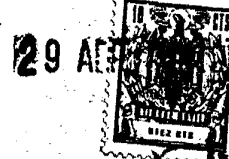


379 154

SECCION	.....
CLASIFICACION	.....
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	D K



379 154

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6220/II. 3700/MO/HD.

## Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolina.

=====

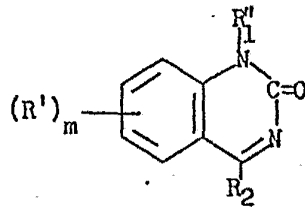
*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

Esta invención se relaciona con derivados de quinazolina.

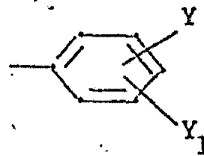
La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula

5. la I<sub>b</sub>,



Ib

en donde  $R_2$  significa un radical fenilo o un radical fenilo substituido  
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

$Y_1$  significa 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, e

(i)  $R_1''$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,  
un radical alilo o un radical propargilo,

$R'$  significa un átomo de flúor, cloro o bromo, y

$m$  significá 0 o 1,

o (ii)  $R_1''$  significa un radical isopropilo,

$R'$  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, un radical alquiltio de 1 a 4

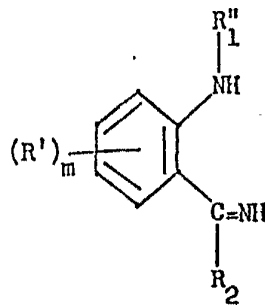
átomos de carbono, o un grupo nitro o trifluorometilo, y



379 154

m significa 1 o 2, con la condición de que cuando m es 1,  $R^1$  no representa un átomo de halógeno, y de que cuando m es 2, los radicales  $R^1$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de 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 se cicliza un compuesto de fórmula IIIb,



IIIb

en donde  $R^1$ ,  $R_1^1$ ,  $R_2$  y m tienen los significados arriba indicados, con fosgeno,

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 50°C, preferentemente 10° a 30°C. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, convenientemente un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, de preferencia benceno. La relación gramo-molecular entre el fosgeno y el compuesto de fórmula IIIb no es particularmente decisiva, pero es preferible usar un exceso substancial de fosgeno. El procedimiento puede efectuarse facultativamente en

379 154

- 4 -

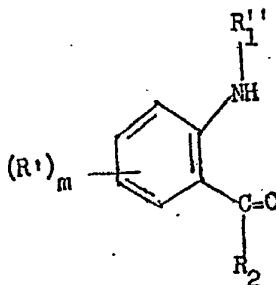


600-6220/II

presencia de un agente ligador de ácidos, tal como una base inorgánica, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, o una amina terciaria, por ejemplo trialquilamina o piridina, preferentemente trietilamina.

5 Los compuestos resultantes de fórmula Ib pueden aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula IIIb pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIIb,



VIIb

en donde  $R^1$ ,  $m$ ,  $R_1^{1'}$  y  $R_2$  tienen los significados arriba indicados,

10 con amoníaco.

La reacción se efectúa convenientemente en un reactor sellado bajo condiciones anhidras y a una temperatura y presión elevada.

La temperatura de reacción es ventajosamente de 100° a 200°C, preferentemente 110° a 150°C. Puede usarse con ventaja en el procedimiento un catalizador tal como un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de cinc.

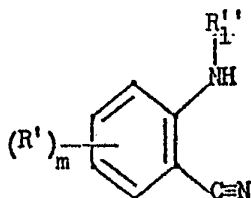
15 La reacción se efectúa preferentemente usando un exceso de amoníaco como disolvente, aunque también puede emplearse un co-disolvente adecuado, por ejemplo dioxano.

Los compuestos de fórmula IIIb también pueden prepararse

379 154



haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIIIb,



VIIIb

en donde R', m, R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula IXb,



IXb

5            en donde Q significa un átomo de litio, o un radical -Mg-X, en donde X significa un átomo de cloro, bromo o yodo, e

R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado,

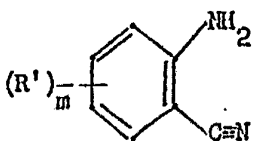
e hidrolizando el producto resultante en forma de por sí conocida.

