



In. Cl. 07D//A61K

~~PATENTE DE INVENCION~~

Ref: Case 600-6333/P/III

3700/RA/HP

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA  
2(1H)-QUINAZOLINONA.

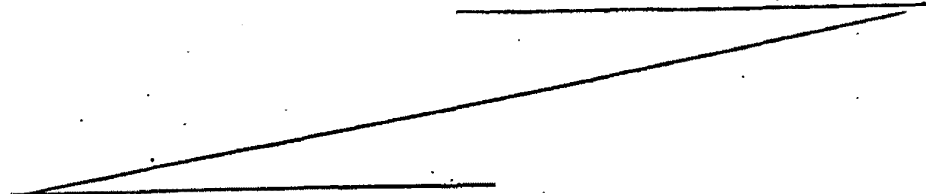
\*\*\*\*\*

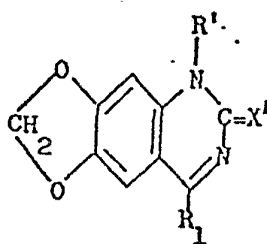
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

\*\*\*\*\*

La presente invención se relaciona  
con un procedimiento para la obtención de derivados de  
la 2(1H)-quinazolinona.

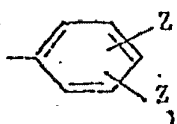
5 En particular, esta invención pro-  
porciona un procedimiento para la producción de com-  
puestos de fórmula Ij,





Ij

en donde  $R_1$  significa un radical de fórmula II,



II

en donde

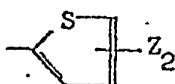
o Z y  $Z_1$  son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo nitro o trifluorometilo, con la condición de que no más de una de Z y  $Z_1$  signifique un grupo trifluorometilo o nitro,

5

o Z y  $Z_1$  se encuentran en átomos de carbono adyacentes y juntas significan un grupo metilendioxi,

10

o  $R_1$  significa un radical de fórmula III,



III

en donde  $Z_2$  significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

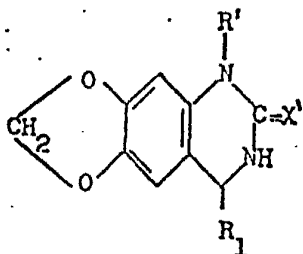
15

$X'$  significa un átomo de oxígeno o de azufre,

$R'$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un



radical cicloalquilalquilo que contiene un total de 4 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono y la porción alquilo es una cadena recta y tiene de 1 a 3 átomos de carbono, excepto que cuando R' significa un radical alquilo de la 5 átomos de carbono, X' significa un átomo de azufre, mediante oxidación de un compuesto de fórmula I<sub>k</sub>,



I<sub>k</sub>

en donde R', R<sub>1</sub> y X' tienen los significados arriba indicados,

en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, llevándose a cabo el procedimiento bajo condiciones substancialmente anhidras cuando el compuesto de fórmula I<sub>k</sub> es una tiona.

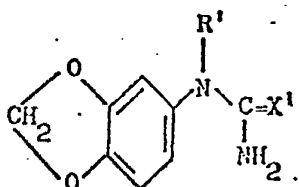
El procedimiento puede llevarse a cabo convenientemente a temperaturas que fluctúan de 0° a 120°C, generalmente 15 a 100°C cuando el material inicial es una -ona, y a temperaturas de 0° a 150°C, preferentemente 20 a 60°C cuando el material inicial es una -tiona. El procedimiento puede efectuarse empleando cualquier agente de oxidación adecuado para convertir una mitad amino orgánica en una mitad imino, p.ej. un permanganato de metal alcalino, tal como permanganato de sodio o de potasio, dióxido de manganeso o acetato mercúrico, de preferencia un permanganato de metal alcalino



cuando el material inicial es una -ona, y de preferencia dióxido de manganeso, mantenido esencialmente libre de agua, cuando el material inicial es una -tiona. Los disolventes adecuados incluyen los alcoholes inferiores, p.ej. metanol y etanol, los disolventes aromáticos, p.ej. benceno, y los éteres cíclicos y acíclicos, p.ej. dioxano.

