



PATENTE DE INVENCION

Ref. 2866/II.

SECRETARIA DE ECONOMICA
CLASIFICACION
CLASE 07
SUBCLASE D
REG. 261
CLASE K

38 1403

# Memoria Descriptiva

sobre:

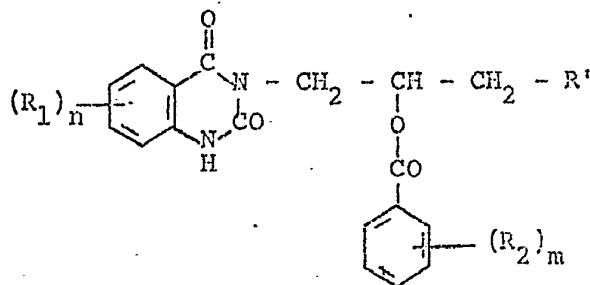
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS BASICAMENTE SUSTITUIDOS DE LA 2,4-(1H,3H)-QUINAZOLINDIONA.

-----

*Solicitante:* CASSELLA FARBERWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en 6 Frankfurt (Main)-Fechenheim, Alemania.

-----

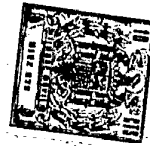
La presente invención se refiere a nuevos derivados básicamente sustituidos, farmacológicamente valiosos, de la 2,4-(1H,3H)-quinazolindiona de fórmula general:



Mod. 615

en la que R' significa un resto enlazado a través de un

BAD ORIGINAL



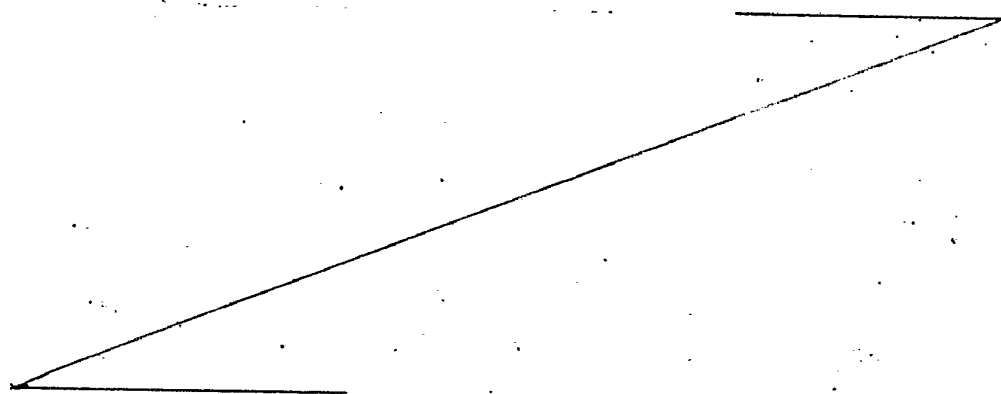
átomo de nitrógeno, de una amina secundaria alifática, cicloalifática, aralifática con 2 a 10 átomos de carbono, o una base de nitrógeno heterocíclica con 5, 6 o 7 miembros, que en el anillo, además del átomo de nitrógeno, contiene un grupo correspondiente de grupos metileno, así como en caso dado, otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

5.  $R_1$  significa grupos alcoxi inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, que pueden estar de preferencia en las posiciones 6, 7 o 6, 7, 8  $R_2$  significa un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,  $m$  representa los números 1, 2 o 3 y,  $n$  significa los números 2 o 3.

15. El resto de una amina secundaria  $R'$ , enlazado a través de un átomo de nitrógeno, se puede derivar en la serie alifática de mono- y diaminas, tales como dialquilaminas, alquilalquenilaminas, alquilendiaminas, hidroxialquilaminas y alcoxialquilaminas.

20. Tales aminas son, por ejemplo: dimetilamina, dietilamina, alilmetilamina, N,N-dietil-N'-metil-etilendiamina, N,N-dietil-N'-metil-propilendiamina, N-metil-etanolamina, N-metil-propanolamina, N-isopropiletanolamina, N-butiletanolamina, N-benciletanolamina, N-metil-metoxi-propilamina, N-metil-etoxipropilamina.

Aminas cicloalifáticas pueden ser, por ejemplo:





N-metil-ciclopropilamina, N-metil-ciclohexilamina.

Aminas de la serie aralifática pueden ser, por ejemplo: fenilalquil-alquilaminas, tales como bencil-metilamina, feniletil-metilamina.

