

388761

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6219/V

3700/TC/SJ

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



Memoria Descriptiva

sobre:

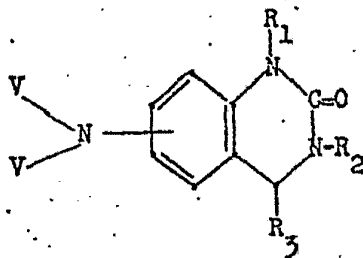
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHI-
-QUINAZOLINONAS.

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

=====
La presente invención se relaciona con 3,4-dihidro-quinazolinonas y con su preparación.

La invención proporciona además procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula I_f,

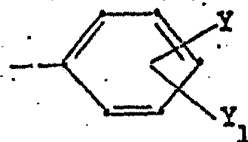
388761



II

en donde cada uno de los radicales V, que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o uno de los radicales V

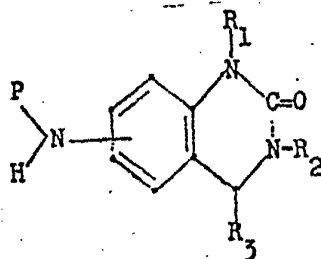
5. significa un átomo de hidrógeno y el otro significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_1 significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical
10. ω -dialquil(C_{1-4})amino-alquilo(C_{1-4}), y R_3 significa un radical fenilo o un radical fenilo sustituido de fórmula II,



II

15. 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
20. de carbono, caracterizado porque se alquila un compuesto de fórmula Ig

388761



Ig

5. en donde P significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando se requiere un compuesto de fórmula I_f, en donde uno de los radicales V significa un átomo de hidrógeno, P significa un átomo de hidrógeno, y R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula XXI,

V' - X

XXI

10. en donde X tiene el significado arriba indicado, y V' significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15. El procedimiento es una reacción de alquilación de tipo conocido, efectuada convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura que fluctúa entre 20° y 150°C, preferentemente 50° a 100°C. Es deseable efectuar la reacción en presencia de una base, prefiriéndose las bases inorgánicas, particularmente los carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio. En la mayoría de los casos puede usarse convenientemente como disolvente para la reacción un exceso del haluro de alquilo de fórmula XXI. Otros
- 20.

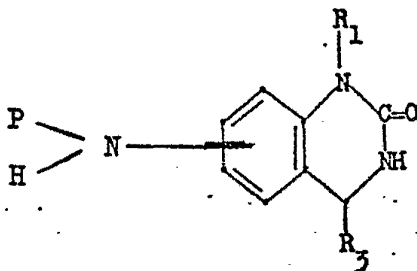


disolventes orgánicos que también pueden emplearse incluyen el dioxano, el benceno y el tolueno. Las condiciones de reacción del procedimiento pueden variarse para producir compuestos en los que la porción

- 5. del anillo de benceno de la quinazolina está sustituida ya sea por un radical N-alkilamino o dialquilamino. Por lo general se usan periodos de reacción más cortos cuando se producen los derivados de N-alkilamino. Los periodos de reacción más prolongados y las
- 10. temperaturas más elevadas son condiciones que favorecen la producción de los derivados de dialquilamino. Las técnicas empleadas convenientemente en la alquilación de haluro de alquilo de las aminas también pueden emplearse ventajosamente. Por ejemplo, queda dentro del alcance del procedimiento el tosilar el grupo
- 15. del amino compuesto de fórmula Ig antes de la alquilación, seguido por la destosilación después de la alquilación con el fin de producir compuestos en los que uno de los radicales V significa un átomo de
- 20. hidrógeno.

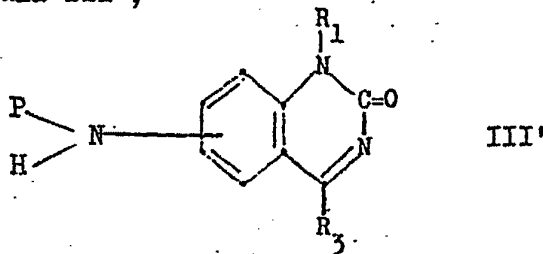
Los compuestos resultantes de fórmula If pueden aislarse y purificarse mediante las técnicas usuales.

