



1970

385683

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>P 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana.- U.S.A.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE COMPUESTOS DE BENCIMIDAZO/2,1-b/

QUINAZOLIN-12(6H)ONA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 879.579 del 24-11-69

MJ/S

-1-

BAD ORIGINAL



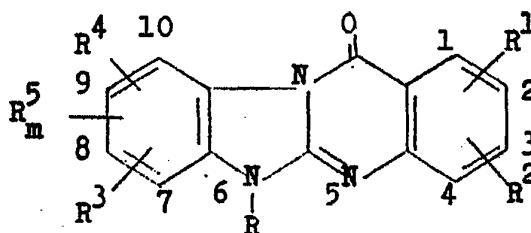
NOV. 1970

# 385683

1

Este invento proporciona agentes inmunosupresores y agentes para el tratamiento de las enfermedades auto-inmunes que son bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas representadas por la siguiente fórmula general I:

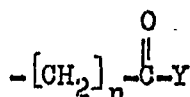
5



10

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados separadamente, son hidrógeno, alquilo inferior C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi inferior C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halógeno, amino, nitro, carbalcoxi o trifluormetilo; y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados junto con los átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico aromático de seis miembros; R<sup>5</sup> representa metilo o cloro y m representa un número entero de 0 a 2, con la limitación de que cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son distintos de metilo o cloro, m es 0; y donde R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub>, epoxialquilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub>, alcanoilo C<sub>2</sub> a C<sub>16</sub>, bencilo, cicloalcanoilo C<sub>4</sub> a C<sub>11</sub>, bicicloalcanoilo C<sub>8</sub> a C<sub>13</sub>, bicicloalquenoilo C<sub>8</sub> a C<sub>13</sub> -[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-Z donde p es un número entero de 1 a 4 y Z es alcoxi inferior, carboxi, carbalcoxi o dialquil(inferior)amino, o un grupo de fórmula

25



donde n es un número entero de 0 a 4 e Y es carboxialquilo inferior, carbalcoxialquilo inferior, fenilo, naftilo o fenilo sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, trifluormetilo, carboxi o carbal-

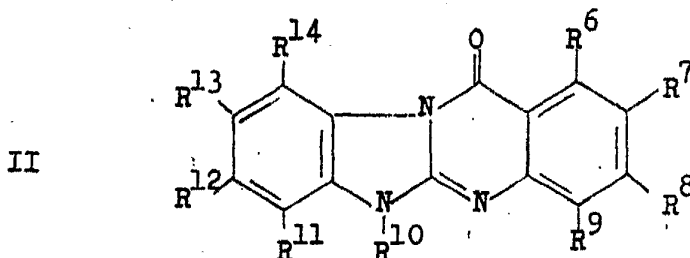
30



# 385683

1 coxi o naftilo sustituido con alcoxi inferior, halogeno,  
 nitro, amino, carboxi o carbalcoxi, con la limitación de  
 que cuando Y es carboxialquilo inferior o carbalcoxialqui-  
 lo inferior, n es 0 ó 1 y cuando Y es naftilo o naftilo  
 5 sustituido, n es 0.

También el presente invento proporciona nuevos  
 compuestos que son especialmente útiles en la supresión de  
 la respuesta inmune, que responden a la fórmula general II:



15 donde R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, tomados separa-  
 damente, son hidrógeno, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, nitro,  
 amino, carbalcoxi o trifluorometilo y los grupos R adyacen-  
 tes, cuando se toman junto con los átomos de carbono del  
 anillo bencénico a los que están unidos, forman un anillo  
 20 carbocíclico aromático de seis miembros; y donde R<sup>10</sup> es  
 hidrógeno, epoxialquilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub> -[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-Z donde p es un  
 número entero de 1 a 4 y Z es alcoxi inferior, carboxi,  
 carbalcoxi o dialquil(inferior)amino, o un grupo de fórmu-  
 la:



30 donde n es un número entero de 0 a 4 e Y es carboxialquilo  
 inferior, carbalcoxialquilo inferior, fenilo, naftilo, te-  
 nilo sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, ha-  
 lógeno, nitro, amino, trifluorometilo, carboxi o carbalcoxi

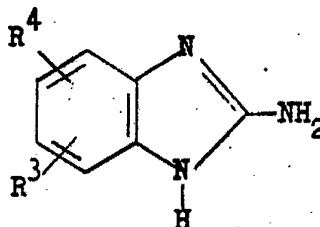
385683



NOV. 1970

1 o naftilo sustituido con alcoxi inferior, halogeno, nitro,  
amino, carboxi o carbalcoxi, con las limitaciones de que  
cuando Y es carboxialquilo inferior o carbalcoxialquilo  
inferior, n es 0 ó 1 y cuando Y es naftilo o naftilo sus-  
5 tituido, n es 0; con la condición de que cuando R<sup>10</sup> es hi-  
drógeno por lo menos uno de los radicales R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>,  
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es un grupo distinto de hidrógeno; y  
además, R<sup>8</sup> o R<sup>10</sup> es metilo, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son ambos metilo, R<sup>7</sup>  
es metilo cuando R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son metilo y cualquiera de los  
10 grupos R<sup>6</sup>-R<sup>14</sup> es metilo cuando cualquier otro radical R<sup>6</sup>-  
R<sup>14</sup> es un grupo distinto de hidrógeno o metilo.

Además, el presente invento proporciona un método  
de preparación de los compuestos de Fórmula I donde R es  
hidrógeno, m es 0, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados separadamente,  
15 son hidrógeno, alquilo inferior C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi inferior  
C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halogeno o trifluorometilo y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>,  
tomados junto con los átomos de carbono adyacentes del an-  
llo bencénico a los cuales están unidos, forman un anillo  
carbocíclico aromático de seis miembros, cuyo método se  
20 caracteriza por hacer reaccionar, en presencia de ácido  
trifluoroacético a una temperatura comprendida entre 175°  
y 275°C, un 2-aminobencimidazol de fórmula:



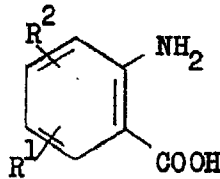
con un ácido antranílico de fórmula:



NOV. 1970

385683

1



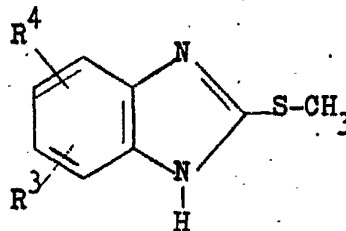
5

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado dado anteriormente.

10

Y también el método de preparación de los compuestos de fórmula I cuando R es hidrógeno, m es 0, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados separadamente, son hidrógeno, alquilo inferior C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halógeno o trifluorometilo y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, tomados junto con los átomos de carbono adyacentes del anillo bencénico a los cuales están unidos; forman un anillo carbocíclico aromático de seis miembros, cuyo método está caracterizado por (1) hacer reaccionar en presencia de piridina y un diluyente inerte un 2-metilmercaptobenzimidazol de fórmula

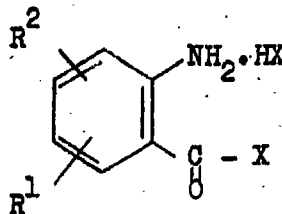
15



20

con un hidroháluro de haluro de antraniloilo de fórmula

25



30

donde X es cloro o bromo y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado dado anteriormente y (2) calentar la mezcla de



1970

**385683**

1 reacción a una temperatura comprendida entre 150° y 250°C.

Los recientes avances en medicina quirúrgica, especialmente los logros conseguidos en las operaciones de transplante de órganos humanos, han ido acompañados de una  
5 intensiva búsqueda de agentes para suprimir el mecanismo de respuesta inmune. El mecanismo de respuesta inmune es disparado por la presencia en el cuerpo huésped de una sustancia extraña conocida como antígeno. Por ejemplo, el mecanismo de defensa de un receptor de un órgano transplantedo tal como un riñón o el corazón, responde frente al  
10 órgano recién adquirido tratando de eliminarlo del huésped. Con objeto de evitar el rechazo del órgano extraño, el huésped es tratado con un inmunosupresor antes y después de la operación de transplante. De esta forma el mecanismo de defensa natural del huésped es reprimido hasta  
15 el momento en que el nuevo órgano haya sido adoptado por el huésped. Uno de estos inmunosupresores comúnmente utilizados es el azatiapreno (patente estadounidense número 3.056.785).

20 Además de su empleo en relación con el transplante de órganos, los agentes inmunosupresores son también útiles en varias enfermedades que en parte han sido atribuidas a la respuesta inmune. Estas enfermedades han sido clasificadas como enfermedades auto-inmunes y, entre otras, incluye la anemia hemolítica, lupus eritematoso, lupus nefrítico, hepatitis lupoide y artritis reumatoide.

25 Existe la necesidad de agentes adicionales y más eficaces para inhibir o controlar el mecanismo de respuesta inmune y con ello proporcionar un medio para el tratamiento de las enfermedades auto-inmunes. Además, los agen-  
30

385683



OV. 1970

1 tes inmunosupresores más eficaces pueden desempeñar un im-  
portante papel en el éxito de las operaciones quirúrgicas  
de transplante.

5 Los compuestos que poseen el sistema tetracíclico  
de heteroanillo, conteniendo tres átomos de nitrógeno del  
tipo de bencimidazo[2,1-b]quinazolinona están descritos  
con poca frecuencia en la bibliografía; las dos únicas  
referencias son las que describen la síntesis de bencimi-  
10 dazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona, [Tetrahedron 21, 2179  
(1965)] y el derivado tetrahidro, 1,2,3,4-tetrahidrobenci-  
midazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona [J. Chem. Soc. 551 (1951)]

15 El término "alquilo inferior" en el sentido utili-  
zado aquí se refiere a los grupos metilo, etilo, n-propilo,  
isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.  
"Alcoxi inferior" se refiere a los grupos metoxi, etoxi,  
n-propoxi, isopropoxi y sec-butoxi. "Halógeno" se refiere  
a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "carbalcoxi" se  
refiere a los ésteres de la función ácido carboxílico for-  
mados con los alcoholes inferiores como metanol, etanol,  
20 isopropanol, n-butanol y similares.

