



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A3
(21)	457.576	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	5-4-77	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

PATENTE DE INTRODUCCION

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K
(64) TITULO DE LA INVENCIÓN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-FLUOROMETIL-3-(O-TOLIL)-6-AMINO-4(3H)QUINAZOLINONA.	
(66) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente estadounidense nº 3.966.731 del 29-6-76	
(71) SOLICITANTE (S) TANABE SEIYAKU CO., LTD.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 21, Dosho-machi, 3-chome, Higashi-ku, Osaka - Japón	
(72) INVENTOR (ES)	
(73) TITULAR (ES)	
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

1                   Esta invención se refiere a un nuevo derivado de  
quinazolinona y a un procedimiento para preparación del mis-  
mo. Más particularmente se refiere a 2-fluorometil-3-(o-tolil)-  
6-amino-4(3H)-quinazolinona (a la que de aquí en adelante se  
5                   designará como "el derivado de quinazolinona [I]"). Las sa-  
les de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de la  
2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona también  
se incluyen dentro del marco de la presente invención.

10                   Los solicitantes han encontrado que el derivado  
de quinazolinona [I] de la presente invención y una sal de  
adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable son  
útiles como relajantes musculares centrales, tranquilizantes  
menores, anticonvulsivantes, analgésicos y/o agentes antiin-  
15                   flamatorios. Como se muestra en la siguiente Tabla 1, la ac-  
tividad relajante muscular central del derivado de quinazoli-  
nona [I] es aproximadamente de 22 a 29 veces más fuerte  
que la de Mefenesina [nombre químico: 3-(o-toliloxi)-1,2-pro-  
panodiol] y aproximadamente 8 a 10 veces más fuerte que la  
de Clormezanona [nombre químico: 1,1-dioxido de 2-(p-clorofe-  
20                   nil)tetrahidro-3-metil-4H-1,3-tiazin-4-ona]. Además, al compa-  
rarlo con relajantes musculares conocidos, el derivado de qui-  
nazolinona [I] se caracteriza por su mayor seguridad debido  
a sus efectos secundarios y/o toxicidad más bajos. Por ejem-  
plo, así como los relajantes musculares conocidos tales como  
25                   Mefenesina y Clormezanona presentan una actividad hipnótica  
potente lo cual es uno de los efectos secundarios típicos de  
los mismos, el derivado de quinazolinona [I] presenta menos  
actividad hipnótica relativamente y es casi dos veces supe-  
rior a la Mefenesina y Clormezanona en lo que respecta al ín-  
dice terapéutico (es decir la relación de potencia de la ac-  
30

Tabla 1

Compuesto	Actividad relaja- nte muscular		Efecto colateral Actividad hipnótica DH <sub>50</sub> (mg/kg)	Toxicidad aguda LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Índice Terapéutico			Margen de seguridad				
	(A)	(B)			(C)	(D)	(E)	D/A	D/B	D/C	E/A	E/B
1 Derivado de quinazolinona /I/ de la presente in- vención (tec- nicas arterio- res)	20,7	19,3	22,4	53,1	528,0	2,57	2,75	2,37	25,5	27,4	23,6	
10 2-fluorometil- 3-(9-tolil)-4- (3H)-quinazoli- na	138,4	58,9	67,5	87,3	710,0	0,63	1,48	1,29	5,1	12,1	10,5	
15 2-fluorometil- 3-(o-tolil)-6- nitro-4(3H)-qui- nazolinona	> 100	> 100	> 100	> 100	-	-	-	-	-	-	-	-
20 2-metil-3- (o-tolil)-6- amino-4(3H)- quinazolino- na	24,0	22,5	22,5	33,7	87,5	1,40	1,49	1,49	3,7	3,9	3,9	
Mefenesina	527,3	551,2	497,8	824,1	2020,0	1,56	1,50	1,66	3,8	3,7	4,1	
Clormezanona	207,5	156,2	221,6	385,5	1340,1	1,86	2,47	1,74	6,5	8,6	6,1	

Nota:

