

RAN 4008/104



348.123

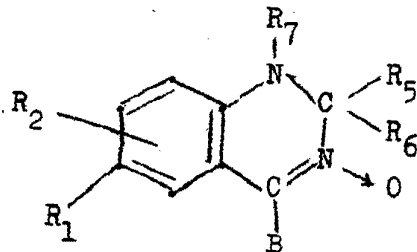
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINAZOLINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza).

= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de quinazolina de la fórmula general



I



donde R_1 y R_2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, trifluorometilo, ciano y alquiltio inferior; R_3 representa hidrogeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, di-halo-alquilo inferior, tri-halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, fenilo, fenilo-alquilo inferior o aza-ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior; R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, di-halo-alquilo inferior, tri-halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior o aza-ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior; o bien, cuando R_5 y R_6 se toman juntos, representan alquileno inferior, aza-alquileno inferior o N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior; R_7 representa hidrógeno, alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior o ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior; y B representa fenilo, fenilo substituido, piridilo o piridilo substituido,

sus derivados 3-deoxi y las sales de adición de ácido de estos compuestos.

En la forma en que aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" denota grupos hidrocarburos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc. Las expresiones "halo", "halógeno", "haluro", etc., denotan todos los cuatro halógenos,



- o sea bromo, cloro, flúor y yodo. La expresión "halo-alquilo" inferior" comprende un grupo alquílico inferior en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de halógeno. Cuando se halla presente más de un átomo de halógeno, pueden ser halógenos iguales o diferentes. Cuando el grupo R_1 , R_2 , R_5 o R_6 denota un grupo provisto de halógeno, se prefieren el bromo o el cloro. Cuando el grupo R_5 o R_6 denota halo-alquilo inferior o di-halo-alquilo inferior, se prefieren los alfa-mono-halo-alquilos inferiores, los alfa,alfa-di-halo-alquilos inferiores y los alfa,alfa,alfa-tri-halo-alquilos inferiores, como el alfa-mono-clorometilo, el alfa,alfa-di-clorometilo, el alfa,alfa,alfa-tri-clorometilo, etc. La expresión "amino-alquilo inferior" denota grupos aminoalquílicos insustituidos lo mismo que monosustituidos y disustituidos, de preferencia grupos monoalquílicos inferiores y di-alquilo inferior-aminoalquílicos. La expresión "aza-ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior" denota anillos heterocíclicos saturados provistos de nitrógeno y que contienen de 5 a 6 átomos cíclicos, como, por ejemplo, pirrolidinilo o piperidilo. Cuando R_5 y R_6 , tomados juntos, denotan alquilen inferior, se incluye un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que, junto con el átomo de carbono en la posición 2 de la fórmula I, define una fracción molecular cicloalquílica tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. Del mismo modo, cuando R_5 y R_6 , tomados juntos, denotan

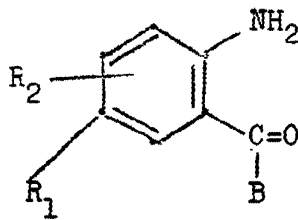


- aza-alquileo inferior o N-alquilo inferior-aza-alquileo inferior, se incluye una fracción molecular que, junto con el átomo de carbono en la posición 2 de los compuestos representados por la fórmula I, define un anillo heterocíclico saturado provisto de nitrógeno, tal como piperidina, o un anillo heterocíclico de tal índole en el que el hetero-nitrógeno está substituido por un grupo alquílico inferior. La expresión "fenilo substituido" denota un grupo fenílico en el que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo funcional, como halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, trifluorometilo, ciano o alquiltio inferior. Los grupos fenílicos substituidos que se prefieren son el grupo fenílico insubstituido y los que llevan un substituyente en la posición orto.
- Las expresiones "piridilo" y "piridilo substituido" denotan los grupos 2-, 3- y 4-pirídilicos (se prefiere el 2-piridilo), así como grupos de tal índole que llevan un substituyente funcional, el cual puede ser halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, trifluorometilo, ciano o alquiltio inferior.
- Los compuestos 4-pirídilicos de la fórmula I no habian sido preparados por ninguno de los métodos conocidos previamente y son por lo tanto compuestos nuevos, que forman también parte de este invento.
5.
10.
15.
20.
25.



El procedimiento de este invento comprende tratar una cetona de la fórmula general

5.