25 Cuando en la fórmula anterior R es alquilo C<sub>1</sub> a  
C<sub>12</sub>, R puede ser una cadena carbonada lineal o ramificada  
como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-  
butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isocti-  
lo, n-nonilo, n-decilo, 3-metilnonilo, n-undecilo, n-dode-  
cilo y similares. Cuando R es alqueno C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub>, puede ser  
alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo y  
radicales insaturados similares. Cuando R es epoxialquilo  
30 C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub>, puede ser 2,3-epoxipropilo, 2,3-epoxibutilo,  
3,4-epoxibutilo, 2,3-epoxipentilo, 3,4-epoxipentilo y si-

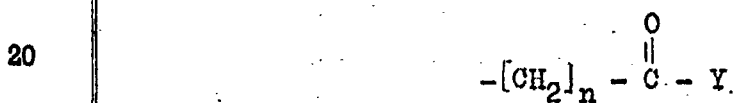


NOV. 1970

# 385683

1 milares. Cuando R es alcanilo  $C_2-C_{16}$ , puede ser acetilo  
 5 propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo,  
 caproilo, heptanoilo, caprililo, pelargonilo, decanoilo  
 (caprilo), undecanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo  
 y similares. Cuando R es cicloalcanoilo  $C_4$  a  $C_{11}$ , puede ser  
 ciclopropanoilo, ciclobutanoilo, ciclopentanoilo, ciclohexanoilo,  
 4-metilciclohexanoilo, 4-isopropilhexanoilo, cicloheptanoilo,  
 3-metilcicloheptanoilo, ciclooctanoilo,  
 10 3-etil-ciclooctanoilo y similares. Cuando R es bicicloalcanoilo  $C_8-C_{13}$  puede ser biciclo[2.2.1]heptan-2-oilo, biciclo[2.2.2]octan-2-oilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-3-oilo, dimetiladamantoilo, biciclo[5.3.0]dodecanoilo y similares y cuando R es bicicloalquenoilo  $C_8-C_{13}$ , puede ser  
 15 biciclo[2.2.1]heptanoilo, biciclo[3.3.0]octenoilo, biciclo[2.2.2]octenoilo, 5-metilbiciclo[5.3.0]decenoilo y similares.

Quando R es un grupo representado por la fórmula



e Y naftilo o naftilo sustituido y n es 0, R puede ser  
 1-naftoilo, 2-naftoilo, 2-amino-3-naftoilo, 4-bromo-1-naftoilo,  
 5-cloro-2-naftoilo, 3-nitro-1-naftoilo, 4-carboxinaftoilo,  
 1-metoxi-2-naftoilo, 2-etoxi-6-naftoilo, 4-carbometoxi-1-naftoilo y similares; cuando Y es carboxialquilo inferior y n es 0 ó 1, R puede ser carboxiacetilo, carboxipropionilo, carboxibutirilo, carboxivalerilo, 2-oxo-3-carboxiacetilo, 2-oxo-4-carboxibutilo, 2-oxo-5-carboxipentilo,  
 25 2-oxo-6-carboxihexilo y similares; cuando Y es carboxialcoxi-

30

385683



1970

1 alquilo inferior y n es 0 ó 1, R puede ser los ésteres del  
sustituyente carboxialquilo inferior antes descrito forma-  
dos con los alcoholes inferiores como metanol, etanol, pro-  
panol, butanol, isopropanol y similares; y cuando Y es fe-  
5 nilo o fenilo sustituido y n es un número entero de 0 a 4,  
son ilustrativos de los grupos que representan R los si-  
guientes: benzoilo, 4-metilbenzoilo, 2,4-dimetilbenzoilo,  
2,4,6-trimetilbenzoilo, 3,5-dimetilbenzoilo, 4-cloroben-  
zoilo, 2,4-diclorobenzoilo, 3,5-diclorobenzoilo, 3-bromo-  
10 benzoilo, 4-isopropilbenzoilo, 4-terc-butilbenzoilo, 4-ni-  
trobenzoilo, 2-carbometoxibenzoilo, 2-aminobenzoilo, ani-  
soilo, 3-trifluorometilbenzoilo, fenacilo, 4-bromofenacilo,  
4-metilfenacilo, 2,4-diclorofenacilo, 2-benzoiletilo, 2-(4-  
clorobenzoil)éter, 2(2,4-dimetilbenzoil)etilo, 3-benzoil-  
15 propilo, 3-(4-trifluorometilbenzoil)etilo, 4-benzoilbutilo,  
4-(4-isopropilbenzoil)butilo y similares.

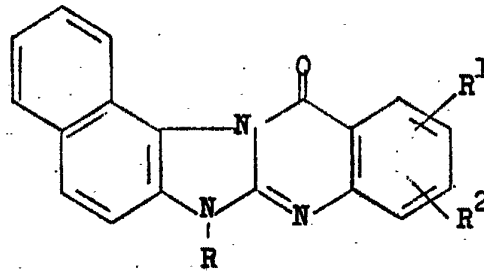
Quando en la fórmula anterior R es  $-[CH_2]_p-Z$  y p  
es un número entero de 1 a 4 y Z es alcoxi inferior, R pue-  
20 da ser metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-  
propilo, 2-metoxipropilo, 4-isopropoxibutilo, 3-etoxibutilo,  
n-butoximetilo y similares. Cuando Z es carboxi, R puede  
ser carboximetilo, 2-carboxietilo, 4-carboxibutilo, 3-car-  
boxibutilo, 2-carboxipropilo y similares. Análogamente,  
25 cuando Z es carbalcoxi, R puede ser carbometoximetilo, car-  
boetoximetilo, 2-carbometoxietilo, 3-carbometoxipropilo,  
4-carboetoxibutilo, carbopropoxibutilo y similares. Cuando  
Z es dialquil(inferior)amino, R puede ser dimetilaminometi-  
lo, dietilaminoetilo, di-n-propilaminometilo, dietilamino-  
30 etilo, dimetilaminoetilo, di-n-butilaminopropilo, di-n-pro-

385683

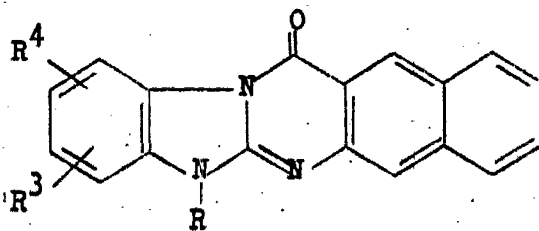


1 pilaminobutilo, dimetilaminopropilo, dietilaminopropilo,  
di-n-propilaminoetilo y similares y las sales de los mis-  
mos formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuti-  
camente aceptables.

5 Cuando en la fórmula anterior  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^3$  y  $R^4$   
se toman junto con los átomos de carbono adyacentes del  
anillo bencénico a los cuales están unidos para formar un  
anillo de seis miembros, los compuestos así descritos como  
parte de este invento incluyen los siguientes ejemplos ilus-  
10 trativos.



donde  $R^1$  y  $R^2$  están unidos



donde  $R^3$  y  $R^4$  están unidos.

25 En los ejemplos anteriores  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tie-  
nen el significado definido anteriormente.

Los compuestos descritos aquí son denominados for-  
malmente bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas pero para  
los fines de esta descripción son denominados informalmente  
30 azaquinazolinonas.



NOV. 1970

385683

1            Los compuestos de este invento se preparan emplean-  
do una variedad de métodos experimentales. Generalmente,  
la azaquinazolinona o la azaquinazolinona sustituida donde  
R es hidrógeno se prepara por reacción de 2-clorobencimidazol  
5            o de un 2-clorobencimidazol sustituido con ácido antra-  
nílico o sus ésteres o con derivados sustituidos de los mis-  
mos. Alternativamente, cuando el 2-clorobencimidazol susti-  
tuido requerido no es fácilmente asequible, la azaquinazo-  
linona deseada puede prepararse mediante la nueva reacción  
10            de un 2-aminobencimidazol sustituido con el ácido o éster  
antranílicos apropiados.

15            Las azaquinazolinonas que contienen un sustituyen-  
te nitro en las posiciones 1, 2, 3 ó 4 se preparan preferi-  
blemente por reacción de 2-clorobencimidazol con un haluro  
de nitroantraniloilo en forma de su sal hidrocioruro.

20            Las azaquinazolinonas polialquiladas, por ejemplo  
2,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(GH)ona, gene-  
ralmente no pueden obtenerse por los procedimientos genera-  
les antes descritos. Las azaquinazolinonas polialquiladas  
aquí descritas son sintetizadas mediante la nueva reacción  
de un 2-metilmercaptobencimidazol apropiadamente sustituido  
con un cloruro de antraniloilo sustituido en forma de su  
sal hidrocioruro.

25            Los compuestos donde R es distinto de hidrógeno se  
preparan empleando procedimientos de acilación y alquilación  
comúnmente conocidos sobre el núcleo de azaquinazolinona  
previamente preparado donde R es hidrógeno. Generalmente,  
la sal sódica de la azaquinazolinona se forma en un disol-  
vente inerte adecuado por reacción con hidruro sódico. El  
30



1970

**385683**

1 átomo de hidrógeno unido al nitrógeno de la posición 6 del  
núcleo de azaquinazolinona es de naturaleza ácida y reaccio  
na con hidruro sódico para formar la forma aniónica de la  
azaquinazolinona. La sal sódica es después alquilada con  
5 un haluro de alquilo o de alquilo sustituido o acilada con  
un haluro de alcanilo o de aroilo para formar la azaquina-  
zolinona 6-sustituída deseada.

