

368.945

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE C-07	A61
SUBCLASE D	B

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6218/T

3700/KU/MK.

=====

Memoria Descriptiva

sobre:

27



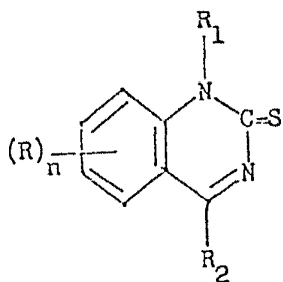
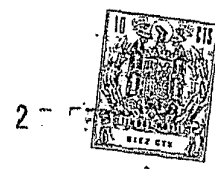
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
QUINAZOLINA-2(1H)-TICINA.

Solicitante:

SANTOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea
Suiza

La presente invención se relaciona con derivados de
quinazolina-2(1H)-ticona y con su preparación.

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

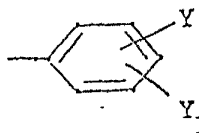


Ia

5 en donde R significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
 un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un
 radical alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono
 o un grupo nitro, trifluorometilo o dialquil(C₁₋₄)amino,
 n representa 1 o 2, con la condición de que
 cuando n es 2, los substituyentes R que pueden ser
 iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno,
 flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 5 átomos
 de carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de
 10 carbono,

R₁ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono
 o un radical alilo o propargilo,

R₂ significa un radical fenilo o un radical fenilo
 substituído de fórmula II,

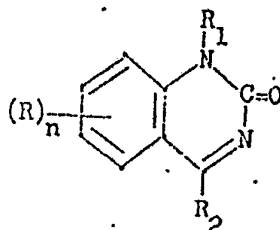


II



en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo,
un radical alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono o un grupo trifluorometilo, e
5 Y₁ representa un átomo de hidrógeno, flúor,
cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4
átomos de carbono o un radical alcoxi de
1 a 4 átomos de carbono,

10 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula III
a temperatura elevada,



III

en donde R, R₁, R₂ y n tienen los significados arriba indicados,
con pentasulfuro fosforoso, en presencia de un disolvente orgánico que
sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

15 El procedimiento se efectúa preferentemente a una
temperatura de aprox. 70° a aprox. 180°C, preferentemente entre aprox.
100° y 130°C, y convenientemente a la temperatura de reflujo del medio
de reacción, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condi-
ciones de la reacción. Entre los disolventes orgánicos adecuados se
incluyen la piridina, el tolueno y el xileno, de los cuales se pro-

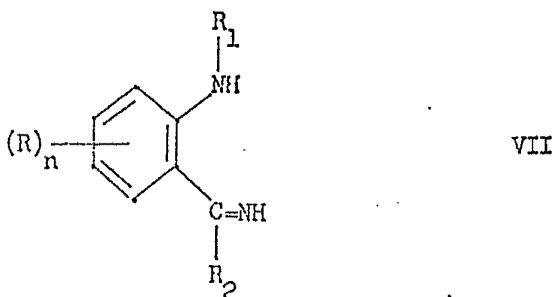


fiere la piridina, ya que ésta aparece tener un efecto beneficioso sobre el grado de reacción. El período de reacción puede variar, por ejemplo, de 1 a 50 horas, más comunmente de 10 a 30 horas.

Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden aislarse y purificarse mediante los procedimientos usuales.

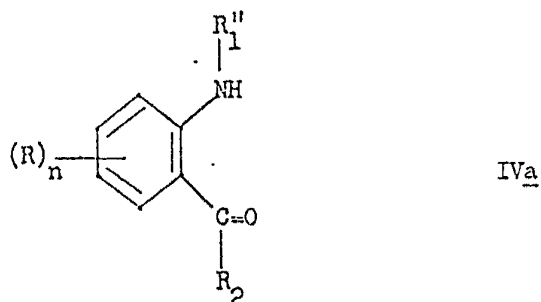
Los compuestos de fórmula III usados como materiales iniciales pueden producirse