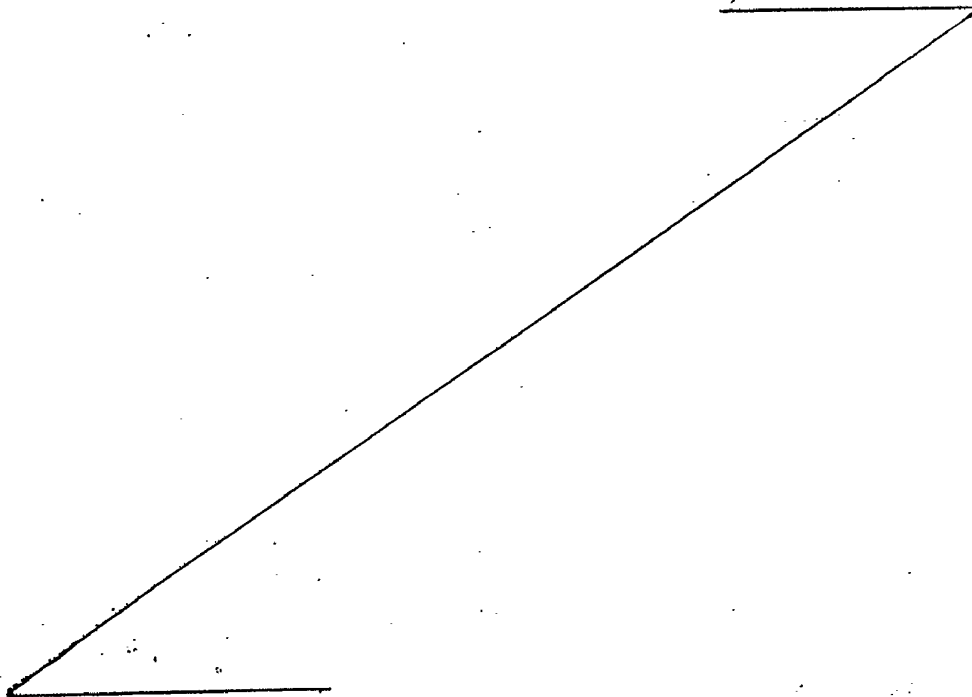
5.

Bases heterocíclicas nitrogenadas pueden ser, por ejemplo: las bases heterocíclicas nitrogenadas con 5,6 y 7 miembros, tales como la pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, N-metil-piperazina, N-fenilpiperazina, N-( $\beta$ -hidroxi-etil)-piperazina, N-( $\gamma$ -hidroxipropil)-piperazina, hexametilénimina.

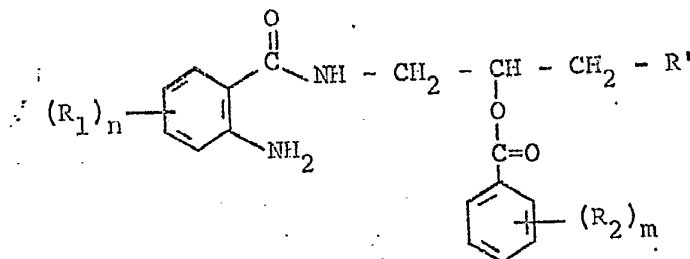
10.

Los derivados de 2,4-(1H,3H)-quinazolindiona de la presente invención se obtienen si se ciclizan o-aminobenzemidas de fórmula general:

15.



38 14 03



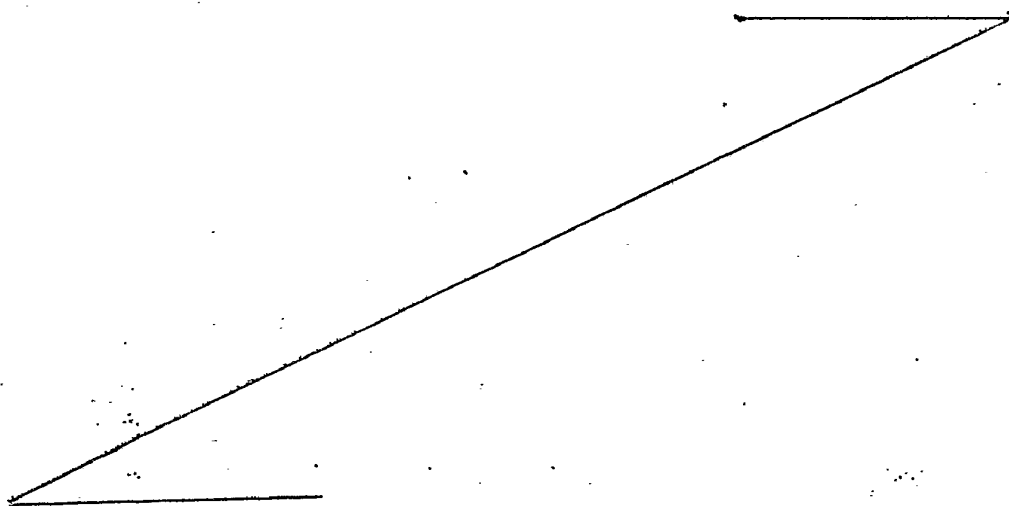
con fosgeno o un cloroformiato de alquilo inferior.