Como se ha mencionado previamente, las azaquinazo-  
linonas de este invento se obtienen empleando diversos mé-  
10 todos. En uno de estos métodos brevemente descrito antes y  
denominado aquí Método I, se hace reaccionar un 2-cloroben-  
cimidazol con un ácido antranílico o un éster del mismo, en  
un disolvente no reactivo adecuado y a una temperatura su-  
ficiente para proporcionar una velocidad de reacción con-  
15 veniente. El 2-clorobencimidazol puede estar sustituido en  
cualquiera de las posiciones disponibles del anillo bencéni-  
co. Entre los bencimidazoles sustituidos que pueden emplear-  
se en esta reacción se encuentran el 2-cloro-4-nitrobenci-  
midazol, 2-cloro-5-metilbencimidazol, 2-cloro-6-metilbenci-  
20 midazol, 2,5-diclorobencimidazol, 6-bromo-2-clorobencimida-  
zol, 2,5-dicloro-6-metilbencimidazol, 2-cloro-5,6-dimetil-  
bencimidazol, 2-cloro-5-carboetoxibencimidazol, 1H-nafto-  
[2,3-b]imidazol, 1H-nafto[1,2-d]imidazol, 2,4,7-tricloro-5,6-  
25 dimetilbencimidazol y similares. Análogamente, el reactante  
ácido antranílico puede estar sustituido en las posiciones  
disponibles del anillo bencénico. Por ejemplo, en la prepa-  
ración de los compuestos del presente invento pueden emplear  
se ácido antranílico, antranilato de metilo, 4-metilantrani-  
30 lato de metilo, 4-cloroantranilato de metilo, 5-yodoantrani-

385683



NOV. 1970

1 lato de metilo, 4-nitroantranilato de etilo y similares.  
Se obtiene la correspondiente azaquinazolinona sustituida.  
Sin embargo, cuando la porción bencimidazol está monosus-  
tituida, surge la posibilidad de obtener mezclas de isóme-  
5 ros de posición. Esto es debido a que cualquiera de los  
átomos de nitrógeno del imidazol puede reaccionar con la  
función éster o ácido de la porción ácido antranílico y  
la posición ocupada por un solo sustituyente en el produc-  
to de azaquinazolinona dependerá de qué nitrógeno está im-  
10 plicado en la reacción. Por ejemplo la reacción de antrani-  
lato de metilo y 2-cloro-5-metilbencimidazol da una mezcla  
de 8 y 9-metilazaquinazolinonas.

La reacción puede efectuarse sin ayuda de un di-  
solvente, calentando una mezcla del éster de ácido antraní-  
15 lico con un 2-clorobencimidazol. Sin embargo, es convenien-  
te efectuar la reacción en presencia de un disolvente no  
reactivo adecuado, preferiblemente diglima. El 2-cloroben-  
cimimidazol se disuelve o suspende en diglima y se añade con  
agitación una solución o suspensión del éster de ácido an-  
20 tranílico en diglima. La mezcla de reacción se calienta des-  
pués a reflujo durante periodos comprendidos entre 12 y 24  
horas. La azaquinazolinona se precipita de la mezcla de  
reacción enfriando y diluyendo con un gran volumen de agua  
fría y se purifica por recristalización.

25 Un segundo procedimiento empleado para la prepara-  
ción del núcleo de azaquinazolinona implica la reacción de  
un 2-aminobencimidazol con un ácido antranílico o un éster  
del mismo. Este procedimiento es denominado aquí Método II.  
Como en el procedimiento del Método I, pueden emplearse  
30 2-aminobencimidazoles sustituidos en el anillo y ácidos y



NOV. 1970

**385683**

1 ésteres antranílicos sustituidos. De acuerdo con este método,  
do, el 2-aminobencimidazol y el ácido o éster antranílico  
se hacen reaccionar en presencia de un catalizador ácido,  
preferiblemente ácido trifluoracético, a una temperatura  
5 comprendida aproximadamente entre 175° y 275°C. El intervalo  
preferido de temperatura es de unos 200° a 250°C. El catalizador  
ácido se emplea en una cantidad igual a 1 equivalente molar  
como mínimo del reactante 2-aminobencimidazol. Generalmente se  
prefiere un ligero exceso de catalizador ácido. El reactante ácido  
10 antranílico se emplea en cantidades del orden de 0,1 a 0,2 moles en  
exceso sobre el reactante 2-aminobencimidazol.

15 En ausencia de disolvente, la mezcla de 2-aminobencimidazol,  
éster de ácido antranílico y ácido trifluoracético se calienta  
durante 4 a 8 horas aproximadamente y da la azaquinazolinona  
deseada. En presencia de un disolvente inerte, la mezcla de  
reacción se refluje durante un periodo algo más largo del orden  
de 12 a 24 horas para obtener el producto deseado.

20 Los métodos antes descritos son ilustrados en el siguiente  
esquema de reacción, donde A es hidrógeno o alquilo inferior y  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sub>m</sub><sup>5</sup> tienen el significado dado anteriormente.

25

30

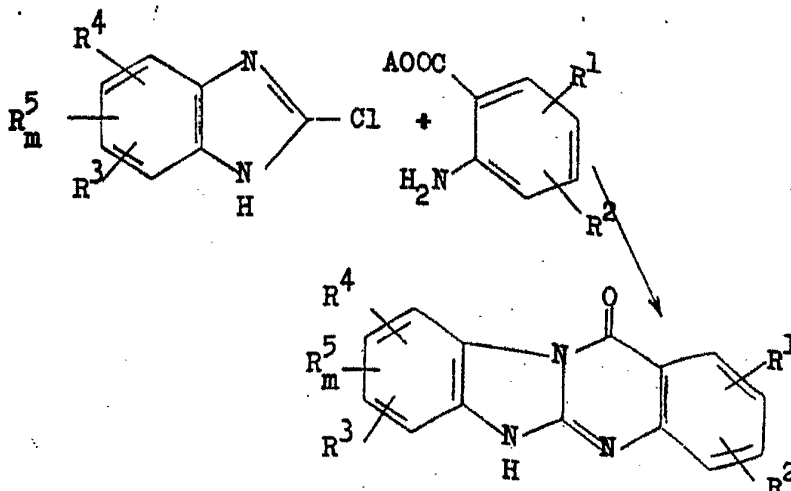
385683



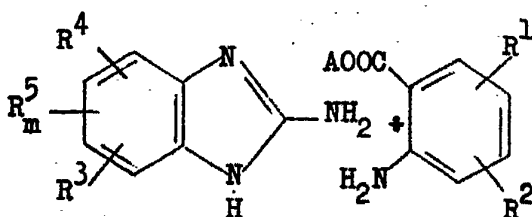
NOV. 1970

ESQUEMA DE REACCION I

Método I



Método II



El método preferido de preparación de las azaquinazolinonas de esta invención es el Método I. Este método parece ser el más generalmente aplicable a la síntesis de una amplia variedad de azaquinazolinonas sustituidas y habitualmente es el método de elección a no ser que el 2-clorobenzimidazol de partida requerido sea muy difícil de obtener. Cuando en el esquema de reacción anterior  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o  $R^4$  es un sustituyente amino, pueden tener lugar reacciones competitivas y dar lugar a rendimientos poco satisfactorios del producto deseado. También debe observarse que cuando  $R^1$

385683



1970

1 o R<sup>2</sup> es un grupo nitro, la reacción con el 2-clorobencimidazol transcurre con dificultad; por lo tanto, el método no es practicable para la síntesis de estas azaquinazolinonas nitro-sustituídas.

5 La forma preferida de preparar una 2- ó 4-nitro-bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona, denominado aquí Método III, consiste en hacer reaccionar el 2-clorobencimidazol requerido con el cloruro o bromuro de nitroantranilol-10 lo, respectivamente en forma de la sal hidrocioruro o hidrobromuro, en un disolvente inerte como benceno, tolueno, xileno o decalina a la temperatura de reflujo. Las sales de haluro de antranililo formadas con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico o sulfúrico, son adecuadas para uso en este método aunque generalmente se utiliza el hidrocioruro formado en la preparación del cloruro de ácido. La mezcla de reacción se refluje normalmente durante unas 5 horas, aunque unos periodos de reflujo más cortos pueden proporcionar rendimientos importantes del producto deseado.

15 El Método III también puede ser empleado para la síntesis de azaquinazolinonas donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sub>m</sub><sup>5</sup> representan otros grupos sustituyentes, como los definidos previamente, pero es especialmente útil para la preparación de las nitroazaquinazolinonas.

20 El siguiente esquema de reacción, donde X es cloro o bromo, uno o ambos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son nitro y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sub>m</sub><sup>5</sup> tienen el significado dado anteriormente, es ilustrativo del Método III:

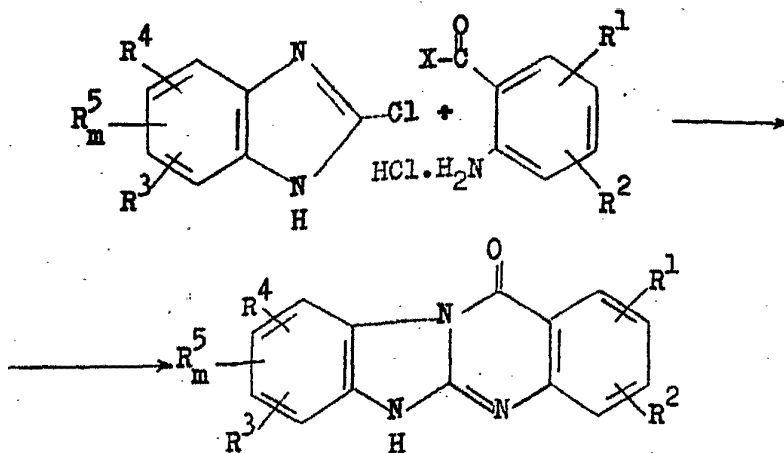
30

385683



NOV. 1970

ESQUEMA DE REACCION II



15

Las nitroazaquinazolinonas obtenidas por el procedimiento del Método III pueden ser reducidas por procesos conocidos de reducción catalítica para dar las correspondientes aminoazaquinazolinonas.

