



Cas G.270 **373909**

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>d</u> <u>R</u>

P A T E N T E
D E

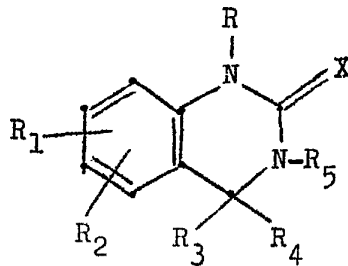
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE QUINAZOLINAS"
a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA,
residente en MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento es un procedimiento para preparar una clase de quinazolininas biológicamente activas. Más particularmente, los compuestos de este invento, que despliegan interesante actividad depresora del sistema nervioso central, pertenecen a la clase lade la fórmula:



10.

= 2 =
373909

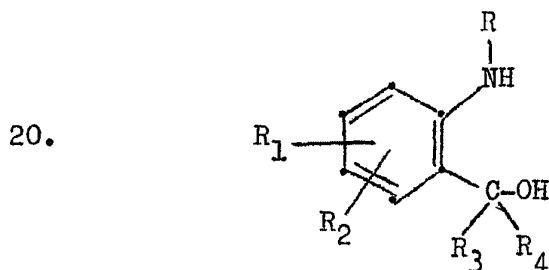


- donde R y R₅ se eligen entre hidrógeno, un alquilo inferior y fenilo; R₁ y R₂ se eligen en el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, NO₂ y $N \begin{matrix} \swarrow R' \\ \searrow R' \end{matrix}$ (donde R' es un grupo de alquilo inferior o los dos radicales R', combinados, forman un anillo);
5. R₃ y R₄ son un alquilo inferior; y X se toma del grupo constituido por O, S y NH.

- La definición "alquilo inferior" se usa para los radicales alquílicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.
10. no.

Los compuestos quinazolínicos preparados por el procedimiento de este invento despliegan interesante actividad depresora del sistema nervioso central y han demostrado ser particularmente aptos para la administración oral.

15. Estos compuestos se preparan, según el procedimiento del invento, fundiendo un fenilcarbinol de la fórmula:



25. donde R, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que antes,



373909

con un compuesto tomado del grupo constituido por la urea, la tiourea, la guanidina y sus equivalentes (como cianatos o tiocianatos).

5. Los compuestos quinazolínicos finales se purifican por cromatografía o por cristalización en disolventes apropiados.

El estudio de su actividad depresora se ha efectuado particularmente con la 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetilquinazolin-2-ona.

10. Se ha sometido este compuesto a una exploración general en el ratón albino macho (de 21-22 g de peso), administrándolo por vía oral a la dosis de 30, 100, 300 y 1000 mg/kg, suspendido en una solución de goma arábiga al 5%; el volumen administrado fue de 2 cc por 100 g de peso corporal.

15. La observación de los animales se efectuó 30, 90 y 300 minutos después del tratamiento.

20. Se efectuó asimismo un estudio más profundo de la actividad depresora sobre el sistema nervioso central, para determinar un posible efecto anticonvulsivante y tranquilizante en el ratón.

25. Para este fin, se determinó la dosis inhibidora 50 (DI_{50}) en el antagonismo de las convulsiones inducidas por la estriquina (0,75 mg/kg por vía endovenosa), por el cardiazol (40 mg/kg por vía endovenosa), por la nicotina



= 4 =

373909

(3 mg/kg por via endovenosa) y por el electrochoque (60 vóltios durante 0,1 de segundo). La actividad tranquilizante se estudió en el ratón en lucha. La agresividad de éste se indujo por estímulo eléctrico (60 vóltios, 20 estímulos por segundo durante 5 segundos cada vez).

5.

Como compuesto patrón para comparar se utilizó el meprobamato, o carbamato de 2-metil-2-propil-1,3-propandiol, que es un compuesto comercial bien conocido como tranquilizante y anticonvulsivante.

Los datos obtenidos se reseñan en la tabla que

10. sigue:

Compuesto	DL ₅₀ mg/kg, per os						Ratón en lucha	DL ₅₀ mg/kg, per os
	Estricnina		Carbamato de Nicotina		Electrochoque	convulsiones		
	con vultios	fallecimientos	con vultios	con vultios				
1,2,3,4-Tetrahydro-4,4-dimetilquinazolin-2-ona	150	150	83	58	53	93	125	1450
Meprobamato	205	120	41	115	160	150	140	1200



= 5 =

373909

Los datos anteriores muestran la superior actividad tranquilizante y anticonvulsivante de la 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetilquinazolin-2-ona respecto al meprobamato.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, sin limitarlo.

