

- 7 MAR. 1978

ES

11	NUMERO	455.459
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	28 enero 1.977

A1



ESPAÑA

**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
653,362	29.1.1976	Estados Unidos
653,361	29.1.1976	Estados Unidos
745,284	26.11.1976	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
RENZOPIRIMIDINA.

71 SOLICITANTE (ES)  
SANDOZ AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
CH-4002, Basle Suiza.

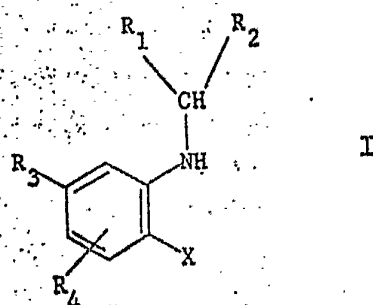
72 INVENTOR (ES)  
Paul Gerard Mattner; Joseph Antonio Smith y William Joseph Houlihan. Todos ellos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)  
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOTBURU.

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS  
ORGANICOS

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

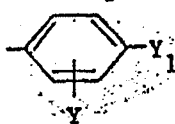


en donde cada una de  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticas o diferentes, significa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, pero el número total de átomos de carbono en  $R_1$  y  $R_2$  no excede 4,  $R_3$  y  $R_4$  son idénticas o diferentes y cada una significa hidrógeno, flúor, cloro, alcoxi o alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo, con la condición

1

de que  $R_4$  se encuentra en la posición 5 ó 6, y de que no más de una de  $R_3$  y  $R_4$  es trifluorometilo,

5

o  $R_3$  y  $R_4$  juntas significan alquilenodioxi de 1 ó 2 átomos de carbono o X significa -CN, -COOR, en el que R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; o  en el que,

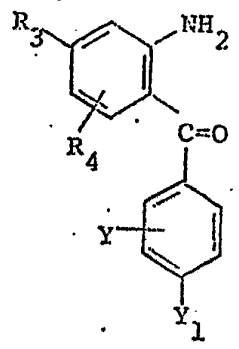
10

cada una de Y e  $Y_1$ , que pueden ser iguales o diferente, significa hidrógeno, fluór, cloro, alcoxi o alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo, con la condición de que no más de una de Y e  $Y_1$  es trifluorometilo,

15

caracterizado porque se reaccionan juntos, en un medio líquido, un compuesto de fórmula II,

20

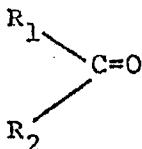


II

25

en donde  $R_3$ ,  $R_4$ , Y e  $Y_1$  tienen los significados previa-

mente indicados,  
un compuesto de fórmula III,



III

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados previamente indicados,

5 un borohidruro y un ácido, o el producto de la reacción de un borohidruro y un ácido.

Borohidruros adecuados para usarse en el procedimiento de la invención incluyen los borohidruros reductores usuales, particularmente los borohidruros de metal alcalino en donde el metal alcalino es el único metal presente, más particularmente los borotetrahidruros de metal alcalino, tales como borohidruro de litio, borohidruro de potasio o, preferentemente, borohidruro de sodio. Otros borohidruros de metal alcalino, reductores que pueden emplearse incluyen el cianoborohidruro de sodio.

15 El borohidruro se emplea preferentemente en forma finamente dividida. Es preferible que éste tenga un tamaño de las partículas que pasa a través de

un tamiz Tyler Standard No. 20, con mayor preferencia No. 60. Con mayor preferencia aún, el borohidruro tiene la forma de polvo.

5 Pueden emplearse una gran variedad de ácidos en el procedimiento de la invención y, naturalmente, las condiciones de reacción preferidas dependerán, hasta cierto grado por lo menos, de la naturaleza del ácido empleado así como de otros factores tales como la naturaleza de los materiales iniciales y el borohidruro  
10 empleado. Sin embargo, la invención se describirá ahora con referencia a tres variantes generalmente preferidas.

15 En la primera variante [variante a)], el ácido empleado es un ácido fuerte, particularmente un ácido que tiene un pH no mayor de 2, preferentemente 0,5 a 1,5, con mayor preferencia aprox. 1, en una solución acuosa al 10 %. Tales ácidos adecuados incluyen los ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y  
20 ácido nítrico, y derivados orgánicos de ácidos minerales, por ej. ácido metano-, etano- o p-toluenosulfónico. Mientras que ciertos ácidos carboxílicos, por ejemplo el ácido trifluoroacético, también están incluidos en

esta definición y pueden ser empleados, estos ácidos no son los preferidos en esta variante ya que pueden conducir a productos laterales indeseables. Con respecto a esto, los ácidos carboxílicos particularmente menos preferidos son los ácidos carboxílicos con una pluralidad de grupos carboxílicos, por ejemplo el ácido oxálico. El ácido pícrico también puede ser usado pero no es preferido. El ácido preferido para usarse en esta variante es el ácido sulfúrico.

10 En esta variante, se efectúa el procedimiento convenientemente a una temperatura de 0° a 35°C, preferentemente 10° a 30°C, con mayor preferencia 15° a 28°C.

Como ya se ha indicado, se efectúa la reacción en un medio líquido, por ejemplo en solución.

15 El medio de reacciones proporcionado preferentemente, por lo menos en parte, mediante el uso de un exceso del compuesto de fórmula III, particularmente un exceso de por lo menos 20 % en relación con el compuesto de fórmula II. Particularmente es deseable que la proporción molar del  
20 compuesto de fórmula III y del compuesto de fórmula II sea de por lo menos 3 : 1, preferentemente por lo menos 4 : 1, con mayor preferencia por lo menos 8 : 1. Con fines prácticos, el límite superior es de aprox. 70 : 1

y los alcances más preferidos son de 15 : 1 a 50 : 1, particularmente 20 : 1 a 45 : 1.

Es deseable que la mezcla de la reacción también contenga por lo menos una pequeña cantidad de agua, una cantidad suficiente para iniciar la reacción. Sin embargo, cantidades excesivas de agua pueden retardar o detener completamente la reacción. Es preferible proporcionar el agua mediante el uso del ácido fuerte en solución acuosa, preferentemente con una concentración de 10 a 90 %, preferentemente 15 a 70 %, con mayor preferencia 25 a 60 % por peso.

