



409194

PATENTE DE INVENCION
=====

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

Fe. 15-9-75

Int. Cl.:

C07D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de la
quinazolinona.

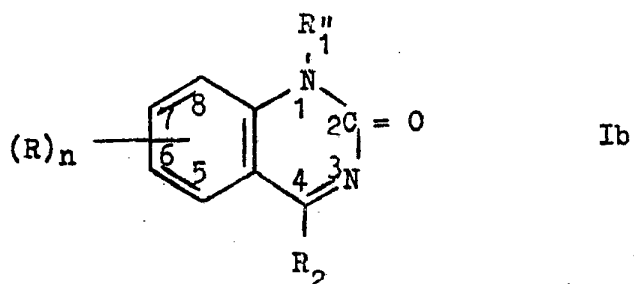
=====

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

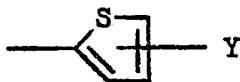
=====

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

Esta invención proporciona compuestos de fórmu-
la Ib,

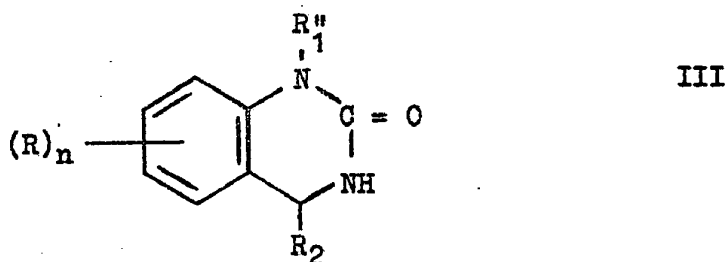


5 en donde R significa un átomo de hidrógeno, cloro, flúor o bromo, o un radical alquilo o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, n significa 1 ó 2, R₁^{''} significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y R₂ significa un radical de fórmula

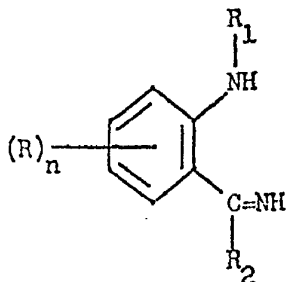


10 en donde Y significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando Y significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y n significa 1, R no signifique un átomo de hidrógeno o de halógeno.

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,



409194



X

en donde R , R_1 , R_2 y n tienen los significados arriba indicados, con fosgeno.

5 El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a $50^\circ C$, de preferencia 10° a $30^\circ C$. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, convenientemente un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno o xileno, de preferencia benceno. La proporción molar del fosgeno y del compuesto de fórmula X no es particularmente crítica, pero se usa de preferencia un exceso substancial de fosgeno. El procedimiento puede efectuarse facultativa-

10 mente en presencia de un agente ligador de ácidos, tal como una base inorgánica, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, o una amina terciaria, por ejemplo una trialquilamina o piridina, de preferencia trietilamina.

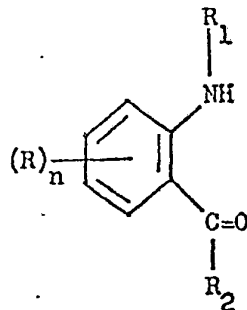
15 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula X, usados como materiales iniciales en el procedimiento, pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula II,

409194

-4-

600-6120/C/III

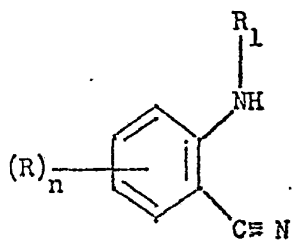


II

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

La reacción se efectúa de preferencia en un reactor sellado bajo condiciones anhidras y a una temperatura y presión elevadas. La temperatura de reacción adecuadamente es de 100° a 200°C, de preferencia 110° a 150°C. Es ventajoso usar un catalizador tal como un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de cinc, en el procedimiento. La reacción se efectúa preferentemente usando un exceso de amoníaco como disolvente, aunque también puede emplearse un codisolvente adecuado, por ejemplo dioxano.

Los compuestos de fórmula X también pueden producirse reaccionando un compuesto de fórmula XI,



XI

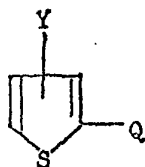
409194

- 5 -

600-€



en donde R, R₁ y n tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula XII,



XII

en donde Y tiene el significado arriba indicado, y

Q significa un átomo de litio o un radical Mg-X, en donde

5

X significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

e hidrolizando el producto resultante en forma de por sí conocida.

