

4 1 0 2 6 7

21 NOV 1973

P.- 55.665

POS-32280

Div. II

Int. Cl. CO7D // A61K

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

entidad japonesa

establecida en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
QUINAZOLINA"

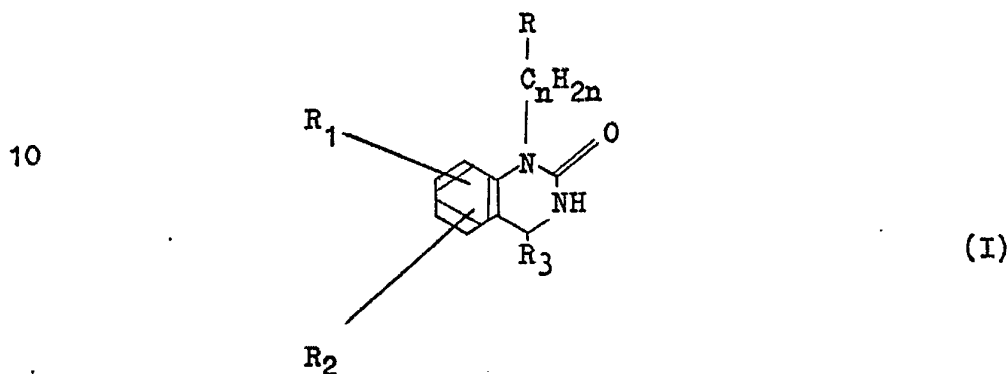
(Clase Internacional CO7d)

21.11.73

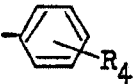
- 1 -

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinazolina, y a un procedimiento para producirlos.

Más en particular, la invención se refiere a nuevos derivados de quinazolina representados por la fórmula:



15 donde R_1 y R_2 son, individualmente, un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo alcohilitio inferior, un grupo alcohilsulfonilo inferior o un átomo de halógeno; R_3 es un grupo de fórmula

20  (donde R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo trifluorometilo o un átomo de halógeno), un grupo naftilo, un grupo cicloalcohilo inferior, un grupo cicloalqueno inferior, un grupo piridilo, un grupo pirrolilo, un

25

grupo tienilo o un grupo furilo; R es un grupo cicloal-
 cohilo inferior, un grupo trihalometilo, un grupo alco-
 xi inferior, un grupo alcoholitio inferior, un grupo al-
 canoíloxi inferior, o un grupo de fórmula $-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ o
 5 $-CO-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ (donde R_5 y R_6 son, individualmente, un gru-
 po alcoholo inferior, con tal de que R_5 y R_6 puedan for-
 mar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un ani-
 llo heterocíclico de 5 o 6 miembros, sin sustituir u
 10 opcionalmente sustituido, que puede contener además
 un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); y n es un en-
 tero de 1 a 3; y a métodos para producirlos. En los com-
 puestos representados por la fórmula (I), el grupo alco-
 hilo inferior incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-pro-
 15 pilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo;
 el grupo alcoxi inferior incluye, por ejemplo, metoxi,
 n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi y terc-bu-
 toxi; el grupo cicloalcoholo inferior incluye, por ejem-
 plo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-
 20 hexilo, metilciclopropilo y dimetilciclopropilo; el gru-
 po alcanoiloxi inferior incluye, por ejemplo, acetoxi y
 propioniloxi; el grupo trihalometilo incluye, por ejem-
 plo, trifluorometilo, triclorometilo y clorodifluorome-
 tilo; y el átomo de halógeno incluye, por ejemplo, fluor,
 25 cloro, bromo y yodo. El grupo alcoholeno representado por

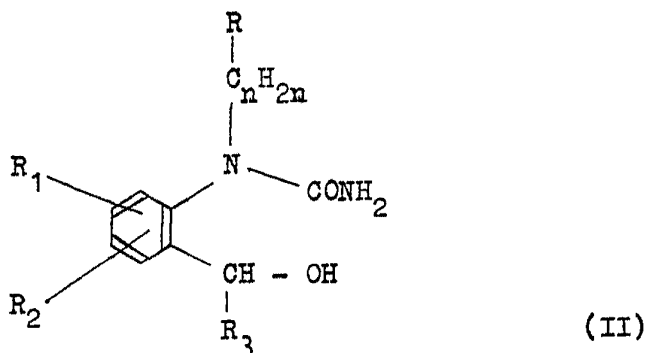
la fórmula C_nH_{2n} incluye, por ejemplo, metileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno y trimetileno.

