

404598



F.E. 3-3-75

Int. Cl. <sup>2</sup> : C07D / A.61K
--------------------------------------

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6441. 3700/RA/HP.

A1 404.598. 751116 C07D 23/932

*Memoria Descriptiva*

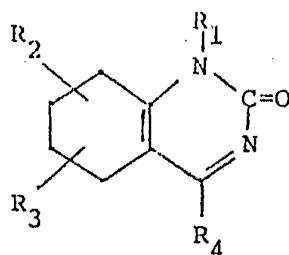
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA  
QUINAZOLINONA.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basi-  
lea, Suiza.

Esta invención se refiere a un procedimien-  
to para la obtención de derivados de la quinazolino-  
na de fórmula general I,

BAD ORIGINAL



404598

I

en donde  $R_1$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

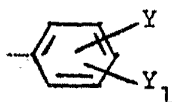
cada una de

$R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes,

5

significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

$R_4$  significa un radical de fórmula IX o X,



IX



X

en donde cada una de

Y e  $Y_1$ , que pueden ser iguales o diferentes,

10

significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical alquilo o alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo,

15

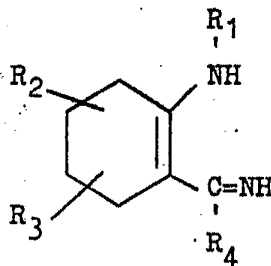
con la condición de que cuando una de Y e  $Y_1$  significa un grupo trifluorometilo, el otro símbolo significa un átomo de hidrógeno, e



- 3 -  
404598

$Y_2$  significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula II,

5



II

10

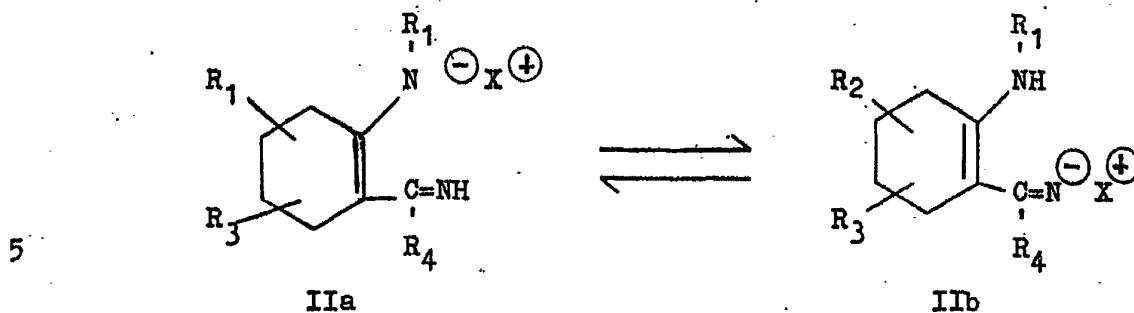
en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, o una forma de sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo del mismo con (i) fosgeno, (ii) un clorocarbonato de alquilo  $C_{1-2}$  ó (iii) 1,1'-carbonildiimidazol, empleándose fosgeno cuando se requiere un compuesto de fórmula I, en donde  $R_1$  significa un radical alquilo terciario, en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo.

15

20

Los compuestos de fórmula II, según se indica anteriormente, pueden utilizarse en forma de base libre o en forma de sal de metal alcalino o de sal de metal alcalinotérreo.

Como podrá apreciar un entendido en la materia, las formas de sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo de los compuestos de fórmula II serán de fórmula IIa ó IIb:



La variante (i) se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de  $-30$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $-5$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ . La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte, convenientemente un hidrocarburo aromático, p.ej. benceno, tolueno o xileno, de preferencia tolueno ó dioxano. La proporción molar del fosgeno en relación con el compuesto de fórmula II no es particularmente crítica, pero es preferible usar un exceso sustancial de fosgeno. El procedimiento puede llevarse a cabo facultativamente en presencia de un agente ligador de ácidos, tal como una base inorgánica, p.ej. carbonato de sodio o de potasio, o una amina terciaria, p.ej. una trialquilamina o piridina, preferentemente trietilamina. El tiempo de reacción puede variar, p.ej., de media hora a 10 horas, más generalmente de 1 a 4 horas.