Los productos de partida necesarios para el procedimiento de la presente invención se pueden obtener en forma usual por procedimientos análogos.

5. El citado cloroformiato de alquilo inferior es preferentemente cloroformiato de etilo.

10. Los derivados de la 2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona según la presente invención son valiosos medicamentos; poseen un efecto dilatador específico de los vasos coronarios y a este efecto son superiores a las sustancias conocidas.

15. La comprobación farmacológica del efecto dilatador de los vasos coronarios se efectuó a base de la variación de la presión de oxígeno en la sangre coronaria en el perro según el método descrito por W.K.A. Schaper y colaboradores (véase W.K.A. Schaper, R. Khonneux y J.M. Be-





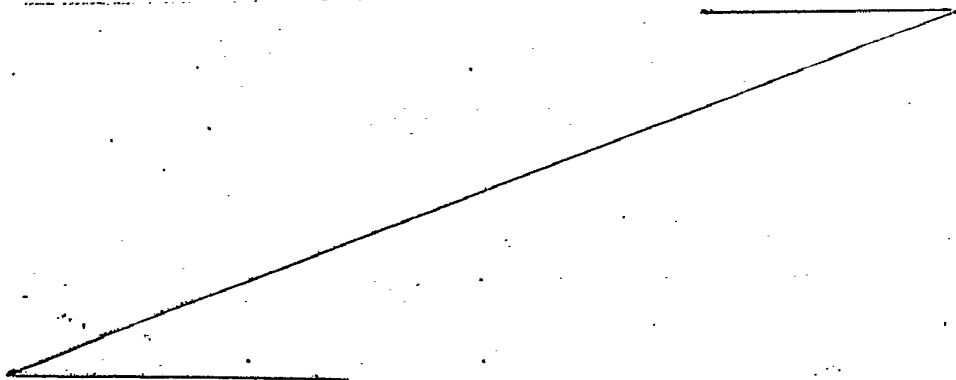
138 1403

gaard "Über die kontinuierliche Messung des Sauerstoffdruckes  
im venösen Coronarblut" (Sobre la medición continua de la  
presión de oxígeno en la sangre venosa de la coronaria)

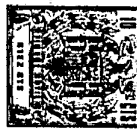
Kaunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 245,

5. 383-389 (1963). Los animales narcotizados, de respiración espontánea, recibieron los preparados de investigación aplicados en forma intravenosa. En esta disposición del ensayo produce una dilatación de las arterias coronarias por la sustancia de ensayo, y el aumento del flujo coronario que esto implica, un aumento de la presión de oxígeno en la sangre venosa coronaria. La medición de la presión de oxígeno se efectuó polarográficamente con un electrodo de platino según Gleichmann-Lübbers (véase U. Gleichmann y D.W. Luebbers "Die Messung des Sauerstoffdrucks in Gasen und Flüssigkeiten mit der Platin-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut" (La medición de la presión de oxígeno en gases y líquidos con el electrodo de platino bajo consideración especial de la medición en la sangre) Pflügers Arch. 271, 431-455 (1960). La frecuencia cardiaca se determinó en forma continua electrónicamente de la máxima sistólica de la presión sanguínea arterial. La presión sanguínea arterial se determinó en forma conocida con un electromanómetro Stathamstrain-gauge en la Arteria femoralis.
- 10.
- 15.
- 20.

