



309568

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

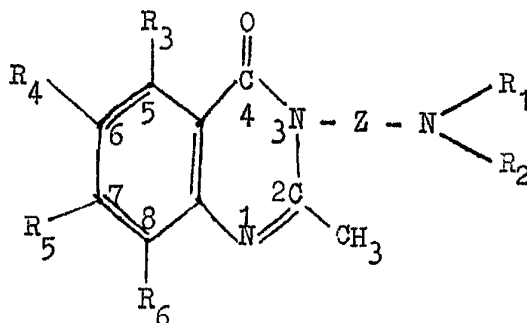
a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim/Rhein (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 2-METIL-3-FENIL-3H-4-QUINAZOLONAS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a la obtención de nuevas 2-metil-3-fenil-3H-4-quinazolonas de la fórmula general



- donde Z representa un anillo de benceno eventualmente sus-

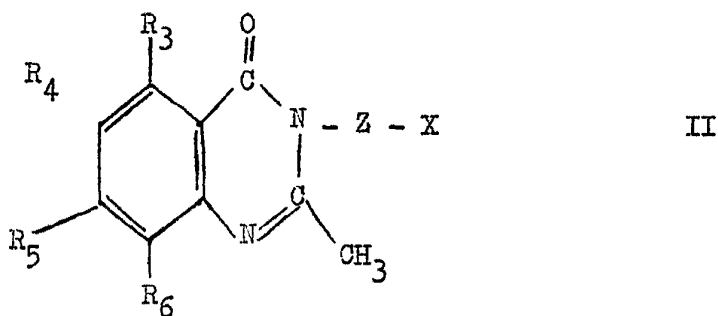
3 095 688



10 tituído por uno o varios grupos alquilo y/o alcoxi con 1, 2 o 3 átomos de carbono,

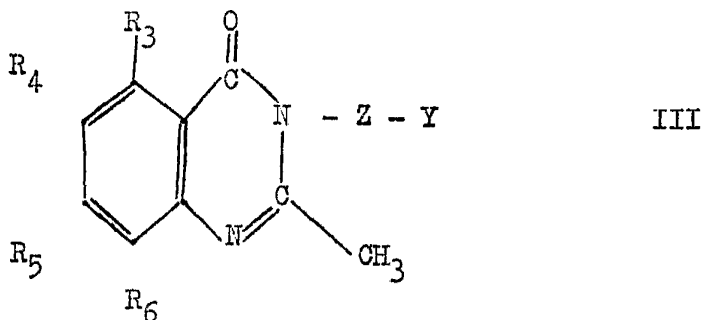
R₁ y R₂, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o grupos alquilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono y R₃ - R₆, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi con 1, 2 o 3 átomos de carbono, teniendo sin embargo cuando menos uno de los restos R₃ - R₆ un significado distinto de hidrógeno - y de sus sales ácidas de adición.

20 Según la invención, los nuevos compuestos pueden obtenerse por reducción de un compuesto de la fórmula II:



25 donde X representa un grupo nitro o nitroso y Z y R₃ - R₆ tienen el significado indicado anteriormente. La reducción puede ejecutarse por ejemplo mediante hidrógeno activado catalíticamente o hidrógeno en estado nascente.