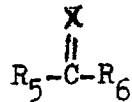


II

10.

donde R_1 , R_2 y B tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, con un compuesto de la fórmula general

15.



III.

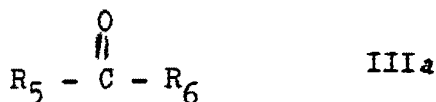
donde R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que X representa un grupo imino, hidroxilimino, oxo u oxo acetalizado,

20. y, en el caso de que se use un compuesto de la fórmula III



con un grupo oxo o un grupo oxo acetalizado, efectuar el tratamiento en presencia de amoníaco, de hidroxilamina o de sus sales, y si se desea, transformar en una sal de ácido el producto obtenido.

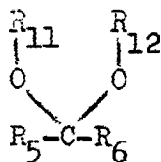
5. En una modalidad del procedimiento de este invento, los N-óxidos de la fórmula I pueden prepararse con facilidad en una reacción de una sola etapa tratando una 2-aminobenzofenona o una 2-aminobenzoilpiridina de la fórmula II con hidroxilamina, una sal de ésta o hidroxilamina junto con una cantidad equimolar, o un exceso molar, de un ácido y un compuesto de la fórmula general



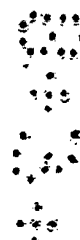
15.

donde R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

o un acetal de la fórmula general



III b



5. donde R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras R_{11} y R_{12} son cada uno, independientemente, alquilo inferior bencilo; o, tomados juntos, alquileno inferior. Al efectuar esta reacción, se prefiere emplear el

10. reactivo de hidroxilamina en forma de una sal de ácido. En la reacción puede emplearse apropiadamente cualquiera de las sales usuales de ácido orgánico o inorgánico, aunque se prefiere utilizar la sal de un ácido fuerte, tal como la sal de un ácido mineral (por ejemplo, del ácido sulfúrico), de ácidos halohídricos (como el ácido clorhídrico, etc.) o de un ácido orgánico fuerte (como el ácido tricloroacético, el ácido trifluoroacético, etc.). Sin embargo, la reacción puede efectuarse con hidroxilamina en presencia o ausencia de ácido. Cuando se utiliza un ácido, la cantidad variará según el ácido particular empleado, aunque de ordinario basta una cantidad molar respecto a la cantidad de hidroxilamina. Puedo

15. emplearse cualquiera de los ácidos usuales, de preferencia un ácido orgánico o inorgánico fuerte, y desde luego el ácido puede añadirse en forma de sal hidroxilamínica (por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, fosfa-

20.



- to de hidroxilamina, etc.), tal como se ha indicado antes, sin añadir o añadiendo exceso de ácido. Cuando se usa en la condensación un aldehído de la fórmula IIIa, pueden emplearse tanto los aldehídos monoméricos como los aldehídos poliméricos, por ejemplo para-formaldehído, dicloroacetilaldehído polimérico, etc. La reacción se efectúa de conveniencia a la temperatura ambiente, aunque pueden emplearse también temperaturas más altas o más bajas. En la práctica, sin embargo, la reacción se efectúa de ordinario entre unos 50°C y 150°C. La reacción puede llevarse a cabo en medio acuoso o en un disolvente orgánico inerte. Disolventes orgánicos que pueden emplearse apropiadamente son los alcoholes, como el metanol, el etanol, el propanol, etc.; los éteres, como el dioxano, el tetrahydrofurano, etc.; los hidrocarburos, como el benceno, el tolueno, etc.; y otros.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los derivados 3-deoxi de la fórmula I pueden obtenerse directamente tratando una 2-aminobenzofenona o una 2-aminobenzoilpiridina de la fórmula II amoníaco o una sal amónica y un compuesto de la fórmula IIIa o un acetal de la fórmula IIIb. La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador ácido. Las sales amónicas apropiadas son las sales con ácidos (como el acetato amónico, el dihidrofosfato amónico,
- 20.



etc.). Cuando se emplea un ácido con amoníaco o con una sal amónica, puede utilizarse cualquiera de los ácidos orgánicos o inorgánicos ordinarios, de preferencia un ácido débil como el ácido acético, etc.