- (A): Actividad examinada por el método de tracción. Se administra el fármaco oralmente a ratones. Después de 10, 20 y 30 minutos de la dosis se suspenden los ratones por las patas delanteras en un alambre metálico de 1 mm. de diámetro. Se calcula la DE<sub>50</sub> de la droga del número de ratones que caen del alambre en 10 segundos.
  - (B): Actividad examinada por el método de plano inclinado. Se administra el fármaco oralmente a los ratones. Después de 15, 30 y 45 minutos de la dosis, se ponen los ratones en el centro de una estera (60 cm de longitud y 50 cm de anchura) colocada con una inclinación de 60 grados. Se calcula la DE<sub>50</sub> de la droga por el número de ratones que se destilizan hacia abajo en un minuto.
  - (C): Actividad examinada por el método de varilla rotatoria. Se administra el fármaco a los ratones por vía oral. Después de 30 minutos de la dosis se colocan los ratones durante 2 minutos sobre varillas rotatorias (3,5 cm. de diámetro, 14 rpm). Se calcula la DE<sub>50</sub> del fármaco por el número de ratones que caen de las varillas dos veces durante el ensayo.
  - (D): Se administra oralmente el fármaco a los ratones. Se determina la actividad hipnótica de la droga por el número de ratones que pierden el reflejo de enderezamiento durante más de 20 segundos. La DH<sub>50</sub> de la droga se calcula como la dosis que se requiere para producir la pérdida de enderezamiento en el 50% de los ratones.
  - (E): Se administra oralmente la droga a los ratones. La dosis letal 50% (DL<sub>50</sub>) del fármaco se calcula del número de ratones que muere 72 horas después de la dosis.
- Índice terapéutico y margen de seguridad: Dichos índice y margen se calculan a partir de los valores de DE<sub>50</sub>, DH<sub>50</sub> y DL<sub>50</sub> mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	Actividad relajante muscular DE <sub>50</sub> (mg/kg)			Efecto colateral Actividad hipnótica DH <sub>50</sub> (mg/kg)	Toxicidad aguda LD <sub>50</sub> (mg/kg)
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
Derivado de quinazolinona [I] de la presente invención (técnicas anteriores)	20,7	19,3	22,4	53,1	528,0
2-fluorometil-3-(o-tolil)-4-(3H)-quinazolina	138,4	58,9	67,5	87,3	710,0
2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-nitro-4(3H)-quinazolinona	>100	>100	>100	>100	-
2-metil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona	24,0	22,5	22,5	33,7	87,5
Mefenesina	527,3	551,2	497,8	824,1	2020,0
Clormezanona	207,5	156,2	221,6	385,5	1340,1

Nota:

- (A): Actividad examinada por el método de tracción. Se administra el fármaco y a los 10, 20 y 30 minutos de la dosis se suspenden los ratones por el estímulo metálico de 1 mm. de diámetro. Se calcula la DE<sub>50</sub> de la droga del tiempo en 10 segundos.
- (B): Actividad examinada por el método de plano inclinado. Se administra el fármaco y después de 15, 30 y 45 minutos de la dosis, se ponen los ratones sobre una superficie (longitud y 50 cm de anchura) colocada con una inclinación de 60° por el número de ratones que se deslizan hacia abajo en un minuto.
- (C): Actividad examinada por el método de varilla rotatoria. Se administra el fármaco oralmente. Después de 30 minutos de la dosis se colocan los ratones en las varillas (3,5 cm. de diámetro, 14 rpm). Se calcula la DE<sub>50</sub> del fármaco como el número de ratones que caen durante el ensayo.
- (D): Se administra oralmente el fármaco a los ratones. Se determina el número de ratones que pierden el reflejo de enderezamiento durante el ensayo. Se calcula como la dosis que se requiere para producir la pérdida de los ratones.
- (E): Se administra oralmente la droga a los ratones. La dosis letal 50% (LD<sub>50</sub>) es el número de ratones que muere 72 horas después de la dosis.
- Índice terapéutico y margen de seguridad: Dichos índices y márgenes se calculan a partir de los valores de DE<sub>50</sub>, DH<sub>50</sub> y DL<sub>50</sub> mostrados en la Tabla 1.

1

5

10

15

20

25

30

Tabla 1

Dosis (g)	Efecto colateral Actividad hipnótica DH <sub>50</sub> (mg/kg)	Toxicidad aguda LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Índice Terapéutico			Margen de seguridad		
			D/A	D/B	D/C	E/A	E/B	E/C
2,4	53,1	528,0	2,57	2,75	2,37	25,5	27,4	23,6
2,5	87,3	710,0	0,63	1,48	1,29	5,1	12,1	10,5
2,00	> 100	-	-	-	-	-	-	-
2,5	33,7	87,5	1,40	1,49	1,49	3,7	3,9	3,9
7,8	824,1	2020,0	1,56	1,50	1,66	3,8	3,7	4,1
4,6	385,5	1340,1	1,86	2,47	1,74	6,5	8,6	6,1

Método de tracción. Se administra el fármaco oralmente a ratones. Después de la dosis se suspenden los ratones por las patas delanteras en un alambre horizontal. Se calcula la DE<sub>50</sub> de la droga del número de ratones que caen del alambre.

Método de plano inclinado. Se administra el fármaco oralmente a los ratones. Después de la dosis, se ponen los ratones en el centro de una estera (60 cm de ancho) colocada con una inclinación de 60 grados. Se calcula la DE<sub>50</sub> de la droga del número de ratones que se deslizan hacia abajo en un minuto.

Método de varilla rotatoria. Se administra el fármaco a los ratones por vía intraperitoneal. Después de la dosis se colocan los ratones durante 2 minutos sobre varillas rotatorias (10 rpm). Se calcula la DE<sub>50</sub> del fármaco por el número de ratones que caen de las varillas durante el ensayo.

