



389924

P.- 47.458

B 176 56  
Case P.C. (Ph)  
5249 LH(SDG)

**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
CLASE C07 A61  
SUBCLASE D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad / ~~asociacion~~ norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,  
Estados Unidos de América

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6,7-DIMETOXI-  
QUINAZOLINONAS"

(Clase Internacional C07d)

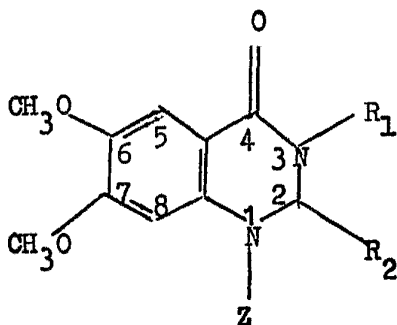


389924

Esta invención se refiere a nuevas 6,7-dimetoxiquinazolinonas, las cuales poseen propiedades terapéuticas útiles en el campo de la química médica.

Más particularmente, los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos y tranquilizantes.

Los compuestos de la invención son aquellos que tienen la fórmula general:



donde,

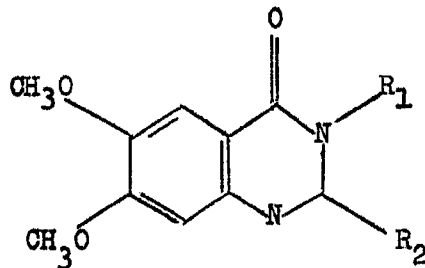
Z se selecciona del grupo constituido por CN, -C(R)O, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)N(R)(R'), y -C(O)OR; excepto que Z nunca es C(O)OH;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R' se seleccionan cada uno del grupo constituido por hidrógeno y alcohol inferior, teniendo dicho alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos y tranquilizantes en mamíferos. Una clase preferida de compuestos de la invención son aquellos en los que Z representa -C(O)OR. Com

puestos específicamente efectivos que exhiben actividad tanto tranquilizante como analgésica son el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4-oxo-1(2H)-quinazoli-carboxílico; y el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-etil-2-metil-4-oxo-1(2H)-quinazolin-carboxílico. Un compuesto particularmente efectivo que exhibe actividad tranquilizante es el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metil-4-oxo-1(2H)-quinazolin-carboxílico.

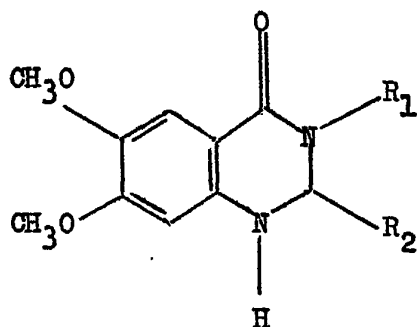
Los compuestos de la invención se preparan preferiblemente reduciendo primero selectivamente con un hidruro metálico un compuesto de quinazolina-4-ona sustituido de la fórmula:



a una temperatura de aproximadamente 0° C para producir un compuesto de la fórmula:



389924



5

10

Alternativamente, el compuesto de quinazolina-4-ona puede reducirse en la forma de la sal por adición de ácido, preferiblemente la sal por adición de ácido clorhídrico. Hidruros metálicos preferibles son  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ , y --  $\text{NaBH}_4$ .

15

A continuación, el compuesto de quinazolin-4-ona reducido o su sal por adición de ácidos se hace reaccionar a una temperatura de aproximadamente 10-25° C con un compuesto de la fórmula

20

$\text{ZCl}$ ,  $\text{ZF}$ ,  $\text{ZI}$ , ó  $\text{ZBr}$ ;

25

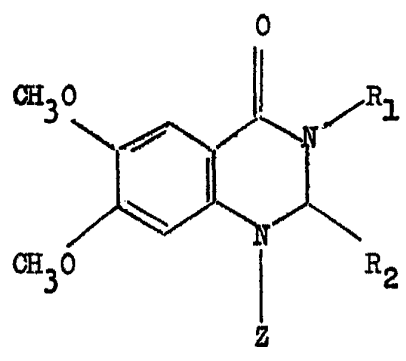
o bien se hace reaccionar a una temperatura de aproximadamente 10-50° C con un compuesto de la fórmula  $\text{ZOR}$  y -- una base para formar los nuevos compuestos deseados de -- la invención que tienen la fórmula:

