

PATENTE DE INVENCIÓN

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C07</u> <u>A01</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

Ref: Case 600-6220/IV. 3700/MC/HD.

379 156 Memoria Descriptiva **379156**
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

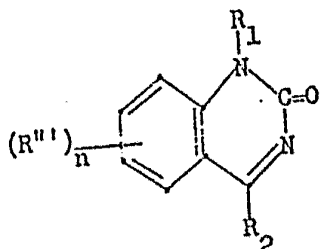
5. la Id,

POOR QUALITY

379 156



29 ABR 1970



Id

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 de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquiltio
 de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro o trifluoro-
 metilo,

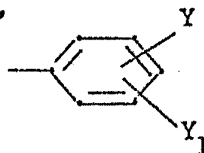
5

n es 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada
 uno de los radicales R'' , que pueden ser iguales o diferen-
 tes, significa 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

R_1 significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o
 un radical alilo o propargilo,

R_2 significa un radical fenilo o un radical fenilo sustituido
 de fórmula II,



II

15

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



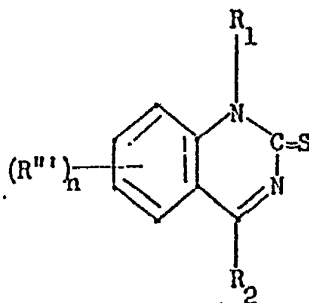
ABR 1978

379 156

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,

caracterizado porque se hidroliza a una temperatura de 10° a 150°C

5 un compuesto de fórmula V,



V

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

El procedimiento se efectúa preferentemente mediante hidrólisis alcalina del compuesto de fórmula V a una temperatura de 50° a 150°C, preferentemente 80° a 120°C. Los reactivos preferidos para

10 efectuar la hidrólisis alcalina son los hidróxidos de metal alcalino, tal como el hidróxido de sodio y de potasio. La reacción se efectúa convenientemente en un medio de disolventes acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico mezclable con agua que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como un alcohol inferior, por ejemplo

15 etanol, o un éter cíclico, por ejemplo dioxano, y preferentemente dioxano.

379 156



600-6220/IV

ABR. 1970

El procedimiento también puede efectuarse mediante hidrólisis oxidativa del compuesto de fórmula V, en un medio acuoso a una temperatura de 10° a 80°C, preferentemente 15° a 60°C. La hidrólisis oxidativa se efectúa preferentemente en un medio alcalino usando un peróxido, de preferencia un hidroperóxido y con mayor preferencia peróxido de hidrógeno. Es preferible usar un moderado exceso del peróxido, generalmente un exceso de aprox. 1,5 a 4 equivalentes molares. Es ventajoso emplear un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, con el fin de proporcionar el medio alcalino, y de preferencia se usa un gran exceso del mismo. La hidrólisis oxidativa alcalina se efectúa convenientemente en un medio de disolventes acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como un alcohol inferior o un éter cíclico. La hidrólisis oxidativa puede efectuarse alternativamente en un medio ácido, usando un perácido orgánico tal como ácido peracético. El medio ácido se proporciona preferentemente mediante un ácido acético acuoso, preferentemente un exceso substancial del mismo. Para la hidrólisis oxidativa ácida también puede emplearse un medio de disolventes similar al descrito para la hidrólisis oxidativa alcalina.

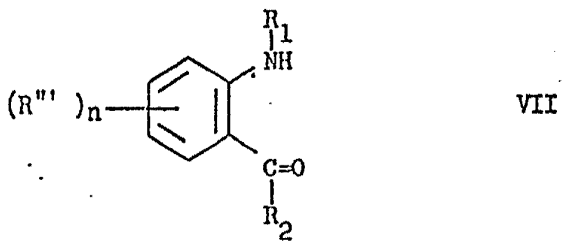
El compuesto resultante de fórmula Id puede aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

379 156



Los compuestos de fórmula V usados como materiales
iniciales pueden prepararse

(iv) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII,



5 en donde R''' , n, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados,
con un cloruro o bromuro de ácido y un isotiocianato de fórmula XXV,



en donde M' significa un catión de álcali o de metal alcalinotérreo
o el catión de amonio,

o con el producto de la reacción de tal haluro de ácido e isotio-
cianato;

10 o (v) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII arriba
indicada con ácido isotiocianico.

