



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 FEB. 1979

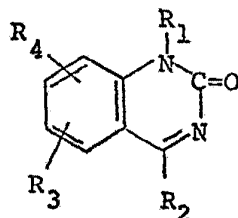
19 ES	11	10 A1
21	NÚMERO 473103	
22	FECHA DE PRESENTACION 5-9-78	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:		
41 NÚMERO	42 FECHA	43 PAIS
830,411	6-9-77	Estados Unidos.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGANICOS.-		
71 SOLICITANTE (ES)		
SANDOZ AG.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 BASLE, SUIZA.		
72 INVENTOR (ES)		
Joseph Antonio Smith, de nacionalidad canadiense.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.-		

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de 4-aryl-quinazolin-2(1H)-onas, particularmente un compuesto de fórmula I,



I

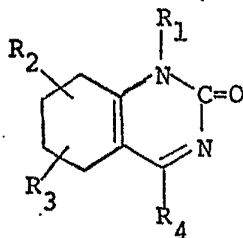
5 en donde R_1 significa un radical hidrocarburo (C_1-C_8) facultativamente monosustituído, disustituído o trisustituído por flúor, cloro o bromo,

10 R_2 significa arilo monocíclico, y cada una de R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi o alquilo (C_1-C_3), o flúor, cloro, bromo o trifluometilo, o

R_3 y R_4 , juntas, significan 6,7-metileno-dioxi,

15 mediante deshidrogenación de una 4-aryl-5,6,7,8-tetra-

hidro-2(1H)-quinazolinona correspondiente, particularmente un compuesto de fórmula II,



II

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

5 con azufre, en un disolvente orgánico inerte, caracterizado porque la deshidrogenación se efectúa en presencia de un compuesto metálico inorgánico que es un óxido, hidróxido o sal de un metal, que no sea magnesio, aluminio o un metal alcalino, y que forma un sulfuro de metal bajo las condiciones de la reacción.

10

El procedimiento de la invención se efectúa convenientemente a temperaturas que fluctúan de 125° a 250°C, preferentemente 130° a 200°C y con mayor preferencia dentro de los límites de 135° a 200°C.

15 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción. Los disolventes preferidos incluyen: etilenglicol, propilenglicol, etoxietoxietanol, dioxano, tolueno,

xileno y p-cimeno. Generalmente se prefiere emplear un disolvente que hierve a la temperatura de reacción deseada con el fin de utilizar condiciones de reflujo, por ejemplo p-cimeno bajo las condiciones de temperatura más preferidas.

La proporción molar del azufre y de la quinazolinona usada como material de partida puede variar muy ampliamente pero es conveniente que sea por lo menos 1,7 : 1. El límite superior no es un factor particularmente crítico, pero es innecesario e ineficiente, emplear el azufre en una cantidad que exceda una proporción molar de 6 : 1. Con mayor conveniencia, la proporción molar será de 1,9 : 1 a 4 : 1, preferentemente de 2 : 1 a 3 : 1.

El compuesto metálico que se empleará será, tal como indicado anteriormente, uno que forme un sulfuro bajo las condiciones de la reacción. Además de los metales alcalinos y magnesio y aluminio, no se prefieren en la práctica los metales térreos raros y los metales con peso atómico de 84 o mayor. Los metales preferidos incluyen: calcio, titanio, circonio, cromo, plomo, molibdeno, manganeso, hierro, estaño, cobalto, níquel, paladio, cobre, plata, cinc,

cadmio, mercurio, antimonio y bismuto, con mayor preferencia calcio, hierro o cinc. El compuesto metálico puede ser una sal, por ejemplo una sal de un ácido fuerte, tal como un haluro, por ejemplo cloruro, sulfato o nitrato, pero preferentemente es un óxido o hidróxido, particularmente un óxido. Los compuestos metálicos preferidos incluyen: óxido de calcio, óxido de cinc y, particularmente, óxido férrico. Un número de compuestos metálicos que pueden ser usados, por ejemplo cloruro de calcio, reacciona con sulfuro de hidrógeno para formar un medio ácido y los sulfuros de metal resultantes tienden a ser inestables o solubles en tal medio. En tales casos, se prefiere incluir en la mezcla de la reacción una base de hidróxido, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o un exceso del compuesto metálico cuando éste es una base de hidróxido. Preferentemente se emplea un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de potasio o de sodio.

