

410313



P.- 53.038

B 243 53  
Case P.C. (Ph)  
LH/MK(SDG)

F.E. 3-3-75

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar ler. CERTIFICADO DE ADICION

A nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

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

por: Mejoras introducidas en el objeto de la Patente  
Principal nº 389.924, solicitada en 5 de Abril de  
1971, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
6,7-DIMETOXI-QUINAZOLINONAS"  
(Clase Internacional C07d)

410313

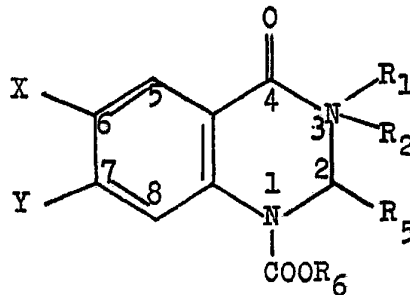
8 FEB 1973

Esta invención se refiere a las nuevas 6,7-  
-sustituído-quinazolinonas, las cuales tienen propie-  
dades terapéuticas útiles en el campo de la quimo-medi-  
cina.

5 Más particularmente, los compuestos de la in-  
vención son útiles como agentes analgésicos y tranqui-  
lizantes.

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

10



15

en la cual,

20 X y Y son hidrógeno, halógeno, nitro, amino,  
-R y -CH y cuando se toman en conjunto son -CH=CH-CH=CH,  
-O-CH<sub>2</sub>-O ó -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno y alquilo infe-  
rior, teniendo dicho alquilo inferior de 1 a 4 átomos  
de carbono; y

25

R<sub>6</sub> es alquilo-inferior, teniendo dicho alqui

410313

8



lo-inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con la previsión de que cuando X y Y son ambos -OR, en el cual -R es metilo, R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son alquilo-inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

5                    Los nuevos compuesto de la invención son útiles como agentes analgésicos y tranquilizadores en los mamíferos. Son compuestos específicamente efectivos y que exhiben tanto la actividad analgésica como tranquilizante, el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi, 2,2,3-trimetil-4-oxo-1(2H)quinazolicarboxílico; 10 éster etílico del ácido 3,4-dihidro-2,3-dimetil-6-etoxi-7-metoxi-4-oxo-1(2H)quinazolinecarboxílico; éster etílico del ácido 3,4-dihidro-7-etoxi-3-etil-6-metoxi-2-metil-4-oxo-1(2H)quinazolinecarboxílico, y éster 15 etílico del ácido 3,4-dihidro-2,3-dimetil-7-isopropoxi-6-metoxi-4-oxo-1(2H)quinazolincarboxílico.

                  Cuando R<sub>5</sub> es H, y X y Y son ambos grupos metoxilos compuestos de la invención pueden ser preparados reduciendo selectivamente con un hidruro metálico un compuestos quinazolin-sustituído-4-ona (V) de fórmula: 20

25

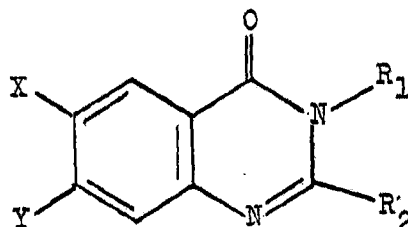
30-1-73

410313

8 FEB 1973



5

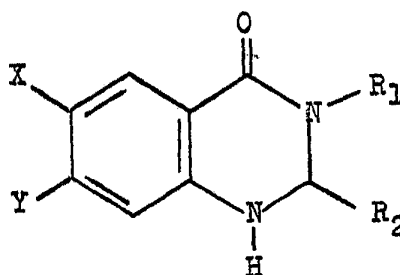


(V)

10

a una temperatura de aproximadamente 0°C., para producir un compuesto (Va) de fórmula:

15



(Va)

20

Alternativamente, el compuesto de quinazolin-4-ona puede ser reducido en la forma de sal de adición ácida, preferiblemente la sal de adición ácida del ácido clorhídrico. Los hidruros metálicos preferidos son el  $\text{LiBH}_4$  y el  $\text{NaBH}_4$ .

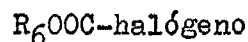
25

Entonces el compuesto de quinazolin-4-ona (Va) o sus sales de adición ácida se hacen reaccionar a una

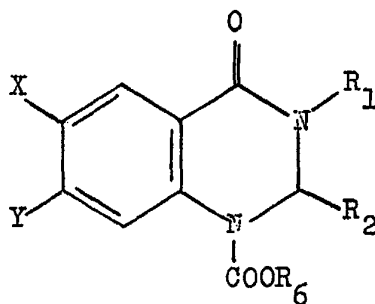
410313



temperatura de aproximadamente 10-25°C, con un compues  
to de fórmula:



5 en la cual el halógeno es F, Cl, Br o I y  $R_6$  es el ya  
definido arriba, o se hace reaccionar a una temperatu  
ra de 10-50°C, con un compuesto de fórmula  $R_6OOCW'$  en  
la cual  $R_6$  es la ya definida arriba y en la cual  $W'$  es  
-OR como se definió ya y una base para formar los nue-  
10 vos compuestos deseados de la invención teniendo la  
fórmula:



20 La base que debe usarse con el  $R_6OOCOR$  puede  
típicamente ser un hidruro de metal alcalino, hidróxi  
do y óxido.

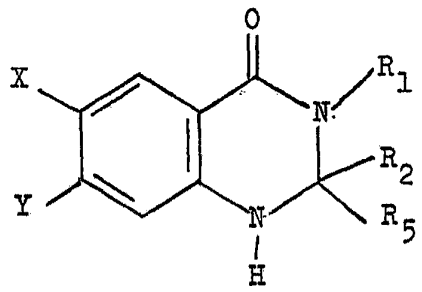
De manera semejante, los compuestos(Vb) de  
la fórmula:

25



# 410313

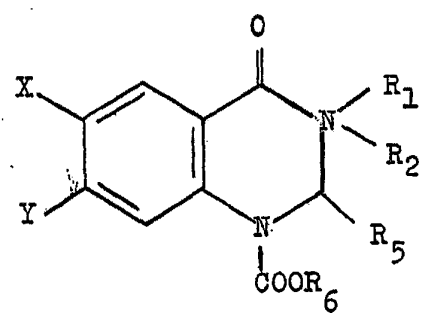
5



(Vb)