20

Algunos de los compuestos de azaquinazolinona descritos aquí ~~que contienen~~ múltiples sustituyentes, especialmente las polimetil-azaquinazolinonas como 2,8,9-trimetil- y 3,8,9-trimetil-azaquinazolinonas, son preparados por reacción de un 2-metilmercaptobencimidazol con un hidrohaluro de haluro de antraniloilo. Este nuevo método para la preparación de azaquinazolinonas, denominado aquí "Método IV", es ilustrado mediante el siguiente esquema de reacción III.

25

30

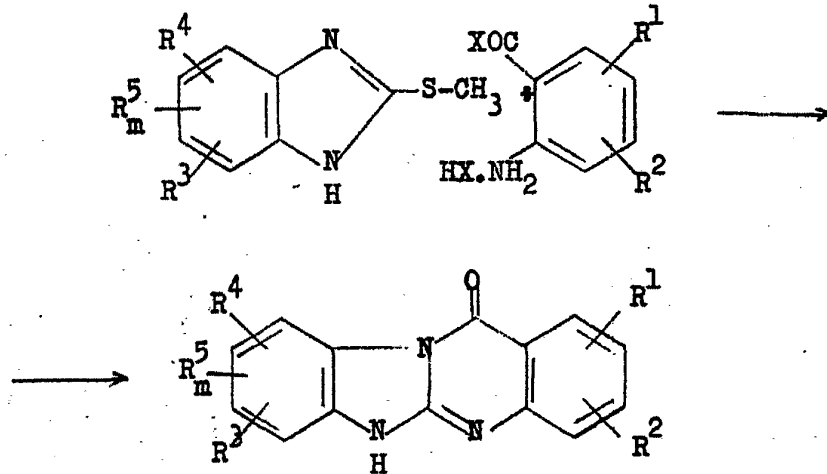


ESQUEMA DE REACCION III

1

5

10



15

20

25

En la fórmula anterior, X es cloro o bromo y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado dado anteriormente. La reacción se efectúa agregando el hidroháluro de haluro de antraniloilo, preferiblemente el hidrocloreuro de cloruro de antraniloilo, en tolueno seco, a una solución del 2-metilmercaptobencimidazol apropiadamente sustituido en piridina seca. La mezcla de reacción se agita inicialmente a la temperatura ambiente durante unas 2 horas y después se diluye con dimetilformamida seca y se agita a reflujo durante 5 horas aproximadamente. La azaquinazolinona producto de reacción se recupera generalmente de la mezcla de reacción evaporando la mezcla y cristalizando fraccionadamente el residuo sólido en un disolvente apropiado.

30

Como se ha indicado, la reacción se efectúa en dos etapas. Inicialmente, la reacción se efectúa a la temperatura ambiente en condiciones suaves de acilación en una combinación básica de disolventes, preferiblemente tolueno y piridina. Después de la reacción inicial, durante la cual



1 se forma preponderantemente un intermediario simple como  
indica la cromatografía en capa fina, la mezcla de reacción  
se calienta a una temperatura comprendida entre 150° y  
250°C aproximadamente para completar la reacción. El aumen-  
5 to de temperatura se consigue agregando a la mezcla de reac-  
ción inicial un disolvente seco de elevado punto de ebullición  
como dimetilformamida y calentando la mezcla a la tem-  
peratura de reflujo.

10 La reacción es especialmente útil para la prepara-  
ción de azaquinazolinonas polimetiladas, algunas de las  
cuales no son sintetizadas convenientemente por los métodos  
I y III previamente descritos. El 2-metilmercaptobencimidazol  
sustituído requerido se prepara por reacción de la  
o-fenilendiamina apropiadamente sustituida con disulfuro  
15 de carbono en presencia de hidróxido sódico para dar el  
2-mercaptobencimidazol que es metilado con yoduro de metilo  
en presencia de hidróxido sódico.

20 El hidrocualuro de haluro de antraniloilo, empleado  
en el Método III para la preparación de nitroazaquinazoli-  
nonas y en el Método IV para la preparación de las azaqui-  
nazolinonas polisustituídos, es preferiblemente el hidroclo-  
ruro de cloruro de antraniloilo, convenientemente formado  
por reacción del ácido antranílico con cloruro de tionilo.  
25 Aunque el hidrocioruro de cloruro de antraniloilo puede ser  
aislado y purificado antes de su uso como reactante, es con-  
venientemente empleado en forma menos pura tal como se ob-  
tiene directamente en la mezcla de reacción en la que es  
formado. Después de evaporación del cloruro de tionilo en  
exceso y del cloruro de hidrógeno de la mezcla de reacción,  
30

385683



IV. 1970

1 el residuo producido se emplea directamente como reactante para la preparación de la azaquinazolinona deseada.

5 Generalmente, los materiales de partida utilizados en esta descripción se obtienen de fuentes comerciales o son sintetizados por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los 2-clorobencimidazoles se preparan por cloración de 2-hidroxibencimidazoles, con oxiclорuro de fósforo. Los 2-aminobencimidazoles se preparan por reacción de una o-fenilendiamina con bromuro de cianógeno. Para la preparación de ciertos 2-clorobencimidazoles no obtenibles fácilmente por los procedimientos habituales; se emplea otro procedimiento alternativo. En éste un 2-mercaptobencimidazol adecuadamente sustituido, suspendido en una solución de metanol y ácido clorhídrico concentrado, se hace reaccionar con cloro burbujeando el gas a través de la solución. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene alrededor de 25 a 30°C. El paso de cloro se prosigue durante unos 30 minutos, se separa el metanol por evaporación y se ajusta el pH a 8 aproximadamente con hidróxido amónico. Precipita el producto, un 2-clorobencimidazol, y se purifica por recristalización. Cuando el 2-mercapto-5,6-dimetilbencimidazol es sometido al método preparativo anterior con ligeras modificaciones, se obtiene el nuevo intermediario 2,4,7-tricloro-5,6-dimetilbencimidazol.

25 Las azaquinazolinonas preparadas por cualquiera de los métodos antes descritos experimentan reacciones de sustitución de alquilación y acilación en las que el hidrógeno unido al nitrógeno en la sexta posición es reemplaza-

30



NOV. 1970

385683

1 do. Pueden emplearse los métodos convencionales de alquila-  
ción y acilación. La alquilación o la acilación pueden ocu-  
rrir en las posiciones 5 ó 6, aunque generalmente el isóme-  
ro preponderante es el producto 6-sustituído. En aquellos  
5 casos en los que forman mezclas de ambos productos 5 y 6-  
sustituídos, los isómeros pueden ser separados por cuidado-  
sa recristalización fraccionada en disolventes apropiados.  
Es posible diferenciar entre los productos 5 y 6-sustituídos  
basándose en sus características espectrales.

10 La alquilación de las azaquinazolinonas aquí des-  
critas, donde R es hidrógeno, se efectúa por reacción con  
sodio o preferiblemente hidruro sódico, en dimetilformami-  
da anhidra para formar el derivado sódico que después se ha-  
ce reaccionar con el haluro de alquilo, alquenoilo o epoxi-  
alquilo apropiado. El derivado sódico comunica un caracte-  
rístico color amarillo a la solución de dimetilformamida.  
15 Durante la reacción con el agente alquilante, el color ama-  
rillo se desvanece gradualmente y desaparece. Cuando en la  
fórmula general anterior R es  $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$  y n es un número  
20 entero de 1 a 4 o R es  $-(\text{CH}_2)_p-\text{Z}$ , el agente alquilante está  
constituído por los haluros correspondientes  $\text{X}-[\text{CH}_2]_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$   
y  $\text{X}-[\text{CH}_2]_p-\text{Z}$ , donde X es cloro, bromo o yodo.

25 Otro método posible de alquilación comprende la  
reacción de azaquinazolinona con un éster dialquílico de  
ácido sulfúrico, como sulfato de dimetilo y sulfato de die-  
tilo. Este método puede ser empleado con ventaja para la sín-  
tesis de compuestos donde R es alquilo interior, por ejemplo  
30 metilo, etilo o propilo.

385683



1970

1                    La acilación de las azaquinazolinonas se efectúa  
                         generalmente empleando procedimientos convencionales. Por  
                         ejemplo, el derivado sódico de azaquinazolinona puede ha-  
                         cerse reaccionar con un haluro de alcanilo para obtener  
5                    el producto 6-acilado deseado. Cuando R es  $-\text{[CH}_2\text{]}_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$   
                         y n es 0, el agente acilante comprende los correspondien-  
                         tes haluros  $\text{X}-\text{[CH}_2\text{]}_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$ , donde X es cloro o bromo. Por  
10                    ejemplo, cuando n = 0, Y es fenilo o fenilo sustituido y  
                         X es cloro, el agente acilante es cloruro de benzoilo o  
                         un cloruro de benzoilo sustituido. El disolvente preferido,  
                         y el más generalmente aplicable para la acilación de la sal  
                         sódica de las azaquinazolinonas, es dimetilformamida. Sin  
15                    embargo, ciertas azaquinazolinonas aciladas se preparan  
                         mejor empleando otros disolventes como tetrahidrofurano.  
                         Por ejemplo, en el caso de la acilación con cloruro de  
                         2,4,6-trimetilbenzoilo, es necesario preparar y hacer reac-  
                         cionar la sal sódica de la azaquinazolinona en tetrahidro-  
20                    furano en lugar de hacerlo en dimetilformamida. Cuando se  
                         emplea este último disolvente, se obtiene una recuperación  
                         cuantitativa del material de partida sin acilar.

                         Como se ha observado previamente, los compuestos  
25                    de este invento son útiles para suprimir la reacción inmune  
                         en maníferos. Los compuestos pueden ser clasificados como  
                         "agentes inmunosupresores", por lo cual se entiende agen-  
                         tes que suprimen la formación de anticuerpos para las sus-  
                         tancias extrañas. La actividad de los compuestos de este  
                         invento también puede ser caracterizada como actividad an-  
30                    tialérgica ya que la reacción alérgica es parte de la reacción

385683



NOV. 1970

1 inmune contra los antígenos extraños. Esta actividad anti-  
alérgica difiere de la conocida actividad anti-histamínica.

