

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMER	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

447751

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		6041/75	12 de Mayo de 1.975		SUIZA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE IMIDAZOLILQUINAZOLINA.

71	SOLICITANTE (S)
	SANDOZ A.G.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Hans NESVADBA, Dr. Hellmuth REINSHAGEN.

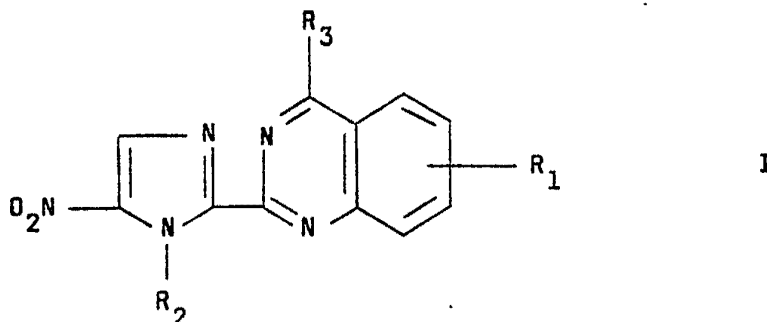
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.

La invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de imidazolilquinazolina.

Esta invención proporciona particularmente com puestos de fórmula I,

5

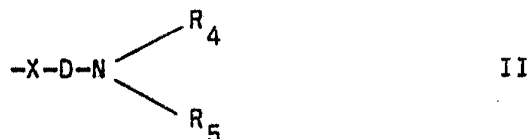


en donde R_1 es hidrógeno, alquilo inferior ó halógeno,
 R_2 es alquilo inferior, alquenilo inferior ó
hidroxialquilo inferior, y

R_3 es

10

a) un grupo de fórmula II,



en donde X es oxígeno ó azufre,

D es alquileno de cadena lineal
ó ramificada, y

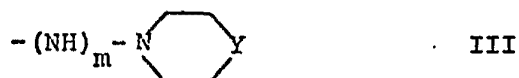
ó R_4 es hidrógeno ó alquilo infe-
rior y

R_5 es alquilo inferior ó hidro-
xialquilo inferior,

15

- o R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical heterocíclico, saturado, de seis miembros, que puede contener un segundo átomo de nitrógeno en el anillo, no sustituido o sustituido por alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

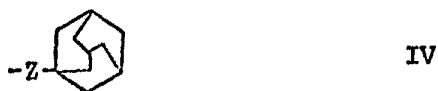
- b) un grupo de fórmula III,



en donde m es 0 ó 1, e

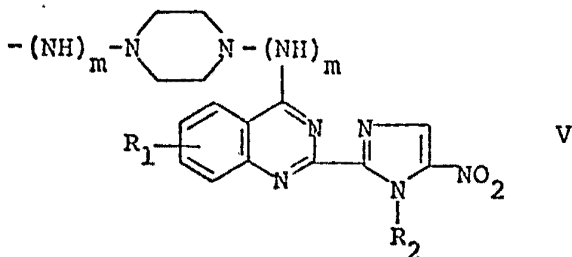
Y es oxígeno o azufre, o imino, no sustituido o sustituido por alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

- c) un grupo de fórmula IV,



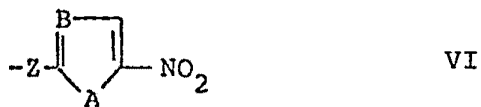
en donde Z es -NH- o -NH-N=C-
 $\begin{array}{c} | \\ \text{NH}_2 \end{array}$
 $\left(\text{e } -\text{NH}-\text{NH}-\text{C}- \right),$
 $\begin{array}{c} | \\ \text{NH} \end{array}$

d) un grupo de fórmula V,



en donde m, R₁ y R₂ tienen los signifi-
 cados previamente indicados,
 los símbolos m, R₁ y R₂
 siendo entonces iguales,

e) un grupo de fórmula VI,



en donde Z tiene el significado previa-
 mente indicado, y

o A es oxígeno o azufre y

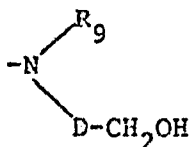
B es =CH-,

o A es azufre o -N(R₆)-,

en donde R₆ es alquilo inferior
 o hidroxialquilo
 inferior y

B es nitrógeno,

o f) un grupo de fórmula VII,



en donde D tiene el significado

previamente indicado, y

R₉ es hidrógeno, alquilo inferior
o hidroxialquilo inferior.