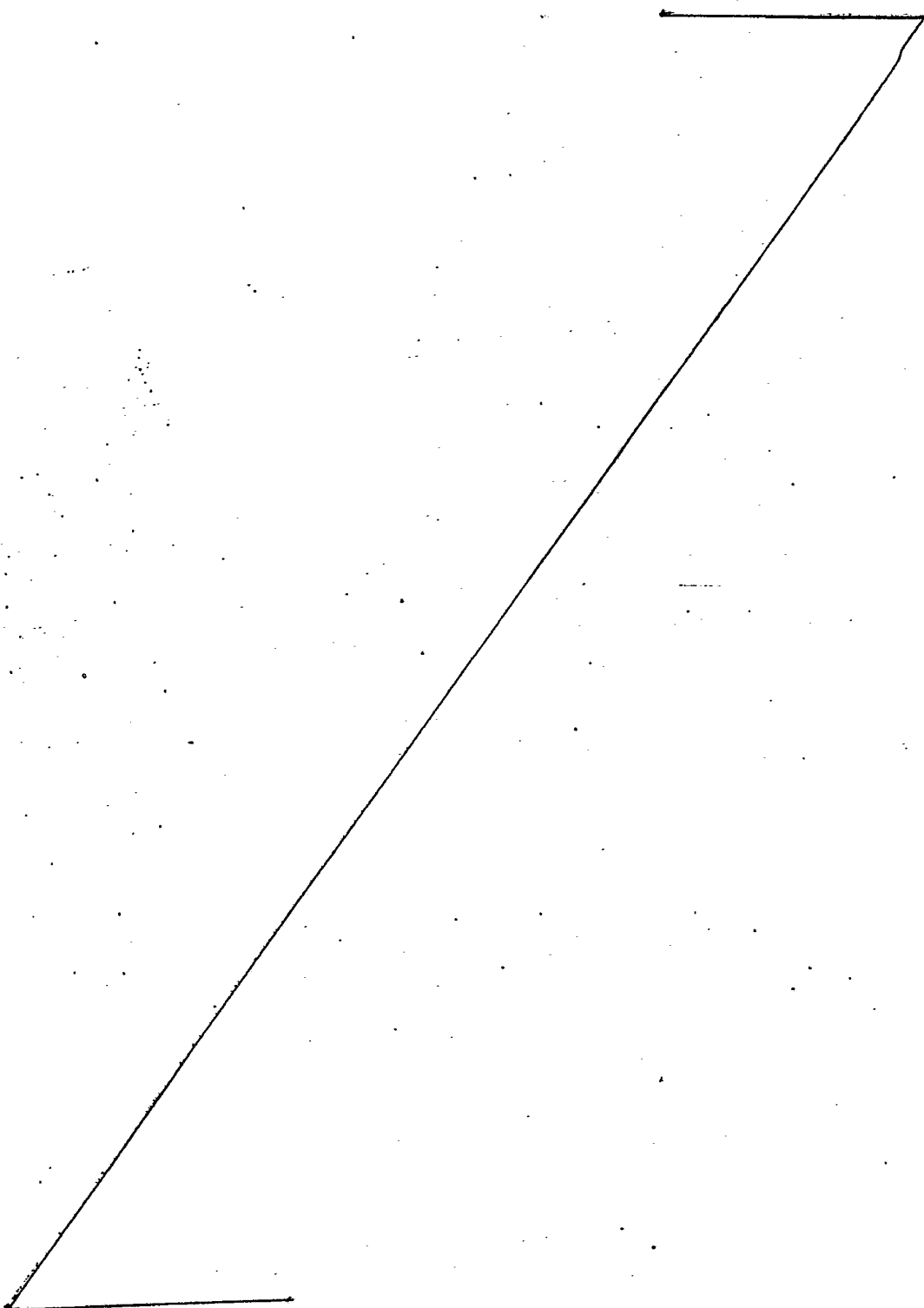
25. En la tabla siguiente se han resumido los resul-



38 1403



tados de las comprobaciones farmacológicas realizadas. Los preparados se comprobaron en cada caso en forma de sus hidroclo-  
cloruros