La variante (ii) se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de  $-30$  a  $+100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $0$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ , y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, convenientemente un hidrocarburo aromático p.ej.



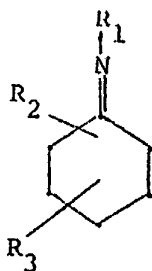
benceno, xileno o, de preferencia, tolueno, o dioxano. Alternativa-  
mente puede usarse un exceso del clorocarbonato de alquilo para  
proporcionar un medio de reacción. La proporción molar del cloro-  
carbonato de alquilo en relación con el compuesto II no es  
5 particularmente crítica, pero es preferible emplear un exceso  
substancial del primero. El procedimiento se efectúa conveniente-  
mente en presencia de un agente ligador de ácidos, tal como una  
base inorgánica, p.ej. carbonato de sodio o de potasio, o una  
amina terciaria, p.ej. una trialquilamina o piriidina, de preferencia  
10 trietilamina. El tiempo de reacción puede variar, p.ej. de media  
hora a 10 horas, más generalmente de 1 a 4 horas.

La variante (iii) se lleva a cabo convenientemente a  
una temperatura de 0° a 120°C, preferentemente 40 a 90°C. La re-  
acción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico  
15 inerte, convenientemente un hidrocarburo aromático, p.ej. tolueno,  
xileno o, de preferencia, benceno. Es preferible usar un exceso  
de 1,1'-carbonildiimidazol.

Cuando se emplea un compuesto de fórmula IIa y b,  
puede ser necesario el control de la temperatura, ya que el proce-  
20 dimiento es más exotérmico que cuando se emplea un compuesto II.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden  
aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmulas II, IIa y IIb pueden produ-  
cirse reaccionando, en un disolvente inerte, un compuesto de  
25 fórmula III,



III

en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con una base fuerte de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, y un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde  $R_4$  tiene el significado arriba indicado, para producir una solución del compuesto de fórmula IIa y b, arriba indicada, y cuando se requiere un compuesto de fórmula II, tratando la solución resultante con agua.

Las bases fuertes de metal alcalino o alcalinotérreo, adecuadas, son las que son capaces de separar un átomo de hidrógeno del grupo metileno adyacente a la función amina en el anillo ciclohexano para proporcionar el anión deseado para la reacción con el compuesto de fórmula IV. Estas bases incluyen las de metal alcalino, p.ej. de litio, las sales de aminas secundarias, tales como dietilamina, dimetilamina y diisopropilamina, así como otras bases como p.ej. yoduro de metilmagnesio. Se ha encontrado que la diisopropilamida de litio es particularmente ventajosa cuando existe un sustituyente meta-alquilo en el compuesto III. Es conveniente emplear de 1 a 1,2 moléculas-gramo de la base fuerte, preferentemente 1 molécula-gramo, por molécula-gramo del compuesto de fórmula III.

404598

- 7 -

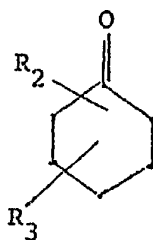


600-6441

El procedimiento se efectúa preferentemente a una temperatura de 20 a 80°C. Generalmente se añade el compuesto III, en un disolvente inerte conveniente tal como benceno, a una solución de la base en un disolvente inerte, y se deja reaccionar, p.ej., de 5 10 a 60 minutos. El compuesto de fórmula IV, ya sea sin diluir o en un disolvente orgánico inerte adecuado, se añade luego convenientemente a la mezcla de la reacción. Alternativamente los compuestos de fórmulas III y IV pueden unirse simultáneamente.

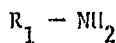
La mezcla resultante, conteniendo la sal de fórmula IIa y IIb, puede luego convenientemente usarse directamente en el procedimiento de la invención. Sin embargo, es preferible tratar la solución de la sal primero con agua para producir el compuesto II; empleándose luego la mezcla de la reacción resultante directamente en el procedimiento de la invención, o aislándose primero el compuesto de fórmula II y purificándose usando las técnicas convencionales. 15

Los compuestos de fórmula III pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula V,



V

en donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, 20 con un compuesto de fórmula VI,



VI



en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado.

