

387028

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6111/F/VI

3700/NO/HD

Memoria Descriptiva

sobre:



PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE

QUINAZOLINONAS.-

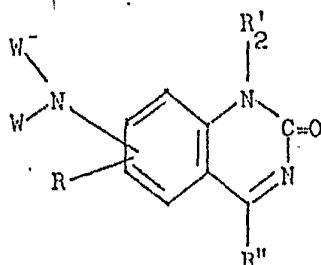
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>161</u>
SUBCLASE <u>1</u> <u>4</u>

Solicitante: SANDOZ AG., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

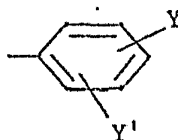
Esta invención se relaciona con quinazolinonas y con su preparación.

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

POOR
QUALITY

I

en donde los radicales W son iguales y significan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R'₂ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, R 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, R'' 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' 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,

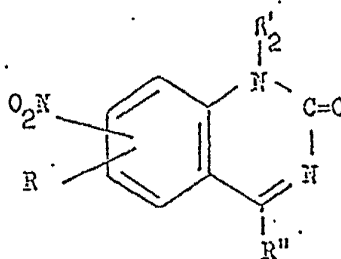


387028

- 3 -

600-6111/F/VI

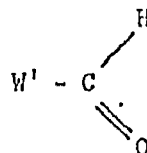
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula Ij,



Ij

en donde R , R'_2 y R'' tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula IX,



IX

5

en donde W' significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal reductor, y aislamiento del compuesto resultante de fórmula Ii.

387028



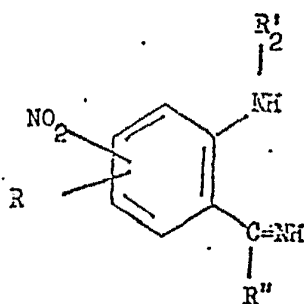
- 4 -

600-6111/F/VI

El procedimiento es una alquilación reductiva de tipo conocido. La reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a presión elevada y a una temperatura de 10° a 80°C, de preferencia a
5 aprox. temperatura ambiente. Se usan ventajosamente presiones de 1 a 5 atmósferas. El disolvente preferentemente usado es el metanol o el alcohol correspondiente en átomos de carbono al aldehído. Sin embargo, pueden usarse otros disolventes del tipo usual, por ejemplo dioxano y acetato de etilo. El catalizador de metal reductor usado
10 preferentemente es el níquel de Raney, aunque en ciertos casos pueden usarse ventajosamente otros catalizadores de metal reductor, tal como el platino. Bajo ciertas condiciones, el procedimiento puede en efecto producir una mezcla de los compuestos de fórmula Ii y los compuestos 3,4-dihidro correspondientes. En cuanto ocurra esto, los
15 compuestos de fórmula Ii pueden separarse usando las técnicas usuales.

Los materiales iniciales de fórmula Ij pueden producirse mediante procedimientos caracterizados porque

a) se cicliza un compuesto de fórmula III;

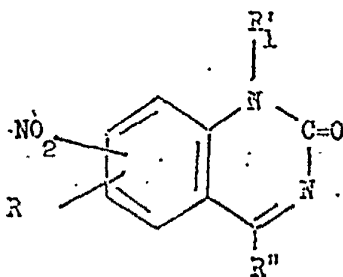


III

en donde R , R'_2 y R'' tienen los significados
arriba indicados,

con fosgeno, para producir un compuesto de fórmula Ii, tal
como se define más arriba, o

b) se produce un compuesto de fórmula Ib,

Ib

5 en donde R'_1 , R y R'' tienen los significados
arriba indicados, y

R'_1 tiene el mismo significado como R'_2 tal como se
define más arriba, excepto que no puede signi-
ficar un grupo alquilo terciario en donde el

10

átomo de carbono terciario está ligado directa-
mente al átomo de nitrógeno del anillo,

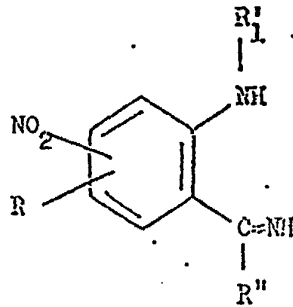
mediante ciclización de un compuesto de fórmula IIIa,