La mezcla de la reacción también puede contener disolventes orgánicos, inertes, adicionales, particularmente disolventes polares incluyendo los éteres, tales como dioxano y tetrahidrofurano, y los alcoholes correspondientes al compuesto de fórmula III, por ej. isopropanol.

Se prefiere que el ácido se emplee en una proporción molar no mayor de 12 : 1 en relación con el compuesto de fórmula II, preferentemente no mayor de 5 : 1, con mayor preferencia no mayor de 4 : 1. Es preferible usar el ácido, particularmente cuando éste es ácido sulfúrico, en una proporción molar de 1 : 1

a 3: 1, particularmente 1.15:1 a 2: 1 basado en el compuesto de fórmula II.

5 Deberá apreciarse, sin embargo, que la constitución de la mezcla de la reacción, particularmente el contenido de compuesto III, agua, ácido y otros disolventes orgánicos, puede ser variada sujetándose a los requisitos preferidos de que el compuesto II se encuentre substancialmente en solución con otros componentes líquidos del sistema de reacción y de que  
10 la composición sea tal que la reacción sea iniciada substancialmente.

También es deseable que el ácido sea empleado con un ligero exceso equivalente molar en relación con el borohidruro. Así, el ácido puede reaccionar  
15 con el borohidruro para formar un producto que también participa en la reducción para obtener el producto deseado, reaccionando cada hidrógeno ácido, es decir ion de hidrógeno, en el ácido con 1 molécula-gramo del borohidruro. Es deseable que el exceso de ácido empleado sea tal que el pH de la mezcla de la reacción se  
20 mantenga a no más de 2, preferentemente 0,5 a 1,5, con mayor preferencia aprox. 1,0. Con este fin es conveniente emplear un exceso, basado en los iones hidrógeno

en el ácido y moléculas-gramo de borohidruro (es decir exceso equivalente molar) de 1,0 a 50 %, preferentemente 1,5 a 25 % del ácido.

5 En sujeción a esto, la proporción molar de borohidruro y compuesto II convenientemente es de por lo menos 1,7 : 1 (preferentemente no mayor de 8 : 1), preferentemente de 2 : 1 a 6 : 1, con mayor preferencia de 2 : 1 a 4 : 1 y deseablemente de 2 : 1 a 3 : 1.

10 En esta variante, se prefiere establecer una solución mediante el mezclado de los compuestos II y III, en proporciones apropiadas y una solución acuosa del ácido fuerte. El borohidruro se añade luego convenientemente a la velocidad deseada para el control de la reacción. Como alternativa, aunque con menor preferencia, el ácido y el borohidruro pueden añadirse alter-  
15 nativamente en pequeñas cantidades, con la condición de que la cantidad de ácido presente en los sistemas a un tiempo cualquiera exceda la cantidad de borohidruro sobre una base equivalente molar. Los componentes de  
20 la reacción también pueden ser añadidos a una temperatura inferior a la temperatura de reacción, y la temperatura puede luego ser aumentada con el fin de iniciar la reacción. El tiempo de la reacción puede variar,

por ejemplo, de 20 minutos a 10 horas, generalmente de 30 minutos a 4 horas.

El producto de la reacción resultante puede contener algo del compuesto I en forma de base no libre, por ejemplo forma de sal de adición de ácido. Tales formas pueden convertirse en la forma de base libre en forma de por sí conocida, por ej. mediante tratamiento con una base fuerte, por ej. hidróxido de sodio, o una amina terciaria anhidra.

En una segunda variante [variante b)], el ácido empleado puede ser un ácido carboxílico alifático saturado de 2 a 4 átomos de carbono conteniendo el único carbono e hidrógeno, además de por lo menos un grupo ácido carboxílico, y que tiene un pH de aprox. 3,0 a 5,0, preferentemente 3,5 a 5,0, con mayor preferencia 4,0 a 4,6, en una solución acuosa al 98 % por peso. Tales ácidos adecuados incluyen los ácidos monocarboxílicos, tales como los ácidos acético y propiónico, preferentemente el ácido acético.

En esta variante, el procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 10° a 35°C, preferentemente 15° a 30°C, con mayor preferencia 15° a 28°C.

En esta variante, la proporción molar del borohidruro y compuesto II deseablemente es de 1,7 : 1 a 4 : 1, preferentemente 2 : 1 a 3 : 2 : 1, con mayor preferencia 2 : 1 a 2,8 : 1. Nuevamente es deseable emplear un exceso del ácido en relación con el borohidruro. En esta variante, sin embargo, es deseable que el ácido también sirva como codisolvente, de modo que es conveniente emplear cantidades considerables. Particularmente la proporción molar del ácido y compuesto II es de por lo menos 6 : 1, convenientemente de 6 : 1 a 50 : 1, preferentemente de 8 : 1 a 30 : 1, con mayor preferencia de 10 : 1 a 20 : 1.

Es deseable efectuar el procedimiento en una solución de codisolventes que comprende el exceso indicado de ácido carboxílico y un exceso del compuesto III. Así, la proporción molar del compuesto III y compuesto II convenientemente es de por lo menos 3 : 1, preferentemente por lo menos 4 : 1, con mayor preferencia por lo menos 6 : 1, el límite práctico superior siendo de aprox. 50 : 1. Con mayor preferencia la proporción molar es de aprox. 8 : 1 a 30 : 1, particularmente 10 : 1 a 20 : 1.

Otros disolventes orgánicos inertes, por

ejemplo los arriba indicados en relación con la variante a), también pueden ser incluidos en la mezcla de la reacción. El ácido carboxílico empleado también contiene normalmente pequeñas cantidades de agua, y éstas pueden ser toleradas. Es deseable, sin embargo, que el agua se halle presente en cantidades que no excedan 8 %, particularmente no mayores de 5 % por peso basado en el ácido carboxílico. Es conveniente efectuar la reacción en una solución conteniendo 0,1 a 2,5 % por peso de agua basado en el ácido carboxílico.