La reacción puede llevarse a cabo en la forma convencional, p.ej. en presencia de un tamiz molecular o un agente de deshidratación, tal como alúmina, cloruro de calcio, pentóxido de fósforo o mezclas de los mismos. El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 80°C, preferentemente 20 a 30°C. Cuando el compuesto de fórmula VI es volátil, puede usarse convenientemente un exceso del mismo para proporcionar un medio de reacción, separándose el exceso después de la reacción en la forma convencional, p.ej. mediante destilación al vacío. Cuando el compuesto VI no es volátil, la reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte tal como benceno, y empleando cantidades equimolares de los compuestos V y VI, separándose el disolvente después de la reacción, p.ej. en vacío, después de la filtración del agente de deshidratación residual.

Los compuestos de fórmula V son conocidos o pueden producirse en forma convencional a partir de materiales disponibles.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad anti-inflamatoria, demostrada por el edema inducido por la carragenina en ratas, y una actividad analgésica, demostrada mediante la aplicación de presión a la pata de la rata inflamada por levadura (aplicación oral).



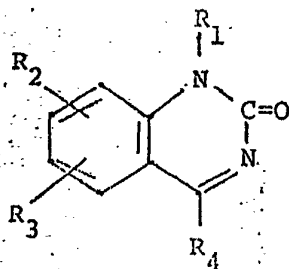
Una dosificación diaria adecuada indicada es de 90 a 1500 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de 25 a 750 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

5 Los compuestos de fórmula II también poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen actividad anti-inflamatoria, demostrada por el mismo ensayo como para los compuestos I y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes anti-inflamatorios. Una dosificación diaria adecuada indicada es idéntica a la arriba  
10 indicada para los compuestos I.

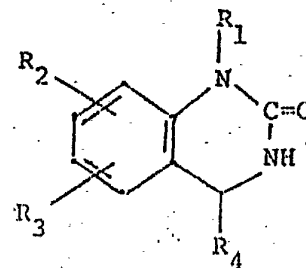
Los compuestos pueden mezclarse con los diluyentes o soportes y excipientes farmacéuticos convencionales y pueden aplicarse, p.ej., en forma de cápsulas.

15 Desde el punto de vista de actividad, el compuesto preferido de fórmula I es el del Ejemplo 4 indicado más adelante.

Los compuestos de fórmula I también son útiles como intermediarios en la producción de compuestos farmacológicamente activos. Particularmente son útiles como intermediarios para la producción de compuestos de fórmulas VII y VIII,



VII



VIII

20

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados.



Así, los compuestos de fórmula VII se producen mediante deshidrogenación de un compuesto de fórmula I en un disolvente orgánico. El procedimiento puede llevarse a cabo convenientemente empleando un agente de deshidrogenación, tal como azufre, selenio, una benzoquinona, p.ej. 2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona o 2,3-dihidro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, perclorato de tetracianoetileno o trifenilmetilo, o un catalizador de deshidrogenación tal como paladio sobre carbón o níquel.

Cuando se emplea un agente de deshidrogenación, es conveniente usar por lo menos 2 y preferentemente 2 a 2,5 moléculas-gramo por molécula-gramo del compuesto I. Cuando se emplea un catalizador de deshidrogenación, es conveniente emplear una cantidad suficiente para producir la separación de 2 moléculas de hidrógeno por molécula-gramo del compuesto I.

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 60 a 220°C, aunque la temperatura particular y también el tiempo de reacción pueden depender de la facilidad con la cual el material inicial cede hidrógeno, y esto a su vez depende hasta cierto punto de la posición y significado de  $R_2$  y  $R_3$ . Los disolventes adecuados incluyen xileno y glicol etilénico y otros disolventes con un punto de ebullición suficientemente alto. Cuando se emplea un catalizador de deshidrogenación, es conveniente usar un separador de hidrógeno tal como nitrobenceno. En este caso, el separador de hidrógeno también puede servir como medio de reacción.