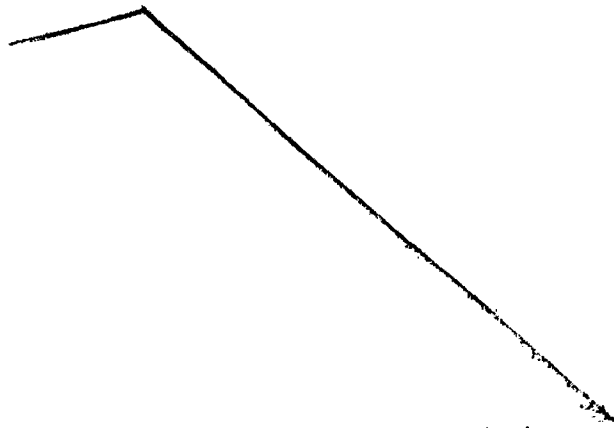
EJEMPLO 1

1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetilquinazolin-2-ona

Se funden en baño a 150°C, con agitación lenta, 33 g de o-aminofenildimetilcarbinol y 28 g de urea y se mantiene la masa flúida por 2 horas a la misma temperatura.

Se enfría el producto de la reacción, se le tritura con éter y se separan por filtración 12 g de urea.

Evaporando el filtrado, se obtiene un residuo oleoso, que se disuelve en benceno y se cromatografía en una columna de alúmina, eluyendo con cloroformo que contiene 10% de etanol. Se recoge la mezcla con éter, se la filtra y se la lava a fondo con éter. Se obtienen 19,5 g de cristales blancos de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetilquinazolin-2-ona, fundente a 161-162°C.



= 6 =



373909

EJEMPLO 2

1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetil-6-bromo-quinazolin-2-ona

- Se procede como en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el producto de partida es el 2-amino-5-bromofenil-
5. -dimetilcarbinol. Se obtiene en cristales blancos 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-6-bromo-quinazolin-2-ona, que funde a 193-196°C.

EJEMPLO 3

1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetil-6,8-dibromo-quinazolin-2-ona

10. Se procede como en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el producto de partida es el 2-amino-3,5-dibromofenil-
- dimetilcarbinol. Se obtiene en cristales blancos 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-6,8-dibromo-quinazolina-2-ona, que funde a 218-220°C.

15. EJEMPLO 4

1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetil-6-cloro-quinazolin-2-ona

- Se procede como en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el producto de partida es el 2-amino-5-clorofenil-
- dimetil-carbinol. Se obtiene en cristales blancos
20. 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-6-cloroquinazolin-2-ona, que funde a 195°C.



373909

EJEMPLO 5

1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetil-6,8-dicloro-quinazolin-2-ona

5. Se procede como en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el producto de partida es el 2-amino-3,5-diclorofenil-dimetilcarbinol. Se obtiene en cristales blancos 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-6,8-dicloro-quinazolin-2-ona, que funde a 197^o C.

EJEMPLO 6

1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetil-6,8-dinitro-quinazolin-2-ona

10. Se procede como en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el producto de partida es el 2-amino-3,5-dinitro-fenil-dimetilcarbinol. Se obtiene en agujetas amarillas 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-6,8-dinitro-quinazolin-2-ona, que funde a 274^o C.

15. EJEMPLO 7

1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetil-6-N-piperidino-quinazolin-2-ona

- Se procede como en el Ejemplo 1, con la diferencia de que el producto de partida es el 2-amino-5-N