α) ciclizando un compuesto de fórmula VII,



en donde R, R₁, R₂ y n tienen los significados arriba indicados, con fosgeno;

o α) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IVa,



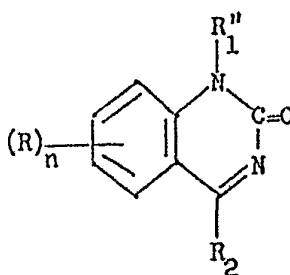
en donde R₁^{''} tiene el mismo significado como R₁ arriba indicada, excepto que no puede significar un grupo alquilo terciario en el que el átomo de carbono terciario está ligado



directamente al átomo de nitrógeno, y

R_1 , R_2 y n tienen los significados arriba indicados, con un carbamato de alquilo inferior (C_1-C_5) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis, para obtener un compuesto de fórmula IIIa,

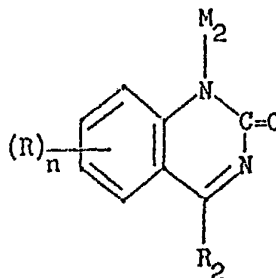
5



IIIa

en donde R , n , R_1'' y R_2 tienen los significados arriba indicados,

o β) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en donde R , R_2 y n tienen los significados arriba indicados, y

M_2 significa un átomo de metal alcalino,

10

con un compuesto de fórmula XV,



XV

en donde R_1'' tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

para obtener un compuesto de fórmula IIIa arriba indicada.



27 FEB. 1971

El procedimiento (II) se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 50°C, preferentemente 10° a 30°C. Es deseable usar un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, prefiriéndose el benceno. La relación molécula-gramo entre el fosgeno y el compuesto VII no es decisiva, y en los métodos preferidos del procedimiento se usa un considerable exceso de fosgeno con el fin de obtener proporciones de reacción más eficientes.

El procedimiento (α) deberá efectuarse a una temperatura por encima de 140°C, preferentemente de 160° a 200°C, siendo el ácido de Lewis preferido el cloruro de cinc, y siendo el carbamato preferido el carbamato de etilo. Si se desea, la reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo o-diclorobenceno, pero esto no es necesario ya que puede usarse un exceso del carbamato con este fin. Un período de reacción adecuado es de aprox. 30 minutos a aprox. 2 horas, dependiendo de las condiciones particulares que se empleen.

El procedimiento (β) se efectúa convenientemente a temperatura ambiente (aprox. 20°C) o a temperaturas elevadas de hasta aprox. 100°C. Entre los disolventes orgánicos adecuados que son inertes bajo las condiciones de la reacción se incluyen: dimetilacetamida, dietilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y dioxano. El compuesto de fórmula VIII preferentemente es una sal de sodio o de potasio, y el compuesto de fórmula XV preferentemente es un yoduro.



Los compuestos de fórmula IIIa, en los que el átomo de nitrógeno del anillo de quinazolinona lleva un sustituyente alquilo ramificado y la ramificación se encuentra en el átomo de carbono ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, por ejemplo isopropilo y butilo sec., se preparan ventajosamente mediante el procedimiento α) en vez del procedimiento β) ya que en este caso se obtienen mejores rendimientos del producto deseado.

El compuesto resultante de fórmula III puede aislarse y purificarse mediante las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula IVa usados como materiales iniciales en el procedimiento α) son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Cuando el anillo de benceno de los compuestos IVa lleva un sustituyente 5-nitro o 5-trifluorometilo, los compuestos se preparan preferentemente mediante reacción de la 5-(nitro o trifluorometil)-2-cloro-benzofenona correspondiente con una amina apropiada (R_1NH_2) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo una mezcla de cobre y cloruro cuproso. Cuando el compuesto de fórmula IVa es una o-alquilaminobenzofenona, en la que la mitad alquilo es una cadena ramificada y la ramificación se encuentra en el átomo de carbono ligado directamente al átomo de nitrógeno, particularmente cuando es una o-isopropilaminobenzofenona, el compuesto puede prepararse ventajosamente mediante un método análogo al descrito en la Patente Belga No. 723.041, usando una o-aminobenzofenona apropiada y un bromuro o yoduro de alquilo secundario.