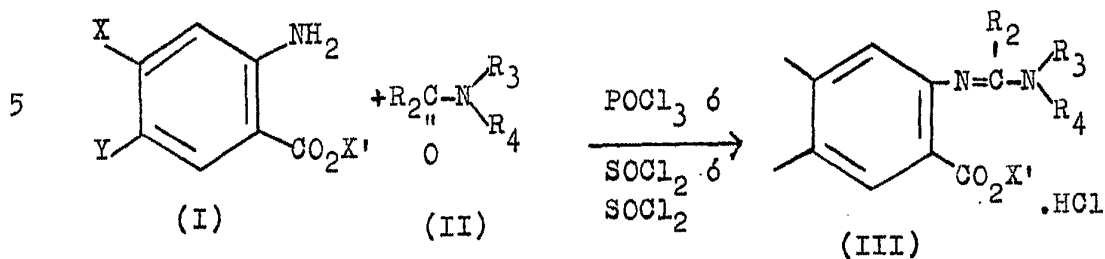
se hacen reaccionar con  $R_6OOCW$  o  $R_6OOCW'$  como ya se de  
 10 finieron para formar los nuevos compuestos deseados de  
 la invención y que tienen la fórmula:

15



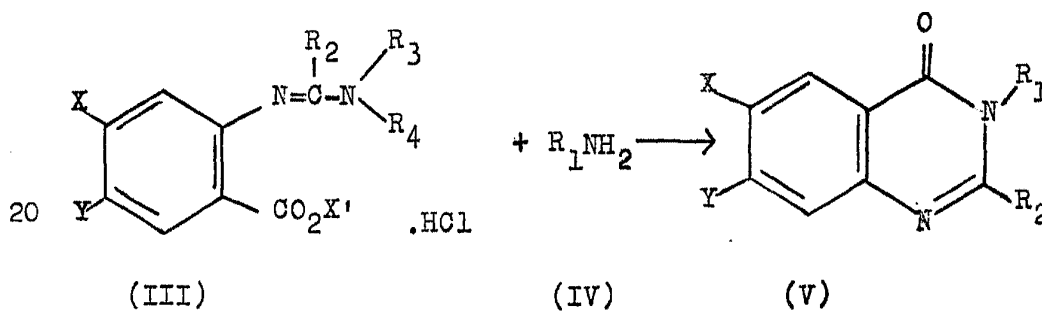
20 en la cual  $R_5$  es H, pudiendo ser preparado el compues  
 to de partida de la quinazolin-substituído-4-ona con-  
 venientemente primero haciendo reaccionar primero un  
 éster antranílico disubstituído (I) con una amida N,  
 N-disubstituída (II), en la presencia de cualquiera de  
 25  $POCl_3$ ,  $SOCl_2$  o  $COCl_2$  a una temperatura entre  $-10$  y  $30^\circ C$ .

410313



10 El producto resultante III se hace reaccionar luego con la amina sustituida (IV) en un solvente de reacción inerte, tales como etanol, agua, a una temperatura de aproximadamente 0 a 100°C. para producir el compuesto de partida reaccionante de quinazolin-sustituído-4-ona (V).

15



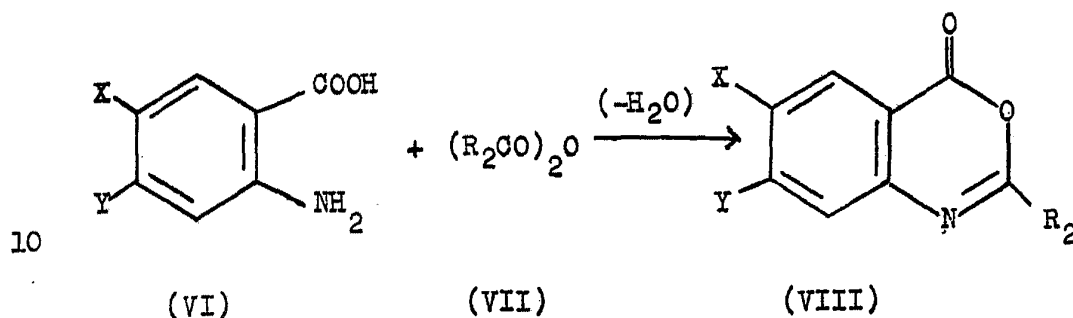
25  $R_1$  y  $R_2$  son los previamente definidos,  $X'$ ,  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser típicamente alquilo inferior, excepto que  $X'$  y  $R_4$  nunca son cada uno H, y  $R_3$  puede ser H.

410313



También, V puede ser preparado por reacción del ácido antranílico disustituido (VI) y un anhídrido de ácido (VII) para formar una benzoxazinona disustituida (VIII).

5



15

Esta se hace reaccionar con una amina (IX) en un solvente alcohólico (v.g. etanol) a aproximadamente 0-100°C. para formar el intermediario X. El compuesto intermediario X puede ser aislado o ciclizado directamente para producir V por calentamiento o por tratamiento con un catalizador (v.g. KOH o NaOH) a aproximadamente 20-100°C.

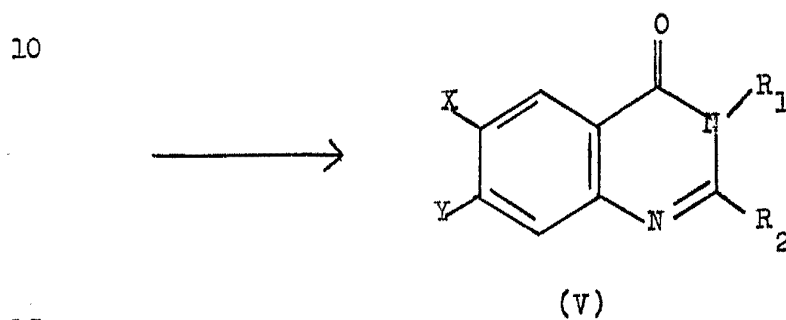
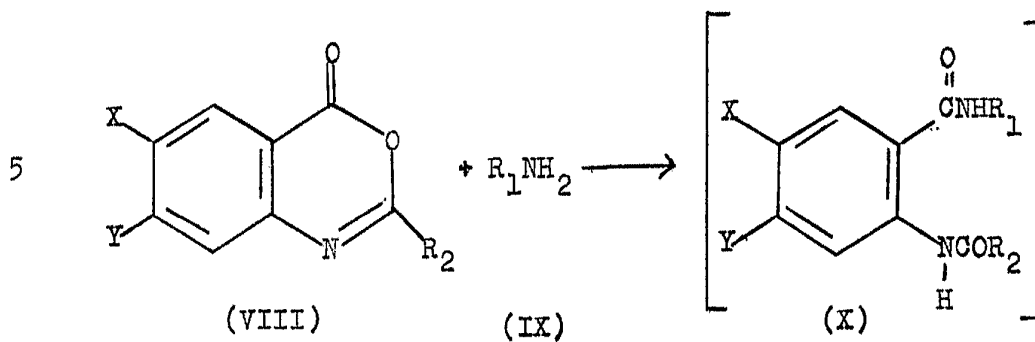
20

25

30-1-73

410313

8 FEB 1973



15

Para la preparación de los compuestos (Vb) en los cuales ni R<sub>2</sub> ni R<sub>5</sub> son H, una antranilamida di sustituida (XI) se hace reaccionar con una cetona (XII) en la presencia de un catalizador ácido (v.g. HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, etc.)