En una primera clase de compuestos, R₃ es un grupo de fórmula II, previamente indicada. En este caso, D, R₄ y R₅ tienen los significados preferidos siguientes:

D: alquileno lineal o ramificado de 1 a 6, preferentemente 2 ó 3 átomos de carbono, particularmente dimetileno o 1,2-propileno;

(i) o R₄: hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, particularmente hidrógeno o etilo,

y R₅: alquilo inferior de 1 a 4, particularmente inferior 1 ó 2 átomos de carbono, o hidroxialquilo/de 1 a 4, particularmente 2 átomos de carbono, preferentemente etilo o hidroxietilo; o

(ii) R₄ y R₅: junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas significan piperidino o piperacino, particularmente piperacino no sustituido o sustituido en el segundo átomo de nitrógeno

por alquilo inferior de 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, o hidroxialquilo inferior de 1 a 4, particularmente 2 átomos de carbono, más particularmente por hidroxietilo;

X: tal como definido previamente, preferentemente azufre.

Los compuestos más preferidos en esta clase tienen combinaciones de los significados preferidos de D, R₄, R₅ y X, arriba indicados.

En una segunda clase de compuestos, R₃ es un grupo de fórmula III. En este caso, m preferentemente es 0 e Y tiene el significado previamente indicado. Cuando Y es imino, éste preferentemente es no substituido o substituido por alquilo inferior de 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, o hidroxialquilo inferior de 1 a 4, particularmente 2 átomos de carbono; con mayor preferencia es no substituido o substituido por metilo o hidroxietilo.

En una tercera clase de compuestos, R₃ es un grupo de fórmula IV.

En una cuarta clase de compuestos, R₃ es un grupo de fórmula V. En este caso cada m preferentemente es 0.

En una quinta clase de compuestos, R₃ es un grupo de fórmula VI. En este caso, Z preferentemente es

-NH-N=C- . En una clase preferida de tales compuestos,
 NH_2
A es oxígeno y B es =CH- . En otra, B es nitrógeno y A es $\text{-N(R}_6\text{)-}$. R_6 preferentemente es alquilo inferior de 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, o hidroxialquilo inferior de 1 a 4, preferentemente 2 átomos de carbono, con mayor preferencia alquilo inferior, particularmente metilo o etilo, más particularmente metilo.

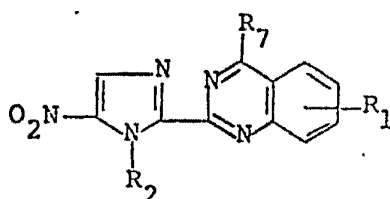
En una sexta clase de compuestos, R_3 es un grupo de fórmula VII. En este caso, D convenientemente significa alquileno lineal o ramificado de 1 a 6, particularmente 1 a 3 átomos de carbono, más particularmente metileno. R_9 preferentemente significa hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, con mayor preferencia hidrógeno o metilo.

En todas las clases de compuestos previamente descritos, R_1 preferentemente significa hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, o halógeno, particularmente flúor, cloro, bromo o yodo, más particularmente cloro; con mayor preferencia R_1 es hidrógeno, metilo o cloro. Cuando R_1 no significa hidrógeno, entonces preferentemente se encuentra en la posición 6 ó 7 del núcleo de quinazolina.

En todas las clases de compuestos previamente descritos, R_2 preferentemente significa alquilo inferior de 1 a 6, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono,

alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono, particularmente vinilo o alilo, o hidroxialquilo inferior de 1 a 6, particularmente 2 átomos de carbono; con mayor preferencia, R_2 es alquilo inferior, particularmente metilo.