Por lo general el procedimiento en esta variante se efectúa convenientemente mediante la adición del borohidruro a una solución de los demás componentes de la reacción. La reacción es exotérmica de modo que la velocidad de la adición deberá ser controlada en tal forma que la temperatura de la reacción no aumente indeseablemente. Es preferible efectuar las adiciones a una temperatura de por lo menos 10°C, preferentemente por lo menos 15°C. Es preferible controlar la velocidad de la adición de modo que la temperatura de la mezcla resultante no exceda 35°C, preferentemente 30°C y con mayor preferencia 25°C, y que el aumento de temperatura después de cada adición no sea

mayor de 10°C, preferentemente 5°C, con mayor preferen-  
cia 2°C. Es conveniente que cada adición se efectúe  
después de un lapso de por lo menos 30 minutos, prefe-  
rentemente por lo menos 50 minutos y el número y tamaño  
5 de las porciones puede ser determinado partiendo de  
los aumentos de temperatura deseados. El tiempo de re-  
acción total puede variar, por ejemplo de 40 minutos a  
10 horas, generalmente de 1 a 4 horas.

En una tercera variante de la invención,  
10 que es la más preferida [la variante c)], el ácido em-  
pleado es un llamado "ácido orgánico dibásico, sulfo y/o  
carboxi, rígido, coplanar". Esto significa ácidos  
orgánicos dibásicos en donde los grupos ácidos son  
grupos de ácido carboxílico (-COOH) y/o sulfónico (SO<sub>3</sub>H)  
15 y están fijados geoméricamente en relación coplanar, es  
decir están en el mismo plano geométrico. Tales ácidos  
pueden dividirse en tres clases principales, a saber:-  
1) ácidos dibásicos no saturados, acíclicos, que tienen  
un doble enlace carbono a carbono, los átomos de  
20 carbono del cual llevan cada uno una de las fun-  
ciones de ácido, y encontrándose los compuestos en  
la forma cis-isomérica, por ej. ácido maleico;  
2) ácidos dibásicos no saturados, cíclicos, que tienen

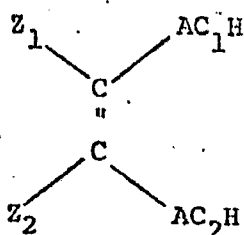
no saturación del enlace carbono a carbono en el anillo y en donde dos átomos de carbono del anillo que tienen no saturación del enlace carbono a carbono, llevan cada uno una de las funciones de ácido y son ya sea

5 a) el uno adyacente al otro, por ej. ácido o-ftálico, ácido 1,2-bencenodisulfónico, ácido 2-carboxibencenosulfónico, o-dicarboxinaftalenos, por ej. 2,3-dicarboxinaftaleno, u o-disulfonaftalenos, por ej. 2,3-disulfonaftaleno,

10 o b) adyacentes al átomo de carbono fundido de (compartido por) dos anillos fundidos, por ejemplo ácido naftálico;

15 3) ácidos dibásicos, cíclicos, en donde cada uno de dos átomos de carbono del anillo, saturados, lleva una de las funciones de ácido que están fijadas rígidamente ya sea endo- o exo- la una en relación con la otra a causa de la estructura de la molécula, por ej. ácido biciclo[2,2-1]hepta-5-en-2,3-dicarboxílico.

20 Tales ácidos preferidos son los de las clases 1 y 2a), particularmente de fórmula IV,



IV

en donde cada una de  $AC_1$  y  $AC_2$  es  $-COO-$  ó  $-SO_3-$  y se encuentran en una configuración cis

la una en relación con la otra,

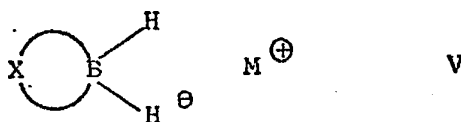
y cada una de  $Z_1$  y  $Z_2$  es hidrógeno o un residuo orgánico, preferentemente un residuo hidrocarburo, estando facultativamente unidos entre sí los radicales  $Z_1$  y  $Z_2$ .

Preferentemente, las dos funciones de ácido en los ácidos dibásicos empleados son idénticas y, con mayor preferencia, cada una es  $-COOH$ .

Mientras que tales ácidos pueden ser empleados en forma semejante a la descrita previamente para las otras variantes, es preferible, en esta variante, llevar a cabo el procedimiento mediante reacción, en un medio líquido, particularmente solución, de los compuestos de fórmula II y III con el producto de la

reacción del ácido orgánico dibásico sulfo y/o carboxi  
rígido, coplanar y un borotetrahidruro , particu-  
larmente un borohidruro de metal alcalino.

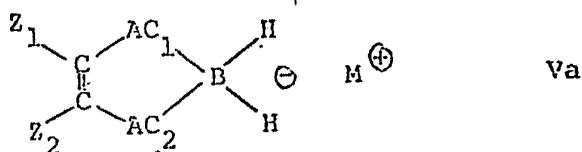
Tal producto de reacción es una sal conte-  
niendo boro que se cree tiene, al menos con predominancia,  
5 la fórmula V,



en donde X es el residuo aniónico del ácido orgánico  
dibásico sulfo y/o carboxi, rígido, coplanar,  
y M es un equivalente del catión de metal deriva-  
do del borotetrahidruro empleado.

10

Así, por ejemplo, en caso de usarse ácidos  
de fórmula IV, se cree que el producto de la reacción,  
al menos con predominancia, tiene la estructura Va,

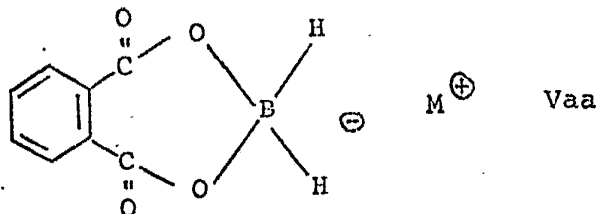


en donde  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $AC_1$ ,  $AC_2$  y M tienen los significados  
previamente indicados.