20

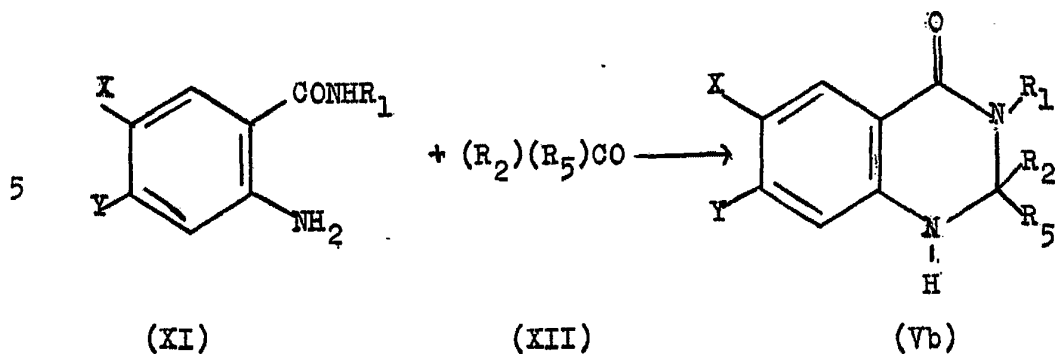
25

30-1-73



410313

8 FEB. 1973



10 Los materiales de partida necesarios para el anterior método de reacción que conducen a los compuestos deseados, son todos compuestos bien conocidos o también pueden ser fácilmente preparados por aquellos peritos en el arte de acuerdo con los procedimientos orgánicos normales.

15 Los nuevos compuestos de la invención exhiben actividad como agentes analgésicos y tranquilizadores en los mamíferos, Son agentes específicamente activos y tranquilizantes y analgésicos el "éster etílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-2,2,-3-trimetil-4-oxo-20 -1(2H)-quinazolinecarboxílico; el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-2,3-dimetil-6-etoxi-7-metoxi-4-oxo-1(2H)quinazolinecarboxílico; el éster etílico del ácido 3,4-dihidro-7-etoxi-3,etil-6-metoxi-2-metil-4-oxo-1(2H)quinazoline carboxílico.

25 Los compuestos de la presente invención son

410313

8



5 suministrados convenientemente en forma de composicio-  
nes. Tales composiciones incluyen un vehículo farmaceú-  
ticamente seleccionado sobre la base de la vía de ad-  
ministración escogida en la práctica farmacéuticamente  
normal. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmen-  
te en la forma de tabletas que contengan tales como ex-  
cipientes de almidón azúcar, leche, ciertos tipos de  
10 arcilla, etc. Ellos pueden ser administrados en cápsu-  
las, en mezclas con los mismos equivalentes o sus equi-  
valentes. Ellos pueden también ser administrados en la  
forma de suspensiones orales que pueden contener agen-  
tes aromatizantes y colorantes. Pueden ser inyectadas  
parenteralmente, v.g. por ejemplo, intramuscularmente  
o subcutáneamente. Para la administración oral de los  
15 agentes terapéuticos de esta invención, son apropiadas  
las tabletas o cápsulas conteniendo de aproximadamen-  
te 25 a 500 mg. Para la mayoría de las aplicaciones.

20 El médico determinará la dosis que sea la más  
apropiada para cada paciente individual y la variará  
con la forma de administración, la edad, peso y res-  
puesta del cada paciente. Generalmente, no obstante,  
la dosis inicial en adultos puede abarcar de 25 a 1000  
miligramos por día dividido en 2 a 4 dosis iguales. En  
muchos casos, no es necesario excederse de los 500 mg  
25 diarios.

410313

8



Los siguientes ejemplos son dados a manera de ilustración y no deben considerarse como limitaciones de esta invención, de la cual son posibles muchas variaciones dentro de los alcances de la misma. Las temperaturas son dadas en °C a menos que se indique de otra manera.

EJEMPLO I

10 Parte A: Preparación de la 2,3-Dimetil-7-metoxi-4-quinazolinona (10).

Se agitó a 0-10° una solución de 16 g (88 mol) de 4-metoxiantranilato de metilo en 75 ml. de dimetilacetamida, mientras se añadieron 27 g (176 mol) de cloroformiato de etilo gota a gota durante aproximadamente 1 hora. La masilla resultante se agitó por 2 horas a 0-10° cuando se trató con 210 ml. de solución al 40% de metilamina mientras que la temperatura se mantuvo a 60°. La mezcla de reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente enfriándose luego en un baño de hielo y filtrando para dar 15.3 g. (85% de rendimiento) de (10, con p.f. 141-145°C.

La recristalización en benceno suministra la muestra analítica con p.f. 145-146,5°C.

Análisis: Calculado, para  $C_{11}H_{12}O_2N_2$ : C, 64,69; H, 5,92; N, 13,72

25 Encontrado : C, 64,90; H, 5,84; N, 13,78



410313

Parte B: Preparación de la 2,3-Dihidro-2,3-dimetil-7-metoxi-4-(1H)quinoxolinona(11).

De la reacción de 8,3 g (41 moles) de (10) 3,78 g. (10 moles) de borohidruro de sodio, y 3,6 g. (60 moles) de ácido acético en 40 ml. de tetrahidrofurano seco se obtienen 7,1 g. (86% rendimiento) de (11) como cristales blancos, de p.f. 170-172°C. La recrystalización de benceno produce una muestra analítica de p.f. 171-73°C.

Análisis: Calculado para  $C_{11}H_{14}O_2N_2$ : C, 64,06; H, 6,84; N, 13,58.

Encontrado : C, 64,08; H, 6,93; N, 13,74.

Parte C: Preparación del Ester etílico del ácido 3,4-Dihidro-2,3-dimetil-7-metoxi-4-oxo-1(2H)-quinazolinecarboxílico (12).

Se agitó durante 3 días a temperatura ambiente una mezcla de 4,12 g (20 moles) de (11), 0,72 g. (30 moles; 1,44 g. de dispersión al 50% de aceite mineral lavado en hexano) de hidruro de sodio, y 75 ml. de carbonato de dietilo seco. La solución pajiza se vertió entre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo el cual se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo 1:1 hexano para dar un aceite claro el cual cristalizó al reposo. La recrystalización en hexano dió 3,09 g. (50% rendimiento) de (12) como cristales blanco de p.f.

30-1-73

410313



72-76<sup>o</sup>.

Análisis Calculado para  $C_{14}H_{18}O_4N_1$ : C, 60,42; H, 6,52; N, 10,07.  
Encontrado : C, 60,45; H, 6,69; N, 10,03.

5

EJEMPLO II.

Parte A: Preparación de 2,3-Dihidro-6,7-dimetoxi-2,2,3-trimetil-4-(1H)quinazolinona (13).