30 Según la invención, es además posible partir de un compuesto de la fórmula III



35

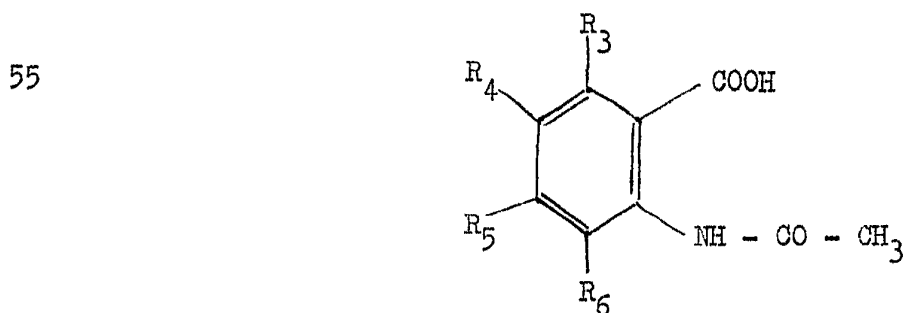
3 09568



40 - donde Y representa un grupo amino protegido reversiblemente
y Z y $R_3 - R_6$ tienen el significado indicado anteriormente -
y separar el grupo protector por métodos usuales. Como gru-
pos protectores, se mencionarán a título de ejemplo un resto
de acilo, el resto de benciloxycarbonilo o el resto de benci-
lo. Para la protección del grupo amino son adecuados, en prin-
cipio, cualesquiera ácidos alifáticos, aralifáticos o aromá-
ticos; sin embargo, se emplean con preferencia los ácidos cu-
45 yo resto de acilo puede ser separado fácilmente, por ejemplo
el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido p-to-
luolsulfónico o ácido benzoico. La saponificación se verifica
en medio ácido o alcalino.

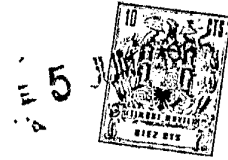
50 La eliminación del grupo benciloxycarbonilo o bien del
resto carbonilo se verifica con preferencia hidrogenolítica-
mente.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en con-
densar un ácido acetilantranílico de la fórmula

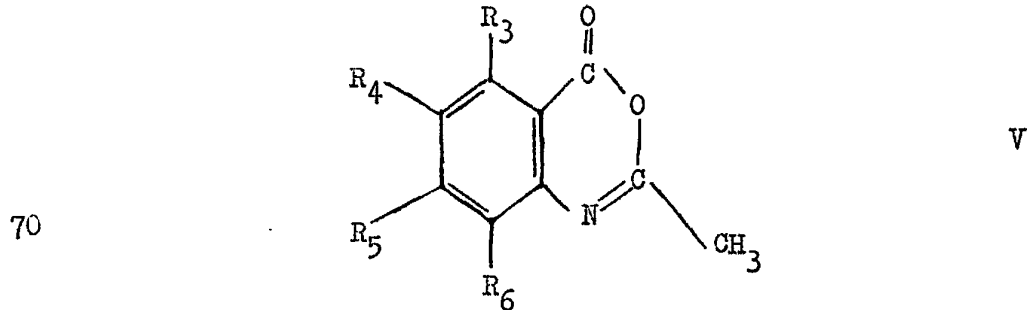


60 - donde los restos $R_3 - R_6$ tienen el significado indicado an-
teriormente - con una fenilendiamina adecuada que contiene los
correspondientes sustituyentes, en presencia de agentes deshidra-
tantes, como oxicloloruro de fósforo, tricloloruro de fósforo, car-
bodimidias o cloruro de benzolsulfonilo.

3 095 68



65 Por fin, se puede también partir de un "acetilantranilo"
de la fórmula



(donde los restos $R_3 - R_6$ tienen el significado anteriormente
indicado) transformándolo, por calentamiento con una fenile
diamina adecuada, con o sin adición de un disolvente orgánico
75 adecuado en el producto final de la fórmula I.

Un compuesto de la fórmula I con grupo amino libre, obte-
nido según uno de los procedimientos descritos anteriormente
puede ser transformado, de desearse así, en un compuesto mono-
o dialquilamino por procedimientos corrientes de alquilación.

80 Así, por ejemplo, se puede transformar el grupo amino li-
bre con un medio de alquilación adecuado, por ejemplo un alquil
halogenuro, como ioduro de metilo, o con un mono- o dialquilsul-
fato, preferiblemente con empleo de un disolvente y con calen-
tamiento.

85 Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados de
manera usual en sus sales. Para la formación de la sal son
adecuados ácidos tanto inorgánicos como orgánicos, aunque se
emplean con preferencia los ácidos que proporcionan sales áci-
das de adición fisiológicamente inofensivas, como por ejemplo
90 el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido
sulfúrico, ácido acético, ácido láctico, ácido salicílico, áci-

3 09568

5 J. M.



do tartárico, ácido metansulfónico, ácido benzoico, ácido cí-
trico, ácido ascórbico y ácido propiónico.

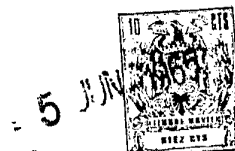
95 Las nuevas 2-metil-3-fenil-3H-4-quinazolonas de la fórmula
general I obtenidas por uno de los procedimientos de la inven-
ción se distinguen por sus valiosas propiedades farmacológicas,
y especialmente por su toxicidad mínima y su intenso efecto
sedante y anticonvulsivo. Al propio tiempo, hay que hacer re-
saltar de manera especial que los nuevos compuestos no poseen
100 el componente que excita el sistema nervioso central, poseído
por la 2-metil-3-o-tolil-3H-4-quinazolona, estructuralmente si-
milar y ya conocida.

