

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION P.C.  
CLASE C07 A61  
SUBCLASE D B



379157

PATENTE DE INVENCION  
=====

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

*Memoria Descriptiva*

379157

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de derivados de la  
quinazolina.

=====

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

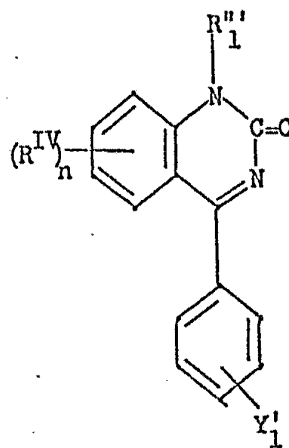
=====

Esta invención se relaciona con derivados de  
quinazolina.

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

5. la Ie,

# 379 157



1970

Ie

en donde  $R^{IV}$  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,

$n$  significa 1 o 2, con la condición de que cuando  $n$  es 2, no más de uno de los radicales  $R^{IV}$  puede significar un átomo de halógeno o un sustituyente de cadena ramificada, y de que el radical  $R^{IV}$  no represente un sustituyente de cadena ramificada cuando se encuentre en la posición 5 u 8 del anillo,

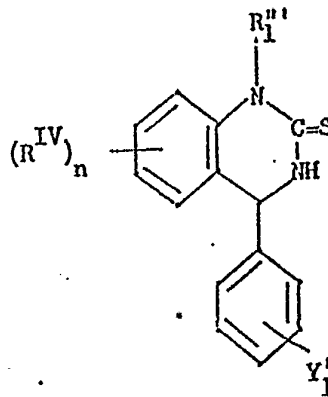
$R'''$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, e

$Y'_1$  significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono,



379 157

caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde  $R^{IV}$ ,  $n$ ,  $R_1'''$  e  $Y_1'$  tienen los significados arriba indicados.

El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura de 0° a 60°C, preferentemente 15° a 40°C. El procedimiento se efectúa preferentemente en un medio acuoso usando como agente de oxidación una solución acuosa de un permanganato de metal alcalino, tal como permanganato de sodio o de potasio, de preferencia este último. El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, un disolvente aromático tal como benceno, o un éter acíclico o cíclico, tal como dioxano, o una cetona inferior tal como acetona.

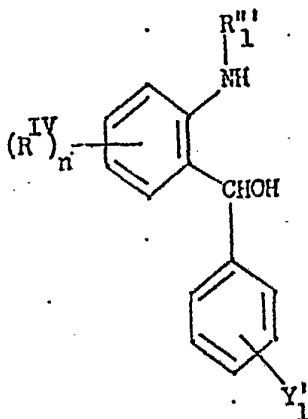
El compuesto resultante de fórmula Ie puede aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

379 157



Los compuestos de fórmula VI usados como materiales iniciales en el procedimiento pueden producirse

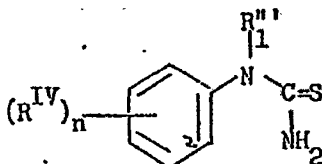
(vi) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

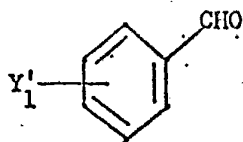
5 en donde R<sup>IV</sup>, R<sup>II</sup><sub>1</sub>, n e Y<sup>I</sup><sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, con ácido isotiocianico,

o (vii) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXVII,



XXVII

en donde R<sup>IV</sup>, R<sup>II</sup><sub>1</sub> y n tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula XXVIII,



XXVIII

10 en donde Y<sup>I</sup><sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, a una temperatura elevada.



