



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6461. 3700/LU/MSt.

FC. 21-V-75

408156

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la obtención de quinazolinonas.

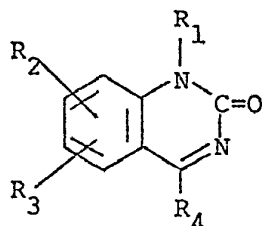
Int. Cl.: C07D//A61K

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

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de quinazolinonas.

Esta invención proporciona particularmente un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I,

5



I

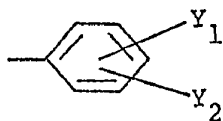
en donde  $R_1$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que no sea un radical alquilo terciario en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, un radical alilo, metalilo o propargilo, cada una de

5

$R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo nitro o trifluorometilo, con la condición de que solamente una de  $R_2$  y  $R_3$  signifique un radical alquiltio o un grupo nitro o trifluorometilo, y

10

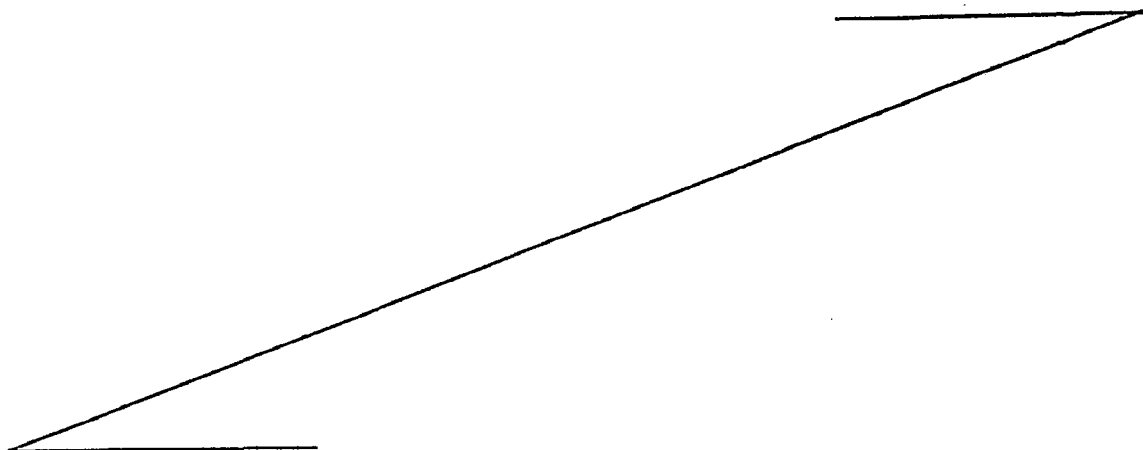
$R_4$  significa un radical de fórmula II,



II

15

en donde cada una de





5  $Y_1$  e  $Y_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo, con la condición de que solamente una de  $Y_1$  e  $Y_2$  signifique un grupo trifluorometilo, con la condición de que cuando  $R_1$  significa un radical isopropilo,  $R_2$  significa un radical 7-metilo y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, entonces  $R_4$  tenga un significado que no sea un radical p-fluorofenilo.

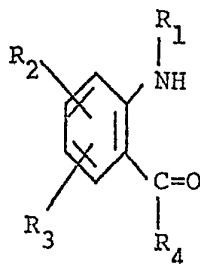
10

La producción de quinazolinonas mediante la ciclización de 2-aminobenzofenonas con urea es conocida. Se ha encontrado ahora que los rendimientos en tal procedimiento pueden mejorarse substancialmente empleando un exceso considerable de urea y

15 llevando a cabo el procedimiento a una temperatura de por lo menos 80°C y en presencia de un ácido carboxílico de 2 a 4 átomos de carbono.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula III,

20



III



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

a una temperatura de por lo menos  $80^\circ\text{C}$  y en presencia de un ácido  
carboxílico de 2 a 4 átomos de carbono, empleándose por lo menos  
5 3 moléculas-gramo de urea por molécula-gramo del compuesto III.

