo una atmósfera de nitrógeno una solución de 2-amino-5-clorobenzofenona en un solvente orgánico tal como benceno, cloruro de metileno, cloroformo o el acetato de etilo de solvente preferido con un leve exceso molar de una solución acuosa de NaOH de concentración 3N que se mantiene a temperatura de aproximadamente 5° a 25°C., de preferencia a temperatura de aproximadamente 15°C. Esto es seguido por la adición por gotas de un leve exceso de cloruro de cloroacetilo durante un período de aproximadamente 15 minutos manteniendo la temperatura de reacción de 15° a 25°C. El tiempo de reacción es de 1 a 4 horas completándose virtualmente la reacción en aproximadamente 1.5 horas. Aún cuando se prefiere el cloruro de cloroacetilo es evidente que el compuesto de bromo correspondiente puede utilizarse bajo condiciones semejantes.

En un procedimiento preferido, la 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona disuelta en cloruro de metileno se pone en contacto a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno con de aproximadamente 1.5 a 2 equivalentes molares de cloruro de tionilo y aproximadamente 3 equivalentes molares de piridina. La mezcla agitada se calienta luego bajo un reflujo leve durante de aproximadamente 18 a 20 horas a



temperatura de 40 a 42°C. En vez del cloruro de metileno puede usarse cloroformo a una temperatura de reacción de aproximadamente 60°C. o benceno a temperatura de 80°C. Pueden usarse fosgeno o pentacloruro de fósforo en vez del cloruro de tionilo.

A la solución de cloruro de metileno crudo de la 2-(1'-cloroimino-2'-clorometil)-5-clorobenzofanona que se obtiene tal y como se describe en lo que antecede se añade un leve exceso molar de hidrocioruro de hidroxilamina seguido por de 2 a 3 equivalentes molares de piridina. Puede también usarse una base semejante a la piridina. La solución se agita a temperatura de 25° a 40°C. hasta que se haya prácticamente completado la reacción (de 20 a 48 horas). En vez del cloruro de metileno puede usarse cloroformo a una temperatura de reacción de aproximadamente 60°C. o benceno a temperatura de 80°C. Si se desea la base de hidroxilamina misma puede usarse en cuyo caso no será necesario el uso de piridina o una base semejante. El 6-cloro-2-clorometil-4-quinozalin-3-óxido puede aislarse tal y como está si se desea de la mezcla de reacción resultante vaciando la mezcla en una solución de agua y hielo de carbonato de sodio concentrando en la capa de cloruro de metileno separada. Alternativamente el compuesto puede aislarse como el hidrocioruro vaciando la mezcla de reacción en agua y hielo y tratando la capa de cloruro de metileno separada.



El intermedio, el 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3óxido puede convertirse en los agentes psicoterapéuticos conocidos, el clorodiazepóxido y diazepam mediante procedimientos dados a conocer tal y como se ilustra en la silueta sintética anteriormente citada y más específicamente en las patentes anteriormente mencionadas.

EJEMPLO I

Preparación de 2-Cloroacetamido-5-Clorobenzofenona

Bajo una atmósfera de nitrógeno una solución agitada de 23.17 gramos (0.1 mol) de 2-amino-5-clorobenzofenona en 200 mililitros de acetato de etilo se enfrió a temperatura de 15°C. Luego con enfriamiento en baño de hielo y agua se añaden 36.7 mililitros (0.11 moles) de una solución acuosa de NaOH de concentración 3N manteniendo la temperatura entre 15° y 20°C. seguido por la adición por gotas de 8.76 mililitros (0.11 moles) de cloruro de cloroacetilo durante un período de 15 minutos manteniendo la temperatura de reacción de 15° a 25°C. Cuando se completa la adición del cloruro de cloroacetilo aparece una masa de un sólido. La suspensión espesa se agita a temperatura de 20° a 23°C. durante aproximadamente 1.5 horas.

