

186522

PATENTE DE INVENCION

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

CIBA. Case 2521



186522

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de diaminoquinazolinás
"heterocíclicamente sustituidas".

=====

Solicitante: C I B A, Société Anonyme.

domiciliada en Basilea, Suiza.

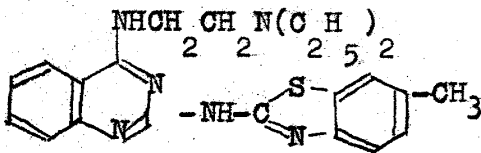
=====

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de 2,4-diamino-quinazolinás, una de cuyos grupos amínicos está directamente enlazado con un núcleo pentagonal heterocíclico, conteniendo en otro grupo un sustituyente orgánico con un grupo fuertemente básico, así como la obtención de sus sales.

5. El núcleo quinazolínico puede contener todavía otros sustituyentes, tales como átomos de halógeno, grupos alquilo, nitro, amino, grupos oxi libres o
10. sustituidos o grupos mercapto, o también núcleos aromáticos o heterocíclicos en forma ligada por condensación. El núcleo pentagonal heterocíclico pertenece por ejemplo a un radical del grupo de compuestos mono o biheteroatómicos,

- por ejemplo de los tiofenos, tiazoles, benzotiazoles,
15. oxazoles o imidazoles, que pueden estar sustituidos o nó, por ejemplo, mediante grupos alquilo, ciano, nitro; por un grupo oxi, mercapto o amino, sustituido o no sustituido, o por átomos de halógeno. El radical orgánico con el grupo fuertemente básico puede estar representado por un
20. radical linear, ramificado, o tambien por un radical alifático, carbocíclico o alifático-carbocíclico, interrumpido por heteroátomos, tales como oxígeno o azufre, radical sustituido por ejemplo mediante un grupo libre amino, alquilamino, dialquilamino, alquilenamino,
25. como piperidino o morfolino, o tambien mediante otro grupo fuertemente básico, tal como amidínico, por ejemplo, un radical de imidazolina o guanidina.

- De acuerdo con el exámen farmacológico, los compuestos de este nuevo grupo muestran una eficacia
30. particularmente notable contra bacilos virulentos de tuberculosis. Especialmente valiosas son las benzotiazolilo-diaminoquinazolinas, como 2- $\left[\text{benzotiazolilo-(2')-amino} \right]$ -4-(dialquilamino-alquilamino)-quinazolinas, en particular la 2- $\left[\text{5'-metilo-benzotiazolilo-(2')-amino} \right]$ -4-(β -dietilamino-etilamino)-quinazolina de la fórmula:
- 35.



40. Estas diaminoquinazolinas, heterocíclicamente sustituidas, pueden emplearse como medicamentos o productos intermedios de los mismos.

Los nuevos compuestos se obtienen, si en una



45. quinazolina que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo amino llevando un sustituyente organico con un grupo fuertemente basico, y en la otra de las dos posiciones citadas un sustituyente intercambiable, se sustituye este ultimo, directa o escalonadamente, por un grupo amino directamente enlazado con un nucleo pentagonal heterociclico;
50. o bien si en una quinazolina que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo amino directamente enlazado con un nucleo pentagonal heterociclico, y que tiene en la otra de las dos posiciones citadas un sustituyente intercambiable, ^{se reemplaza,} /directa o escalonadamente este ultimo por un grupo amino que lleva un sustituyente con un grupo fuertemente basico.
- 55.

- Por tanto, de acuerdo con el procedimiento de la presente invencion, se puede poner en reaccion una quinazolina que posee en posicion "2" o "4" un sustituyente intercambiable, tal como un atomo de halogeno, un grupo oxi o un grupo mercapto, segun sea el sustituyente en la otra de las dos posiciones "2" y "4", ya sea con un aminocompuesto cuyo grupo aminico esta enlazado con un nucleo pentagonal heterociclico, por ejemplo con un
60. 2-amino-benzotiazol, o bien haciendola reaccionar con un aminocompuesto organico que posee otro grupo fuertemente basico, tal como una dialquilaminoalquinamina primaria o secundaria.
- 65.

- La realizacion escalonada del procedimiento puede tener lugar de diferente manera. Asi se podra poner en reaccion la quinazolina, que posee un sustituyente intercambiable y un grupo aminico con un radical fuertemente basico, primero con amoniaco o con una amina primaria. A continuacion se hace reaccionar un compuesto
70. heterociclico que tiene un sustituyente intercambiable, tal como un 2-halogenobenzotiazol. Pero, tambien resulta
- 75.



- posible sustituir, en la quinazolina antes citada, el sustituyente intercambiable por un grupo susceptible de ser transformado, directamente, o mediante otro componente,
80. en un núcleo pentagonal heterocíclico. Así, por ejemplo, se prepara primero la cianamino-quinazolina, obteniendo después con una 1,2-diamina un derivado de imidazolinil-amino-quinazolina. Otro modo de realizar el procedimiento escalonado consiste en hacer reaccionar la amino-
85. quinazolina heterocíclicamente sustituida, que contiene un sustituyente intercambiable, por ejemplo, con amoníaco.