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



VIII

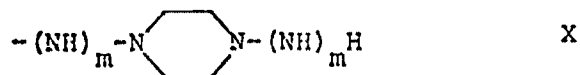
en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados, y

R_7 es halógeno,

con un compuesto de fórmula IX,



en donde R_3^I es un grupo de fórmula II, III, IV, VI o VII, previamente indicada, o, cuando se desea un compuesto de fórmula I en donde R_3 es un grupo de fórmula V, previamente indicada, un grupo de fórmula X,



en donde m tiene el significado previamente indicado, en ausencia de agua.

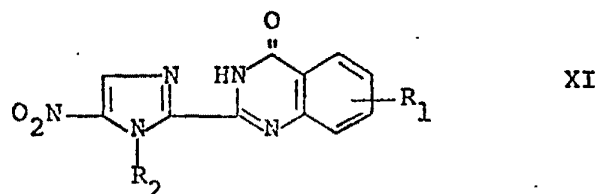
La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, anhidro, p.ej. un disolvente de hidrocarburo aromático o alifático, facultativamente clorado, p.ej. benceno o cloroformo, o una dialquil(inferior)amida, tal como dimetilformamida, convenientemente mediante la adición del compuesto XI a una solución o suspensión del compuesto VIII en dicho disolvente. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, particularmente a temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. La reacción puede efectuarse alternativamente en ausencia de disolvente, mediante fusión de los componentes de la reacción juntos. Como podrá apreciarse, cuando R'_3 es un grupo de fórmula X, es deseable efectuar la reacción usando dos moles del compuesto VIII por cada mol del compuesto IX. R_7 preferentemente es cloro o bromo.

Deberá apreciarse que los materiales iniciales de fórmula IX, requeridos para la producción de los compuestos de fórmula I en donde R_3 es un grupo de fórmula VII, en donde R_9 no puede ser hidrógeno, son iguales a los requeridos para la producción de los compuestos de fórmula I en donde R_3 es un radical de fórmula II, en donde X es oxígeno y R_4 es hidrógeno. Con el fin de producir los compuestos en donde R_3 es un grupo de fórmula VII, el procedimiento se efectúa convenientemente en un medio

alcalino, que se proporciona convenientemente empleando un exceso del compuesto de fórmula IX, mientras que con el fin de favorecer la producción de los compuestos en donde R_3 es un radical de fórmula II, el procedimiento se efectúa preferentemente en un medio neutro, particularmente empleando una proporción molar de 1:1 de los compuestos de fórmulas VIII y IX.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales.

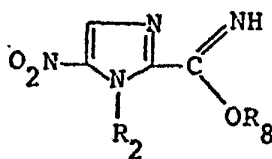
Los compuestos de fórmula VIII son nuevos y pueden producirse mediante halogenación de un compuesto de fórmula XI,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados.

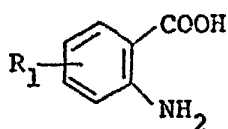
La reacción puede llevarse a cabo empleando los agentes de halogenación y condiciones usuales para tales reacciones, p.ej. empleando pentacloruro de fósforo y una temperatura elevada, particularmente la temperatura de reflujo, y excluyendo agua.

Los compuestos de fórmula XI también son nuevos y pueden prepararse mediante condensación de un compuesto de fórmula XII,



XII

en donde R_2 tiene el significado previamente indicado, y R_8 es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula XIII,



XIII

en donde R_1 tiene el significado previamente indicado.

La condensación se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, o una dialquil(inferior)amida, tal como dimetilformamida, y preferentemente a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. La condensación puede efectuarse alternativamente en ausencia de disolvente mediante fusión de los componentes de la reacción juntos.