30



389924

5



10

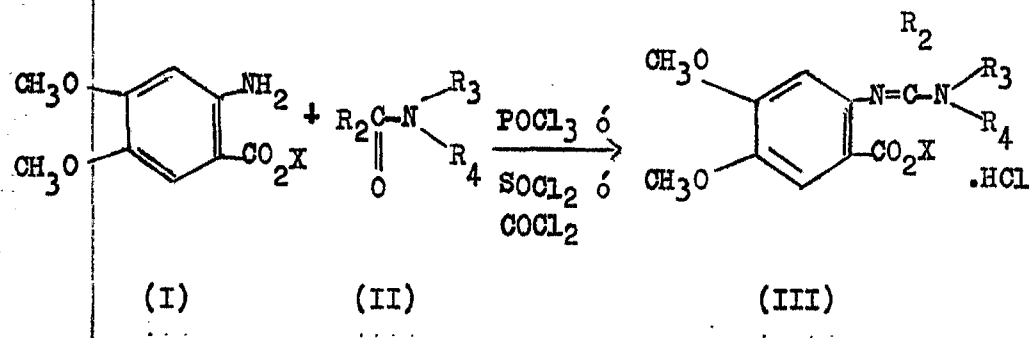
R en ZOR puede ser típicamente H, alcoholo inferior, y -  
 arilo (por ejemplo, fenilo). La base a utilizar con —  
 ZOR puede ser típicamente un hidruro, hidróxido, y óxido  
 de un metal alcalino.

15

El compuesto de partida de quinazolina-4-  
 ona sustituido puede prepararse convenientemente hacien-  
 do reaccionar primero un éster 4,5-dimetoxi-antranílico  
 (I) con una amida N,N-disustituída (II), en presencia de  
 cualquiera de los compuestos POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub> ó COCl<sub>2</sub> a una  
 temperatura comprendida entre -10 y 30° C.

20

25



30

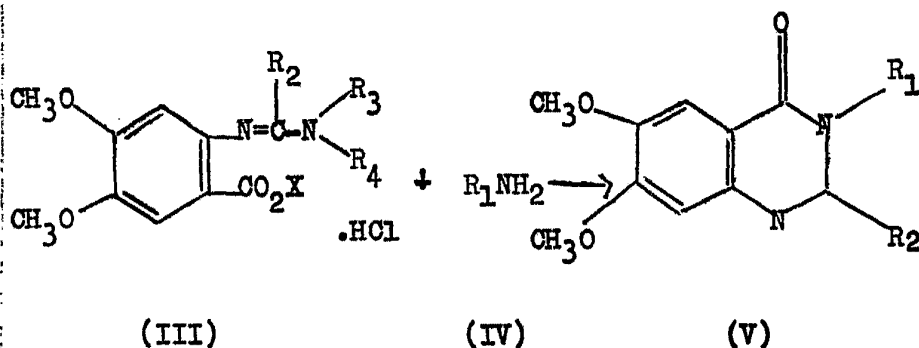


# 389924

El producto resultante (III) se hace reaccionar luego con una amina sustituida (IV) en un disolvente inerte de reaccion, tal como etanol o agua, a una temperatura de aproximadamente 0 a 100° C, para producir el compuesto de partida de quinazolin-4-ona sustituido - que constituye la sustancia reaccionante deseada (V):

5

10



15

$R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido previamente,  $X$ ,  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser típicamente alcoholo inferior, -- excepto que ni  $X$  ni  $R_4$  pueden ser nunca H, en tanto que  $R_3$  puede ser H.

20

Los materiales de partida necesarios para los métodos de reaccion anteriores que conducen a los -- compuestos deseados, o bien son todos ellos compuestos conocidos, o de lo contrario, pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica de acuerdo con procedimientos orgánicos clásicos.

25

Los nuevos compuestos de la invencion -- exhiben actividad como agentes tranquilizantes y analgésicos en mamíferos. Entre estos compuestos, se ha encontrado que una clase preferida de compuestos son aqué

30



5

llos en los que Z representa -C(O)OR; siendo agentes tranquilizantes y analgésicos específicamente efectivos el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4-oxo-1(2H)-quinazolin-carboxílico; y el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-etil-2-metil-4-oxo-1(2H)-quinazolin-carboxílico. Un agente tranquilizante específicamente efectivo es el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metil-4-oxo-1(2H)-quinazolin-carboxílico.

10

Los compuestos de la presente invención se administran convenientemente en forma de composición. Tales composiciones incluyen un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y de la práctica farmacéutica clásica.

15

Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc. Se pueden administrar en cápsulas, en mezclas con los mismos excipientes o con otros equivalentes. Pueden administrarse

20

también por vía oral en forma de suspensiones orales que pueden contener agentes aromatizantes y colorantes.

25

Se pueden inyectar por vía parenteral, esto es, por ejemplo, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración oral de los agentes terapéuticos de esta invención, son adecuadas para la mayoría de las aplicaciones tabletas o cápsulas que contienen desde aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg.

