



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6111/F/IX

3700/MO/ED

**387031**

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
QUINAZOLINONAS.

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE 07 A61

SUBCLASE D K

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

Esta invención se relaciona con quinazolinonas y con su  
preparación.

La presente invención se relaciona a un procedimiento  
compuestos de fórmula Ic,



Caso 600-6111/F/IX

5 ENE 1971

387031

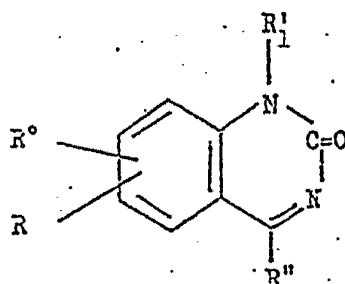
PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGANICOS

Esta invención se relaciona con quinazolinonas y con su preparación.

La presente invención se relaciona a un procedimiento compuestos de fórmula Ic,



# 387031



Ic

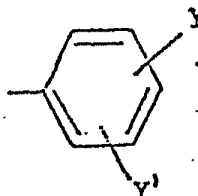
en donde R° significa un radical nitro o amino, un radical N-alquil-amino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical N-dialquilamino en donde cada radical alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical N-morfolino,

5 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, con la condición de que R no significa un átomo de hidrógeno cuando R° significa un radical nitro o amino,

10 R' significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, excepto que no puede signica un grupo alquilo terciario en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del arillo, un radical alilo o un radical propargilo,

15 con la condición de que R' significa un radical alquilo cuando R° significa un radical N-alquilamino, y

R'' significa un radical fenilo o un radical fenilo substituido de fórmula II,



II

387031



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

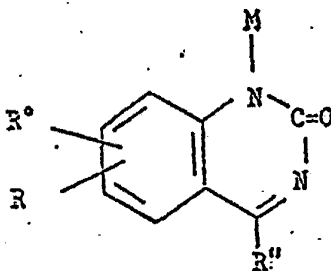
5

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

10

se hace reaccionar un compuesto de fórmula V,



V

en donde R°, R y R'' tienen los significados

arriba indicados, y

M significa un átomo de metal alcalino,



387031

con un compuesto de fórmula VI,



en donde  $R_1^i$  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  
5 las condiciones de la reacción.

El procedimiento 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  
10 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.

Los compuestos de fórmula V, usados como materiales inicia-  
15 les 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 alcalino, por ejemplo con hidruro de sodio o un alcóxido de metal.



387031

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, dietilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o dioxano. Es ventajoso usar el mismo disolvente para la preparación subsiguiente de los compuestos de fórmula Ic.

Las quinazolinonas no substituidas en la posición 1 son conocidas o pueden prepararse en forma análoga a la descrita por ejemplo en la Patente Japonesa No. 20865/65, publicada el 16 de septiembre de 1963, para los compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula Ic, en donde R<sup>o</sup> significa un grupo amino, N-alquilamino, N-dialquilamino o N-morfolino, 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



**387031**

en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula I<sub>c</sub> poseen actividad farmacéutica. En particular ejercen una actividad anti-inflamatoria como lo indica el ensayo del edema inducido por el carragen en ratas, y su uso está  
5 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.

10 Los compuestos pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable, y otros adyuvantes usuales que se deseen, 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.

15 Los compuestos de fórmula I, en donde R<sup>o</sup> significa un grupo amino, N-alquilamino, N-dialquilamino o N-morfolino, pueden usarse en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, las que poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

20 Los compuestos preferidos de fórmula I<sub>c</sub> son aquellos, en donde R<sub>1</sub><sup>i</sup> significa el radical isopropilo.

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

387031



Ingredientes

Partes por peso

	Compuesto de fórmula Ic por ejemplo	
	6-dimetilamino-1-isopropil-7-metil-	50
	fenil-2(1H)-quinazolinona	
5	Tragacanto	2
	Lactosa	39,5
	Almidón de maíz	5
	Talco	3
	Estearato de magnesio	0,5

10 Cuando R, R', Y o Y<sub>1</sub> en los compuestos de fórmula Ic significa un radical alquilo o alcoxi, el radical alquilo o alcoxi contiene de preferencia 1 a 3 o 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente.

