



404833

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6301/C.I.

3700/RA/HP.

F.P. 7-3-75

Inventor: C. F. D.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA QUINAZOLINONA.

=====

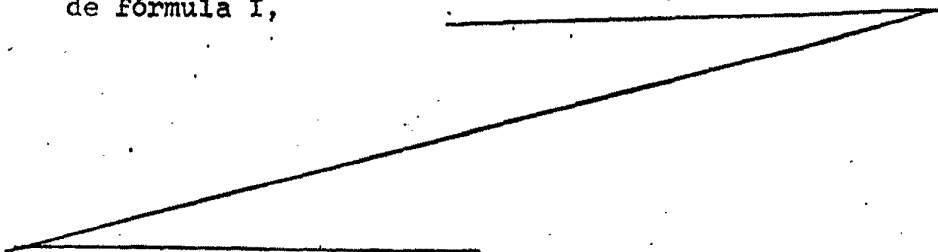
Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

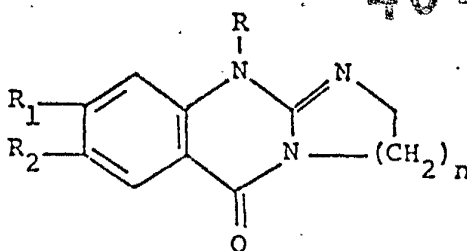
Esta invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de derivados de quinazolinona.

Esta invención proporciona particularmente un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I,

5



404833



en donde o R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y cada una significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cada una de

5 R_1 y R_2 significa un grupo hidroxí, o cada una de

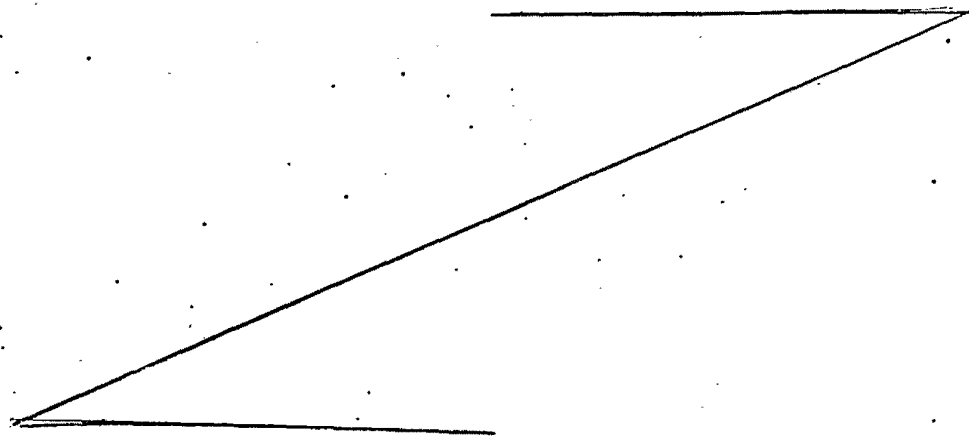
R_1 y R_2 significa un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, o una de

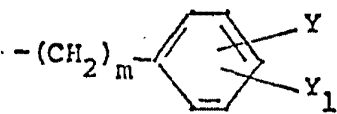
10 R_1 y R_2 significa un átomo de bromo, un radical hidroxí, o un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, y el otro símbolo significa un átomo de hidrógeno,

n significa 1, 2 ó 3, y

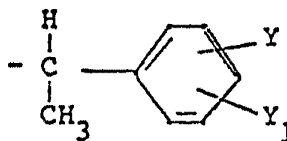
15 o R significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