Método de reflejo de enderezamiento. Se determina la actividad hipnótica de la droga por el tiempo que se requiere para producir la pérdida de reflejo de enderezamiento en el 50% de los ratones. La DH<sub>50</sub> de la droga se calcula a partir de los valores de actividad hipnótica.

Método de dosis letal 50%. La dosis letal 50% (DL<sub>50</sub>) del fármaco se calcula del número de ratones que mueren después de la dosis.

Margen de seguridad: Dichos índice y margen se calculan a partir de los valores de actividad hipnótica y toxicidad aguda de la droga.

Tabla 1.

1 tividad relajante muscular a la actividad hipnótica).

Inoue y otros han descubierto que la 2-fluorometil-3-(o-tolil)-4(3H)-quinazolinona y 2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-nitro-4(3H)-quinazolinona son útiles como agentes hipnóticos [solicitud de patente Japonesa Nº 81910/1971 dejada abierta al público sin examen el 9 de Julio 1972 con el número 48483/1972]. Posteriormente Breuer y otros han descubierto que la 2-metil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona presenta una actividad relajante muscular [Arzneimittel Forschung 21 (1971), Nº 2, 238-243; c.f., Patente Estadounidense Nº 3317388]. Al compararlas con estas quinazolinonas conocidas, sin embargo, el derivado de quinazolinona [I] es más útil como relajante muscular central debido a su actividad más fuerte, a su mayor índice terapéutico y/o a su mayor margen de seguridad. Por ejemplo, como se vé en la Tabla 1, la actividad relajante muscular del derivado de quinazolinona [I] es casi 3 a 7 veces más fuerte que la de 2-fluorometil-3-(o-tolil)-4(3H)-quinazolinona. Además aunque la 2-metil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona tiene una actividad relajante muscular relativamente fuerte, el derivado de quinazolinona [I] de la presente invenciónés aparentemente unas 7 veces superior a dicha quinazolinona conocida en cuanto a margen de seguridad (es decir la relación de potencia de la actividad relajante muscular a la toxicidad aguda).

25 El derivado de quinazolinona [I] de la presente invención posee actividades analgésicas anticonvulsivantes y tranquilizantes potentes. Por ejemplo, como se muestra en la siguiente Tabla 2 la actividad anticardiazol (DE<sub>50</sub>) del derivado de quinazolinona que se calcula como el efecto preventivo frente a la muerte convulsiva inducida por cardiazol

30

1 en ratones es casi dos veces superior a la de Cloromezanona  
y la actividad analgésica (DE<sub>50</sub>) examinada por el método del  
retorcimiento de la cola provocado por ácido acético es apa-  
rentemente más fuerte que la de Cloromezanona. La actividad  
5 anticardiazol del derivado de la quinazolinona [I] es tam-  
bién 3,6 y 1,1 veces superior a la de 2-fluorometil-3-(o-to-  
lil)-4(3H)-quinazolinona y 2-metil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-  
quinazolinona, respectivamente. Además el derivado de quina-  
zolinona [I] tiene una potente actividad antiinflamatoria.  
10 Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 2, el derivado de  
quinazolinona [I] previene el edema inducido por carrageni-  
na en 28% cuando se administra oralmente a ratas en dosis de  
30 mg/kg. Por otro lado cuando se examina bajo las mismas  
condiciones que antes, se requieren 200 mg de ácido Mefenami-  
15 co [nombre químico ácido N-(2,3-xilil)antranílico] para pro-  
ducir una disminución de un 25% en dicho edema inducido por  
carragenina.