379 157

El procedimiento (vi) se efectúa preferentemente en un medio acuoso ácido, a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura de 50° a 150°C, preferentemente 70° a 110°C. El ácido isotiocianico es inestable y por lo tanto se produce convenientemente in situ. Así el procedimiento puede efectuarse en un medio ácido usando un compuesto de fórmula XXV,



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

El catión M' preferentemente es un catión de un metal alcalino, por ejemplo sodio, de un metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio, o de preferencia el catión de amoníaco, es decir la sal de amonio. El ácido usado para producir in situ el ácido isotiocianico deseado a partir del compuesto XXV preferentemente es un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico, nítrico o clorhídrico, con mayor preferencia ácido clorhídrico. Si se desea o se requiere, puede usarse un co-disolvente orgánico para asegurar la solubilidad óptima del compuesto XXVI en un medio de reacción acuoso. Los co-disolventes adecuados para este fin son bien conocidos e incluyen el metanol, el etanol y el dioxano. El período de reacción del procedimiento (vi) generalmente es de 10 minutos a 5 horas, y con mayor frecuencia de 15 a 60 minutos.

El procedimiento (vii) se efectúa a temperaturas elevadas, convenientemente de 30° a 120°C, preferentemente 50° a 100°C. La



reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un ácido como catalizador y bajo condiciones anhidras adecuadas para efectuar la condensación de los compuestos XXVII y XXVIII. El ácido empleado preferentemente es un ácido fuerte que también sea un ácido deshidratante y que por otra parte tampoco sea substancialmente capaz de reaccionar con los compuestos XXVII y XXVIII. Un ácido usado ventajosamente es el ácido clorhídrico anhidro (cloruro de hidrógeno, por ejemplo en un disolvente aromático), aunque también pueden emplearse otros ácidos fuertes que sean agentes deshidratantes, incluyendo los ácidos orgánicos tal como ácidos arilsulfónicos, o ácidos alquilsulfónicos tal como ácido bencenosulfónico, p-toluenosulfónico o metanosulfónico, de preferencia ácido p-toluenosulfónico. La cantidad de ácido que se emplee puede variar dependiendo del ácido particular usado y, en el caso del ácido clorhídrico, es ventajoso que sea un exceso substancial. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, preferentemente un disolvente aromático tal como benceno. El período de reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre 1 a 50 horas.

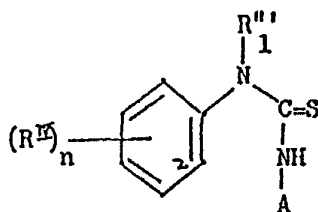
Los compuestos resultantes de fórmula VI pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

379 157



Los compuestos de fórmula XXVI usados como materiales  
 iniciales en el procedimiento (vi), son conocidos o pueden prepararse  
 en forma de por sí conocida. Un método preferido involucra la reducción  
 de una 2-aminobenzofenona apropiada con borohidruro de sodio, en un  
 5 disolvente orgánico inerte, adecuado, en la forma descrita en la  
 literatura por G.N.Walker, J.Org.Chem. 27, 1929 (1962).

Los compuestos de fórmula XXVII usados como materiales  
 iniciales en el procedimiento (vii) pueden prepararse convenientemente  
 sometiendo un compuesto de fórmula XXIX,



XXIX

10 en donde  $R^{IV}$ ,  $n$  y  $R'''$  tienen los significados arriba indicados, y

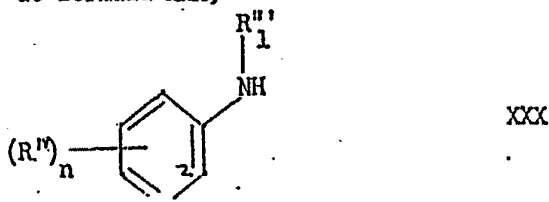
A significa el residuo ácido de un haluro de ácido,  
 a la hidrólisis alcalina a una temperatura elevada.

El procedimiento puede efectuarse ventajosamente a una  
 temperatura de 50° a 140°C, de preferencia 80° a 120°C. La hidrólisis  
 15 se efectúa convenientemente usando un hidróxido de metal alcalino, de  
 preferencia hidróxido de sodio o de potasio. La reacción puede  
 efectuarse en un medio de disolventes comprendiendo preferentemente  
 agua y un disolvente orgánico mezclable con agua, que sea inerte bajo  
 las condiciones de la reacción, tal como un éter acíclico o cíclico,  
 20 de preferencia dioxano.



