

386402

P.- 46.426

Jen-Loev Case 2

111

386402

30 DIC



Memoria descriptiva

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

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTO DE IMIDAZO- Y PIRIMIDO-(2,1-B) QUINAZOLINA"

(Clase Internacional CO7d)

=====

26.12.70.



301

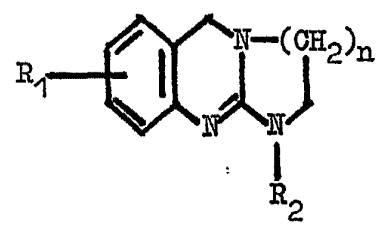
Esta invención se refiere a nuevos compuestos de imidazo- y pirimido-(2,1-b)quinazolina que poseen actividad farmacodinámica, teniendo en particular actividad hipotensora. La actividad hipotensora se demuestra, por ejemplo, por administración a ratas hipertensas por la acción de metacorticoides a dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg/kg, por vía oral.

Además, los compuestos de esta invención poseen una actividad depresora del sistema nervioso central, produciendo en particular una disminución de la actividad motriz.

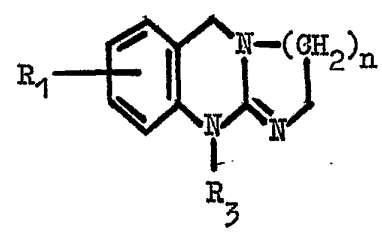
Los compuestos de imidazo(2,1-b)quinazolina y pirimido(2,1-b)quinazolina de esta invención se representan por las fórmulas siguientes:

15

Fórmula I



Fórmula II



20

en las que:

R_1 es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcanóilo inferior, sulfamoílo o hidroxí;

25

R_2 es hidrógeno, alcoholo inferior o alcanóilo inferior;

R_3 es alcoholo inferior o alcanóilo inferior, y

n es 1 ó 2.

Esta invención incluye también sales de

30
26.12.70.

386402

3001



adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las imidazo- y pirimido-quinazolininas de las Fórmulas I y II.

5 Los compuestos preferidos de esta invención se representan por las Fórmulas I y II, en las que R_1 es hidrógeno, cloro, trifluorometilo o metilo y, en la Fórmula I, R_2 es hidrógeno, metilo o acetilo y, en la Fórmula II, R_3 es metilo o acetilo.

10 Un compuesto ventajoso de esta invención es el compuesto de Fórmula I en el que R_1 y R_2 son hidrógeno y n es 1. Este compuesto, y los otros compuestos de Fórmula I en los que R_2 es hidrógeno, pueden existir en formas tautómeras que están representadas por la Fórmula I o por la Fórmula II arriba indicadas, donde R_3 es hidrógeno.