Los compuestos resultantes de fórmula Ij pueden aislarse y purificarse usando los técnicas convencionales.

Los compuestos de fórmula Ik, empleados como materiales iniciales en el procedimiento, pueden producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula XVII,



XVII

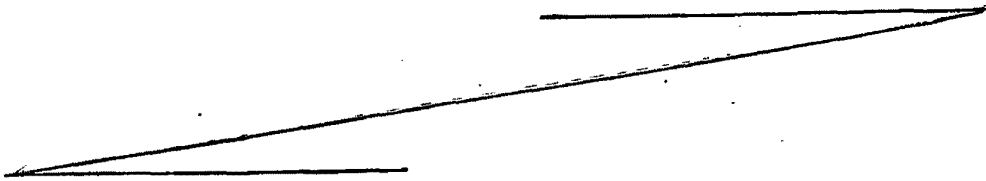
en donde R' y X' tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula XVIII,



XVIII

en donde R<sub>1</sub> tiene el significado arriba indicado, a una temperatura elevada, bajo condiciones substancialmente anhidras y en presencia de un ácido como catalizador, u

El procedimiento se lleva a cabo a temperaturas elevadas que fluctúan convenientemente de 30 a 120°C, preferentemente 50 a 100°C. La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido como catalizador y agente de deshidratación que de otro modo no reaccione con los compuestos XVII y XVIII, p.ej. un ácido mineral

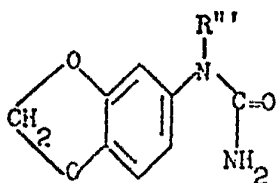




inorgánico, ácido oxálico, o un ácido arilsulfónico o alquilsulfónico, tal como ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. Es deseable que la cantidad de catalizador ácido se limite a una cantidad menor que no exceda considerablemente aprox. un equivalente molar basado en el compuesto XVII y con mayor preferencia es una cantidad catalítica menor entre 0,005 y 0,5 equivalentes molares basados en la urea. El procedimiento se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, preferentemente un disolvente aromático tal como benceno o tolueno. El tiempo de reacción puede variar generalmente de 1 a 50 horas.

Los compuestos de fórmula XVII, empleados como materiales iniciales en el procedimiento, pueden producirse mediante procedimientos caracterizados porque

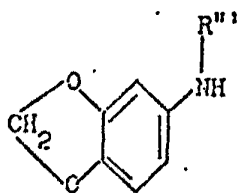
(iii) se obtiene un compuesto de fórmula XVIIa,



XVIIa

en donde R''' tiene el mismo significado como R', arriba definida, excepto que no puede significar un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

mediante reacción de un compuesto de fórmula XXVIa,

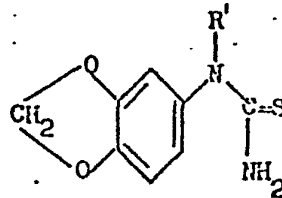


XXVIa



en donde R''' tiene el significado arriba indicado,  
con ácido isociánico o nitrourea, o

(iv) se obtiene un compuesto de fórmula XVII**b**,

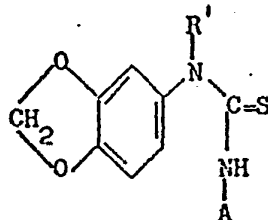


XVII**b**

en donde R' tiene el significado arriba indicado,

5

sometiendo un compuesto de fórmula XXVII,



XXVII

en donde R' tiene el significado arriba indicado, y

A significa el residuo ácido de un haluro  
de ácido,

a hidrólisis alcalina a una temperatura elevada de

10

50 a 140°C.

15

Quando se emplea ácido isociánico en el procedimiento  
(iii), éste se produce preferentemente in situ llevando a cabo la  
reacción bajo condiciones ácidas y empleando un isocianato de metal  
alcalino, empleándose convenientemente un ácido carboxílico alifático  
inferior, preferentemente ácido acético, para proporcionar las condi-  
ciones ácidas. El procedimiento se efectúa convenientemente a una  
temperatura de 10 a 50°C, y en un disolvente orgánico que puede  
proporcionarse convenientemente empleando un exceso del ácido  
carboxílico inferior, p.ej. ácido acético. Cuando se emplea nitro-  
urea o nitrotiourea en el procedimiento (iii), el procedimiento se

20

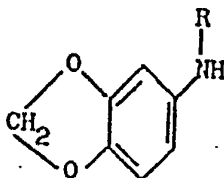


efectúa convenientemente a una temperatura de 80 a 120°C y en un disolvente orgánico inerte, convenientemente un alcohol inferior tal como etanol.