404598

- 11 -



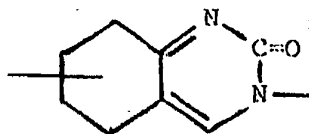
600-6441

Cuando se emplea un agente de deshidrogenación, resulta predominantemente un compuesto de fórmula VII. Cuando se emplea un catalizador de deshidrogenación en presencia de un separador de hidrógeno, normalmente resulta una mezcla de los compuestos VII y VIII. Cuando se usa un catalizador de deshidrogenación en ausencia de un separador de hidrógeno, resulta predominantemente un compuesto de fórmula VIII.

Los compuestos resultantes de fórmulas VII y/o VIII pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

Es sabido que los compuestos de fórmulas VII y VIII poseen una actividad anti-inflamatoria y analgésica.

Parece que los compuestos de fórmula I y su uso en la producción de los compuestos VII hayan sido publicados en la Patente de los Estados Unidos 3,563,990 (publicada el 16 de febrero de 1971). Sin embargo, el método indicado y usado en dicha Patente de los Estados Unidos para la producción de los compuestos de fórmula I no conduce de hecho a los compuestos de fórmula I, sino más bien a los compuestos 3-substituidos de fórmula A.



A

La deshidrogenación de tales compuestos A no conduce a los compuestos de fórmula VII o VIII.



Como podrá apreciarse, los compuestos de fórmulas I y II, IIa y IIb, en donde  $R_2$  y/o  $R_3$  tienen un significado que no sea hidrógeno, existen en formas ópticamente activas, racematos y mezclas diaestereoisoméricas. Tales formas quedan incluidas en el alcance de la invención y pueden obtenerse mediante las técnicas convencionales.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención. Los porcentajes son por peso y las temperaturas en grados Centígrado. A menos que se hagan otras indicaciones, las reacciones se llevan a cabo a presión y temperatura ambiente y no se ejerce un control de la temperatura de reacción.

404598



- 13 -

600-6441

EJEMPLO 1: 1-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-  
2(1H)-quinazolinona

a) 1-Metil-N-(ciclohexilideno)etilamina

5 A una mezcla de 600 g de ciclohexanona y 1 litro de isopropilamina se le añaden 500 g de tamices moleculares Liude Tipo 3A. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se separa el exceso de isopropilamina en vacío a temperatura ambiente. Se obtiene un residuo aceitoso de 1-metil-N-(ciclohexilideno)etilamina.

10 b) 1-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona

Se añade n-butilo-litio (15 % en hexano, 0,1 molécula-gramo) a 100 cc de benceno. A esta solución agitada se le añade un exceso de dimetilamina. Luego se pasa a través de la solución una corriente de nitrógeno seco, saturado con vapor de benceno, 15 con el fin de separar el exceso de amina. Después de 15 minutos, se añaden 13,9 g de 1-metil-N-(ciclohexilideno)etilamina en el transcurso de aprox. 2 minutos, para producir una solución de color amarillo pálido. Después de otros 15 minutos, se añaden 10,3 g de benzonitrilo en el transcurso de aprox. 2 minutos, 20 produciendo una solución de color rojo oscuro/pardo de la sal lítica de 2-isopropilamino- $\alpha$ -fenil-1-ciclohexeno-1-metilenamina. Después de 1 hora, la solución se enfría a 0° y se añaden por gotas 10,8 g de cloroformato de etilo en el transcurso de aprox. 15 minutos. Después de 1 hora se le añade agua a la mezcla de la 25 reacción y la capa orgánica se lava. La capa orgánica se extrae



con ácido clorhídrico 2 normal y los extractos acidos se basifican a continuación. La extracción de esta mezcla básica con cloruro de metileno, seguida por el secado y la evaporación de los extractos, proporciona un aceite que cristaliza de acetona en forma de

5 1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona.  
P.F. 176-177°.

EJEMPLO 2: 1-Isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-  
2(1H)-quinazolinona

Se añade butilo-litio (31,5 cc de una solución

10 1,6 normal en hexano) a 5,05 g de diisopropilamina en 50 cc de benceno seco. Después de 15 minutos se añaden 7,65 g de 1-metil-N-(ciclohexilideno)etilamina, preparada en la forma indicada en el

Ejemplo 1, en el transcurso de aprox. 2 minutos. Después de

15 10 minutos se añaden 5,5 g de benzonitrilo para obtener una solución de color rojo oscuro, y después de otros 10 minutos se añaden aprox. 5 cc de agua, cambiando el color de la solución a amarillo. Después de 30 minutos se le añaden por gotas a esta mezcla, a 0°,

5 g de fosgeno en una solución al 12,5 % en benceno. Después de

1 hora la mezcla de la reacción se sigue elaborando en la forma

20 indicada en el Ejemplo 1 para obtener el mismo producto.