Según han demostrado investigaciones propias, también la
2-metil-3-o-tolil-6-amino-3H-4-quinazolona, conocida por la Pa-
105 tente británica 916 139, descrito en ella como espasmolítico y
sedante muscular, revela un efecto moderadamente sedante y en
cambio una excitación evidente del sistema nervioso central.

El efecto sedante fué demostrado en ratones, ratas, cone-
jos, gatos y perros. El efecto anticonvulsivo pudo ser demos-
110 trado en el ratón con el ensayo del electroshock. La duración
del sueño obtenido en los ratones después del suministro de
100 mg/kg de hexobarbital se incrementó considerablemente median-
te la administración adicional de 50 - 100 mg/kg. En ensayos
electroencefalográficos realizados con gatos y conejos el ence-
falograma es análogo al que se observa durante el sueño natural.
115

En la Tabla siguiente se reúnen los efectos depresivos del
sistema central en el ratón de algunas 2-metil-3-fenil-3H-4-
quinazolonas aminadas en el resto de fenilo y se comparan con
una substancia no aminada en el resto fenilo que se encuentra
120 en el comercio.

3 09568



Substancia	A	S	D	L	ES	TB
2-metil-3-(4-amino-2-metil-fenil)-8-cloro-3H-4-quinazolona	53	145	225	2700	20	27
125 2-metil-3-(5-amino-2-metoxi-fenil)-6-metil-3H-4-quinazolona	170	270	330	> 2600	40	> 12
130 2-metil-3-(5-amino-2-metoxi-fenil)-8-cloro-3H-4-quinazolona	< 105	175	230	> 2840	96	> 20
Methaqualone	145	580	590	2100	70	5,7

- A = DE₅₀ para el efecto de ataxia
- S = DE₅₀ para la extinción del reflejo de posición
- 135 D = DE₅₀ para la extinción del reflejo de volverse cuando se coloca local sobre el dorso
- L = DE₅₀ para el efecto letal
- ES = DE₅₀ para la inhibición del electroshock
- TB = Campo terapéutico $\frac{L}{1/2 (A + S)}$

140 Es un hecho sorprendente el que los compuestos obtenidos por los procedimientos de la invención revelen propiedades sedantes tan marcadas y la simultánea falta de un componente excitante del sistema nervioso central.

Ejemplo 1

145 2-metil-3-(2-aminofenil)-7-cloro-3H-4-quinazolona

Se disuelven 6,3 g (0,02 mol) de 2-metil-3-(2-nitrofenil)-7-cloro-3H-4-quinazolona en 150 ml de dioxano y se hidrogenan con níquel Raney, a temperatura ambiente y a presión atmosférica, hasta que finaliza la absorción de hidrógeno. La solución liberada del catalizador es concentrada en vacío, quedando en for-

3 09568.5 JUN 1960



150 ma cristalina y en rendimiento casi cuantitativo el producto de hidrogenación. Por recristalización en etanol/agua, se obtiene el producto en agujas incoloras y afieltradas de p.f. = 132 - 134°C. (semihidrato).

155 El mismo compuesto puede ser obtenido por reducción del nitrocompuesto con cloruro estánnico y ácido clorhídrico y subsiguiente precipitación del estaño mediante introducción de ácido sulfhídrico. La 2-metil-3-(2-nitrofenil)-7-cloro-3H-4-quinazolona de p.f. = 155 - 158°C., empleada como compuesto inicial, puede ser obtenida de manera usual, por transformación
160 de o-nitranilina con 4-cloroacetilantranilo u o-nitranilina con ácido 4-cloroacetilantranílico, en presencia de agentes deshidratantes, como oxiclорuro de fósforo o tricloruro de fósforo.

Análogamente al procedimiento indicado en el Ejemplo 1,
165 pueden obtenerse los compuestos siguientes:
2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-8-cloro-3H-4-quinazolona, de p.f. = 212 - 214°C.; el ácido 3-cloroacetilantranílico hasta aquí no descrito, de p.f. = 205 - 208°C., necesario como materia inicial para la obtención del compuesto mencionado, puede
170 obtenerse mediante oxidación con permanganato de 3-cloro-2-acetilamino-tolueno.