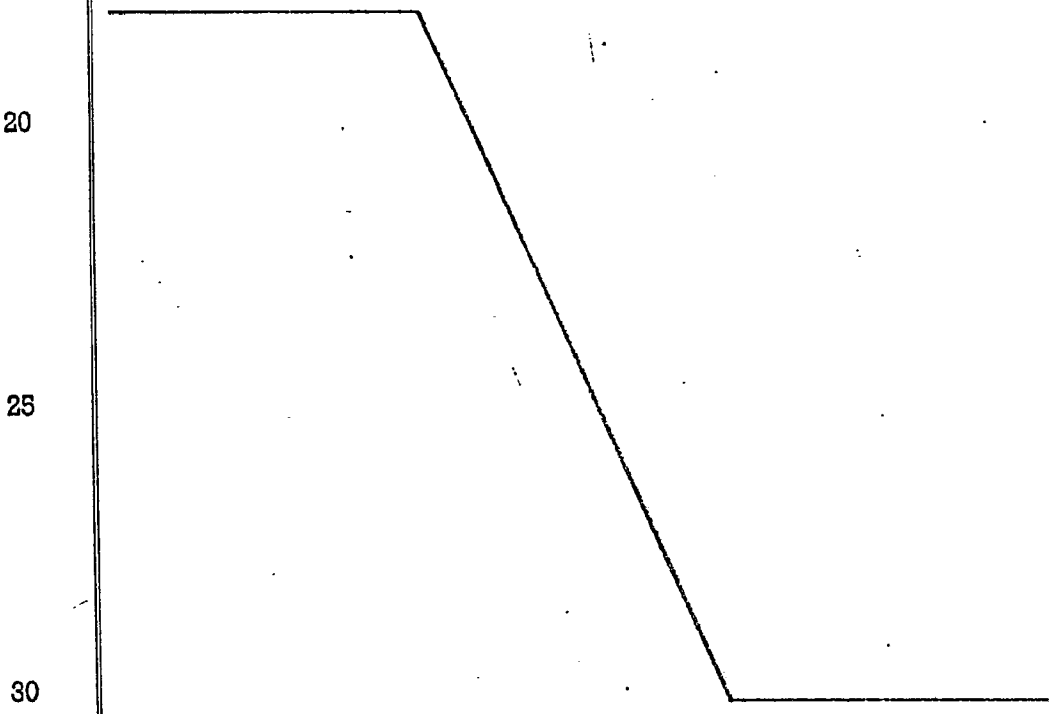


Tabla 2

Compuestos	Actividad anticardiazol DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Actividad analgésica DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Actividad antiinflamatoria
Derivado de quinazolinona [1] de la presente invención (técnicas anteriores)	15,7	11,8	28 %
2-Fluorometil-3-(o-tolil)-4(3H)-quinazolinona	56,1	42,1	-
2-metil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona	16,9	10,0	-
Mefenesina	599,8	-	-
Clormezanona	28,8	257,6	-

Nota:

Actividad anticardiazol. Se administra droga a los ratones por vía oral. Después de 30 minutos de la dosis, se inyectan 125 mg de cardiazol a los ratones por vía subcutánea. La DE<sub>50</sub> se determina por el número de ratones que quedan protegidos de la muerte convulsiva inducida por cardiazol 60 minutos después de la inyección de cardiazol.

Actividad analgésica. Se inyecta una solución de ácido acético al 1% intraperitonealmente a ratones en la dosis de 10 mg/kg después de administración oral del fármaco y se cuenta el número de retorcimientos por ratón durante 5 minutos empezando a los 10 minutos de inyectado el ácido acético. Se calcula la DE<sub>50</sub> del fármaco como la dosis que produciría una reducción del 50% en los retorcimientos inducidos por el ácido acético.

Actividad antiinflamatoria. Se administra un fármaco por vía oral a ratas a una dosis de 30 mg/kg. Al grupo de control se le administra por vía oral una solución salina fisiológica. Al cabo de una hora se inyecta subcutáneamente una solución de carragenina al 1% a las ratas a través de las patas traseras a la dosis de 0,5 ml/rata. Después se mide el volumen de las patas del grupo de control y grupo medicado tres horas después de la inyección de carragenina y de aquí se calcula el efecto preventivo (%) de la droga frente al edema inducido por carragenina.



Tabla 2

Compuestos	Actividad anticardiazol DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Actividad analgésica DE <sub>50</sub> (mg/kg)
Derivado de quinazolinona [I] de la presente invención (técnicas anteriores)	15,7	11,8
2-fluorometil-3-(o-tolil)-4(3H)-quinazolinona	56,1	42,1
2-metil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona	16,9	10,0
Mefenesina	599,8	-
Clormezanona	28,8	257,6

Nota:

Actividad anticardiazol. Se administra droga a los ratones 30 minutos de la dosis, se inyectan 125 mg de cardiazol a tánea. La DE<sub>50</sub> se determina por el número de ratones que muerte convulsiva inducida por cardiazol 60 minutos después.

Actividad analgésica. Se inyecta una solución de ácido acético a ratones en la dosis de 10 mg/kg después de administrar cuenta el número de retorcimientos por ratón durante 5 minutos de inyectado el ácido acético. Se calcula la DE<sub>50</sub> que produciría una reducción del 50% en los retorcimientos inducidos.

Actividad antiinflamatoria. Se administra un fármaco por dosis de 30 mg/kg. Al grupo de control se le administra por vía fisiológica. Al cabo de una hora se inyecta subcutánea carragenina al 1% a las ratas a través de las plantas de la dosis de 0,5 ml/rata. Después se mide el volumen de las patas y grupo medicado tres horas después de la inyección de carragenina se calcula el efecto preventivo (%) de la droga frente al edema.

