

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO

472.563

AI

FECHA DE PRESENTACION

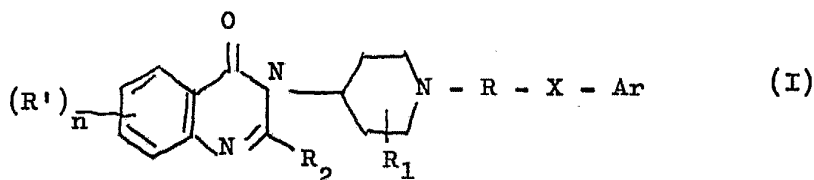
14 Agosto 1.978

PATENTE DE INVENCION

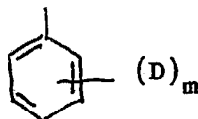
40 PRIORIDADES: 41 NUMERO 42 FECHA 43 PAIS		
Como desglose y con la prioridad de la patente española nº 460.699 del 13.7.1977, que a su vez tiene prioridad de la británica nº 29317/77 del 14.7.1976.		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
44 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LAS 4-(QUINAZOLINIL)N-ARALCOIL PIPERIDINAS".		
50 SOLICITANTE (S) SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 14, rue du Val d'Or 92150, SURESNES (Francia).		
51 INVENTOR (ES) Michel VINCENT; Georges REMOND y Michel LAUBIE		
52 TITULAR (ES)		
53 REPRESENTANTE VICTOR GIL VEGA		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento tiene por objeto nuevas quina-
zolinonas sustituidas al nitrógeno. Tiene más particu-
larmente por objeto unas N-piperidinoquinazolonas. Tie-
ne específicamente por objeto un procedimiento de obten-
ción de los compuestos de fórmula general I



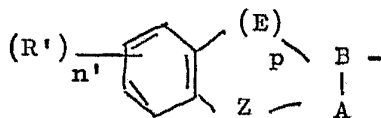
en la cual, Ar representa un radical fenilo, un ra-
dical tienilo, un radical fenilo sustituido de fórmula
general



en la cual, D es un halógeno, un radical alcoilo
inferior, un alcoxi inferior, un alcenilo inferior,
un alcinilo inferior, un alcoiltio inferior, un carbo-
xilo, un alcoxi carboni inferior, un radical nitro, ami-
no, alcoilamino inferior, di (alcoilo inferior) amino,
acilamino inferior, sulfamido, (alcoilo inferior amino)
sulfonilo, di (alcoilo inferior) aminosulfonilo, alcoil-
o sulfonilo inferior, aminocarbonilo, ciano o trifluor-
metilo,

m es un número entero variable de 1 a 5

ó Ar es un radical heterobicclico de fórmula gene-
ral



en la cual, R' es un hidroxilo, un alcoilo inferior, un alcoileno dioxi, un átomo de halógeno, un radical trifluormetilo, trifluormetoxi, trifluormetiltio, nitro, amino, arilo o arilalcoilo inferior,

5 Z representa $-N=$, A es un grupo metilideno no sustituido o sustituido por un radical alcoilo inferior, B es un grupo imino $-NH-$, E es un grupo carbonilo y p es igual a 1,

10 ó Z representa NH , A y B forman conjuntamente un grupo etileno, E representa un radical metileno y p es igual a 0 ó a 1.

o bien Z representa NH , E representa un grupo metileno, p es igual a 0 ó 1, A representa un grupo carbonilo y B representa $-NH-$ ó $-CH_2-$ o bien A y B forman conjuntamente un grupo etileno.

15 X representa oxígeno, azufre, un radical imino de fórmula general
$$\begin{array}{c} -N- \\ | \\ Y \end{array}$$

20 en la cual, Y representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alcenilo inferior o un radical alcoilcarbonilo inferior, un radical metileno o una unión directa carbono-carbono,

R representa un radical alcoileno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido por un radical alcoilo inferior o un radical trifluormetilo.