10            La reacción del compuesto de fórmula VIIIb con el compuesto IXb se efectúa preferentemente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico. El compuesto de fórmula IXb preferentemente es un compuesto de litio. Es ventajosamente someter la mezcla de la reacción resultante directamente a la hidrólisis en forma de por sí conocida. La hidrólisis puede

15            efectuarse convenientemente por ejemplo virtiendo sencillamente la mezcla sobre hielo.

Los compuestos de fórmula VIIIb pueden prepararse en forma de por sí conocida mediante tosilación, isopropilación y destosilación de un compuesto de fórmula Xb,

379 154



X<sub>b</sub>

en donde R' y m tienen los significados arriba indicados.

Sin embargo, es preferible preparar los compuestos de fórmula VIII<sub>b</sub> mediante reacción de un compuesto de fórmula X<sub>b</sub> arriba indicada con un compuesto de fórmula XI<sub>b</sub>,



XI<sub>b</sub>

5 en donde X' significa un átomo de bromo o yodo, y

R'<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado.

Este procedimiento también forma parte de la presente invención.

Es deseable efectuar la reacción en presencia de una base, preferentemente una base inorgánica, tal como un carbonato de metal alcalino, con el fin de recoger el haluro de hidrógeno liberado durante la reacción. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano, benceno o tolueno. Sin embargo, el uso de un disolvente no es esencial, y puede usarse un exceso substancial del compuesto de fórmula XI<sub>b</sub>, el que se emplea preferentemente con el fin de proporcionar el medio de disolvente. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada que no es especialmente crítica pero que preferentemente queda dentro del alcance de 70° a 140°C, con mayor preferencia 80° a 100°C.

20



379 154

29 ABR 1970

Los compuestos de fórmula Xb son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula VIIb son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Cuando el anillo de benceno de los compuestos VIIb lleva un sustituyente 5-nitro o 5-trifluorometilo, los compuestos se preparan preferentemente mediante reacción de una 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 VIIb es una o-alquilamino-benzofenona, en donde la mitad alquilo es una cadena ramificada y la ramificación se encuentra en el átomo de carbono ligado directamente al átomo de nitrógeno, éste puede prepararse ventajosamente mediante un método análogo al descrito en la Patente Belga No. 725,041, usando una o-amino-benzofenona apropiada y bromuro o yoduro de alquilo.

Los compuestos de fórmula Ib poseen actividad farmacológica. Tienen particularmente una actividad anti-inflamatoria como lo indica el ensayo del edema inducido por el carragaen en ratas y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes anti-inflamatorios. Las dosificaciones diarias indicadas, adecuadas, fluctúan entre aprox. 10 miligramos y aprox. 1000 miligramos, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 3 a 500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparaciones de acción prolongada (retard).



ABR. 1970

379 154

Los compuestos de fórmula Ib, en la que R<sub>1</sub> significa un radical isopropilo, por lo general exhiben una actividad anti-inflamatoria excepcionalmente alta.

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

En los compuestos de fórmula I, cuando R o Y<sub>1</sub> significa un radical alquilo o alcoxi, es preferente que los radicales alquilo o alcoxi contengan 1 a 3 y 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención

379 154

- 9 -



600-6220/II

BR. 1970

EJEMPLO 1: 2-Isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

a) 4-Metil-2-nitrobenzonitrilo.

Una mezcla de 100 g de 4-cloro-3-nitrotolueno, 60 g de  
cianuro cuproso y 150 cc de dimetilacetamida se calienta al reflujo  
5 durante 4 horas y media. La mezcla resultante de color pardo oscuro  
se vierte sobre 1 litro de agua helada, y la mezcla resultante se  
filtra con el fin de separar el complejo de cobre de color pardo  
oscuro que precipita, el que luego se descompone mediante tratamiento  
con 600 cc de cloruro metilénico con agitación a temperatura ambiente.  
10 El material inorgánico insoluble se separa mediante filtración y el  
filtrado se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se trata con 5 g de  
carbón vegetal y 50 g de óxido de aluminio y se filtra nuevamente con  
el fin de separar el material insoluble. El filtrado se evapora  
hasta sequedad en un vacío con el fin de obtener un residuo cristalino  
15 bruto, el que luego se cristaliza de eter dietílico para obtener  
4-metil-2-nitrobenzonitrilo, P.F. 96-97°C.

b) 4-Metilnitrilona.