Tabla 2

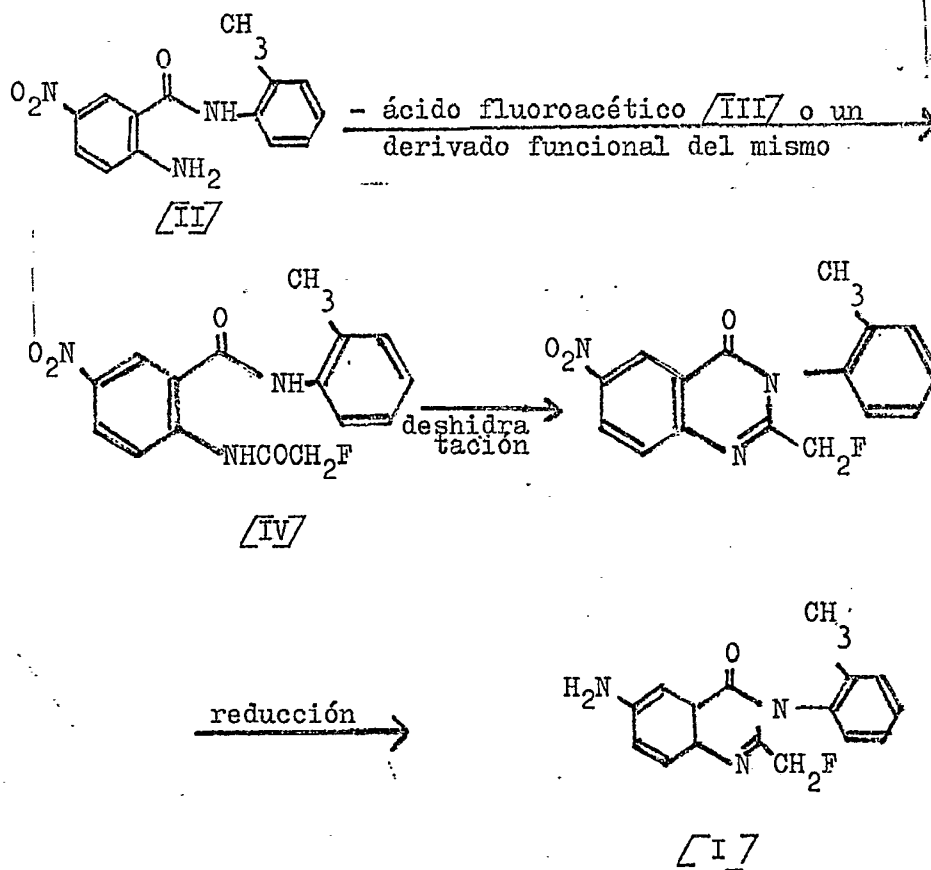
Actividad anticardiazol DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Actividad analgésica DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Actividad antiinflamatoria
15,7	11,8	28 %
56,1	42,1	-
16,9	10,0	-
599,8	-	-
28,8	257,6	-

. Se administra droga a los ratones por vía oral, Después de se inyectan 125 mg de cardiazol a los ratones por vía subcutánea por el número de ratones que quedan protegidos de la ida por cardiazol 60 minutos después de la inyección de cardiazol. a inyecta una solución de ácido acético al 1% intraperitonealmente de 10 mg/kg después de administración oral del fármaco y se miden los retorcimientos por ratón durante 5 minutos empezando a los 10 minutos de la inyección de ácido acético. Se calcula la DE<sub>50</sub> del fármaco como la dosis que protege al 50% en los retorcimientos inducidos por el ácido acético. En las ratas. Se administra un fármaco por vía oral a ratas a una dosis de control se le administra por vía oral una solución salina. Después de una hora se inyecta subcutáneamente una solución de carragenina a través de las plantas de las patas traseras a la dosis de control. Después se mide el volumen de las patas del grupo de control y del grupo de carragenina y de aquí se calcula el porcentaje (%) de la droga frente al edema inducido por carragenina.

1 El derivado de quinazolinona [I] de la presen  
te invención puede utilizarse para uso farmacéutico bien como  
base libre o como su sal. Las sales de adición de ácido far-  
maceuticamente aceptables del derivado de quinazolinona [I]  
5 incluyen por ejemplo hidrocloruro, hidrobromuro, perclorato,  
nitrato, sulfato, fosfato, metansulfonato, etansulfonato,  
bencenosulfonato, p-toluensulfonato y sulfanilato. El deriva-  
do de quinazolinona [I] puede utilizarse en la forma de una  
preparación farmacéutica de administración enteral o parente-  
10 ral. La dosis diaria del derivado de quinazolinona [I] ade-  
cuada para uso farmacéutico puede estar dentro del intervalo  
de 1 a 200 mg/kg, especialmente 3 a 100 mg/kg. La dosis dia-  
ria más preferida del derivado de quinazolinona [I] adecua-  
da para administración por vía enteral puede estar dentro del  
15 intervalo de 5 a 50 mg/kg. Además el derivado de quinazoli-  
nona [I] de la presente invención puede emplearse conjun-  
tamente o mezclado con un excipiente farmacéutico que sea  
adecuado para su administración por vía enteral o parente-  
ral. El excipiente seleccionado sería aquel que no reaccio-  
20 nase con el derivado de quinazolinona [I]. Excipientes  
adecuados incluyen, por ejemplo, gelatina, lactosa, glucosa,  
cloruro sódico, almidón, estearato magnésico, talco, aceite  
vegetal, alcohol bencílico y gomas. La preparación farmaceú-  
tica puede estar en forma de dosificación sólida tal como  
25 una tableta, una tableta recubierta, píldora o cápsula, o en  
forma de dosificación líquida tal como una solución, una sus-  
pensión o una emulsión. La preparación farmacéutica puede es-  
terilizarse y/o puede contener sustancias auxiliares tales  
30 como preservantes, estabilizadores, humectantes o agentes  
emulsionantes.