- 25. Compuestos de fórmula Ig, donde R₂ significa un átomo de hidrógeno, es decir compuestos de fórmula Ig'



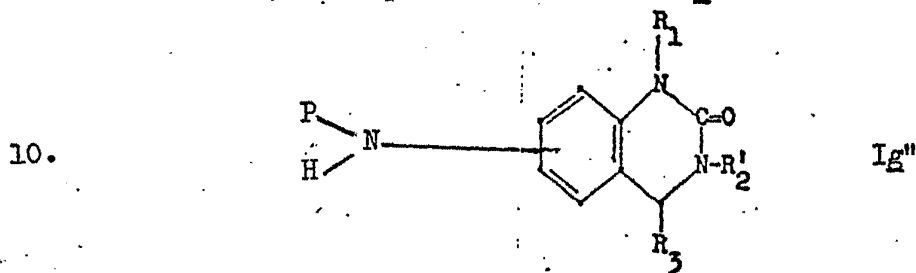
Ig'

en donde P, R₁ y R₃ tienen los significados arriba indicados, son producidos por reducción de un compuesto de fórmula III',

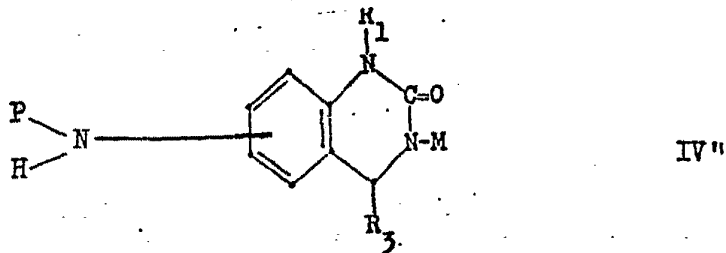


5. en donde P, R₁ y R₃ tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

Los compuestos restantes de fórmula Ig, es decir, un compuesto de fórmula Ig''



15. en donde P, R₁ y R₃ tienen los significados arriba indicados, y R'₂ significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical ω-dialquil(C₁₋₄)aminoalquilo(C₁₋₄), son producidos por reacción de un compuesto de fórmula IV'',





en donde P, R₁, y R₃ tienen los significados arriba indicados, y M significa un átomo de metal alcalino, con un compuesto de fórmula V,



5. en donde R'₂ tiene el significado arriba indicado, y X significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

La reducción de los compuestos de fórmula III' puede efectuarse, por ejemplo, con un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, con hidruro de litio-aluminio o mediante hidrogenación en presencia de níquel de Raney, platino o paladio. La reducción se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 80°C, preferentemente de 15° a 30°C. El disolvente orgánico preferentemente es un alcohol inferior tal como metanol o etanol, o con mayor preferencia etanol. Si se desea pueden emplearse co-disolventes tal como cloruro metilénico, cloroformo o agua.

10. La sal de metal alcalino de fórmula IV", usada en la preparación de los compuestos de fórmula Ig", puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Ia con cualquier agente comunmente empleado para la preparación de tales sales de metal alcalino, por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, o un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de potasio. La formación de la sal metálica se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 100°C, pre-
- 15.
- 20.
- 25.



ferentemente 20° a 60°C. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y los disolventes preferidos son los que también se prefieren para efectuar la reacción subsiguiente del compuesto resultante de fórmula IV" con el compuesto de fórmula V. Tales disolventes preferidos incluyen: dimetilacetamida, dietilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y dioxano, preferentemente dimetilacetamida.

5.

10.

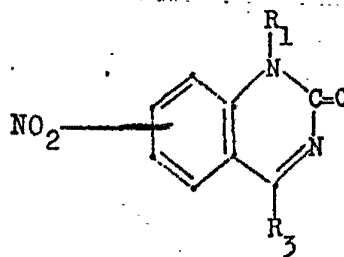
La preparación de los compuestos de fórmula Ig" se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a aprox. 100°C, preferentemente de 15° a 60°C. De preferencia se usa la sal de sodio o de potasio.

15.