5 Los derivados de quinazolina de fórmula (I), que no han sido descritos en ninguna bibliografía, tienen excelente actividad antiinflamatoria y analgésica, con baja toxicidad, y también son útiles como compuestos intermedios para preparar otras medicinas. La actividad antiinflamatoria de estos compuestos es más potente que la de la 1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina (fenilbutazona), y las toxicidades aguda, subaguda
10 y crónica son mucho menores que las de la fenilbutazona.

Así, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de quinazolina representados por la fórmula (I), que tienen excelentes efectos antiin-
15 flamatorios. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para producir comercialmente tales derivados valiosos de quinazolina. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéuticamente aceptable que contiene uno o más
20 de los derivados de quinazolina. Aún otro objeto de la presente invención será evidente por la descripción siguiente.

El método para preparar derivados de quinazolina representados por la fórmula (I) comprende calentar
25 un compuesto representado por la fórmula:

5



donde R_1 , R_2 , R_3 , R y n son según se han definido antes, en presencia de un ácido.

10

Son ácidos disponibles, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido sulfúrico y ácido clorhídrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético y similares.

La reacción se efectúa usualmente a una temperatura de 90 a 120°C.

15

La invención se explica más por referencia a los siguientes ejemplos de realizaciones más preferidas de la misma, que se presentan con fines de ilustración y no están destinadas a limitar el ámbito de la invención.

20

Ejemplo 1

A una solución de 2,9 g de 2-(2'-etoxietilamino)-5-clorobenzhidrol se añadieron 0,9 g de isocianato potásico. La mezcla fué agitada y calentada a reflujo. Tras enfriar, la mezcla de reacción fué vertida en agua. La mezcla resultante fué sometida a extracción con clo-

25

roformo, y el extracto en cloroformo fué lavado con solución acuosa diluída de hidróxido sódico seguido por agua, y fué secada sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente fué eliminado bajo presión reducida, y el residuo fué recristalizado en etanol, dando 1-(2'-etoxietil)-4-fenil-6-cloro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, que tiene un punto de fusión de 127,0 - 128,5°C.

Ejemplo 2

Se calentó a 180°C durante una hora una mezcla de 1,58 g. de 2-(2', 2', 2'-trifluoroetilamino)-5-clorobenzhidrol, 3,0 g. de carbamato de etilo y 0,2 g. de cloruro de zinc para formar 2-(N-carbamoil-(2', 2', 2'-trifluoroetil)amino)-5-clorobenzhidrol. Luego, la mezcla resultante se calentó durante 2 horas más. Después de enfriamiento, a la mezcla de reacción se añadió cloroformo. La solución clorofórmica fue lavada con agua y secada sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol dando 1-(2', 2', 2'-trifluoroetil)-4-fenil-6-cloro-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, que tiene un p. de f. de 169,5-170,5°C.

Ejemplo 3

Empleando un método similar al del Ejemplo 2, se obtuvieron los siguientes derivados de quinazolina:

1-ciclopropilmetil-4-fenil-6-cloro-3,4-dihidro-

- 2(1H)-quinazolinona, p. de f. 167,0-168,0°C;
1-ciclopropilmetil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidro-
- 5 -2(1H)-quinazolinona, p. de f. 131,0 - 132,0°C;
1-ciclopropilmetil-4-fenil-6-metoxi-3,4-dihidro-
- 2(1H)-quinazolinona, p. de f. 133,0 - 134,0°C;
1-ciclopropilmetil-4-fenil-6-nitro-3,4-dihidro-
- 2(1H)-quinazolinona, p. de f. 159,0-160,0°C;
1-ciclopropilmetil-4-fenil-6-trifluorometil-3,4-
- 10 -dihidro-2(1H)-quinazolinona, p. de f. 161,5-162,5°C;
1-ciclopropilmetil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidro-
- 2(1H)-quinazolinona, p. de f. 159,0-160,0°C;
1-ciclopropilmetil-4-fenil-6-metilsulfonil-3,4-
- dihidro-2(1H)-quinazolinona, p. de f. 165,0-166,0°C;
1-ciclopropilmetil-4-(2'-tienil)-6-cloro-3,4-
- 15 -dihidro-2(1H)-quinazolinona, p. de f. 140,0 - 141,0°C;
1-ciclopropilmetil-4-(2'-piridil)-6-cloro-3,4-
- dihidro-2(1H)-quinazolinona, p. de f. 152,0 - 153,0°C;
1-(2'-etoxietil)-4-(o-fluorofenil)-6-cloro-
- 3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, p. de f. 109,0 - 110,0°C;
- 20 1-(2', 2', 2'-trifluoroetil)-4-fenil-3,4-dihidro-
- 2(1H)-quinazolinona, p. de f. 158,0 - 160,0°C.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 23 de Diciembre de 1970, bajo el nº 118332/70, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