1 Según la presente invención, el derivado de qui-  
nazolinona [I] puede prepararse por las etapas de conden-  
sación de N-(2-amino-5-nitrobenzoil)-o-toluidina [II] con  
5 ácido fluoroacético [III] o un derivado funcional del mis-  
mo, deshidratación de la N-(2-fluoroacetamido-5-nitroben-  
zoil)-o-toluidina [IV] resultante para dar 2-fluorometil-3-(o-  
tolil)-6-nitro-4(3H)-quinazolinona [V] y después reducir  
a dicha quinazolinona [V].

10 Las reacciones de la presente invención mencio-  
nadas antes se muestran en el siguiente esquema:



1                   La reacción de condensación de la N-(2-amino-5-nitrobenzoil)-o-toluidina [II] con ácido fluoroacético [III] o un derivado funcional del mismo puede realizarse de manera convencional. Por ejemplo, la reacción de condensación del

5                   compuesto [II] con ácido fluoroacético [III] se lleva a cabo en presencia de un agente deshidratante en un disolvente. Se emplean preferiblemente N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonil-imidazol y similares como agente de deshidratación. La dimetilformamida y dimetilacetamida son adecuadas como di-

10                   solventes de reacción. Es preferible llevar a cabo la reacción a una temperatura de 15° a 100°C. Alternativamente, la reacción de condensación del compuesto [II] con el derivado funcional de ácido fluoroacético [III] se lleva a cabo en presencia de un aceptor de ácido en un disolvente. Las bases orgánicas tales como piridina y trietilamina y bases inorgánicas tales como carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico) se emplean como aceptores de ácido. El tetrahidrofurano y el dioxano son adecuados como disolvente de reacción. Los ejemplos preferidos del

15                   derivado funcional de ácido fluoroacético incluyen los correspondientes anhídridos de ácido y haluros de ácido (por ejemplo cloruro, bromuro). Cuando se emplea anhídrido de ácido fluoroacético se prefiere llevar a cabo la reacción a una

20                   temperatura de 15° a 100°C. Por otra parte, cuando se emplea haluro de fluoroacetilo, se prefiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0° a 50°C.

25                   

30                   La subsiguiente reacción de deshidratación puede llevarse a cabo por tratamiento de N-(2-fluoroacetamido-5-nitrobenzoil)-o-toluidina [IV] con un agente deshidratante. Ejemplos adecuados de agente deshidratante incluyen an-

1 hidrido de ácido acético, ácido polifosfórico y polifosfato  
de alquilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una  
temperatura de 50° a 150°C.

5 La reacción de reducción de la 2-fluorometil-3-  
(o-tolil)-6-nitro-4(3H)-quinazolinona [V] puede llevarse a  
cabo facilmente. Por ejemplo el derivado de quinazolinona  
[I] se prepara por hidrogenación catalítica de 2-fluorome-  
til-3-(o-tolil)-6-nitro-4(3H)-quinazolinona. Dicha hidroge-  
nación catalítica se realiza en presencia de un catalizador  
10 en atmósfera de hidrógeno. Entre los ejemplos de catalizador  
se incluyen carbón paladiado, níquel Raney y similares. La  
reacción se lleva a cabo preferiblemente a una presión entre  
la presión atmosférica y 45,3 kg (100 lb) y a una temperatu-  
ra de 10° a 100°C. El tetrahidrofurano, ácido acético, ácido  
15 clorhídrico al 10% y ácido bromhídrico al 10% son adecuados  
como disolvente de reacción. Alternativamente el derivado de  
quinazolinona [I] de la invención se prepara por tratamien-  
to de 2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-nitro-4(3H)-quinazolinona  
con un agente reductor tal como un haluro de metal multiva-  
lente (por ejemplo cloruro estannoso). Esta reacción de re-  
ducción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un  
haloácido concentrado (por ejemplo ácido clorhídrico concen-  
trado) a una temperatura de 0° a 50°C. El metanol, etanol,  
isopropanol, éter y tetrahidrofurano son adecuados como di-  
25 solvente de reacción.

Los aspectos prácticos y preferidos de la pre-  
sente invención se muestran como ilustración en los siguien-  
tes Ejemplos.

EJEMPLO 1

30 Se disuelven 14,4 g (0,053 moles) de N-(2-ami-

1 no-5-nitrobenzoil)-o-toluidina y 6,3 g (0,08 moles) de piri-  
dina en 300 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 12,2 g (0,126  
moles) de cloruro de fluoroacetilo a la solución en 10 minu-  
tos, enfriando con hielo. Se agita la solución a la misma  
5 temperatura durante 30 minutos y después a la temperatura am-  
biente durante 2,5 horas. Se deja reposar la solución de reac-  
ción a la temperatura ambiente durante toda la noche. Se re-  
coge el precipitado cristalino por filtración, se lava con  
agua y después se seca. Se obtienen 16,4 g de N-(2-fluoroace-  
10 tamido-5-nitrobenzoil)-o-toluidina.