La formación del compuesto de fórmula IV" y la subsiguiente reacción del mismo con un compuesto de fórmula V se efectúan ventajosamente en el mismo sistema de reacción sin aislamiento intermediario del compuesto de fórmula IV", y por lo tanto, se prefiere añadir sencillamente el compuesto de fórmula V a la mezcla que resulta de la etapa del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula IV".

20.

Los compuestos de fórmula III, se pueden obtener reduciendo un compuesto de fórmula IIIc



IIIc

25.

en donde R₁ y R₃ tienen los significados arriba indi-

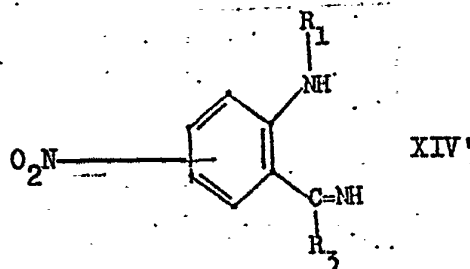


cados, y si se desea, alquilando el compuesto resultante para obtener el derivado alquilamino.

- 5. La reducción del compuesto de fórmula IIIc se efectúa en la forma usual para la reducción de un compuesto de arilonitro a una arilamina, usando un metal elemental adecuado tal como hierro y un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico. Por ejemplo, puede usarse un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo etanol, y calentarse la mezcla de la reacción al reflujo.
- 10. La alquilación facultativa del compuesto de fórmula IIIc puede efectuarse en forma análoga al procedimiento f) arriba descrito.

Los compuestos de fórmula IIIc, pueden obtenerse por ciclación de un compuesto de fórmula XIV',

15.



en donde R₁ y R₃ tienen los significados arriba indicados, con fosgeno.

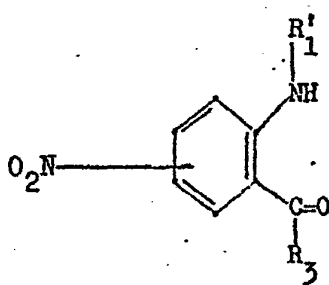
- 20. La ciclación del compuesto de fórmula XIV' se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 50°C, preferentemente 10° a 30°C. Es deseable usar un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, prefiriéndose el benceno. La relación gramo-molecular entre el fosgeno y el compuesto de fórmula XIV' no es decisiva, pero en los métodos preferidos del
- 25.



procedimiento se usa un exceso sustancial de fosgeno para obtener proporciones de reacción más eficaces.

Los compuestos de fórmula XIV', usados como materiales iniciales en la producción de los compuestos de fórmula IIIc, pueden producirse mediante reacción de una o-aminobenzofenona es decir de fórmula XV'

5.



XV'

10.

en donde R₁' tiene el mismo significado como R₁ arriba indica, excepto que no puede significar un grupo alquilo terciario en el que el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno, y R₃ tiene los significados arriba indicados, correspondiente con amoniaco, preferentemente en un reactor sellado bajo condiciones anhidras y a temperaturas y presiones elevadas. Las temperaturas de reacción fluctúan ventajosamente entre 100° y 200°C, preferentemente 110° y 150°C. Es ventajoso usar un catalizador tal como un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de cinc. La reacción se efectúa preferentemente con amoniaco como disolvente, o con co-disolventes adecuados, por ejemplo dioxano, y es seguida por la recuperación usando las técnicas usuales. Otro procedimiento adecuado involucra la tosilación, alquilación y destosilación de un antranilonitrilo apropiadamente sustituido para obtener el 2-aminobenzonitrilo co-

15.

20.

25.



respondiente, el que luego se hace reaccionar con un compuesto fenílico de Grignar o un compuesto de fenilolitio, seguido por la elaboración posterior usando las técnicas habituales para obtener el compuesto de fórmula XIV'. Sin embargo, este último método no es el preferido.

5.

Los compuestos de fórmula XV', son concavados o pueden ser preparados en forma per se. Cuando el anillo de benceno de los compuestos XV lleva un sustituyente 5-nitro, los compuestos se preparan preferentemente mediante reacción de la 5-nitro-2-cloro-benzofenona correspondiente con una amina apropiada (R_1NH_2) en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo una mezcla de cobre y cloruro cuproso.

10.

15.