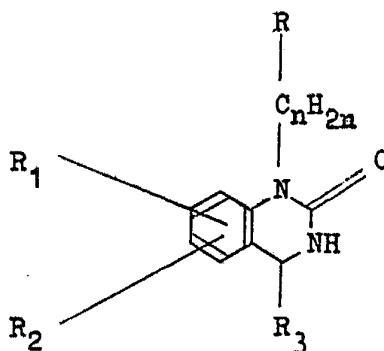
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen de las reivindicaciones siguientes:

10

18.- Un procedimiento para preparar derivados de quinazolina representados por la fórmula:

15

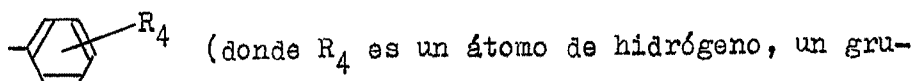


(I)

20

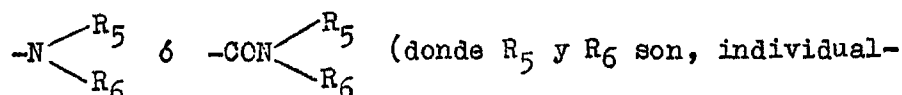
donde R₁ y R₂ son, individualmente, un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un gru-

po alcoholítico inferior, un grupo alcoholilsulfonilo inferior o un átomo de halógeno; R_3 es un grupo de fórmula



5 alcoholilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo trifluorometilo o un átomo de halógeno), un grupo naftilo, un grupo cicloalcoholilo inferior, un grupo cicloalqueno inferior, un grupo piridilo, un grupo pirrolilo, un grupo tienilo o un grupo furilo; R es un

10 grupo cicloalcoholilo inferior, un grupo trihalometilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoholítico inferior, un grupo alcanciloxi inferior, o un grupo de fórmula

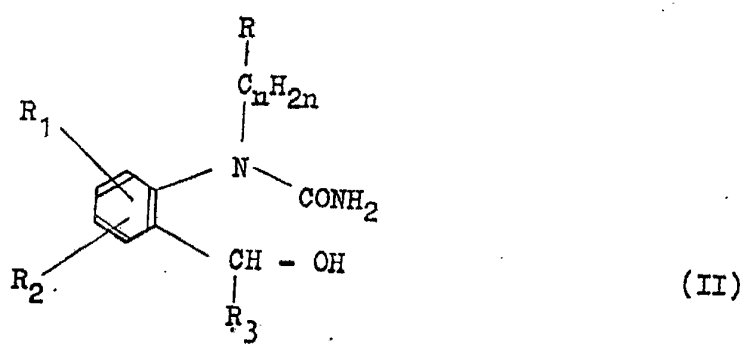


15 mente, un grupo alcoholilo inferior, con tal de que R_5 y R_6 puedan formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, sin sustituir u opcionalmente sustituido, que puede contener además un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre);

20 y n es un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende realizar una condensación intramolecular deshidratante de un compuesto representado por la fórmula:

25

5



10

donde R_1 , R_2 , R_3 , R y n son según se han definido antes, con calentamiento en presencia de un ácido y en presencia o ausencia de un disolvente.

2ª.- Un procedimiento para preparar derivados de quinazolina.

15

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 30. ABR. 1976

P.A.

Alberto de
Por Poder.

23-4-76
IAG/JAR.