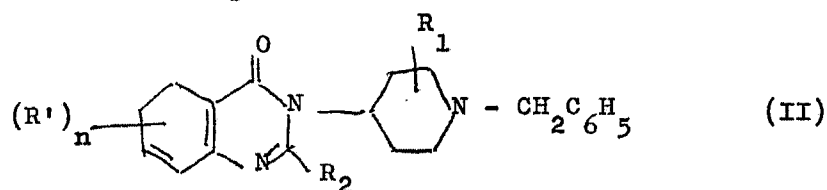
R_1 es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,
 R_2 representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

30 n y n' son números enteros variables de 0 a 3, así como las sales de los compuestos de fórmula ge-

neral I con un ácido mineral u orgánico, preferentemen-
te un ácido terapéuticamente compatible,

caracterizado porque se somete una N-bencilpiridi-
na de fórmula general II

5

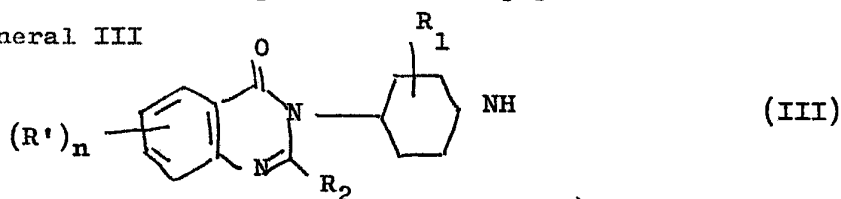


en la cual, la definición de los sustituyentes R',
R₁, R₂ y n permanece sin cambiar,

10

a una debencilación por acidólisis o por hidrogena-
ción catalítica para formar la piperidina de fórmula ge-
neral III

15



en la cual, la definición de los sustituyentes per-
manece sin cambiar

20

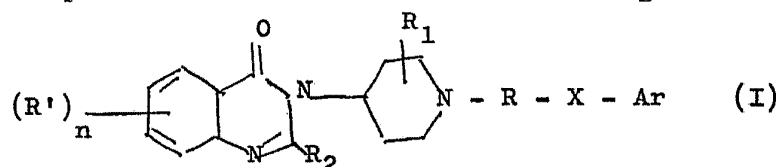
que se condensa con un éster de aralcoilo de fórmu-
la general IV



en la cual, Z es un átomo de halógeno o un resto de
éster fácilmente separable

para formar el derivado de fórmula general I

25



30

en la cual, la definición de los sustituyentes per-
manece sin cambiar.

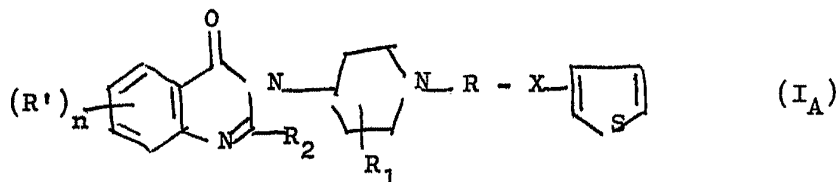
El invento se refiere igualmente a la obtención de formas ópticamente activas de compuestos de fórmula general I cuando la molécula incluye por lo menos un átomo de carbono asimétrico. Además, cuando R_1 es un radical alcoilo inferior, el átomo de carbono en 4 del núcleo piperídico es asimétrico y da lugar a la formación de isómeros geométricos que pueden separarse y aislarse.

Los compuestos de fórmula general I, así como sus sales de adición con un ácido mineral u orgánico, se caracterizan por propiedades farmacológicas interesantes, en particular propiedades hipotensivas pronunciadas. Manifiestan -incluso por vía intravenosa- una toxicidad reducida y, por tanto, su margen terapéutico es importante.

Por consiguiente, encuentran una utilización en terapéutica humana o animal como medicamento para hipertensión. Contrariamente, a lo que ocurre con otras 4-amino-piperidinas descritas anteriormente en la literatura, no producen depresión del centro respiratorio, no son analgésicos y su acción no es inhibida por los antagonistas de la acción de la morfina.

Entre los compuestos de fórmula general I pueden distinguirse también los siguientes sub-grupos y en particular:

a) los derivados en los cuales Ar representa un radical tienilo, que responden a la fórmula general (I_A)

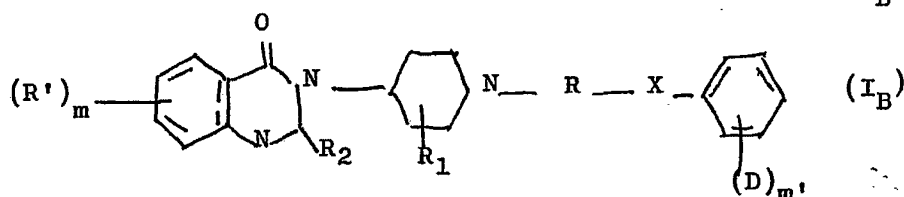


30

en la cual, los sustituyentes R' , R_1 , R_2 , R , X y n se definen como anteriormente,

y X está unido al núcleo tienilo por medio del carbono 2 o del carbono 3.