Los compuestos de fórmula If, en donde R_2 significa un grupo ω -dialquilaminoalquilo, poseen 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.

20.

Entre los ejemplos de tales sales se incluyen:

25.

el clorhidrato, fumarato, maleato, formiato, acetato, sulfonato y malonato. Las formas de sales de adición de ácido pueden producirse a partir de las formas de bases libres correspondientes en forma de por sí conocida. A la inversa, las formas de bases libres pueden obtenerse de las formas de sales en forma de por sí conocida.

30.

Los compuestos de fórmula If poseen actividad farmacéutica. Ejercen particularmente una activi-



ta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que contiene los ingredientes siguientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
5.	Compuestos de fórmula I _f por ejemplo	
	1-isopropil-4-fenil-6-isopropiletilamino-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona	50
	tragacanto	2
	lactosa	39,5
10.	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato de magnesio	0,5

15. Cuando Y ó Y₁ en los compuestos de fórmula I significa un radical alquilo o alcoxi, el radical alquilo o alcoxi contiene preferentemente 1 a 3 ó 1 a 2 átomos de carbono, respectivamente.

20. La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa en la presente Memoria, denota métodos en uso actual o descritos en la literatura sobre el asunto.

El siguiente Ejemplo, ilustra la invención:

EJEMPLO: 1-Isopropil-4-fenil-6-isopropiletilamino-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona.

a) 2-Isopropiletilamino-5-nitro-benzofenona.

25. Una mezcla de 100 g de 2-cloro-5-nitro-benzofenona, 5 g de cobre en polvo, 100 cc de isopropilamina, 5 g de cloruro cuproso en polvo y 100 cc de alcohol absoluto se calienta al reflujo durante la noche con agitación. Después de enfriar, el material sólido se separa mediante filtración y la torta del

30.



- filtro se extrae con cloruro metilénico. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad en un vacío. El residuo se cristaliza de etanol para obtener el compuesto del título, P.F. 155-156°C.
5. b) 1-Isopropil-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona.
Una mezcla de 100 g de 2-isopropilamino-5-nitro-benzofenona, 200 g de uretano y 15 g de cloruro de cinc se calienta con agitación a 180-200°C durante 4 horas, añadiéndose otros 50 g de uretano y 2 g de cloruro de cinc después de la primera, la segunda y la tercera hora. El material fundido caliente se vierte sobre cloroformo conteniendo 10 % de metanol con agitación, después de lo cual se forman cristales insolubles. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra y se cristaliza y recristaliza de acetato de etilo para obtener el compuesto del título, P.F. 185-188°C.
10. c) 1-Isopropil-4-fenil-6-amino-2(1H)-quinazolinona.
A una solución de 58 g de 1-isopropil-4-fenil-6-nitro-2(1H)-quinazolinona en 1,2 litros de alcohol caliente se le añaden 400 cc de agua y 80 g de limaduras de hierro con agitación. A la mezcla caliente resultante se le añade por gotas en el transcurso de 1 hora y media una mezcla de 400 cc de alcohol, 100 cc de agua y 20 cc de ácido clorhídrico 2 normal. Después de la adición, se calienta la mezcla al reflujo con agitación durante 3 horas, después de lo cual adquiere un color pardo. La mezcla se filtra luego a través de Celite y el filtrado se evapora hasta sequedad.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- dad. El residuo pardo se distribuye entre acetato de etilo/ácido clorhídrico 2 normal, y la fase orgánica se sacude 3 veces con 500 cc de ácido clorhídrico 2 normal. La fase de acetato de etilo se concentra para proporcionar un subproducto sólido amarillo. Las fases acuosas ácidas reunidas se alcalizan con solución de hidróxido de sodio 2 normal, se extrae con dicloruro de metileno, y después de la evaporación se cristaliza de acetato de etilo para obtener el compuesto del título con un P.F. de 248-250°C.
5. 10.

d) 1-Isopropil-4-fenil-6-acetamido-2(1H)-quinazolinona.

15. 10 g de 1-isopropil-4-fenil-6-amino-2(1H)-quinazolinona se disuelven en 100 cc de piridina y 100 cc de anhídrido acético. La solución de color amarillo claro se calienta a 70° a 80°C durante 3 horas. La solución se evapora luego en un vacío. El residuo amarillo se cristaliza de acetato de etilo para obtener el compuesto del título con un P.F. de 282-284°C.