= 8 =



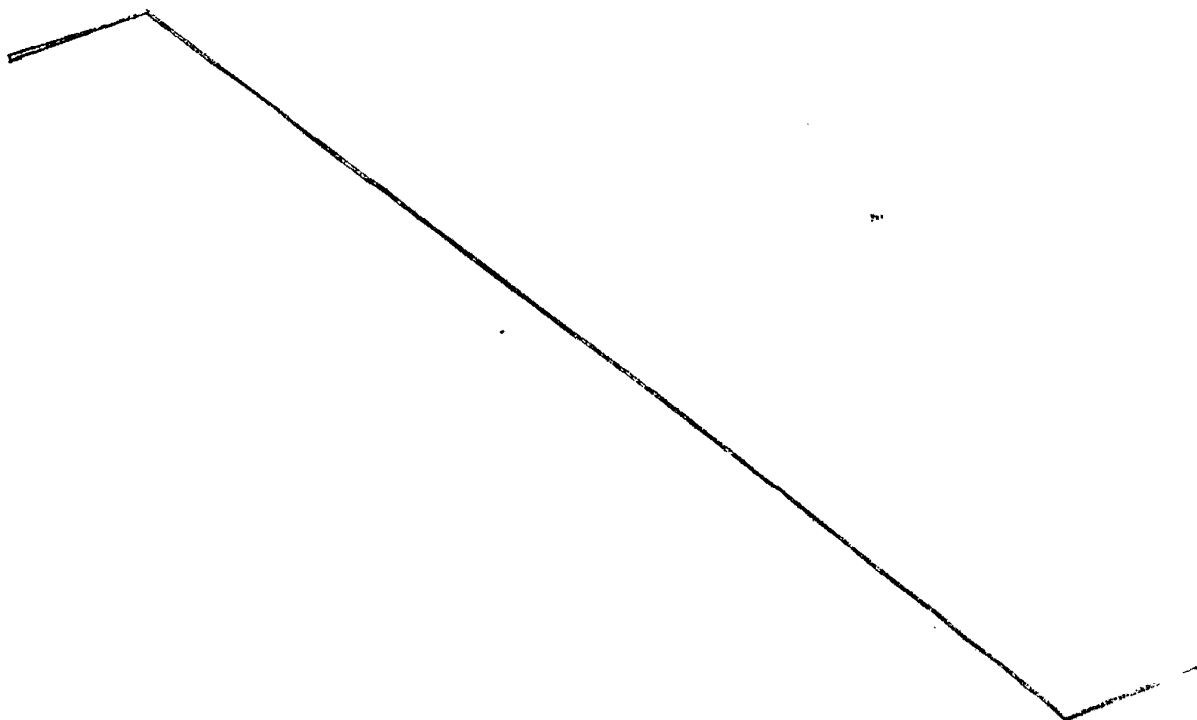
373909

-piperidino-fenil-dimetilcarbinol. Se obtiene 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-6-N-piperidino-quinazolin-2-ona. fundente a 254-255°C.

EJEMPLO 8

5. 1,2,3,4-Tetrahidro-4,4-dimetil-quinazolin-2-tiona

Se calientan a 180°C en un baño de aceite, por 2 horas y con agitación lenta, 19 g de o-aminofenil-dimetilcarbinol y 30 g de tiourea. Se enfría el producto de la reacción, se le tritura con agua y se separa por filtración la parte insoluble, constituida por el producto bruto. La cristalización en alcohol da 12 g de 1,2,3,4-tetrahidro-4,4-dimetil-quinazolin-2-tiona, en cristales blancos, que funden a 216-217°C





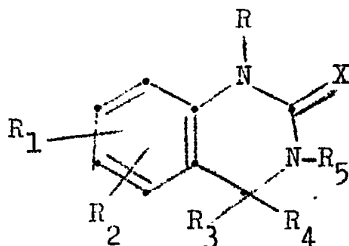
= 9 =

373909

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 24.160-A/68 del 26.11.68.

5. 1. Procedimiento para la preparación de quinazolinas pertenecientes a la clase de la fórmula siguiente:



10.

donde R y R₅ se eligen entre hidrógeno, un alquilo inferior y fenilo; R₁ y R₂ se toman del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior,

15.

alcoxilo inferior, halógeno, NO₂ y N $\begin{matrix} \diagup R' \\ \diagdown R' \end{matrix}$

(donde R' es un alquilo inferior o los dos radicales R', combinados, forman un anillo);

R₃ y R₄ son un alquilo inferior; y X se toma del grupo constituido por O, S y NH,

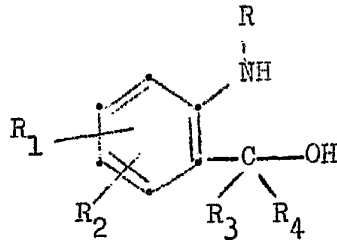
20.

caracterizado por fundirse un fenilcarbinol de la fórmula:



= 10 =

373909



5.

donde R, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que antes,

con un compuesto tomado del grupo constituido por una urea, tiourea, guanidina y sus equivalentes (como cianatos y tiocinatos)

10.

2. Procedimiento para la preparación de quinalinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 25 NOV. 1969

p.a.

firma: JOSE RODRIGUÉZ

POOR
QUALITY