5 b) los derivados fenilados de fórmula general (I_B)

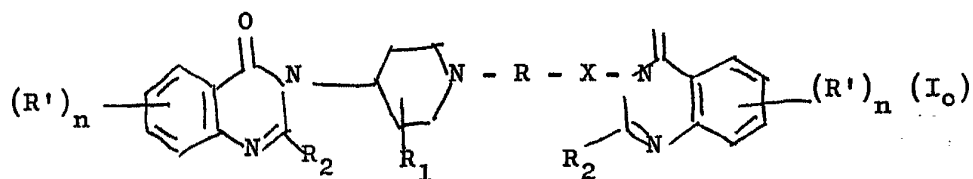


10 en la cual, la definición de los sustituyentes R' , R , R_1 , R_2 , D y X permanece igual a la que se ha indicado más arriba

y m' representa un número entero que varía de 0 a 5 y más particularmente.

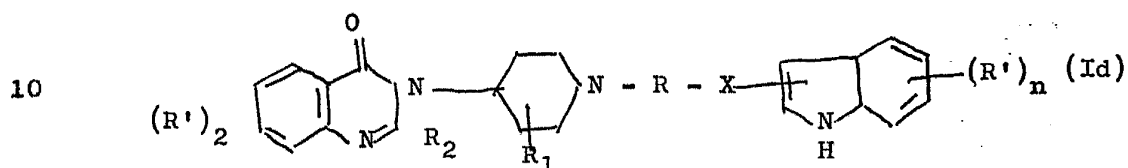
- 15 - la dl 1-(4-trifluoro 3-(fenilbutil)4- [4-oxo [3H] quinazolina 3-il] piperidina
- la 1-(2-fenilbutil) 4- [4-oxo [3H] quinazolina-3il] piperidina
- 20 - la 1- [3-(m-trifluormetilfenil) propil-2] 4-[4-oxo [3H] quinazolina 3-il] piperidina
- la 1- [2-(2,6-dimetilfenoxi)etil] 4-[6-cloro 4-oxo [3H]quinazolina -3il] piperidina
- la dl 1-(2-fenil 1-metil etil) 4- [4-oxo [3H]qui - nazolina -3il] piperidina
- 25 - la 1-(2-feniletíl) 4- [4-oxo 6-metoxi [3H] quina - zolina -3il] piperidina
- la 1- [2-(4-fluorfenil) etil] 4-[4-oxo [3H] quina - zolina -3il] piperidina.

30 c) los derivados de la quinazolinona de fórmula general Ic



5 en la cual, los sustituyentes R', R₁, R₂, R, X y n están definidos como anteriormente.

d) los derivados indólicos de fórmula general Id

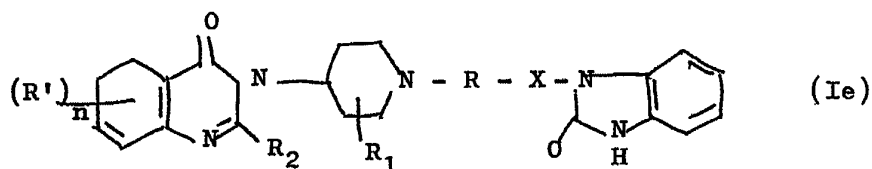


en la cual, la definición de los sustituyentes R', R₂, R₁, X y n permanece sin cambiar, y en particular la 1-[2-(indolil-3) etil] 4-4-oxo

15 [3H quinazolina-3il] piperidina.

Para los compuestos de fórmula general Id, la unión entre el sustituyente X y el núcleo indólico, se efectúa preferentemente por el carbono en posición 2 o por el carbono en posición 3.

20 e) - los derivados bencimidazólicos de fórmula general Ie

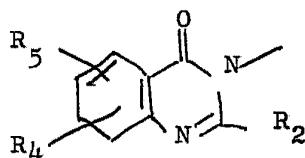


en la cual, la definición de los sustituyentes R', R₁, R₂, R, X y n permanece sin cambiar.

De manera preferida, el ciclo quinazolinona es insustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes. Las

30 quinazolinonas preferidas son las que responden a la fó

mula general



5

en la cual, R_4 y R_5 representan simultáneamente o
alternativamente un átomo de hidrógeno, un átomo de ha-
lógeno, un radical hidroxilo, alcoilo inferior, alcoxi
inferior, arilo, arilalcoxi inferior, trifluormetilo, ni-
tro, amino, o bien R_4 y R_5 representan conjuntamente un
radical alcoileno-dioxi de fórmula $-O-(CH_2)_q-O-$, en la
cual q toma los valores 1, 2 ó 3,

10

y R_2 representa hidrógeno o un radical alcoilo in-
ferior.