2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-5,6-dicloro-3H-4-quinazolona, de p.f. = 228 - 236°C. (semihidrato); el ácido 5,6-dicloroacetilantranílico de p.f. = 212,5 - 213,5°C., empleado como
175 materia inicial, es nuevo, pudiéndose obtener por cloración de ácido 6-cloro-acetiltranílico en solución de ácido acético glacial.

309568



180 2,6,8-trimetil-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 229 - 231° C.; el ácido 3,5-dimetilacetilantranílico hasta aquí no conocido, de p.f. = 191 - 193° C., empleado para esta síntesis, puede obtenerse de manera usual mediante acetilación de ácido 3,5-dimetilantranílico.

185 2,6-dimetil-3-(2-metil-4-aminofenil)-8-bromo-3H-4-quinazolona, de p.f. = 233 - 235° C.; el ácido 3-bromo-5-metilacetilantranílico de p.f. = 215 - 216° C., necesario como compuesto inicial, es nuevo y puede ser obtenido mediante acetilación de ácido 3-bromo-5-metil-antranílico, de p.f. = 205 - 206° C.

190 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-6,7,8-trimetoxi-3H-4-quinazolona, de p.f. = 166 - 168° C.; el ácido 3,4,5-trimetoxiacetilantranílico, de p.f. = 147 - 150° C., necesario como sustancia inicial, puede obtenerse, por ejemplo, mediante acetilación de ácido 3,4,5-trimetoxi-antranílico.

Ejemplo 2

2-metil-3-(2-aminofenil)-7-cloro-3H-4-quinazolona

195 Se mezclan íntimamente 3,9 g (0,02 mol) de 4-cloroacetilantranilo y 2,16 g (0,02 mol) de o-fenilendiamina, se calientan en baño de aceite hasta el punto de fusión y se dejan a esta temperatura hasta la conclusión del desarrollo de gas. Previo enfriamiento, se recristaliza el producto solidificado en etanol/agua. Se obtiene el compuesto anteriormente mencionado (semihidrato), de p.f. = 132 - 134° C., con un rendimiento del 60% del teórico.

Ejemplo 3

2,6-dimetil-3-(4-dimetilaminofenil)-3H-4-quinazolona

205 Se le añade gota a gota a una suspensión de 9,65 g de ácido 5-metilacetilantranílico y 6,81 g de p-aminodimetilanilina en

3 9568

5 JUN.



80 ml de tolueno, a temperatura ambiente, una solución de
8,05 g de oxiclорuro de fósforo en 10 ml de tolueno y a con-
210 tinuación se calientan agitando con reflujo durante 30 minutos.
Previo enfriamiento, se filtra el precipitado que se ha sepa-
rado y se vierte en 100 ml de amoníaco concentrado, separán-
dose por precipitación el compuesto anteriormente mencionado.
Por recristalización en etanol/agua, se obtiene la 2,6-dimetil-
3-(4-dimetilamino-fenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 229 -
215 231° C., con un rendimiento de 4,48 g.

Ejemplo 4

2-metil-3-(2-aminofenil)-7-cloro-3H-4-quinazolona

Se calientan 5 g de 2-metil-3-(2-acetaminofenil)-7-cloro-
3H-4-quinazolona, de p.f. = 195 - 197° C. (obtenidos por reac-
220 ción de 4-cloroacetil-antranilo con o-amino-acetanilida o por
condensación de ácido 4-cloro-acetilantranílico con o-amino-
acetanilida en presencia de agentes deshidratantes) con 100 ml
de ácido clorhídrico concentrado, durante 2 horas, sobre baño
de agua hirviendo, verificándose al poco tiempo una solución
225 completa. Se deja enfriar la solución, se separa una cantidad
mínima de cristales que se han formado y se alcaliniza con
amoníaco el producto de filtración. Se filtra el precipitado
que se ha separado. Previa recristalización en etanol/agua, se
obtiene el compuesto deseado de p.f. = 130 - 132° C. con un
230 rendimiento de 3,0 g. El punto mixto de fusión y el espectro
infrarrojo revelaron que el producto era idéntico al compuesto
obtenido según el Ejemplo 1.