A una solución de 4-metil-2-nitrobenzonitrilo bruto,  
obtenido del Ejemplo 1 a), en 1,15 litros de etanol caliente se le  
20 añaden 290 cc de ácido clorhídrico concentrado. A la mezcla resultante  
hirviente se le añade un total de 75 g de limaduras de hierro en  
4 porciones en el transcurso de 1 hora. La mezcla resultante se  
calienta al reflujo durante otra hora y media, se enfría, se filtra, y  
el filtrado se concentra en un vacío hasta un volumen de aprox.

379 154

- 10 -



600-6220/II

250 cc. El material concentrado se diluye luego con aprox. 1 litro de agua para producir un sólido cristalino, el que se recupera mediante filtración con succión, y luego se lava sobre el filtro con éter de petróleo (P.E. 60-90°C) para obtener 4-metilantranilonitrilo,  
5 P.F. 88-90°C.

c) 2-Isopropilamino-4-metilbenzonitrilo.

Una mezcla de 36 g de 4-metilantranilonitrilo, 36 g de carbonato de potasio, 0,5 g de polvo de cobre y 120 cc de 2-yodopropano se calienta al reflujo con agitación durante 8 días. El  
10 exceso de 2-yodopropano se separa mediante evaporación en un vacío, y el residuo sólido resultante se extrae 3 veces con 100 cc de cloruro metilénico cada vez. Los extractos se combinan, se filtran a través de 250 g de alúmina y se evaporan en un vacío para obtener un residuo cristalino de bajo punto de ebullición, que es el 2-isopropilamino-  
15 4-metilbenzonitrilo.

d) 2-Isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

Una solución de 5,22 g de 2-isopropilamino-4-metilbenzonitrilo en 40 cc de éter dietílico se añade con agitación en el transcurso de aprox. 10 minutos y a temperatura ambiente a una solución de  
20 90 milimoléculas-gramo de fenilo-litio en una mezcla de éter dietílico y benceno (50:50). Se sigue agitando durante 15 minutos más después de dicha adición y luego la solución resultante de color amarillo claro se vierte sobre 200 cc de agua helada. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora en un vacío hasta  
25 sequedad para obtener un aceite amarillo bruto de 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

379 154

- 11 -



600-6220/II

Este compuesto se trata con ácido maleico en la forma usual para obtener el maleato de 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina con un P.F. de 119-122°C.

EJEMPLO 2: 2-Isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

5 a) 4-Metil-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 7 g de 4-metil-2-aminobenzofenona, 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 la reacción enfriada se diluye luego con 200 cc de benceno y se lava 2 veces con agua y 2 veces con salmuera. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra en un vacío con el fin de 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 empleando alúmina (aprox. 400 g) y cloruro metilénico como eluyente para dar una primera fracción, la que al ser concentrada en un vacío para eliminar el cloruro metilénico produce un aceite amarillo de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

15 b) 2-Isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

Una mezcla de 2,0 g de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona, 20 15 cc de amoníaco anhidro (bajo contenido de humedad de aire condensado) y 20 mg de cloruro de cinc se calienta en un cilindro de acero inoxidable sellado a una temperatura de 110° a 120°C durante 3 días. El exceso de amoníaco se evapora de la mezcla resultante y el residuo se recrystaliza de etanol para obtener un aceite amarillo, bruto, de 25 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.

379 154

29



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

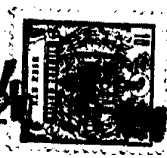
Mediante reacción con fosgeno:

A una solución de 5 g de 2-isopropilamino-4-metilbenzo-  
5 fenonimina (preparada en la forma indicada en el Ejemplo 1 o 2) en 50 cc  
de benceno se le añade a una temperatura de 10°C, 60 cc de una  
solución al 12 % de fosgeno en benceno. La solución resultante se deja  
reposar durante aprox. 10 minutos a temperatura ambiente y luego se  
extrae con 50 cc de hidróxido de sodio 2 normal. La fase orgánica se  
10 separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora en un vacío  
y el residuo resultante se cristaliza de éter dietílico para obtener  
1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 135-137°C.

EJEMPLO 4:

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y usando  
materiales iniciales apropiados en proporciones apropiadas, pueden  
obtenerse los compuestos siguientes:

- 1-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 141-143°C),
- 1-metil-4-(p-clorofenil)-2(1H)-quinazolinona, P.F. 122-123°C),
- 1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 183-185°C),
- 20 6-cloro-1-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 223-224°C),
- 1-metil-4-(p-metoxifenil)-2(1H)-quinazolinona (P.F. 184°C),
- 6-cloro-4-(o-clorofenil)-1-isopropil-2(1H)-quinazolinona  
(P.F. 147-149°C),

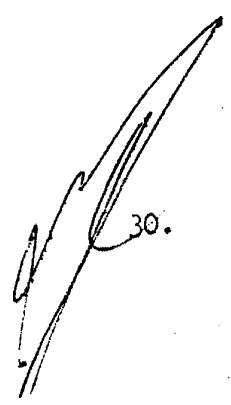


- 1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 140°C),
- 6-cloro-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 149-150°C),
- 5. 6-nitro-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 190-192°C),
- 6-metil-4-fenil-1-isopropil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 170-171°C),
- 7-metoxi-4-fenil-1-isopropil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 137-138°C),
- 10. 7-cloro-1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 187-188°C).

- NOTA -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a ocho Solicitudes de Patente, presentadas en Norteamérica, con fecha y bajo los números siguientes: 1 de julio de 1968, nº 741.806; 1 de julio de 1968, nº 741.807; 26 de diciembre de 1968, nº 787.252; 26 de diciembre de 1968, nº 787.254; 15 de abril de 1969, nº 816.383; 25 de abril de 1969, nº 819.435; 25 de abril de 1969, nº 819.450; 25 de abril de 1969, nº 819.451, y otra Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 12 de junio de 1969, bajo el número 8946/69; accgiéndose 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 Patente de Invención por 20 años en España, sobre:

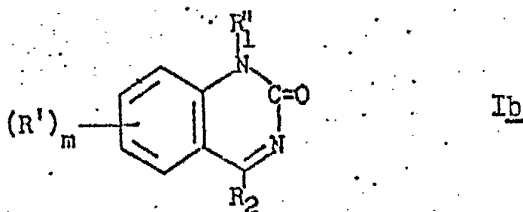
30. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA QUINAZO





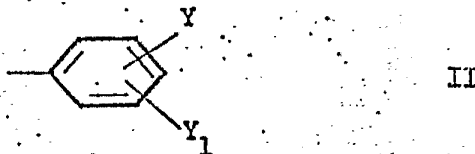
LINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolina de fórmula Ib,



en donde R<sub>2</sub> significa un radical fenilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,

5.



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 trifluormetilo, e Y<sub>1</sub> significa 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, e

10.

(i) R<sub>1</sub><sup>''</sup> significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alilo o un radical propargilo,

R' significa un átomo de flúor, cloro o bromo, y m significa

15.

fica 0 o 1, o

(ii) R<sub>1</sub><sup>''</sup> significa un radical isopropilo, R' 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, un radical alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono,

20.

o un grupo nitro o trifluormetilo, y m significa 1 o 2,

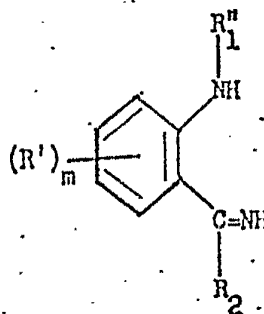
379 154

- 15 -

29 ABR



5. con la condición de que cuando  $m$  es 1,  $R'$  no representa un átomo de halógeno, y de que cuando  $m$  es 2, los radicales  $R'$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de 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, mediante ciclización de un compuesto de fórmula IIIb,



IIIb

10. en donde  $R'$ ,  $R''$ ,  $R_2$  y  $m$  tienen los significados arriba indicados, con fosgeno, preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y convenientemente a una temperatura de  $10^{\circ}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ .

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

29 ABR 1970

INDOZ A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MORAN  
Firmado: F. Hernández Est.