15

Los ejemplos que siguen están destinados a ilus-
trar el invento. No le limitan de ninguna manera.

Ejemplo I

20

Utilizando el modo operatorio y partiendo del bro-
muro o del cloruro de bencilo y del 1,4-dioxasaza [4,5]
espirodecano, se obtiene la 1-bencil 4-[4-oxo [3H] quina-
zolina 3-il] piperidina, que funde a 147° después de re-
cristalización a partir del éter.

El compuesto es soluble en las soluciones acuosas
de ácido metanosulfónico.

25

Análisis: $C_{20}H_{21}N_3O = 319,4$

	C	H	N %
Calculado	75,21	6,63	13,15
Encontrado	74,83	6,65	13,10

Ejemplo II

30

3-(piperidinil-4) [3H] 4-oxo quinazolina

Partiendo de la 4-bencilamino 1-(o.aminobenzoil) piperidina formada de manera intermedia en la síntesis de la 1-bencil 4-[4-oxo [3H]quinazolinil-3) piperidina descrita en el ejemplo V se procede a una debencilación por hidrogenación catalítica en presencia de paladio , para obtener la 4-amino 1-(o.aminobenzoil) piperidina que se cicliza en 3-(piperidil-4) 4-oxo [3H]quinazolina mediante calentamiento en ácido fórmico.

La 3-(piperidil-4) 4-oxo [3H]quinazolina se purifica por recristalización a partir del acetonitrilo. El compuesto se disuelve lentamente en agua con un pH de 9. Es soluble en una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico.

	<u>Análisis</u>		
	$C_{13}H_{15}N_3O = 229,28$		
	C	H	N %
Calculado	68,10	6,59	18,32
Encontrado	68,10	6,70	17,90

Ejemplo III

1[2-(indolil-3) etil] etil 4-[4-oxo [3H]quinazolina 3il] piperidina.

Utilizando el modo operatorio del ejemplo V, fases A y B, se obtiene la 1-bencil 4-amino piperidina, que se somete a la acción del anhídrido acético para formar la 1-bencil 4-acetilamino piperidina, y a continuación se somete éste a una hidrogenólisis en presencia de carbón paladiado. Se obtiene de este modo la 4-acetilamino piperidina que se condensa según el modo operatorio de la fase A del ejemplo I con el bromuro de (indolil-3) etilo para formar la 1- [(indolil-3)etil] 4-acetilamino piperidina, se hidroliza ésta en medio ácido para obte-

ner la 1- (indolil-3)etil 4-amino piperidina, se condensa ésta con el anhydruro isatoico según el modo operatorio del ejemplo I, fase E, para formar la antranilamida correspondiente que se cicliza en quinazolina utilizando una mezcla de ácido fórmico y de ortoformiato de etilo.

La 1- 2-(indolil-e)etil 4- 4-oxo 3H quinazolina 3-il piperidina que funde a 189-190° (metanol).

Es soluble en una solución acuosa diluida de ácido metanosulfónico.

Análisis: $C_{23}H_{24}N_4O = 372,47$

	C	H	N %
Calculado	74,16	6,50	15,04
Encontrado	74,07	6,45	14,98

15 Ejemplo IV

Soluto inyectable que incluye 5 mg de 1- 2-(2,6-dimetilfenoxi) etil 4- 4-oxo 3H quinazolina 3-il piperidina (clorhidrato).

1- 2-(2,6-dimetilfenoxi) etil 4- 4-oxo 3H quinazolina-3il piperidina (clorhidrato) 50 g
 Cloruro de sodio 40 g
 Acido málico 10 g
 Glicina 12 g

Agua destilada para completar 20 litros

25 Esta solución se distribuye en 10.000 ampollas de 2 ml después de filtración sobre placa esterilizante "Millipore". Las ampollas se esterilizan en autoclave a 120° durante 20 minutos.

Ejemplo V

30 Estudio farmacológico de los compuestos según el

invento:

a) determinación de la toxicidad aguda.

La toxicidad aguda de los compuestos de fórmula general I ha sido determinada en lotes de 10 razones
5 de estirpe swiss pesando 20 g aproximadamente, que han recibido dosis crecientes del producto a probar por vía intraperitoneal. Las dosis administradas se escalan entre 25 y 200 mg/kg. Los animales se conservan en observación durante 8 días y se cuentan los muertos.