15

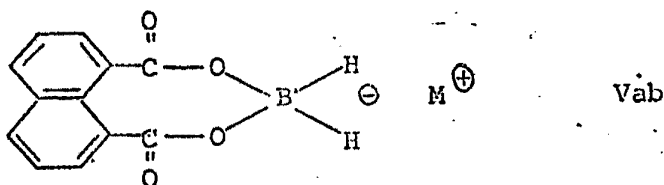
En el caso del ácido o-ftálico, se cree que

el producto de la reacción predominantemente es de fórmula Vaa,



en donde M tiene el significado previamente indicado.

5 En el caso del ácido naftálico, se cree que el producto de la reacción predominantemente es de fórmula Vab,



en donde M tiene el significado previamente indicado.

10 Como es evidente, M preferentemente es un catión de metal alcalino, particularmente un catión de litio, potasio o, con mayor preferencia, de sodio.

15 Los productos de la reacción de los ácidos orgánicos dibásicos sulfo y/o carboxi, coplanares, rígidos y los tetraborohidruros son, por si mismos, agentes de reducción y también forman parte de la presente invención.

Por lo general éstos pueden producirse mediante reacción del ácido con el tetraborohidruro, en un medio líquido y a una temperatura de  $-40^{\circ}$  a  $+85^{\circ}\text{C}$ , siendo la proporción molar del ácido y tetraborohidruro de 0,7 : 1 a por lo menos 5 : 1.

A continuación se describirán métodos preferidos para la producción de estos productos de reacción, con relación a su uso en el procedimiento de la invención.

En esta variante, el procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $20^{\circ}$  a  $85^{\circ}\text{C}$ , con mayor preferencia  $30^{\circ}$  a  $65^{\circ}\text{C}$ . Como ya se ha indicado, la reacción se efectúa en un medio líquido, preferentemente solución. El medio de reacción se proporciona convenientemente, por lo menos en parte, mediante el uso de un exceso del compuesto de fórmula III. Particularmente, es deseable que la proporción molar del compuesto de fórmula III y compuesto de fórmula II sea tal como indicada previamente en relación con la variante a). Al igual como en la variante a), la mezcla de la reacción puede contener adicionalmente otros disolventes orgánicos inertes, particularmente los indicados en relación con la variante a).

En la mezcla de la reacción también pueden hallarse presentes pequeñas cantidades de agua debido a su presencia en los materiales de partida comerciales. Sin embargo, es preferible que la cantidad de agua presente no exceda el 8 % por peso del disolvente total presente (la expresión "disolvente" excluye la cantidad de compuesto III que se pone en reacción con el compuesto II) y preferentemente que no exceda 2 %, con mayor preferencia 0,5 % por peso del disolvente. Es conveniente que el agua se halle presente en una cantidad de 0,05 a 0,4 % por peso basado en el disolvente total.

El producto de la reacción del ácido orgánico dibásico sulfo y/o carboxi, rígido, coplanar y el tetraborohidruro (a saber la sal conteniendo boro) puede producirse convenientemente in situ, es decir en presencia de por lo menos otro de los componentes de la reacción, o ex situ. La proporción molar del borohidruro o sal conteniendo boro (expresada como reacción de borohidruro in situ y la sal conteniendo boro en reacciones ex situ) y del compuesto de fórmula II deseablemente es de 0,7 : 1 a 2,5 : 1, preferentemente 0,7 : 1 a 1,65 : 1, con mayor preferencia de 1 : 1 a 1,5 : 1, particularmente de 1 : 1 a 1,3 : 1, más parti-

cularmente de 1 : 1 a 1,15 : 1.

Como ya se ha indicado, la sal conteniendo boro se produce convenientemente in situ o ex situ, pero se produce preferentemente in situ. Para la producción in situ, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia del compuesto de fórmula III que proporciona un medio de reacción, y los demás componentes de la mezcla de la reacción incluyendo el compuesto de fórmula II. Así, es conveniente añadir el borohidruro a una mezcla de los demás componentes de la reacción, deseablemente a una temperatura inferior a la temperatura efectiva de la reacción, por ejemplo de 0° a 30°C, preferentemente 10 a 25°C. La temperatura se aumenta luego convenientemente, por ejemplo a 30 a 85°C, preferentemente a 40 a 65°C, después de que haya tenido lugar una reacción inicial entre el borohidruro y el ácido, con el fin de completar cualquier reacción formadora de sal incompleta y de establecer condiciones que favorezcan la sustitución final.

La proporción molar del ácido rígido y del borohidruro en la producción in situ de la sal conteniendo boro convenientemente es de 0,7 : 1 a 10 : 1, preferentemente de 1 : 1 a 2 : 1, con mayor preferencia

de 1,1 : 1 a 1,8 : 1, particularmente de 1,1 : 1 a 1,6 : 1. Así, es deseable que se halle presente un ácido libre en la mezcla de la reacción para estabilizar la sal conteniendo boro. El ácido libre puede proporcionarse mediante un exceso del ácido rígido que se está empleando. Alternativamente, puede incluirse en la mezcla de la reacción otro ácido, preferentemente un ácido carboxílico.

Como ya se ha indicado, la sal conteniendo boro también puede producirse ex situ. En este caso, la reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano. La temperatura de la reacción es de menos 40° a más 85°C, preferentemente de 0° a 35°C, con mayor preferencia de 10° a 30°C. La proporción molar del ácido rígido y del borohidruro convenientemente puede ser algo menor que la de la producción in situ y, por ejemplo, puede ser de 0,7 : 1 a 5 : 1, preferentemente de 1 : 1 a 2 : 1, con mayor preferencia de 1,1 : 1 a 1,8 : 1, particularmente de 1,1 : 1 a 1,5 : 1, más particularmente de 1,1 : 1 a 1,3 : 1. La reacción se efectúa convenientemente mediante adición del borohidruro, en etapas, a una solución del ácido rígido, controlándose la velocidad de la adición con el fin de