o R significa un radical de fórmula III o IV,





III



IV



en donde

m significa 1 ó 2, y

o Y e Y₁ son iguales o diferentes, y cada una significa

un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un

radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

o cada una de

Y e Y₁ significa un grupo hidroxí,

o cada una de

Y e Y₁ significa un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos

de carbono,

o una de

Y e Y₁ significa un átomo de bromo, un grupo hidroxí,

o un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de

carbono, y el otro símbolo significa un

átomo de hidrógeno,

con la condición de que

(i) no más de dos de R₁, R₂, Y e Y₁ signifiquen un grupo hidroxí,

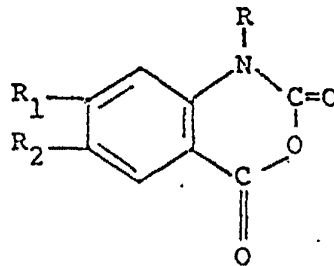
(ii) cada una de R₁ y R₂ tenga un significado que no sea un grupo hidroxí cuando Y o Y₁ significa un radical alcoxi de 1 ó 2

átomos de carbono,



- (iii) cada una de Y e Y_1 tenga un significado que no sea un grupo hidroxí cuando R_1 o R_2 significa un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono,
- (iv) cuando R significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o un radical de fórmula III, en donde n significa 1, y cada una de Y e Y_1 significa un átomo de hidrógeno, entonces por lo menos una de R_1 y R_2 tiene un significado que no sea un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, y R_1 y R_2 no pueden significar ambas un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono.

La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula V,

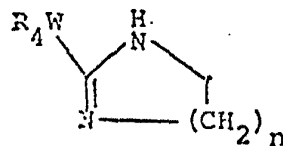


V

en donde R, R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,

15

con un compuesto de fórmula VI,



VI

404833

- 5 -



600-6301/C/I

en donde n tiene el significado arriba indicado,

W significa un átomo de oxígeno o de azufre, y

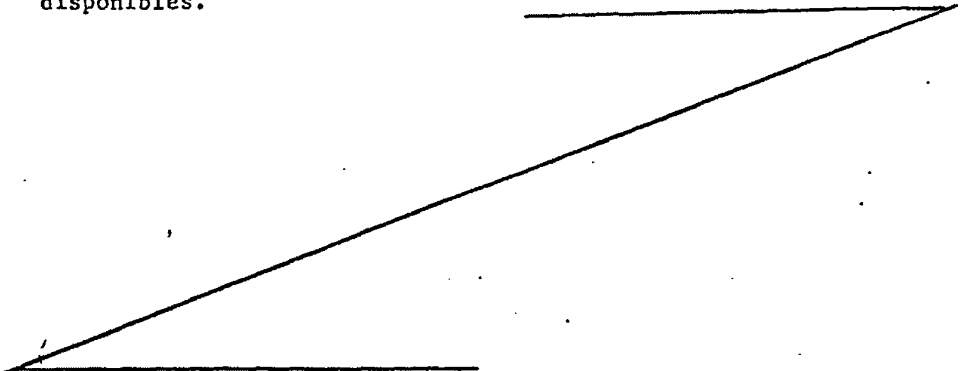
R_4 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical bencilo,

5 en presencia de un disolvente orgánico inerte.

El procedimiento puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura de 20 a 160°C, p.ej. de 20 a 140°C, preferentemente de 80 a 120°C. Entre los disolventes adecuados se incluyen los éteres cíclicos y los disolventes aromáticos que
10 pueden usarse convenientemente a la temperatura de reflujo, p.ej. tolueno y dioxano. El procedimiento se efectúa preferentemente en presencia de una base, p.ej. hidróxido de sodio o carbonato de
15 sodio. El compuesto de fórmula III puede emplearse en forma de base libre o de sal de adición de ácido, y en el segundo caso es preferible usar una cantidad suficiente de la base para neutralizar el ácido.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en
20 formas de sal de adición de ácido en la forma convencional y viceversa.

Los compuestos de fórmulas V y VI, empleados como materiales iniciales en el procedimiento son conocidos o pueden producirse en la forma convencional a partir de materiales
25 disponibles.





Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Los compuestos poseen particularmente una actividad broncodilatatoria, demostrada al medirse la resistencia bronquial después de su aplicación intravenosa al conejillo de indias anesthesiado, de acuerdo con el método de Konzett y Rossler, Arch.Exper.Path.Pharmakol. 195, 71 (1940), y al observarse el estado respiratorio después de su aplicación oral al conejillo de indias no anesthesiado y expuesto al diclorhidrato de histamina en forma de aerosol, de acuerdo con una modificación del método de Van Arman et al., J.Pharmacol.Exper.Therap. 133, 90-97 (1961), e in vitro al observarse el efecto sobre tiras de tráquea del conejillo de indias, de acuerdo con el método de Constantine, J.Pharm.Pharmacol. 17, 384-385 (1960).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes broncodilatadores. Una dosificación diaria adecuada indicada es de 20 a 1500 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas de 5 a 750 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden combinarse con los excipientes, soportes y diluyentes farmacéuticos convencionales y pueden aplicarse, p.ej., en forma de cápsulas y tabletas. Los compuestos también pueden aplicarse mediante la terapia de inhalación, p.ej. usando pulverizadores, vaporizadores o aerosoles.

Los compuestos pueden aplicarse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, las cuales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Entre los ácidos adecuados para la formación de sales se incluyen los ácidos inorgánicos, tal como el ácido clorhídrico, y los ácidos orgánicos, tal como el ácido metanosulfónico.