5. La cantidad de ácido empleada variará según el ácido particular que se elija, aunque de ordinario se desea utilizar alrededor de una cantidad equimolar de ácido o un exceso molar de ácido respecto a la cantidad de 2-aminofenil-aril-cetona de la fórmula II. El ácido, desde luego, puede añadirse en forma de la sal amónica. En tales casos, pueden agregarse, si se desea, un exceso de ácido. Cuando se emplea un aldehído en la condensación, pueden utilizarse tanto los aldehído monoméricos como los poliméricos, por cuanto la condensación con amoníaco o una de este se efectúa apropiadamente a temperatura entre más o menos la del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, de preferencia entre unos 50°C y unos 150°C. La reacción se efectúa convenientemente en medio acuoso o en presencia de un disolvente orgánico inerte, como alcanoles, éteres, hidrocarburos disolventes, etc.
- 10.
- 15.
- 20.

En otra modalidad del procedimiento de este invento, los N-óxidos de la fórmula I pueden prepararse condensando una oxima de la fórmula general



donde R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

5. con una cetona de la fórmula II, preferentemente en presencia de un ácido.

Del mismo modo, los derivados 3-deoxi de la fórmula I pueden prepararse condensando una imina de la fórmula general

10.



donde R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

15.

con una cetona de la fórmula II, preferentemente en presencia de un ácido. Las oximas de la fórmula IIIc y las iminas de la fórmula III-d son materias de partida conocidas o análogos de materias de partida conocidas cuya preparación es de fácil evidencia para los expertos en la materia.

20.

Acidos apropiados que se emplean con preferencia



para efectuar la condensación son los ácidos orgánicos débiles en el caso de la condensación de la imina, y los ácidos minerales fuertes, en el caso de la condensación de la oxima. La reacción se efectúa de preferencia a la temperatura ambiente, aunque pueden emplearse también temperaturas más altas o más bajas, a ser posible una temperatura entre unos 0°C y 150°C. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico o, si se desea, en medio acuoso. Disolventes apropiados son, por ejemplo, los alcoholes como el metanol, el etanol, el propanol, etc.; los hidrocarburos disolventes, como el benceno, el tolueno, etc.; los éteres como el dioxano y el tetrahidrofurano; etc.

Al preparar los derivados de quinazolina de este invento según los procedimientos que aquí se han descrito, se obtienen compuestos de la fórmula I en los que R_7 es hidrógeno. Los compuestos de la fórmula I en los que R_7 es distinto de hidrógeno, o sea que significa alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior, se preparan a partir de compuestos de la fórmula I en los que R_7 es hidrógeno por las técnicas usuales para la alquilación. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I en el que R_7 sea hidrógeno puede alquilarse por reacción con un haluro (de preferencia, un bromuro o yoduro) de alquilo inferior, en presencia de una base fuerte, como hidruro o alcóxido inferior de potasio o sodio. También pueden emplearse otros



agentes alquilantes, como por ejemplo los sulfatos de dialquilo inferior.

5. Los derivados 3-deoxi de la fórmula I pueden prepararse por reducción de los correspondientes N-óxidos de la fórmula. I. La reducción se efectúa con facilidad tratando el N-óxido apropiado con trihaluro fosforos (por ejemplo, tricloruro fosforoso, tribromuro fosforoso, etc.) o con hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación, como el níquel de Raney.

10. Los compuestos de la formula I forman sales de adición de ácido. Por ejemplo, forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con los ácidos farmacéuticamente aceptables, orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido acético, el ácido succínico, el ácido metansulfónico, 15. el ácido paratoluensulfónico, el ácido maléico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, etc. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I que no sean farmacéuticamente aceptables pueden ser convertidas, ya sea en la base 20. libre, ya sea en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por técnicas convencionales; por ejemplo, mediante neutralización y luego, si se desea, por reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable.

25. Los derivados de 4-fenilquinazolina de la fórmula I, así como sus derivados 3-deoxi, son compuestos de



utilidad farmacéutica, Resultan útiles, por ejemplo, como agentes anticonvulsivantes y como agentes anorécticos. Los nuevos derivados de 4-piridilquinazolina de la fórmula I así como sus derivados 3-deoxi, y sus sales aceptables farmacéuticamente, son útiles como agentes analgésicos.

Más particularmente, resultan útiles como agentes antiinflamatorios.

Los nuevos compuestos de este invento pueden administrarse por vía interna (por ejemplo, oral o parenteral) con dosificación ajustada a los requerimientos individuales. Para fines de administración, se los puede poner en formas de administración farmacéutica convencionales, sólidos o líquidas, y se los puede combinar con vehículos farmacéuticos convencionales, sólidos o líquidos. Por ejemplo, dichos compuestos, o sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, pueden administrarse en formas de administración farmacéutica convencionales tales como dispersiones, cápsulas, emulsiones, suspensiones, pastillas, etc., y se los puede combinar con vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales tales como el almidón de maíz, la lactosa, etc.