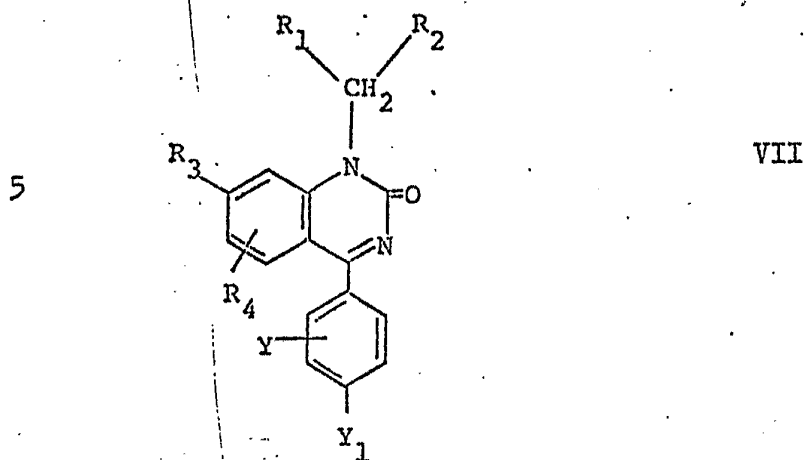
mantener la temperatura de reacción deseada. La sal  
conteniendo boro resultante puede mantenerse en la so-  
lución en la cual es formada y tal solución puede usar-  
se directamente en la etapa siguiente. Alternativa-  
5 mente, puede aislarse y purificarse la sal usando las  
técnicas conocidas.

Como ya se ha indicado, la producción de  
la sal conteniendo boro se efectúa preferentemente en  
solución. Deberá tenerse presente, sin embargo, que  
10 la cantidad y calidad de los diversos componentes de la  
reacción deberá ser tal que el sistema de reacción  
en conjunto sea una mezcla o sistema de fases múltiples  
que abarca, por ejemplo, una suspensión o mezcla pastosa  
de una porción de uno o más de los ingredientes.

15 Los compuestos de fórmula I resultantes  
pueden ser aislados y purificados usando los métodos  
de por sí conocidos. De ser necesario, las formas de  
base libre de los mismos pueden convertirse en formas  
de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida  
20 y viceversa.

Los compuestos de fórmula I son interme-  
diarios conocidos para la producción de compuestos far-  
macéuticamente activos, particularmente los compuestos

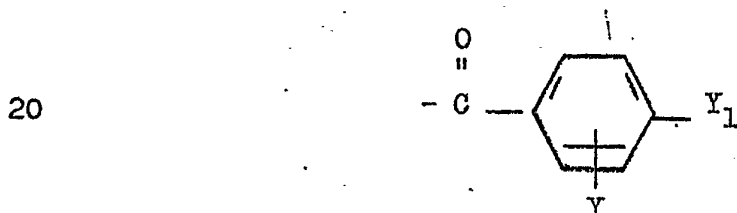
1 de fórmula VII,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y e  $Y_1$  tienen los significados  
previamente indicados,

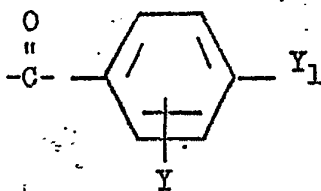
los que son agentes anti-inflamatorios conocidos.

15 La invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula VII, antes indicada, que comprende la ciclización de un compuesto de fórmula I, antes indicada en el que X es:



25 en el cual Y e  $Y_1$  son como se definen anteriormente, con un reactivo conteniendo un enlace  $\text{[N-C-O]}$ , caracterizado porque dicho compuesto de fórmula I se produce haciendo reaccionar, según el procedimiento de la invención, un compuesto de

1 fórmula II, antes mencionado, con un compuesto de fórmula  
 III, antes mencionado, y, cuando es necesario, convertir  
 un compuesto resultante de fórmula I, en el cual X es  
 -CN o -COOR, en el que R es como se define anteriormente,  
 5 en un compuesto de fórmula I, en el que S es



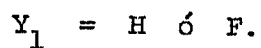
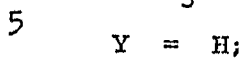
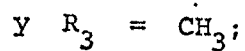
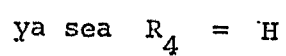
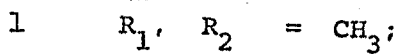
10

en el cual Y e Y<sub>1</sub>, son como se definen anteriormente.

La ciclización puede efectuarse en forma conocida, siendo bien conocidos los reactivos adecuados conteniendo un enlace  $\text{[NCO]}$  e incluyendo éstos la urea y los carbamatos de alquilo. Cuando sea necesaria, la inter-  
 15 conversion de compuestos de fórmula I puede también efectuarse por formas conocidas, los compuestos en que X es CN o COOH, por ejemplo, se reaccionan con un reactivo arilo de Grignard apropiado o un compuesto de litio arilo, con posterior hidrólisis del producto de reacción. Los compuestos  
 20 en el que X es alquilo -COO pueden ser convertidos primeramente en compuestos en el cual X es -COOH, mediante, por ejemplo, hidrólisis.

25

Los compuestos preferidos de fórmula I (y VII) son aquellos en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Y e Y<sub>1</sub> tienen los significados siguientes:



Los compuestos más preferidos tienen combinaciones de los significados preferidos arriba indicados.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

15

20

25

EJEMPLOS 1 a 19: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzo-  
fenona [Variante a)]

Los ejemplos 1 a 19, tal como se indican en la Tabla I siguiente, representan ensayos en los que la cantidad de 4-metil-2-aminobenzofenona (un compuesto II en cantidad de 21,1 g ó 0,1 molécula-gramo) se mantiene constante y la cantidad de los demás componentes del sistema de reacción incluyendo la acetona (el compuesto III), el borohidruro (borohidruro de sodio), el ácido (ácido sulfúrico) y el agua, se varía. En estos ejemplos, el sistema de reacción se mantiene a 20-25°C durante toda la reacción y la velocidad de adición del borohidruro se controla conformemente, requiriendo tal adición en la mayoría de los casos aprox. 60 minutos, después de lo cual el sistema de reacción se agita durante 60 minutos más y finalmente se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se disuelve en aprox. 88 cc de heptano y la solución resultante se extrae primero con 20 cc de solución de hidróxido de amonio 4 normal, luego tres veces, cada vez con 10 cc de ácido sulfúrico 2 normal, y luego se lava con 10 cc de ácido sulfúrico 0,5 normal. El heptano se separa mediante destilación con el fin de obtener la 2-(N-isopropilamino)-4-metil-

benzofenona deseada, la que tiene un P.E. de 180-185°C a 5 mm de Hg.