Por los procedimientos descritos anteriormente, se obtu-
vieron también los compuestos siguientes:

235 2-metil-3-(2-aminofenil)-8-cloro-3H-4-quinazolona, de p.f. =
170 - 172° C.

3 9568



- 2-metil-3-(2-metoxi-4-aminofenil)-8-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 236 - 238° C.
- 240 2-metil-3-(2-metoxi-5-aminofenil)-8-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 201 - 202° C.
- 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-7-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 144 - 146° C. (semihidrato).
- 2-metil-3-(2-metoxi-4-aminofenil)-7-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 215 - 217° C.
- 245 2-metil-3-(2-aminofenil)-6-cloro-3H-4-quinazolona, de p.f. =
222 - 224° C.
- 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-6-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 254 - 256° C.
- 250 2-metil-3-(2-metoxi-4-aminofenil)-6-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 244 - 245° C.
- 2-metil-3-(2-metoxi-5-aminofenil)-6-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 226 - 228° C.
- 2-metil-3-(2-aminofenil)-5-cloro-3H-4-quinazolona, de p.f. =
192 - 193° C.
- 255 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-5-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 127 - 129° C. (semihidrato).
- 2-metil-3-(2-metoxi-4-aminofenil)-5-cloro-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 197 - 198° C.
- 2-metil-3-(2-metoxi-5-aminofenil)-5-cloro-3H-4-quinazolona, de
260 p.f. = 213 - 215° C.
- 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-6,8-dicloro-3H-4-quinazolona,
de p.f. = 258 - 260° C.
- 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-6-bromo-3H-4-quinazolona, de
p.f. = 239 - 241° C.
- 265 2,6-dimetil-3-(2-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 162 -

309568



- 163° C.
2,6-dimetil-3-(4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 197 - 199° C.
2,6-dimetil-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 199 - 200° C.
270 2,6-dimetil-3-(2-metoxi-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 230 - 232° C.
2,6-dimetil-3-(2-metoxi-5-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 237 - 239° C.
275 2,7-dimetil-3-(4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 228 - 230° C.
2,7-dimetil-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 170 - 172° C.
2,7-dimetil-3-(2-metoxi-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 242 - 243° C.
280 2,7-dimetil-3-(2-metoxi-5-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 212 - 214° C.
2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-6-metoxi-3H-4-quinazolona, de p.f. = 214 - 216° C.
285 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-5,6,7,8-tetracloro-3H-4-quinazolona, de p.f. = 290 - 291° C.
2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-5-cloro-6-bromo-3H-4-quinazolona.
2,5-dimetil-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona.
290 2,8-dimetil-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona.
2-metil-5,6-dicloro-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 228 - 236° C. (semihidrato).
2-metil-6,7-dicloro-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 264 - 266° C.



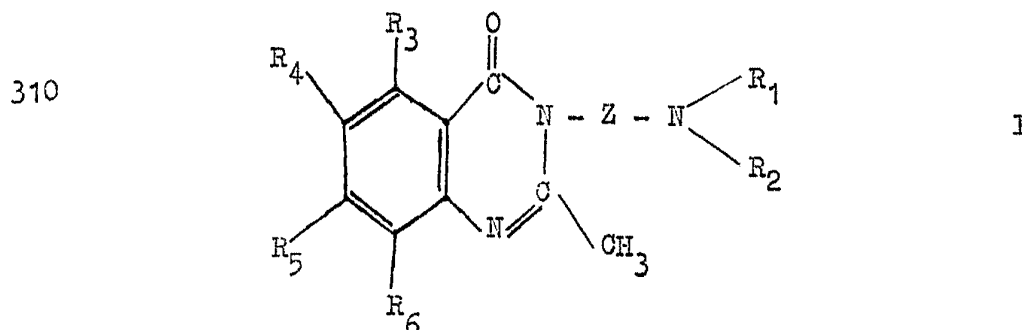
- 295 2,6,8-trimetil-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 229 - 231° C.
- 2,6-dimetil-8-bromo-3-(2-metil-4-aminofenil)-3H-4-quinazolona, de p.f. = 233 - 235° C.
- 2-metil-3-(2-metil-4-aminofenil)-6,7,8-trimetoxi-3H-4-quinazo
- 300 lona, de p.f. = 166 - 168° C.