- A continuación se somete el compuesto amínico así obtenido al tratamiento con un compuesto fuertemente
90. básico que contiene un sustituyente intercambiable, tal como con un éster reactivo o un oxi-compuesto fuertemente básico.

- Pero, también puede hacerse reaccionar sobre la amino-quinazolina citada, heterocíclicamente sustituida,
95. que contiene sustituyente intercambiable, una amina primaria o secundaria con un sustituyente susceptible de ser transformado en un grupo fuertemente básico. Finalmente, dicho sustituyente, por ejemplo un átomo de halógeno o un oxi-grupo esterificado con un ácido
100. alifático o aromático, como ácido metano o toluolsulfónico, es transformado en un grupo básico mediante reacción con amoníaco o aminas, o con un grupo cianógeno.

- Las materias primas para realizar el procedimiento descrito, son en parte conocidas, o
105. bien pueden obtenerse, por ejemplo, de una manera análoga a las reacciones antes citadas, por ejemplo partiendo de quinazolina con sustituyentes intercambiables, tales como átomos de halógeno en posición "2" y "4",



110. mediante reacción con las aminas correspondientes, tales como amino-compuestos pentagonales heterocíclicos.

La presente invención abarca también aquellas modificaciones del procedimiento en las que se parte de un compuesto obtenido como producto intermedio en cualquiera de las realizaciones escalonadas del

115. procedimiento, llevando todavía a cabo la restante fase de dicho procedimiento.

Las reacciones descritas se realizan en presencia o ausencia de diluyentes, tales como agua, ácido acético glacial, acetona, éter, dioxano, benzol, toluol,

120. o xilol. Según sean los componentes y las condiciones de reacción, se puede también trabajar en presencia de agentes fijadores de ácidos y/o condensadores y/o catalizadores, por ejemplo, en presencia de un exceso de una de las aminas empleadas en la reacción o de

125. otras bases inorgánicas u orgánicas, como piridina; asimismo de metales alcalinos o alcalino-térreos, tales como sodio, potasio, litio, calcio, de sus amidas, hidrídos, compuestos de hidrocarburos o alcoholatos, por ejemplo, amida sódica, hidrido sódico, butilo lítico, fenilo, potásico, fenilo lítico, butilato terc.potásico, amilato terc.potásico o de bases cuaternarias de amonio, tal como hidróxido trimetilobencilamónico, polvo de cobre o yoduro sódico. Las aminas que han de ponerse en reacción pueden emplearse en forma de bases
130. libres o bien, por ejemplo, en forma de sus sales o compuestos N-metálicos, tales como N-alcalinos.

Las diamino-quinazolininas heterocíclicamente sustituidas así obtenidas, forman fácilmente sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, con

140. ácidos halogenohídricos, tales como ácido clorhídrico; con ácido sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico,

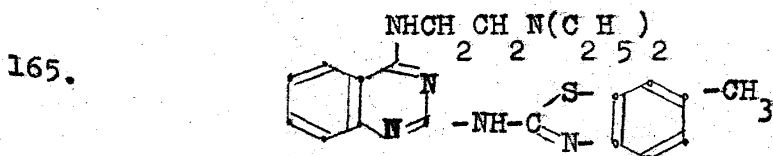


toluolsulfónico, acético, oxálico y análogos.

145. En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, sin que por ello su alcance quede limitado en modo alguno, rigiendo entre partes en peso y partes volumétricas la misma relación que existe entre gramo y centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

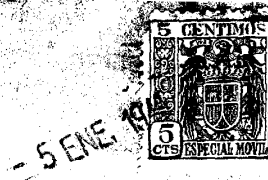
150. 129 partes en peso de clorhidrato de 2-cloro-4-(β-dietilamino-etilamino)-quinazolina se mezclan bien con 70 partes en peso de 2-amino-6-metilo-benzotiazol y se calientan al baño de aceite. A una temperatura del baño de aceite de 150-200°C., la mezcla fundida
155. reacciona por autocalentamiento. Durante algun tiempo se mantiene la temperatura del baño a 200°C. y después de pulverizar el producto de reacción frio, se recristaliza en 2750 partes vol. de alcohol al 96% agregando carbón animal. De una solución acuosa del
160. diclorhidrato así obtenido (punto de fusión a 296-298°C. descomponiéndose), se aísla con lejía de sosa cáustica, la 2-[6'-metilo-benzotiazolilo-(2')amino]-4-(β-dietilamino-etilamino)-quinazolina, de la fórmula



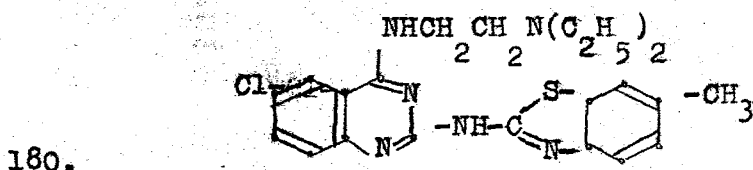
que una vez recristalizada en benzol, funde a 189-191°C.

EJEMPLO 2.