381403 - 7 -



381403

Preparado	ID 50 g/kg Raton i.v.	Dosis g/kg i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la sero- plasma en %		Variación máxima de frecuencia car- diaca	
			en %	en minutos	en %	en minutos
3- $\gamma$ -diethylamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil/-5,7,8-trimetoxi-2,4-(IH,3H)-quinazolinidiona.	0,14	0.2	+92	>45	$\pm 0$	-
3- $\gamma$ -morfolino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil/-5,7,8-trimetoxi-2,4-(IH,3H)-quinazolinidiona.	0,23	0.2	+156	>20	-47/-42	>20
3- $\gamma$ -piperidino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil/-5,7,8-trimetoxi-2,4-(IH,3H)-quinazolinidiona.	0,082	0.2	+110	45	-15/-19	>45
3- $\gamma$ -hexametileno- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil/-5,7,8-trimetoxi-2,4-(IH,3H)-quinazolinidiona.	0,063	0.2	+97	40	+18/+7	>40
3- $\gamma$ -pirrolidino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil/-5,7,8-trimetoxi-2,4-(IH,3H)-quinazolinidiona.	0,08	0.2	+67	35	-5/-20	5
3- $\gamma$ -(4'-metilpiperazino/1,7)- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil/-5,7,8-trimetoxi-2,4-(IH,3H)-quinazolinidiona.	0,17	0.2	+42	>55	-14/-17	>55
3- $\gamma$ -diethylamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil/-5,7-dimetoxi-2,4-(IH,3H)-quinazolinidiona.	0,15	0.2	+26	>55	-9/-8	55

Preparado	LD 50 g/kg ratón i.v.	Dosis mg/kg i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la san- gré venosa corona- ria		riación frecu- encia %
			en %	en minutos	
3- $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinidiona.	0,14	0.2	+92	>45	-11
3- $\gamma$ -morfolino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinidiona.	0,23	0.2	+136	>20	+16
3- $\gamma$ -piperidino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinidiona.	0,082	0.2	+110	45	-18
3- $\gamma$ -hexametilenoimino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinidiona.	0,063	0.2	+97	40	-13
3- $\gamma$ -pirrolidino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinidiona.	0,08	0.2	+67	35	-5
3- $\gamma$ -(4'-metilpiperazino/1')- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinidiona.	0,17	0.2	+42	>55	-9
3- $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil/-6,7-dimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolinidiona.	0,15	0.2	+26	>55	-7



381403

Variación máxima de frecuencia cardíaca	Variación mínima de la presión sanguínea (sistólica/diastólica)		
	en %	en minutos	en % en minutos
-11	>45	± 0	-
+16	>20	-47/-42	>20
-18	>45	-13/-19	>45
-13	>40	+18/+7	>40
-5	>55	-3/-20	5
-9	>55	-14/-17	>55
-7	55	-9/-8	55



381403

EJEMPLO

2-nitro-3,4,5-trimetoxi-N-( $\gamma$ -dietilamino-

$\beta$ -hidroxipropil)-benzamida.

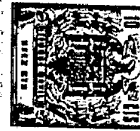
5. 82,6 gr (0,3 moles) de cloruro de 2-nitro-3,4,5-trimetoxibenzoilo se disuelven en 200 ml de benceno anhidro y bajo agitaci3n se gotea a una soluci3n de 43,8 gr (0,3 moles) de  $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -hidroxipropilamino y 30,3 gr (0,3 moles) de trietilamina en 500 ml de benceno anhidro. A continuaci3n se agita durante 3 horas a reflujo, se concentra el filtrado en vacio, despu3s de enfriarse. Para ulterior purificaci3n se disuelve el producto crudo en 3cido clorhidrico diluido y se alcaliniza, despu3s de filtrar, con disoluci3n acuosa de potasa. Se recoge la base separada en forma oleaginosa, para su ulterior purificaci3n en 3ster ac3tico y se lava algunas veces con agua. Se seca sobre potasa y a continuaci3n se concentra en vacio, de este modo se obtiene la 2-nitro-3,4,5-trimetoxi-N-( $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -hidroxipropil)-benzamida, en forma de aceite coloreado de amarillento.
- 10.
- 15.
- 20.

Rendimiento: 91 gr = 79 % de la teor3a.

2-nitro-3,4,5-trimetoxi-N-( $\gamma$ -dietilamino-

$\beta$ -(3,4,5-trimetoxi-benzoxi)-propil)-benzamida.