5 Algunos de los nuevos compuestos antes definidos  
son muy eficaces en la supresión de la respuesta inmune y  
son compuestos preferidos en la práctica del presente in-  
vento. Entre los compuestos preferidos se encuentran los  
siguientes:

- 3-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona,
- 6-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona,
- 10 8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona,
- 6,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona,
- 2,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona,
- 7,10-dicloro-3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona,
- 15 nafto[2',3':5,6]pirimido[3,2-a]bencimidazo-13(5H)ona,
- 6-(2,4-diclorobenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona,
- 6-(2,4-dimetilbenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona,
- 20 6-(3,5-dimetilbenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona,
- 6-(2,4-dimetilbenzoil)-2,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona,
- 6-(2,4-dimetilbenzoil)-3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]-  
25 quinazolin-12(6H)ona,
- 6-benzoilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona.

30 La capacidad de los compuestos de este invento pa-  
ra suprimir la reacción inmune en un animal huésped fue me-  
dida por su actividad como agentes antialérgicos en el en-  
sayo descrito a continuación. El procedimiento de ensayo

385<sup>-24</sup>683



IV. 1970

1 es esencialmente el descrito por H.C. Nathan et al. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 107, 796 (1961).

5 Aunque la actividad inmunosupresora fue determinada en ratones utilizando eritrocitos de cordero como antígeno (proteína extraña), debe observarse que se presentaría una actividad similar contra cualquier proteína extraña (antígena) en cualquier mamífero.

EJEMPLO 1

10 Unos grupos de cinco ratones suizos machos de 20 g son inyectados intraperitonealmente con 0,2 ml de una suspensión 1-80 de glóbulos rojos lavados de cordero (aproximadamente  $5 \times 10^7$  glóbulos/ratón). Cuarenta y ocho horas antes y 48 horas después de las inyecciones de glóbulos rojos, son administrados los compuestos de ensayo intraperitonealmente en varias dosis a varios grupos de animales.

15 Siete días después de las inyecciones del antígeno glóbulos rojos, los ratones son sangrados por punción cardiaca y se reúne el suero de cada grupo de cinco ratones. Se realizan determinaciones de anticuerpos en los sueros mezclados por un procedimiento de diagrama de hemoa,glutinación, en el que unas diluciones dobles de suero se mezclan con volúmenes iguales de suspensiones al 1 % de glóbulos rojos de cordero en bandejas de plástico con depresiones, que después son incubados durante 4 horas a 37°C y analizados para determinar el contenido en hemaglutinina. Se establecen las comparaciones entre las diversas mezclas de suero de los grupos tratados y de control y una supresión de la hemaglutinina del 75 % (4 veces) o mayor en los grupos tratados se considera significativa y es la base de las activi-

20

25

30

385683



NOV. 1970

1 dades establecidas de los compuestos de ensayo.

5 Las siguientes tablas indican las actividades de los compuestos representativos del invento. La actividad se expresa en función de la dosis en mg por kilogramo de peso corporal, que resulta dar una supresión de anticuerpos del 75 % por lo menos (4 veces) o mayor en el ensayo antes descrito. La Tabla I comprende las azaquinazolinonas no sustituidas en la posición 6. La Tabla II comprende las 6-alkil, 6-alkenil, 6-alcancoil, 6-epoxialquil, y 6-bicicloalquenoil-azaquinazolinonas. La Tabla III contiene ejemplos de compuestos del invento donde el 6-sustituyente está representado por la fórmula  $-\text{[CH}_2\text{]}_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$  e Y es fenilo. La Ta-

10

15

bla IV contiene ejemplos de azaquinazolinonas 6-sustituidas en las que el grupo R sustituyente está representado por la fórmula  $-\text{[CH}_2\text{]}_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$  e Y es carbalcoxialquilo infe-

20

rior. La Tabla V contiene las azaquinazolinonas 6-sustituidas en las que el grupo R sustituyente está representado por la fórmula  $-\text{[CH}_2\text{]}_p-\text{Z}$  y Z es alcoxi inferior, dialquil(inferior)amino, carboxi o carbalcoxi.

TABLA I

Bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas

25

<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Actividad mg/kg i.p.</u>
Bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	6,2
3-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,4
3,8-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,2
3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	12,5

30

385683



NOV. 1970

1

TABLA I (continuación)

<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Actividad</u> <u>mg/kg i.p.</u>
2,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,8
8-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 9-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona (mezcla)	50
2-yodobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	1,6
8-clorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 9-clorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona (mezcla)	12,5
3-nitrobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	25
Nafto[1',2':4,5]imidazo[2,1-b]quinazolin-8(14H)ona	3,1
Nafto[2',3':5,6]pirimido[3,2-a]bencimidazo-13-(5H)ona	0,1
7,10-dicloro-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	12,5
7,10-dicloro-3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,4

10

15

20

TABLA II

Bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas 6-sustituídas

(R es alquilo, alquenilo o alcanilo)

<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Actividad</u> <u>mg/kg i.p.</u>
6-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,4
6,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,2
2,6,8,9-tetrametilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	12,5

25

30

385683



NOV. 1970

TABLA II (continuación)

	<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Actividad</u> <u>mg/kg i.p.</u>
1	6-etilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	3,1
5	6-isopropilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)- ona	3,1
	6-n-anilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	3,1
	6-n-nonilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	12,5
10	6-alilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y una pequeña cantidad de 5-alilbencimida- zo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona (mezcla)	6,2
	6-palmitoilbencimidazo-[2,1-b]quinazolin-12(6H)- ona	0,2
	6-(2-norbornen-5-ilcarbonil)bencimidazo[2,1-b]- quinazolin-12(6H)ona	25
15	6-(2,3-epoxipropil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin- 12(6H)ona.	50

TABLA III

	<u>Bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas 6-sustituídas (R es</u> <u>-[CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-C(=O)-Y, Y es fenilo y fenilo sustituido)</u>	<u>Actividad</u> <u>mg/kg i.p.</u>
20	<u>Nombre del compuesto</u>	
	6-benzoilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,8
	6-(2-clorobenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin- 12(6H)ona	3,1
25	6-(2-carbometoxibenzoil)bencimidazo[2,1-b]quina- zolin-12(6H)ona	6,2
	6-(2,4-diclorobenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazo- lin-12(6H)ona	0,4
30	6-(2,4-dimetilbenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazo- lin-12(6H)ona	0,2



1970

# 385683

1

TABLA III (continuación)

<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Actividad</u> <u>mg/kg i.p.</u>
6-(3,5-dimetilbenzoil) bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	1,6
6-(2,4,6-trimetilbenzoil) bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	3,1
6-(2,4-dimetilbenzoil)-3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,1
6-(2,4-dimetilbenzoil)-2,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	0,4
6-feracilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)-ona	12,5

5

10

TABLA IV

Bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas 6-sustituídas (R es  
 $-\text{[CH}_2\text{]}_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$ , Y es carbalcoxilquilo inferior)

15

<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Actividad</u> <u>mg/kg i.p.</u>
6-(4-carbometoxi-2-oxabutil) bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	3,1
6-(3-carbometoxipropionil) bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	25
6-(4-carbometoxibutiril) bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona	12,5

20

25

30

-29-  
385683



TABLA V

Bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas 6-sustituídas (R es  
-[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-Z)

5	<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Actividad</u> <u>mg/kg i. p.</u>
	6-metoximetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)- ona.	50
	6-(3-dimetilaminopropil)bencimidazo[2,1-b]quinazo lin-12(6H)ona	25
10	6-(carbetoximetil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin- 12(6H)ona	50
	6-(carboximetil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12- (6H)ona	12,5
15	6-(carboximetil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12- (6H)ona, sal potásica	50
	6-(4-carbometoxibutil)bencimidazo[2,1-b]quinazo- lin-12(6H)ona	50
	6-(carboxibutil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin- 12(6H)ona, sal potásica.	

20

Como demuestran los datos presentados en las ta-  
blas anteriores, los compuestos de este invento son immuno-  
supresores altamente efectivos. El azatiapreno, que es el  
inmunosupresor de elección actualmente conocido, es efecti-  
vo a una dosis del orden de 100 mg/kg para suprimir la res-  
puesta de anticuerpos en el procedimiento de ensayo previa-  
mente descrito.

25

Cuando se administran parenteralmente a una dosis  
del orden de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, los compues-  
tos del presente invento son efectivos para inhibir el me-  
canismo de respuesta inmune. Aunque los datos obtenidos en

30

385683



1970

1 ratones in vivo presentados anteriormente se obtuvieron  
por administración intraperitoneal, los compuestos también  
pueden ser administrados y son efectivos por las vías sub-  
cutánea o intramuscular. Con estos compuestos pueden em-  
5 plearse las formulaciones farmacéuticas comúnmente utiliza-  
das para estas vías parenterales. Por ejemplo, cuando la  
vía deseada es la administración subcutánea, los compuestos  
se suspenden en su estado cristalino altamente dividido en  
un diluyente inerte como el agua. Para administración in-  
10 tramuscular, los compuestos pueden ser formulados con los  
excipientes comúnmente empleados tales como olento de eti-  
lo, aceite de cacahuet, aceite de sésamo o similares. Los  
compuestos pueden ser administrados en una sola dosis dia-  
ria; sin embargo, puede ser conveniente administrar dos o  
15 tres dosis más pequeñas diariamente. En casos adecuados,  
después de que se ha observado el efecto deseado de la dro-  
ga a continuación del régimen de dosis diaria inicial, pue-  
de encontrarse que resulta adecuada una administración me-  
nos frecuente, por ejemplo semanal o bisemanalmente.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación  
de las bencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)onas.

EJEMPLO 2

25 En un matraz de 250 ml conteniendo 50 ml de digli-  
ma se introducen 4,58 g (0,03 moles) de 2-clorobencimida-  
zol y 4,9 g (0,033 moles) de ácido 2-amino-4-metilbenzoico  
y la mezcla se calienta en un baño de aceite a una tempera-  
tura de unos 160°C. Se produce la disolución cuando la mez-  
cla está caliente y, al cabo de 15 minutos a 160°C, se for-  
ma un sólido. La mezcla de reacción se enfría a la tempera-  
30 tura ambiente, se suspende con agua de hielo y se filtra.