20 La proporción molar del compuesto metálico y del material de partida de quinazolinona convenientemente es de por lo menos 1 : 1, preferentemente por lo menos 1,5 : 1. El límite superior no es

un factor crítico, pero las proporciones molares mayores de 10 : 1 no ofrecen ventaja adicional. Con mayor conveniencia, la proporción molar fluctuará de 1,8 : 1 a 6 : 1, preferentemente de 2 : 1 a 4 : 1 y con mayor preferencia de 2,1 : 1 a 3 : 1.

En caso de emplearse, la base de hidróxido convenientemente se hallará presente en una proporción molar con relación a la quinazolinona usada como material de partida, de por lo menos 1 : 1, convenientemente por lo menos 1,5 : 1, preferentemente 1,8 a 6 : 1, con mayor preferencia 2 a 3 : 1.

El procedimiento de la presente invención puede efectuarse bajo presión subatmosférica o superatmosférica, pero se lleva a cabo con mayor conveniencia bajo presión atmosférica. Se prefiere un manto o flujo constante de un gas, inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo nitrógeno, sobre la mezcla de la reacción.

La reacción puede efectuarse típicamente en el transcurso de aprox. 1 a 15 horas.

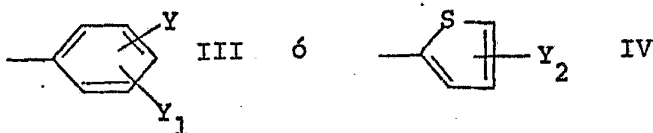
El procedimiento de la invención proporciona rendimientos considerablemente más altos que el del procedimiento conocido correspondiente, el que no

emplea un compuesto metálico y que generalmente da por resultado una mezcla de la quinazolin-2(1H)-ona deseada y del derivado 3,4-dihidro correspondiente.

5 Los compuestos II son de por sí conocidos o pueden prepararse a partir de materiales conocidos mediante métodos descritos en la literatura.

En los compuestos de fórmulas I y II, el radical hidrocarburo (C_1-C_8) de R_1 puede ser, por ejemplo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquilalquilo (C_4-C_7), teniendo una porción cicloalquilo (C_3-C_6) y una porción alquilo (C_1-C_2), fenilo, bencilo o fenetilo. Ejemplos de radicales hidrocarburo, substituídos por halógeno, para R_1 incluyen: alquilo (C_1-C_6), monosubstituído, disubstituído o trisubstituído por flúor, cloro o bromo, y fenilo, bencilo o fenetilo, monosubstituído o disubstituído por flúor, cloro o bromo. Los radicales disubstituídos o trisubstituídos por halógeno preferentemente están substituídos por átomos de halógeno iguales.

20 En los compuestos de fórmulas I y II, R_2 preferentemente es un radical de fórmula III ó IV,



en donde Y e Y_1 pueden ser iguales o diferentes, y cada una significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un radical alcoxi o alquilo (C_1-C_3), o un grupo trifluometilo, con la condición de que cuando una de Y e Y_1 significa un grupo trifluometilo, el símbolo restante significa un átomo de hidrógeno, e Y_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un radical alcoxi o alquilo (C_1-C_3).