Una mezcla de 7,35 g. (0,035 mol) de 2-amino-4,5-dimetoxi-N-metilbenzamida, 350 mg. de ácido p-toluenosulfónico y 90 ml. de acetona se hirvió bajo reflujo durante 16 horas, se enfrió y filtró, y se concentraron bajo presión reducida para dar 9,0 g. de un aceite sólido. La recristalización de este material en benceno/ciclohexano dió 5,85 g. (67% rendimiento) de (13) como agujas blancas, p.f. 136-137<sup>o</sup>C.

10

15

Análisis: Calculado para  $C_{13}H_{18}N_2O_3$ : C, 62,38; H, 7,25; N, 11,19.  
Encontrado : C, 62,13; H, 7,30; N, 11,24.

Parte B: Preparación de Ester etílico del ácido 3,4-Dihidro-6,7-dimetoxi-2,2,3-trimetil-4-oxo-(1(2H)quinazolicarboxílico. (14).

20

A una solución de 3,0 g. (0,012 mol) de (13) en 155 ml. de piridina, se añadieron 35 ml. de cloroformato de etilo durante 1,25 horas. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se añadió adicionalmente cloroformato de etilo des

25

410313



pués de 0,5 horas (25 ml.) y 24 horas (10 ml.). Una hora después de que se añadió la última porción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y la goma resultante se repartió entre 250 ml. de agua y 250 ml. de cloruro de metileno. La capa acuosa se extrajo con una segunda porción de cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite viscoso. Este material se cromatografió con acetoneitrilo en una columna de gel de sílice para dar, después de la recristalización en benceno/hexano, 530 mg. de (14) como cristales blancos, con p.f. 111-113°.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{22}O_5N_2$ : C, 59,61; H, 6,88; N, 8,69.

Encontrado : C, 59,72; N, 6,89; N, 8,56.

### EJEMPLO III.

#### Parte A: Preparación de 2,6,7-Trimetil-4H-3-l-benzoxazin-4-ona(15).

Se puso a reflujo una mezcla de 10,0 g. (61 moles) de ácido 4,5-dimetilantranílico, 40 ml. de anhídrido acético y 40 ml. de benceno. La remoción del benceno bajo presión reducida dió un precipitado el cual se removió por filtración y se lavó con hexano/etanol (10:1) para dar 9,0 g. (79% rendimiento) de un sólido ámbar (15) de p.f. 151-152°. Una pequeña parte se recristalizó en etanol para

410313



dar cristales ámbar de p.f. 150-151°C.

Análisis: Calculado para  $C_{11}H_{11}NO_2$ : C, 69,82; H, 5,86;  
N, 7,40.

Encontrado : C, 69,70; H, 5,92;  
N, 7,39

5

Parte B: Preparación de 3-propil-2,6,7-trimetil-4-(3H)-quinazolinona (16).

Se agitó una mezcla de 10 g (53 moles) de (15) y 40 ml. de solución de 40% de n-propilamina para dar una solución oscura. Se añadieron 300 mg. 5,3 moles) de hidróxido de potasio y 20 ml. de etanol y la solución se dejó en reflujo por una hora, se enfrió y la suspensión resultante, se filtró para dar 11,2 g (92% rendimiento) de (16) con p.f. 96-98°. Se recristalizó una pequeña porción en éter isopropílico para producir una muestra analítica de p.f. 96-97°.

10

15

Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{18}N_2O$ : C, 73,01; H, 7,88;  
N, 12,17.

Encontrado : C, 73,18; H, 7,88;  
N, 12,16

20

Parte C: Preparación de 2,3-Dihidro-3-propil,2,6-7-trimetil-4-(h)quinazolinona (17).

Se calentó bajo reflujo una mezcla de 8,0 g. (35 moles) de (16), 6,1 (160 moles) de bromohidruro de litio, y 90 ml de tetrahidrofurano, mientras que se añ

25

410313



dieron cuidadosamente 3 ml. de (3,07 g -52 moles) ácido acético gota a gota durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida para dar 7,87 g (98% rendimiento) de (17) como cristales blancos, son p.f. 125-126,5°. La recristalización en éter isopropílico suministra una muestra analítica con p.f. 125-126,5°C.

Análisis Calculado para  $C_{14}H_{20}ON_2$ : C, 72,38; H, 8,69; N, 12,06,

Encontrado : C, 72,41; H, 8,60; N, 12,49.

15 Parte D: Preparación de Ester etílico del ácido 3,4-Dihidro-3-propil-2,6,7-trimetil-4-oxo-1(2H)quinazolinecarboxílico.

Se agitó vigorosamente a temperatura ambiente una mezcla de 5,0 g. (21 moles) de (17), 1,5 g. (27 moles) de hidróxido de potasio pulverizado, 10,0 g (92 moles) de cloroformiato de etilo, y 150 ml. de acetona, durante 24 horas. Se añadieron porciones adicionales de 1,5 g. de hidróxido de potasio a 1 y 1,5 horas y porciones de 5 g. de cloroformiato de etilo a las 2 y 23 horas. La mezcla se filtró, se evaporó casi a sequedad

410313



bajo presión reducida y se trituró con éter isopropílico para dar 2,53 g. (39% rendimiento) de (18), con p.f. 96-98°. La recristalización en éter de petróleo dió un sólido blanco, con p.f. 96-98°C.

5 Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{24}N_2O_3$ : C, 67,08; H, 7,95;

N, 9,20.

Encontrado : C, 67,00; H, 7,91;

N, 9,13

10

EJEMPLO IV.

Parte A: Preparación de 6-Bromo-7-cloro-2,3-dimetil-4(3H)-quinazolinona (19).

Se enfrió a 0-10° una solución de 5,0 g (19 mol) de clorhidrato de 5-bromo-4-cloroantranilato de metilo en 24 ml. de dimetilacetamida seca mientras que se añadieron 5,6 ml. de oxiclорuro de fósforo (9,35 g 61 moles), añadidos gota a gota durante 15 minutos. La masa resultante se agitó durante 1 hora de 0- a 5°, la cual se empapa cuidadosamente por la adición gota a gota de 40 ml. de solución de 40% de solución de metilamina para dar una solución la cual se dejó en reflujo por 4 horas, se enfrió y se vertió entre 100 ml. de agua. La suspensión resultante se filtró y lavó con agua para producir 5,90 g de (19) como un sólido ámbar. La recristalización de este material en acetonitrilo dió 2,85 g.

15

20

25

410313



de (19) de agujas blancas, p.f. 255-256°C.

Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{18}BrClN_2O$ : C, 42,00; H, 2,80;  
N, 9,74.

Encontrado : C, 41,94; H, 2,87;  
N, 9,56.

5

Parte B. Preparación de 6-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-2,3-  
-dimetil-4(1H)quinazolinona (20).