5 El procedimiento (iv) se efectúa convenientemente empleando un hidróxido de metal alcalino, preferentemente hidróxido de potasio o de sodio, y preferentemente a una temperatura de 80 a 120°C. Es conveniente efectuar el procedimiento en un medio inerte, convenientemente una mezcla de agua y un disolvente orgánico inerte mezclable con agua, p.ej. un éter cíclico, preferentemente 10 dioxano.

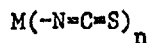
Los compuestos resultantes de fórmula XVII pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

15 Los compuestos de fórmula XXVII, empleados como materiales iniciales en el procedimiento (iv) precedente, pueden producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula XXVI,



XXVI

en donde R tiene el significado arriba indicado, con un compuesto de fórmula VIIa,



VIIa

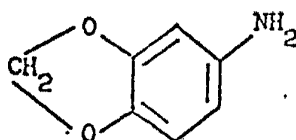
20 en donde M significa un cation de metal alcalino o de metal alcalinotérres o el cation de amonio, y n significa 1 o 2,

y un haluro de ácido, preferentemente un cloruro de ácido, o con el producto de la reacción de un compuesto de fórmula VIIa y el haluro de ácido.



El procedimiento puede efectuarse a una temperatura de 50 a 150°C, de preferencia 100 a 140°C. El compuesto de fórmula VIIa preferentemente es un metal alcalino, p.ej. sal de sodio o de potasio o, con mayor preferencia, la sal de amonio.

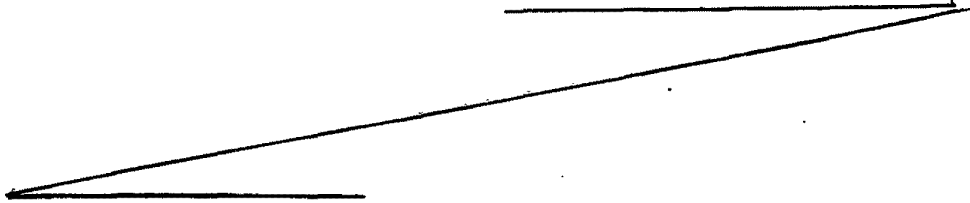
5 Los compuestos de fórmula XXVI, empleados como materiales iniciales en el procedimiento (iii) y para la producción de los compuestos XXVII, son conocidos o pueden producirse en forma convencional a partir de materiales disponibles. Estos compuestos se producen preferentemente sometiendo el compuesto de fórmula XXXII



XXXII

10 a protección, p.ej. mediante tosilación o mediante reacción con un trialquilortoformato, seguido por el tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, la cicloalquilación o cicloalquilalquilación, y la desprotección, p.ej. destosilación, en forma conocida. Sin embargo, los compuestos de fórmula XXVI, en donde  
15 R significa un radical cicloalquilo o un radical alquilo ramificado, en donde la ramificación se encuentra en el átomo de carbono llegado al átomo de nitrógeno, se producen preferentemente mediante reacción directa del compuesto de fórmula XXXII con un haluro de cicloalquilo apropiado.

20 El compuesto de fórmula XXXII puede producirse en forma convencional a partir de materiales disponibles, p.ej. mediante nitración de metilendioxibenceno, y reducción catalítica del 3,4-metilendioxinitrobenceno resultante, usando hidrógeno y un





catalizador de óxido de platino o de paladio sobre carbón vegetal.

Los compuestos de fórmula Ij poseen actividad farmacológica. Particularmente poseen una actividad anti-inflamatoria, demostrada por el ensayo del edema inducido por la carragaenina en ratas y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes anti-inflamatorios.