387028



- 6 -

600-6111/F/VI



IIIa

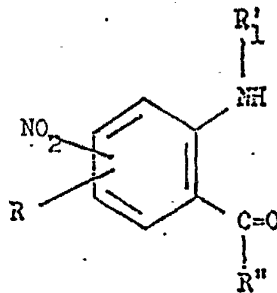
en donde R , R_1 y R'' tienen los significados
arriba indicados,

con un derivado de ácido carbónico del grupo de:

- 5
- i) un carbamato de alquilo inferior (C_1-C_5),
 - ii) un clorocarbonato de alquilo C_{1-2} , y
 - iii) 1,1'-carbonildiimidazol,

usándose una temperatura de por lo menos $140^\circ C$ cuando el derivado
de ácido carbónico es un carbamato de alquilo inferior, o

- 10
- c) se produce un compuesto de fórmula Ib tal como se define más
arriba mediante reacción de un compuesto de fórmula IVa,



IVa

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

15

con un carbamato de alquilo inferior (C_1-C_5) en presencia de una
cantidad catalítica de un ácido de Lewis, a una temperatura de
por lo menos $140^\circ C$, o

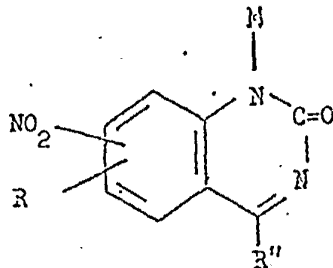
387028



- 7 -

600-6111/F/VI

d) se produce un compuesto de fórmula Ib, tal como se define arriba, mediante reacción de un compuesto de fórmula V,



V

en donde R y R'' tienen los significados arriba indicados, y

5

M significa un átomo de metal alcalino,

con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R'₁ tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de bromo, cloro o yodo,

en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo

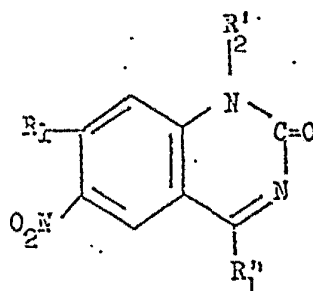
10

las condiciones de la reacción, o



387028

e) se produce un compuesto de fórmula Id.



Id

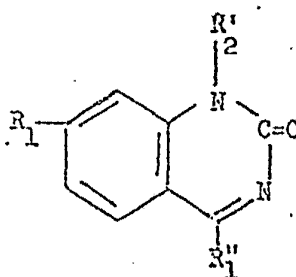
en donde R_1 tiene el mismo significado como R tal como se define más arriba, excepto que no puede significar un radical alcoxi,

5

R_1'' tiene el mismo significado como R'' arriba indicado, excepto que no puede significar un radical fenilo substituido por alcoxi, y

R_2' tiene el significado arriba indicado,

mediante nitración de un compuesto de fórmula VII,

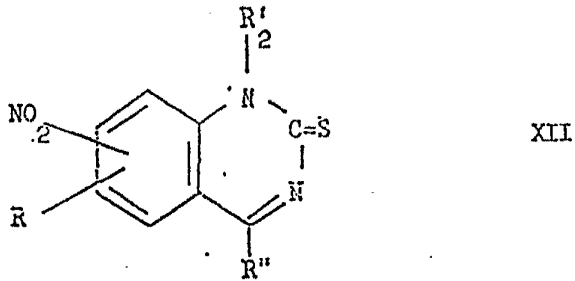


VII

10

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

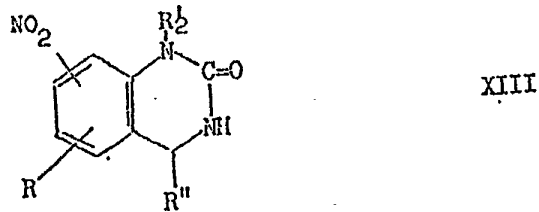
j) se hidrolisa bajo condiciones alcalinas de un compuesto de fórmula XII,



en donde R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados,

5 a una temperatura de por lo menos 50°C para producir un compuesto de fórmula Ij, tal como se define arriba, o

k) se oxida un compuesto de fórmula XIII,



en donde R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, para producir un compuesto de fórmula Ij, tal como se define arriba.