10 La dosis letal media calculada gráficamente está generalmente incluida entre 50 y 100 mg/Kg. Sin embargo, algunos compuestos no producen mortandad a 100 mg/kg. Los síntomas tóxicos son la sedación seguida de convulsiones.

15 b) determinación del efecto hipotensor.

La actividad hipotensiva de los compuestos según el invento ha sido determinada en perros previamente anestesiados con Nembutal. Se registran la presión carotidiana y el ritmo cardíaco antes de la inyección intravenosa del producto probado y durante un período que se
20 extiende durante 4 horas después de la inyección.

Unas dosis de 0,5 y 1 mg/Kg conducen a una reducción del 20% en la presión arterial media sin afectar el ritmo cardíaco.

25 A la dosis de 2 mg/kg, la presión arterial media disminuye aproximadamente de 30 a 35 mm de Hg y el ritmo cardíaco se reduce en un 30% aproximadamente. La duración de esta dosis es de por lo menos 4 horas.

30 Con esta dosis, el volumen respiratorio es apenas disminuido o, por el contrario, en el caso de algunos

productos aumenta sensiblemente (50% durante más de una hora).

5 La actividad hipotensiva ha sido igualmente estudiada en perros que habían sido sometidos a hipertensión por nefroesclerosis.

A la dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa se observa un aumento fugaz de la presión arterial, seguida de una reducción importante durante más de 4 horas. Igualmente, el ritmo cardíaco aumenta.

10 Las modalidades de acción de los compuestos según el invento han sido estudiados, además, en presencia de los principales mediadores químicos (Adrenalina, Serotonina, Histamina, DMPP). La mayoría de estos mediadores tienen su acción sobre la presión arterial del perro
15 parcialmente o totalmente inhibida por la inyección de los productos según el invento.

c) Búsqueda de un efecto neurológico.

En el ratón, una dosis de 10 mg/Kg por vía intraperitoneal da lugar a una ligera relajación de los párpados.
20 A la dosis de 20 mg/kg se observa una ligera reducción del tonus muscular y de los reflejos. El paso es ligeramente vacilante. Una dosis de 50 mg/kg produce convulsiones. La motricidad es apenas disminuida.

En el ratón, con una dosis de 50 mg/kg se observa
25 la aparición de temblores convulsivos; la motricidad y la respiración son un poco disminuidos. Aparece una relajación.

Como se desprende del estudio realizado en estas
dos especies, el cuadro neurológico es muy discreto, y
30 los síntomas debidos a una acción sobre el sistema ner-

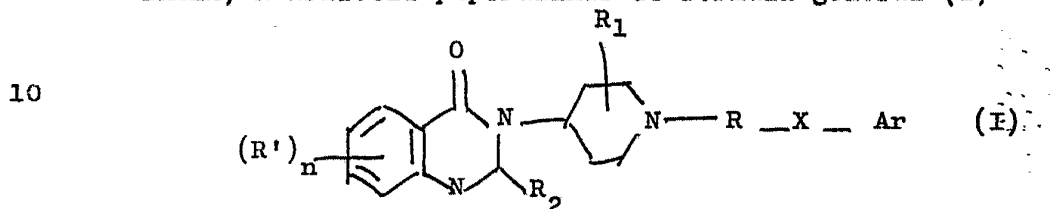
vioso central aparecen solamente con dosis subtóxicas.

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

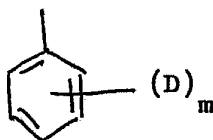
REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de SCIENCE UNION ET CIE., SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE, con domicilio en 14, rue du Val d'Or, 92150 SURESNES (Francia), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento de obtención de las 4-(quinazolínil) N-aralcoil piperidinas de fórmula general (I)



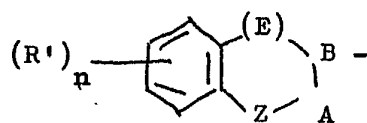
15 en la cual, Ar representa un radical fenilo, un radical tienilo, un radical fenilo sustituido de fórmula general



20 en la cual, D es un halógeno, un radical alcoilo inferior, alcoxi inferior, un alcenilo inferior, un alcinilo inferior, un alcoiltilo inferior, un carboxilo, un alcoxi carbonilo inferior, un radical nitro, amino, alcoilamino inferior, di (alcoil inferior) amino, acilamino inferior, sulfamido, (alcoilo inferior amino) sulfonilo, di (alcoilo inferior) amino sulfonilo, alcoil sulfonilo inferior, aminocarbonilo, ciano o trifluorometilo y

m es un número entero variable de 1 a 5;