Se añade a una mezcla de 2,75 g (8,93 moles)  
de (19), 1,90 g. (50 moles) de borohidruro de sodio, y  
10 90 ml. de tetrahydrofurano seco, a reflujo suave y gota  
a gota, aproximadamente 3 ml. de ácido acético durante  
un período de 2 horas. La mezcla se enfría, se vierte  
entre hielo-agua, se amasa y se filtra para dar un sólido  
de ámbar el cual es extraído en acetona y secado sobre  
15 sulfato de sodio. La solución filtrada se concentra a  
un volumen pequeño y se enfría para dar 1,93 g. de sólido  
de ámbar con p.f. 212,5-213,5. Una parte de este material  
se recristalizó en etanol para dar una muestra  
analítica con p.f. 216-17°C.

20 Análisis: Calculado para  $C_{10}H_{10}BrClN_2O$ : C, 41,50; H, 3,46;  
N, 9,71.

Encontrado : C, 41,66; H, 3,37;  
N, 9,66.

25 Parte C: Preparación de éster del ácido 6-bromo-7-cloro-  
-3,4-dihidro-2,3-dimetil-4-oxo-1(2H)quinazolinecarboxi-

410313

8



lico (21).

Se agitaron juntos durante 19 horas, una suspensión de 1,9 g. (6,5 moles) de (20), 404 mg. (7,2 moles) de hidróxido de potasio pulverizado, 1,05 g (9,7 moles) de cloroformiato de etilo y 30 ml. de acetona seca, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 300 mg. adicionales de hidróxido de potasio y 250 mg. de cloroformiato de etilo y se agitó la mezcla de reacción por otros 15 minutos. La mezcla se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido color ámbar el cual por trituración con éter/hexano produjo (21) con p.f. 116-117°C. La recristalización en éter produce una muestra analítica con p.f. 116-117°C.

15 Análisis: Calculado para  $C_{13}H_{14}BrClO_3N_2$ : C, 43,17; H, 3,90; N, 7,75.  
 Encontrado C, 43,40; H, 3,93; N, 7,65.

20

EJEMPLO V.

Parte A: Preparación de 2,3-dimetil-6-hidroxi-7-metoxi-4(3H)quinazolinona (22).

Método A: Se puso a reflujo durante 2 horas, una mezcla de 29,5 g (125 moles) de 2,3-dimetil-4(3H)-quinazolinona (ejemplo 2) y 500 mo. de ácido bromhídrico

410313



co al 48%. La suspensión blanca resultante se enfrió, filtró y se secó bajo presión reducida para dar 29,0 g (80% rendimiento) de la sal del bromhidrato de (22) con p.f. 285-286°.

5 Análisis: Calculado para  $C_{11}H_{12}N_2O_3 \cdot HBr$ : C, 43,89; N, 4,02;  
N, 9,31.  
Encontrado : C, 43,11; N, 4,29;  
N, 9,40.

10 La base libre de (22) es liberada por disolución en agua y tratamiento con solución de hidróxido de amonio.

15 Método B. Se enfrió a 0-5° una solución de 8,8 g (44,5 moles) de 5-hidroxi-4-metoxiantranilato de metilo en 40 ml. de dimetilacetamida seca, bajo nitrógeno mientras que se añadieron 8,9 g. (58 moles) de oxloruro de fósforo gota a gota durante un período de 30 minutos. La masilla blanca resultante se agitó por 2 horas a 0-5° y luego se empapó por adición cuidadosa de 100 ml. de solución al 40% de metilamina mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 60°. La solución roja pálida resultante se calentó de 50-60° durante 2 horas, se enfrió y se acidificó ligeramente por la adición de ácido clorhídrico 6N. El sólido blanco resultante se filtró y secó para dar 5,61 g (58% rendimiento) de (22),  
25 con p.f. 259-262°. La recristalización en metanol dió

410313



una muestra analítica con p.f. 263-264°.

Análisis: Calculado para  $C_{11}H_{12}N_2O_3$ : C, 59,99; H, 5,49;  
N, 12,72.

Encontrado : C, 59,92; H, 5,52;  
N, 12,80 N,

5

Parte B: Preparación de 2,3-dimetil-6-etoxi-7-metoxi-4-  
-(3H)quinazolinona (23).

Se añadieron a una solución de 9,9 g (45 moles)  
de (22) en 450 ml. de dimetilformamida seca, 10 g (64 mo-  
les) de yoduro de etilo y 6,2 g. (45 moles) de carbonato  
de potasio anhidro. La mezcla de reacción se agitó 20 ho-  
ra a temperatura ambiente, luego se vertió sobre 1800 ml.  
de agua y se extrajo con cloruro de metileno (5 x 300 ml).  
Los extractos combinados se lavaron con hidróxido de so-  
dio acuoso al 3% y agua, se secó sobre sulfato de magne-  
sio y se concentró bajo presión reducida para dar un só-  
lido amarillo el cual se recristalizó en benceno hexano  
para dar 8,1 g (73% rendimiento) de (23) como agujas blan-  
cas, con p.f. 171-173,5°.

15  
20

Análisis: Calculado para  $C_{13}H_{16}O_3N_2$ : C, 62,89; H, 6,50;  
N, 11,28.

Encontrado : C, 62,65; H, 6,53;  
N, 11,10

25

Parte C: Preparación de 2,3-dihidro-2,3-dimetil-6-etoxi-  
-7-metoxi-4(1H)quinazolinona (24).

410313<sup>8</sup>

El método descrito previamente en el Ejemplo V, parte A fué el empleado. De la reacción de 6,5 g (26 moles) de (23), 3,0 g. (79 moles) de borohidruro de sodio, 3 ml. (52 moles) de ácido acético y 10 ml. de tetra hidrofurano se obtuvieron 6,39 g (97% rendimiento) de un sólido blanco (24) p.f. 140-142°. La recristalización en benceno/hezano dió una muestra analítica de p.f. 141-142°C.

Análisis: Calculado para  $C_{13}H_{18}O_3N_2$ : C, 62,38; H, 7,25;

N, 11,19.

Encontrado

: C, 62,52; H, 7,22;

N, 11,04.

Parte D: Preparación de Ester etílico del ácido 3,4-dihidro-2,3-dihidro-2,3-dimetil-6-etoxi-7-metoxi-4-oxo-1(2H)-quinazolinecarboxílico (25).

El método descrito en el ejemplo V, fué el empleado; para inicial la reacción fué necesario calentar brevemente la reacción a reflujo. De la reacción de 2,48 g (1) moles de (24), 0,53 g (22 moles) de hidruro de sodio, y 25 ml. de carbonato de dietilo fué obtenido después de la recristalización en benceno hexano 1,09 g (34% rendimiento) de (26) como cristales blancos, p.f. 102-105°.

Análisis: Calculado para  $C_{16}H_{22}O_5N_2$ : C, 59,61; H, 6,88;

N, 8,69.

Encontrado

: C, 59,48; H, 6,86;

N, 8,46.