15 El procedimiento (iv) se efectúa convenientemente en un
disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, a una
temperatura de 10° a 80°C, preferentemente 30° a 70°C. Como ya se ha
indicado, el procedimiento puede efectuarse haciendo reaccionar un
compuesto de fórmula VII con el producto de la reacción de un cloruro
o bromuro de ácido y un isotiocianato de fórmula XXV, y generalmente
se prefiere hacer reaccionar primero el haluro de ácido y el compuesto

379 156



600-6220/IV

ABR. 1970

de fórmula XXV y añadir luego el compuesto de fórmula VII a la mezcla de la reacción resultante. La reacción del haluro de ácido y el compuesto de fórmula XXV es exotérmica y se inicia preferentemente a una temperatura de 10° a 30°C. Deberá tenerse presente que los haluros de ácido empleados no deberán tener substituyentes o grupos funcionales que puedan obstaculizar el procedimiento. Entre los haluros de ácido adecuados se incluyen el cloruro de acetilo y el cloruro de benzoilo, de preferencia el cloruro de benzoilo. Naturalmente que los compuestos más adecuados de fórmula XXV son los que reaccionan con mayor facilidad con el haluro de ácido para eliminar como subproducto un haluro del catión M¹. El compuesto de fórmula XXV convenientemente es isotiocianato de sodio o de amonio, y de preferencia isotiocianato de amonio. Entre los disolventes adecuados se incluyen las cetonas inferiores y los éteres cíclicos, prefiriéndose la acetona. Cuando el compuesto de fórmula VIII lleva ciertos substituyentes, por ejemplo cuando R significa un radical alquilo, por ejemplo 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona, la reacción puede conducir a una mezcla de productos incluyendo el compuesto deseado de fórmula V y un intermediario no ciclizado, y este último puede aun representar el producto principal de la reacción. En tales situaciones, la mezcla resultante puede tratarse con una base fuerte a temperaturas elevadas con el fin de ciclizar el intermediario no ciclizado previamente para dar el compuesto deseado de fórmula V con alto rendimiento. Tal tratamiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 60° a 100°C, en presencia de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o de



600-6220/IV

379 156

29 ABR 1970

potasio, y en un medio de disolventes acuoso que comprende agua y un disolvente orgánico inerte tal como un éter cíclico, por ejemplo dioxano. El procedimiento (iv) es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula V, en donde Y y/o Y_1 no re-
5 presenta un sustituyente orto.

El procedimiento (v) se efectúa convenientemente a una temperatura de 50° a 150°C, preferentemente 100° a 140°C. Es sabido que el ácido isotiocianico es inestable y, por lo tanto, es deseable prepararlo in situ. Así, el procedimiento puede efectuarse en un medio
10 ácido usando una sal del ácido isotiocianico de fórmula XXV arriba indicada. El compuesto de fórmula XXV preferentemente es una sal de metal alcalino, por ejemplo de sodio o de potasio, o con mayor preferencia la sal de amonio. El ácido usado para producir in situ el ácido isotiocianico deseado a partir del compuesto de fórmula XXV pre-
15 ferentemente es un ácido carboxílico inferior, convenientemente ácido acético, el que también puede usarse ventajosamente como disolvente para la reacción.

Los compuestos de fórmula VII son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Cuando el anillo de benceno
20 de los compuestos VII 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 VII es una o-alquilamino-benzofenona, en donde la
25 mitad alquilo es una cadena ramificada y la ramificación se encuentra

379 156

- 8 -



600-6220/IV

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. 723,041, usando una o-amino-benzofenona apropiada y bromuro o yoduro de alquilo.

5 Los compuestos resultantes de fórmula V pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula I_d 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).

15 Los compuestos de fórmula I_d, en la que R₁ 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.

20

379 156



En los compuestos de fórmula I_d , cuando R o Y_1 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.

379 156



1970

600-6220/IV

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

a) o-Isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 20 g de o-aminobenzofenona, 10 g de carbonato de sodio y 50 cc de yoduro isopropílico se calienta al reflujo con agitación durante 5 días. El exceso de yoduro isopropílico se separa luego mediante evaporación en un vacío, y el residuo resultante se extrae con 200 cc de benceno. El extracto de benceno se filtra luego, se lava 2 veces con 100 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad en un vacío para obtener o-isopropilaminobenzofenona en forma de aceite.

b) Preparación de 1-isopropil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tionea.

A una solución de 11,3 g de isotiocianato de amonio en 100 cc de acetona se le añade por gotas a temperatura ambiente 18,8 g de cloruro benzoílico. La suspensión resultante se calienta al reflujo durante 5 minutos, se enfría y se le añaden luego 30 g de o-isopropilaminobenzofenona. La mezcla resultante se calienta al reflujo durante 3 horas, se enfría, se evapora en un vacío, se suspende en cloruro metilénico, el material insoluble se separa mediante filtración, y el filtrado se evapora seguido por la cristalización de acetato de etilo/éter dietílico para obtener 1-isopropil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tionea, P.F. 212-214°C.

c) 1-Isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

A una solución de 5 g de 1-isopropil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tionea en 100 cc de dioxane se le añaden 50 cc de una solución

379 156 - 11 - 29



600-6220/IV

de hidróxido de sodio al 25 % y la mezcla resultante se calienta al
reflujo durante 16 horas, se vierte sobre agua helada, se extrae
2 veces con acetato de etilo, se lava con solución saturada de
cloruro de sodio, luego con agua y se seca. La solución resultante
5 se evapora en un vacío para cristalizar la 1-isopropil-4-fenil-
2(1H)-quinazolinona, P.F. 131-135°C.