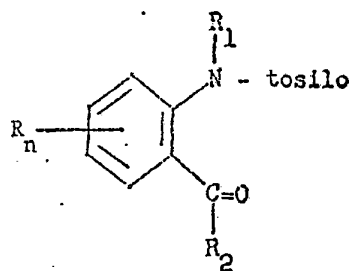
10

La reacción del compuesto de fórmula XI con el compuesto XII se efectúa preferentemente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo éter dietílico. El compuesto de fórmula XII de preferencia es un compuesto de litio. La mezcla de la reacción resultante se somete convenientemente a hidrólisis directamente en forma de por sí conocida. La hidrólisis puede efectuarse adecuadamente por ejemplo simplemente vertiendo la mezcla sobre hielo.

15

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

Los compuestos de fórmula II pueden producirse tratando un compuesto de fórmula IV,



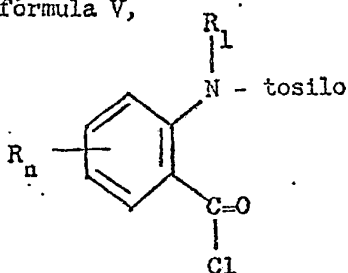
IV

en donde R, R₁^{'''} y R₂ tienen los significados arriba indicados, con un ácido fuerte capaz de separar el grupo tosilo.

La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente (aprox. 20°C) usando ácido sulfúrico concentrado. Otros ácidos fuertes adecuados que generalmente se usan para la separación de grupos tosilo protectores incluyen el ácido bromhídrico en ácido acético.

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

Los compuestos de fórmula IV pueden obtenerse reaccionando un compuesto de fórmula V,



V

en donde R y R₁^{'''} tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula VI,

409194



VI

en donde Y tiene el significado arriba indicado,
bajo las condiciones usuales de Friedel-Crafts.

La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de
temperatura ambiente (aprox. 20°C) hasta 60°C, en un disolvente
5 orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por
ejemplo disulfuro de carbono, y en presencia de un catalizador usual
de Friedel-Crafts, por ejemplo cloruro de aluminio, cloruro de cinc,
cloruro estánnico o ácido fosfórico. Los compuestos resultantes de
fórmula IV pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales.

10 Los compuestos de fórmula XI son conocidos o pueden produ-
cirse en forma de por sí conocida.

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

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
20 prolongada.



5 Los compuestos de fórmula I 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 com-
5 puestos 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,
10 azúcar invertido y glucosa;
para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina
o suspensiones y aceites vegetales.

15 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 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
20 correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

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

409194

- 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.

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

10

15

20

25

409194



- 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, 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 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 - NOTA -

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

409194

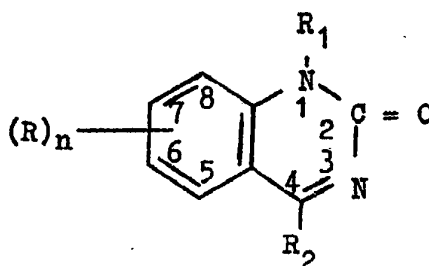


- 11 -

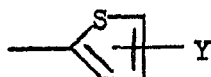
5 que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas la primera en Norteamérica, con fecha 9 de mayo de 1969, nº 823.500, y la segunda en Suiza, con fecha 27 de abril de 1970, nº 6265/70, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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:

10

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



15 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



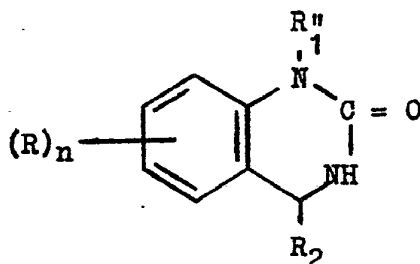
Handwritten signature or mark.

409194

- 12 -



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, caracterizado porque se oxida un compuesto de fórmula III



III

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

2^a.- 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

SANDOZ A.G.

25 ABR. 1975

GÓMEZ ACEBES Y MOJES

p. Firmador: L. Goñi Fernández