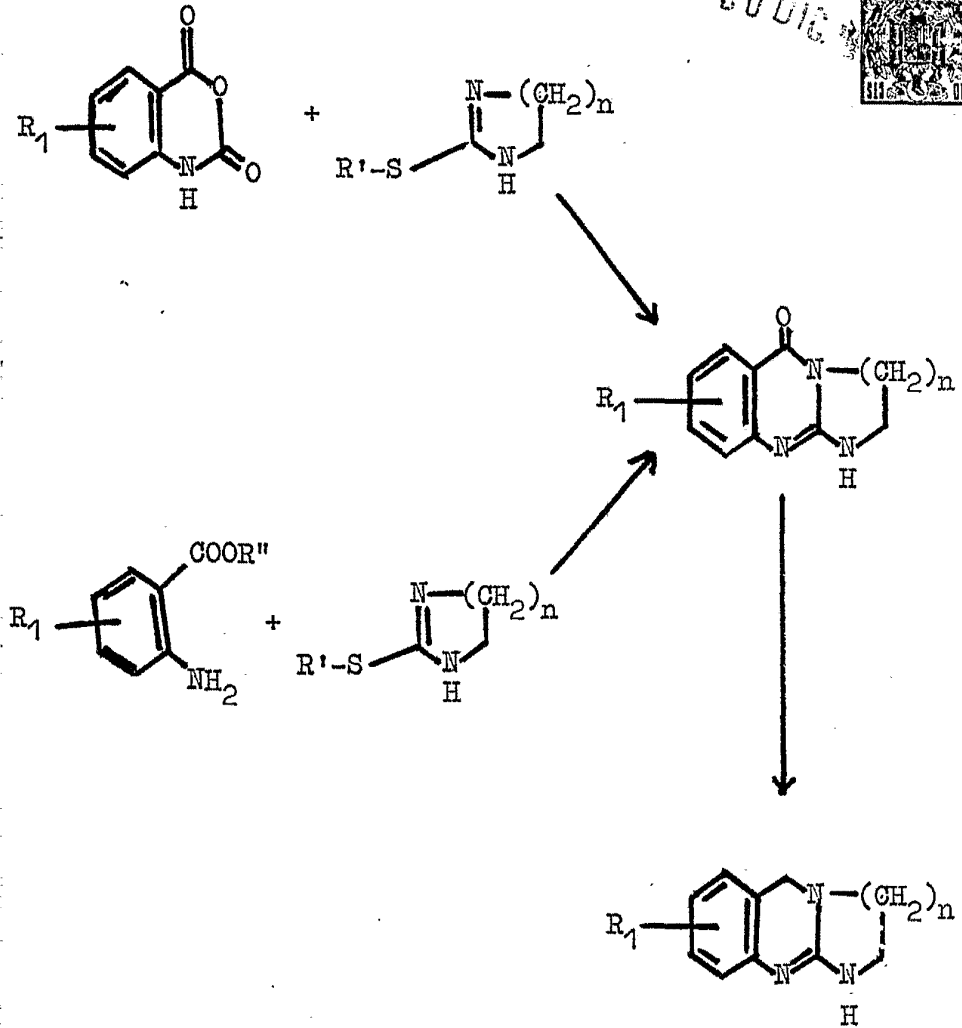
15 Los términos "alcohilo inferior" y "alcoxi inferior", cuando se utilizan en esta memoria, denotan grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; el término "alcanoilo inferior" denota grupos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, y el término "halógeno" denota cloro, bromo, o flúor.

20 Los compuestos de esta invención se preparan como sigue:

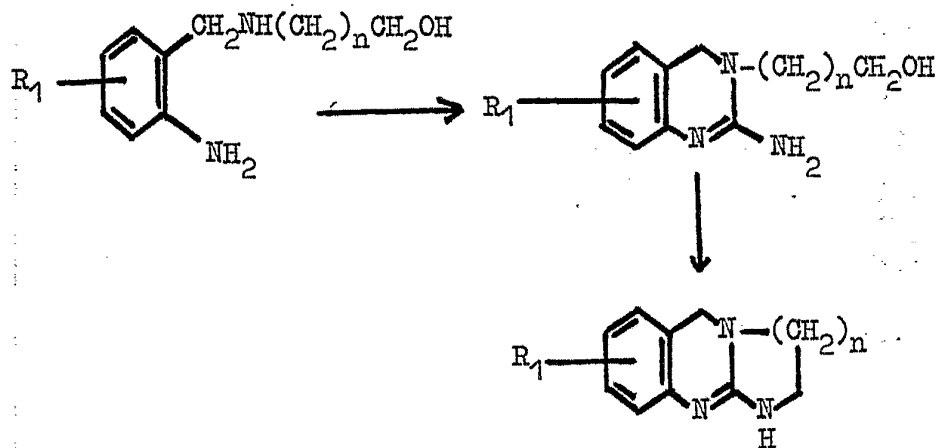
26.12.70.

- 3 - 386402

I.



II.



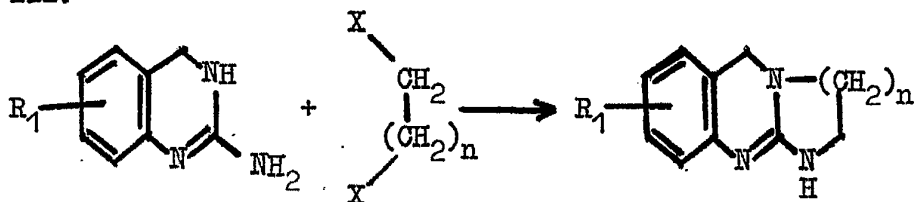
26.12.70.