387028



- 10 -

600-6111/IVVI

El procedimiento a) se efectúa ventajosamente a una temperatura de 0° a 50°C, de preferencia a 10° a 30°C. Es deseable efectuar la reacción en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, usándose ventajosamente un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, prefiriéndose el benceno. La proporción molar del fosgeno y el compuesto de fórmula III no es crítica, y se usa de preferencia un exceso substancial del fosgeno. El procedimiento puede efectuarse facultativamente en 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 una trialkilamina o piridina, de preferencia trietilamina. El procedimiento a) es un procedimiento preferido que tiene el distintivo de ser aplicable a la preparación de los compuestos de fórmula Ia que tienen un átomo de carbono terciario ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo en la posición 1.

La variante (i) del procedimiento b) se efectúa convenientemente a una temperatura de 140° a 200°C, de preferencia 160° a 180°C. La proporción molar del carbamato de alquilo, de preferencia uretano, y el compuesto de fórmula IIIa no es crítica. En los métodos preferidos en la práctica, se usa un exceso substancial del carbamato, el que también sirve como disolvente preferido para la reacción. Si se desea pueden usarse alternativamente o adicionalmente otros disolventes orgánicos de alto punto de ebullición, adecuados, que sean inertes bajo las condiciones de la reacción. El periodo de la reacción puede fluctuar entre media hora y 10 horas, generalmente



entre 1 y 4 horas. La ciclización con el carbamato se efectúa
opcionalmente y de preferencia en presencia de un ácido de Lewis como
catalizador para la reacción. La cantidad de ácido de Lewis que se use
de preferencia es entre aprox. 5 % y 20 %, basado en el peso del com-
5 puesto IIIa en la mezcla de la reacción. El catalizador preferido
es el cloruro de cinc.

La variante (ii) del procedimiento b) que involucra la re-
acción de un compuesto de fórmula IIIa con clorocarbonato de metilo
o clorocarbonato de etilo, de preferencia clorocarbonato de etilo,
10 puede efectuarse convenientemente a una temperatura de 30° a 150°C,
de preferencia 60° a 100°C. La reacción puede efectuarse en un di-
solvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,
ventajosamente un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno,
tolueno y xileno, de preferencia benceno. Otros disolventes adecuados
15 incluyen el dioxano. La proporción molar del clorocarbonato del com-
puesto de fórmula IIIa no es crítica, pero la reacción se efectúa de
preferencia con un exceso substancial del clorocarbonato. El período
de la reacción puede fluctuar, por ejemplo, entre media hora y
10 horas, generalmente entre 1 y 4 horas. La ciclización con el cloro-
20 carbonato puede efectuarse facultativamente en presencia de un agente
ligador de ácidos, tal como una base inorgánica, por ejemplo
carbonato de sodio o carbonato de potasio, o una amina terciaria,
por ejemplo una trialquilamina o piridina, de preferencia
trietilamina.

387028



- 12 -

600-6111/F/VI

La variante (iii) del procedimiento b) se efectúa ventajosamente a una temperatura de 20° a 120°C, de preferencia 60° a 90°C. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, ventajosamente un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, especialmente benceno. La proporción molar del 1,1'-carbonildiimidazol y el compuesto de fórmula IIIa no es particularmente crítica, pero se usa de preferencia un exceso del 1,1'-carbonildiimidazol.

El procedimiento c) se efectúa convenientemente a una temperatura 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. 4 horas, dependiendo de las condiciones particulares que se empleen.

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

387028



- 0 FEB 1971

- 5 FEB 1971

- 13 -

600-6111/F/VI

El procedimiento e) es una reacción de nitración de tipo conocido, efectuada ventajosamente a temperaturas que fluctúan entre 0° y 30°C, de preferencia 5° y 25°C. Es deseable usar un nitrato de metal alcalino, tal como nitrato de sodio o de potasio, en combinación con ácido sulfúrico concentrado como agente de nitración, y el ácido sulfúrico también puede emplearse para proporcionar un medio de reacción adecuado para la nitración.

El procedimiento j) se efectúa convenientemente a una temperatura de 50° a 150°C, de preferencia 80° a 120°C. Los reactivos preferidos para efectuar la hidrólisis alcalina son los hidróxidos de metal alcalino, tal como 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 etanol, o un éter cíclico, por ejemplo dioxano, y de preferencia dioxano.