410313



EJEMPLO VI.

Parte A: Preparación de 7-etoxi-3-etil-6-metoxi-2-metil-4(3H)quinazolinona (26).

A un lado mecánicamente agitado de 25,0 g.  
5 (0,11 mol) de 4-etoxi-5-metoxiantranilato de metilo en  
92 ml. de dimetilacetamida seca a 0-5° se añadieron 34  
g. (0,22 moles) de oxiclорuro de fósforo durante 30 mi-  
nutos. La masilla resultante se agitó durante 2 horas de  
0 a 10°, y luego se trató cuidadosamente gota a gota con  
10 280 ml. de solución de etilamina al 40%, mientras que se  
mantuvo la temperatura de 90-100°. Después del enfria-  
miento se formó un precipitado blanco el cual se filtró  
y se secó para dar 24,6 g. (85% rendimiento) de (26) con  
p.f. a 183-185°C.

15 Parte B: Preparación de 2,3-dihidro-7-etoxi-3-etil-6-me-  
toxi-2-metil-4(1H)quinazolinona (27).

Se empleó el método descrito en el Ejemplo V,  
parte A. De la reacción de 13,3 (50 moles) de (26), 4,4  
g. (126 moles) de borohidruro de sodio y 4,3 g. (73 mo-  
20 les) de ácido acético en 210 ml. de tetrahidrofurano, se  
obtuvieron 13,4 g. (100% rendimiento) de un sólido blan-  
co (27) con p.f. 111-113°.

25 Parte C: Preparación de Ester etílico del ácido 3,4-di-  
hidro-7-etoxi-3-etil-6-metoxi-2-metil-4-oxo-1(2H)quina-  
zolinocarboxílico. (28).

410313



5 Se agitó a temperatura ambiente una solución de 14,0 g (53 moles) de (27) y 6,3 g. de piridina seca (80 moles) en 250 ml. de diclorometano mientras que se añadieron 8,6 g. (80 moles) de cloroformiato de etilo gota a gota durante 30 minutos.

10 La mezcla de reacción se lavó con agua, con solución de ácido clorhídrico al 2%, y se saturó con solución de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida para dar 18,5 g. de aceite amarillo, el cual se cromatografió en una columna de gel de sílice (cloroformo). Se obtuvieron 12,2 g. (68% rendimiento) de (28) con p.f. 84-86°.

15 Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{24}O_5N_2$ : C, 60,77; H, 7,20; N, 8,34.  
Encontrado : C, 60,84; H, 7,16; N, 8,27.

EJEMPLO VII.

20 Parte A: Preparación de 2,3-dimetil-7-isopropoxi-6-metoxi-4(3H)quinazolinona (29).

25 El método descrito en el Ejemplo XII. Parte A, fué el empleado. De la reacción de 16,0 g (70 moles) de 4-isopropoxi-5-metoxi-antranilato de metilo, 21,5 g (140 moles) de oxiclорuro de fósforo, y 65 ml. de dimetilacetamida, seguido por el tratamiento con 134 ml. de solu-



410313

8 FEB 1968



Análisis: Calculado para  $C_{17}H_{24}O_5N_2$ ; C, 60,77; H, 7,20;  
N, 8,34.

Encontrado : C, 60,62; H, 7,14;  
N, 8,23.

5

EJEMPLO VIII.

Parte A: Preparación de éster metílico del ácido 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-2,3-dimetil-4-oxo-1(2H)quinazolinocarboxílico (32).

10

Se empleó el método descrito en el ejemplo V, con la excepción de que el carbonato de dimetilo se substituyó por el carbonato de dietilo. De la reacción de 5,0 g. del compuesto (3) Ejemplo IV. 1,44 g. de dispersión al 49% de hidruro de sodio en aceite mineral, y 60 ml. de carbonato de dimetilo se obtuvo un aceite carmelitoso que se cromatografió en gel de silicio (acetato de etilo) para dar 3,25 g. de un aceite amarillo viscoso, el cual cristalizó al reposar.

15

20

La recristalización en éter isopropílico dió el compuesto (32) como agujas blancas, con p.f. 95-97°  
Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{18}O_5N_2$  : C, 57,13; N, 6,17;  
N, 9,52.

Encontrado : C, 57,08; N, 6,19;  
N, 9,49.

25

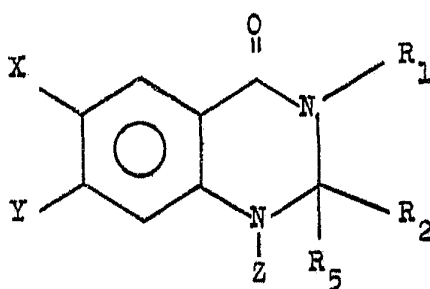
410313

8



EJEMPLO IX.

Los siguientes compuestos de quinazolinona  
6,7-disustituídas son preparadas de acuerdo al pro-  
cedimiento descrito en los Ejemplos I a VIII con los  
5 compuestos de partida apropiados:





410313

Compues							
to	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	H <sub>5</sub>	Z	m.p. (°C)
1	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	56-59°
2	H	NO <sub>2</sub>	"	"	"	"	122-24°
3	H	Cl	"	"	"	"	113-15°
4	CH <sub>3</sub>	H	"	"	"	"	producto aceitoso
5	CH <sub>3</sub> O	"	"	"	"	"	producto aceitoso
6	Cl	"	"	"	"	"	78-80°
7	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O	"	"	"	"	127-128°
8	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	"	"	"	"	"	87-89°
9	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	"	"	"	"	"	99-100°
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	"	"	"	"	94-95°
11	Cl	H	<u>i</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	71-73°
12	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	CH <sub>3</sub>	"	"	"	producto aceitoso
13	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	producto aceitoso
14	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	producto aceitoso
15	-CH=CH-CH=CH-		CH <sub>3</sub>	"	"	"	123-26°
16	<u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	<u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	"	"	"	"	producto aceitoso
17	"	"	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	"	"	producto aceitoso

8 FEB 1970



410313

## Compues

to	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	Z	m. p. (°C)
18	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C(O)OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	118-19, 5°
19	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	"	"	"	"	producto aceitoso
20	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	84-86
21	"	"	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	"	"	producto aceitoso
22	"	<u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	CH <sub>3</sub>	"	"	"	80-82
23	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	119-121
24	"	"	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	"	"	79-80
25	"	<u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	CH <sub>3</sub>	"	"	"	producto aceitoso
26	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	producto aceitoso
27	"	"	<u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	"	"	producto aceitoso
28	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		CH <sub>3</sub>	"	"	"	130-131
29	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		"	"	"	"	151-155
30	Br	CH <sub>3</sub> O	"	"	"	"	112-113
31	CH <sub>3</sub> O	Cl	"	H	"	"	145,8-146,3
32	NH <sub>2</sub> .HCl	CH <sub>3</sub> O	"	CH <sub>3</sub>	"	"	140 (se descompone)
33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	"	"	"	"	119,5-20,5
34	"	"	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"	113-114,5
35	Cl	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	"	"	"	113-114,5

410313



La actividad de los compuestos de la invención como agentes tranquilizantes ha sido demostrada por su efectividad en uno o más de las siguientes pruebas:

- 5 (a) el comportamiento de invalidación condicionada y (b) los efectos simptomatológicos.