Rendimiento: 93,7%; p.f. 238°-239°C.

Espectro de absorción en el infrarrojo:  $\nu_{\text{max}}$  parafina  
líquida ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 1690, 1640, 1610, 1580.

Espectro de resonancia magnética nuclear:  $\delta$  en DMSO- $d_6$ :  
15 2,26(s, 3H), 5,08(d, 2H, J = 47 Hz), 7,27(s, 4H), 8,35-  
8,95(m, 3H).

Se disuelven 16,5 g (0,05 moles) de N-(2-fluoro  
acetamido-5-nitrobenzoil)-o-toluidina y 25,5 g (0,25 moles)  
de anhídrido de ácido acético en 250 ml de ácido acético gla-  
20 cial. La solución se refluje durante 2 horas con calefacción.  
Después se evapora la solución de reacción para eliminar el  
disolvente. Se vierte el residuo así obtenido en agua de hie-  
lo y se ajusta la mezcla acuosa a pH 9 con carbonato potási-  
co. Se recoge el precipitado cristalino por filtración. Se  
25 obtienen 15,5 g de 2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-nitro-4(3H)-  
quinazolinona.

Rendimiento: 98,7%; p.f. 155°-158°C (recristalizado de  
etanol).

Espectro de absorción en el infrarrojo:  $\nu_{\text{max}}$  parafina  
30 líquida ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1705, 1610, 1588

1 Espectro de resonancia magnética nuclear: en  $\text{CDCl}_3$ :  
2,14(s, 3H), 4,96(d, 2H, J, = 47 Hz), 7,05-9,20(m, 7H).

5 Se agitan durante 30 minutos en gas hidrógeno una mezcla de 2,0 g (0,064 moles) de 2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-nitro-4(3H)quinazolinona, 0,2 g de carbón paladiado al 5% y 100 ml de ácido acético. Se ajusta la presión inicial del gas hidrógeno a 20,8 kg (46 lb) y se calienta la mezcla con una lámpara infrarroja durante la reacción. Después de 30 minutos de dicha reacción, la presión del gas hidrógeno decrece a 2,7 kg (6 lb). Después de enfriada la mezcla, se filtra dicha mezcla para separar el catalizador.

10 Se evapora el filtrado para separar el ácido acético y se disuelve el residuo en cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con hidróxido sódico acuoso al 5% y agua, sucesivamente. Después, se seca la solución y se evapora para eliminar el disolvente. Se disuelve el residuo oleoso así obtenido en 2 ml de cloroformo y se pasa la solución clorofórmica a través de una columna de 200 g de gel de sílice. Se eluye la columna de gel de sílice con benceno-acetato de etilo

15 (1 : 1). Después se evapora el eluato para separar el disolvente. Los cristales brutos obtenidos se lavan con isopropiléter y se recristalizan de isopropanol. Se obtiene 0,95 g de 2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona.

20

Rendimiento: 52,5%; p.f. 195<sup>o</sup>-196<sup>o</sup>C.

25 Espectro de absorción en el infrarrojo:  $\nu_{\text{max}}$  parafina  
líquida ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3470, 3370, 1670, 1630

30 Espectro de resonancia magnética nuclear: en  $\text{CDCl}_3$ :  
2,11(s, 3H), 3,96(s, 2H), 4,9(d, 2H, J = 47 Hz),  
6,95-7,70(m, 7H)



1           Hidrocioruro: P.f. 205<sup>o</sup>-208<sup>o</sup>C (descomp.)  
Espectro de absorción en el infrarrojo:  $\nu_{\max}$  parafina lí-  
quida ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2400, 1668, 1617, 1488  
5           p-Toluensulfonato: P.f. 125<sup>o</sup>-128<sup>o</sup>C (descomp.)  
Espectro de absorción infrarrojo:  $\nu_{\max}$  parafina líquida  
( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 1690, 1613, 1490.

EJEMPLO 2

10           Se añaden 1,36 g de N-(2-amino-5-nitrobenzoil)-  
o-toluidina, 0,79 g de piridina y 0,76 g de anhídrido de áci-  
do fluoroacético a 25 ml de tetrahidrofurano, y se refluje  
la mezcla durante 6 horas bajo calefacción. Se evapora la  
mezcla de reacción a presión reducida para separar el tetra-  
hidrofurano. Se añade agua al residuo así obtenido y se re-  
15           coge el precipitado cristalino por filtración. Se lavan los  
cristales con isopropanol y cloroformo y después se secan.  
Se obtienen 1,15 g de N-(2-fluoroacetamido-5-nitrobenzoil)-  
o-toluidina.