20. e) 1-Isopropil-4-fenil-6-etilamino-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona.

25. 3 g de polvo de hidruro de litio-aluminio se suspenden en 100 cc de tetrahydrofurano seco, y se añade en el transcurso de 30 minutos y con agitación una mezcla pastosa de 10 g de 1-isopropil-4-fenil-6-acetamido-2(1H)-quinazolinona en 300 cc de tetrahydrofurano caliente. Durante la adición puede observarse la formación de espuma y una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se calienta luego al reflujo durante 4 horas y luego se deja reposar durante la
- 30.



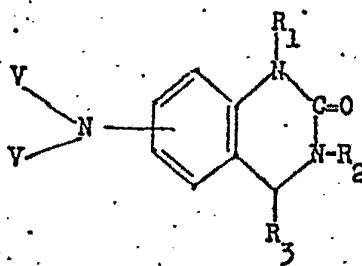
- noche. El exceso de hidruro de litio-aluminio se des-
compone mediante la adición por gotas de 50 cc de áci-
do clorhídrico 6 normal con enfriamiento. La mezcla
resultante se separa mediante filtración y el filtra-
do se concentra para separar el disolvente orgánico.
5. La mezcla aceitosa obtenida se pone alcalina con solu-
ción diluida de hidróxido sódico y se extrae con ace-
tato de etilo para obtener un producto amorfo en bruto
que se purifica cromatográficamente mediante filtra-
ción a través de una corta columna de óxido de alumi-
nio (d = 10 cm, l = 5-7 cm). El eluyente usado es una
mezcla 1:1 de benceno y cloroformo en fracciones de
100 cc. El compuesto del título se obtiene en forma
de un aceite amarillo.
10. Clorhidrato: P.F. 235°C (descomp.).
- f) 1-Isopropil-4-fenil-6-isopropiletilamino-3,4-
-dihidro-2(1H)-quinazolinona.
- Una mezcla de 100 mg de 1-isopropil-4-fenil-
-6-etilamino-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, 100 mg
de carbonato de sodio y 2 cc de yoduro isopropílico
se calienta al reflujo con agitación durante 6 horas.
Los sólidos inorgánicos se separan mediante filtra-
ción y el filtrado se concentra y se cristaliza de
éter. Se obtiene el compuesto del título con un P.F.
de 153-155°C.
15. 20. 25.



NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 unas solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica con el No. 741.807 de 1 de julio de 1968; 787.254 de 26 de diciembre de 1968; 819.435 de 25 de abril de 1969, y presentada en Suiza con el No. 8893/69 de 11 de junio de 1969; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3,4-DIHIDRO-QUINAZOLINONAS, caracterizándose por lo siguiente:

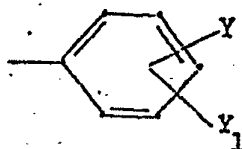
1.- Procedimiento para la obtención de 3,4-dihidro-quinazolinonas de fórmula II.



II

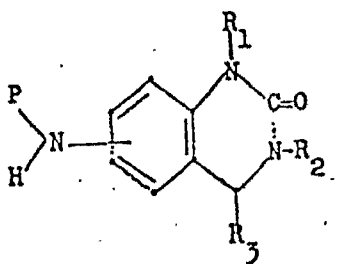


- en donde cada uno de los radicales V, que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o uno de los radicales V significa un átomo de hidrógeno y el otro significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_1 significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical ω -dialquil(C_{1-4})amino-alquilo(C_{1-4}), y R_3 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 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 alquila un compuesto de fórmula IG,



IG



en donde P significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando se requiere un compuesto de fórmula I_f , en donde uno de los radicales V significa un

5. átomo de hidrógeno, P significa un átomo de hidrógeno, y R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula XXI,

V' - X

XXI

10. en donde X tiene el significado arriba indicado, y V' significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

2.- Procedimiento para la obtención de 3,4-dihidro-quinazolinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 1 MAR. 1971

SANDOZ A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODEY

• p. Firmado: F. Hernández Ruiz