El procedimiento k) se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura de 0° a 120°C, generalmente de 15° a 100°C, y de preferencia de 15° a 30°C. La oxidación puede efectuarse usando cualquier agente de oxidación adecuado para la conversión de una mitad amino cíclica en una mitad imino, por ejemplo un permanganato

387028



- 14 -

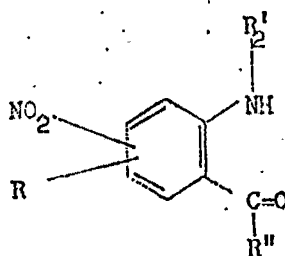
600-6111/F/VI

de metal alcalino, tal como permanganato de sodio o de potasio, dióxido de manganeso y acetato mercurico. Entre los disolventes adecuados se incluyen los disolventes aromáticos tal como el benceno, y los éteres acíclicos o cíclicos tal como el dioxano, y las cetonas inferiores tal como la acetona.

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

Los compuestos de fórmulas III y IIIa, usados como materiales iniciales en los procedimientos a) y b), pueden, por ejemplo, prepararse

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



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

con amoníaco para producir un compuesto de fórmula III.

El procedimiento se efectúa preferentemente en un reactor sellado bajo condiciones anhidras y a temperatura y presión elevadas. La temperatura de la reacción ventajosamente es de 100° a 200°C, de preferencia 110° a 150°C. Puede emplearse ventajosamente en el procedimiento un catalizador tal como un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de cinc. La reacción se efectúa preferentemente

387028



- 15 -

600-6111/F/VI

usando un exeso de amoniaco como disolvente, aunque también puede emplearse un codisolvente adecuado, por ejemplo dioxano.

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

5 Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales iniciales en el procedimiento e) y para la producción de compuestos III, pueden prepararse en forma de por sí conocida. Cuando el compuestos de fórmula IV es una o-alquilaminobenzofenona, en donde la mitad alquilo es una cadena ramificada y la ramificación se encuentra en el

10 átomo de carbono ligado directamente al átomo de nitrógeno, particularmente cuando es una o-isopropilaminobenzofenona, ésta puede prepararse ventajosamente mediante reacción directa, en forma de por sí conocida, de un yoduro o bromuro de alquilo apropiado, con 2-amino-benzofenona apropiadamente substituida, preferentemente en presencia de una base,

15 por ejemplo un carbonato de metal alcalino, y en un disolvente inerte orgánico, por ejemplo dioxano, benceno o tolueno. La reacción se efectúa convenientement a una temperatura de 70-140°C, de preferencia 80-100°C. Los compuestos de fórmula IV que tienen un substituyente 5-nitro en el anillo de benceno se preparan preferentemente mediante reacción de la

20 5-nitro-2-clorobenzofenona correspondiente con una amina apropiada (R_1-NH_2) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo una mezcla de cobre y cloruro cuproso.

387028



- 16 -

600-6111/F/VI

Los compuestos de fórmula V, usados como materiales inicia-
les en el procedimiento d), 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
5 alcalino, por ejemplo con hidruro de sodio o un alcóxido de metal
alcalino, tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de
potasio o etóxido de potasio. La reacción se efectúa ventajosamente a
temperatura ambiente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las
condiciones de la reacción, por ejemplo dimetilacetamida, dietil-
10 acetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o dioxano. Es ventajoso
usar el mismo disolvente para la preparación subsiguiente de los com-
puestos de fórmula Ib.

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

20 Los compuestos de fórmula VII, usados como materiales forma
iniciales en el procedimiento e), pueden producirse, por ejemplo, en
análoga a los procedimientos apropiados descritos para la preparación
de compuestos de fórmula I, usando los materiales iniciales correspon-
dientes; véase por ejemplo las Patentes Belgas 714568, 723041 y
728869.



Los compuestos de fórmula XII, usados como materiales iniciales en el procedimiento j), pueden prepararse

- 1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV arriba definida con un cloruro o bromuro de ácido y un isotiocianato de fórmula XX,



en donde M' significa un cation de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o el cation de amonio, o con el producto de la reacción de tal haluro de ácido e isotiocianato, o

- 2) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV arriba definida con ácido isotiocianico.

El procedimiento 1) se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura de 10° a 80°C, de preferencia 30° a 70°C. Como ya se ha indicado, el procedimiento puede efectuarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con el producto de la reacción de un cloruro o bromuro de ácido y un isotiocianato de fórmula XX, y generalmente se prefiere hacer reaccionar primero el haluro de ácido y el compuesto de fórmula XX, y añadirle luego el compuesto de fórmula IV a la mezcla de la reacción resultante. La reacción del haluro de ácido y el compuesto de fórmula XX es exotérmica y se inicia de preferencia a una temperatura de 10° a 30°C. Deberá tenerse presente que los haluros de ácido usados no deberán tener sustituyentes o grupos funcionales que puedan ser un estorbo para el procedimiento. Entre los haluros de