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 21 de Febrero de 1.964 bajo el número B 75 539 IVd/72p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la

305 Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas 2-metil-3-fenil-3H-4-quinazolonas de la fórmula general



- donde Z es un anillo de benceno, que puede eventualmente llevar como sustituyentes uno o varios grupos alquilo y/o alcoxi con 1, 2 o 3 átomos de carbono,

315 R₁ y R₂, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o grupos alquilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono, y R₃ - R₆, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno,

320 átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi con 1, 2 o 3 átomos de carbono, teniendo sin embargo uno cuando menos de los restos

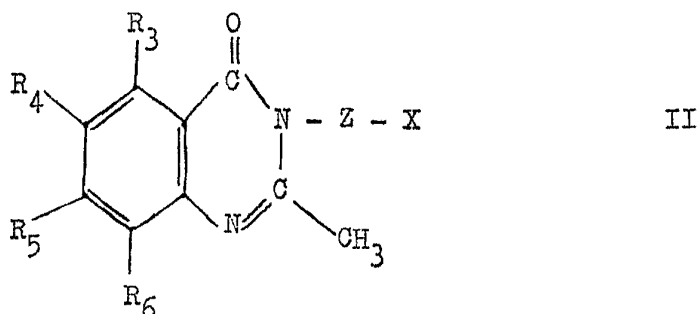
3 095 685 JUN 1968



R₃ - R₆ un significado distinto de hidrógeno - así como de sus sales ácidas de adición, caracterizado por:

a) reducirse un compuesto de la fórmula

325

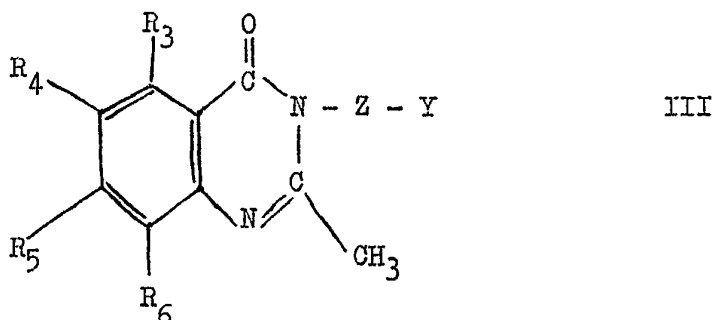


330

- donde X representa un grupo nitro o nitroso y los restos Z y R₃ - R₆ tienen el significado anteriormente indicado - o

b) eliminarse, por procedimientos usuales, como por ejemplo saponificación o hidrogenólisis, el grupo protector de un compuesto de la fórmula

335

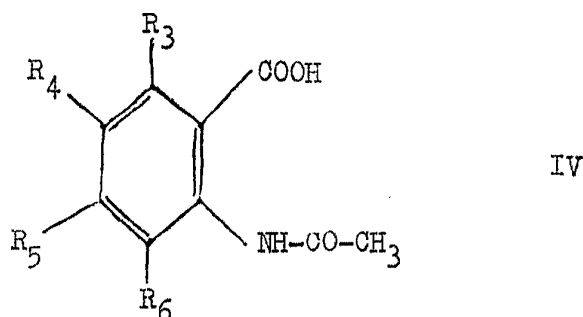


340

- donde Y representa un grupo amino protegido de manera reversible y los restos Z y R₃ - R₆ tienen el significado anteriormente indicado - o

c) condensarse en presencia de agentes deshidratantes un ácido acetilntranílico de la fórmula

345



350

9568

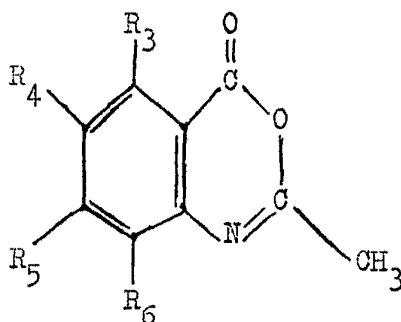
5 JUN 1965



-- donde los restos R₃ - R₆ tienen el significado anteriormente indicado - con una fenilendiamina que contiene los sustituyentes correspondientes, o

d) calentarse un acetilantranilo de la fórmula

355



V

360

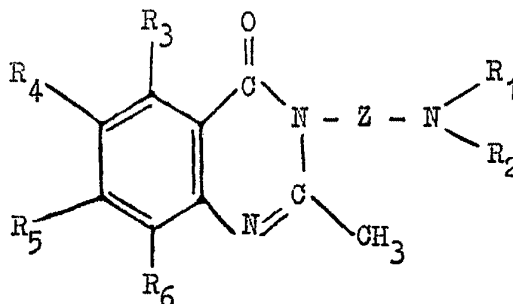
- donde los restos R₃ - R₆ tienen el significado anteriormente indicado - con una fenilendiamina que contiene los correspondientes sustituyentes, en presencia o en ausencia de un adecuado disolvente orgánico, y eventualmente