Además de su utilidad farmacéutica, los compuestos de la fórmula I son también útiles como intermediarios en la preparación de derivados benzodiazepínicos de utilidad farmacéutica conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula

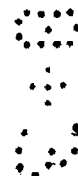


- la I pueden convertirse en benzodiazepinas y N-óxidos de benzodiazepina por procedimientos conocidos, procediendo a dilatar el anillo por tratamiento con una base. Por ejemplo, una 1,2-dihidroquinazolina de la fórmula I (como el 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina)
5. cuando se trata con amoníaco o con una amina primaria (por ejemplo, una alquilamina inferior) da un N-óxido de benzodiazepina correspondiente (por ejemplo, el 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Los
10. compuestos de la fórmula I son también útiles como intermediarios en la preparación de beta-oximas de 2-aminobenzofenonas y de 2-aminobenzoilpiridinas. Dichas beta-oximas constituyen una clase valiosa de materiales de partida útiles en la preparación de 4-óxidos conocidos de 5-
15. piridil- y 5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Las beta-oximas se preparan escindiendo un compuesto de la fórmula I por hidrólisis ácida.

Este invento se comprenderá más plenamente a base de los ejemplos detallados que siguen.



EJEMPLO 1



- Un matraz de reacción de fondo redondo, de dos
5. litros de capacidad y provisto de agitador, embudo de goteo y tubo secador, se cargó con 46,3 g de 2-amino-5-clorobenzo-fenona (0,2 moles), 400 cc de etanol, 32,8 g de sulfato de hidroxilamina (0,2 moles) y 27,2 g de dicloroacetaldehído destilado (0,24 moles). Se agitó vigorosamente la mezcla
10. reaccional durante 17 horas, a la temperatura ambiente, y en un período de 5 minutos se le añadieron 200 cc de solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Terminada la adición del álcali, se agitó la preparación por 10 minutos más. Se separó por filtración el precipitado amarillo resultante y se lavó
15. la torta del filtro con 300 cc de agua fría. Después de succionar la torta lavada con agua para dejarla lo más seca posible, se volvió a lavar la torta húmeda con 300 cc de etanol frío y se secó el producto amarillo a 85°C y en vacío (alrededor de 254 mm de Hg) hasta peso constante. El
20. producto así obtenido, 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina, fundió a 198-201°C.



EJEMPLO 2



Se agitó a la temperatura ambiente, durante 24 horas, una mezcla de 23,2 g (100 milimoles) de 2-amino-5-clorobenzofenona, 22,5 g (120 milimoles) de acetal dietílico de dicloroacetaldehído, 16,4 g (100 milimoles) de sulfato de hidroxilamina y 200 cc de etanol. Con la adición de 100 cc de solución acuosa al 10% de carbonato sódico se obtuvo un precipitado gomoso. Se extrajo este precipitado cuatro veces con diclorometano; se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en vacío (alrededor de 30 mm de Hg), lo que dio un aceite de color ambar. El aceite de color ambar, cristalizado en etanol, dio un sólido amarillo de 3-óxido de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina, que fundió a 198-201°.

EJEMPLO 3

Se calentó en reflujo durante 15 minutos una mezcla de 20,0 g (160 milimoles) de acetal dimetílico de cloroacetaldehído y 20,0 cc (30 milimoles) de ácido clorhídrico acuoso



- 1,5-n. Se añadió esta solución a una mezcla de 23,2 g (100 milimoles) de 2-amino-5-clorobenzofenona, 8,2 g (50 milimoles) de sulfato de hidroxilamina y 150 cc de etanol. Se agitó la mezcla reaccional durante 50 minutos a la temperatura ambiente y luego se la trató con 100 cc de solución acuosa al 10% de carbonato sódico, lo que dió un sólido amarillo. Se lavó el sólido amarillo con 150 cc de agua y se le secó a 90°C en una estufa de vacío (alrededor de 25 mm. de Hg). Los prismas amarillos de 3-óxido de 6-cloro-2-cloro-~~metil-1,2-dihidro-4-fenil-quinazolina~~ así obtenidos fundieron a 164-176°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 4

- Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de 23,1 g (100 milimoles) de 2-amino-5-clorobenzofenona, 8,8 g (120 milimoles) de oxima de acetona, 7,0 cc (50 milimoles) de ácido clorhídrico 7,2-n en etanol y 200 cc de etanol. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se la neutralizó con una cantidad calculada de solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 , se la diluyó con un volumen igual de agua y se la extrajo por tres veces con CH_2Cl_2 . Se combinaron los extractos de CH_2Cl_2 , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron
- 15.
- 20.