El procedimiento se efectúa convenientemente usando una  
proporción molar de urea y el compuesto III de 3:1 a 20:1 ,  
preferentemente 4:1 a 15:1 , con mayor preferencia  
5:1 a 10:1 . Es conveniente usar ácido acético o propiónico,  
10 preferentemente ácido acético glacial, y por lo menos dos  
moléculas-gramo, preferentemente de 4 a 12 moléculas-gramo de  
ácido por molécula-gramo de urea. El procedimiento se efectúa  
convenientemente a una temperatura de  $80$  a  $160^\circ\text{C}$ , preferentemente  
 $100$  a  $130^\circ\text{C}$ , y con mayor preferencia a la temperatura de reflujo  
15 de la mezcla de la reacción. También pueden incluirse conveniente-  
mente en la mezcla de la reacción otros reactivos, tal como el  
ácido p-toluenosulfónico. El procedimiento se continúa preferente-  
mente hasta que se haya consumido todo el compuesto III, lo que  
se determina, p.ej., mediante la cromatografía de capa delgada,  
20 y el tiempo de la reacción puede fluctuar, p.ej., entre 1 y 20 horas.

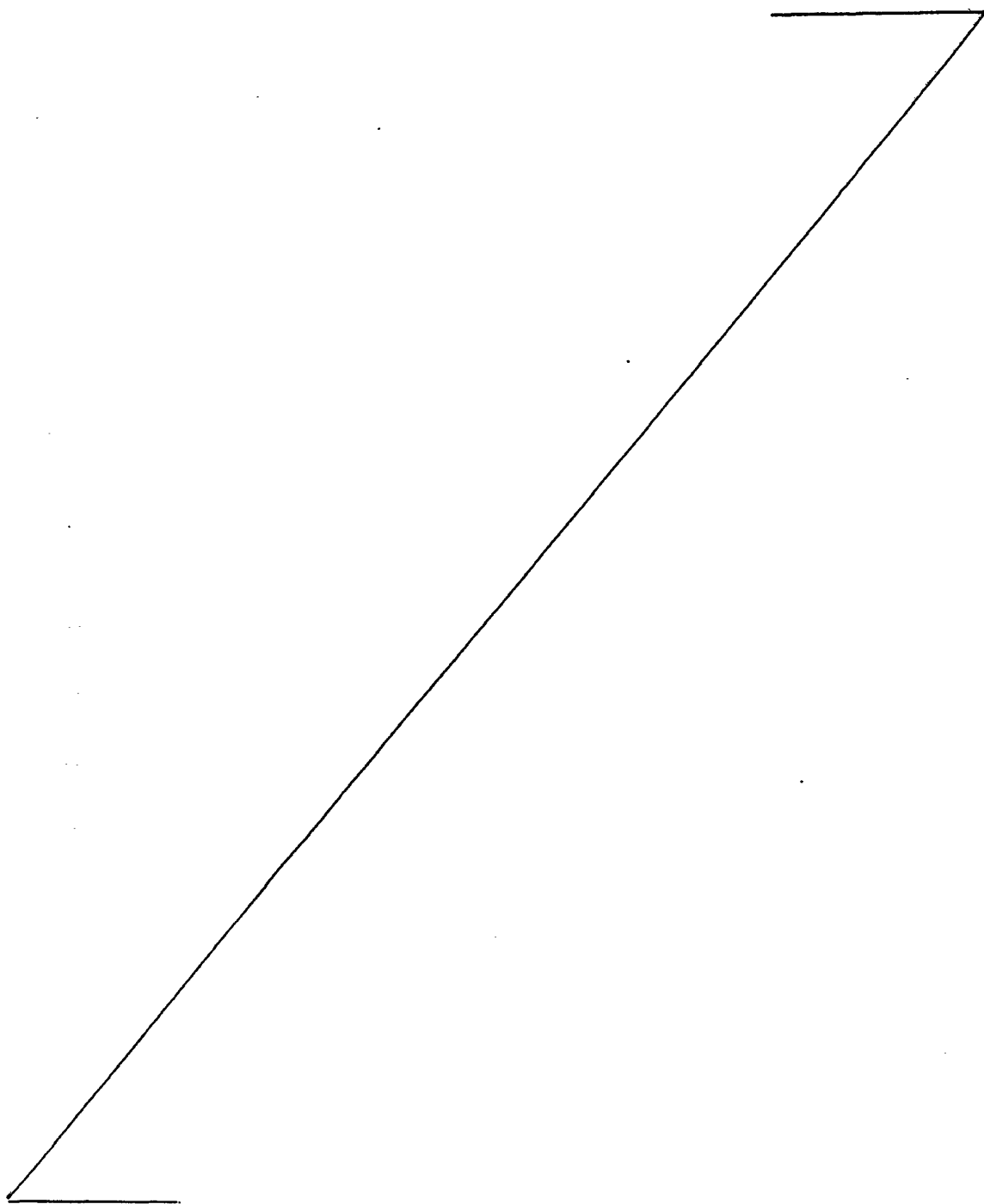
Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y  
purificarse usando las técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula III, empleados como materiales  
iniciales, son conocidos o pueden prepararse en forma conocida a  
25 partir de materiales disponibles.