**385683**

1 El producto sólido crudo se recristaliza en dimetilformamida dando 4,5 g de 3-metilbencimidazo-[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona cristalina blanca, que funde a 328-335°C aproximadamente.

5 EJEMPLO 3

La reacción de 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol con ácido antranílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, da 8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]-quinazolin-12(6H)ona que funde a 300°C aproximadamente.

10 EJEMPLO 4

La reacción de 2-clorobencimidazol con ácido 5-yodoantranílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 da 2-yodobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona que funde a 372°C aproximadamente.

15 EJEMPLO 5

20 Se disuelven 15 g de 2-clorobencimidazol en 300 ml de diglima y se añaden 14,7 g de antranilato de metilo. La mezcla se refluxe con agitación durante unas 22 horas, se enfría a la temperatura ambiente y después se vierte sobre 1500 ml de agua fría. El precipitado sólido que se forma se filtra y se lava con agua. El producto crudo, bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona, después de recristalización en dimetilformamida, funde a unos 365-370°C.

25 EJEMPLO 6

Preparación de 2,4,7-tricloro-5,6-dimetilbencimidazol

30 Se suspenden 10 g (0,56 moles) de 2-mercapto-5,6-dimetilbencimidazol en una solución de 100 ml de metanol y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se hace burbujear cloro a través de la suspensión mientras se mantiene la temperatura entre 25 y 30°C aproximadamente mediante un

- 32 -  
**385683**



IV. 1970

1      baño de hielo. La suspensión saturada de cloro se calienta  
después a una temperatura de unos 45°C y al cabo de unos  
10 minutos se ha formado una solución homogénea. Esta solu-  
5      ción se agita a una temperatura de 45°C aproximadamente du-  
rante 10 minutos y se enfría a la temperatura ambiente. Se  
forma un precipitado denso y la mezcla de reacción se di-  
luye con 200 ml de agua. El pH de la mezcla se ajusta a 8  
aproximadamente mediante la adición de hidróxido amónico.  
Se filtra el precipitado, se lava con agua y se cristaliza  
10      en etanol-agua dando 2,4,7-tricloro-5,6-dimetilbencimidazol  
que funde a 280-285°C aproximadamente.

#### EJEMPLO 7

Preparación de 7,10-dicloro-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona

15      Se disuelven 3,13 g de 2,4,7-tricloro-5,6-dimetil-  
bencimidazol y 1,9 g de antranilato de metilo en 50 ml de  
diglima y la solución se refluje durante 16 horas. Al en-  
friar se forma un precipitado que se filtra dando 1 g de  
20      7,10-dicloro-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)-  
ona que funde por encima de 300°C.

#### EJEMPLO 8

Preparación de 7,10-dicloro-3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona

25      Se añaden 3 g (0,012 moles) de 2,4,7-tricloro-  
5,6-dimetilbencimidazol y 1,8 g (0,012 moles) de ácido  
2-amino-4-metilbenzoico a 30 ml de diglima y la mezcla se  
refluje durante la noche con agitación continua. La mezcla  
de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se añaden  
30 ml de éter. El precipitado pardo que se forma se filtra  
30      y se lava con éter y se recrystaliza en dimetilformamida

385683



1 dando 550 mg de 7,10-dicloro-3,8,9-trimetilbencimidazo -  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona que funde por encima de 330°C.

EJEMPLO 9

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 2, se preparan los siguientes compuestos a partir de  
los reactantes indicados:

3-Clorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
se prepara con 2-clorobencimidazol y ácido 4-cloroantra-  
nílico.

10 2-Clorobencimidazo-[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
se prepara con 2-clorobencimidazol y ácido 5-cloroantra-  
nílico.

15 2-Metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
se prepara con 2-clorobencimidazol y ácido 5-metilantra-  
nílico.

4-Metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
se prepara con 2-clorobencimidazol y ácido 3-metilantra-  
nílico.

20 4,3,9-Trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)-  
ona se prepara con 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol y ácido  
3-metilantranílico.

3-Cloro-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona se prepara con 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol y  
ácido 4-cloroantranílico.

25 3-Bromo-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona se prepara con 2-cloro-5,6-dimetilbencimidazol  
y ácido 5-bromoantranílico.

30 3-Trifluormetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)-  
ona se prepara con 2-clorobencimidazol y ácido 4-trifluor-  
metilantranílico.



385683

1 3-Trifluormetil-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]qui-  
nazolin-12(6H)ona se prepara con 2-cloro-5,6-dimetilbenci-  
midazol y ácido 4-trifluormetilantranílico.

5 3-Etoxibencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
se prepara con 2-clorobencimidazol y ácido 4-etoxiantra-  
nílico.

Una mezcla sólida de 8-metil- y 9-metil-bencimida-  
zo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara a partir de 2-clo-  
ro-5-metilbencimidazol y ácido antranílico.

10 Una mezcla sólida de 8-cloro- y 9-cloro-bencimida-  
zo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara a partir de 2,5-  
diclorobencimidazol y ácido antranílico.

EJEMPLO 10

15 Una mezcla constituida por 3,2 g (0,02 moles) de  
2-amino-5,6-dimetilbencimidazol, 3,9 ml (0,03 moles) de  
antranilato de metilo y 1,48 ml (0,02 moles) de ácido tri-  
fluoracético se calienta a una temperatura de unos 225°C  
durante 6 horas, en condiciones de reflujo. Se enfría la  
mezcla de reacción y el producto oleoso se suspende en clo-  
roformo para precipitar el producto sólido. Este producto  
20 sólido se filtra y se lava con agua dando 0,47 g de 8,9-  
dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona que funde  
entre 300° y 330°C aproximadamente, con descomposición, des-  
pués de recristalizada en dimetilformamida-agua.

EJEMPLO 11

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 10, pueden prepararse los siguientes compuestos con los  
materiales de partida indicados:

30 Una mezcla de 8-metil- y 9-metil-bencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona se prepara a partir de 2-amino-5-metil-

385683



1970

1 bencimidazol y antranilato de metilo.

Una mezcla de 8-cloro- y 9-cloro-bencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara a partir de 2-amino-  
5-clorobencimidazol y antranilato de metilo.

5 Nafto [1',2':4,5]imidazo[2,1-b]quinazolin-8(14H)ona  
se prepara a partir de 2-aminonafto [1,2-d]imidazol y an-  
tranilato de metilo.

EJEMPLO 12

10 A 150 ml de benceno seco se añaden 4,53 g (0,03  
moles) de 2-clorobencimidazol y 7,17 g de cloruro de 4-ni-  
troantraniloilo en forma de sal de hidrocioruro y la mezcla  
se refluxe durante 5 horas. La solución reaccionante se re-  
frigera y el precipitado se filtra dando 10 g de producto  
15 crudo, 3-nitrobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona, que  
se descompone por encima de 400°C después de recristaliza-  
ción en dimetilformamida-agua.

EJEMPLO 13

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 12, pueden prepararse las siguientes nitrobencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)onas con los materiales de partida  
indicados:

2-Nitrobencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
se prepara con 2-clorobencimidazol e hidrocioruro de cloru-  
ro de 5-nitroantraniloilo.

25 3-Nitro-8,9-diclorobencimidazo [2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona se prepara con 2,5,6-triclorobencimidazol e hi-  
drocloruro de cloruro de 4-nitroantraniloilo.

EJEMPLO 14

30 Se agitan 42,5 g (0,22 moles) de 2-metilmercapto-  
5,6-dimetilbencimidazol en 128 ml de piridina seca y se

385683



1 añaden lentamente, a lo largo de un periodo de 30 minutos,  
50 g (0,24 moles) de hidrocioruro de cloruro de 5-metilan-  
traniloilo en 100 ml de tolueno seco. La mezcla resultante  
se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, después  
5 de lo cual se agregan 720 ml de dimetilformamida seca. Des-  
pués la mezcla de reacción se refluje durante 5 horas con  
agitación. El precipitado sólido que se forma durante el  
reflujo se filtra, se lava con dimetilformamida y se seca  
dando 21 g de 2,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
10 12(6H)ona.

EJEMPLO 15

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 14, se prepara 3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona por reacción de 2-metilmercapto-5,6-dime-  
tilbencimidazol con hidrocioruro de cloruro de 4-metilan-  
traniloilo. En este caso, el producto no cristaliza de la  
mezcla de reacción durante el reflujo. En lugar de ello,  
se obtiene el producto evaporando a sequedad la mezcla de  
reacción, triturando el residuo sólido con diclorometano,  
20 filtrando el material insoluble y recristalizando el mate-  
rial sólido en dimetilformamida.

EJEMPLO 16

25 Se añaden 1,18 g (0,005 moles) de bencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 2 ml de sulfato de dietilo  
a 50 ml de dimetilformamida y se calienta con agitación  
a una temperatura de 150-155°C durante 20 horas, en presen-  
cia de 0,5 ml de piridina. Después de enfriar, el sólido  
precipitado se filtra y se recristaliza en dimetilformami-  
da dando 0,5 g de 6-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
30 12(6H)ona que funde a unos 267-268,5°C.



1970

**385683**

EJEMPLO 17

1

A una suspensión fuertemente agitada de 1,18 g (0,005 moles) de bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 50 ml de dimetilformamida seca se añaden 0,23 g de una suspensión de hidruro sódico en aceite mineral (conteniendo 58,8 % de hidruro sódico). Se continua agitando durante 1 hora para asegurar la formación del derivado sódico indicada por la disolución de la azaquinazolinona con formación de una solución amarilla del anión. A esta solución se añaden 1,24 ml de bromuro de n-amilo y, después de agitación continua durante 4 horas a la temperatura ambiente, se forma un precipitado. La mezcla de reacción se introduce en el refrigerador durante la noche. El precipitado se separa por filtración y se recristaliza en benceno dando 350 mg de 6-(n-pentil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en forma de agujas blancas que funden a unos 186-187,5°C.