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

20 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.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

387031

600-6111/F/IX



-8-

EJEMPLO 1 7-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)quinazolinona.

5. A una solución de 2,65 g de 7-dimetilamino-4-fenil-2(1H)-quinazolinona en 100 ml de dimetilformamida se agregan a temperatura ambiente, (aproximadamente 20°C) 0,75 g de hidruro de sodio (50% en aceite mineral). La mezcla resultante se revuelve durante 15 minutos a temperatura ambiente, y luego se adicionan 4 ml de yoduro de isopropilo. La mezcla se revuelve a temperatura ambiente
10. durante 30 min más, luego se evapora al vacío para quitar la mayoría del solvente y posteriormente se agrega agua lentamente. El material sólido resultante se filtra y disuelve en 50 ml de cloruro de metileno. La solución resultante se seca sobre sulfato de sodio y se evapora
15. el solvente al vacío. El residuo emergente se cristaliza de cloruro de metileno/éter dietílico (1:5) a fin de obtener el compuesto de la referencia, p.f. 181-183°C.

EJEMPLO 2

20. De manera análoga al ejemplo 20 y empleando materiales de partida adecuados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

25. 6-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; p.f. 167-168°C.
- 1-isopropil-7-morfolino-4-fenil-2-(1H)-quinazolinona; p.f. 175-176°C.
- 1-isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona; p.f. 192-194°C.

387031



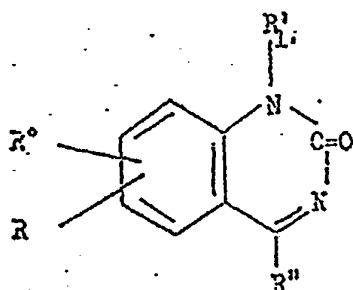
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de Patente presentadas 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: Procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinonas; caracterizándose por lo siguiente:

5.  
10.  
15.

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

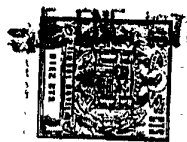
20.



Ic

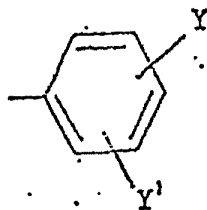
25.

en donde R'' significa un radical nitro o amino, un radical N-alquilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un



radical N-dialquilamino en donde cada radical alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical N-morfolino, 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, con la condición de que R no significa un átomo de hidrógeno cuando R" significa un radical nitro o amino, R' <sub>1</sub> significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, excepto que no puede significar un grupo alquilo terciario en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente el átomo de nitrógeno del anillo, un radical alilo o un radical propargilo, con la condición de que R' significa un radical alquilo cuando R<sup>o</sup> significa un radical N-alquilamino, y R" significa un radical fenilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,

15.



II

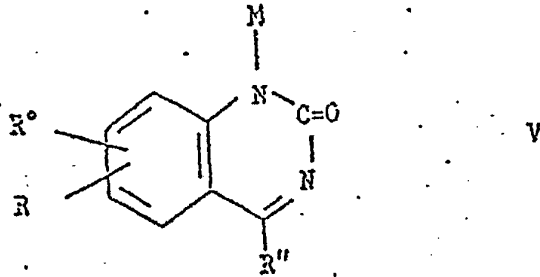
20. en donde Y significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo, e Y' significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi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

25.

387031



hace reaccionar un compuesto de fórmula V,



5.

en donde R<sup>o</sup>, R y R'' tienen los significados arriba indicados, y M significa un átomo de metal alcalino, tal como un átomo de sodio o de potasio con un compuesto de fórmula VI,

10.



en donde R'<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, y X significa un átomo de hidrógeno tal como un átomo de bromo, cloro o yodo, en presencia de un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

15.

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

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

Madrid,  
SANDOZ/AG.

56 ENE 1971

F. GÓMEZ ACEBO Y MOBAY  
Firmado: F. Hernández Ruiz