Podrá notarse que en algunos de los ejemplos de la Tabla siguiente, los rendimientos del producto son relativamente bajos. Deberá tomarse en consideración que tales ejemplos se han llevado a cabo con el fin de determinar los parámetros de reacción ideales y los mismos no ilustran métodos preferidos para llevar a cabo la invención. Sin embargo, mediante el ajuste de uno o más de los parámetros de reacción, aún en tales ejemplos, pueden aumentarse considerablemente los rendimientos.

TABLA I

Ej.No.	Peso de la acetona	Moles de acetona	Prop.molar acetona/ compuesto II.	Peso de $\text{SO}_4\text{H}_2$
1	55	.95	9.5:1	14
2	55	.95	9.5:1	14
3	55	.95	9.5:1	14
4	55	.95	9.5:1	14
5	75	1.3	13:1	14
6	55	.95	9.5:1	14
7	75	1.3	13:1	14
8	125	2.16	21.6:1	14
9	200	3.45	34.5:1	14
10	25	.43	4.3:1	14
11	50	.86	8.6:1	14
12	56	.97	9.7:1	14
13	100	1.72	17.2:1	14
14	190	3.28	32.8:1	14
15	17	.295	2.95:1	14
16	55	.96	9.6:1	14
17	200	3.45	34.5:1	14
18	125	2.16	21.6:1	28
19	125	2.16	21.6:1	56

TABLA I (continuación)

Ej.No.	Peso del agua	Peso de $BH_4Na$	Prop.equiv. molar ácido/borohidruro	% Rendimiento comp.I
1	464	10.4	1.05:1	6.5
2	172	10.4	1.05:1	59
3	86	10.4	1.05:1	96
4	43	10.4	1.05:1	79
5	43	10.4	1.05:1	80
6	24	10.4	1.05:1	88
7	24	10.4	1.05:1	90
8	24	8.0	1.36:1	94
9	24	10.4	1.05:1	99
10	15	10.6	1.025:1	75
11	15	10.6	1.025:1	86
12	15	10.6	1.025:1	88
13	15	10.6	1.025:1	90
14	15	10.6	1.025:1	98
15	0.3	10.6	1.025:1	4
16	0.3	10.6	1.025:1	51
17	0.3	10.6	1.025:1	90
18	24.3	8.0	2.73:1	99
19	24.6	8.0	5.46:1	28

EJEMPLO 20: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona

[Variante a)]

A una solución de 63,3 gramos de 2-amino-4-metilbenzofenona en 722 cc de acetona se le añade  
5 87 g de ácido sulfúrico acuoso al 49 %. La mezcla se  
enfria hasta 20°C. Se le añade a la mezcla, en porciones,  
con agitación, 31,2 g de borohidruro de sodio en el  
transcurso de 70 minutos. Después de la adición, la  
mezcla se agita durante 5 horas más a 25°C. Los sólidos  
10 suspendidos se filtran y luego se lavan con 300 cc  
de acetona. Las soluciones de acetona se combinan y se  
concentran. Al concentrado se le añade 200 cc de  
heptano y 60 cc de hidróxido de amonio 4 normal. Las  
capas líquidas se separan, luego se lava la fase de  
15 heptano con 20 cc de agua, se extrae dos veces con 20 cc  
de ácido sulfúrico 2 normal cada vez, y luego se lava  
hasta neutralidad con agua. La fase de heptano se seca  
luego sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra  
bajo un vacío hasta un peso constante de 74,5 g o  
20 un rendimiento bruto de 98 %, lo que según el análisis,  
constituye un rendimiento efectivo de aprox. 95 % de  
la 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona deseada.



EJEMPLO 22: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona  
[Variante a)]

Procediendo en forma análoga al ejemplo 20  
y empleando una cantidad equivalente de ácido sulfúrico  
5 acuoso al 30 %, se obtiene el mismo producto con un buen  
rendimiento.

EJEMPLO 23: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona  
[Variante a)]

En un matraz con capacidad de 12 litros,  
10 provisto de agitador y termómetro y encerrado en un  
baño de hielo/agua, se colocan por etapas y con agita-  
ción, 3,9 litros de acetona, 528,3 g de 2-amino-4-metil-  
benzofenona, 462 cc de agua y 263 g de ácido sulfúrico  
al 98 % mientras se controla la temperatura a 20°C.  
15 Luego se añade, con agitación, 200 g de borohidruro de  
sodio a razón de 72 g por hora mientras se controla la  
temperatura de la mezcla de reacción resultante a 20-  
25°C. Después de la adición del borohidruro, la mezcla  
de la reacción se agita a 20-25°C durante 4 horas, y a  
20 continuación se separan por filtración los sólidos  
precipitados, los que se lavan con 1,5 litros de acetona.  
El filtrado y los lavados de acetona se combinan y la

acetona se evapora en un vacío. El residuo líquido, espeso, de color naranja, se trata con 2 litros de heptano y 350 cc de hidróxido de amonio 4 normal y se agita perfectamente hasta que los sólidos resultantes se disuelven. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se lava tres veces, cada vez con 125 cc de ácido sulfúrico 2 normal y luego se lava con 120 cc de hidróxido de amonio 0,5 normal. La fase orgánica se destila luego bajo vacío a 80°C hasta un peso constante de 594 g de 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona, P.E. 180-185°/5 mm de Hg, rendimiento 94 %.