5

10

15

20

De forma análoga pueden prepararse los siguientes compuestos por reacción de la bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona apropiada con el agente alquilante indicado:

6-Etilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de etilo.

25

6-Isopropilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de isopropilo.

3,6,8,9-Tetrametilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y yoduro de metilo.

30

6-(n-Octilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona

385683



1970

- 1 se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de n-octilo.
- 5 6-Metil-8,9-diclorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 8,9-diclorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de metilo.
- 6-(n-Butil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de n-butilo.
- 10 6-Metil-3-trifluormetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-trifluormetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y yoduro de metilo.
- 15 6-(n-Dodecil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de n-dodecilo.
- 18 6-(n-Propil)-3-nitrobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-nitrobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de n-propilo.
- 20 2-Etil-6,8,9-trimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 2-etil-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de metilo.
- 25 3,8,9-Tricloro-6-(n-propil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3,8,9-triclorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de n-propilo.
- 30 3-Bromo-6-(n-hexil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-bromobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de n-hexilo.
- 3-Etoxi-6-isobutil-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-etoxi-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de isobutilo.



1                   6-Alilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de alilo.

5                   2-Metil-6-(2-butenil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 2-metilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 1-bromobuteno-2.

10                   3-Cloro-6-(3-pentenil)-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-cloro-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 1-bromopenteno-3.

                  6-Bencilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de bencilo.

EJEMPLO 18

15                   A una suspensión fuertemente agitada de 1,18 g de bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 50 ml de dimetilformamida seca se añaden 0,23 g de una suspensión de hidruro sódico en aceite mineral (58,8 % de hidruro sódico) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas.  
20                   Se añaden 0,9 g de epibromhidrina y se continúa agitando fuertemente durante 16 horas. Después se vierte la mezcla de reacción sobre agua de hielo con formación de un precipitado sólido blanco. El precipitado se filtra y se cristaliza en dimetilformamida caliente. Mediante recristalizaciones  
25                   sucesivas en cloruro de metileno y acetona se obtienen 0,35 g de 6-(2,3-epoxipropil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en forma de sólido cristalino blanco que funde a unos 210-212°C.

30                   De forma análoga se preparan los siguientes compuestos por reacción de la bencimidazo[2,1-b]quinazolin-

40  
385683



1970

1 12(6H)ona apropiada con el haluro de epoxialquilo indicado:  
3-Metil-6-(2,3-epoxibutil)bencimidazo[2,1-b]qui-  
nazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metilbencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona y 1-bromo-2,3-epoxibutano.

5 3-Cloro-6-(3,4-epoxipentil)bencimidazo[2,1-b]qui-  
nazolin-12(6H)ona se prepara con 3-clorobencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona y 1-bromo-3,4-epoxipentano.

EJEMPLO 19

10 A una suspensión fuertemente agitada de 4,7 g de  
bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 130 ml de dime-  
tilformamida seca se añaden 1,15 g de una suspensión de  
hidruro sódico en aceite mineral (57 % de hidruro sódico).  
Se añaden gota a gota, a lo largo de 20 minutos, 2 g de  
éter clorometilético en 10 ml de dimetilformamida seca  
15 y la mezcla de reacción se agita durante la noche a la tem-  
peratura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre  
400 ml de agua de hielo y el precipitado sólido blanco que  
se forma se filtra y se recristaliza en dimetilformamida  
dando 4 g de 6-metoximetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
20 12(6H)ona en forma de un sólido cristalino blanco que fun-  
de alrededor de 221-223°C.

De forma similar, pueden prepararse los siguien-  
tes compuestos empleando la bencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona apropiada con el agente alquilante éter halogena-  
do indicado:  
25

6-Etoximetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y  
éter clorometilético.

30 3,8,9-Trimetil-6-n-propoxietilbencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3,8,9-trimetilbencimi-



**385683**

1 dazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y éter 2-cloroetilpropílico.

5 3-Cloro-6-n-butoximetil-7-nitrocencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-cloro-7-nitrobencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y éter clorometil-n-butílico.

EJEMPLO 20

10 A una suspensión fuertemente agitada de 2,36 g de bencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 75 ml de dimetilformamida seca se añaden 0,51 g de una suspensión de hidruro sódico en aceite mineral (58,8 % de hidruro sódico) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 65 horas. Se añade 1 ml de cloroacetato de etilo y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas y después se vierte en 300 ml de agua de hielo. El precipitado sólido blanco que se forma se filtra y se recristaliza en dimetilformamida usando 2,57 g de 12(6H)-oxobencimidazo[2,1-b]quinazolin-6-acetato de etilo en forma de agujas cristalinas blancas que funden alrededor de 20 238-240°C.

EJEMPLO 21

25 A una suspensión de 2,36 g de bencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 90 ml de dimetilformamida seca, se añaden con agitación 0,46 g de una dispersión en aceite mineral de hidruro sódico, conteniendo 57 % de hidruro sódico. La mezcla se agita durante media hora y después se añade gota a gota, a lo largo de 2 horas, a una solución de 2,15 g de 5-bromovalerato de metilo en 20 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas 30 más y después se vierte en agua de hielo. El precipitado;

-42 -  
385683



NOV. 1970

1 sólido que se forma se separa y se disuelve en benceno y  
las impurezas insolubles se separan por filtración. El pre-  
cipitado se seca por evaporación de un azeótropo de bence-  
no y agua. Por cristalización del precipitado en acetona-  
5 benceno se obtienen 2,17 g de 6-(4-carbometoxibutil)benci-  
midazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en forma de sólido cris-  
talino blanco que funde alrededor de 130-132°C.

De forma análoga, se preparan los siguientes com-  
puestos por reacción de la bencimidazo[2,1-b]quinazolin-  
10 12(6H)ona apropiada con el ácido o éster halocarboxílico  
designado:

6-(Carboetoximetil)-3-metilbencimidazo[2,1-b]qui-  
nazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metilbencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona y bromoacetato de etilo.

15 6-(Carbometoxietil)-3-metil-8,9-diclorobencimida-  
zo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metil-8,9-  
diclorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 3-cloro-  
propionato de metilo.

20 6-(Carboetoxipropil)-3-metil-9-etoxibencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metil-9-eto-  
xibencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 4-bromobutirato  
de etilo.

#### EJEMPLO 22

25 A una suspensión bien agitada de 5,69 g de benci-  
midazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 150 ml de dimetilforma-  
mida seca se añaden 1,21 g de una dispersión de hidruro só-  
dico en aceite mineral, conteniendo 57 % de hidruro sódico,  
y se continúa agitando durante 1 hora. La mezcla resultan-  
te se agrega después gota a gota a lo largo de 3 horas a  
30 una solución agitada de 4,75 g de 4-oxo-5-clorovalerato de

385683



1 metilo en 40 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de  
reacción se agita durante 2 horas a la temperatura ambien-  
te y después se vierte sobre agua de hielo. El precipitado  
sólido blanco que se forma se filtra y se seca al aire.

5 Por cristalizaciones consecutivas del precipitado en dime-  
tilformamida, cloroformo-acetonitrilo y finalmente aceto-  
nitrilo se obtienen 1,67 g de 6-(4-carbometoxi-2-oxobutil)-  
bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en forma de sólido  
cristalino que funde alrededor de 199-201°C.

10 De forma análoga, pueden prepararse los siguien-  
tes compuestos con la bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)-  
ona apropiada y el éster de cetoácido indicado:

15 6-(4-Carbometoxi-3-oxobutil)-2-metil-8,9-dicloro-  
bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con  
2-metil-8,9-diclorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona  
y 3-oxo-5-clorovalerato de metilo.

20 6-(3-Carboetoxi-2-oxopropil)-4-nitro-8,9-dimetil-  
bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 4-ni-  
tro-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y  
3-oxo-4-clorobutirato de etilo.

EJEMPLO 23

25 Se añaden 1,07 g de una dispersión de hidruro só-  
dico en aceite mineral, conteniendo 57 % de hidruro sódico,  
a una mezcla fuertemente agitada de 4,7 g de bencimidazo  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 130 ml de dimetilformamida  
seca y se continúa agitando hasta que se consigue la diso-  
lución completa. Se añade gota a gota una solución de 3,16 g  
de 3-clorodimetilaminopropano en 10 ml de dimetilformamida  
seca, a lo largo de 25 minutos, con agitación continua. La  
30 mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la temperatura

385683



1970

1 ambiente y después se calienta a una temperatura de 100°C  
durante 2 horas. Al enfriar, la mezcla de reacción se vier-  
te sobre agua de hielo dando un precipitado semisólido go-  
moso. El precipitado solidifica por adición de un pequeño  
5 volumen de acetona. Se filtra el precipitado, se seca y se  
recristaliza en acetona cuatro veces dando 1,06 g de 6-(3-  
dimetilamino-n-propil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)-  
ona sustancialmente pura, que funde alrededor de 164-165°C.

De forma análoga, pueden prepararse los compuestos  
10 siguientes con la bencimidazo[2,1-b]quinazolinona y el ha-  
luro de dialquilaminoalquilo indicados:

6-(2-Dimetilaminoetil)-4-clorobencimidazo-[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona se prepara con 4-clorobencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 2-clorodimetilaminoetano.

15 6-(4-Dietilamino-n-butil)-3,8,9-trimetilbencimida-  
zo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3,8,9-trime-  
tilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 4-bromodietil-  
amino-butano.

20 6-(2-di(n-Propil)aminoetil)-3-metoxibencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metoxibenci-  
midazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 2-cloro-di(n-propil)ami-  
noetano.

#### EJEMPLO 24

25 Se convierten 4,7 g de bencimidazo[2,1-b]quinazo-  
lin-12(6H)ona en la sal sódica con hidruro sódico en 180 ml  
de dimetilformamida seca y se añaden 5,18 g de bromuro de  
fenacilo con intensa agitación. La mezcla de reacción se  
agita durante la noche y se vierte en agua de hielo. El só-  
lido que se separa se filtra, se seca y se recristaliza en  
30 dimetilformamida dando 4,2 g de 6-fenacilbencimidazo[2,1-b]

385683



18 NOV 1970

1 quinazolin-12(6H)ona que funde con descomposición a unos 200°C.

