

P.- 42.507  
Japanischen  
Patentamt  
62718/68

370743

10 SEP 1969

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C-07 A-61  
SUBCLASE D B

para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por 20 años

a nombre de **TROPCE GmbH**

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en **Berliner Strasse 220-232, Köln-Saltein, -  
Republik Federal Alemania**

por: **\*PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DE 2-~~HEXIL-3-2-~~(2-~~  
~~-DIBENZILAMINOTOXI)-HEXIL-~~QUINAZOLINONA-(4)~~\*~~~~**  
(Clase Internacional 0678)

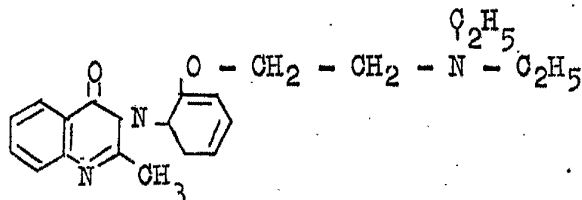
BAD ORIGINAL

De los numerosos derivados de quinazolina-(4) preparados en los pasados 30 años aproximadamente sólo algunos pocos - y éstos únicamente en los últimos 5 años - han encontrado entrada en la terapia humana en calidad de agentes hipnóticos, sedantes y diuréticos. A algunos otros se asignó en la bibliografía de patentes y científica una actividad anticonvulsiva, relajadora de los músculos y broncodilatatoria; otros, según las indicaciones de la bibliografía, deben mostrar una actividad antimalaria y antihistamínica. En la medicina humana, sin embargo, estos productos no encontraron hasta ahora ninguna aplicación.

En el ensayo farmacológico de un mayor número de derivados de quinazolina se encontraron, sorprendentemente, en la 2-etil-3-(2-dietilaminoetoxi)-fenil-quinazolina-(4), propiedades inhibitorias del edema extraordinariamente intensas, mientras que faltaban completamente las otras cualidades de actividad arriba citadas. La actividad inhibitoria del edema del compuesto antes citado fue comprobada en diferentes modelos de edema de pata de rata. En el edema de pata producido con caseína, el compuesto, después de administración oral en una dosis dentro del margen de 10 a 100 mg/kg, se mostró como inhibidor del edema con igual intensidad que la 1,2-difenil-4-n-butil-3,5-dioxopiperidina aprovechada como sustancia comparativa a causa de su intensa acción inhibitoria del edema. En el edema de proteínas y en el de formalina, la 2-etil-3-(2-dietilaminoetoxi)-fenil-quinazolina-(4) mostró en el caso de administración oral incluso una actividad claramente más in-

tensa que la 1,2-difenil-4-n-butyl-3,5-dioxopirazolidina. Estos descubrimientos farmacológicos pudieron ser confirmados también en ensayos clínicos con hombres, siendo el compuesto poco tóxico y excelentemente compatible en el ensayo con animales y en la clínica.

El objeto del invento es, por lo tanto, un procedimiento para la preparación de 2-metil-3-(2-(2-dietilaminoetoxi)-fenil)-quinazolinona-(4) con la fórmula estructural



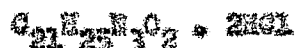
y sus sales con ácidos orgánicos é inorgánicos fisiológicamente compatibles, el cual está caracterizado porque la 2-metil-3-(2-hidroxifenil)-quinazolinona-(4), conocida de la bibliografía, es transformada en primer lugar con un alcoholato alcalino, en presencia de un disolvente, en el fenolato, y éste es hecho reaccionar de manera de por sí conocida con un halogenuro de beta-dietilaminoetilo ó el tosilato de beta-dietilaminoetilo equivalente o con sus sales con ácidos minerales. Los mejores rendimientos se logran en esta reacción en fase homogénea en presencia de alcoholes o de otros disolventes polares; menos favorablemente tiene lugar la reacción en fase heterogénea, por ejemplo por puesta en ebullición en tolueno o en otros disolventes inertes o en ausencia de disolventes.

El nuevo compuesto de acuerdo con el invento -  
se puede obtener además, de manera de por sí conocida, -  
por reacción de 2-etil-3-[2-hidroxi-fenil]-quinazolinona-(4) con óxido de etileno en exceso o con etilénolamhi  
drina en exceso. En este caso resulta en primer lugar la  
2-etil-3-[2-(2-hidroxi- ó -2-cloroetoxi)-fenil]-quinaza  
lina-(4), la cual, a continuación, es hecha reaccionar  
con dietilamina, en el caso del compuesto hidroxílico pa  
sando por su hidrogenare.

