

409193



PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 600-6120/C/II. 3700/MO/RB.

409193

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la
quinazolinona.

Ec. 21-7-75

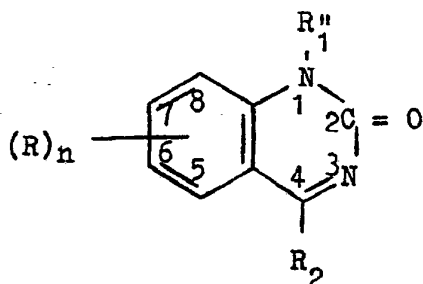
Int. Cl.² C 07D/A61K

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

=====

Esta invención se relaciona con un procedimien-
to para la obtención de derivados de quinazolinona.

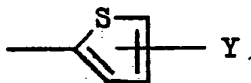
Esta invención proporciona compuestos de fórmu-
la Ib,



Ib

en donde R significa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, n significa 1 ó 2, R''₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y R₂ significa un radical de fórmula

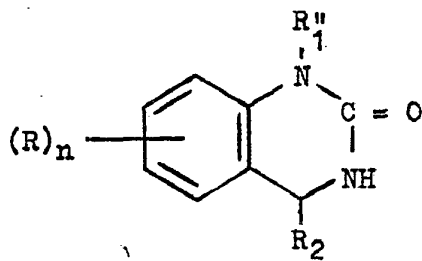
5



en donde Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando Y significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y n significa 1, R no signifique un átomo de hidrógeno o de halógeno.

10

El procedimiento que constituye el objeto de la invención para la producción de compuestos de fórmula Ib, se caracteriza porque se oxida un compuesto de fórmula III,



III

409193



00-6120/C/11

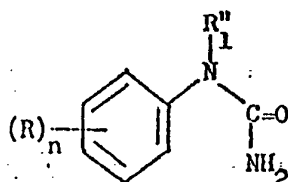
- 3 -

en donde R , R'' , R_2 y n tienen los significados arriba indicados.

5 El procedimiento puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y a una temperatura de 0° a 120°C , particularmente de 15° a 100°C . La oxidación puede efectuarse con agentes de oxidación de tipo conocido que sean adecuados para la conversión de una parte amino orgánica en una parte imino. Son ejemplos de tales agentes de oxidación los permanganatos de metal alcalino, tal como el permanganato de sodio o de potasio, el dióxido de manganeso y el acetato mercurico, de preferencia el dióxido de manganeso. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes inferiores, por ejemplo metanol y etanol, los disolventes aromáticos, por ejemplo benceno, y los éteres acíclicos o cíclicos, por ejemplo dioxano.

10 Los compuestos resultantes de fórmula Ib pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

15 Los compuestos de fórmula III, usados como materiales iniciales en el procedimiento b), pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula VII,



VII

409193

- 4 -



-6120/C/II

en donde R , R_1 y n tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en donde R_2 tiene el significado arriba indicado,
a una temperatura elevada y bajo condiciones substancialmente anhidras.

5 El procedimiento se efectúa convenientemente a temperaturas
que fluctúan entre 30° y 120°C , de preferencia entre 50° y 100°C . La
reacción se efectúa convenientemente en presencia de un ácido como
catalizador y agente de deshidratación, cuyo ácido por otra parte
deberá ser no reactivo con los compuestos de fórmulas VII y VIII.

10 Entre los ácidos adecuados se incluyen los ácidos arilsulfónicos o
alquilsulfónicos, tal como ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno-
sulfónico y ácido metanosulfónico, de preferencia ácido metano-
sulfónico. Es deseable que la cantidad de ácido que se halle presente
no exceda substancialmente aprox. un equivalente molar basado sobre
15 el compuesto de fórmula VII y de preferencia es una cantidad cata-
lítica menor entre 0,005 a 0,5 equivalentes molares. El procedi-
miento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico que sea
inerte bajo las condiciones de la reacción, adecuadamente un disol-
vente aromático tal como el benceno. El período de reacción puede
20 variar, por ejemplo, de 1 a 50 horas.