365

e) transformarse por procedimientos usuales un compuesto de la fórmula general I con grupo amino libre, en un compuesto monoamino y respectivamente dialquilamino, y transformarse eventualmente un compuesto de la fórmula I en una sal ácida de adición fisiológicamente inofensiva.

370

2). Procedimiento para la obtención de nuevas 2-metil-3-fenil-3H-4-quinazolonas de la fórmula general



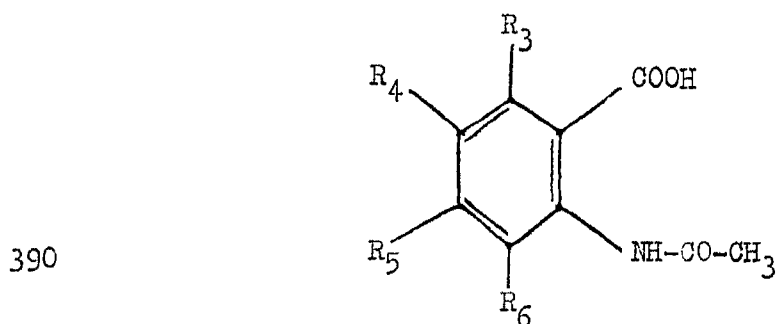
I

375

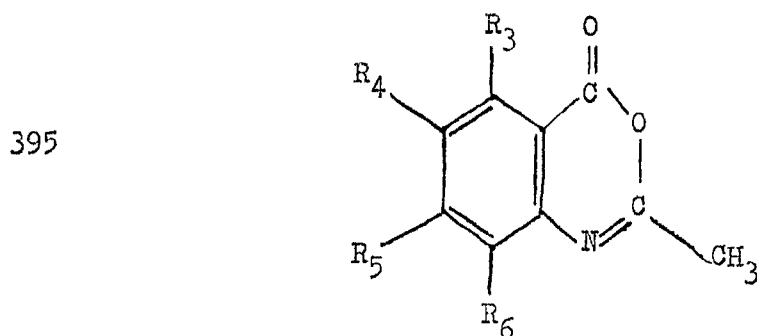
3 09568



- donde Z es un anillo de benceno, que puede llevar como substitu-
tuyentes uno o varios grupos alquilo y/o alcoxi con 1, 2 o 3
átomos de carbono, R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos,
representan hidrógeno o grupos alquilo con 1, 2 o 3 átomos de
380 carbono y $R_3 - R_6$, que pueden ser iguales o distintos, represen-
tan hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo o alcoxi con
1, 2 o 3 átomos de carbono, teniendo sin embargo uno por lo me-
nos de los restos $R_3 - R_6$ un significado distinto de hidrógeno -
así como de sus sales ácidas de adición, caracterizado por
385 condensarse un ácido acetilantranílico de la fórmula



o un acetilantranilo de la fórmula



- donde los restos $R_3 - R_6$ tienen el significado anteriormente
400 indicado, con un compuesto de la fórmula



309568

5



405 - donde A representa un grupo nitro o nitroso, un grupo amino
o un grupo amino protegido de manera reversible - en presencia
de agentes deshidratantes, reducirse un grupo nitro o nitroso,
separarse el grupo protector en un grupo amino protegido de ma
nera reversible y eventualmente transformarse un compuesto de
410 la fórmula general I con grupo amino libre en un compuesto mono-
o dialquilamino y transformarse eventualmente un compuesto de
la fórmula I en una sal ácida de adición fisiológicamente ino
fensiva.

3). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 2-METIL-3-FENIL-
3H-4-QUINAZOLONAS.

415 Esta Memoria consta de dieciseis hojas foliadas y mecano-
grafiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 19 de Febrero de 1.965