30

El médico determinará la dosis que será más adecuada para un paciente individual, la cual variará con la forma de administración, la edad, el peso y la



MAY 1971

389924

5 respuesta del paciente de que se trate. En general, sin embargo, la dosis inicial en adultos puede estar comprendida entre 25 y 1000 mg por día, dividida en 2 a 4 dosis iguales. En muchos casos, no es necesario sobrepasar -- los 500 mg diarios.

10 Los ejemplos que siguen se dan a modo de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de esta invención, siendo posibles muchas modificaciones de los mismos dentro del alcance y espíritu de ésta. Las temperaturas se expresan en ° C a no ser que se especifi que otra cosa

#### EJEMPLO I

15 Preparación de 6,7-dimetoxi-3-metil-4(3H)-quinazolinona

20 A 150 ml de dimetilformamida fría (0° C) - se añaden 21,8 g (0,142 moles) de oxicloruro de fósforo gota a gota durante 5 minutos, seguido por la adición go ta a gota de una solución de 30,0 g (0,142 moles) de - - 4,5-dimetoxiantranilato de metilo en 150 ml de dimetil-- formamida durante un período de 30 minutos. La tempera- tura se mantiene por debajo de 10° C. Se deja que la pa 25 pilla blanca resultante se caliente a la temperatura ambiente mientras que se agita, y luego se enfría a 5° C y se filtra. El producto sólido se lava con 100 ml de - - etanol frío y finalmente con 200 ml de éter y se seca a 30 la estufa para dar 41,8 g (98 %) de sólido blanco micro- cristalino, p.f. 204-204,5° C. La muestra para análisis



1971

389924

se prepara por recristalización de una muestra de 2 g --  
en etanol para dar 1,58 g de material con p.f. de 206°.

Anál.: Calculado para  $C_{13}H_{19}ClN_2O_4$ :

5

C, 51,20; H, 6,32; N, 9,22; Cl, 11,70

Encontrado: C, 51,19; H, 6,43; N, 9,11; Cl, 11,69.

10

A través de una paila de 3,0 g (10 milimo  
les) del producto sólido preparado arriba en 50 ml de --  
etanol se hace pasar una corriente de metilamina gaseosa  
durante 10 min. Se produce una disolución parcial al --  
cabo de 5 min., seguida por una precipitación espesa. --  
La mezcla se enfría a 5° y se filtra para dar 1,24 g --  
15 (56 %) de sólido blanco microcristalino, p.f. 211-212°.  
Se obtienen 0,76 g adicionales (35 %) de material, de --  
p.f. 210-212°, por concentración del líquido madre. El  
sólido reunido (2,0 g, 91%), se recristaliza en acetato  
de etilo para proporcionar 1,1 g de 6,7-dimetoxi-3-metil  
20 -4(3H)-quinazolinona en forma de agujas blancas, p.f. -  
211-212°.

15

20

Anál.: Calculado para  $C_{11}H_{12}N_2O_3$ :

25

C, 59,99; H, 5,49; N, 12,72.

Encontrado: C, 59,77; H, 5,61; N, 12,75.

#### EJEMPLO II

30



MAY. 1971

389924

Parte A: Preparación de 2,3-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metil-4(1H)-quinazolinona (1).

5                   6,7-Dimetoxi-3-metil-4(3H)-quinazolinona -  
 (1,0 g, 50 milimoles), preparada de una manera similar -  
 a la descrita en el Ejemplo I, se suspende en 100 ml de  
 tetrahidrofurano (YHF), se enfría a 0°, y se trata con -  
 1,20 g (55 milimoles) de LiBH<sub>4</sub>. La suspensión se calien  
 ta a reflujo en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 20 horas, se en-  
 10                   fría, y se vierte cuidadosamente en agua de hielo. Des-  
 pués de una extracción a fondo de la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  
 el extracto se seca utilizando MgSO<sub>4</sub> y se evapora a va-  
 cío para dar un residuo blanco cristalino, 13,4 g, p.f.  
 112-115°. Una recristalización en acetato de etilo pro-  
 15                   porciona 9,23 g de (1) puro, p.f. 115-116,5°; ir (KBr)  
 3,01 (NH), 6,10 μ (C=O); uv<sub>máx</sub> (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) 233, 267, 307  
 m μ (log ε 4,4, 3,8, 3,6); nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,0 (s, 3H, - -  
 CH<sub>3</sub>N); 3,8 (s, 6H, CH<sub>3</sub>O), 4,6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,9 ( s am-  
 plia, 1H, intercambia con D<sub>2</sub>O, NH) 6,3 (s, 1H, H-8), 7,4  
 20                   (s, 1H, H-5).