# 379 157

El compuesto de fórmula XXIX puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXX,



en donde  $R^{IV}$ ,  $n$  y  $R^m_1$  tienen los significados arriba indicados, un isotiocianato de fórmula XXV arriba indicada, y un haluro de ácido de fórmula XXXI,



en donde A tiene el significado arriba indicado, y

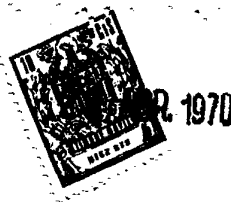
Z significa un átomo de cloro o bromo,

de preferencia un átomo de cloro,

o con el producto de la reacción de dicho haluro de ácido e isotiocianato.

El procedimiento 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 XXX 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 de fórmula XXV y añadir luego el compuesto de fórmula XXX 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

379 157



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 M'. 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.

El compuesto de fórmula XXIX puede aislarse de la mezcla resultante y purificarse mediante las técnicas usuales. Sin embargo, el completo aislamiento y/o purificación del compuesto de fórmula XXIX puede no ser necesario por cuanto la mezcla de la reacción resultante, que puede contener cantidades variantes del compuesto de fórmula XXIX, puede ser usado directamente para la producción de los compuestos de fórmula XXVII.

Los compuestos de fórmula I<sub>e</sub> 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.

379 157



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).

5 Los compuestos de fórmula I<sub>e</sub>, 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, 10 cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

15 En los compuestos de fórmula I<sub>e</sub>, 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.

379 157



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

a) N-Isopropil-3-metilanilina.

5 A una solución de 3,4 g de yoduro isopropílico y 2 g de trietilamina en 50 cc de n-propanol se le añade 1 g de m-toluidina de una sola vez. La mezcla de la reacción se calienta luego al reflujo durante 18 horas. La mezcla de la reacción se enfría y cualquier precipitado que se separa se elimina mediante filtración. El filtrado de color pardo claro se evapora a presión reducida y el aceite resultante se tritura con 50 cc de éter dietílico. Cualquier sólido que se forme se elimina mediante filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. El tratamiento con éter dietílico se repite tantas veces como se separe un sólido. El aceite obtenido se somete a cromatografía de columna y la fracción eluida con 75 cc de cloruro metilénico se recoge y se evapora a presión reducida. La resultante N-Isopropil-3-metilanilina/tiene un P.E. de 109°C/51 mm de Hg.

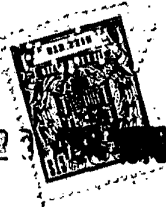
15

b) N-Isopropil-N-(m-tolil)-N'-benzoiltiourea.

20

A una solución de 10 g de tiocianato de amonio en 100 cc de acetona se le añade una solución de 9,5 g de cloruro benzoílico en 75 cc de acetona. La mezcla se agita durante esta adición y a continuación durante 30 minutos más. Luego se añade por gotas una solución de 10 g de N-isopropil-3-metilanilina en 75 cc de acetona, también con agitación. Al finalizar esta adición la mezcla de la

379 157



reacción se calienta al reflujo durante 3 horas, se enfría, se le añaden 200 cc de cloruro metilénico, y la mezcla se filtra. El queque del filtro se lava con otros 100 cc de cloruro metilénico y los filtrados se combinan y se evaporan bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza de isopropanol para dar N-isopropil-N-(m-tolil)-N'-benzoiltiourea, P.F. 112-113°C.

c) N-Isopropil-N-(m-tolil)tiourea.

A una solución de 45 cc de dioxano en 200 cc de agua se le añaden 27 g de hidróxido de sodio y la mezcla se agita hasta que se disuelva completamente. Luego se añaden 15 g de N-isopropil-N-(m-tolil)-N'-benzoiltiourea y la mezcla de la reacción resultante se calienta al reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se alcaliniza ligeramente con hidróxido de amonio concentrado. La solución acuosa, básica, resultante se filtra para liberarla de sólidos y los sólidos se lavan con 100 cc de cloroformo. El filtrado claro se extrae 3 veces con 200 cc de cloroformo cada vez y a estos filtrados se le añade el cloroformo usado para lavar los sólidos. La solución combinada se seca, se evapora a presión reducida y el residuo se recrystaliza de ciclohexano para dar N-isopropil-N-(m-tolil)tiourea, P.F. 126-127°C.

d) 1-Isopropil-7-metil-4-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2(1H)-tionea.