15 Objeto del invento es además el nuevo compues  
to citado, eventualmente en forma de sus sales con áci  
dos fisiológicamente compatibles.

Ejemplo 1: 2-etil-3-[2-(2-dietilaminoetoxi)-  
-fenil]-quinazolinona-(4). 0,2 moles de sodio son disuel  
tos en 150 ml de alcohol absoluto, son mezclados con 0,1  
15 moles de 2-etil-3-[2-hidroxi-fenil]-quinazolinona-(4) y  
0,1 moles de clorhidrato de cloruro de beta-dietilaminoe  
tilo, y son puestos en ebullición a reflujo durante 4 ho  
ras. Después de separar por destilación el alcohol, el -  
residuo es extraído en primer lugar con lejía de sosa di  
luida y después con éter. La solución etérea es secada  
y es mezclada con ácido clorhídrico etérico. El clorhi  
drato de 2-etil-3-[2-(2-dietilaminoetoxi)-fenil]-quino  
solinona-(4) precipitado se desecapena con desprendimien  
to de gas a 224-226°C. El rendimiento es de 58,4% de la  
teoría, referido a la quinazolinona-(4) empleada.

Valores analíticos:



Calculados: C 59,43; H 6,41; Cl 16,72; N 9,90.

30 Encontrados: C 59,60; H 6,35; Cl 16,72; N 10,01.

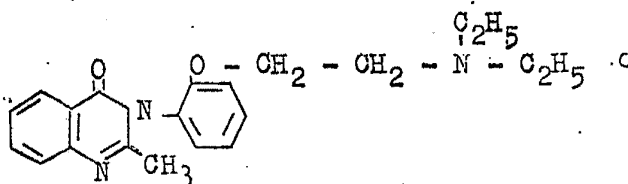
Ejemplo 2: 2-metil-3-[2-(2-dietilaminoetoxi)-  
-fenil]-quinazolinona-(4).- 92 g de trozos de sodio son  
5 disueltos, bajo enfriamiento, en 2,5 litros de alcohol  
absoluto. La solución es mezclada, bajo agitación, con  
510 g de 2-metil-3-[2-hidroxifenil]-quinazolinona-(4) y  
después, en porciones, con 344 g de clorhidrato de cloro  
ro de dietilaminoetilo. Después de poner en ebullición  
10 durante 6 horas, se separa por destilación el alcohol en  
exceso, se extrae el residuo varias veces con lejía de  
sosa diluida y después con agua, a continuación se reco-  
ge un éter y se seca sobre sulfato de sodio. Después se  
separar por filtración y por evaporación el éter, se di-  
suelve el residuo en caliente en isopropanol, y en la solu-  
15 ción se introduce cloruro de hidrógeno, bajo enfriamien-  
to, hasta la terminación de la precipitación. Después se  
separar por filtración y de secar, el rendimiento de di-  
clorhidrato de 2-metil-3-[2-(2-dietilaminoetoxi)-fenil]-  
-quinazolinona-(4) es de 721 g, lo cual corresponde a  
un rendimiento teórico de 84%.

20 La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en Japón, el 31 de Agosto de 1.968, bajo el  
número 62.718/68, se acoge a los beneficios del artícu-  
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

25 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 siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de 2-metil-3-[2-(2-dietilaminoetoxi)-fenil]-quinazolinona-(4) de la fórmula



o sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar 2-metil-3-[2-hidroxifenil]-quinazolinona-(4):a) con alcoholato alcalino para formar el fenolato, y a éste con un halogenuro de beta-dietilaminoetilo o con tosillato de beta-dietilaminoetilo o sus sales con ácidos minerales; o b) con óxido de etileno en exceso para formar 2-metil-3-[2-(2-hidroxietoxi)-fenil]-quinazolinona-(4) y su halogenuro con dietilamina; o c) con etilénclorhidrina en exceso para formar 2-metil-3-[2-(2-cloroetoxi)-fenil]-quinazolinona-(4), y a ésta directamente con dietilamina; y d) eventualmente se obtienen a continuación las sales orgánicas o inorgánicas, de manera de por sí conocida, a partir del producto de a, b, o c.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso de la reacción del fenolato en fase homogénea, se trabaja en presencia de alcoholes o de otros disolventes polares.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, en el caso de la reacción del fenolato en fase heterogénea, se trabaja en presencia de tolueno o de otros disolventes inertes o en ausencia de

disolventes.

4.- Procedimiento para la preparación de 2-metil-3-(2-(2-dietilaminoetoxi)-etil)-quinazolinona-(4).

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

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

Madrid, 16 SEP. 1969

P.A.

Alberto de Eizaburo  
Por Poder