387028



- 18 -

600-6111/F/VI

ácido adecuados se incluyen el cloruro de acetilo y el cloruro de benzoilo, de preferencia el cloruro de benzoilo. Naturalmente los compuestos de fórmula XX más adecuados son los que reaccionan más fácilmente con el haluro de ácido para eliminar como subproducto un haluro del cation M'. El compuesto de fórmula XX ventajosamente es isotiocianato de sodio o de amonio, y de preferencia isotiocianato de amonio. Entre los disolventes adecuados se incluyen las cetonas inferiores y éteres cíclicos, prefiriéndose la acetona. Es posible que la reacción conduzca en diversos casos a una mezcla de productos que incluyen el compuesto deseado de fórmula XII y un intermediario no ciclizado, y este último aun puede representar el producto mayor de la reacción. En tales casos, la mezcla resultante puede tratarse con una base fuerte a temperaturas elevadas con el fin de ciclizar el intermediario previamente no ciclizado para dar el compuesto deseado de fórmula XII con rendimiento más alto. Tal tratamiento se efectúa ventajosamente a una temperatura de 60° a 100°C en presencia de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de 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 1) es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula XII, en donde Y y/o Y₁ no es un substituyente orto.

El procedimiento 2) se efectúa ventajosamente a una temperatura de 50° a 150°C, de preferencia 100° a 140°C. Es sabido que el ácido isotiocianico es inestable, y por lo tanto es deseable

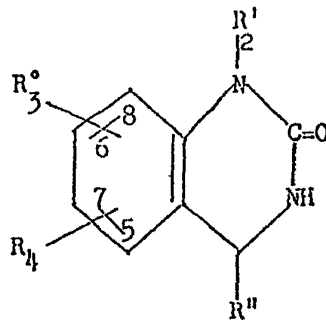


prepararlo in situ. Así, el procedimiento puede efectuarse en un medio ácido usando una sal del ácido isotiocianico de fórmula XX arriba indicada. El compuesto de fórmula XX preferentemente es un metal alcalino, por ejemplo la sal de sodio o de potasio, o con mayor preferencia la sal de amoníaco. El ácido empleado para producir in situ el ácido isotiocianico descado a partir del compuesto de fórmula XX preferentemente es un ácido carboxílico inferior, ventajosamente ácido acético, el que también puede usarse convenientemente como disolvente para la reacción.

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

Los compuestos de fórmula XIII usados como materiales iniciales en el procedimiento k) pueden producirse, por ejemplo,

q) obteniendo compuestos de fórmula XIII_f,

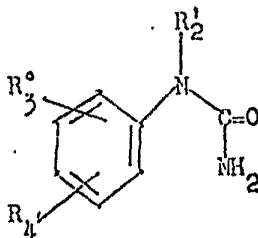
XIII_f

en donde R'_2 y R'' tienen los significados arriba indicados, R'_3 significa un sustituyente nitro que se encuentra en la posición 6 o 7, y



R_4 tiene el mismo significado como R arriba
definida, excepto que no significa un susti-
tuyente de cadena ramificada cuando se en-
cuentra en la posición 5 u 8 del núcleo;

5 mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula XXI,



XXI

en donde R_2' , R_3' y R_4' tienen los significados
arriba indicados,

con un compuesto de fórmula XXII,

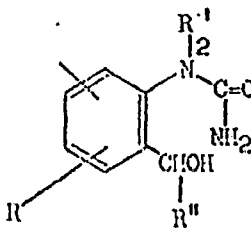


XXII

en donde R'' tiene el significado arriba indicado,

10 a una temperatura elevada y bajo condiciones substancialmente
anhidras, o

t) obteniendo compuestos de fórmula XIII, arriba definida,
mediante ciclización de un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

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

eliminando los elementos de agua.

387028



- 21 -

600-6111/F/VI

El procedimiento q) se efectúa preferentemente a una temperatura de 30° a 120°C, con mayor preferencia de 50° a 100°C. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un ácido como catalizador y agente de deshidratación, cuyo ácido no sea reactivo
5 por otra parte con los compuestos de fórmulas XXI y XXII. Tales ácidos adecuados incluyen los ácidos arilsulfónicos, o ácidos alquilsulfónicos tal como el ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, de preferencia ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico.