Los compuestos de fórmula I son útiles porque poseen actividad quimioterapéutica. Particularmente poseen actividad antiparasitaria, más particularmente contra amebas y tricomonas, y, por lo tanto, son útiles como agentes antiparasitarios, particularmente como agentes amebicidas y contra las tricomonas. La actividad amebicida y contra las tricomonas puede comprobarse in vitro mediante la determinación de la concentración

letal mínima (CLM) en el ensayo de dilución en series después de incubación durante 48 horas a 37°C. La actividad amebicida se comprueba en un medio de TTY-SB contra *E.histolytica* ameba cultivada monoxénicamente [L.S.Diamond, J.Parasit. 54, 715 (1968)] a concentraciones de aprox. 0,8 a 100 µg/ml. La actividad contra las tricomonas se comprueba mediante la adición del compuesto de ensayo a un cultivo de *T.vaginalis* en un medio de CACH [Müller et al., Angew.Parasit. 11, 170 (1970)] a concentraciones de aprox. 0,005 a 0,4 µg/ml. La actividad contra las tricomonas se comprueba in vivo en ratones y ratas, y la actividad amebicida se comprueba in vivo en ratas y hamsters, a una dosificación de 1,5 a 150 mg/kg de peso del cuerpo del animal, aplicada tres veces.

Para el uso en el tratamiento de la amebiasis y de la tricomoniasis, una dosificación diaria adecuada indicada es de aprox. 400 a 2000 mg, ó 250 a 700 mg, respectivamente, aplicada convenientemente en dosis divididas de 50 a 1500 mg, ó 62,5 a 350 mg, respectivamente, dos a cuatro veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Para estos usos, los compuestos preferidos incluyen: 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-{2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacinil]etiltio}quinazolina y

2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-[2-(dietilamino)-
etiltio]quinazolina.

Los compuestos de fórmula I también poseen actividad inhibidora contra micoplasma, y, por lo tanto, son útiles como agentes inhibidores del desarrollo de micoplasma. Esta actividad se comprueba in vitro mediante la determinación de la concentración de inhibición mínima (CIM), usando el ensayo de dilución en series después de incubación durante 48 horas a 37°C a concentraciones de aprox. 0,8 a 6,2 µg/ml, usando diversas cepas, incluyendo M.hominis, M.gallisepticum, M.hyorhinis y M.arthritidis. La actividad puede confirmarse in vivo en el modelo de poliartritis en la rata, usando M.arthritidis.

Para el uso arriba mencionado, una dosificación diaria adecuada indicada es de 3,5 a 10 g, aplicada convenientemente en dosis divididas de aprox. 1 a 5 g, dos a cuatro veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Para este uso, los compuestos preferidos incluyen: 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-{2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperacínil]etiltio}quinazolina y 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-{2-[(2-hidroxietyl)-amino]etoxi}-6-metilquinazolina.

Para los usos arriba mencionados, los compuestos pueden mezclarse con los soportes o diluyentes quimioterapéuticamente aceptables, usuales, y pueden aplicarse, p.ej., en forma de tabletas, cápsulas o soluciones inyectables. Para uso en la inhibición del desarrollo de micoplasma en animales, los compuestos pueden aplicarse convenientemente como soluciones inyectables o como un componente del agua de beber.

Los compuestos pueden usarse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido, quimioterapéuticamente aceptables, teniendo estas formas de sal el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Los ácidos adecuados para la formación de sales incluyen el ácido clorhídrico.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.



EJEMPLO 1: 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-{2-[(2-hidroxi-etil)amino]etoxi}quinazolina

a) 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-quinazolinona

Una solución de 20,4 g de éter 1-metil-5-nitro-2-imidazolil-carbiminoetílico y 14,1 g de ácido 2-aminobenzoico en 245 cc de metanol se deja reposar durante 6 días a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se separan mediante filtración, se lavan con metanol y se secan con el fin de obtener el compuesto del título con un P.F. de 256-260 °C.

b) 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-cloroquinazolina

Una suspensión de 25 g de 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-quinazolinona y 26,2 g de pentacloruro de fósforo en 150 cc de oxiclорuro de fósforo se hierve durante 3 horas y luego se evapora en un vacío (12 mm de Hg). El residuo se recoge en cloruro de metileno y se agita con agua durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se alcaliniza con bicarbonato de sodio y se extrae mediante la adición por gotas de cloruro de metileno. La mezcla se seca con sulfato de magnesio y se trata con carbón animal, se filtra y se evapora en un vacío (12 mm de Hg) a 30 °C. El residuo se mezcla con éter,




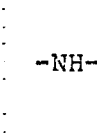


se filtra y se lava con éter hasta que quede puro con el fin de obtener el compuesto del título con un P.F. de 178-181°C.


c) 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-{2-[(2-hidroxi-
etil)amino]etoxi}quinazolina

Una suspensión de 4 g de 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-cloroquinazolina y 1,6 g de dietanolamina en 25 cc de dimetilformamida se calienta a 100°C durante 1 hora y media. Después de enfriar, se separan los cristales resultantes mediante filtración, se lavan con tetrahidrofurano y agua y se secan con el fin de obtener el compuesto del título con un P.F. de 236-239°C.