404833

- 7 -

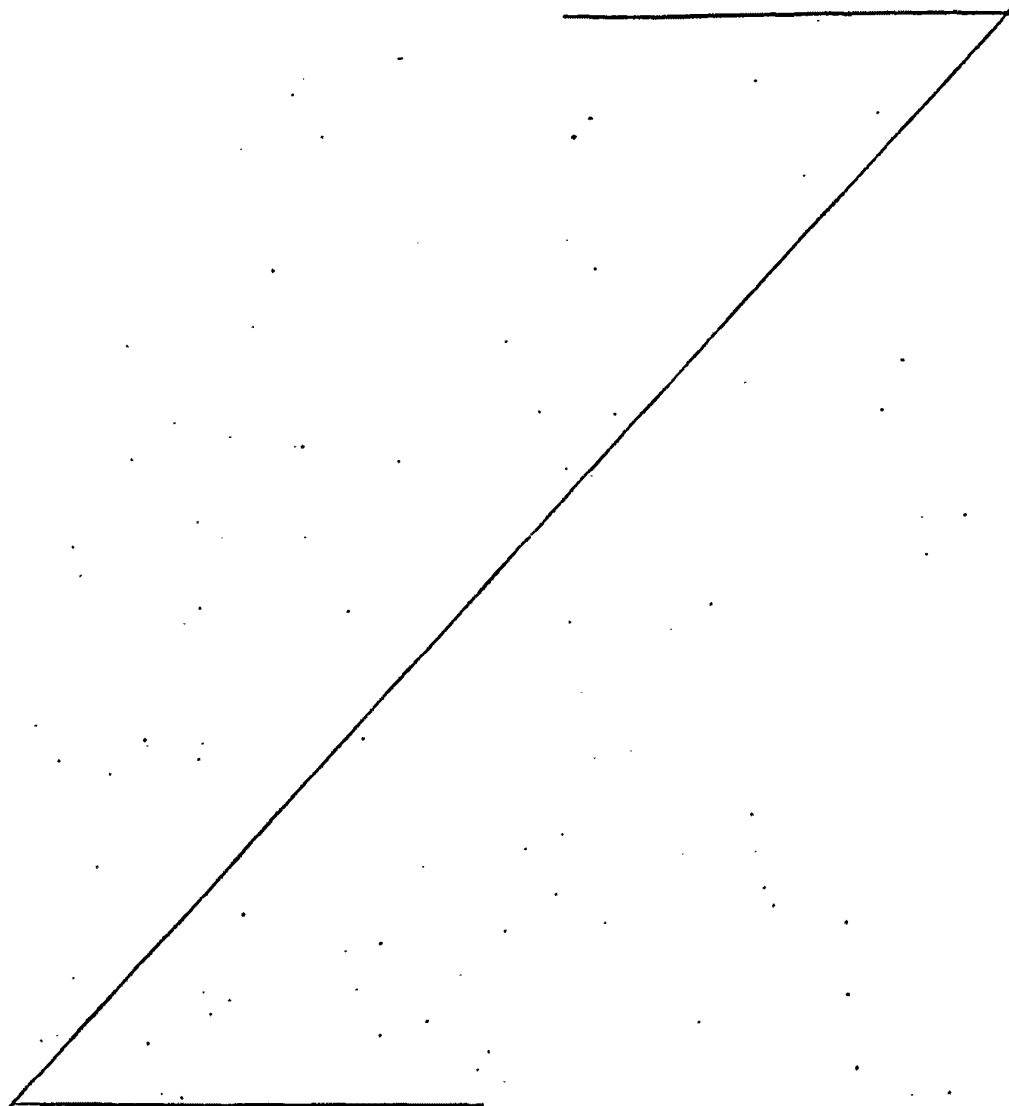


600-6301/C/I

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde R significa un radical bencilo o bencilo sustituido, particularmente un radical *p*-cloro, bromo o fluorobencilo. De éstos, los compuestos preferidos son aquellos en donde cada una de R₁ y R₂ significa un átomo de hidrógeno, y de éstos los 5 compuestos preferidos son aquellos en donde n significa 1 ó 2. Los compuestos más preferidos son los compuestos 4-halobencílicos en donde n es 1, particularmente 10-(4'-fluorobencil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona.

10

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.





10-(4'-Fluorobencil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona

a) Anhídrido N-(p-fluorobencil)isatoico

5 5,0 g de una solución al 57 % de hidruro de sodio en aceite mineral se añaden, a temperatura ambiente, a una solución de 16,3 g de anhídrido isatoico en 200 cc de dimetilacetamida. La mezcla resultante se agita durante 20 minutos y se añaden 16 g de cloruro de p-fluorobencilo, después de lo cual se agita a temperatura ambiente durante aprox. 15 horas. La mezcla resultante se
10 concentra en vacío hasta aprox. la mitad de su volumen, se añade una mezcla de hielo y agua, y el precipitado resultante se separa mediante filtración, se lava con agua, se seca con succión y se lava con pentano. El material sólido se disuelve luego en cloruro de metileno, se seca con sulfato de sodio, se trata con
15 carbón, y se añade aprox. el doble de su volumen de éter dietílico para cristalizar el anhídrido N-(p-fluorobencil)isatoico. P.F. 142-145°C.

b) 10-(4'-Fluorobencil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona

20 Una solución de 5,4 g de anhídrido N-(p-fluorobencil)isatoico, 2,5 g de 2-metilmercaptoimidazolina y una lenteja (aprox. 100 mg) de hidróxido de sodio en 75 cc de dioxano se calienta al reflujo con agitación durante 4 horas. La mezcla resultante se evapora hasta sequedad; el residuo se disuelve en
25 cloruro de metileno, se lava con agua y se extrae 2 veces con

POOR
QUALITY

404833 - 9 -



600-6301/C/I

ácido clorhídrico normal. Los extractos acuosos combinados se lavan con cloruro de metileno y luego con éter dietílico y se basifican con bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se separa mediante filtración, se lava perfectamente con agua, se
5 se seca mediante succión, se disuelve en cloruro de metileno, se seca con sulfato de sodio, se trata con carbón, y el cloruro de metileno se cambia por metanol para cristalizar la 10-(4'-fluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona. P.F. 192-195°C.

Una suspensión de 3,6 g del producto arriba obtenido en 30 cc de etanol absoluto se satura con cloruro de hidrógeno
10 anhidro mientras se enfría con hielo para formar una solución, la que se concentra en vacío hasta la mitad de su volumen. Se añade carbón y la solución se filtra a través de celite. Luego se añaden aprox. 50 cc de éter dietílico para cristalizar la
15 10-(4'-fluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, en forma de clorhidrato, que funde a 235-238°C y nuevamente a aprox. 320°C.