EJEMPLO 24: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona  
[Variante a)]

El ejemplo 22 se repite empleando un equivalente de ion hidrógeno de

- a) ácido metanosulfónico
- b) ácido nítrico
- c) ácido bromhídrico
- d) ácido trifluoroacético
- ó e) ácido pícrico

para obtener el mismo producto con rendimientos de por lo menos 70 %. En la preparación empleando ácido tri-

fluoroacético, se detectan cantidades muy pequeñas de producto lateral [2-(trifluoroetilamino)-4-metilbenzofenona] y la producción de este producto lateral aumenta con la concentración creciente del ácido.

5 EJEMPLO 25: [Variante a)]

Procedimiento en forma análoga a cualquiera de los ejemplos 1 a 24 y empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:-

- 10 a) 2-(N-isopropilamino)-5-clorobenzofenona;  
b) 2-(N-isopropilamino)-4,5-metilenodioxi-benzofenona;  
c) 2-(N-isopropilamino)-4'-fluorobenzofenona.

EJEMPLO 26: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona  
[Variante b)]

- 15 A una solución de 21,1 g de 2-amino-4-metilbenzofenona en 100 cc de acetona se le añade 100 cc de ácido acético glacial. La solución se enfría hasta 20°C. A la solución se le añade, en porciones y con agitación, 10 g de borohidruro de sodio en el transcurso  
20 de 70 minutos. Después de la adición, la solución se agita durante otros 20 minutos a 20°C, y se extrae con

100 cc de cloroformo y 50 cc de agua. La fase acuosa se extrae dos veces usando 50 cc de cloroformo cada vez. Luego se combinan todos los extractos de cloroformo y se tratan con 150 cc de hidróxido de amonio al 20 %.

5 La fase de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra mediante destilación hasta un peso constante de 25 g o un rendimiento bruto de 99 % de 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona, proporcionando un rendimiento efectivo de material puro de por lo menos 90 %.

10

EJEMPLO 27: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona  
[Variante b)]

Repitiendo el ejemplo 26, pero empleando un equivalente molar de ácido propiónico en lugar del ácido acético, se obtiene el mismo producto con un rendimiento de 85 %.

15

EJEMPLO 28: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona  
[Variante b)]

Repitiendo el ejemplo 26, pero empleando en el sistema de reacción, agua introducida mediante el uso de 90 %, 60 % y 36 % por peso de ácido acético

20

acuoso, se obtiene el mismo producto con rendimientos de 59 %, 27 % y 9 %, respectivamente..

EJEMPLO 29: [Variante b)]

5 Procediendo en forma análoga a cualquiera de los ejemplos 26 a 28 y empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los productos indicados en el ejemplo 25.

EJEMPLO 30: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona  
10 [Variante c)]

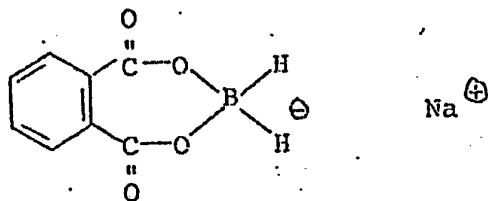
422,6 g (2 moles) de 2-amino-4-metilbenzofenona se disuelven en 2,34 litros (40,29 moles) de acetona, y se añaden, con agitación, 540 g (3,25 moles) de ácido o-ftálico. A la suspensión resultante se le  
15 añade, en porciones, 80 g (2,14 moles) de borohidruro de sodio en el transcurso de 45 minutos y de tal modo que la mezcla de la reacción se mantenga a 20-25°C. Al final de la adición, se altera el enfriamiento de modo que la temperatura pueda subir hasta 30-35°C, y  
20 esta temperatura se mantiene durante 30 minutos. El enfriamiento se elimina y la temperatura se aumenta

cuidadosamente hasta 50°C y se regula a 50°-55°C durante 90 minutos. La mezcla se enfría luego a 15°C, se añaden 808 g de OHNa acuoso al 8 % (1,625 moles), las fases se separan y la fase de acetona (capa superior) se recupera y se concentra. La capa de agua se extrae con un litro de heptano, y la fase de acetona concentrada se añade al extracto de heptano. La solución de heptano se lava con 250 cc de H<sub>2</sub>O, luego se concentra mediante destilación para obtener 496 g de 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona, P.E. 180-185°/5 mm de Hg (Rendimiento 99 %).

EJEMPLO 31: [Variante c)]

Procediendo en forma análoga al ejemplo 30, pero empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los compuestos indicados en el ejemplo 25.

EJEMPLO 32: Dihidro (ftalato), borato (1-) sódico  
[Sal bórica]



A una solución agitada de 10,8 g de ácido ftálico en 100 cc de tetrahidrofurano se le añade, en porciones, 1,6 g de borohidruro de sodio en polvo en el transcurso de 5 minutos a 25-30°C, mientras se enfría con hielo. La mezcla resultante se agita a 25°C durante 16 horas, se filtra y el filtrado se concentra hasta obtenerse un sólido que pesa 15,2 g, el que se tritura con cloroformo, se filtra y se seca bajo un vacío a 60°C con una corriente de nitrógeno, con el fin de obtener el dihidro (ftalato)borato (1-) sódico, bruto, en forma de sólido blanco, el que funde a 60°C y se descompone a una espuma blanca a 150°C.

EJEMPLO 33: Dihidro (ftalato)borato (1-) sódico

[Sal bórica]

Repitiendo el ejemplo 32, pero empleando 1,15 g de ácido ftálico en lugar de 10,8 g, se obtiene el mismo producto como sólido blanco, P.F. > 320°C,

1 apareciendo un color ambarino muy débil a 180°C.

EJEMPLO 34: 2-(N-isopropilamino)-4-metilbenzofenona

[Variante C)]

5 Los productos de los ejemplos 32 y 33 producen el compuesto del título cuando se reaccionan a una temperatura de 30 a 35°C con una mezcla apropiada de 2-aminobenzofenona y acetona.