Los compuestos de fórmula VII usados como materiales inicia-
les en el procedimiento α), son conocidos o pueden prepararse a partir
de materiales disponibles mediante uno o más de un número de
procedimientos bien establecidos, como será evidente a los expertos en
5 la materia. Por lo general, estos compuestos pueden producirse mediante
reacción de una c-aminobenzofenona correspondiente, es decir, en la
mayoría de los casos un compuesto de fórmula IV_a con amoníaco, pre-
ferentemente en un reactor sellado bajo condiciones anhidras y a tempera-
turas y presiones elevadas. Las temperaturas de reacción fluctúan
10 entre 100° y 200°C, preferentemente 110° y 150°C. Es ventajoso
emplear un catalizador tal como un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro
de cinc. La reacción se efectúa preferentemente con amoníaco como
disolvente, o con un codisolvente adecuado, por ejemplo dioxano, y
es seguida por la recuperación usando las técnicas usuales. Otro pro-
15 cedimiento bien conocido involucra la tosilación, alquilación y destosi-
lación de un antranilonitrilo apropiadamente substituido para obtener
el 2-aminobenzonitrilo correspondiente, el que luego se hace reaccionar
con un compuesto fenílico de Grignard o un compuesto de fenilo-litio,
seguido por la elaboración posterior usando las técnicas usuales para
20 obtener el compuesto de fórmula VII. Sin embargo, es preferible no usar
el método últimamente citado para los compuestos en donde R represen-
ta nitro.

Los compuestos de fórmula VIII usados como materiales
iniciales en el procedimiento β) pueden obtenerse fácilmente tratando



la quinazolinona correspondiente no substituida en la posición 1 en
forma de por sí conocida para la preparación de tales sales de metal
alcalino, por ejemplo con hidruro de sodio o un alcóxido de metal
alcalino, tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de
5 potasio o etóxido de potasio. La reacción se efectúa convenientemente
a temperatura ambiente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo
las condiciones de la reacción, por ejemplo dimetilacetamida, dietil-
acetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o dioxano. Es adecuado
usar el mismo disolvente para la subsiguiente preparación de los
10 compuestos de fórmula general IIIa.

Las quinazolinonas no substituidas en la posición 1 son
conocidas o pueden prepararse en forma análoga a la descrita en la
literatura (por ejemplo Patente Japonesa No. 20865/65, publicada el
16 de septiembre de 1963) para los compuestos conocidos. Tales
15 quinazolinonas también pueden prepararse a partir de 2-aminobenzofenonas
apropiadamente substituidas mediante la reacción del
procedimiento α).

Los compuestos de fórmula Ia, en la que R significa un
radical dialquilamino, pueden producirse y aislarse en forma de sales
de adición de ácido. Entre los ejemplos de tales sales se incluyen
20 los clorhidratos, fumaratos, malatos, formiatos, acetatos, sulfonatos
y malonatos. Las formas de sal de adición de ácido pueden pro-
ducirse de las formas de base libre correspondientes en forma de por
sí conocida. A la inversa, las formas de base libre pueden obtenerse
25 de las formas de sal en forma de por sí conocida.



Los compuestos de fórmula Ia poseen actividad farmacológica. Los compuestos poseen particularmente una actividad anti-inflamatoria como lo indica el ensayo del edema inducido por el carragaenano en ratas, y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes anti-
5 inflamatorios.

Las dosificaciones diarias adecuadas, indicadas, fluctúan entre aprox. 20 mg y aprox. 1000 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 5 mg a aprox. 500 mg, 2 a 4 veces por día o en forma de preparaciones de acción prolongada (retard).

10 Los compuestos pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y con otros adyuvantes usuales que se deseen, y pueden aplicarse oralmente por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires y suspensiones, o parentéricamente en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

15 Los compuestos de fórmula Ia, en la que R significa un radical dialquilamino, pueden usarse en la forma de sales de adición de ácido no tóxicas, fisiológicamente aceptables, cuyas sales poseen un orden de actividad similar a aquel de las formas de base libre.



27 FEB. 197600-6218/I

Una formulación representativa es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que tiene la composición siguiente por peso:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
5	Compuesto de fórmula Ia, por ejemplo 1-isopropil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione	50
	tragacanto	2
	lactosa	39,5
	almidón de maíz	5
10	talco	3
	estearato de magnesio	0,5

Los compuestos preferidos de fórmula Ia son aquellos en donde R₁ es etilo o isopropilo, mostrando una actividad particularmente fuerte la 1-isopropil-7-metil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione.

15 Los compuestos de fórmula Ia también son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos de fórmula III arriba indicada, siendo estos últimos farmacóticamente activos.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí significa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el
20 asunto.

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.