- y se concentraron hasta sequedad, y el aceite de color ambar así obtenido se recogió en CH_2Cl_2 y se pasó por alumina (neutra, de grado I). Después de eluir con 2,0 litros de CH_2Cl_2 , se concentraron los eluatos en vacío, lo que dio
5. 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-2,2-dimetil-4-fenilquinazolina en forma de un sólido amarillo, fundente a 185-205°. Después de dos recristalizaciones en CH_2Cl_2 /acetona, el producto se obtuvo en forma de varillas amarillas, fundentes a 220-225°C.

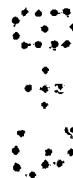
EJEMPLO 5

10

- Se calentó en baño de vapor una mezcla de 4,35 g (62,5 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina, 1,88 g (62,5 milimoles) de paraformaldehído y 30 cc de piridina
15. hasta obtener una solución límpida. Se añadieron a esta solución 13 g (50 milimoles) de 2-amino-2'-fluoro-5-nitrobenzofenona y se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 días. El precipitado obtenido, después de diluido con agua hasta 125 cc, se recristalizó en tetrahydro-
20. furano/éter, lo que dio 3-óxido de 4-(2-fluorofenil)-1,2-dihidro-6-nitroquinazolina, en forma de prismas amarillos, con punto de fusión de 211-214°.



EJEMPLO 6



- Se calentó en baño de vapor una mezcla de 0,9 g. (30 milimoles) de paraformaldehído, 2,00 g (30 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina y 25 cc de piridina, hasta que se obtuvo una solución límpida. Se añadieron a esta solución 7,25 g (25 milimoles) de 2-amino-5-bromo-4'-metilbenzofenona y se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 18 horas. Se precipitó el producto por adición de 150 cc de agua, se le recogió y se le lavó con éter, lo que dio 3-óxido de 6-bromo-1,2-dihidro-4-(4-metilfenil)-quinazolina, con punto de fusión de 155-158° (descomposición). La recrystalización en etanol dio agujas amarillas, con punto de fusión de 169-172°.

EJEMPLO 7

- Se calentó en baño de vapor una mezcla de 4,35 g (62,5 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina, 1,88 g (62,5 milimoles) de paraformaldehído y 30 cc de piridina,



hasta obtener una solución límpida. Se añadieron a esta solución 13,3 g (50 milimoles) de 2-amino-5,4-diclorobenzofenona y se dejó reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 18 horas. La dilución con 175 cc de agua dio un precipitado fundente a 120-125° (descomposición), que, recristalizado en acetato de etilo, dio 3-óxido de 6-6-cloro-1,2-dihidro-4-(4-clorofenil)-quinazolina, con punto de fusión de 160-163°. La recristalización en etanol dio agujas amarillas, con punto de fusión de 162-165°.

10.

EJEMPLO 8

Se disolvió en 100 cc de etanol caliente una mezcla de 1,88 g (63 milimoles) de paraformaldehído y 4,35 g (63 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina. Se añadieron a esta solución 12,6 g (50 milimoles) de 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se basificó la solución con solución al 10% de bicarbonato sódico, se la diluyó con agua hasta 300 cc y se la extrajo con 400 cc de cloruro de metileno, en dos porciones. Los extractos de cloruro de metileno, combinados, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío (30 mm de Hg).

20.



Cristalizando el residuo en éter, se obtuvo 3-óxido de 6-cloro-1,2-dihidro-4-(2-fluorofenil)-quinazolina. La recristalización en acetato de etilo/hexano dio el producto en forma de agujas amarillas, con punto de fusión de 149-152°.

5.