10 Es deseable que la cantidad de ácido presente no exceda substancialmente aprox. un equivalente molar basado en el compuesto de fórmula XXI, y de preferencia es de 0,0005 a 0,5 equivalentes molares. El procedimiento se efectúa convenientemente bajo condiciones substancialmente anhidras en un disolvente orgánico que sea inerte bajo
15 las condiciones de la reacción, preferentemente un disolvente aromático tal como benceno. El período de reacción puede variar, por ejemplo, de 1 a 50 horas.

El procedimiento t) se efectúa de preferencia a una temperatura elevada y bajo condiciones ácidas. Las temperaturas adecuadas
20 son, por ejemplo, de 80° a 150°C, de preferencia de 95° a 120°C. El ácido empleado en la deshidratación preferentemente es un ácido inorgánico fuerte tal como el ácido sulfúrico o el ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como el ácido acético, con mayor preferencia este último. Puede usarse agua como único medio de reacción, aunque
25 también pueden usarse varios codisolventes, por ejemplo etanol, si se desea o se requiere con el fin de asegurar una solubilidad óptima.

387028



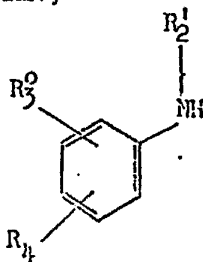
- 22 -

600-6111/F/VI

El procedimiento t) es una reacción del tipo descrito en la literatura, por ejemplo J. Chem. Soc. 1959, 3555.

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

5 Los compuestos de fórmula XXI, usados como materiales iniciales en el procedimiento q), son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Un método preferido involucra el someter un compuesto de fórmula XXIV,



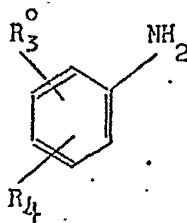
XXIV

10 en donde R_3' , R_4 y R_2' tienen los significados arriba indicados, a reacción con ácido isocianico. El ácido isocianico puede formarse in situ en forma de por sí conocida efectuando la reacción en un medio ácido empleando en lugar del ácido isocianico, un isocianato de metal alcalino. Entre los ácidos adecuados se incluyen los ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, de preferencia ácido acético. La
15 reacción se efectúa ventajosamente a una temperatura de 10° a 50°C y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un ácido carboxílico alifático tal como ácido acético. La reacción puede luego efectuarse empleando un exceso de ácido acético.



Los compuestos de fórmula XXI también pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXIV arriba indicada con nitrourea. La reacción se efectúa ventajosamente a una temperatura de 80° a 120°C en un disolvente orgánico inerte, preferentemente un alcohol inferior tal como etanol.

Los compuestos de fórmula XXIV son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Un método preferido involucra el someter un compuesto de fórmula XXV,



XXV

en donde R_4 y R_3^o tienen los significados arriba indicados, a la tosilación, alquilación (o alilación o propargilación) y des-tosilación en forma de por sí conocida. También deberá tenerse presente que los compuestos de fórmula XXIV, en donde R' es un radical alquilo ramificado, cuya ramificación se encuentra en el átomo de carbono ligado al nitrógeno del radical amino, por ejemplo compuestos, en donde R' significa isopropilo, también pueden prepararse haciendo reaccionar directamente un compuesto de fórmula XXV con un haluro de alquilo apropiado.

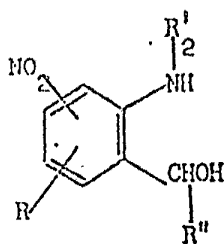
387028



- 24 -

600-6111/F/VI

Los compuestos de fórmula XXVI, usados como materiales
iniciales en el procedimiento t), pueden obtenerse haciendo reaccionar
un compuesto de fórmula XXVII,



XXVII

5 en donde R, R_2^1 y R'' tienen los significados arriba indicados,
con ácido isociánico.

La reacción se efectúa ventajosamente en un medio acuoso
ácido a una temperatura controlada de 0° a aprox. 80°C, de preferencia
15° a 35°C. El ácido isociánico puede formarse in situ en forma
análoga a la arriba descrita para la producción de compuestos de
10 fórmula XXI.

En el método preferido para efectuar el procedimiento t), el
compuesto de fórmula XXVI no se aísla, y el producto de la reacción
bruto que resulta del procedimiento arriba descrito, por ejemplo en la
forma de un aceite, se somete directamente al procedimiento de
15 ciclización.