Una dosificación diaria adecuada indicada es de aprox. 60 a aprox. 2000 mg para los compuestos Ij, en donde X significa un átomo de oxígeno y aprox. 90 a aprox. 2000 mg para los compuestos Ij, en donde X' significa un átomo de azufre, aplicados preferentemente en dosis divididas de aprox. 15 mg a aprox. 1000 mg y aprox. 25 mg a aprox. 1000 mg, respectivamente, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula Ij también exhiben una actividad analgésica, demostrada mediante la aplicación de presión a la pata de la rata inflamada por la levadura (aplicación oral), y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes analgésicos. Las dosificaciones diarias adecuadas indicadas son iguales a las del uso anti-inflamatorio, arriba indicado.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente, p.ej. en forma de tabletas, polvos para dispersión, gránulos, cápsulas, elixires, suspensiones y jarabes, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden



contener uno o más de los adyuvantes convencionales, tales como  
edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación,  
con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y grata  
al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en  
5 mezcla con los excipientes farmacéuticos convencionales, p.ej.  
diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de  
sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración,  
p.ej. almidón y ácido algínico, aglutinantes, p.ej. estearato de  
magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse  
10 sin revestimiento o pueden revestirse mediante técnicas conocidas  
con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el con-  
ducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida  
durante un período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones,  
jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla  
15 con cualquiera de los excipientes convencionales empleados para la  
preparación de tales composiciones, p.ej. agentes de suspensión  
(metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de  
humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de  
sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-  
20 p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente  
activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, p.ej.  
carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las composiciones  
farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y  
facilidad de aplicación son composiciones sólidas, particularmente  
25 cápsulas de relleno duro y tabletas.

---

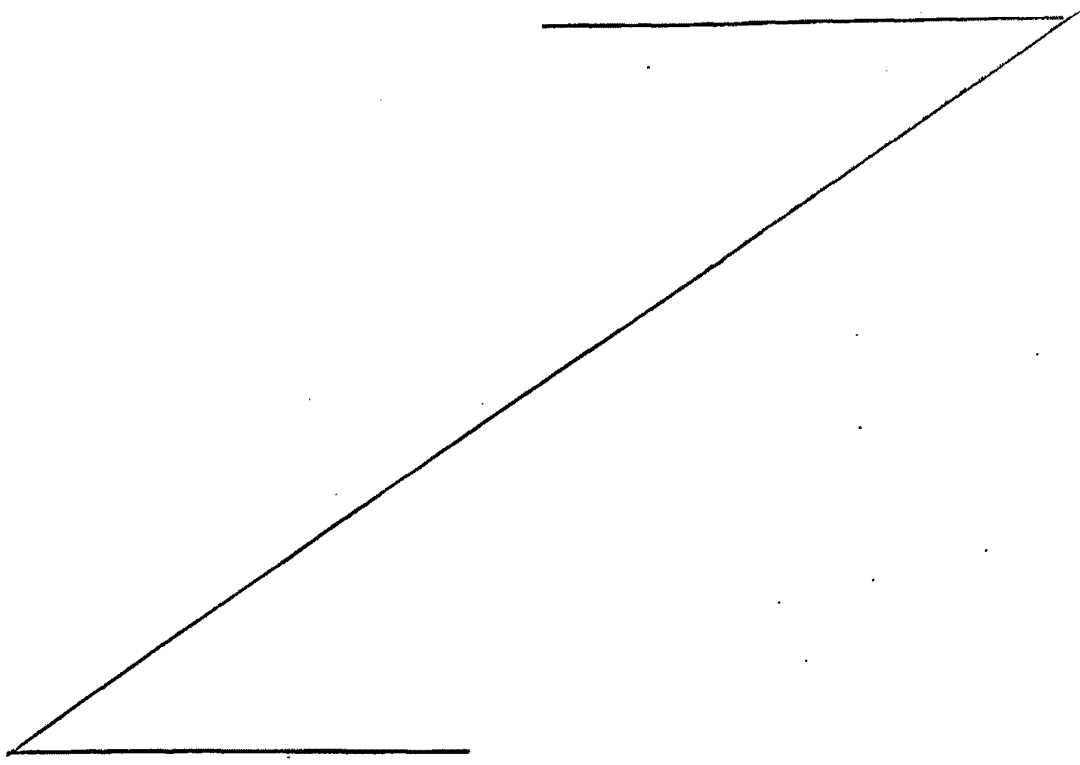


Una formulación representativa es una cápsula preparada mediante las técnicas convencionales y que contiene los ingredientes siguientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
5	Compuesto de fórmula Ij, p.ej. 1-isopropil-4-fenil-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolinona, o de fórmula XVII	50
	Diluyente sólido inerte, p.ej. caolín	200