EJEMPLO 9

Se disolvió en 50 cc de etanol una mezcla de 1,5 g (50 milimoles) de paraformaldehído y 3,45 g (50 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina. Se añadieron a esta solución 10,55 g (50 milimoles) de 2-amino-5-metilbenzofenona y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se neutralizó la mezcla reaccional por adición de solución al 10% de carbonato sódico y se la concentró en vacío. Se disolvió el residuo en 250 cc de cloruro de metileno y se ^{le}lavó con agua y con salmuera. La solución de cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío (30 mm de Hg). Cristalizando el residuo en éter, se obtuvo 3-óxido de 1,2-dihidro-6-metil-4-fenilquinazolina, con punto de fusión de 140-147°. La recristalización en cloroformo/hexano dio placas amarillas, con punto de fusión de 157-160°.

10.

15.

20.



EJEMPLO 10

- Se calentó en baño de vapor una mezcla de 2,08 g
5. (30 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina, 0,9 g (30 milimoles) de paraformaldehído y 25 cc de piridina, hasta obtener una solución límpida. Se añadieron a esta mezcla 6,66 g (25 milimoles) de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante 18 horas.
10. Se concentró la mezcla reaccional en vacío (30 mm de Hg) hasta obtener un aceite espeso y se recogió 3-óxido de 6-cloro-4-(2-clorofenil)-1,2-dihidroquinazolina, de punto de fusión 168-175°, de una mezcla de agua y éter. La recristalización en etanol dio prismas amarillos, con punto de fusión
15. de 188-190°.

EJEMPLO 11

- Se calentó en baño de vapor una mezcla de 4,35 g
20. (63 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina, 1,88 g (63 milimoles) de paraformaldehído y 40 cc de piridina,



has ta obtener una solución límpida. Se añadieron a esta mezcla 17,8 g (50 milimoles) de 2-(2-amino-3,5-dibromobenzoil)-piridina y se dejó reposar la solución a la temperatura ambiente durante 18 horas. La dilución de la mezcla reaccional con 200 cc de agua precipitó 3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina, de punto de fusión 190-183°. La recristalización en tetrahidrofurano/hexano dio agujas amarillas, con punto de fusión de 217-219°.

Por un procedimiento análogo se preparó también 3-óxido de 6-bromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)quinazolina, que, recristalizado en acetato de etilo, se obtuvo en forma de prismas amarillos, fundentes a 125-129°C.

EJEMPLO 12

Se calentó en reflujo durante 17 horas una mezcla de 11,6 g (50 milimoles) de 2-amino-5-clorobenzofenona, 2,25 g (75 milimoles) de paraformaldehido, 10 cc de ácido acético glacial y 250 cc de amoníaco etanólico al 9,4%. Se enfrió la mezcla reaccional, se la diluyo con 600 cc de solución al 10% de bicarbonato sódico y se la extrajo con 3 x 200 cc de cloruro de metileno. Se combinaron los extractos de cloruro de metileno, se lavaron con 250 cc de agua y con 250 cc de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo que quedó después de la evaporación en vacío del cloruro de metileno se cristalizó en éter de petróleo y en ciclohexano, con lo que se obtuvo 6-cloro-1,2-dihi-



dro-4-fenilquinazolina, de punto de fusión 145-151°.

EJEMPLO 13

5. Se calentó en reflujo durante 18 horas una mezcla de 9,85 g (50 milimoles) de 2-aminobenzofenona, 2,25 g (75 milimoles) de paraformaldehído, 10 cc de ácido acético glacial y 250 cc de amoníaco etanólico al 9%. Se enfrió la mezcla reaccional, se la diluyó hasta 500 cc con solución al 10% de bicarbonato sódico y se la extrajo con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío. Cristalizando el residuo en hexano y recristalizándolo en acetato de etilo, se obtuvieron agujas amarillas de 1,2-dihidro-4-fenilquinazolina, con punto de fusión de 15. 162-165°.

EJEMPLO 14

20. Se calentó en reflujo durante 17 horas una mezcla de 12,1 g (50 milimoles) de 2-amino-5-nitrobenzofenona, 2,25 g (75 milimoles) de paraformaldehído, 10 cc de ácido



acético glacial y 250 cc de amoníaco etanólico al 9%. La adición de solución de bicarbonato sódico al 10% precipitó el producto de punto de fusión 195-200°, que se recogió y se lavó con éter. La recristalización en etanol dio agujas amarillas de 1,2-dihidro-6-nitro-4-fenilquinazolina, fundentes a 205-208°.