La actividad de los compuestos de la invención como un efecto analgésico ha sido demostrado por su efectividad en uno o más de las siguientes pruebas:

- 10 (c) supresión del retorcimiento (d) supresión del "salto" componente de la prueba de vacilación en el salto de Evans; y (e) alteración de la puerta de escape en la prueba de titulación de escape.

EJEMPLO X.

15 Actividad tranquilizadora del compuesto (12) en el Ejemplo I.

(a) Comportamiento de invalidación condicionada.  
El compuesto (12) suprime el comportamiento de la invalidación condicionada en la prueba del salto en caja en  
20 las ratas a 54 mg/kg.i.p. y más.

(b) Efectos Sintomáticos y tóxicos. El compuesto (12) es agudamente letal para los ratones a 1000 mg/kg i.p. Los síntomas que preceden a la muerte incluyen la ataxia. A dosis no letales (100 mg/kg a 316 mg/kg)  
25 se aprecian depresión de comportamiento, incluyendo ac-

410313



tividad motora reducida y déficit rotor. A 100 mg/kg i.p. no es sintomática en los ratones.

Actividad analgésica del compuesto (12) en el Ejemplo I.

5 (d) Supresión del componente del "salto" de la prueba de vacilación en el salto de Evans. En las ratas, el compuesto (12) a 32 mg/kg y más aumenta la mínima intensidad del shock requerida para despertar la respuesta al "salto". Las intensidades requeridas para despertar una respuesta a la "vacilación", o un "chasquido" 10 audible quedan esencialmente sin cambiar.

EJEMPLO XI.

Actividad tranquilizadora del Compuesto (14) en el Ejemplo II.

15 (b) Efectos sintomáticos y tóxicos. El compuesto (14) es agudamente letal para los ratones a 1000 mg/kg. i.p. Los síntomas que preceden la mortalidad, incluyen temblores y pérdida de andar derecho. A dosis no letales (100 mg/kg a 320 mg/kg) la depresión en el comportamiento, incluyendo reducida actividad motora y déficit rotatorio, pueden ser apreciados. A 32 mg/kg i.p. 20 en los ratos es sintomática.

Actividad analgésica del compuesto (14) en el Ejemplo II.

25 (c) Supresión del retorcimiento. En los ratones, el compuesto (14) dado oralmente (100 mg/kg) supri

410313



me el retorcimiento (contracciones abdominales repetidas) producido por las inyecciones intraperitoneales de fenil-benzoquinona (PBQ).

5 (d) Supresión del compuesto del "salto" de la prueba de vacilación en el salto de Evans. En las ratas, el compuesto (14) a 32 mg/kg y más, aumenta la intensidad mínima del choque requerido para despertar una respuesta al "salto". Las intensidades requeridas para incitar la respuesta al "vacilamiento", o un  
10 "chasquido" audible, quedan esencialmente sin cambiar aún después de los 32 mg/kg.

#### EJEMPLO XII

15 Actividad tranquilizadora del compuesto (18) en el Ejemplo III.

(a) Comportamiento de invalidación condicionada. El compuesto (18) no tiene efecto en el comportamiento de invalidación condicionada en la prueba del saldo de caja en las ratas a 56 mg/kg i.p.

20 (b) Efectos sintomáticos y tóxicos. El compuesto (18) es agudamente letal a los ratones a 1000 mg/kg i.p. Los síntomas que preceden la mortalidad incluyen la ataxia, pérdida de permanecer parado, convulsiones convulsivas y respiración trabajosa. Una dosis no letal (100 mg/kg a 316 mg/kg) produce comporta  
25

410313



miento deprimido, incluyendo actividad motora reducida y déficit rotor, temblores y convulsiones. A 3,2 mg/kg i.p. en ratones no hay síntomas.

Actividad analgésica del compuesto (18) en el Ejemplo III.

5                    Supresión del retorcimiento. En los ratones, el compuesto (18) dado oralmente, (100 mg/kg), suprime el retorcimiento (contracciones abdominales repetitivas) producido por las inyecciones intraperitoneales de fenilbenzoquinona (FBQ).

10                    (d) Supresión del componente del "salto" de la prueba de vacilación del saldo de Evans. En las ratas el compuesto (18) a 32 mg/kg. aumenta ligeramente la intensidad del choque requerido para despertar una respuesta al "salto". Las intensidades requeridas para despertar la respuesta "vacilamiento", o un "chascido" audible permanecen esencialmente sin cambiar.

15

EJEMPLO XIII.

20                    Actividad tranquilizadora del compuesto (21) en el Ejemplo III.

(a) Comportamiento de la invalidación condicionada. El compuesto (2) no tiene efecto en el comportamiento de invalidación condicionada en la prueba del salto de caja en ratas a los 56 mg/kg i.p.

25                    (b) Efectos sintomáticos y tóxicos. El com-

410313

8



5 puesto (21) es agudamente letal a los ratones a 1000 mg/kg i.p. Los síntomas que preceden la muerte incluyen la ataxia, pérdida de permanecer parado, convulsiones, temblores, descenso de la temperatura del cuerpo y respiración difícil. Una dosis no letal de (100 mg/kg a 316 mg/kg) da depresión en el comportamiento, incluyendo actividad motora reducida y déficit rotor. A 10 mg/kg. i.p. no hay síntomas en los ratones.

Actividad analgésica del Compuesto (21) en el Ejemplo III.

10 (c) Supresión del retorcimiento. En los ratones, el compuesto (21), dado oralmente (1) mg/kg, suspende parcialmente el retorcimiento (contracciones abdominales repetitivas) producidas por inyecciones intraperitoneales de finilbenzoquinona (PBQ).

15 (d) Supresión del componente del "salto" en la prueba de vacilación al salto, de Evans.

20 En ratas, el compuesto (21) a 32 mg/kg aumenta ligeramente la intensidad mínima de choque requerida para despertar la respuesta al "salto". Las intensidades requeridas para despertar la respuesta al "vacilamiento" o a un "chasquido" audible queda esencialmente sin cambiar.

EJEMPLO XIV.

25 Actividad tranquilizadora del Compuesto (25) en el Ejem-

410313



pló IV.

(a) Comportamiento de invalidación condicionada. El compuesto (25) suprime el comportamiento de invalidación condicionada en la prueba del salto de caja en las ratas a 32 mg/kg i.p.