EJEMPLO 35 - 2-Isopropilamino-4-metilbenzonitrilo

10 A una mezcla agitada de 264 g de 2-amino-4-metilbenzonitrilo, 504 g. de ácido ftálico y 2,32 litros de acetona en grado reactivo se agregan 80 g. de borohidruro de sodio, gota a gota, durante 40 minutos a una temperatura de 18-30°C. La solución resultante se agita durante 30 minutos durante la cual la temperatura sube desde 29-30°C a 35° y  
15 después baja a 34°C. La solución resultante se calienta posteriormente de 34° a 53°C durante un periodo de 30 minutos y después se mantiene a 55°C durante una hora. Se enfría la mezcla a 37°C y se agregan 500 ml. de agua seguida por la  
20 adición de 417 g. de hidroxido de sodio acuoso al 50%, después de esto la mezcla se calienta a 56°C para mantener la solución. Se agregan 92 ml. de agua más y se separan las capas de sal acuosa y acetona a 45-50°C.

25 La capa de acetona se concentra al vacío para obtener un aceite marrón y solución de sal que se diluye con 800 ml. de heptano y se separan las capas acuosa y de hep-

1 tano. La capa de heptano se seca, se filtra y se enfría a 10°C  
para obtener la mayor parte de 2-isopropilamino-4-metilben-  
zonitrilo deseado, p.f. 55-57°C. Se recoge también un produc-  
to adicional del licor madre y se recoge ácido ftálico en  
5 alto grado de la capa de sal acuosa superior después de di-  
luir con un total de 4,5 litros de agua, filtrar y acidificar  
con ácido sulfúrico (otras soluciones alcalinas acuosas obte-  
nidas en el desarrollo se combinan con dicha capa de sal acuosa.)

EJEMPLO 36 - Acido N-Isopropilantranílico

10 A la mezcla agitada de 2,7 g. de ácido antra-  
nílico y 5,4 g. de ácido ftálico en 23 ml. de acetona se agre-  
ga 0,7 g. de borohidruro de sodio en polvo en un período de  
tiempo de 30 minutos a 20-30°C. La suspensión resultante se  
agita posteriormente a 35-40°C durante 4 horas, se diluye con  
15 25 ml. de cloroformo y se filtra. El producto filtrado se con-  
centra al vacío y el residuo se disuelve en 20 ml. de cloro-  
formo y se trata con 30 ml. de hexano, se filtra y el produc-  
to filtrado se concentra al vacío para obtener un producto  
sólido crudo que es recristalizado 5 veces a partir de ciclo-  
hexano para obtener (segundo grupo de la quinta recristaliza-  
ción) el ácido N-isopropilantranílico, p.f. 109-109,5°C.

EJEMPLO 37

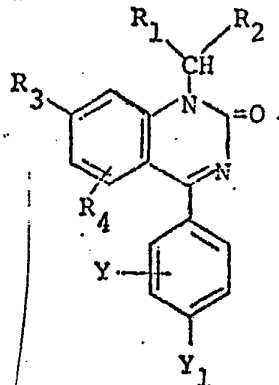
20 De forma análoga al Ejemplo 36, pero utili-  
zando una cantidad molar equivalente de éster etilo ácido  
25 antranílico en lugar del ácido antranílico, se obtiene el

1 éster etilo ácido N-isopropilantranílico.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

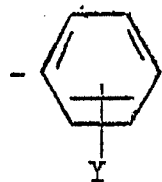
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzopirimidina de fórmula VII



10 en donde cada una de  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser idénticas o diferente, significa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, pero el número total de átomos de carbono en  $R_1$  y  $R_2$  no

15 excede 4,  $R_3$  y  $R_4$  son idénticas o diferentes y cada una significa hidrógeno, flúor, cloro, alcoxi o alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o trifluorometilo, con la condición de que  $R_4$  se encuentra en

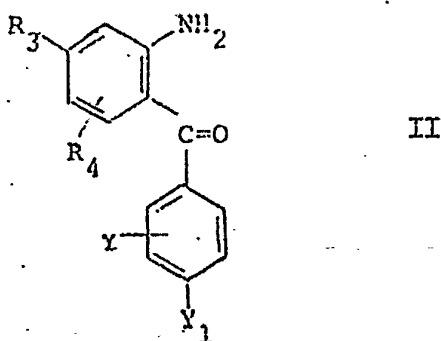
20 la posición 5 ó 6, y de que no más de una de  $R_3$  y  $R_4$  es trifluorometilo, ó  $R_3$  y  $R_4$  juntas significan alquilenodioxi de 1 ó 2 átomos de carbono, o X significa  $-CN$ ,  $-COOR$ , en el que R es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono; o



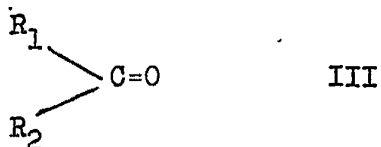
*[Handwritten signature]*

1 iguales o diferentes, significa hidrógeno, flúor, cloro,  
 2 alcoxi, o alquilo de cadena lineal conteniendo de 1 a 4 áto-  
 3 mos de carbono, o trifluorometilo, con la condición de que  
 4 no más de una de Y e Y<sub>1</sub> es trifluorometilo, cuyo procedimien-  
 5 to consiste en:

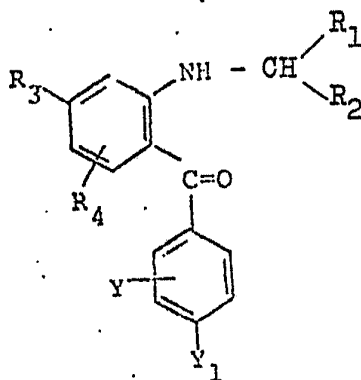
6 a) hacer reaccionar juntos en medio líquido un compuesto  
 7 de fórmula II



un compuesto de fórmula III



un borohidruro y un ácido, o el producto de reacción de un  
 borohidruro y un ácido, para obtener un compuesto de fórmu-  
 la:



Handwritten signature or initials.

1 donde los diferentes símbolos tienen el significado indi-  
cado anteriormente;

b) hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa ante-  
rior con un reactivo que contenga un enlace N-C-O, para  
provocar la ciclación correspondiente que conduce a la ob-  
5 tención del producto deseado.

2. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
BENZOPIRIMIDINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y tres  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 28 enero 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15  
20

25