386402



30011

III.



5

Los términos R_1 y n son como se ha definido previamente, R' es alcoholo inferior, R'' es metilo o etilo, y X es halógeno.

De acuerdo con el procedimiento I arriba, indicado, un anhídrido isatoico o un éster metílico o etílico de ácido antranílico se hace reaccionar con una 2-alcohol inferior-mercapto-2-imidazolina ó -tetrahidropirimidina para dar el producto intermedio de imidazo- ó pirimido(2,1-b)quinazolinona, respectivamente. Reduciendo este producto intermedio, por ejemplo con un hidruro metálico tal como hidruro de aluminio y litio o con un sistema reductor tal como pentasulfuro de fósforo y níquel Raney, se obtienen las imidazo(2,1-b)quinazolininas y pirimido(2,1-b)quinazolininas N-no-sustituídas de esta invención.

15

20

25

Los materiales de partida 2-alcohol inferior-mercapto-2-imidazolina y -tetrahidropirimidina del procedimiento I se preparan haciendo reaccionar una imidazolidina-2-tiona o una hexahidropirimidina-2-tiona con un haluro de alcoholo inferior.

Alternativamente, los productos intermedios de imidazo o pirimidoquinazolinona del procedimiento I se preparan haciendo reaccionar una quinazolinina con etilén glicol ó 1,3-propanodiol, tratando la 2-cloro-4-hidroxi-alcoxiquinazolinina resultante con cloruro de tioni-

30
26.12.70.



lo, y haciendo reaccionar la 2-cloro-3-cloroalcohol-3,4-dihidroquinazolin-4-ona con amoníaco.

Por el procedimiento II, se hace reaccionar una 2-(hidroxialcoholaminometil)anilina con un reactivo clásico para formar una guanidina, tal como cianamida o bromuro de cianógeno, y la 2-amino-3,4-dihidro-3-hidroalcoholquinazolina se trata con ácido para dar las imidazo- y pirimido(2,1-b)quinazolinas N-no-sustituídas de esta invención.

De acuerdo con el procedimiento III, se hace reaccionar una 2-amino-3,4-dihidroquinazolina con un 1,2-dihaloetano ó 1,3-dihalopropano para dar las imidazo- y pirimido(2,1-b)quinazolinas N-no-sustituídas de esta invención.

Los compuestos de Fórmula I en los que R_2 es alcoholo inferior y de Fórmula II en los que R_3 es alcoholo inferior se preparan por los procedimientos I, II y III utilizando un material de partida o un producto intermedio apropiado N-alcohol inferior-sustituído. En el procedimiento I, se utiliza un anhídrido isatoico N-alcohol inferior-sustituído o un éster de ácido antranílico para preparar compuestos de Fórmula II en los que R_3 es alcoholo inferior, y se utiliza una 2-alcohol inferior-mercaptopto-2-imidazolina ó -tetrahidropirimidina N-alcohol inferior-sustituída para preparar compuestos de Fórmula I en los que R_2 es alcoholo inferior. En el procedimiento II, se utiliza una anilina N-alcohol inferior-sustituída como material de partida para preparar compuestos de N-alcoholo inferior de Fórmula II y se utiliza un producto intermedio de 2-alcohol inferior-amino quinazolina para pre



30 610

parar compuestos de Fórmula I en los que R_2 es alcoholo inferior. En el procedimiento III, se utiliza una 2-alcohol inferior-aminoquinazolina como material de partida para preparar compuestos de Fórmula I en los que R_2 es alcoholo inferior y se utiliza un material de partida de 1-alcohol inferior-2-iminoquinazolina para preparar compuestos de Fórmula II en los que R_3 es alcoholo inferior.

Los compuestos de Fórmulas I y II en los que R_2 y R_3 son alcoholo inferior y alcanóilo inferior pueden prepararse haciendo reaccionar las imidazo y pirimid(2,1-b)quinazolinás N-no-sustituídas con un haluro de alcoholo inferior para preparar los compuestos de N-alcoholo inferior y con un haluro de alcanóilo inferior o un anhídrido alcanóico inferior para dar los compuestos de N-alcanóilo inferior. Los compuestos de 1-alcoholo inferior y 10 (ó 11)-alcoholo inferior preparados por este procedimiento se separan por recristalización fraccionada o por cromatografía. Análogamente, los compuestos de 1-alcanóilo inferior y 10 (ó 11)-alcanóilo inferior se separan por recristalización fraccionada o cromatografía.