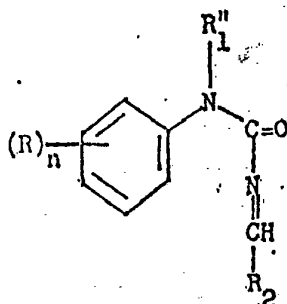
Se creía que este procedimiento obraba a través de un
intermediario de fórmula A,

409193

- 5 -



600-6120/C/II



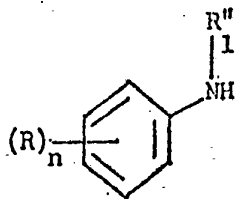
A

en donde R, R₁'', R₂ y n tienen los significados arriba indicados.

Sin embargo, de los experimentos efectuados de acuerdo con las variantes preferidas, es evidente que un intermediario de fórmula A se forma tan sólo sobre una base transitoria, y que el procedimiento puede producir directamente compuestos de fórmula III con buenos rendimientos y esencialmente en una operación de una sola etapa cuando se efectúa bajo las condiciones preferidas.

Los compuestos resultantes de fórmula III pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula VII son conocidos o pueden prepararse en la forma usual a partir de materiales iniciales disponibles. Un método preferido involucra el someter un compuesto de fórmula IX,



IX

en donde R, R₁'', y n tienen los significados arriba indicados, a una reacción con ácido isocianico. El ácido isocianico puede

409193

- 6 -



600-6120/C/II

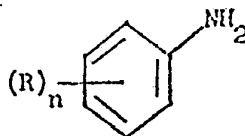
5 formarse in situ en la forma usual empleando un isocianato de de metal alcalino en lugar de ácido isocianico y efectuando el procedimiento bajo condiciones ácidas. Entre los ácidos adecuados se incluyen los ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, de preferencia ácido acético. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 10° a 50°C y en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, tal como un ácido carboxílico alifático inferior, tal como el ácido acético. La reacción puede así efectuarse empleando un exceso de ácido acético, y un isocianato de metal alcalino.

10 Los compuestos de fórmula VII también pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula IX con nitrourea a una temperatura de 80° a 120°C en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, de preferencia un alcohol inferior, tal como etanol.

15 Los compuestos resultantes de fórmula VII pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula IX también son conocidos o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en la forma usual.

20 Un método preferido para la producción de los compuestos alquilamino involucra el someter un compuesto de fórmula IXa,



IXa

409193

- 7 -



600-6120/C/II

5 en donde R y n tienen los significados arriba indicados, a la tosilación, alquilación y destosilación en la forma usual. Los compuestos de fórmula IX que poseen un sustituyente de alquilo ramificado en el radical amino, encontrándose la ramificación en el átomo de carbono ligado al átomo de nitrógeno del amino, por ejemplo com-
puestos isopropilamino, se preparan convenientemente y de preferencia reaccionando directamente un compuesto IXa con el haluro de alquilo apropiado.

10 Los compuestos de fórmula Ib poseen actividad farmacológica. En particular, ejercen una actividad anti-inflamatoria, y también una actividad antipirética y analgésica. Por lo tanto, su uso está indicado como agentes anti-inflamatorios y antipiréticos, y como analgésicos.

15 Una dosificación diaria adecuada, indicada, es de 30 a 500 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 8 a 250 mg 2 a 4 veces por día o en forma de preparación de acción prolongada.

20 Los compuestos de fórmula Ib pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas, los compuestos pueden elaborarse con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:



para tabletas y grageas : lactosa, almidón talco, ácido esteárico;
 para jarabes : soluciones de azúcar de caña,
 azúcar invertido y glucosa;
 para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina
 5 o suspensiones y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, para aplicación
 10 oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:
 1 a 3 % de aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 a 10 % de almidón,
 2 a 10 % de talco, 0,25 a 1 % de estearato de magnesio, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

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

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula Ib, por ejemplo	
20	1-metil-4-(2-tienil)-2(1H)-quinazolinona	50
	tragacanto	2
	lactosa	39,5
	almidón de maíz	5
	talco	3
25	estearato de magnesio	0,5

409193

- 9 -



La expresión "en forma de por sí conocida", designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre la materia.

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.

5 EJEMPLO 1: 1-Isopropil-4-(5-cloro-2-tienil)-6-metoxi-2(1H)-
quinazolinona

a) 1-Isopropil-4-(5-cloro-2-tienil)-6-metoxi-3,4-dihidro-2
(1H)-quinazolinona.

