

34873



REGISTRACION	
CLASE	e07 A61
SUBCLASE	D K

PACIENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6220/x 3700/EU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolina.

38 10 48

23 JUN 1970

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

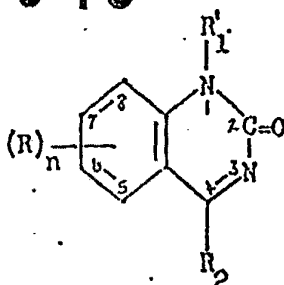
Esta invención se relaciona con derivados de quinazolina.

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

5. fórmula Ia,

**POOR
QUALITY**

38 10 48



I a

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, ciano o trifluorometilo,

5

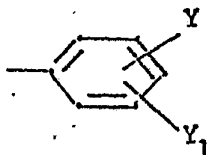
n es 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada uno de los radicales R, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

10

R₁ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, pero no significa un radical alquilo terciario en el que el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo del anillo de nitrógeno, o un radical alilo o propargilo,

15

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



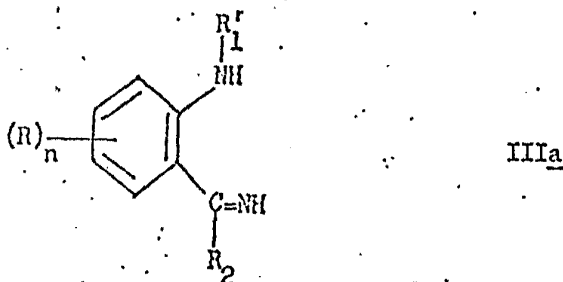
II

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

381048



Y_1 significa un átomo de hidrógeno, fluor, 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 IIIa,



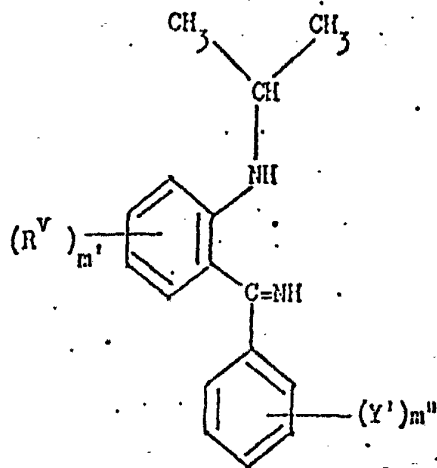
5 en donde R, R₁, R₂ y n tienen los significados arriba indicados, con 1,1'-carbonil-diimidazol.

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 20° a 120°C, preferentemente 60° a 90°C. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, convenientemente un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, especialmente benceno. La relación gramo-molecular entre el 1,1'-carbonildiimidazol y el compuesto de fórmula IIIa no es particularmente decisiva, pero es preferible usar un exceso de 1,1'-carbonildiimidazol.

15 Los compuestos resultantes de fórmula Ia pueden aislarse y purificarse en forma de por sí conocida.

Algunos de los compuestos de fórmula IIIa) usados como materiales iniciales, es decir los compuestos de fórmula IIIc,

38 1048



IIIc

en donde R^Y significa un átomo de flúor o cloro, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

m' significa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando

5

m' es 2, los radicales R^Y pueden ser iguales o diferentes,

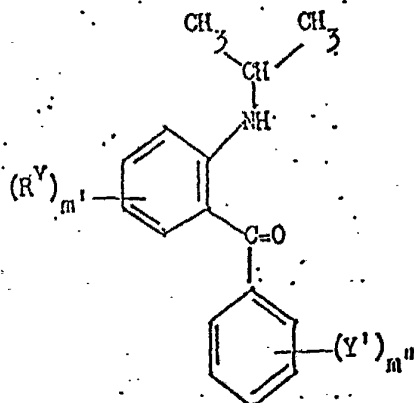
Y^1 significa un átomo de flúor o cloro, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y

m'' significa 0, 1 o 2, con la condición de que cuando

m'' es 2, los radicales Y^1 pueden ser iguales o diferentes,

10

pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIIa.



VIIa



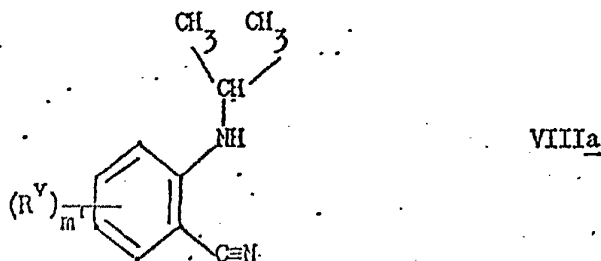
381048

en donde R^V , m' , Y' y m'' tienen los significados arriba indicados, con amoníaco.