Rendimiento: 70%; p.f. 235<sup>o</sup>-238<sup>o</sup>C.

20           Se trata N-(2-fluoroacetamido-5-nitrobenzoil)-  
o-toluidina de la misma forma que la descrita en el Ejemplo  
1, con lo que se obtiene 2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-nitro-  
4(3H)-quinazolinona.

25           Se agita una mezcla de 2,0 g de 2-fluorometil-  
3-(o-tolil)-6-nitro-4(3H)-quinazolinona, 0,2 g de carbón pa-  
ladiado al 5% y 100 ml de ácido clorhídrico al 10% a 40<sup>o</sup>C du-  
rante 1,5 horas en gas hidrógeno. Se ajusta la presión ini-  
cial a 21,8 kg (48 lbs). Después de dicha reacción, se en-  
fria la mezcla y se filtra para separar el catalizador. Se  
30           neutraliza el filtrado con bicarbonato sódico y se extrae el

1 precipitado con benceno. Se seca la solución bencénica y se  
evapora despues para separar el disolvente. Se recristaliza  
el residuo así obtenido de isopropanol. Se obtienen 1,3 g de  
2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona.

5 Rendimiento: 72%; P.f. 195°-196°C.

EJEMPLO 3

Se suspenden 2,5 g de 2-fluorometil-3-(o-tolil)-  
6-nitro-4(3H)-quinazolinona en 40 ml de metanol y se añade  
una solución de 6,0 g de cloruro estannoso en 6,0 ml de áci-  
do clorhídrico concentrado gota a gota a 5°-10°C durante 15  
10 minutos. Se agita la mezcla a la misma temperatura durante  
15 minutos y despues a la temperatura ambiente durante 2,5  
horas. Despues de la reacción la mezcla se convierte en una  
solución transparente. La solución así obtenida se decolora  
15 con 0,25 g de carbón activado. Se añaden 200 ml de agua y 100  
ml de cloroformo a la solución. Después se neutraliza la so-  
lución con bicarbonato sódico, se agita y se filtra para se-  
parar los materiales insolubles. Se separa la capa de cloro-  
formo, se seca y se concentra a sequedad. Se cristaliza el  
20 residuo así obtenido con 15 ml de isopropanol y el precipi-  
tado cristalino se recoge por filtración. Se obtienen 1,9 g  
de 2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)-quinazolinona.

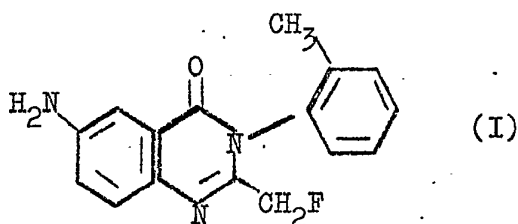
Rendimiento: 84%; p.f. 195°-196°C.

25 En resumen la Patente de Introducción que se  
solicite deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de  
2-fluorometil-3-(o-tolil)-6-amino-4(3H)quinazolinona de  
fórmula:

1

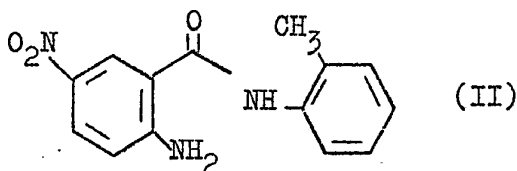


5

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

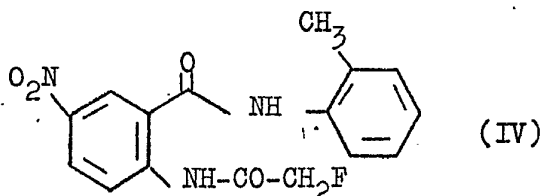
10



15

con ácido fluoracético o un derivado funcional del mismo, para producir un compuesto de fórmula:

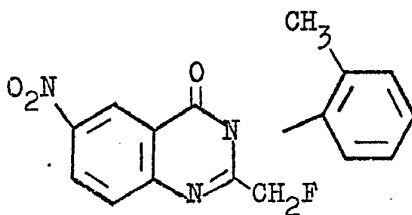
20



25

b) hacer reaccionar el producto procedente de la etapa anterior con un agente deshidratante, para producir un compuesto de fórmula:

30



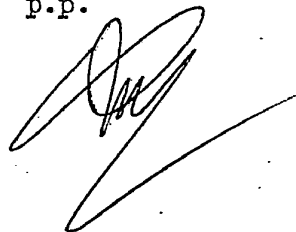
1 c) hacer reaccionar el producto procedente de la etapa anterior con un agente reductor para producir el compuesto de fórmula (I) deseado.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicha sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en hidrocioruro, hidrobromuro, perclorato, nitrato, sulfato, fosfato, metansulfonato, etansulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y sulfanilato.

10 3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-FLUOROMETIL-3-(O-TOLIL)-6-AMINO-4(3H)QUINAZOLINONA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de Abril de 1977  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.



20

25



30