EJEMPLO 3: 6-Metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-  
2(1H)-quinazolinona

a) 1-Metil-N-(4-metil-ciclohexilideno)etilamina

A una mezcla de 600 g de 4-metil-ciclohexanona y

25 1 litro de isopropilamina se le añaden 500 g de tamices.

404598

- 15 -



600-6441

5 moleculares Llave Tipo 3A. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se separan los tamices mediante filtración y el exceso de isopropilamina se separa en vacío a temperatura ambiente. Se obtiene un aceite de 1-metil-N-(4-metil-ciclohexilideno)etilamina.

10 b) 0,3 moléculas-gramo de n-butilo-litio (en una solución 1,6 normal de hexano) se añaden a una solución de 30,3 g de diisopropilamina en 300 cc de benceno. Después de 15 minutos se añaden 45 g de 1-metil-N-(4-metil-ciclohexilideno)etilamina en el transcurso de aprox. 2 minutos, y después de otros 15 minutos se añaden 30,9 g de benzouitrilo en el transcurso de aprox. 2 minutos, produciendo una solución de la sal lítica de 5-metil-2-isopropilamino- $\alpha$ -fenil-1-ciclohexeno-1-metilenimina. Después de 15 30 minutos, se le añaden a la mezcla de la reacción 500 cc de agua y la capa orgánica se lava varias veces con agua. La capa orgánica se seca luego y se evapora para obtener un aceite amarillo.

c) 6-Metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona

20 El producto aceitoso de la etapa b) se disuelve en 400 cc de tolueno junto con 60,6 g de trietilamina y la solución se añade, por gotas, en el transcurso de aprox. 30 minutos, a una solución agitada de 60 g de fosgeno en 1 litro de tolueno a 0°. La mezcla se agita durante una hora más a temperatura ambiente y 25 luego se le añade agua. Se sigue elaborando en la forma descrita



en el Ejemplo 1 y se recristaliza de acetona/éter obteniéndose cristales de 6-metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona. P.F. 175-177°.

5 EJEMPLO 4: 7-Metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona

a) 1-Metil-N-(3-metil-ciclohexilideno)etilamina

A una mezcla de 112 g de 3-metil-ciclohexanona y 120 g de isopropilamina se le añaden 100 g de tamices moleculares Linde Tipo 3A. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se separan los tamices mediante filtración y el exceso de isopropilamina se separa en vacío a temperatura ambiente. El residuo aceitoso es 1-metil-N-(3-metil-ciclohexilideno)etilamina. P.E. 36°/0,5 mm de Hg.

15 b) 4-Metil-2-isopropilamino- $\alpha$ -fenil-1-ciclohexeno-1-metilenimina

2,0 moléculas-gramo de n-butilo-litio (en forma de una solución 1,6 normal en hexano) se añaden a una solución de 202 g de diisopropilamina en 2 litros de benceno. Después de 15 minutos se añaden 306 g de 1-metil-N-(3-metil-ciclohexilideno)etilamina con agitación. Después de otros 30 minutos, se añaden 206 g de benzo-  
20 nitrilo y la mezcla se agita durante 45 minutos, produciendo una solución de la sal lítica de 4-metil-2-isopropilamino- $\alpha$ -fenil-1-ciclohexeno-1-metilenimina. A la mezcla de la reacción se le añade luego agua y las capas orgánicas se lavan 3 veces con agua. La capa orgánica se seca luego y se evapora. El residuo aceitoso,  
25 amarillo, se destila luego y la 4-metil-2-isopropilamino- $\alpha$ -fenil-

404598

- 17 -



600-6441

1-ciclohexeno-1-metilenimina se recoge a 155°/0,7 mm de Hg.

c) 7-Metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-  
2(1H)-quinazolinona

Una solución de 239 g de 4-metil-2-isopropilamino-  
5  $\alpha$ -fenil-1-ciclohexeno-1-metilenimina y 172 g de trietilamina en  
1 litro de tolueno se añade, por gotas, en el transcurso de  
30 minutos, a una solución de 1750 g de fosgeno en 2 litros de  
tolueno a 0°. Después de agitar durante 1 hora, se añade agua y  
la mezcla resultante se sigue elaborando en la forma indicada en  
10 el Ejemplo 1 para obtener 7-metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-  
tetrahidro-2(1H)-quinazolinona. P.F. 150-153°.