(b) Efectos sintomáticos y tóxicos. El compuesto (25) es agudamente letal a los ratones a 316-1000 mg/kg. i.p. Los síntomas que preceden la muerte incluyen, ataxia, pérdida de permanecer parado, convulsiones convulsivas y respiración difícil. Una dosis no letal (32 mg/kg a 100 mg/kg) produce depresión en el comportamiento, incluyendo actividad motora reducida, déficit retor, sangría y miosis. A 3,2 mg/kg. i.p. no son sintomáticos en los ratones.

Actividad analgésica del compuesto (25) en el Ejemplo IV.

(c) Supresión del retorcimiento. En los ratones, el compuesto (25), dado oralmente (100 mg/kg), suprime el retorcimiento (contracciones abdominales repetitivas) producidas por inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona (PQB).

(d) Supresión del componente del "salto" en la prueba de vacilación al salto, de Evans. En las ratas, el compuesto (25) a 32 mg/kg aumenta la intensidad mínima del choque requerida para despertar la respuesta al "salto". Las intensidades requeridas para despertar la

410313



respuesta al "vacilamiento" o a un "chasquido" audible, quedan esencialmente sin cambiar.

EJEMPLO XV.

5 Actividad tranquilizadora del Compuesto (28) en el Ejemplo V.

(a) Comportamiento de invalidación condicionada. El compuesto (28) suprime el comportamiento de invalidación condicionada en la prueba del saldo de caja en las ratas a 32 mg/kg i.p.

(b) Efectos sintomáticos y tóxicos. El compuesto (28) es agudamente letal a los ratones a 316-1000 mg/kg p.c. Los síntomas que preceden la mortalidad incluyen, ataxia, pérdida de permanecer parado, convulsiones convulsivas y respiración difícil. A dosis no letales (32 mg/kg a 100 mg/kg) produce depresión en el comportamiento, incluyendo actividad motora reducida, déficit rotor, sangría y miosis. A 3,2 mg/kg i.p. no hay síntomas.

15 Actividad analgésica del compuesto (28) en el Ejemplo V.

(c) Supresión del retorcimiento. En los ratones, el compuesto (28) dado oralmente (100 mg/kg), suprime el retorcimiento (contracciones abdominales repetitivas) producidas por inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona (PQB).

25 (d) Supresión del componente del "salto" en la

410313



prueba de vacilación al salto, de Evans. En las ratas, el compuesto (28) a 32 mg/kg aumenta la intensidad mínima del choque requerida para despertar la respuesta al salto. Las intensidades requeridas para despertar la respuesta al "vacilamiento": o un "chasquido" audible, quedan esencialmente sin cambiar.

(e) Prueba de alteración de la puerta de escape en la prueba de titulación de escape.

A aproximadamente 32 mg/kg p.o. el compuesto (28) produce un ligero aumento en los choques de entrada requeridos para hacer que el animal emita una respuesta aprendida al escape, presionando la palanca.

EJEMPLO XVI.

15 Actividad tranquilizadora del Compuesto (31) en el Ejemplo VI.

(b) Efectos sintomáticos y tóxicos. El compuesto (31) es agudamente letal a los ratones a 316-1000 mg/kg i.p. Los síntomas que preceden la mortalidad incluyen la ataxia, pérdida de permanecer parado, temblores, convulsiones convulsivas y respiración difícil. A dosis no letales (32 mg/kg a 100 mg/kg) se observa depresión en el comportamiento, incluyendo actividad motora reducida y déficit rotor, salivación aumentada y lagrimación. A 25 3,2 mg/kg i.p. en ratones no se observan síntomas.

410313



Actividad analgésica del compuesto (31) en el Ejemplo VI.

5 (c) Supresión del retorcimiento. En los ratones, el compuesto (31), dado oralmente (100 mg/kg), suprime parcialmente el retorcimiento (contracciones abdominales repetitivas) producida por inyecciones intraperitoneal de fenilbenzoquinona (PBQ).

(d) Supresión del componente del salto de la prueba de vacilación al salto, de Evans.

10 En las ratas, el compuesto (31) a 32 mg/kg aumenta la intensidad mínima de choque requerida para despertar la respuesta al "salto". Las intensidades requeridas para despertar una respuesta "al vacilamiento", o un "chasquido" audible quedan esencialmente sin cambiar.

15 (e) Prueba de alteración de la puerta de escape en la prueba de titulación de escape.

20 A aproximadamente 32 mg/kg p.o. el compuesto (31) no produce un aumento rápido en el choque de entrada requerido para hacer que el animal emita una respuesta aprendida al escape, presionando la palanca.

25 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 3 de Enero de 1972, bajo el N° 215.117, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

410313



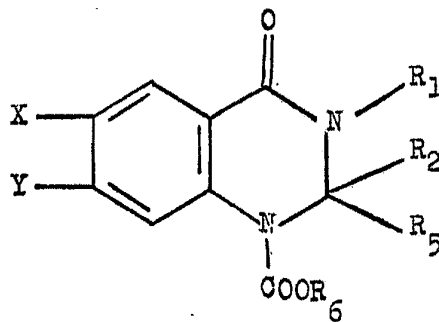
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5

1a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 389.924 solicitada el 5 de Abril de 1971 por "Procedimiento para la preparación de 6,7-dimetoxi-quinazolinonas" que cuando tienen la fórmula general

10



*ME*

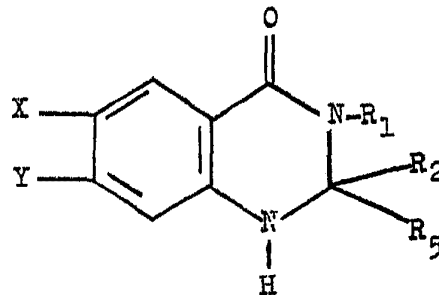
30-1-73

410313



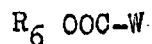
en el cual X e Y son hidrógeno, halógeno, nitro, amino,  
R y OR y cuando se toman juntos son  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  y  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ , en las cuales R,  $\text{R}_1$ , y  $\text{R}_5$   
son hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de car  
5 bono,  $\text{R}_6$  es alquilo-inferior de 1 a 4 átomos de carbono,  
con la previsión de que cuando X e Y son ambos OR en el  
cual R es metilo, entonces  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_5$  son alquilo-inferior  
de 1 a 4 átomos de carbono, dichas mejoras comprenden  
hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10



15

con un compuesto de la fórmula



20

en la cual W es Cl, Br, I, F, o OR en el que R es hidró-  
geno, alquilo inferior o fenilo.

2a.- Mejoras introducidas en el objeto de la Pa  
tente Principal N° 389.924, solicitada el 5 de Abril de  
25 1971, por: Procedimiento para la preparación de 6,7-di-

30-1-73

ME

410313



metoxi-quinazolinonas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an  
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas es  
5 critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 FEB. 1973

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Por Poder

*ME*

30-1-73  
JAR.