EJEMPLO 2:

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1, precedente,
20 o al Ejemplo 3 expuesto más adelante, y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes:

- A) 11-(3',4'-dimetoxibencil)-2,3,4,11-tetrahidropirimido
[2,1-b]quinazolin-6-ona, P.F. 142-144°C,
- 25 B) 10-(4'-metilbencil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, forma de metanosulfonato, P.F. 207-210°C,
- C) 10-(2'-metilbencil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, forma de metanosulfonato, P.F. 257-260°C,
- D) 10-fenetil-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona,
30 forma de metanosulfonato, P.F. 237-239°C,

404833



- E) 10-(3',4'-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b] quinazolin-5(10H)-ona, forma de metanosulfonato, P.F. 180-182°C,
- 5 F) 10-(α -metilbencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, P.F. 136-138°C,
- G) 10-bencil-7-metoxi-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, P.F. 173-175°C,
- H) 12-(3',4'-dimetoxibencil)-2,3,4,5-tetrahidro-(12H)-diacepino [2,1-b]quinazolin-7-ona, P.F. 134-136°C,
- 10 I) 11-(4'-fluorobencil)-2,3,4,11-tetrahidropirimido [2,1-b] quinazolin-6-ona, P.F. 154-156°C,
- J) 10-(3',4'-difluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b] quinazolin-5(10H)-ona, P.F. 209-211°C,
- K) 10-(3'-fluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, forma de clorhidrato, P.F. 262-264°C,
- 15 L) 10-(2'-fluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, forma de clorhidrato, P.F. 251-255°C,
- M) 10-bencil-7-hidroxi-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, P.F. 225-227°C (en forma análoga al Ejemplo 1 solamente),
- 20 N) 10-(4'-clorobencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona,
- O) 10-(4'-bromobencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, P.F. 175-177°C,
- 25 P) 11-(4'-clorobencil)-2,3,4,11-tetrahidro-pirimido [2,1-b] quinazolin-6-ona, P.F. 178-180°C,
- Q) 10-(2,6-diclorobencil)-2,3-dihidro-imidazo [2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona, P.F. 164-166°C.

404833



EJEMPLO 3: 10-(4'-Fluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(1OH)-ona

a) Anhídrido N-(p-fluorobencil)isatoico

A una solución de 3,2 kg de anhídrido isatoico en
5 15 kg de dimetilacetamida se le añade, bajo nitrógeno y con
agitación, hidruro de sodio obtenido de 880 g de una dispersión
al 57 % en aceite mineral, mientras se mantiene la temperatura
por debajo de 25°C. La mezcla resultante se calienta hasta aprox.
60°C y se mantiene a aprox. 55-60°C durante 1 hora. La mezcla
10 de la reacción se enfría luego hasta 20-30°C y se le añaden
3,0 kg de cloruro de p-fluorobencilo. La mezcla se vuelve a
calentar luego hasta aprox. 60°C y se mantiene a esta temperatura
durante aprox. 4 horas. Luego la mezcla se enfría nuevamente
hasta 20°C y se le añaden 17,4 kg de hielo y luego 24 kg de agua.
15 La mezcla se agita durante 15 minutos, los sólidos se recogen
mediante filtración, se lavan con varias porciones de 2 kg de agua
y luego 3 veces con 0,7 kg de éter dietílico. Los sólidos lavados
se secan para obtener anhídrido N-(p-fluorobencil)isatoico.
P.F. 140-143°C.