25. 38,5 gr (0,1 mol) de 2-nitro-3,4,5-trimetoxi N-( $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -hidroxipropil)-benzamida y 15,15 gr



381403

- (0,15 moles) de trietilamina se disuelven en 200 ml de benceno anhidro y bajo agitación se hacen reaccionar con una solución de 34,5 gr (0,15 moles) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzóilo en 150 ml de benceno anhidro.
5. A continuación se calienta la mezcla de reacción hasta ebullición y se agita 6 horas bajo reflujo. Después de enfriar se agita la mezcla reaccional con 300 ml de agua y se separa la capa bencénica. A continuación la capa bencénica se extree con ácido clorhídrico diluido.
10. La solución clorhídrica acuosa se alcaliniza con solución acuosa de potasa y se recoge en éster acético la base que se separa en forma oleaginoso. La solución éster acética recogida se lava con agua y se concentra en vacío después de secarla sobre potasa. Para ulterior purificación el producto bruto se recristaliza en alcohol.
15. De este modo se obtiene la 2-nitro-3,4,5-trimetoxi-N-[ $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil]-benzamida en forma decristales ligeramente coloreados de amarillento, de p.f. = 107°C.
20. Rendimiento: 46 gr = 79,5 % de la teoría.
- 2-amino-3,4,5-trimetoxi-N-[ $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil]-benzamida.
- 58, gr (0,1 mol) de 2-nitro-3,4,5-trimetoxi-N-[ $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil]-
25. benzamida se disuelven en 250 ml de metanol y después

381403



- de adición de níquel Raney se hidrogena a 30-40°C bajo una presión de 70 atmósferas de hidrógeno. Se filtra por succión del catalizador y se concentra el filtrado en vacío a sequedad. El residuo oleaginoso se recoge en éster acético y se precipita bajo adición de ácido clorhídrico etéreo el dihidrocloruro de la 2-amino-3,4,5-trimetoxi-N- $\gamma$ -dietilamino-3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propilbenzamida en forma de agujas incoloras de punto de descomposición 75°C.
- 5.
10. Rendimiento: 49 gr = 78,7 % de la teoría.  
3- $\gamma$ -dietilamino-3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolidina  
54,9 gr (0,1 mol) de 2-amino-3,4,5-trimetoxi-N- $\gamma$ -dietilamino-3-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propilbenzamida y 11 gr de sosa se suspenden en 300 ml de cloro...
15. benceno y se hacen reaccionar a continuación a 40-50°C con 12 gr (0,11 moles) de cloroformiato de etilo por goteo. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 10 horas a 100°C. Se filtra por succión en caliente de
20. las sales inorgánicas y se concentra el filtrado en vacío. El producto bruto residual se diluye para su ulterior purificación en ácido clorhídrico diluido, se sacude con éter varias veces y la solución clorhídrica acuosa se alcaliniza con disolución acuosa de potasa. El producto
25. oleaginoso, se recoge