Alternativamente, los compuestos de Fórmulas I y II en los que R_1 es halo, sulfamóilo o alcanóilo inferior se preparan a partir de los correspondientes compuestos en los que R_1 es hidrógeno. Las imidazo o pirimid(2,1-b)quinazolinás halo-sustituídas se preparan haciendo reaccionar los compuestos en los que R_1 es hidrógeno con un agente halogenante tal como una N-halosuccinimida. La reacción de los compuestos en los que R_1 es hidrógeno con ácido clorosulfónico y el tratamiento del compuesto clorosulfonil-sustituído resultante con amoníaco da las sulfa-

30
26.12.70.

386402



30

moil-imidazo y pirimidoquinazolinas. Los compuestos de
 Fórmulas I y II en los que R₁ es alcanóilo inferior se
 preparan haciendo reaccionar una imidazo o pirimidoquina-
 zolina en la que R₁ es hidrógeno con, por ejemplo, un clo-
 5 ruro de alcanóilo inferior o un anhídrido de ácido alca-
 noico inferior y cloruro de aluminio.

Los compuestos en los que R₁ es hidroxí
 pueden obtenerse por desdoblamiento de los correspondien-
 tes derivados de alcoxi inferior por procedimientos de
 10 desdoblamiento de éter.

Las sales de adición de ácido farmacéutica
 mente aceptables de los compuestos de Fórmulas I y II se
 forman con ácidos orgánicos e inorgánicos por métodos co-
 nocidos en la técnica. La base se hace reaccionar con un
 15 ácido orgánico o inorgánico en un disolvente miscible con
 el agua, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la
 sal por concentración y enfriamiento o en un disolvente
 inmisible con el agua, tal como éter etílico o cloroformo,
 separándose directamente la sal deseada. Como ejem-
 20 plos de tales sales orgánicas pueden citarse las formadas
 con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pa-
 moico, succínico, bismetilenesalicílico, metanosulfónico,
 etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicí-
 lico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, ci-
 25 námico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, ita-
 cónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benceno-sul-
 fónico y teofilinacético, así como con las 8-haloteofilina-
 nas, por ejemplo, la 8-bromoteofilina. Ilustrativas de ta-
 les sales inorgánicas son las formadas con los ácidos
 30 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico

30
 26.12.70.



30 DIC

y nítrico. Por supuesto, estas sales pueden prepararse también por el método clásico de doble descomposición de sales apropiadas, que es bien conocido en la técnica.

5 Los compuestos de esta invención pueden administrarse internamente en formas de dosificación convencional por incorporación de una dosis adecuada del compuesto con vehículos farmacéuticos de acuerdo con prácticas farmacéuticas aceptadas.

10 Los ejemplos que siguen no son limitativos sino ilustrativos de los compuestos de esta invención y de procedimientos para su preparación.

EJEMPLO 1

15 Se suspende 1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolin-5-ona (9,5 g) en 200 ml de tetrahydrofurano y la suspensión se añade gota a gota a una suspensión agitada de 3,88 g de hidruro de aluminio y litio en 300 ml de tetrahydrofurano. La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente tres horas, y posteriormente se enfría. El exceso de hidruro se descompone añadiendo 5 ml de agua, 20 5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15%, y finalmente 15 ml de agua. La mezcla se agita luego y se filtra, y el material sólido obtenido se extrae con tetrahydrofurano caliente. El filtrado y el extracto se combinan y se evaporan a sequedad a vacío. El residuo se recrystaliza en etanol para dar 1,2,3,5-tetrahydroimidazo(2,1-b) 25 quinazolina.

Una suspensión agitada de 5 g de la base libre en 100 ml de metanol se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se agita la mezcla, se añade éter y se filtra la mezcla. El material sólido se recrystaliza en etanol

30
26.12.70.



para dar clorhidrato de 1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

EJEMPLO 2

5 Una mezcla de 43,5 g de anhídrido 5-cloroi
satoico y 29 g de 2-etilmercapto-2-imidazolina se calien-
ta lentamente a 150-170°C. Después de cesar el desprendi-
miento de gas, se enfría la mezcla y se recristaliza en
etanol para dar 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)
quinazolin-5-ona.