20 b) 10-(4'-Fluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(1OH)-ona

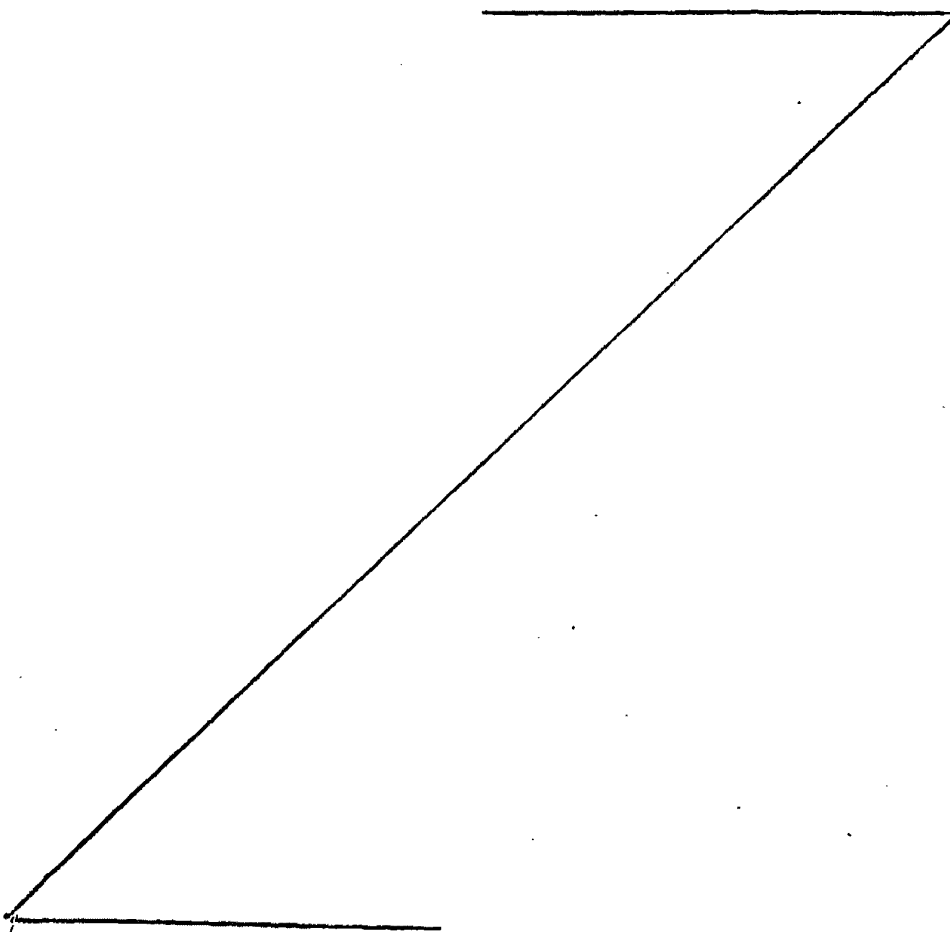
Una mezcla de 26 kg de tolueno, 2,5 kg de yodhidrato
de 2-metilmercapto-imidazolina, 2,4 kg de anhídrido N-(p-fluoro-
bencil)isatoico y 1,55 kg de carbonato de sodio anhidro en polvo se
25 calienta al reflujo durante 18-20 horas en un recipiente de re-
acción que está unido a una torre de lavado con gas cáustico.
Cualquier agua formada durante la reacción se recoge en un
separador de Dean-Stark. La mezcla de la reacción se enfría
hasta 20°C y se añaden 10 kg de agua. La mezcla se agita

404833



5 durante aprox. 30 minutos y los sólidos se recogen, se lavan varias veces con porciones de 2 kg de agua, y 3 veces con 0,8 kg de tolueno. Los sólidos se secan luego a presión reducida (aprox. 55°C) para obtener un producto bruto con un P.F. de 196-198°C.

10 El producto bruto se disuelve a 50°C en una solución de 14 kg de cloroformo y 4 kg de etanol y se trata en solución con 0,1 kg de carbón decolorante durante aprox. 10 minutos. El carbón se separa mediante filtración a través de una capa de celite y los sólidos se vuelven a precipitar concentrando el filtrado hasta un volumen de aprox. 8 litros. Este concentrado se enfría hasta 0-5°C, los sólidos se recogen mediante filtración, se lavan con etanol frío y luego con éter dietílico, y se secan a presión reducida para obtener 10-(4'-fluorobencil)-2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]quinazolin-5(10H)-ona. P.F. 197-198°C.