EJEMPLO 15

Se agitó durante la noche, a la temperatura ambiente, una mezcla de 23,1 g (0,1 mol) de 2-amino-5-clorobenzofenona, 12,8 g (0,1 mol) de oxima bruta de dicloroacetaldehído, 16,7 cc (0,1 mol) de cloruro de hidrógeno etanólico 6-n y 200 cc de etanol. Luego se neutralizó con solución al 10% de carbonato sódico, se diluyó con 300 cc de agua y se extrajo con 3 x 250 cc de cloruro de metileno. Se combinaron los extractos de cloruro de metileno, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío, lo que dejó 35,5 g de un aceite anaranjado. La cristalización de este aceite en éter dio 4,3 g de 3-óxido bruto de 6-cloro-2-diclorometil-1,2-dihidro-4-fenilquinazolina, de punto de fusión 189-191°. Este material puede purificarse por recristalización en tetrahidrofurano/agua, para obtener el producto puro, de punto de fusión 203-206°C.



EJEMPLO 16

(a) Formulación para supositorios

Por supositorio
de 1,3 gramos

5.	3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina	0,025 gramos
	Cera de ricino hidrogenada	1,230
	Cera de carnauba	0,045

10. En un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio, se funden la cera de ricino hidrogenada y la cera de carnauba, se mezclan bien y se enfría hasta 45°C. Se agita hasta dispersión completa y uniforme el 3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina, que había sido reducido a un polvo fino y sin grumos. Se vierte la mezcla en moldes para supositorios a fin de formar supositorios con un peso individual de 1,3 gramos. Se enfrían los supositorios y se sacan de los moldes. Luego se los envuelve individualmente en papel de cera para embalaje.

(b) Formulación para pastillas

Por pastilla

20.	3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina	25,00 mg
	Lactosa	64,50 mg
	Almidón de maiz	10,00 mg
	Estearato de magnesio	0,50 mg



Se mezcla el 3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio, en una mezcladora apropiada. Se combina luego la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora provista de tamiz con las cuchillas hacia delante. En una máquina para comprimir pastillas, se hacen trociscos con los polvos mezclados. Se desmenuzan los trociscos hasta un tamaño de mallas apropiado y se mezcla bien. Se comprimen las pastillas a un peso de 100 mg de cada una. (Las pastillas pueden ser planas o biconvexas y estar entalladas si se desea).

(c) Formulación para cápsulas

	<u>Por cápsula</u>
3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina	50 mg
Lactosa	125 mg
15. Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

Se mezcla el 3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Se combina luego la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora provista de tamiz con las cuchillas hacia delante. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añade el talco y se homogeneiza a fondo. Se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.



(d) Formulación parenteral

	<u>Por cada</u>
3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina	2,5 mg
5. Acido tartárico c.s. hasta pH	3,0
Fenol anhidro	4,5 mg
agua para inyección c.s. hasta	1,0 cc.

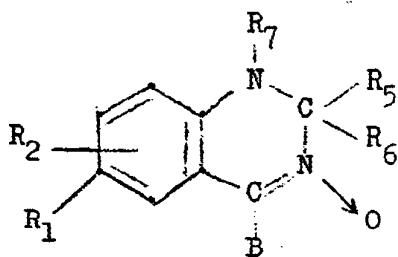
- Se empasta en parte del agua para inyección el 3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina. Se solubiliza el 3-óxido de 6,8-dibromo-1,2-dihidro-4-(2-piridil)-quinazolina por adición lenta del ácido tartárico hasta pH 3,0 aproximadamente. Se añade luego el fenol anhidro. Se filtra la solución y se la deja reposar durante 24 horas. Luego se la filtra en un filtro de candelilla. Se envasa la solución en ampollas del tamaño deseado y se cierran éstas bajo atmósfera de nitrógeno. Se inspeccionan todas las ampollas y se desechan las que contienen cantidades excesivas de fibras.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 600.742 del 12.12.66.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de quinazolina de la fórmula general



10. donde R_1 y R_2 representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, trifluorometilo, ciano y alquiltio inferior; R_5 representa hidrógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, di-halo-alquilo inferior, tri-halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, fenilo, fenilo-alquilo inferior o aza-ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior; R_6 representa hidrógeno, alquilo

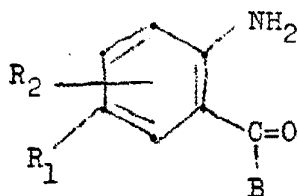
15.

20.