10 Una suspensión de 7 g de 7-cloro-1,2,3,5-
tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolin-5-ona en 500 ml de te-
trahidrofurano se añade lentamente a una suspensión agita-
da de 2,48 g de hidruro de aluminio y litio en 200 ml de
tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla a reflujo, se tra-
15 ta luego con 2,5 ml de agua, 2,5 ml de solución acuosa al
15% de hidróxido sódico, y después con 6,5 ml de agua. Se
agita y se filtrá la mezcla. El material sólido se extrae
con 1,5 lt de metanol hirviente. El filtrado y el extrác-
to se combinan y se evaporan a vacío para dar como resi-
20 duo 7-cloro-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

La base libre en metanol se agita con clo-
ruro de hidrógeno etéreo. Por adición de éter, filtración
y recristalización en etanol se obtiene clorhidrato de
7-cloro-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

25

EJEMPLO 3

Una solución de 140 mg de 1,2,3,5-tetrahi-
droimidazo(2,1-b)quinazolina en 10 ml de metanol se calien-
ta con 1 ml de yoduro de metilo en una bomba a 100°C duran-
te 72 horas. La mezcla se concentra luego y se filtra pa-
30 ra dar yodhidrato de 1-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo-
26.12.70.

386402



30612

(2,1-b)quinazolina y 10-metil-2,3,5,10-tetrahidroimidazo
(2,1-b)quinazolina. Estas sales de yodhidrato se disuel-
ven en agua y la solución se basifica y se extrae luego
con éter. Se separa el éter del extracto por evaporación
5 a vacío para dar 1-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)
quinazolina y 10-metil-2,3,5,10-tetrahidroimidazo(2,1-b)
quinazolina. Estos compuestos se separan por cromatogra-
fía sobre alúmina básica.

10 Por el mismo procedimiento, utilizando 1,5
ml de bromuro de etilo en lugar de yoduro de metilo, los
productos son 1-etil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)qui-
nazolina y 10-etil-2,3,5,10-tetrahidroimidazo(2,1-b)quina-
zolina. Estos compuestos se separan por cromatografía.

15 Utilizando 2,5 ml de bromuro de butilo en
el procedimiento anterior en lugar de yoduro de metilo,
los productos son 1-butil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)
quinazolina y 10-butil-2,3,5,10-tetrahidroimidazo(2,1-b)
quinazolina. Estos compuestos se separan por cromatogra-
fía.

20

EJEMPLO 4

1 gramo de 1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)
quinazolina y 25 ml de anhídrido acético se calientan en
un baño de vapor durante 30 minutos. El material sólido
se separa por filtración. El filtrado se trata con agua,
25 y a continuación se basifica y se filtra. El material só-
lido obtenido en estas dos filtraciones se combina. Este
material es 1-acetil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)qui-
nazolina y 10-acetil-2,3,5,10-tetrahidroimidazo(2,1-b)qui-
nazolina. Estos compuestos se separan por cromatografía
sobre alúmina.

30
26.12.70.

386402

308



EJEMPLO 5

Por el procedimiento del Ejemplo 2, utilizando en lugar de anhídrido 5-cloroisatoico los siguientes compuestos:

- 5 anhídrido 3-cloroisatoico
- anhídrido 4-cloroisatoico
- anhídrido 6-bromoisatoico
- anhídrido 5-fluoroisatoico
- anhídrido 6-trifluorometilisatoico
- 10 anhídrido 6-metilisatoico
- anhídrido 3-metilisatoico
- anhídrido 6-etilisatoico
- anhídrido 6-propilisatoico,

se obtienen los siguientes productos, respectivamente:

- 15 9-cloro-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina
- 8-cloro-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina
- 6-bromo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina
- 7-fluoro-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina
- 6-trifluorometil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quina
- 20 zolina
- 6-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina
- 9-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina
- 6-etil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina
- 6-propil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

EJEMPLO 6

Por el procedimiento del Ejemplo 4, utilizando anhídrido propiónico en lugar de anhídrido acético, los productos son 1-propionil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina y 10-propionil-2,3,5,10-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina. Estos compuestos se separan por

30
26.12.70.