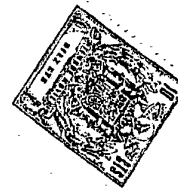
10 Una mezcla de 71 g de N-isopropil-N-(p-metoxifenil)urea, 50 g de 5-cloro-tiófeno-2-carboxaldehído y 30 gotas de ácido metanosulfónico en 500 cc de tolueno se calienta al reflujo bajo un separador de agua durante 20 horas. Una vez transcurrido este periodo, se separa el disolvente a presión reducida y se somete el residuo a destilación de vapor hasta que se haya separado todo el material volátil al vapor. El residuo se diluye luego con 400 cc de benceno, se lava 4 veces con 500 cc de agua caliente cada vez, se descolora 4 veces con 50 g de carbón vegetal cada vez, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a presión reducida. La masa pastosa resultante se tritura con metanol para obtener un sólido rojo, el que se lava con una pequeña cantidad de metanol frío y se recristaliza del mismo disolvente para dar 1-isopropil-4-(5-cloro-2-tienil)-6-metoxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, la que inicialmente funde a 149°C y después de la desolidificación parcial funde a

15

20

25

409193



- 10 -

159-160°C.

b) 1-Isopropil-4-(5-cloro-2-tienil)-6-metoxi-2(1H)-quinazolinona.

5 A una solución de 4 g de 1-isopropil-4-(5-cloro-2-tienil)-6-metoxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona en 200 cc de dioxano se le añade por gotas, con agitación, una solución de 6,9 g de permanganato de potasio en 55 cc de agua. La mezcla de la reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 50 minutos. Una vez transcurrido este periodo, 10 se añaden 10 gotas de solución de formalina y la mezcla de la reacción se agita durante 10 minutos más. Los sólidos precipitados se separan mediante filtración al vacío a través de celite, el celite se lava con 50 cc de dioxano, y el filtrado y el lavado se combinan. Esta combinación acuosa 15 se extrae 3 veces con 100 cc de cloroformo cada vez, y los extractos se combinan, se secan y se evaporan a presión reducida. El sólido resultante se recristaliza de metanol para proporcionar 1-isopropil-4-(5-cloro-2-tienil)-6-metoxi-2(1H)-quinazolinona con un P.F. de 164-165°C.

20

- N O T A -

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer se constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar

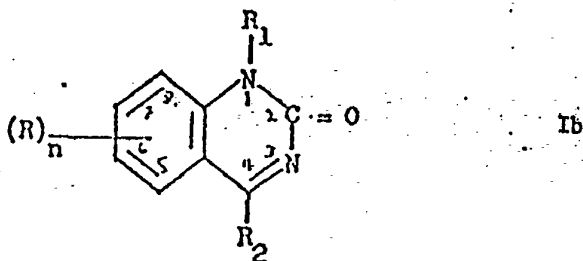
409193



- 11 -

que el invento corresponde a dos solicitudes de Patente, presentadas la primera en Norteamérica, con fecha 9 de Mayo de 1969, Número 823.500, y la segunda en Suiza, con fecha 27 de abril de 1970, Número 6265/70, 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 OBTENCION DE DERIVADOS DE LA QUINAZOLINONA; caracterizándose por lo siguiente:

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



en donde R significa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, n significa 1 ó 2, R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y R₂ significa un radical de fórmula



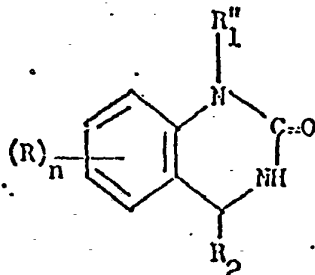
en donde Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con

409193

-12-



la condición de que cuando Y significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y n significa 1, R no signifique un átomo de hidrógeno o de halógeno, caracterizado porque mediante oxidación de un compuesto de fórmula III,



III

en donde R, R''₁, R₂ y n tienen los significados arriba indicados, convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y a una temperatura de 0° a 120°C, particularmente de 15° a 100°C.

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

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 MAYO 1975

SANDOZ, A.G.

L. GÓMEZ ACEBO Y ESSEX
 S. S. Filiales L. Sandoz Farmacias