



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6111/F/X

3700/MO/HD

**387032!**

# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
QUINAZOLINONAS.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

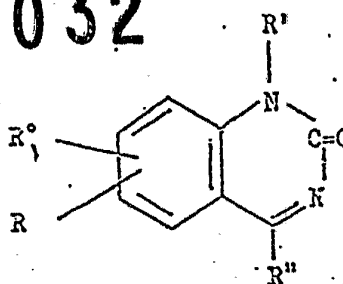
*Solicitante:* SANDOZ AG., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

Esta invención se relaciona con quinazolinonas y con su  
preparación.

La presente invención se relaciona un procedimiento para  
la producción de compuestos de fórmula Ia,

**POOR  
QUALITY**

387032



Ia

en donde R° significa un radical nitro, un radical

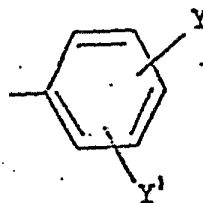
N-dialquilamino en donde cada radical alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical N-morfolino,

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,

R¹ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alilo o un radical propargilo, y

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



II

5

10



# 387032

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

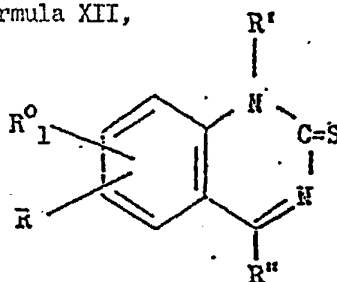
de carbono,

caracterizados

mediante hidrólisis bajo condiciones alcalinas de un

10

compuesto de fórmula XII,



XII

en donde R<sub>1</sub>, R, R' y R'' tienen los significados

arriba indicados,

a una temperatura de por lo menos 50°C,

El procedimiento se efectúa convenientemente a una tem-

15

peratura 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

20

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.

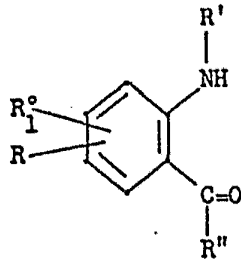
Los compuestos de fórmula XII, usados como materiales

iniciales pueden prepararse

387032



1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,

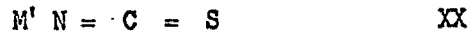


IV

en donde R<sub>1</sub><sup>o</sup>, R, R' y R'' tienen los significados arriba

indicados,

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 substituyentes o grupos funcionales que puedan ser un estorbo para el procedimiento. Entre los haluros de



387032

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 Y<sub>1</sub> no es un sustituyente 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



387032

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 deseado 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.

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

Los compuestos de fórmula IV, pueden prepararse en forma de por si conocida. Cuando el compuesto de fórmula IV es una o-alquilamino-benzofenona, en donde la mitad alquilo es una cadena ramificada y la ramificación se encuentra en al átomo de carbono ligado directamente al átomo de nitrógeno, particularmente cuando es una o-isopropilamino-benzofenona, ésta puede prepararse ventajosamente mediante reacción directa, en forma de por si conocida, de un yoduro o bromuro de alquilo apropiado, con 2-amino benzofenona apropiadamente substituida, preferentemente en presencia de una base, por ejemplo un carbonat de metal alcalino, y en un disolvente inerte organico, por ejemplo dioxano, benceno, o tolueno. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 70-140°C, de preferencia 80-100°C.



# 387032

Los compuestos de fórmula

IV que tienen un sustituyente 5-nitro en el anillo de benceno se preparan preferentemente mediante reacción de la 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.

Los compuestos de fórmula Ia, en donde  $R_1^o$  significa un grupo 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

387032



en forma de por sí conocida.

5 Los compuestos de fórmula Ia 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 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 Ia, en donde R<sub>1</sub><sup>o</sup> significa un grupo 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 Ia son aquellos, en donde R<sup>1</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:



387032

Ingredientes

Partes por peso

	Compuesto de fórmula Ia, 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<sub>1</sub><sup>o</sup>, Y o Y<sub>1</sub> en los compuestos de fórmula Ia 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.