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los compuestos de fórmula I indicados en la Tabla siguiente (Ejemplos 2 a 23).

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. (°C)
2	H	CH ₃	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	240-245°
3	H	CH ₃	$-\text{NH}-\text{NH}-\underset{\text{NH}}{\text{C}} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	290-293°
4	H	CH ₃	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{S}$	209-221°
5	H	CH ₃	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	106-109°
6	H	CH ₃	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	150-153°
7	H	CH ₃	$-\text{NH} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	216-218°
8	H	CH ₃	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	274-276° (descomp.)
9	H	CH ₃	$-\text{NH}-\underset{\text{NH}_2}{\text{N}=\text{C}} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NO}_2$	280-285°
10	H	CH ₃	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$	230-233°
11	H	CH ₃	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	253-257°
12	7-Cl	CH ₃	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	98-103°

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. (°C)
13	6-CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	224-228°
14	6-CH ₃	CH ₃	-SCH ₂ CH ₂ N  NCH ₂ CH ₂ OH	145-148°
15	H	CH ₃	-N  N-CH ₂ CH ₂ OH	261-263°
16	H	CH ₃	-N  O	227-230°
17	H	CH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	175-178°
18	H	CH ₃	-NH-N=C  -NO ₂ NH ₂	312-316°
19	H	CH ₃		337-342°
20	6-Cl	CH ₃	-SCH ₂ CH ₂ -N  N-CH ₂ CH ₂ OH	132-135°
21	6-Cl	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	158-162°

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. (°C)
22	7-Cl	CH ₃	-SCH ₂ CH ₂ N  N-CH ₂ CH ₂ OH	140-146°
23	H	CH ₃	-SCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂ OH	235-240°

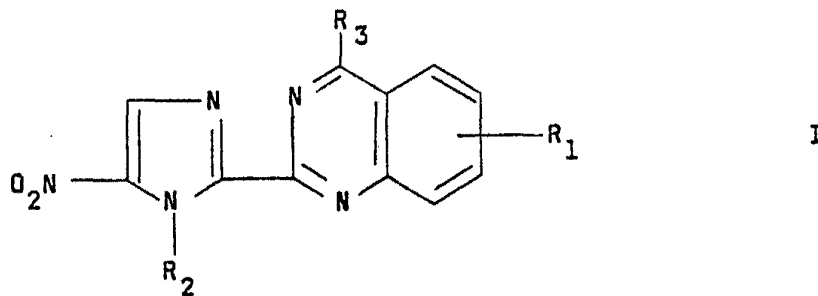
EJEMPLO 24: 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-4-[N-di-(2-hidroxietil)amino]quinazolina

Una suspensión de 6 g de 2-(1-metil-5-nitro-imidazolil)-4-cloroquinazolina y 12 g de dietanol-
 5 amina en 40 cc de dimetilformamida se calienta a 100°C durante una hora en ausencia de humedad. La mezcla se enfría y se mezcla con agua destilada y los cristales resultantes se separan mediante filtración y se disuelven en cloroformo. La solución se seca con sulfato de
 10 magnesio, se trata con carbón animal y se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo aceitoso se mezcla con éter y los cristales resultantes se separan mediante
 15 filtración, se lavan con éter y se secan a temperatura ambiente en un vacío de bomba de agua con el fin de obtener el compuesto del título con un P.F. de 175-177°C.

Descrita suficientemente la naturaleza del in
 20 vento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de det
 lle en cuanto no alteren su principio fundamental.