A 25 cc de una solución saturada de gas de cloruro de hidrógeno, anhidro, en benceno anhidro, se le añade 1 g de N-isopropil-N-(m-tolil)tiourea. La mezcla resultante se agita y

379 157



se añade por gotas una solución de 2 g de benzaldehído en 10 cc de benceno anhidro. La mezcla de la reacción se calienta al reflujo durante 15 horas, se enfría, y se evapora a presión reducida para dar un semi-sólido, el que se tritura con 50 cc de éter dietílico.

5 El sólido así formado se separa mediante cristalización y el filtrado se lava varias veces con solución acuosa al 10 % de bisulfito de sodio. La solución etérea se evapora luego a presión reducida para obtener 1-isopropil-7-metil-4-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2(1H)-tione en forma de polvo amorfo, el que puede cristalizarse de éter dietílico/éter de petróleo para dar cristales de 1-isopropil-7-metil-4-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2(1H)-tione, P.F. 125-127°C.

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

A una solución de 500 mg de 1-isopropil-7-metil-4-fenil-3,4-dihidro-quinazolin-2(1H)-tione en 20 cc de dioxano se le añaden 15 aprox. 250 mg de permanganato de potasio en forma de solución acuosa en porciones divididas con agitación. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente (20°C) durante 5 horas, luego se trata mediante la adición de agua y se extrae con cloruro metilénico. La solución de 20 cloruro metilénico resultante se trata con carbón vegetal, se filtra a través de "Celite", se concentra y el residuo resultante se cristaliza de acetato de etilo para obtener 1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 137-138°C.

29 AB



379 157

EJEMPLO 2:

En forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y usando materiales iniciales apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden prepararse los compuestos siguientes:

5.

6-cloro-1-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 223-224°C),  
1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 140°C).

- N O T A -

10.

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

15.

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, 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

20.

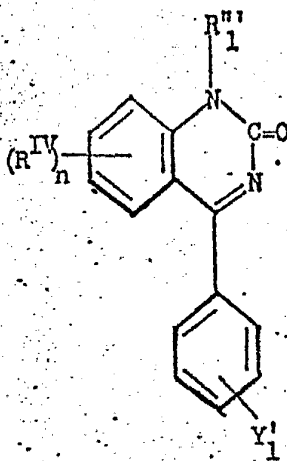
bajo el número 8946/69, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

25.

30.



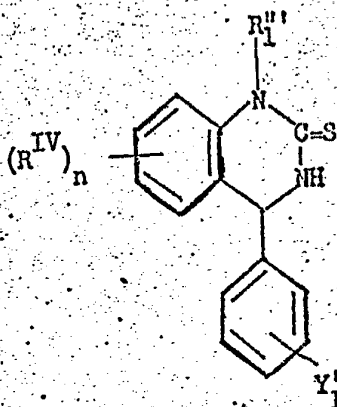
1<sup>o</sup>. - Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolina de fórmula Ie,

Ie

- en donde  $R^{IV}$  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,  $n$  significa 1 o 2, con la condición de que cuando  $n$  es 2, no más de uno de los radicales  $R^{IV}$  puede significar un átomo de halógeno o un sustituyente de cadena ramificada, y de que el radical  $R^{IV}$  no represente un sustituyente de cadena ramificada cuando se encuentre en la posición 5 u
5. 8 del anillo,  $R_1'''$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, e  $Y_1'$  significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono,
10. mediante oxidación de un compuesto de fórmula VI,
- 15.

379 157

29 ABR



VI

5. en donde R<sup>IV</sup>, n, R<sup>III</sup> e Y<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados, preferentemente con permanganato de metal alcalino, convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y preferentemente a una temperatura de 0° a 60°C.

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

10. Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

SANDOZ A.G.

29 ABR 1970

GOMEZ ACEBO Y MOSES  
Firmado: F. Hernández Ruiz

379157