Anál.: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

C, 59,45; H, 6,35; N, 12,60

25                   Encontrado: C, 59,34; H, 6,35; N, 12,51.

Se obtienen resultados semejantes utilizan  
 do LiAlH<sub>4</sub> ó NaBH<sub>4</sub> en lugar de LiBH<sub>4</sub>.

30                   Parte B: Preparación de ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-

-3-metil-4-oxo-1(2H)-quinazolincarboxílico, éster etílico (2).

5 Una suspensión bien agitada de (1) (6,66 g, 30 milimoles) y  $K_2CO_3$  anhidro (20,8 g, 150 milimoles) en 50 ml se trata con una solución de cloroformiato de etilo (3,80 g, 35 milimoles) en 25 ml de  $CH_2Cl_2$  en tales --

10 proporciones que se mantenga una temperatura de reacción de 25°. La mezcla amarillo pálido se agita durante 20 - horas a la temperatura ambiente, se trata luego por adición de agua y se aísla el producto por extracción con -  $CH_2Cl_2$ . La cromatografía del residuo crudo sobre gel de sílice (elución con THF) produce un aceite incoloro - - (7,3 g), que cristaliza en alcohol isopropílico. Una --

15 recristalización proporciona 4,4 g de (2) puro: p.f. - - 117,5-119°; ir (KBr) 5,80 (carbonilo de carbamato), 6,03  $\mu$  (carbonilo de amida)  $uv_{m\acute{a}x}$  ( $C_2H_5OH$ ) 232, 265, 307  $m\mu$  (log  $\epsilon$  4,6, 3,9, 3,7); nmr ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,3 (t, J = 7 cps, -- 3H, C- $CH_3$ ), 3,1 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3,9 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4,3

20 (q, J = 7 cps, 2H,  $OCH_2$ ), 5,1 (s,  $NCH_2$ ), 7,2 (s, 1H, H-8), 7,5 (s, 1H, H-5).

Anál.: Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O_5$ :

25 C, 57,13; H, 6,16; N, 9,52  
Encontrado: C, 56,90; H, 6,29; N, 9,47.

30 Para los Ejemplos III y IV, el material de partida de 6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4(3H)-quinazolina se prepara de una manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo I utilizando las cantidades estequiométri-



389924

cas apropiadas de sustancias reaccionantes, excepto que se emplea la dimetilacetamida en sustitución de la dimetilformamida.

5 Para el Ejemplo V, el material de partida de 6,7-dimetoxi-3-etil-2-4(3H)quinazolinona se prepara análogamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo I y utilizando las cantidades estequiométricas apropiadas de sustancias reaccionantes, excepto que se emplean dimetilacetamida y etilamina en sustitución de dimetilformamida y metilamina, respectivamente.

### EJEMPLO III

15 Parte A: Preparación de 2,3-dihidro-6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4(1H)-quinazolinona (3)

6,7-Dimetoxi-2,3-dimetil-4(3H)-quinazolinona - (11,7 g, 50 milimoles) se convierte en la sal clorhidrato de éter con HCl seco. La sal se filtra y se suspende en 150 ml de diglina en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar la suspensión a 0°, se añade NaBH<sub>4</sub> (2,8 g, 75 milimoles) en porciones y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Se agrega agua para hidrolizar el exceso de NaBH<sub>4</sub> y la mezcla se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se reparte entre - - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, la capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se seca utilizando - - MgSO<sub>4</sub>, y se evapora el disolvente. La pulverización fina ("trituration") del aceite amarillo residual da lugar a un producto cristalino incoloro, 10,9 g, p.f. 92-95°. La recristalización en benceno proporciona (3), que con-



389924

una fracción de un mol de benceno: p.f. 95-97°; ir - -  
(KBr) 2,95, 3,10 (NH), 6,14  $\nu$  (C=O); nmr (CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 1,4 -  
(d, J = 6, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 3,0 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,8 (dos s, -  
6H, OCH<sub>3</sub>), 4,8 (q, J = 6, 1H, CH), 5,0 (s amplia, 1H, -  
intercambia con D<sub>2</sub>O, NH), 6,2 (s, 1H, H-8), 7,35 (s, --  
2H, disolvente), 7,4 (s, 1H, H-5).

Análisis: Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·1/3 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:

C, 64,10; H, 6,92; N, 10,68

Encontrado: C, 63,52; H, 6,89; N, 10,95.