De forma similar, pueden prepararse los siguientes compuestos empleando los materiales de partida indicados:

5 6-(4-Metilfenacil)-8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]-quinazolin-12(6H)ona se prepara con 8,9-dimetilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de 4-metilfenacilo.

10 6-[p-(4-Metoxibenzoil)etil]-2-clorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 2-clorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de 2-(4-metoxibenzoil)etilo.

15 6-[4-(4-Clorobenzoil)butil]-2-metil-8,9-diclorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 2-metil-8,9-diclorobencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de 4-(4-clorobenzoil)butilo.

EJEMPLO 25

20 Se convierten 7,05 g de bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 200 ml de dimetilformamida seca en el derivado sódico con hidruro sódico de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores y se añaden gota a gota, con intensa agitación, 5,8 g de cloruro de 2,4-dimetilbenzoilo en 25 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora más y después se vierte en agua de hielo. El precipitado que se forma se filtra, se lava con agua, se seca y se recristaliza dos veces en benceno dando 6-(2,4-dimetilbenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en forma de sólido cristalino que funde a unos 213-214°C.

30 De forma similar se preparan los siguientes com-

385683



1970

1        puestos por reacción de los materiales de partida indica-  
dos:

5        6-Acetil-3-clorobencimidazo [2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona se prepara con 3-clorobencimidazo [2,1-b]quinazo-  
lin-12(6H)ona y cloruro de acetilo.

6-Propionil-3-metilbencimidazo [2,1-b]quinazolin-  
12(6H)ona se prepara con 3-metilbencimidazo [2,1-b]quinazo-  
lin-12(6H)ona y cloruro de propionilo.

10       6-Palmitoil-8,9-dimetilbencimidazo [2,1-b]quinazo-  
lin-12(6H)ona se prepara con 8,9-bencimidazo [2,1-b]quinazo-  
lin-12(6H)ona y cloruro de palmitoil.

6-Ciclopentanoil-2-clorobencimidazo-[2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona se prepara con 2-clorobencimidazo [2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona y cloruro de ciclopentanoilo.

15       6-(4-Metilciclohexanoil)bencimidazo [2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo [2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona y cloruro de 4-metilciclohexanoilo.

20       6-(3-Metilciclooctanoil)bencimidazo [2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo [2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona y cloruro de 3-metilciclooctanoilo.

6-(Biciclo [2.2.1]heptanoil)bencimidazo [2,1-b]qui-  
nazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo [2,1-b]-quina-  
zolin-12(6H)ona y bromuro de biciclo [2.2.1]heptanoilo.

25       6-(1,7,7-Trimetilbiciclo [2.2.1]heptanoil)-2-metil-  
bencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 2-me-  
tilbencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de  
1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptanoilo.

30       6-(Biciclo [3.3.0]octanoil)-3-nitrobencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-nitrobencimi-  
dazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y bromuro de biciclo [3.3.0]



NOV. 1970

385683

1 octenoilo.

5 6-(5-Metilbiciclo[5.3.0]ciclodecenoil)bencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de 5-metilbiciclo-  
[5.3.0]ciclodecenoilo.

6-(Benzoil-3-metil-8,9-diclorobencimidazo[2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metil-8,9-dicloro-  
bencimidazo [2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de ben-  
zoilo.

10 6-(3,5-Dimetilbenzoil)-3-metoxibencimidazo [2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metoxibencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de 3,5-dimetilben-  
zoilo.

15 6-(2,4-Diclorobenzoil)-9-etoxibencimidazo [2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona se prepara con 9-etoxibencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de 2,4-dicloroben-  
zoilo.

20 6-(2-Carbometoxibenzoil)-2-bromobencimidazo [2,1-b]-  
quinazolin-12(6H)ona se prepara con 2-bromobencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de 2-carbometoxi-  
benzoilo.

25 6-(4-Isopropoxibenzoil)-3,8,9-trimetilbencimida-  
zo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3,8,9-trime-  
tilbencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y cloruro de  
4-isopropoxibenzoilo.

EJEMPLO 26

30 Se convierten 3,54 g de bencimidazo [2,1-b]quinn-  
zolin-12(6H)ona en 100 ml de dimetilformamida seca en el  
derivado sódico con hidruro sódico de acuerdo con los pro-  
cedimientos descritos en los ejemplos anteriores y el de

385683



1        rizado sódico se agrega lentamente con agitación a 3,3 g  
de 4-(cloroformil)butirato de metilo disueltos en 50 ml  
de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se agi-  
ta a la temperatura ambiente durante 24 horas y después se  
5        vierte en 400 ml de agua de hielo. El precipitado que se  
forma se filtra, se seca y se recrystaliza en cloroformo  
dando 2,41 g del producto, 6-(4-carbometoxibutiril)bencimi-  
dazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en forma de sólido crista-  
lino blanco que funde a unos 159,5-161°C.

10        De forma análoga, se preparan los compuestos si-  
guientes por reacción de la bencimidazo[2,1-b]quinazolina  
apropiadamente sustituida con el cloroacil-semiéster ácido  
de un ácido dibásico:

15        6-(3-Carbometoxipropionil)bencimidazo[2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazo-  
lin-12(6H)ona y 3-(cloroformil)propionato de metilo.

6-(6-Carboetoxihexanoil)bencimidazo[2,1-b]quina-  
zolin-12(6H)ona se prepara con bencimidazo[2,1-b]quinazo-  
lin-12(6H)ona y 6-(cloroformil)hexanoato de etilo.

20        6-(5-Carbometoxipentanoil)-3-metilbencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona se prepara con 3-metilbencimi-  
dazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona y 5-(cloroformil)pentanoato  
de metilo.

EJEMPLO 27

25        Se agitan 7,05 g (30 milimoles) de bencimidazo-  
[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona en 200 ml de tetrahidrofurano  
seco y se añaden 1,63 g de una suspensión de hidruro sódico  
en aceite mineral (conteniendo 58 % de hidruro sódico).  
Se continúa agitando hasta que cesa el desprendimiento de  
30        hidrógeno.



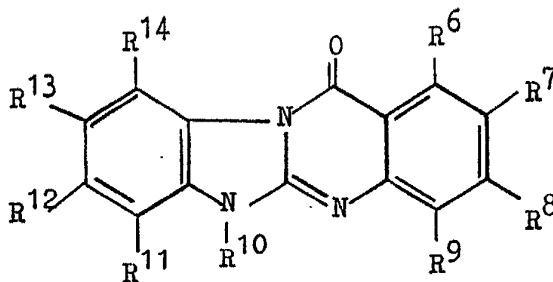
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Se añaden gota a gota 6,57 g (36 milimoles) de cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoilo en 25 ml de dimetilformamida seca, con agitación y la mezcla se agita durante 16 horas, durante cuyo tiempo desaparece el color amarillo. La mezcla se vierte después en agua de hielo y el sólido se recoge por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en acetonitrilo, dando 6-(2,4,6-trimetilbenzoil)bencimidazo[2,1-b]quinazolin-12(6H)ona.

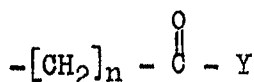
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de bencimidazo-[2,1-b]-quinazolin-12(6H)ona de fórmula:



donde R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, tomados independientemente, representan hidrógeno, halógeno, alquilo inferior C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, nitro, amino, carboalcoxi o trifluormetilo y los grupos R adyacentes, tomados junto con los átomos de carbono del anillo bencénico a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros; y donde R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, epoxialquilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub>, -[CH<sub>2</sub>]<sub>p</sub>-Z, donde p es un número entero de 1 a 4 y Z es alcoxi inferior, carboxi, carboalcoxi o dialquil(inferior)amino o un grupo de fórmula:



385683



1973

1 donde n es un número entero de 0 a 4 e Y es carboxialquilo  
(inferior), carboalcoxialquilo(inferior), fenilo, naftilo,  
fenilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, ha-  
lógeno, nitro, amino, trifluormetilo, carboxi o carboalcoxi  
5 o naftilo sustituido por alcoxi inferior, halógeno, nitro,  
amino, carboxi o carboalcoxi, con las limitaciones de que,  
cuando Y es carboxialquilo(inferior) o carboalcoxi-alquilo-  
(inferior), n es 0 o 1 y, cuando Y es naftilo o naftilo sus-  
tituido, n es 0; con la condición de que, cuando R<sup>10</sup> es hidró-  
10 geno, por lo menos uno de los radicales R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>,  
R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es un grupo distinto de hidrógeno; cuyo proce-  
dimiento está caracterizado por hacer reaccionar un 2-cloro-  
bencimidazol con un ácido o éster antranílico; y, cuando R<sup>10</sup>  
ha de ser distinto de hidrógeno, posteriormente alquilar o  
15 acilar la bencimidazo-[2,1-b]-quinazolin-12(6H)ona preparada  
donde R<sup>10</sup> es hidrógeno.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
caracterizado porque el compuesto preparado es 6-metilbenci-  
midazo-[2,1-b]-quinazolin-12(6H)ona, 3-metilbencimidazo-[2,1-  
20 b]-quinazolin-13(6H)ona, 8,9-dimetilbencimidazo-[2,1-b]-qui-  
nazolin-12(6H)ona, 6,8,9-trimetilbencimidazo-[2,1-b]-quinazo-  
lin-12(6H)ona o 6-(2,4-dimetilbenzoil)-3,8,9-trimetilbencimi-  
dazo-[2,1-b]-quinazolin-12(6H)ona.

3. Se reivindica por último como objeto sobre  
25 el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUES-  
TOS DE BENCIMIDAZO [2,1-b] QUINAZOLIN-12(6H)ONA"

385683



1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de cincuenta y  
una páginas mecanografiadas.

5                    Madrid, 18 noviembre de 1970

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30