Los compuestos de fórmula XXVII son conocidos o pueden pre-
pararse en forma de por sí conocida. Un método preferido involucra la
reducción de una 2-amino-benzofenona apropiada de fórmula IV arriba
indicada con borohidruro de sodio en un disolvente orgánico inerte
20 adecuado, tal como se describe en la literatura por G.N.Walker,
J.Org.Chem. 27, 1929 (1962).



387028

Los compuestos de fórmula I₁ tienen un átomo de nitrógeno básico y pueden producirse y aislarse en la forma de sales de adición de ácido, según se desee o se requiera. Entre los ejemplos de tales sales se incluyen el clorhidrato, fumarato, maleato, formiato, acetato, sulfonato y malonato. Las formas de sal de adición de ácido pueden producirse a partir de las formas de base libre correspondientes en forma de por sí conocida. A la inversa, las formas de base libre pueden obtenerse a partir de las formas de sal en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula I₁ poseen actividad farmacéutica. En particular ejercen una actividad anti-inflamatoria como lo indica el ensayo del edema inducido por el carragaen en ratas, y su uso está indicado como agentes anti-inflamatorios.

Las dosificaciones diarias indicadas, adecuadas, fluctúan entre aprox. 20 y 2000 mg, aplicados de preferencia en dosis divididas de aprox. 5 a 1000 mg 2 a 4 veces por día, o en forma de preparaciones de acción prolongada.

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

Los compuestos de fórmula I₁ pueden usarse en

387028



- 26 -

600-6111/F/VI

forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, las que poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

Los compuestos preferidos de fórmula I_1 son aquellos, en donde R'_2 significa el radical isopropilo.

5 Una formulación representativa es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas, y que contiene los ingredientes siguientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I_1 , por ejemplo	
10	6-dimetilamino-1-isopropil-7-metil-fenil-2(1H)-quinazolinona	50
	Tragacanto	2
	Lactosa	39,5
	Almidón de maíz	5
15	Talco	3
	Estearato de magnesio	0,5

En cuanto no haya sido descrita la producción de los materiales iniciales requeridos, éstos son conocidos o pueden pueden pararse en forma de por sí conocida. También/usarse métodos análogos
20 a los descritos en la presente Memoria, o en las Patentes Belgas 714568, 723041 y 728869.

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

25 Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

387028



- 27 -

600-6111/E/VI

EJEMPLO 1: 6-Dimetilamino-1-isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

a) 4-Metil-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 7 g de 4-metil-2-aminobenzofenona, 6,35 g
5 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 vacío para separar sub-
10 stancialmente todo el benceno. El aceite amarillo resultante se di-
suelve en aprox. 10 cc de cloruro de metileno y se somete a cromato-
grafía de columna usando alúmina (aprox. 400 g) y cloruro de metileno
como eluyente para proporcionar una primera fracción, la que al ser
concentrada en vacío para separar el cloruro de metileno produce un
15 aceite amarillo de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona.

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

Una mezcla de 5,9 g de 4-metil-2-isopropilaminobenzofenona,
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 añaden
20 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 más. 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
25 sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío para separar

387028

- 28 -



600-6111/F/VI

substancialmente todo el cloroformo y obtener un residuo aceitoso, el que se disuelve en aprox. 20 cc. de cloruro de metileno. La solución resultante se diluye luego con aprox. 40 cc de acetato de etilo y se concentra en vacío para cristalizar la 1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona. P.F. 137-138°C.

5 c) 1-Isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

A una solución enfriada (0-5°C) de 13,9 g de 1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona en 50 cc de ácido sulfúrico concentrado se le añade por gotas en el transcurso de 10 minutos una solución de 6,07 g de nitrato de potasio en 15 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se deja que la solución resultante se caliente hasta temperatura ambiente y luego se agita durante 2 horas. La solución se vierte luego en agua helada, y el sólido resultante se aísla mediante filtración. El sólido se disuelve en 100 cc de éter dietílico y la solución se lava una vez con 100 cc de agua antes de ser secada sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora en vacío para proporcionar un residuo, el que se cristaliza de 50 cc de acetato de etilo para obtener 1-isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona. P.F. 192-194°C.

15
20 d) 6-dimetilamino-1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

Una mezcla de 8 g de 1-isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona y 8 g de níquel de Raney en 200 cc de metanol, 100 cc de dioxano y 20 cc de una solución al 37 % de formaldehído en metanol se sacude



15 ENE. 1971

- 29 -

387028

600-6111/F/VI

en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a una presión inicial de 3,4 atmósferas. La mezcla se sacude durante un total de 3 horas, después de lo cual cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa luego mediante filtración y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se cristaliza de 50 cc de acetato de etilo para proporcionar 6-dimetilamino-1-isopropil-7-metil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona. P.F. 184-185°C.