386402



cromatografía.

Asimismo, por el procedimiento del Ejemplo 4, utilizando anhídrido butírico en lugar de anhídrido acético, los productos son 1-butiril-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina y 10-butiril-2,3,5,10-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

EJEMPLO 7

16,7 gramos de ácido 3-metoxiantranílico en una mezcla de 12 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua se tratan con una corriente lenta de fosgeno manteniendo la temperatura aproximadamente a 50°C. Después de dos horas, el material sólido precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se recristaliza en etanol para dar anhídrido 3-metoxisatoico.

El anhídrido 3-metoxisatoico (9,1 g) se mezcla con 6,5 g de 2-etilmercapto-2-imidazolina y la mezcla se calienta a 150-170°C hasta que cesa el desprendimiento de gas. El sólido se extrae con etanol y se concentran los extractos, se enfrían y se filtran para dar 9-metoxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolin-5-ona.

Tres gramos de la quinazolina arriba preparada se tratan con 1,0 g de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a reflujo por el procedimiento del Ejemplo 1. Después de operar como en el Ejemplo 1, se obtiene 9-metoxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

La base arriba preparada se trata con cloruro de hidrógeno etéreo para dar clorhidrato de 9-metoxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

26.12.70.

EJEMPLO 8

Ocho gramos de 1,2,3,5-tetrahidroimidazo-
(2,1-b)quinazolina se mezclan con 40 ml de ácido clorosul-
fónico previamente enfriado en un baño de hielo. La mez-
5 cla resultante se agita durante 30 minutos y luego se
vierte en hielo triturado. La solución se neutraliza cui-
dadosamente con hidróxido amónico y el precipitado se se-
para por filtración y se recristaliza en cloroformo para
10 dar 7-clorosulfonil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quina-
zolina.

Una solución de 2 g del compuesto de cloro-
sulfonilo arriba preparado en 100 ml de cloroformo se tra-
ta con amoníaco gaseoso en exceso y la mezcla se calienta
en una bomba de acero a 100°C durante 30 minutos, enfriand-
15 do a continuación. El precipitado se separa por filtra-
ción y se recristaliza en etanol para dar 7-sulfamoil-
1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

EJEMPLO 9

A una solución agitada de 5 g de 9-metoxi-
20 1,2,3,5-tetrahidroimidazo-(2,1-b)quinazolina, preparada
como en el Ejemplo 7, en 100 ml de cloruro de metileno a
0°C, se añaden gota a gota 10 g de tribromuro de boro. La
mezcla resultante se agita a 25°C durante 3 horas, se añ-
den 50 ml de metanol y la solución se concentra y diluye
25 con solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico. El só-
lido precipitado se recristaliza en isopropanol para dar
9-hidroxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

EJEMPLO 10

Se trata ácido 5-n-butirantranílico (19,3
30 g), en una mezcla de 12 ml de ácido clorhídrico concentra

26.12.70.

30018



do y 100 ml de agua, con fosgeno por el procedimiento descrito en el Ejemplo 7. Después de operar con arreglo al procedimiento del Ejemplo 7, se obtiene anhídrido 5-n-butilisatoico.

5 Se calienta anhídrido 5-n-butilisatoico (10,9 g) con 6,5 g de 2-etilmercapto-2-imidazolina por el procedimiento del Ejemplo 2. Después de operar por el procedimiento del Ejemplo 2 y recristalizar en etanol, se obtiene 7-butil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolin-5-ona.

10 La quinazolin-5-ona arriba preparada se reduce a 7-butil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina utilizando hidruro de litio y aluminio por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

15 EJEMPLO 11

A una solución de 90 g de hidrato de cloral en 1200 ml de agua, se añaden 1300 g de sulfato sódico y una solución de 82,5 g de p-butoxianilina en 300 ml de agua y 43 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se añade clorhidrato de hidroxilamina (110 g) en 500 ml de agua, y la mezcla se calienta rápidamente a ebullición enérgica. Se continúa la ebullición durante aproximadamente 10 minutos. Después de enfriar, cristaliza y se separa por filtración N-(p-butoxifenil)- α -hidroxiiminoacetamida.

