

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria a Junta.

ES

11

NUMERO

464 966

AI

FECHA DE PRESENTACION

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

⑨ PRIORIDADES: ⑩ NUMERO 15619/76		⑪ FECHA 13.12.76	⑫ PAIS SUIZA
⑬ FECHA DE PUBLICIDAD	⑭ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	⑮ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
⑯ TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 4-FENIL-2(1H)-QUINAZOLINONAS			
⑰ SOLICITANTE (ES) SANDOZ, A.G.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza			
⑱ INVENTOR (ES) Dr. Guido Gamboni., Dr. Walter Schmid., Dr. Alfred Sutter			
⑲ TITULAR (ES)			
⑳ REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.			

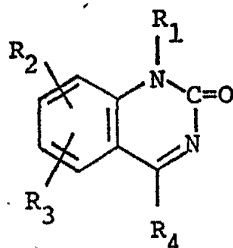
La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de 4-fenil-2(1H)-quinazolinonas mediante ciclización de las 2-aminobenzofenonas correspondientes con urea o con un carbamato de alquilo, caracterizado porque la ciclización se lleva a cabo en presencia de un ácido aromático.

Como ácido aromático se emplea convenientemente el ácido benzoico, el ácido *o*- ó *p*-metilbenzoico, preferentemente el ácido benzoico, y en cantidades de por lo menos 1 molécula-gramo, preferentemente de 3 a 6 moléculas-gramo de ácido por cada molécula-gramo del derivado de 2-aminobenzofenona. La mezcla de la reacción preferentemente contiene solamente un ácido aromático, particularmente cuando es el ácido benzoico. Como carbamato de alquilo se emplea preferentemente un carbamato de alquilo C₁₋₅, especialmente carbamato de metilo.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico inerte. Como disolvente se emplea convenientemente un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno o cumol.

El procedimiento se efectúa convenientemente a una temperatura entre 120° y 180°C, preferentemente entre 120° y 160°C, con mayor preferencia entre 140° y 160°C, particularmente 140° y 150°C, especialmente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.

El procedimiento de la invención es particularmente adecuado para la producción de 4-fenil-2(1H)-quinazolinonas conocidas de fórmula I,



I

en donde R_1 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

10

pero no significa alquilo terciario en el cual el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, es alilo o propargilo, y

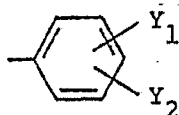
ó R_2 y R_3 son idénticas o diferentes y cada una significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro o trifluorometilo, pero a lo más uno de los substituyentes R_2 y R_3 significa alquiltio, nitro o trifluoro-

15

metilo,

ó R_2 y R_3 , juntas, significan 6,7-metilenodioxo,

R_4 es un radical de fórmula II,



II

en donde Y_1 e Y_2 son iguales o diferentes,

5

y cada una significa hidrógeno,

flúor, cloro, bromo, alquilo

o alcoxi de 1 a 3 átomos de

carbono o trifluorometilo, pero

a lo más uno de los substitu-

10

yentes Y_1 e Y_2 puede ser tri-

fluorometilo.

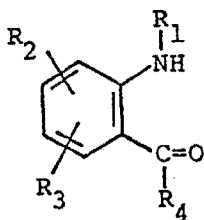
De acuerdo con la invención se obtienen

las 4-fenil-2(1H)-quinazolinonas de fórmula I mediante

un procedimiento caracterizado porque se reaccionan

15

2-aminobenzofenonas de fórmula III,



III

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

con urea o con carbamatos de alquilo C_{1-5} , en presencia de un ácido aromático.

5 Los compuestos de fórmula I son compuestos conocidos y pueden emplearse, por ejemplo, como agentes inhibidores de inflamaciones.

Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados siguientes:

R_1 = alquilo, especialmente isopropilo;

ó R_2 = hidrógeno, cloro, alquilo, especialmente metilo o alcoxi, especialmente metoxi, preferentemente alquilo, especialmente 7-alquilo,

15 y R_3 = hidrógeno,

ó R_2 y R_3 = 6,7-metilenodioxo,

R_4 = fenilo o halógenofenilo, especialmente fluorofenilo, muy particularmente 4-fluorofenilo.

Los compuestos particularmente preferidos son los que contienen una combinación de los significados preferidos antes citados.

20

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

A una solución de 100 g de 2-N-isopropil-
amino-4-metilbenzofenona en 50 cc de tolueno se le
5 añade 90 g de urea y 200 g de ácido benzoico, y la mez-
cla resultante se calienta hasta la temperatura de
reflujo durante 8 horas. Luego se añaden 500 cc de
tolueno, la mezcla se alcaliniza con solución de sosa
cáustica y la fase de tolueno se lava con agua hasta
10 obtener una reacción neutra, manteniéndose la tempera-
tura a aprox. 80° C. Después de enfriar, cristaliza el
compuesto del título que tiene un P.F. de 140-143°C.