Una forma ópticamente activa de este compuesto,  
con un P.F. de 155°, puede producirse mediante los métodos  
convencionales.

15 EJEMPLO 5: 7-Metil-1-isopropil-4-fenil-3,4-dihidro-  
2(1H)-quinazolinona

A 14 g de 7-metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-  
tetrahidro-2(1H)-quinazolinona en 280 cc de xileno se añaden  
0,35 g de un catalizador de paladio sobre carbón (al 10 %) y la  
20 mezcla se calienta al reflujo durante 24 horas. El catalizador se  
separa luego mediante filtración y el filtrado se evapora para  
obtener un residuo cristalino, el que cristaliza de acetato de  
etilo para obtener 7-metil-1-isopropil-4-fenil-3,4-dihidro-  
2(1H)-quinazolinona con un P.F. de 159-162°C.



EJEMPLO 6: 7-Metil-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona  
y derivado 3,4-dihidro de la misma

A 14 g de 7-metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona en 280 cc de xileno se le añaden  
5 0,70 g de un catalizador de paladio sobre carbón (al 10 %) y  
3,5 cc de nitrobenceno, y la mezcla se calienta al reflujo durante  
24 horas. El catalizador se separa luego mediante filtración y el  
filtrado se evapora. El residuo cristalizado de acetato de etilo  
es una mezcla de 7-metil-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,  
10 P.F. 137-138°, y 7-metil-1-isopropil-3,4-dihidro-2(1H)-  
quinazolinona, P.F. 159-162°, en una proporción de aprox. 2:1.

EJEMPLO 7: 7-Metil-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona

A 50 cc de xileno se le añaden 1,35 g de 7-metil-1-  
isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona y 0,32 g  
15 de azufre. La mezcla se hierve durante la noche (aprox. 16 horas).  
La solución resultante se evapora bajo presión y el residuo  
cristalino se recrystaliza de éter/éter de petróleo para  
obtener 7-metil-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona.  
P.F. 137-138°.

20 EJEMPLO 8:

(i) Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1, 3, 4 ó 9 (siguiente)  
y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades  
aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos  
siguientes:

404598

- 19 -



600-6441

- 5
- a) 3-metil-2-isopropilamino- $\alpha$ -fenil-1-ciclohexeno-1-metilenimina,
- b) 4-metil-2-isopropilamino- $\alpha$ -(m-fluorofenil)-1-ciclohexeno-1-metilenimina, P.E. 170°/3,4 mm de Hg,
- 10 c) 2-isopropilamino- $\alpha$ -(2-tienil)-1-ciclohexeno-1-metilenimina, P.E. 170°/3,4 mm de Hg,
- d) 4-metil-2-isopropilamino- $\alpha$ -(p-fluorofenil)-1-ciclohexeno-1-metilenimina, P.E. 170°/3,4 mm de Hg,
- e) 4,6-dimetil-2-isopropilamino- $\alpha$ -fenil-1-ciclohexeno-1-metilenimina, P.E. 170°/3,4 mm de Hg,

y las sales líticas de los mismos.

(ii) Procediendo en forma análoga a cualquiera de los Ejemplos 1 a 4, pero empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los com-  
puestos siguientes:

- 15
- a) 1-isopropil-4-fenil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona, P.F. 162-164°,
- b) 1-isopropil-4-(m-fluorofenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona, P.F. 130-132°,
- 20 c) 1-isopropil-4-(2-tienil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona, P.F. 170-172°,
- d) 1-isopropil-4-(p-fluorofenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona, P.F. 164-166°,
- 25 e) 1-isopropil-4-fenil-5,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona, P.F. 184-186°.