25 El compuesto de acetamida arriba preparado (100 g) se añade en porciones con agitación a 300 ml de ácido sulfúrico concentrado (precalentado a 50 $^{\circ}$) a un ritmo tal que la temperatura se mantenga entre 60 y 70 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se calienta luego a 80 $^{\circ}$ C durante 10 minutos, después de lo cual se enfría y se vierte en un ba-

30
26.12.70.



ño de hielo. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua para dar 5-butoxiisatina.

5 A una solución agitada de 60 g de 5-butoxiisatina en 600 ml de ácido acético glacial enfriada en un baño de hielo se añaden 150 g de trióxido de cromo en porciones a fin de que la temperatura se mantenga entre 10 y 15°C. Se continúa la agitación durante 12 horas a 15°C, 1,5 horas a 40°C y 1 hora a 75°C. Se enfría la mezcla y se vierte luego sobre una mezcla hielo-agua. El precipitado se separa por filtración y se lava bien con agua para dar anhídrido 5-butoxiisatoico.

10 Se calientan juntos anhídrido 5-butoxiisatoico (23,5 g) y 13 g de 2-etilmercapto-2-imidazolina por el procedimiento del Ejemplo 2 para dar 7-butoxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolin-5-ona.

15 La quinazolina arriba preparada se trata con hidruro de aluminio y litio por el procedimiento del Ejemplo 1 para dar 7-butoxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

20 La sal clorhidrato correspondiente se prepara tratando la base libre con cloruro de hidrógeno etéreo en metanol.

EJEMPLO 12

25 Se tratan 10 g de 1,2,3,4-tetrahidro-6H-pirimido(2,1-b)quinazolin-6-ona con hidruro de litio y aluminio en éter por el procedimiento del Ejemplo 1 para dar 1,2,3,4-tetrahidro-6H-pirimido(2,1-b)quinazolina.

Se forma la sal clorhidrato correspondiente tratando la base libre en metanol con cloruro de hidrógeno etéreo.

30
26.12.70.

386402

30 DIC



EJEMPLO 13

Se tratan 5 g de 1-metil-1,2,3,5-tetrahi-
droimidazo(2,1-b)quinazolin-5-ona con 2 g de hidruro de
aluminio y litio en tetrahidrofurano por el procedimiento
5 del Ejemplo 1 para dar 1-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo-
(2,1-b)quinazolina.

El tratamiento del compuesto arriba prepa-
rado con cloruro de hidrógeno etéreo da clorhidrato de
1-metil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

10

EJEMPLO 14

Se hierven 2,4,6-tricloroquinazolina (28
g) y 19 g de 1,3-propanodiol en 350 ml de acetona durante
4 horas con 35 g de carbonato potásico. Se añade agua y
se separa por filtración el precipitado para dar 2,6-di-
15 cloro-4-(3-hidroxi-propoxi)quinazolina, que se recrista-
liza en benceno.

Se hierven 10 g de 2,6-dicloro-4-(3-hidro-
xipropoxi)quinazolina con 60 ml de cloruro de tionilo du-
rante 1 hora y luego se vierten sobre hielo. El precipita-
do se separa por filtración, para dar 2,6-dicloro-3-(3-
20 cloropropil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona, que se recrista-
liza en éter de petróleo.

Se calientan 3 g de la quinazolina arriba
preparada con 25 ml de amoníaco etanólico en una bomba de
25 acero a 80°C durante 1 hora. Se separa luego el disolven-
te y se lava el residuo con agua, recristalizándolo en
etanol para dar 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-6H-pirimido-
(2,1-b)quinazolin-6-ona.

El tratamiento de la quinazolinona arriba
preparada con hidruro de litio y aluminio en tetrahidro-

30
26.12.70.



20 012 370

furano por el procedimiento del Ejemplo 1 da 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-6H-pirimido(2,1-b)quinazolina.