Los compuestos de fórmula Ij preferidos desde el punto de vista de actividad farmacológica, son particularmente aquellos en donde R significa un radical isopropilo, p.ej. 1-isopropil-4-fenil-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolinona, 1-isopropil-4-(p-fluorofenil)-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolinona y 1-isopropil-4-fenil-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolinona.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.





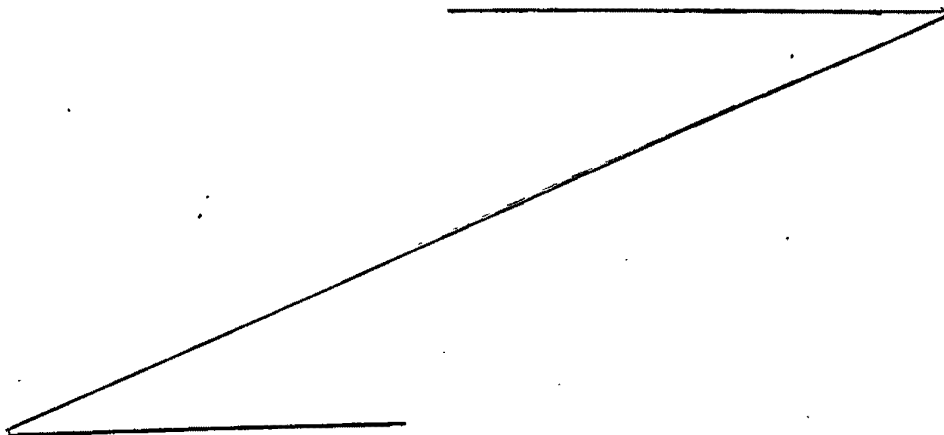
EJEMPLO 1: 1-Isopropil-4-fenil-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolintiona

Una mezcla de 2 g de 1-isopropil-4-fenil-6,7-metilenodioxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolintiona, 100 cc de cloruro de metileno y 4 g de dióxido de manganeso se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se separan mediante filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se recristaliza de etilacetato y luego de metanol, y luego se eluye con benceno en una columna de gel de sílice para obtener 1-isopropil-4-fenil-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolintiona con un P.F. de 202-205°C.

EJEMPLO 2:

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:

- a) 1-ciclopropilmetil-4-fenil-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolinona,
- b) 1-isopropil-4-(m-fluorofenil)-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolintiona, P.F. 210-214°C,
- c) 1-isopropil-4-(p-isopropilfenil)-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolintiona, P.F. 167-170°C,
- d) 1-isopropil-4-(p-fluorofenil)-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolintiona, P.F. 220-223°C,
- e) 1-isopropil-4-(m-nitrofenil)-6,7-metilenodioxi-2(1H)-quinazolintiona, P.F. 199-202°C.