387032

600-6111/F/X



-10-

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

5. a) 1-isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenilquinazolinona-2(1H)-nitrato. 6,0 g de 2-isopropilamino-4-metil-5-nitrobenzofenona se disuelven en 30 ml de ácido acético glacial y se agregan 3,0 gm. de tiocianato de amonio. La mezcla resultante se calienta a 70 a 90°C durante 24 hs. Otros 3,0 gm de tiocianato de amonio se agregan a continuación y la mezcla se calienta a 90 a 100°C por otras 24 hs. La mezcla se vierte sobre hielo-agua, y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se evapora y el residuo se cristaliza a partir de cloruro de metileno/éter dietílico para obtener el compuesto de la referencia.

10. b) 1-isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenil-2-(1H)quinazolinona. 15. A una solución de 6,1 g de 1-isopropil-7-metil-6-nitro-4-fenilquinazolinona-2(1H) tiona en 100 ml de dioxano se agregan 50 ml de solución de hidróxido de sodio al 25% y la mezcla resultante se refluje por 16 hs, se vierte sobre hielo-agua, se extrae dos veces con cloruro de metileno, se lavan las capas orgánicas con solución de cloruro de sodio saturado, luego con agua, y a continuación se seca. 20. La solución resultante se evapora al vacío para cristalizar el compuesto de la referencia, p.f. 192-194°C.

EJEMPLO 2

25. De manera análoga al ejemplo anterior y empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproxi-



-11- 387032

madamente equivalente, se pueden obtener los siguientes compuestos:

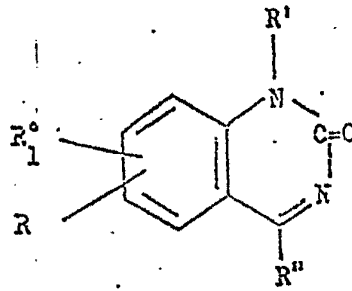
- 1-isopropil-7-morfolino-4-fenil-2(1H)-quinazolinona;  
p.f. 175-176°C
5. 7-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)quinazolinona  
p.f. 181-183°C
- 6-dimetilamino-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona  
p.f. 167-168°C.

NOTA

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 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
20. 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:
25. 1.- Procedimiento para la obtención de deriva-



dos de quinazolinonas, de fórmula Ia,



Ia

5.

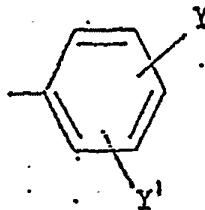
en donde  $R^{\circ}_1$  significa un radical nitro, un radical N-dialquilamino en donde cada radical alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical N-morfolino, R significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical al-

10.

quilo 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  $R^{\circ}$  significa un radical nitro, R' significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alilo o un radical propargilo, y R'' sig-

15.

nifica un radical fenilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,



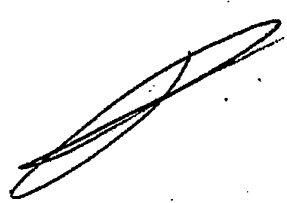
II

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,

25.

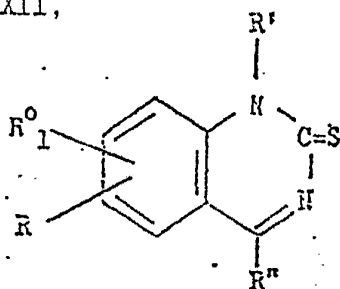
un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical





alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque se hidroliza bajo condiciones alcalinas, tal como en presencia de un hidróxido de metal alcalino, un compuesto de fórmula XII,

5.



XII

10. en donde  $R_1^o$ , R, R' y R'' tienen los significados arriba indicados, a una temperatura de por lo menos 50°C, y preferentemente a una temperatura comprendida entre 80° y 120°C.

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

15.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 MAYO 1973

SANDOZ AG.

L. GOMEZ ACEBO Y MUDEY  
p. p. Firmado: L. Góez Fernández