EJEMPLO 1: 1-Isopropil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tiona

a) Preparación de 1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

Una mezcla de 21 g de o-isopropilaminobenzofenona bruta, 40 g de uretano y 1,5 g de cloruro de cinc se calienta a 180-200°C (baño de aceite) durante 4 horas. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y luego se le añaden 200 cc de cloruro metilénico. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se extrae 2 veces con 100 cc de agua cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora en un vacío. El residuo se cristaliza de acetato etílico para obtener 1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona con un P.F. de 140°C.

b) Preparación de 1-isopropil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tiona.

Una mezcla de 9,0 g de 1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, 30 g de pentasulfuro de fósforo y 100 cc de piridina se calienta al reflujo durante 20 horas. La mezcla resultante se vierte sobre 500 cc de agua helada y la mezcla resultante se extrae 2 veces con 200 cc de cloruro metilénico cada vez. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se evaporan en un vacío para obtener un residuo cristalino, amarillo, el que se filtra con cloruro metilénico a través de una capa de 3 cm de óxido de aluminio. El filtrado se concentra en un vacío hasta un volumen de aprox. 20 cc y dicho concentrado se trata luego mediante la adición de éter dietílico (aprox. 100 cc) para cristalizar agujas de color naranja de 1-isopropil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tiona con un P.F. de 216-217°C.

EJEMPLO 2: 1-Etil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione



a) Preparación de 1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

A una solución de 2,2 g de 4-fenil-2(1H)-quinazolinona en 50 cc de dimetilacetamida se le añaden, a temperatura ambiente, 0,75 g de hidruro de sodio (50 % en aceite mineral). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se le añaden 4 cc de yoduro etílico. La mezcla se agita durante 30 minutos más a temperatura ambiente y luego se calienta a 60°C durante 30 minutos con el fin de completar la reacción. La mezcla se evapora luego en un vacío para separar la mayor parte del disolvente y el residuo se vierte sobre 100 g de hielo. El material sólido resultante se separa mediante filtración, se disuelve en 50 cc de cloruro metilénico, la solución resultante se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora luego en un vacío. El residuo aceitoso resultante se cristaliza de acetato etílico para obtener 1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona con un P.F. de 183-185°C.

b) Preparación de 1-etil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 b) y usando cantidades proporcionales de disolvente, a menos que se indique de otro modo, se hacen reaccionar 5 g de 1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona con 20 g de pentasulfuro de fósforo en 100 cc de piridina para obtener agujas de color naranja pálido de 1-etil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione con un P.F. de 232-235°C, después de cristalizar de cloruro metilénico/éter dietílico (1:5).



EJEMPLO 3: 1-Isopropil-7-metil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tiona

a) Preparación de 4-metil-2-isopropilamino-benzofenona.

Una mezcla de 7 g de 4-metil-2-amino-benzofenona, 6,35 g de carbonato de sodio y 18,8 cc de 2-yodopropano se agita y se calienta al reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción enfriada se diluye luego con 200 cc de benceno y se lava 2 veces con agua y dos veces con salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en un vacío para separar substancialmente todo el benceno. El aceite amarillo resultante se disuelve en aprox. 10 cc de cloruro metilénico y se somete a cromatografía de columna, usando alúmina (aprox. 400 g) y cloruro metilénico como eluyente, para dar una primera fracción, que al ser concentrada en un vacío para separar el cloruro metilénico, produce un aceite amarillo de 4-metil-2-isopropilamino-benzofenona.

b) Preparación de 1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

Una mezcla de 5,9 g de 4-metil-2-isopropilamino-benzofenona, preparada en la sección a) que antecede, 13,9 g de uretano y 500 mg de cloruro de cinc se calienta a una temperatura de 190°C durante 1 hora y media. Luego se le añaden a la mezcla adicionalmente 7 g de uretano y 250 mg de cloruro de cinc, y se sigue calentando a una temperatura de 190°C durante 2 horas y media adicionales. La mezcla resultante se enfría a aprox. 100°C y se diluye con cloroformo. La mezcla resultante se filtra luego y el filtrado se lava primero con agua y luego con salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre



sulfato de sodio anhidro y se concentra en un vacío para separar
substancialmente todo el cloroformo y obtener así un residuo aceitoso,
el que se disuelve en una pequeña cantidad de aprox. 20 cc de cloruro
metilénico. La solución resultante se diluye luego con aprox. 40 cc de
5 acetato etílico y se concentra en un vacío para cristalizar la
1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona con un P.F. de
137-138°C.

c) Preparación de 1-isopropil-7-metil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 b) y usando
cantidades proporcionales de disolvente, se hacen reaccionar 2 g de
1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona con 4 g de
pentasulfuro de fósforo en 20 cc de piridina (2 horas y media al
reflujo) con el fin de obtener agujas de color naranja de
1-isopropil-7-metil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione con un P.F. de
15 194-198°C, después de cristalizar de cloruro metilénico/éter dietílico
(1:5).