Parte B: Preparación de ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi  
-2,3-dimetil-4-oxo-1(2H)-quinazolincarboxílico, éster -  
etílico (4)

Una solución de (3) (5,75 g, 25 milimo- -  
les) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se enfría a 0°. Se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
anhidro (17,4 g, 125 milimoles), seguido por adición cui-  
dadosa de cloroformiato de etilo (2,98 g, 28 milimoles)  
en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La temperatura de reacción se man-  
tiene por debajo de 10° durante la adición, y después --  
se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 20  
horas. Se añade agua y la fase orgánica se lava con - -  
H<sub>2</sub>O, HCl acuoso 1N, y H<sub>2</sub>O. La evaporación del disolven-  
te produce un aceite amarillo que se somete a cromatogra-  
fía sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo).  
Las dos fracciones finales proporcionan un aceite incolo-  
ro, que se cristaliza en una mezcla de Et<sub>2</sub>O-éster de pe-



389924

5 tróleo para proporcionar (4): p.f. 70-74°; ir (KBr) ---  
5,79 (carbamato C=O), 6,04  $\mu$  (amida C=O); nmr (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$   
1,3 (t, J=7, 3H, éster CH<sub>3</sub>), 1,3 (d, J=7, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), -  
3,1 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,9 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4,3 (q, J=7, 2H,  
éster CH<sub>2</sub>), 5,9 (q, J=7, 1H, H-2), 7,2 (s, 1H, H-8), - -  
7,5 (s, 1H, H-5).

102 Análisis: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

C, 58,44; H, 6,54; N, 9,09

Encontrado: C, 58,10; H, 6,76; N, 9,10.

EJEMPLO IV

15 Parte A: Preparación de 2,3-dihidro-6,7-dimetoxi-2,3-  
dimetil-4(1H)-quinazolinona (3)

20 Un matraz de fondo redondo de 22 l se car-  
ga con 4,4 l de tetrahidrofurano seco, 252,0 g (6,67 mi-  
limoles) de borohidruro sódico y 627,0 g (2,68 milimo- -  
les) de 6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4(3H)-quinazolinona. -  
La paipila se agita vigorosamente a 0° C al mismo tiempo  
que se añade lentamente una solución de 226,0 g (3,74 --  
milimoles) de ácido acético glacial en 2,5 l de tetrahi-  
25 drofurano durante un período de 2 horas. Se retira el -  
baño de refrigeración y se deja que la mezcla de reac- -  
ción se caliente a la temperatura ambiente durante un pe-  
ríodo de 16 horas.

30 La mezcla de reacción se añade por porcio-



1971

389924

5

10

15

20

25

30

nes a 16 l de hielo y agua con agitación. Se añade luego cloroformo (16 l) a la mezcla agitada y se separan -- las capas. La fase acuosa se extrae una segunda vez -- con una porción de 10 l de cloroformo y se reúnen los -- extractos. La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentra a vacío a un -- volumen de aprox. 1,5 l. Se añade benceno ( 6 l) y se -- concentra de nuevo la mezcla a un volumen de aprox. 2 l. Con agitación y a la temperatura ambiente, se añaden -- lentamente 6,0 l de éter dietílico mientras que cristaliza el producto. La papilla resultante se filtra, se -- lava con éter y se seca a la atmósfera para dar 630,0 -- g (100 % de la cantidad teórica) del producto (3); p.f. 93,0-100,0°C.

Parte B: Preparación del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4-oxo-1(2H)-quinazolincarboxílico, éster etílico (4).

Un matraz de fondo redondo de 12 l se carga con 3,0 l de carbonato de dietilo seco, 155,0 g de -- una suspensión de hidruro sódico al 60,2 % en aceite -- (93,3 g ó 3,88 milimoles de NaH) y 600,0 g (2,54 milimoles) de 2,3-dihidro-6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4(1H)-quinazolinona (3). La papilla se agita a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno seco mientras que se -- añaden 6,0 ml de etanol. Después de agitar durante 1 -- hora aproximadamente, comienza una reacción vigorosa. -- Se desprende hidrógeno gaseoso y la temperatura se ele-



71

389924

va a un máximo de 45° C durante un período de 5 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora adicional a la temperatura ambiente y luego se vierte cuidadosamente en 6 l de mezcla de hielo y agua en atmósfera de nitrógeno. La mezcla acuosa se extrae dos veces con porciones de 4 l de cloroformo. Los extractos cloroformícos se combinan, se lavan por retroceso con 2,0 l de solución 1N de HCl y luego con 1,0 l de solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa de cloroformo se concentra a vacío para dar un aceite y el concentrado se agita con 4 l de hexano dando una papilla cristalina. La papilla se enfría a 0° C y se filtra. El secado al aire da 698,0 g de producto crudo.

El producto crudo se toma en 14 l de éter isopropílico a 50° C aproximadamente, se trata con Darco G-60, se filtra y la solución se concentra luego a vacío a un volumen de aproximadamente 4 litros. La papilla resultante se enfría a 20° C y se filtra. La torta se lava con éter isopropílico frío y se seca en la atmósfera para dar 597,0 g (76,5 % de la cantidad teórica) de material puro (4); p.f. 100,0-101,0°C.