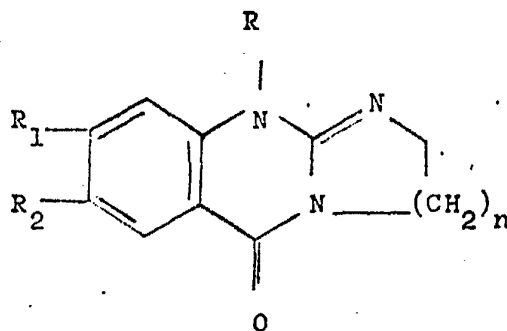
-13- 404833



NOTA .-

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, bajo el número 163.105, de fecha de 15 de Julio de 1971 acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA QUINAZOLINONA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolinona, de fórmula I,

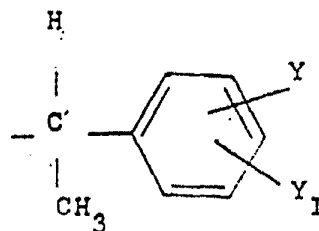
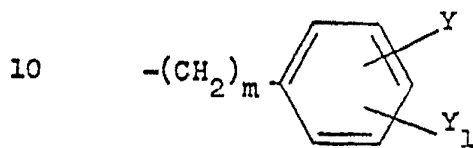


en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y cada una significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cada una de R_1 y R_2 significa un grupo hidroxilo, o cada una de R_1 y R_2 significa un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de

Des



5 carbono, o una de R_1 y R_2 significa un átomo de bromo, un radical hidroxí, o un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, y el otro símbolo significa un átomo de hidrógeno, n significa 1, 2 ó 3, y o R significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o R significa un radical de fórmula III o IV,



15 en donde m significa 1 ó 2, y o Y e Y_1 son iguales o diferentes, y cada una significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o cada una de Y e Y_1 significa un grupo hidroxí o cada una de Y e Y_1 significa un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, o una de Y e Y_1 significa un átomo de bromo, un grupo hidroxí, o un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, y el otro símbolo significa un átomo de hidrógeno, con la condición de que (i) no más de dos de R_1 , R_2 , Y e Y_1 signifiquen un grupo hidroxí, (ii) cada una de R_1 y R_2 tenga un significado que no sea un grupo hidroxí cuando Y o Y_1 significa un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, (iii) cada una de Y e Y_1 tenga un significado que no sea un grupo hidroxí cuando R_1 o R_2 significa un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, (iv) cuando R significa un ra-

20

25

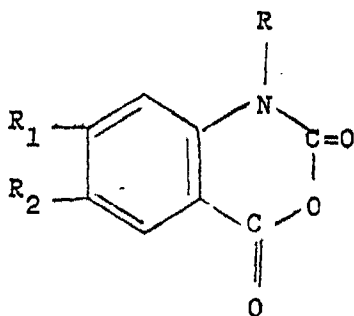
30

Rg



dical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o un radical de fórmula III, en donde m significa 1, y cada una de Y e Y₁ significa un átomo de hidrógeno, entonces por lo menos una de R₁ y R₂ tiene el significado que no sea un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, y R₁ y R₂ no pueden significar ambas un radical alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula V,

10

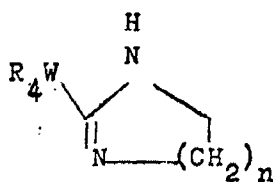


V

15

en donde R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula VI,

20



VI

25

30

en donde n tiene el significado arriba indicado, W significa un átomo de oxígeno o de zufre, y R₄ significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical bencilo, en presencia de un disolvente orgánico inerte, incluyen éteres ciclicos ó disolventes aromáticos, convenientemente a una temperatura de 20 a 160°C,

Handwritten signature or initials.

404833



preferentemente de 80 a 120°C y preferentemente en presencia de una base.

5 2A.- Procedimiento para la obtención de derivados de la quinazolinona; tal y como queda sustancialmente descrito e ilustrado en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ENE. 1975

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MOBER
p. p. Firmado: L. Gola Fernández

Ag