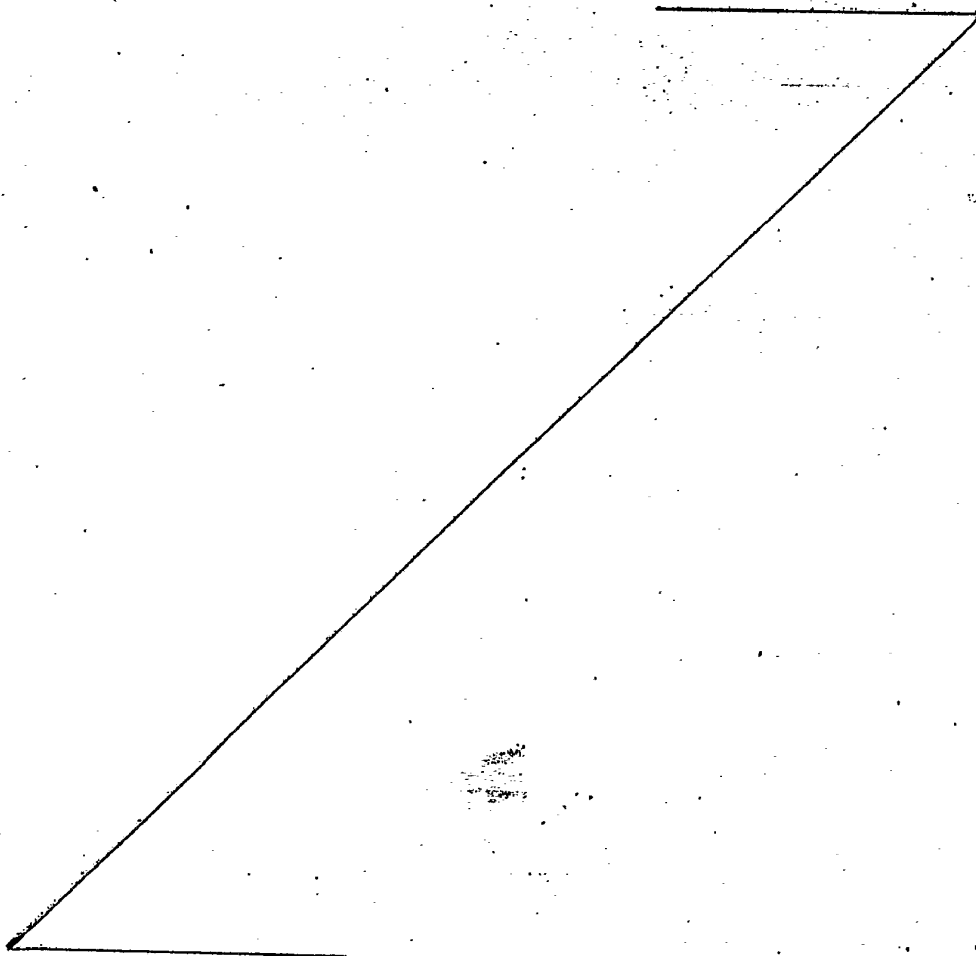


381403

5. en éster acético y precipita, después de secar sobre potasa, mediante introducción de cloruro de hidrógeno anhidro en la solución éster acética, el hidrocloreto de 3- $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-6,7,8-trimetoxi-2,4-(1H,3H)-quinazolindiona en forma de agujas incoloras de p.f. = 191-192°C.

Rendimiento: 38 gr (= 62 % de la teoría).

10. Se llega al mismo producto si se hace reaccionar 2-amino-3,4,5-trimetoxi-N-( $\gamma$ -dietilamino- $\beta$ -3,4,5-trimetoxibenzoxi-propil)-benzamida con fosgeno en forma conocida.

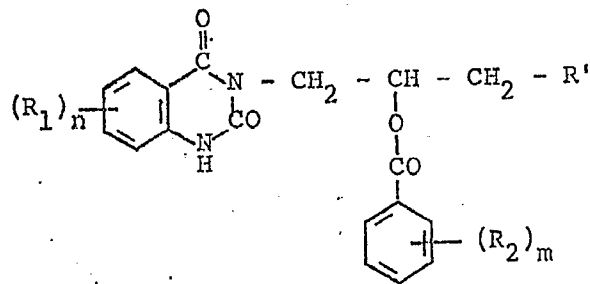




# 381403

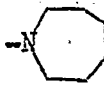
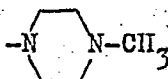
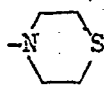
De forma análoga a la descrita en el ejemplo se pueden obtener también según la presente invención los compuestos siguientes:

Fórmula general:



$(R_1)_n$	$(R_2)_m$	$R'$	P.F. (Hidrocloruro)
6,7,8-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		150-152°
"	"		140-145°
"	"		155°
"	"		154-156° (Dihidrocloruro)

38 1403

$(R_1)_n$	$(R_2)_m$	R'	P.F. (Hidrocloruro)
6,7,8-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		158°
"	"		175° (Dihidrocloruro)
"	"		80° descomposición
"	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3 \end{array}$	122-125°
"	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \end{array}$	90° descomposición
"	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{array}$	120° descomposición
"	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-} \langle \text{H} \rangle \end{array}$	116-118°
"	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{-N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \langle \text{H} \rangle \end{array}$	90° descomposición (Dihidrocloruro)
"	"	$\text{-N(C}_4\text{H}_9)_2$	182-184°
6,7-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	$\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$	90° descomposición