#### EJEMPLO V

25 Parte A: Preparación de 2,3-dihidro-6,7-dimetoxi-3-etil-2-metil-4(1H)-quinazolinona (5).

30 Una suspensión de 6,7-dimetoxi-3-etil-2-metil-4(1H)-quinazolinona ( 9 g, 36 milimoles) y 2,82 -

4 g (72 milimoles) de borohidruro sódico en 90 ml de tetra-  
hidrofurano seco (THF) se agitó y se enfrió a aproxima-  
damente 0° mientras que se añadieron 3,22 g (54 milimo-  
les) de ácido acético en 25 ml de THF durante 30 minu-  
5 tos. La suspensión amarilla se agitó durante 0,5 horas  
a 0°, y se dejó que se calentase a la temperatura ambien-  
te, después de lo cual se vertió sobre 300 ml de agua y  
se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 300 ml). Los extractos de -  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron  
10 a vacío para dar un aceite turbio que cristalizó al de-  
jarlo en reposo. La recristalización en benceno/hexano  
dió 7,55 g (83 %) de un sólido blanco, p.f. 118-121°;  
ir (KBr) 3,0 (NH), 6,14 μ (C=O); nmr (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (t,  
J = 7 cps, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,42 (d, J = 6 cps, 3H, CHCH<sub>3</sub>),  
15 3,15 (p, J = 7 cps, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), -  
3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,90 (p, J = 7 cps, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,32  
(s amplia, 1H, NH), 4,83 (q, J = 6 cps, 1H, C-2 H), -  
6,20 (s, 1H, C-8H), y 7,40 (s, 1H, C-5 H).

20 Análisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>:

C, 62,38; H, 7,25; N, 11,19.

Encontrado: C, 62,47; H, 7,55; N, 11,17.

25 Parte B: Preparación del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimeto-  
xi-3-etil-2-metil-4-oxo-1(2H)-quinazolincarboxílico, éster  
etílico (6).

30 Una suspensión de 4,9 g (20 milimoles) de  
2,3-dihidro-6,7-dimetoxi-3-etil-2-metil-4(1H)-quinazoli-

389924



4 M  
5  
10  
15  
20  
25  
30

nona (5) y 1,48 g (equivalente a 30 milimoles) de hidru  
ro sódico (dispersión al 40 % en aceite mineral) en 60 -  
ml de carbonato de dietilo seco se agitó durante 3 horas  
a la temperatura ambiente. La suspensión de color ca--  
nela se vertió sobre agua de hielo y se extrajo con clo-  
roformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se seca--  
ron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío --  
para dar un aceite anaranjado que se sometió a cromato--  
grafía sobre gel de sílice. La fracción menos polar - -  
se recogió y cristalizó al dejarla en reposo. La recri-  
stalización en ciclohexano dió 3,9 g (62 %) de producto -  
(6), p.f. 80-85°, ir (KBr) 5,80 (éster C=O) and 6,02  $\mu$   
(C=O); nmr (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,1-1,5 (m, 9H, CHCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  
3,7 (p, J = 7 cps, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), -  
3,8-4,2 (p, J = 7cps, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,2,9 (q, J = 7 cps,  
1H, OCH<sub>2</sub>), 4,33 (q, J = 7 cps, 1H, OCH<sub>2</sub>), 5,92 (q, J =  
6 cps, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7,15 (s, 1H, C-8H), y 7,50 (s, 1H, -  
C-5H).

Análisis: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>:

C, 59,61; H, 6,88; N, 8,69.

Encontrado: C, 59,59; H, 6,86; N, 8,61.

#### EJEMPLO VI

Las siguientes 6,7-dimetoxiquina<sub>2</sub>olinas --  
se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos  
en los Ejemplos I a V, a partir de los compuestos de par  
tida apropiados:





389924

Compuesto	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>Z</u>
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
21	<u>n</u> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	-C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
22	<u>n</u> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

La actividad de los compuestos de la invención como agentes tranquilizantes se ha demostrado por su efectividad en uno o más de los ensayos siguientes:

(a) comportamiento de evitación condicionada y (b) efectos sintomatológicos.

La actividad de los compuestos de la invención como agentes analgésicos se ha demostrado por su efectividad en uno o más de los ensayos siguientes:

(c) supresión de las contorsiones; (d) supresión del componente de "salto" del ensayo de vacilación-salto de Evans ("flinch-jump test"); y (e) umbral de escape alterado en el ensayo de escape-valoración de la rata.