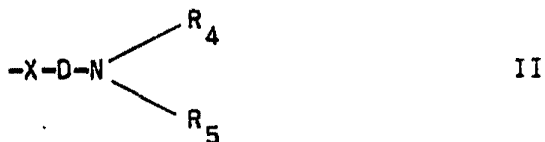
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de imidazolilquinolina de fórmula I,



5 en la que R_1 es hidrógeno, alquilo inferior ó halógeno, R_2 es alquilo inferior, alqueno inferior ó hidroxialquilo inferior, y R_3 es
a) un grupo de fórmula II,

10

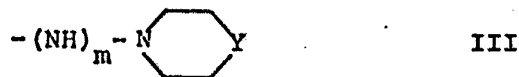


en donde X es oxígeno ó azufre,
D es alqueno de cadena lineal ó ramificada, y
ó R_4 es hidrógeno ó alquilo inferior, y
 R_5 es alquilo inferior ó hidroxialquilo inferior,

15

o R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical heterocíclico, saturado, de seis miembros, que puede contener un segundo átomo de nitrógeno en el anillo, no sustituido o sustituido por alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

b) un grupo de fórmula III,



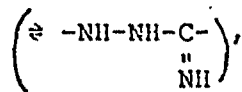
en donde m es 0 ó 1, e

Y es oxígeno o azufre, o imino, no sustituido o sustituido por alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

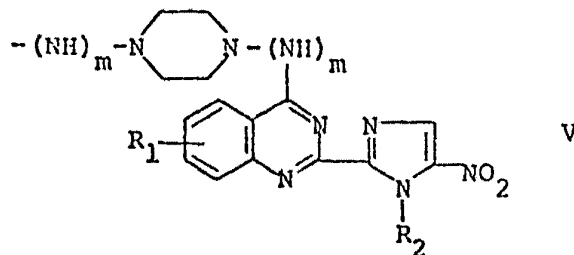
c) un grupo de fórmula IV,



en donde Z es -NH- o -NH-N=C-
 $\begin{array}{c} | \\ \text{NH}_2 \end{array}$



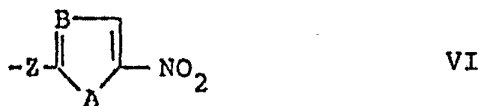
d) un grupo de fórmula V,



5

en donde m, R₁ y R₂ tienen los significados previamente indicados, los símbolos m, R₁ y R₂ siendo entonces iguales,

e) un grupo de fórmula VI,



10

en donde Z tiene el significado previamente indicado, y

- o A es oxígeno o azufre y B es =CH-,

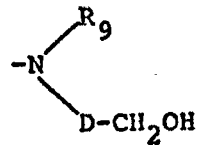
15

- o A es azufre o -N(R₆)-,

en donde R₆ es alquilo inferior o hidroxialquilo inferior y

B es nitrógeno,

o f) un grupo de fórmula VII,



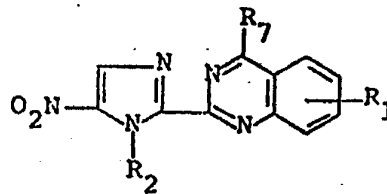
VII

en donde D tiene el significado previamente indicado, y

5

R₉ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula VIII,



VIII

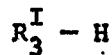
10

en donde R₁ y R₂ tienen los significados previamente indicados, y

R₇ es halógeno,

con un compuesto de fórmula IX,

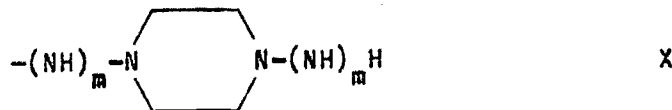
15



IX

en donde R₃^I es un grupo de fórmula II, III, IV, VI o VII, previamente indicada, o, cuando se desea un compuesto de fórmula I en donde R₃ es un grupo de fórmula V, previamente indicada, un grupo de fórmula X,

20



en donde m tiene el significado previamente indicado, en ausencia de agua.

5

2ª.- Procedimiento para preparar derivados de imidazolilquinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid 7, MAYO 1977

SANDOZ A.G.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

p.p. Firmado: L. Gesta Fernández