El sólido se remueve mediante filtración y se lava con 100 mililitros de acetato de etilo. La solución de ace-



tato de etilo cristalina combinada se concentra luego hasta aproximadamente la mitad de su volumen y el acetato de etilo se reemplaza con n-heptano. El material cristalino de color blanco obtenido se recoge mediante filtración, se lava con n-heptano y se seca a un peso constante para proporcionar 29.5 gramos de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona (96 por ciento de la cantidad teórica), temperatura de fusión de 119° a 120°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{11}NO_2Cl_2$ (porcentaje): C, 58.46; H, 3.60:
Cl, 23.01

Encontrado (porcentaje): C, 58.62; H, 3.59;
N, 4.45; Cl, 23.80

EJEMPLO II

Preparación de 2-(1'-Cloroimino-2'-Clorometil)-5-Clorobenzofenona.

Bajo una atmósfera de nitrógeno 5 gramos (16.2 milimoles) de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona se disolvieron en 100 mililitros de cloruro de metileno. A esta solución a temperatura ambiente se añadieron 1.77 mililitros (24.3 milimoles) de cloruro de tionilo seguido por 3.92 mililitros (48.6 milimoles) de piridina. La mezcla agitada se calentó bajo un reflujo leve a temperatura de 40° ± 2°C. durante 18



horas. La formación de cloruro de imino se demostró mediante espectro de resonancia magnética nuclear a saber desplazamiento químico de CH_2Cl de 4.11 ppm (δ) a 5.17 ppm (δ); el doblete NH a 8.6 y 8.8 ppm (δ) crestas, había desaparecido.

La solución de cloruro de metileno del cloruro de imino crudo se usó directamente en la reacción del siguiente paso sin aislamiento.

EJEMPLO III

Preparación de 6-Cloro-2-Clorometil-4-Fenilquinazolin-3-óxido.

A la solución de cloruro de metileno crudo de cloruro de imino que se obtiene en el Ejemplo II (suponiendo 100 por ciento de cloruro de imino o 16.2 milimoles) se añadió a temperatura ambiente (24°C.) una cantidad de 1.237 gramos (1.1 equivalente, 17.8 milimoles) de hidrocioruro de hidroxilamina seguido por 2.88 mililitros (2.2 equivalentes) de piridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción luego se vació en hielo y agua que contenía 5.15 gramos de carbonato de sodio (3 equivalentes, 48.6 milimoles). La capa separada de cloruro de metileno se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. La solución se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen y el cloruro de metileno se reemplazó con n-hexano. El material cristalino



formado se granuló en hexano, se recogió mediante filtración se lavó con hexano y se secó para proporcionar 3 gramos (60.6 por ciento) de 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3-óxido, de temperatura de fusión de 132° a 134°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{10}NO_2Cl_2$ (porcentaje): C, 59.03; H, 3.30;

N, 9.18; Cl, 23.24

En contrado (porcentaje): C, 59.23; H, 3.64;

N, 9.37; Cl, 23.26.

El 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3-óxido puede aislarse si se desea como el hidrocloruro de temperatura de fusión de 112° a 122°C. (con descomposición) vaciando la mezcla de reacción tal y como se describe en lo que antecede en hielo y agua (sin carbonato de sodio añadido) y tratando la solución de cloruro de metileno separada.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de America, el 23 de Septiembre de 1974, bajo el nº 508.103, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- 5 SET



- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para preparar el 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3-óxido caracterizado por ciclicizar la 2-(1'-cloroimino-2'-clorometil)-5-clorobenzofenona para formar el 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolin-3-óxido.

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado por el hecho de que la ciclización es con hidroxilamina.

3. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1 o 2, caracterizado por el hecho de que el hidrocloruro de hidroxilamina se usa como un agente de ciclización en presencia de una base.

4. UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL 6-CLORO-2-CLOROMETIL-4-FENILQUINAZOLIN-3-OXIDO.

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

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

Madrid,

- 5 SET. 1975

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Feder.