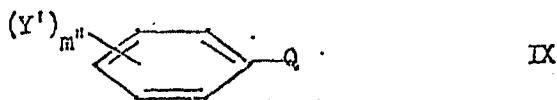
La reacción se efectúa convenientemente en un reactor sellado bajo condiciones anhidras y a una temperatura y presión elevada.

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

Los compuestos de fórmula IIIc también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIIIa,



en donde R^V y m' tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula IX,



15 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 Y' y m'' tienen los significados arriba indicados, e hidrolizando el producto resultante en forma de por sí conocida.

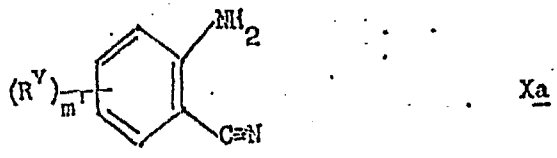


381048

La reacción del compuesto de fórmula VIIIa con el compuesto IX se efectúa preferentemente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico. El compuesto de fórmula IX preferentemente es un compuesto de litio. Es ventajoso someter la mezcla de la reacción resultante directamente a la hidrólisis en forma de por sí conocida. La hidrólisis puede efectuarse convenientemente por ejemplo vertiendo sencillamente la mezcla sobre hielo.

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

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

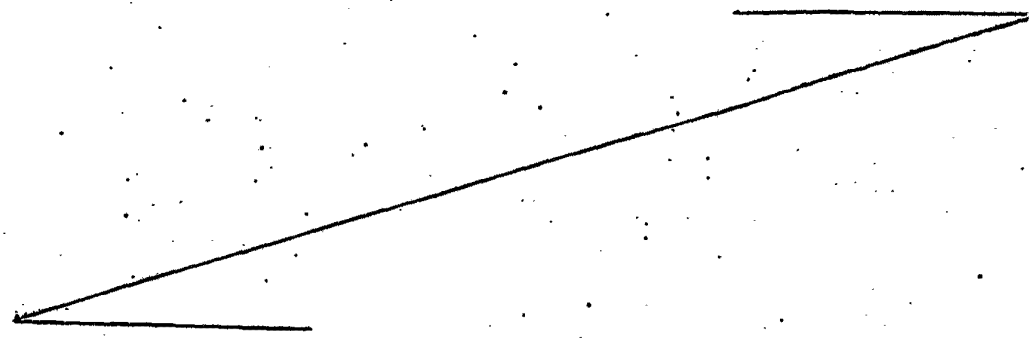


en donde R^v y m' tienen los significados arriba indicados.

Sin embargo, es preferible preparar los compuestos de fórmula VIIIa mediante reacción de un compuesto de fórmula Xa arriba indicada con un compuesto de fórmula XI,



en donde X' significa un átomo de bromo o yodo.



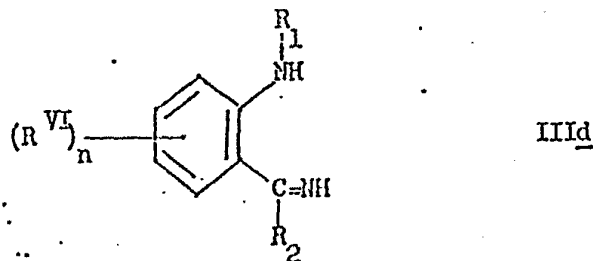


381048

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, 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.

Los demás compuestos de fórmula IIIa pueden prepararse en forma análoga al primer procedimiento arriba descrito para la preparación de compuestos de fórmula IIIc.

Además, los compuestos de fórmula IIIId,



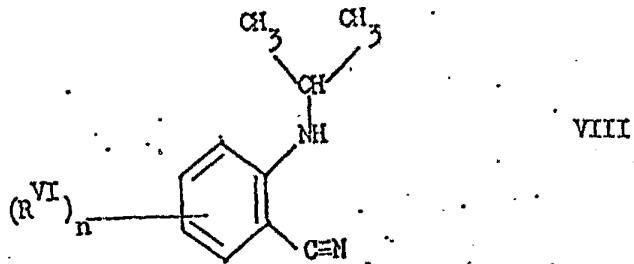
en donde R^{VI} significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono o el grupo trifluorometilo,



381048

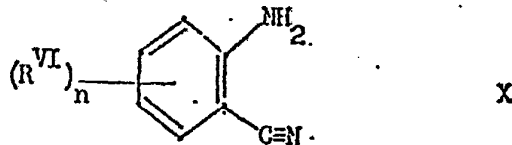
n tiene el significado arriba indicado, con la condición de que cuando n es 2, cada uno de los radicales R^{VI}, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alquilo o alcoxi, y

5 R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, que no quedan dentro del alcance de la fórmula IIIc, pueden prepararse en forma análoga al segundo procedimiento arriba descrito para la preparación de compuestos de fórmula IIIc, a partir de aquellos compuestos de fórmula VIII,



10 en donde R^{VI} y n tienen los significados arriba indicados, que quedan fuera del alcance de la fórmula VIIIa.