Los compuestos de fórmula I son conocidos y se sabe que poseen actividad farmacológica, p.ej. una actividad anti-inflamatoria.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.





EJEMPLO 1: 1-Isopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona

Una mezcla de 3,036 kg de 2-N-isopropilamino-4-metilbenzofenona, 5,28 kg de urea y 30,6 kg de ácido acético glacial se calienta al reflujo (115°C) durante 4 horas y media.

5 La mezcla de la reacción se concentra en vacío hasta que no se siga separando ácido acético mediante destilación, se enfría hasta 50°C y se disuelve en 15,6 kg de cloroformo. El material resultante se enfría hasta temperatura ambiente y se lava con agua. La capa de cloroformo se lava y se concentra en vacío para obtener un  
10 aceite, el que se cristaliza de acetato de etilo, obteniéndose 2,75 kg de 1-isopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 140-141°C. El filtrado se concentra, se enfría y se lava para obtener 0,17 kg más del producto, P.F. 140-141°C.  
Rendimiento total 87,7 %.

15 EJEMPLO 2: 1-Isopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona

Una mezcla de 12,7 g de 2-N-isopropilamino-4-metilbenzofenona, 25 cc de ácido acético glacial, 12,3 g de urea y 2,3 g de ácido p-toluenosulfónico se calienta al reflujo hasta que la cromatografía de capa delgada indique la ausencia de  
20 benzofenona no reaccionada. Después de separar el ácido acético, se añaden agua y cloroformo a la mezcla de la reacción, la que luego se basifica con hidróxido de amonio. La capa de cloroformo se lava con agua y el cloroformo se evapora, quedando un residuo aceitoso, el que se cristaliza de acetato de etilo y se lava con éter  
25 para obtener 1-isopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona,



P.F. 140-141°C. Rendimiento 70-80 %.

EJEMPLO 3:

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 ó 2, pero usando una cantidad aprox. equivalente de la aminobenzofenona apropiada, se obtiene:

5

a) 1-metil-4-(4-clorofenil)-2(1H)-quinazolinona, P.F. 122-123°C,

b) 5,7-dimetil-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 145-147°C,

10

c) 1-isopropil-4-(4-metilfenil)-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 138-140°C,

d) 6,7-dimetil-4-fenil-1-propargil-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 170-180°C,

e) 1-etil-6-trifluorometil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 214-215°C,

15

f) 1-etil-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 214-215°C,

g) 6-bromo-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 142-143°C,

h) 1-alil-7-cloro-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 173-174°C,