30 ó Ar es un radical heterobifcíclico de fórmula general



5 en la cual R' es un hidroxilo, un alcoxi inferior, un alcoileno dioxo, un átomo de halógeno, un radical trifluormetilo, trifluormetoxi, trifluormetiltio, nitroamino, arilo o aril alcoilo inferior,

z representa -N =, A es un grupo metileno no sustituido o sustituido por un radical alcoilo inferior, B es un grupo imino -NH-, E es un grupo carbonilo y p es igual a 1

10 ó Z representa NH, A y B forman conjuntamente un grupo etileno, E representa un radical metileno y p es igual a 0 ó a 1,

o bien Z representa NH, E representa un grupo metileno, p es igual a 0 ó 1, A representa un grupo carbonilo y B representa -NH ó -CH₂; o bien A y B forman conjuntamente un grupo etileno,

20 X representa oxígeno, azufre, un radical imino de fórmula general -N-



en la cual Y representa hidrógeno, un radical alcoilo inferior, un radical alcenilo inferior, o un radical alcoilcarbonilo inferior, un radical metileno o una unión directa carbono-carbono,

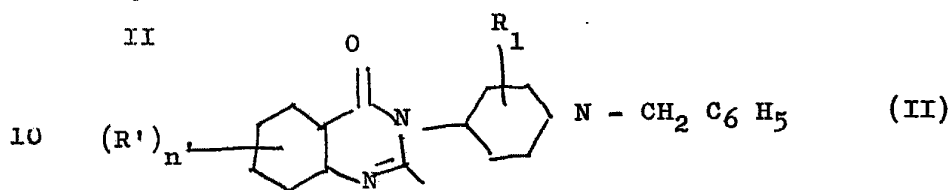
R representa un radical alcoileno que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido por un radical alcoilo inferior o un radical trifluormetilo,

30 R₁ es hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

R_2 representa hidrógeno o un radical alcoilo inferior,

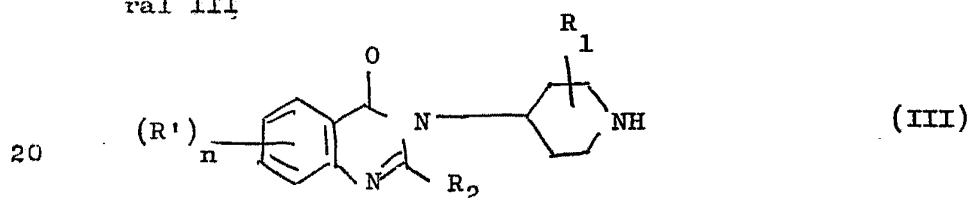
n y n' son números enteros variables de 0 a 3,

así como una sales de compuestos de fórmula general I con un ácido mineral u orgánico, preferentemente un ácido terapéuticamente compatible, caracterizado por que se somete una N-bencilpiperidina de fórmula general II



en la cual la definición de los sustituyentes R_1 , R_2 y n permanece sin cambiar,

15 a una debencilación por acidólisis o por hidrogenación catalítica para formar piperidina de fórmula general III



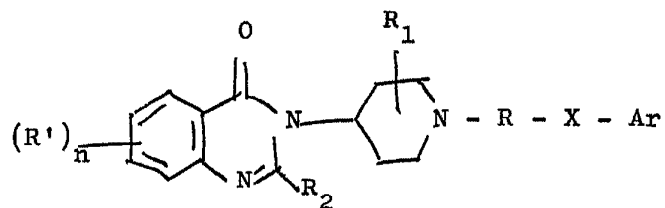
en la cual la definición de los sustituyentes permanece sin cambiar,

25 que se condensa con un éster de aralcoilo de fórmula general IV



en la cual Z es un átomo de halógeno o un resto de éster fácilmente separable,

para formar el derivado de fórmula general I



5 en la cual la definición de los sustituyentes per
manece sin cambiar.

2º.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LAS 4-(QUINAZO
LINIL) N-ARALCOIL PIPERIDINAS.

10 Tal y como se deja descrito en la memoria preceden
te que consta de dieciseis hojas foliadas y mecanogra
fiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de Agosto de 1978

P.A. de Science Union et Cie.,

Société Française de Recherche Medicale

Victor Gil Vega:

15