Aquellos compuestos de fórmula VIII que quedan fuera del alcance de la fórmula VIIIa pueden producirse a partir de aquellos compuestos de fórmula X,

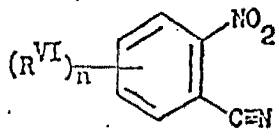


15 en donde R^{VI} y n tienen los significados arriba indicados, que quedan fuera del alcance de la fórmula Xa, en forma análoga a cualquiera de los procedimientos arriba descritos para la producción de los compuestos de fórmula VIIIa.



381048

Los compuestos de fórmula X son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Sin embargo, pueden producirse también reduciendo un compuesto de fórmula XII,



XII

en donde R^{VI} y n tienen los significados arriba indicados.

5

La reducción de los compuestos de fórmula XII puede efectuarse de acuerdo con cualquiera de una serie de procedimientos bien conocidos. De preferencia se efectúa la reducción en un medio ácido acuoso usando un metal reductor, siendo ejemplos ilustrativos del mismo el hierro, el cinc y el estaño, de preferencia el hierro. Entre los ácidos adecuados se incluyen el ácido clorhídrico y el ácido acético, de preferencia el ácido clorhídrico. La reducción se efectúa preferentemente a una temperatura de 50° a 100°C, y en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Entre los disolventes adecuados se incluyen el agua y los alcoholes inferiores, especialmente el etanol, y combinaciones de los mismos. Un método de reducción conocido, alternativo, involucra la hidrogenación catalítica en forma conocida, usando níquel de Raney, paladio o platino como catalizador, y un disolvente orgánico conveniente, por ejemplo metanol, etanol o dioxano.

10

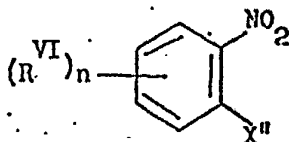
15

20

Los compuestos de fórmula XII pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIII,



381048



XIII

en donde R^{VI} y n tienen los significados arriba indicados, y

X'' significa un átomo de flúor, cloro o bromo, con cianuro cuproso, y el descomponer el complejo cuproso resultante.

La reacción de un compuesto de fórmula XIII con cianuro cuproso se efectúa ventajosamente a una temperatura elevada y en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. La temperatura de la reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre aprox. 100° y 220°C, y de preferencia entre 130° y 180°C. Los disolventes preferidos son los disolventes que tienen un punto de ebullición que queda dentro del alcance preferido de temperaturas de reacción, con el fin de poder usarse condiciones de reflujo, por ejemplo dimetilacetamida o dimetilformamida, con mayor preferencia dimetilacetamida. La relación gramo-molecular entre el cianuro cuproso y el compuesto de fórmula XIII en la mezcla de la reacción no es particularmente crítica y generalmente fluctúa de aprox. la cantidad estequiométrica requerida para formar el producto deseado hasta un exceso moderado. El período de reacción generalmente es de aprox. 1 a 10 horas. El sustituyente X'' en el compuesto de fórmula XIII preferentemente es un átomo de cloro. La descomposición del complejo cuproso resultante puede efectuarse, por ejemplo, mediante adición de cloruro de metileno.

Los compuestos de fórmula XIII son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida.



381048

Los compuestos resultantes de fórmula IIIa pueden aislarse y purificarse usando las técnicas habituales.

5 Los compuestos de fórmula VIIa son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Pueden producirse ventajosamente por ejemplo 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.

10 Los compuestos de fórmula Ia 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
15 forma de preparaciones de acción prolongada (retard).

Los compuestos de fórmula Ia, en la que R₁ significa un radical isopropilo, por lo general exhiben una actividad anti-inflamatoria excepcionalmente alta.

20 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.



381048

En los compuestos de fórmula Ia, cuando R o Y₁ 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.





381048

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 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. 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 bruto, el que luego se cristaliza de eter dietílico para obtener 4-metil-2-nitrobenzonitrilo, P.F. 96-97°C.

b) 4-Metilantranilonitrilo.