EJEMPLO 4: 1-Alil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione

a) Preparación de 1-alil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 a) y usando
cantidades equivalentes, se hace reaccionar 4-fenil-2(1H)-
quinazolinona con hidruro de sodio y yoduro de alilo para obtener
cristales de 1-alil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona después de cristali-
zar de acetato etílico. P.F. 159-160°C.



27 FEB, 1971

b) Preparación de 1-alil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 b) y usando cantidades equivalentes, se hace reaccionar 1-alil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona con pentasulfuro de fósforo en 30 cc de piridina (24 horas al reflujo) con el fin de obtener cristales amarillentos de 1-alil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione con un P.F. de 186°C, después de la purificación cromatográfica con gel de sílice y la cristalización de cloruro metilénico/éter dietílico (1:5).

EJEMPLO 5:

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando materiales iniciales apropiados en proporciones apropiadas, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

1-Etil-6-nitro-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione, P.F. 256-257°C
(cristalización de cloruro metilénico/éter dietílico).

15 1-Isopropil-7-metiltio-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione, P.F. 163-170°C
(cristalización de etanol/pentano).

6-Cloro-1-metil-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione, P.F. 228-230°C
(cristalización de cloruro metilénico/éter dietílico).

20 1-Isopropil-6-metoxi-4-fenil-quinazolina-2(1H)-tione, P.F. 147-150°C
(cristalización de acetona/pentano).

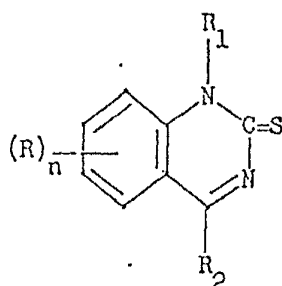
27 FEB. 1970



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del

- invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a cuatro solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica, y Suiza, con los números y fechas siguientes: 741.805 de 1 de julio de 1.968, 816.383 de 15 de abril de 1.969, 819.477 de 25
10. de abril de 1.969, y 8892/69 de 11 de junio de 1.969, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una patente de invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE QUINAZOLINA-2
15. (1H)-TIONA; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinsoline-2(1H)-tions, de fórmula Ia.



Ia

en donde R significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un
radical alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono
o un grupo nitro, trifluorometilo o dialquil(C₁₋₄)amino,
n representa 1 o 2, con la condición de que

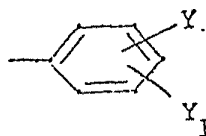
5

cuando n es 2, los substituyentes R que pueden ser
iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno,
flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 5 átomos
de carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de
carbono,

10

R₁ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono
o un radical alilo o propargilo,

R₂ significa un radical fenilo o un radical fenilo
substituído de fórmula II,



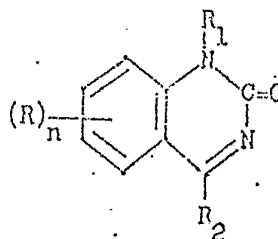
II



en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo,
un radical alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono o un grupo trifluorometilo, e
5 Y₁ representa un átomo de hidrógeno, flúor,
cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4
átomos de carbono o un radical alcoxi de
1 a 4 átomos de carbono,

caracterizado porque

10 se hace reaccionar un compuesto de fórmula III a temperatura elevada, tal
como : 70-180°C,



III

en donde R, R₁, R₂ y n tienen los significados arriba indicados,
con pentasulfuro fosforoso, en presencia de un disolvente orgánico que
sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo piridina.

27 F



- 20 -

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de quincolina-2(1H)-tina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

Este Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 FEB. 1971

SANBOL, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MOHEY
a. n. Firmados F. Hernández Rula