20

i) 1-isopropil-6-metoxi-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 148-150°C,

j) 1-isopropil-7-metil-4-(4-metoxifenil)-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 163-165°C,

k) 1-metil-4-(3-trifluorometilfenil)-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 165-167°C,

408 156



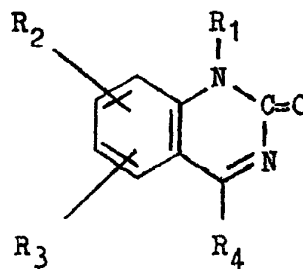
- 8 -

- l) 1-metalil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona, P.F. 142-143°C,  
m) 6,7-dicloro-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona,  
P.F. 191-194°C.

- N O T A -

5                    Descrita suficientemente la naturaleza del inven  
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe  
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica  
das, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan  
to no alteren su principio fundamental. También se hace  
10                    constar que el invento corresponde a una Solicitud de Paten  
te, presentada en Norteamérica con fecha 18 de noviembre de  
1971, bajo el número 200.141, acogiéndose por lo tanto a  
los beneficios que conceden los Convenios Internacionales  
en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido  
15                    invento y por lo que se solicita Patente de Invención por  
20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION  
DE QUINAZOLINONAS; caracterizándose por lo siguiente:

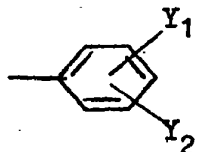
1ª.- Procedimiento para la obtención de quinazoli  
nonas, de fórmula I,



I

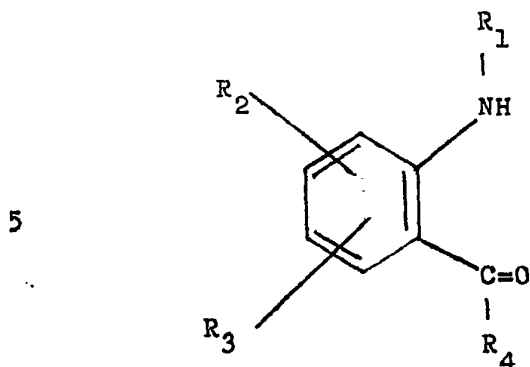


en donde  $R_1$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que no sea un radical alquilo terciario en donde el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, un radical alilo, metalilo o propargilo, cada una de  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo nitro o trifluorometilo, con la condición de que solamente una de  $R_2$  y  $R_3$  signifique un radical alquiltio o un grupo nitro o trifluorometilo, y  $R_4$  significa un radical de fórmula II,



II

en donde cada una de  $Y_1$  e  $Y_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo, con la condición de que solamente una de  $Y_1$  e  $Y_2$  signifique un grupo trifluorometilo, con la condición de que cuando  $R_1$  significa un radical isopropilo,  $R_2$  significa un radical 7-metilo y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, entonces  $R_4$  tenga un significado que no sea un radical p-fluorofenilo, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula III,



10 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba  
 indicados, a una temperatura de por lo menos 80°C, conve-  
 nientemente entre 80 y 160°C, preferentemente entre 100  
 y 130°C, en presencia de ácido carboxílico de 2 a 4 áto-  
 mos de carbono, convenientemente ácido acético o propió-  
 nico, preferentemente ácido acético glacial, utilizando  
 15 una relación molar de urea al compuesto III de como mínimo  
 3, adecuadamente de entre 3:1 y 20:1, convenientemente  
 entre 4:1 y 15:1, preferentemente entre 5:1 y 10:1.

20 2a.- Procedimiento para la obtención de  
 quinazolinonas; tal y como queda sustancialmente descrito  
 en la presente Memoria e ilustrado.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a  
 máquina por una sola cara.

Madrid, 14 ABR. 1975

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MOGEL  
 p. p. Firmados L. Góme Ferrández