EJEMPLO 9: 7-Metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-  
tetrahidro-2(1H)-quinazolinona

Una mezcla de 1,0 g de 4-metil-2-isopropilamino-  
α-fenil-1-ciclohexeno-1-metilenimina y 0,7 g de 1,1'-carbonil-  
5 diimidazol se trata durante 15 minutos al reflujo en 10 cc de  
tetrahidrofurano. La mezcla se enfría, se vierte dentro de agua  
y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se secan y  
se evaporan y el residuo se cristaliza de éter para obtener el  
10 compuesto del título con un P.F. de 153-154°.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del  
invento, así como la manera de realizarlo en la prácti-  
ca, debe hacerse constar que las disposiciones anterior-  
15 mente indicadas, son susceptibles de modificaciones de  
detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.  
También se hace constar que el invento corresponde a  
una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica,  
con fecha 8 de Julio de 1.971, bajo el número 160.960;  
20 acogándose 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 OBTENCION DE DERIVADOS DE  
25 LA QUINAZOLINONA; caracterizándose por lo siguiente:

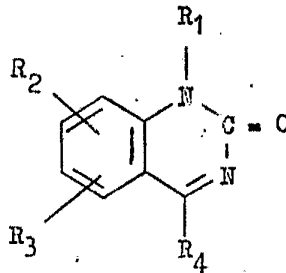
*Raz*

404598



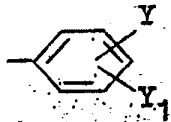
- 21 -

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolinona, de fórmula VII,

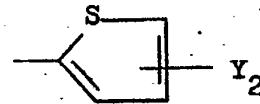


VII

en donde R<sub>1</sub> significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, cada una de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y R<sub>4</sub> significa un radical de fórmula IX ó X,



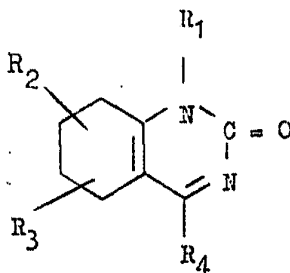
IX



X

en donde cada una de Y e Y<sub>1</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical alquilo o alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo trifluorometilo, con la condición de que cuando una de Y e Y<sub>1</sub> significa un grupo trifluorometilo, el otro símbolo significa un átomo de hidrógeno, e Y<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado porque se deshidrogena un compuesto de fórmula I,

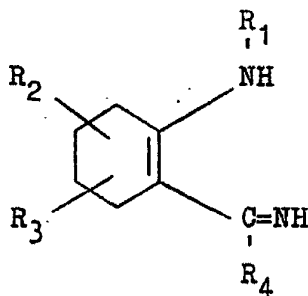
By



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba in  
dicados, en un disolvente, convenientemente empleando un  
agente de deshidrogenación a una temperatura de 60 a 220°C.

5

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-  
terizado porque el compuesto de fórmula I se produce por ci  
clización de un compuesto de la fórmula II o una forma de  
sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo del mismo,



10

en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados indicados  
en la reivindicación 1, con (i) fosgeno convenientemente a  
una temperatura de -30 a +50°C, preferentemente -5 a +30°C  
en un exceso sustancial de fosgeno, (ii) un clorocarbonato  
de alquilo  $C_{1-2}$ , convenientemente a una temperatura de -30  
a +100°C, preferentemente 0 a +30°C, y en un disolvente orgá

*be*

404598



- 23 -

5 nico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción  
o, alternativamente, en un exceso del clorocarbonato de  
alquilo, o (iii) 1,1'-carbonildiimidazol convenientemente  
a una temperatura de 0 a 120°C, preferentemente 40 a 90 °C  
en un disolvente orgánico inerte, preferentemente un exce  
so de 1,1'-carbonildiimidazol, empleándose fosgeno cuando  
se requiere un compuesto de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> signifi  
ca un radical alquilo terciario, en donde el átomo de car  
bono terciario está ligado directamente al átomo de nitró-  
10 geno del anillo.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de derivados  
de la quinazolinona, tal y como queda sustancialmente des-  
crito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 23 hojas, escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 6 ENE. 1975

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEDO Y MUDEY  
p. p. Firmados L. Guala Ferrández

key