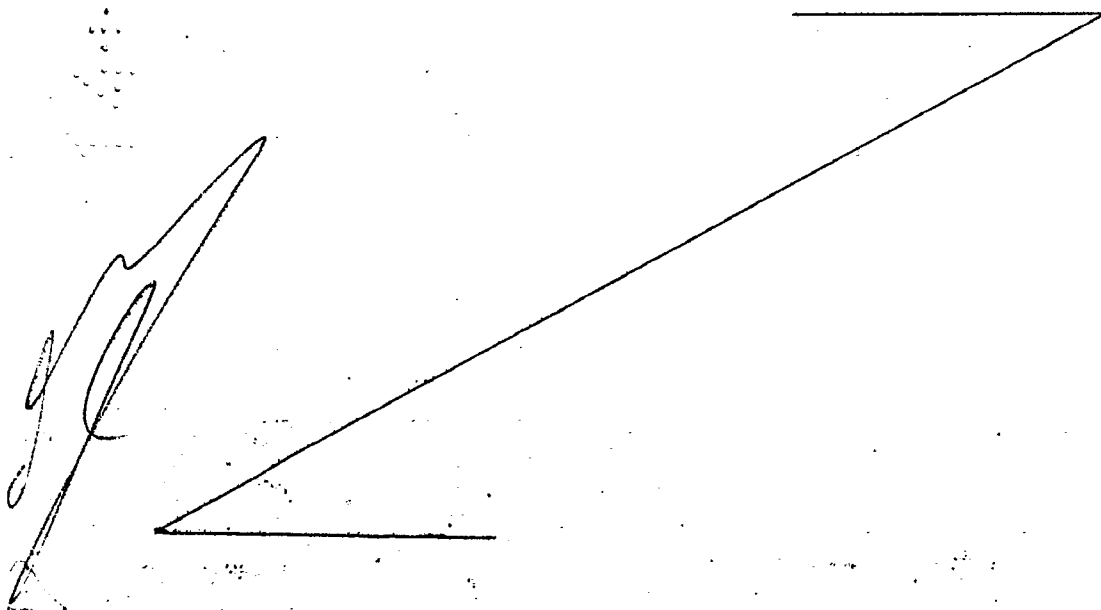
381403

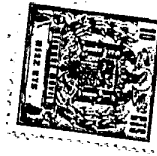
NOTA

Describe suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones

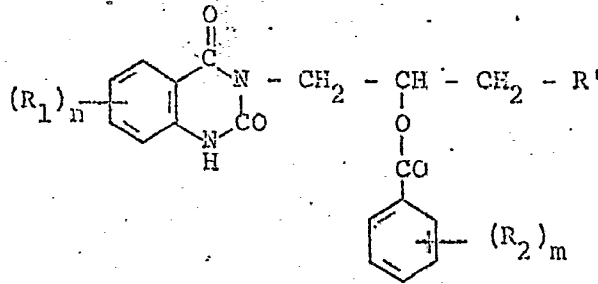
5. de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con el número y fecha siguiente: P 19 34 036.4 de 4 de julio de 1969, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los
10. Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDI  
MIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS BASICAMENTE SUSTITUIDOS  
DE LA 2,4-(1H,3H)-QUINAZOLINDIONA; caracterizándose por lo
15. siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados básicamente sustituidos de la 2,4-(1H,3H)-quinazolindiona, de fórmula general:





381403



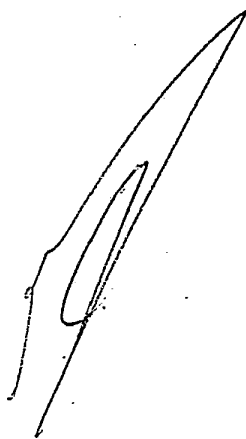
5. en la que R' significa un resto enlazado a través de un átomo de nitrógeno, de una amine secundaria alifática, cicloalifática, aralifática con 2 a 10 átomos de carbono, o una base de nitrógeno heterocíclica con 5, 6 o 7 miembros, que en el anillo, además del átomo de nitrógeno contiene un grupo correspondiente de grupos metileno, así como en caso de ser otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

10. R<sub>1</sub> significa grupos alcoxi inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, que pueden estar de preferencia en las posiciones 6, 7 o 6, 7, 8

R<sub>2</sub> significa un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

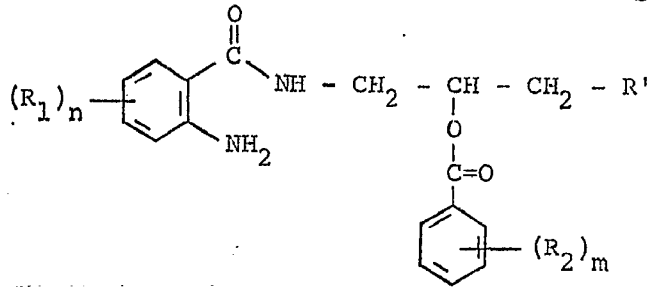
m representa los números 1, 2 ó 3 y,

15. n significa los números 2 ó 3, caracterizado porque se ciclizan o-aminobenzamidas de fórmula general



14 DIC 1972

381403



con fosgeno o un cloroformiato de alquilo inferior.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados básicamente sustituidos de la 2,4-(1H,3H)-quinazolidione, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

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

14 DIC. 1972

Madrid,

CASELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ  
D. P. Firmado: L. Goeta Ferragudon