A una solución de 4-metil-2-nitrobenzonitrilo bruto, obtenido del Ejemplo 1 a), en 1,15 litros de etanol caliente se le añaden 250 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.

- 14 -
381048



600-6220/x

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, 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 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-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 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 sequedad para obtener un aceite amarillo bruto de 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.



381048

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, 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 recristaliza de etanol para obtener un aceite amarillo, bruto, de 2-isopropilamino-4-metilbenzofenonimina.



38 1048

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

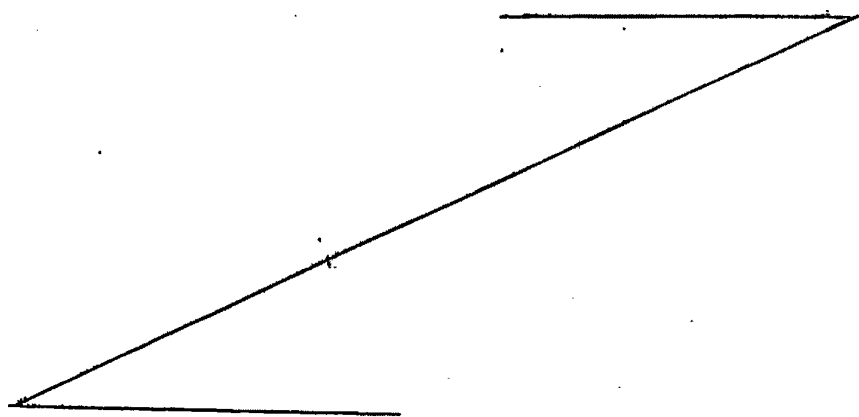
Mediante reacción con 1,1'-carbonildiimidazol:

Quando se hace reaccionar 2-isopropilamino-4-metilbenzo-
fenonimina (preparada en la forma indicada en el Ejemplo 1 o 2) con
5 1,1'-carbonildiimidazol en benceno calentado al reflujo, también se
obtiene un buen rendimiento de 1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-
quinazolinona, P.F. 135-137°C.

EJEMPLO 4:

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

- 6,7-dimetil-1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 176-180°C),
- 1-etil-6-trifluorometil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (180°C sublimación),
- 1-etil-6-metiltio-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 150-151°C),
- 15 1-metil-6,7-dimetoxi-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 197-198°C),
- 1-etil-6-metoxi-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 138-142°C),
- 1-etil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 214-215°C),
- 1-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 141-143°C),
- 6-cloro-1-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 223-224°C),
- 20 6-ciano-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 125-128°C),
- 6,7-dimetil-1-etil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona (P.F. 176-180°C).





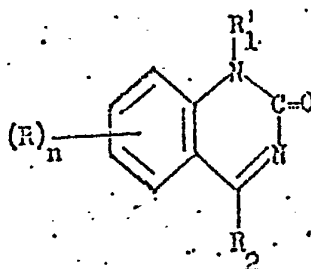
381048

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, de-
be 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 ocho Soli-
citudes de Patente, presentadas en Norteamérica, con fe-
cha y bajo los números siguientes: 1 de julio de 1968,
10. nº 741.806; 1 de julio de 1968, nº 741.807; 26 de diciem-
bre 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 y
25 de abril de 1969, nº 819.451 y también a otra Solici-
tud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 12 de ju-
15. nio de 1969, nº 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
20. por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTEN-
CIÓN DE DERIVADOS DE QUINAZOLINA; caracterizándose por lo
siguiente:

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



Ia

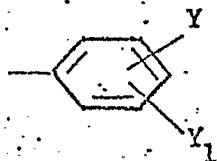


18

381048

600-6220/x

- 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, ciano o trifluorometilo, n es 1 ó 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, 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,
5. R_1 significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, pero no significa un radical alquilo terciario en el que el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo del anillo de nitrógeno, un radical alilo o propargilo, R_2 significa un radical fenilo o un radical fenilo substituido de fórmula II,
- 10.
- 15.



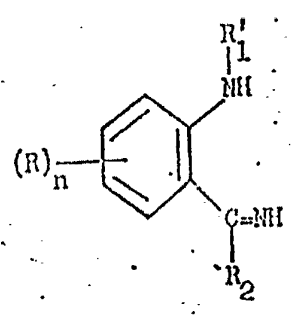
II

- 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, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula IIIa,
- 20.

381048



381048



IIIa

en donde R, R₁['], R₂['] y n tienen los significados arriba indicados, con 1,1'-carbonil-diimidazol, preferentemente a una temperatura de 60° a 90°C.

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

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 13 DIC. 1972
S A N D O Z A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
Ingenieros L. Carlos Fernández