EJEMPLO 15

5 Se trata 1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)-quinazolina, preparada como en el Ejemplo 1, en etanol, con 1,1 equivalentes de ácido fumárico. Se calienta suavemente la mezcla en un baño de vapor durante 5 minutos, y luego se evapora a sequedad a vacío. El residuo se recristaliza en isopropanol para dar fumarato de 1,2,3,5-tetra-
10 hidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

Análogamente, empleando ácido maleico en el procedimiento anterior, se prepara la sal maleato de 1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

15 Tratando la 1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina con un ligero exceso de ácido acético glacial, añadiendo luego éter, y filtrando, se obtiene la sal acetato de 1,2,3,5-tetrahidroimidazo(2,1-b)quinazolina.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 18 de Diciembre de 1969, bajo el N^o 886.370, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que

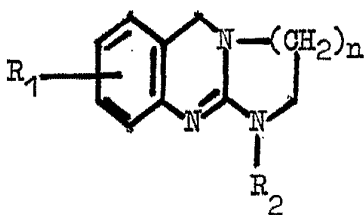
24
26.12.70.



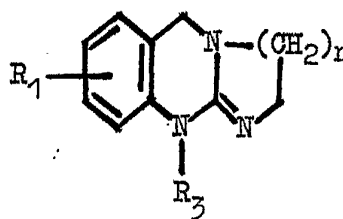
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si
guientes:

1.- Un procedimiento de preparación de com
5 puestos de imidazo- y pirimido-(2,1-b)quinazolina de las
fórmulas siguientes:

FORMULA I



FORMULA II



donde:

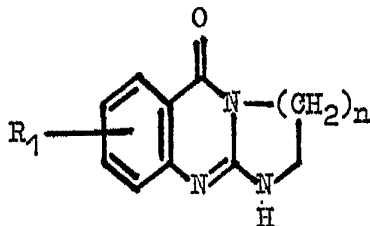
R₁ es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo,
10 alcohilo inferior, alcoxi inferior, alcanóilo inferior,
sulfamóilo o hidroxí;

R₂ es hidrógeno, alcohilo inferior o alca-
noíilo inferior;

R₃ es alcohilo inferior o alcanóilo infe-
rior, y

15 n es 1 ó 2

y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
de los mismos, que comprende reducir una imidazo- o piri-
mido-(2,1-b)quinazolinona de la fórmula siguiente:



26.12.70.

386402



y, para preparar los compuestos N-alcohol inferior-sustituidos de las Fórmulas I y II, utilizar una imidazo- o pirimido-(2,1-b)quinazolinona N-alcohol inferior-sustituída en el procedimiento anterior y, para preparar los compuestos N-alcohol inferior ó N-alcanoil inferior-sustituídos de las Fórmulas I y II, sustituir con un grupo N-alcoholo inferior o un grupo N-alcanoilo inferior los compuestos de imidazo- o pirimido-(2,1-b)quinazolina N-insustituídos preparados por el procedimiento arriba indicado y, para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, hacer reaccionar un producto obtenido por el procedimiento anterior con un ácido.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reducción se lleva a cabo utilizando un hidruro metálico.

3.- El procedimiento de preparar 1,2,3,5-tetrahidroimidazo-(2,1-b)quinazolina que comprende reducir 1,2,3,5-tetrahidro(2,1-b)quinazolin-5-ona.

4.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la reducción se lleva a cabo utilizando un hidruro metálico.

5.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el producto se trata con ácido para producir una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

6.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el producto se trata con cloruro de hidrógeno para producir la sal clorhidrato.

7.- Un procedimiento de preparación de compuesto de imidazo- y pirimido-(2,1-b)quinazolina.

25

 26.12.70.

386402



30 DIC. 1970

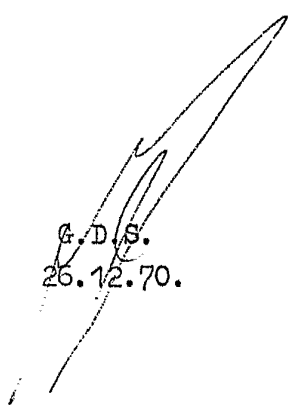
Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 DIC. 1970

P. A.

ALBERTO C. S. [illegible]
Por Poderes [illegible]



G. D. S.
26.12.70.

386402