EJEMPLO 2: 6-Dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona

10 a) 5-Nitro-2-isopropilaminobenzofenona.

Una mezcla de 15 g de 5-nitro-2-clorobenzofenona, 700 mg de cobre en polvo, 700 mg de cloruro cuproso, 15 cc de etanol y 15 cc de isopropilamina líquida se calienta al reflujo durante 20 horas para obtener un material cristalino, el que se separa mediante filtración, se disuelve en 200 cc de cloruro de metileno, se trata con carbón vegetal y se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad en vacío, y el residuo se cristaliza de etanol para proporcionar prismas amarillos de 5-nitro-2-isopropilaminobenzofenona. P.F. 155°C.

15 b) 6-Nitro-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

20 Una mezcla de aprox. 20 g de 5-nitro-2-isopropilamino-benzofenona, 40 g de uretano y 1,5 g de cloruro de cinc se calienta durante 4 horas a 180-200°C (baño de aceite). La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, y se le añaden 200 cc de cloruro de metileno. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se extrae dos veces con 100 cc de agua cada vez. La fase orgánica se seca sobre

25



387028

sulfato de sodio anhidro y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza de acetato de etilo para obtener prismas amarillos de 6-nitro-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona. P.F. 190-192°C.

c) 6-Dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.

5 Empleado cantidades equivalentes se somete a reacción 6-nitro-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, y el residuo de la fase orgánica se cristaliza de acetato de etilo para obtener 6-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona. P.F. 167-168°C.

10 EJEMPLO 3:

En forma análoga a la descrita en los Ejemplos precedentes y usando materiales iniciales apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, los siguientes compuestos se obtienen:


15 6-Diisopropilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 225°C (descomp.).

7-Dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 181-183°C.

7-Cloro-6-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; P.F. 160-163°C.

N O T A

20. 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
25. que el invento corresponde a las solicitudes de Patente pre-



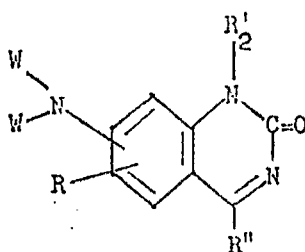


387028

sonadas en Norteamérica con fecha 12 de noviembre de 1968, nº 775.201 y en Suiza con fecha 31 de octubre de 1969, nº 16245/69; 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:

5. Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinonas; caracterizándose por lo siguiente:

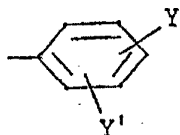
10. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinonas, de fórmula I₁,



I₁

15. en donde los radicales W son iguales y significan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R 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,

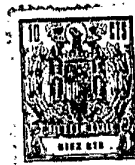
20. R'2 significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono y R'' significa un radical fenilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,



II

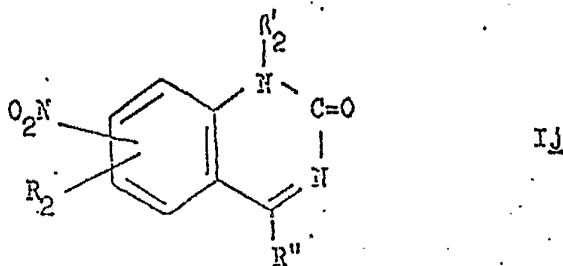
Handwritten signature or mark.

387029



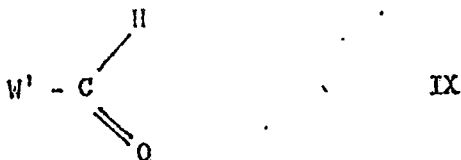
en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo, e Y' significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula Ij,

10.



en donde R, R'2 y R'' tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula IX,

15.



en donde W' significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal reductor, por ejemplo níquel de Raney, preferentemente en un disolvente inerte orgánico, convenientemente a una temperatura de 10° a 80°C, y ventajosamente a una presión de 1 a 5 atmósferas, y aislando el compuesto resultante de fórmula Ii.

25.

Handwritten signature or mark

387028



2.- Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinonas; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ AG.,

- 5 ENE. 1971

I. GÓMEZ ACEBO Y MOJER

• Firmado: F. Hernández Ruiz

191
—