Los compuestos de fórmula I son conocidos por su actividad antiinflamatoria y con respecto a esto es preferible que R_1 sea alquilo (C_1-C_6) o ciclopropilmetilo, con mayor preferencia alquilo (C_1-C_6), especialmente isopropilo. R_2 preferentemente es un radical fenilo monosustituído o disustituído facultativamente del modo antes indicado, y con mayor preferencia es fenilo o p-fluofenilo. Cada una de R_3 y R_4 puede ser hidrógeno. Sin embargo, es preferible que

por lo menos uno de estos símbolos sea alquilo C₁₋₃, particularmente metilo, por ejemplo en la posición 7, o alcoxi C₁₋₃, por ejemplo metoxi, por ejemplo en la posición 6.

5 Los compuestos que se preparan con mayor preferencia son: 7-metil-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona y 1-isopropil-4-p-fluofenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona.

10 Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento de la invención.

EJEMPLO 1: 7-Metil-1-isopropil-4-fenil-2(1H)-quinazolinona

Una mezcla de 200 cc de p-cimeno, 40 g de óxido férrico y 7 g de azufre se calienta hasta reflujo (aprox. 175°C) y luego se le añade, por gotas y en el transcurso de 40 minutos, una solución caliente (130°C) de 28,2 g de 7-metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona en 200 cc de p-cimeno. La solución resultante se calienta al reflujo durante 3 horas y media, tiempo durante el cual se recogen 1,8 cc de agua en un separador Dean Stark. La solución de la reacción se enfría luego hasta 28°C y se filtra a través de una almohadilla de celite que luego se lava 4 veces, cada vez con 25 cc de tolueno. Los lavados de tolueno se extraen con 50 cc de ácido clorhídrico 4 normal y el filtrado de p-cimeno se extrae con 350 cc de ácido clorhídrico 4 normal. Los extractos ácidos se combinan y se extraen con 100 cc de tolueno y dichos extractos de tolueno se desechan. La solución ácida que queda después de tal extracción con tolueno se trata mediante la adición de 350 cc de tolueno y 110 g de una solución acuosa al 50 % de hidróxido de sodio. Las fases se separan y la fase de tolueno se

lava dos veces, cada vez con 100 cc de agua, después de lo cual se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en un vacío. El residuo sólido se cristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 7-
5 metil-1-isopropil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-ona, P.F. 139-141°C.

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

Una mezcla de 67 cc de xileno, 13,3 g de
10 óxido férrico y 2,5 g de azufre se calienta hasta reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se le añade, por gotas y en el transcurso de 20 minutos, una solución caliente (100-110°C) de 10 g de 7-metil-1-isopropil-4-p-fluofenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-
15 quinazolinona en 100 cc de xileno. La solución resultante se calienta al reflujo durante 10 horas, tiempo durante el cual se recoge agua en un separador Dean Stark. La mezcla de la reacción se enfría luego hasta 80°C y se filtra a través de una almohadilla de celite.

20 El filtrado y la torta del filtro se lavan 3 veces, cada vez con 50 cc de tolueno. Los filtrados se combinan y luego se extraen sucesivamente con 200,

100 y 50 cc de ácido clorhídrico 4 normal. Los extractos ácidos se combinan y se lavan con 100 cc de tolueno, desechándose los extractos de tolueno. A la solución ácida, que queda después de tal extracción con tolueno, se le añade 200 cc de tolueno y 115 g de una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio, con agitación y enfriamiento. Las fases se separan y la fase acuosa se lava dos veces, cada vez con 100 cc de tolueno.

Las fases de tolueno se combinan, se lavan dos veces, cada vez con 100 cc de agua, después de lo cual se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra a través de celite y se concentra para obtener 8,8 g (90%) de cristales amarillos. La recristalización ocurre de acetato de etilo para obtener el compuesto del título con un P.F. de 175-176,5°C.