EJEMPLO VII

Actividad tranquilizante del compuesto (4) en el Ejemplo III ó IV

(a) Comportamiento de evitación condicionada. Se empleó una modificación del método de maffii (J. - -



389924

Pharm. Pharmacol. 11, 129 (1959)). El compuesto (4) su  
prime el comportamiento de evitación condicionado en el  
ensayo de salto de caja ("jump-box") en ratas a 32 mg/  
kg i.p. y superiores; la dosis eficaz al 50 % por vía -  
5 oral es aproximadamente 100 mg/kg. Su potencia intrape-  
ritoneal es así aproximadamente 6 veces menor que la de  
la clorpromazina. Su duración de acción a dosis equiva-  
lentes es ligeramente más corta. Tanto por vía oral como  
intraperitoneal, la selectividad del efecto de supresión  
10 de la evitación es comparable a la de la clorpromazina;  
esto es, el compuesto (4) no exhibe la selectividad pro-  
nunciada de drogas tales como el tiotixeno.

En el comportamiento de evitación de Sid-  
man, el compuesto (4), a 17,8 mg/kg i.p. en ratas, ejer-  
ce un efecto disruptivo durante aproximadamente unahora  
15 después del tratamiento.

(b) Efectos sintomatológicos. El compues-  
to (4) es agudamente letal para los ratones a 1000 mg/  
20 kg i.p. Los síntomas precedentes incluyen ataxia, pér-  
dida del enderezamiento, y respiración dificultosa. A -  
dosis no letales (316 mg/kg a 32 mg/kg) se observan una  
depresión del comportamiento que incluye una actividad -  
motriz reducida y déficit de "rotarod". A 10 mg/kg i.p.  
25 los ratones son asintomáticos.

La dosis letal al 50 % i.p. en ratas está  
comprendida entre 178 y 316 mg/kg. Los síntomas a las --  
dosis tóxicas e inferiores son similares a los que se --  
observan en los ratones. A 32 mg/kg se reduce la acti--  
30 vidad motriz, pero no se aprecian otros signos eviden-



389924

5 En los perros, 10 mg/kg producen por vía oral ataxia y depresión evidente del sistema nervioso central (CNS), de hecho, a esta dosis, uno de entre cuatro perros llegó a dormirse en una habitación ruidosa ocupada por animales.

10 Actividad analgésica del compuesto (4) en el  
Ejemplo III ó IV

15 (c) Supresión de las contorsiones.- Se llevaron a cabo los experimentos de contorsión de la fenil-p-benzoquinona (PBQ) de acuerdo con el método de Sigmund y colaboradores (E. Sigmund, Cadmus, y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol., 25, 729 (1957)). En los ratones, el compuesto (4), administrado por vía oral, suprime las contorsiones (contracciones abdominales repetidas) producidas por inyecciones intraperitoneales de fenilbenzoquinona (PBQ), acetilcolina y triptamina. Su dosis eficaz al 50 % por vía oral frente a la PBQ, es 18,5 mg/kg, comparado con dosis eficaces al 50 % de 0,5 y 245 mg/kg, respectivamente, para sulfato de morfina y aspirina. Su bloqueo de las contorsiones producidas por la acetilcolina (dosis eficaz al 50 % = 31,4 mg/kg por vía oral) no va acompañado por la evidencia de actividad anticolinérgica.

25  
30 (d) Supresión del componente de "salto" del ensayo de vacilación-salto de Evans. Los experimentos -



MAY. 1971

389924

5

de vacilación-salto de Evans se llevaron a cabo de acuerdo con el método de Evans (W.O. Evans, Psychopharmacologia, 2, 318 (1961)). En las ratas, el compuesto (4), a 17,8 mg/kg y dosis superiores hace aumentar la intensidad de conmoción mínima requerida para producir una respuesta de "salto". Las intensidades requeridas para - - producir una respuesta de "vacilación", o un "chirrido" audible quedan prácticamente inalteradas, incluso después de la administración de 56 mg/kg. En cambio, a 100 mg/kg i.p., incluso estas medidas resultan afectadas.

10

15

20

(e) Umbral de escape alterado en el ensayo - escape-valoración de la rata. Este procedimiento está basado en una modificación del método de Weiss y Laties (B. Weiss y V.G.Laties, Science, 128, 1575 (1958)). A 17,8 mg/kg i.p. aproximadamente, el compuesto (4) causa un rápido aumento en los umbrales de conmoción requeridos para hacer que el animal emita una respuesta de escape aprendida de presión de palanca. Este aumento brusco disminuye al cabo de un período de varias horas.