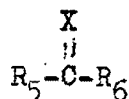
- inferior, halo-alquilo inferior, di-halo-alquilo inferior, tri-halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior o aza-ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior; o, tomados juntos, R_5 y R_6 representan alquilenos inferiores, aza-alquilenos inferiores o N-alquilo inferior-aza-alquilenos inferiores; R_7 representa hidrógeno, alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior o ciclo-alquilo inferior-alquilo inferior; y B representa fenilo, fenilo sustituido, piridilo o piridilo sustituido,
5. sus derivados 3-deoxi y las sales de adición de ácido de estos compuestos, cuyo procedimiento se caracteriza por tratarse una cetona de la fórmula general
- 10.

15.



II

20. donde R_1 , R_2 y B tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, con un compuesto de la fórmula general



III



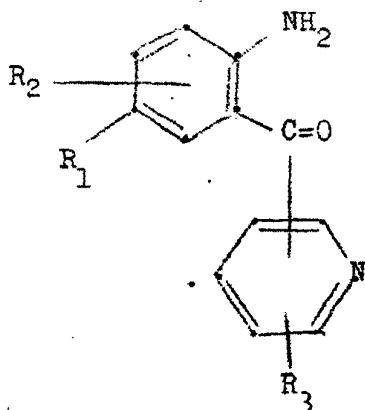
donde R_5 y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes, mientras que X representa un grupo imino, hidroxilimino, oxo u oxo acetalizado,

5. y, en el caso de que se use un compuesto de la fórmula III con un grupo oxo o un oxo acetalizado, efectuarse el tratamiento en presencia de amoníaco, de hidroxilamina o de sus sales y, si se desea, N_1 -alquilarse el compuesto así obtenido y/o transformarse éste en una sal suya de adición de ácido.

10.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida una cetona de la fórmula general

15.



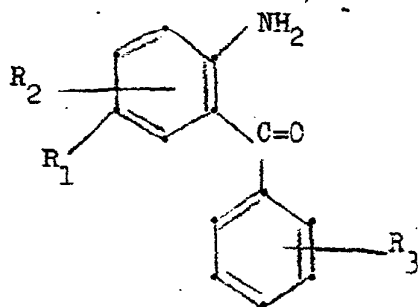
20.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1, mien-



que R_3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro, trifluorometilo, ciano o alquiltio inferior.

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida una cetona de la fórmula general
- 5.



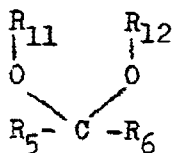
10.

15.

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la reivindicación 2.

4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por usarse un acetal de la fórmula

20.





donde R_5 y R_6 representan alquileno inferior, aza-alquileno inferior o N-alquilo inferior-aza-alquileno inferior, mientras que R_{11} y R_{12} representan alquilo inferior o bencilo o, tomados juntos, alquileno inferior.

5.

5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que la reacción se efectúa en presencia de un ácido.

6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que se desoxigena un 3-óxido de quinazolina obtenido.

10.

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que la desoxigenación se efectúa con un trihaluro fosforoso o hidrógeno en presencia de un catalizador.

15.

8. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 3, 4 o 5, caracterizado por usarse como material de partida 5-halo-2-aminobenzofenona.

9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado por usarse como material de partida 5-cloro-2-aminobenzofenona,

20.

10. Un procedimiento como se define en las reivin-



dicaciones 2, 4 o 5, caracterizado por usarse como material de partida (2-amino-5-halobenzoil)piridina.

5. 11. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 3 o 5, caracterizado por tratarse una 2-amino-5-cloro-benzofenona con sulfato de hidroxilamina y dicloroacetaldehído.

12. Un procedimiento como se define en la reivindicación 11, caracterizado en que el dicloroacetaldehído es dicloroacetaldehído polimérico.

10. 13. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 3, 4 o 5, caracterizado por tratarse 2-amino-5-cloro-benzofenona con sulfato de hidroxilamina y acetaldialquílico de dicloroacetaldehído.

15. 14. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 3, 4 o 5, caracterizado por tratarse 2-amino-5-cloro-benzofenona con sulfato de hidroxilamina y acetaldialquílico de cloroacetaldehído.

20. 15. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 5, caracterizado por tratarse 2-(2-amino-3,5-dibromobenzoil)piridina con hidroxilamina o una sal de ésta y formaldehído o con oxima de formaldehído.


16. Un procedimiento para la preparación de derivados de quinazolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 35 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 11 de Diciembre de 1967

p.a.


E A **CAJME ISERA**
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ