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

a) 4-Metil-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 7 g de 4-metil-2-aminobenzofenona, 6,35 g
10 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 para eliminar substancial-
15 mente 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, la que al ser concentrada en
un vacío para separar el cloruro metilénico produce un aceite amarillo
20 de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

b) 1-isopropil-7-metil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tona.

A una solución de 3,5 g de isotiocianato de amonio en
100 cc de acetona se le añaden por gotas a temperatura ambiente 6,2 g
de cloruro benzoílico. La suspensión resultante se calienta al reflujo

379 156

- 12 -

29



600-6220/IV

5 durante 5 minutos, se enfría, y se le añaden 10 g de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona. La mezcla resultante se calienta al reflujo durante 3 horas, se enfría, se evapora en un vacío, y el residuo se disuelve en 500 cc de tetrahidrofurano. A la solución resultante se añaden 50 cc de hidróxido de sodio 2 normal, seguido por calentamiento al reflujo sobre un baño de vapor durante 1 hora. La mezcla resultante se evapora para eliminar el disolvente y la mezcla se extrae con cloruro metilénico, la fase orgánica se seca y se evapora en un vacío para obtener un aceite, el que se recrystaliza de etanol/éter dietílico para proporcionar 1-isopropil-7-metil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tione, P.F. 185-190°C.

c) 1-Isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 c) y usando proporciones aprox. similares, se hidroliza 1-isopropil-7-metil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tione con hidróxido de sodio, seguido por la cristalización de acetato de etilo para dar 1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 137-138°C.

EJEMPLO 3:

20 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1 y 2 y usando materiales iniciales apropiados en proporciones apropiadas, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

1-etil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tione, P.F. 232-235°C,
e hidrólisis de la misma para dar
1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 183-185°C,

379 156

- 13 -

29



6-cloro-1-metil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tione,

P.F. 228-230°C,

e hidrólisis de la misma para dar

6-cloro-1-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,

5. P.F. 223-224°C,

1-isopropil-6-metoxi-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tione,

P.F. 144-145°C,

e hidrólisis de la misma para dar

1-isopropil-6-metoxi-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,

10. P.F. 140-143°C,

1-alil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-tione, P.F. 180°C,

e hidrólisis de la misma para dar

1-alil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 159-160°C.

- N O T A -

15. 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

20. se hace constar que el invento corresponde a ocho Solicitudes de Patente, presentadas en Norteamérica, con fechas y bajo los números siguientes: 1 de julio de 1968, n° 741.806; 1 de julio de 1968, n° 741.807; 26 de diciembre de 1968, n° 787.252; 26 de diciembre de 1968, n°

25. 787.254; 15 de abril de 1969, n° 816.383; 25 de abril de 1969, n° 819.435; 25 de abril de 1969, n° 819.450; 25 de abril de 1969, n° 819.451; y otra Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 12 de junio de 1969, n° 8946/69, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo

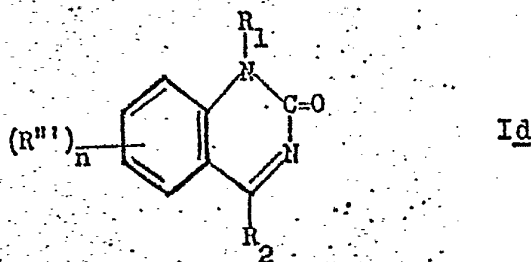
30.



que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

5.

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



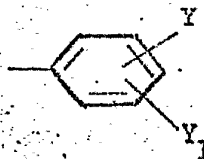
10.

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 de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo nitro o trifluorometilo, n es 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada uno de los radicales R''', que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno,

15.

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, 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 substituido de fórmula II,

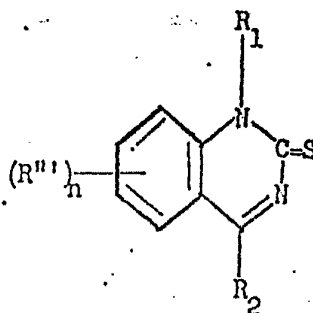
20.





29 ABR 1970

- 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, caracterizado porque se hidroliza a una temperatura de 10° a 150°C un compuesto de fórmula V,



V

10. en donde R''' , R_1 , R_2 y n tienen los significados arriba indicados, preferentemente con un hidróxido de metal alcalino, convenientemente a una temperatura de 80° a 120°C , y preferentemente en un medio de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico no mezclable con agua que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.
15. 2^a.- Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid 29 ABR 1970

SANDOZ A.G.

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
 D. P. Firmado: F. Hernández E. S.

20.