EJEMPLO VIII

25

Actividad tranquilizante del compuesto (2)  
en el Ejemplo II

30

(a) Comportamiento de evitación condicionada. Se empleó una modificación del método de Maffii (J. - - Pharm.Pharmacol., 11, 129 (1959)). El compuesto (2) su-



1971

389924

prime el comportamiento de evitación condicionada en el ensayo de salto de caja en las ratas a 56 mg/kg i.p. y por encima de este valor. Es inactivo a 32 mg/kg i.p. Su potencia intraperitoneal es así aproximadamente 10 veces mayor que la de la clorpromazina.

5

(b) Efectos sintomatológicos. El compuesto (2) es agudamente letal para los ratones a 1000 mg/kg i.p. A una dosis no letal (100 mg/kg) se observa una actividad motriz reducida.

10

#### EJEMPLO IX

##### Actividad tranquilizante del compuesto (6) en el Ejemplo V

15

(a) Efectos sintomatológicos. El compuesto (6) es agudamente letal para los ratones a 316 y 1000 mg/kg i.p. Los síntomas que preceden a la mortalidad incluyen ataxia, convulsiones y temblores. A la dosis no letal de 100 mg/kg, se observa una depresión del comportamiento, con inclusión de actividad motriz reducida y déficit de "rotorod". A 32 mg/kg i.p., los ratones son asintomáticos.

20

25

##### Actividad analgésica del compuesto (6) en el Ejemplo V

(c) Supresión de las contorsiones. Se lleva-

30



A.Y. 1971

389924

5

ron a cabo los experimentos de contorsión de la fenil-p-benzoquinona (PBQ) de acuerdo con el método de Sigmund y colaboradores (E.Sigmund, R. Cadmus, y G. Lu, Proc. -- Soc. Exp. Biol., 95, 729 (1957)). En los ratones, el -- compuesto (6), administrado por vía oral a una dosis de 100 mg/kg, suprime las contorsiones (contracciones abdominales repetidas) producidas por inyecciones intrapetitoneales de fenilbenzoquinona (PBQ).

10

(e) Umbral de escape alterado en el ensayo - valoración-escape de la rata. Este procedimiento está basado en una modificación del método de Weiss y Laties (B. Weiss y V. G. Laties, Science, 128, 1575 (1958)). -- A aproximadamente 17,8 mg/kg i.p., el compuesto (6) -- causa un rápido aumento en los umbrales de conmoción -- requeridos para hacer que el animal emita una respuesta de escape aprendida de presión de palanca. Este aumento brusco disminuye al cabo de un período de varias horas.

15

20

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de abril de 1.970, bajo el Número 26.406, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25



389924

- REIVINDICACIONES -

5

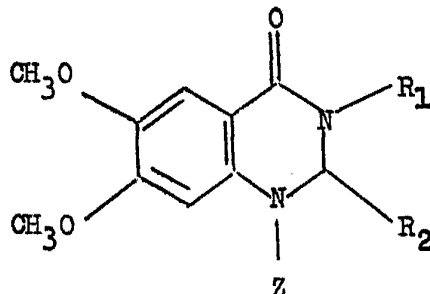
10

Los puntos de Invención, propia y nueva, -  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son  
los siguientes:

15

1.- Un procedimiento para preparar un --  
compuesto que tiene la fórmula

20



25

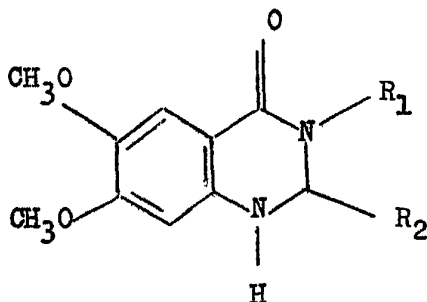
en donde, Z es CN, -C(R)O, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)N(R)(R'), ó -  
-C(O)OR; excepto que Z nunca es C(O)OH; R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R'  
son los mismos o diferentes y son hidrógeno o alcoholo  
inferior, teniendo dicho alcoholo inferior de 1 a 4 áto  
mos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar un -  
compuesto reducido quinazolina-4-ona ó su sal por adi-  
ción de ácidos de la fórmula:

30

M E



389924



con un compuesto de fórmula:



en donde Z es halógeno o el grupo -OR, en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo o arilo.

15

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que Y es halógeno y la reacción se efectúa a la temperatura de aproximadamente 10-25° C.

20

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que Y es -OR y la reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 10-50° C en presencia de una base.

4.- Procedimiento para la preparación de 6,7-dimetoxi-quinazolinonas.

25

ME



1971

389924

Tal y como se ha descrito en la Memoria que -  
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 4 MAY. 1971

P.A.

*ME*

Alberto de Elizaburu  
Por Fouché *Wite*

*1/4*