EJEMPLO 3: 1-Isopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona

Una mezcla de 28,2 g de 7-metil-1-isopropil-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona, 9,6 g de azufre, 10 g de hidróxido de sodio, 20 g de cloruro de calcio y 200 cc de carbitol (2-[2-etoxietoxi]etanol) se calienta bajo una nube de nitrógeno a 150°C durante

2 horas. La mezcla resultante se enfría luego hasta 65°C, se añaden 500 cc de benceno y la mezcla se enfría con agitación hasta 15°C y la fase líquida se decanta. La fase orgánica se lava con agua y se evapora para obtener un aceite, el que se disuelve en una mezcla de 100 cc de benceno y 100 cc de ácido clorhídrico acuoso al 50%. La mezcla resultante se agita durante una hora a temperatura ambiente, las fases se separan y la fase ácida se trata con 50 cc de benceno. La fase ácida se neutraliza con solución de hidróxido de sodio al 50%, se extrae con 150 cc de benceno y los extractos de benceno se lavan con agua hasta que queden neutros. Después de secar sobre sulfato de sodio, la solución benecénica se evapora para obtener el producto bruto que se recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 1-isopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-quinazolinona, con un P.F. de 141-142°C.

EJEMPLO 4: 7-Metil-1-isopropil-4-(p-fluofenil)-quinazolin-2(1H)-ona

A una mezcla agitada de 4,3 g de azufre, 6,8 g de óxido de cinc y 67 cc de una mezcla de xilenos calentada al reflujo (aprox. 138°C) bajo una

nube de nitrógeno, se le añade una solución previamente calentada (100-115°C) de 10,0 g de 7-metil-1-isopropil-4-(p-fluofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona en 100 cc de una mezcla de xilenos. Después de la adición (aprox. 20 minutos), la mezcla resultante se calienta al reflujo durante la noche, se enfría y se filtra a través de celite. Los sólidos se lavan con tolueno y el filtrado y los lavados se extraen cuatro veces con ácido clorhídrico 4 normal y los extractos se lavan con 100 cc de tolueno. La fase acuosa se trata con 200 cc de tolueno y se trata, en porciones, con 115 g de solución de hidróxido de sodio al 50% en un baño de hielo. La fase acuosa se extrae dos veces, cada vez con 100 cc de tolueno y la fase orgánica se lava con agua y se seca. El sólido amarillo, bruto, obtenido al filtrar y concentrar en un vacío, se disuelve en 100 cc de acetato de etilo, se filtra y se concentra hasta un volumen de 50 cc y se enfría hasta 0°C con el fin de obtener un precipitado, el que se recristaliza de acetato de etilo para obtener 7-metil-1-isopropil-4-(p-fluofenil)-quinazolin-2(1H)-ona.

EJEMPLO 5:

Se repite el procedimiento del ejemplo 4 empleando una cantidad molar equivalente de dióxido de plomo en lugar de óxido de cinc para obtener el mismo producto.

EJEMPLO 6:

Los compuestos siguientes pueden obtenerse en forma análoga a cualquiera de los ejemplos precedentes y empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes:

5,7-dimetil-1-isopropil-4-fenil-quinazolin-2(1H)-ona;
1-isopropil-7-metil-4-(p-metilfenil)-quinazolin-2(1H)-ona;
1-isopropil-7-metil-4-(2-tienil)-quinazolin-2(1H)-ona;
1-ciclopropilmetil-6-metoxi-4-fenil-quinazolin-2(1H)-ona.

REIVINDICACIONES:-

1. Un procedimiento para la producción de una 4-aril-quinazolin-2(1H)-ona mediante deshidrogenación de una 4-aril-5,6,7,8-tetrahidro-2(1H)-quinazolinona correspondiente con azufre en un disolvente orgánico inerte, caracterizado porque se efectúa la deshidrogenación en presencia de un compuesto metálico inorgánico que es un óxido, hidróxido o sal de un metal, con excepción de magnesio, aluminio o un metal alcalino, y que forma un sulfuro de metal bajo las condiciones de la reacción.

2. Un procedimiento para la producción de una 4-aril-quinazolin-2(1H)-ona, definido en la reivindicación 1, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria con referencia a cualquiera de los ejemplos.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGANICOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.
3700/MO/MD

Madrid, 5 septiembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