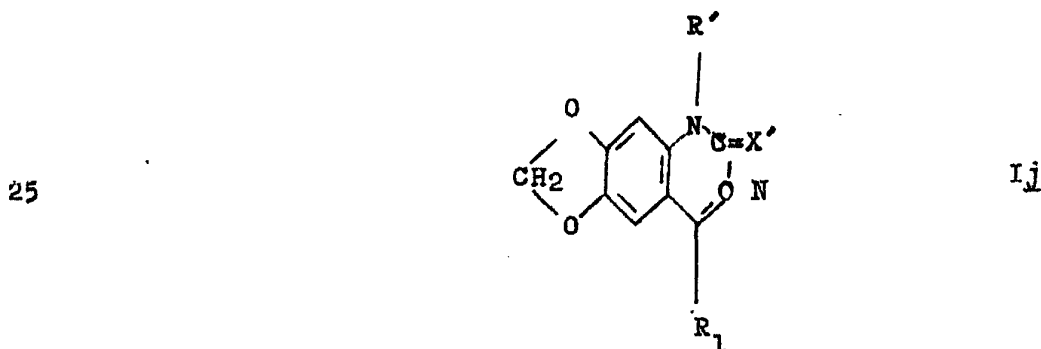




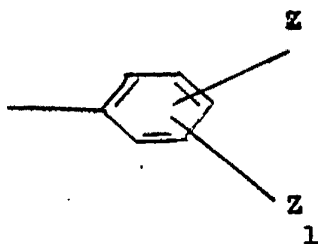
N O T A .-

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar, que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes, presentadas en norteamérica, bajo los números 140.990 y  
10 141.011, ambas de fechas de 6 de mayo de 1.971, 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,  
15 sobre: Procedimiento para la obtención de derivados de la 2(1H)-quinazolinona; caracterizándose por lo siguiente:

20 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 2(1H)-quinazolinona de fórmula Ij,



30 en donde R<sub>1</sub> significa un radical de fórmula II,



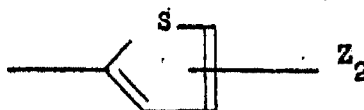
II

5

10

15

en donde  $Z$  y  $Z_1$  son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo nitro o trifluorometilo, con la condición de que no más de una de  $Z$  y  $Z_1$  signifique un grupo trifluorometilo o nitro, o  $Z$  y  $Z_1$  se encuentran en átomos de carbono adyacentes y juntas significan un grupo metilenodíoxi, o  $R_1$  significa un radical de fórmula III,



III

20

25

30

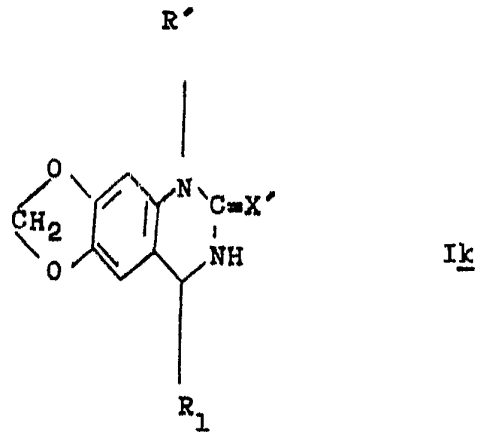
en donde  $Z_2$  significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  $X'$  significa un átomo de oxígeno o de azufre,  $R'$  significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical cicloalquilalquilo que contiene un total de 4 a 7 átomos de carbono, en donde la porción cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono y la porción alquilo es una cadena recta y tiene de 1 a 3 átomos de carbono, excepto que cuando



R' significa un radical alquilo de la 5 átomos de carbono, X' significa un átomo de azufre, caracterizado porque comprende oxidar un compuesto de fórmula I<sub>k</sub>,

5

10

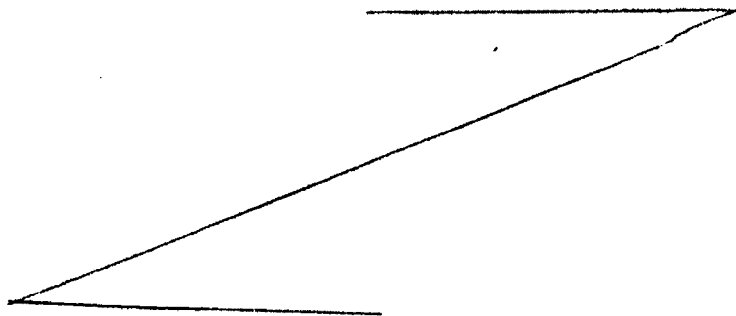


15

en donde R', R<sub>1</sub> y X' tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, llevándose a cabo el procedimiento bajo condiciones substancialmente anhidras cuando el compuesto de fórmula I<sub>k</sub> es una tiona, convenientemente a una temperatura de 0° a 150° C cuando el material inicial es un -tiona y convenientemente a una temperatura de 0° a 120° C cuando el material inicial es una -ona.

25

129





2a.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 2(1H)-quinazolinona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 JUL 1975

SANDOZ, A.G.

101