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

15 A una solución de 100 g de 2-N-isopropil-
amino-4-metilbenzofenona en 80 cc de xileno se le aña-
den 60 g de carbamato de metilo y 160 g de ácido ben-
zoico, y la mezcla resultante se calienta hasta la tem-
peratura de reflujo durante 8 horas. Luego se separa
20 el xileno mediante destilación en un vacío a 80-90°C,
al residuo se le añaden 500 cc de tolueno y se sigue
elaborando en forma análoga a la descrita en el ejemplo

1. Se obtiene el compuesto del título que tiene un P.F. de 140-143°C.

EJEMPLO 3:

5 Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 ó 2, y empleando cantidades equivalentes de una aminobenzofenona correspondiente:

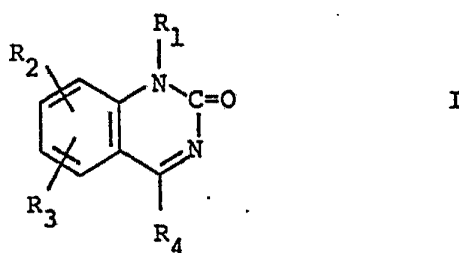
- 10 a) 1-isopropil-4-(4-fluorofenil)-7-metil-2(1H)-quinazolinona con un P.F. de 172-174°C,
- b) 1-isopropil-4-(4-fluorofenil-6,7-metilenodioxo)-2(1H)-quinazolinona con un P.F. de 238-240°C,
- c) 1-isopropil-4-fenil-6,7-metilenodioxo-2(1H)-quinazolinona con un P.F. de 187-191°C.

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de 4-fenil-2(1H)-quinazolinonas, caracterizado porque se ciclizan 2-aminobenzofenonas con urea o con un carbamato de alquilo en presencia de un ácido aromático.

5 2. Un procedimiento para la producción de 4-fenil-2(1H)-quinazolinonas de fórmula I,



en donde R_1 es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, pero no significa alquilo terciario en el cual el átomo de carbono terciario está ligado directamente al átomo de nitrógeno del anillo, es alilo o propargilo, y

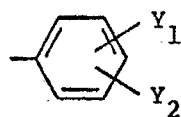
10

ó R_2 y R_3 son idénticas o diferentes y cada una significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo, alquiltio o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro o trifluorometilo, pero a lo más uno de los substituyentes R_2 y R_3 significa alquiltio, nitro o trifluoro-

15

metilo,

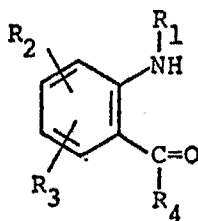
ó R_2 y R_3 , juntas, significan 6,7-metilenodioxo,
 R_4 es un radical de fórmula II,



II

en donde Y_1 e Y_2 son iguales o diferentes,
 y cada una significa hidrógeno,
 flúor, cloro, bromo, alquilo
 o alcoxi de 1 a 3 átomos de
 carbono o trifluorometilo, pero
 a lo más uno de los substituyen-
 tes Y_1 e Y_2 puede ser trifluoro-
 metilo,

caracterizado porque se reaccionan 2-aminobenzofenonas
 de fórmula III,



III

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados pre-
 viamente indicados,
 con urea o con carbamatos de alquilo C_{1-5} en presen-

cia de un ácido aromático.

3. Un procedimiento para la producción de 1-isopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona, caracterizado porque se reacciona 2-N-isopropilamino-4-metilbenzofenona con urea o con carbamato de metilo en presencia de ácido benzoico.

4. Un procedimiento para la producción de 1-isopropil-4-(4-fluorofenil)-7-metil-2(1H)-quinazolinona, caracterizado porque se reacciona 2-N-isopropilamino-4-metil-4'-fluorobenzofenona con urea o con carbamato de metilo en presencia de ácido benzoico.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se emplea como ácido aromático el ácido benzoico, el ácido *o*- ó *p*-metilbenzoico.

6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se emplea por lo menos 1 molécula-gramo de ácido por cada molécula-gramo del derivado de 2-amino-benzofenona.

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se emplean de 3 a 6 moléculas-gramo de

ácido por cada molécula-gramo del derivado de 2-amino-benzofenona.

5 8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho procedimiento se lleva a cabo a temperaturas entre 120° y 180°C.

10 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho procedimiento se lleva a cabo a temperaturas entre 120° y 160°C.

10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho procedimiento se lleva a cabo a temperaturas entre 140° y 160°C.

15 11. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho procedimiento se lleva a cabo a temperaturas entre 140° y 150°C.

20 12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho procedimiento se efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.

13.- Un procedimiento para la producción de 4-fenil-2(1H)-quinazolinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid,

11 SET. 1978

SANDOZ A. S.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmador: Alejandro Calle López