170. 8 partes en peso de clorhidrato de 2,6-dicloro-4-(β-dietilamino-etilamino)-quinazolina y 3'9 partes en peso de 2-amino-6-metilo-benzotiazol, se ponen en



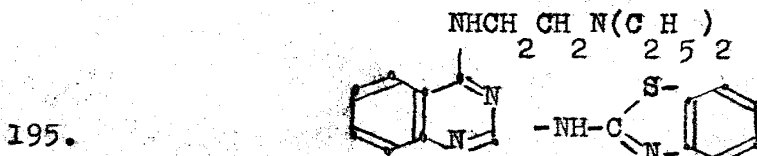
reacción, de acuerdo con la forma descrita en el Ejemplo 1. Se recristaliza la sal así obtenida en 1500 partes en peso de agua, transformándola en 2- \square 6'-metilobenzotiazolilo-(2')amino-4-(β -dietilamino-etilamino)-6-cloro-quinazolina de la fórmula



que, una vez recristalizada en benzol, funde a 226-228° C.
EJEMPLO 3.

185. 10 partes en peso de clorhidrato de 2-cloro-4-(β -dietilamino-etilamino)-quinazolina y 4.9 partes en peso de 2-amino-benzotiazol, se ponen en reacción segun se indica en el ejemplo 1. La sal así obtenida se mezcla en caliente con 250 partes vol. de alcohol al 96%, se deja enfriar y se aspira; en estas condiciones funde a 305-307° C., descomponiéndose. Mediante

190. adición de lejía de sosa cáustica a la solución acuosa de dicha sal se obtiene la 2- \square benzotiazolilo-(2')-amino-4-(β -dietilaminoetilamino)-quinazolina, de la fórmula



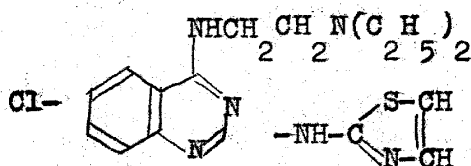
que funde, recristalizada en benzol, a 216-218° C.



EJEMPLO 4.

200. 31,3 partes en peso de 2,6-dicloro-4-(3-dietil-amino-etilamino)quinazolina se mezclan bien con 16,2 partes en peso de hidrato de clorhidrato 2-amino-tiazólico y se calientan en el baño de aceite. A una temperatura del baño de 140-180° C. reacciona la mezcla fundida por autocalentamiento. Se mantiene la temperatura del baño durante breve tiempo a 200° C. y se cristaliza la fusión fría y pulverizada en 450 partes vol. de butanol, agregando carbón animal.

210. De este modo se obtiene el diclorhidrato de 2-[tiazolilo-2']-amino-4-(β-dietilamino-etilamino)-6-cloro-quinazolina en forma de polvo cristalino que funde a 286-288° C., descomponiéndose. La base libre de la fórmula



215. funde, una vez recristalizada en benzol-esencia de petróleo, a 180,5-181° C.

EJEMPLO 5.

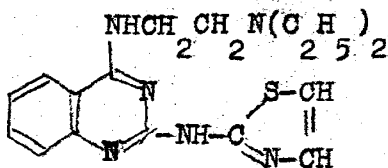
220. 27,9 partes en peso de 2-cloro-4-(β-dietilamino-etilamino)-quinazolina y 15,5 partes en peso de hidrato de clorhidrato 2-amino-tiazólico, se ponen en reacción según se describe en el ejemplo 4, recristalizando la sal así obtenida en 850 partes vol. de alcohol absoluto, fundiendo a 297-298° C. descomponiéndose.

225. Disolviendo en agua y agregando lejía de sosa cáustica se obtiene la 2-[tiazolilo-(2')-amino]-4-(3-dietilaminoetilamino)-quinazolina, de la fórmula:

186522



230.



que recristalizada en benzol-esencia de petroleo y agregando carbón animal, funde a 142-143° C.

EJEMPLO 6.

235.

10 partes en peso de clorhidrato de 2-cloro-4-(β-dietilamino-etilamino)-quinazolina se mezclan bien con 4'3 partes en peso de 2-amino-bencimidazol y se calientan sobre el baño de aceite. Se aumenta la temperatura del baño hasta 210° C. manteniendo esta temperatura durante breve tiempo; la mezcla al principio fundida se vuelve por autocalentamiento viscosa.

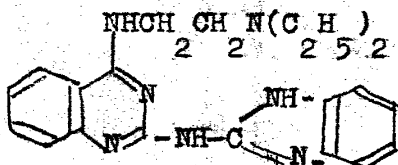
240.

La substancia pulverizada, después de haberse enfriado, es pulverizada y se recristaliza en 50 partes vol. de butanol, obteniendo así el diclorhidrato de 2-bencimidazolilo-(2')-amino-4-(β-dietilamino-etilamino) quinazolina que funde a 297-301° C., descomponiéndose.

245.

Adicionando lejía de sosa cáustica a su solución acuosa, se obtiene la 2-bencimidazolilo-(2')-amino-4-(β-dietilamino-etilamino)-quinazolina, de la fórmula

250.



que, una vez recristalizada en benzol, funde a 224-226° C.

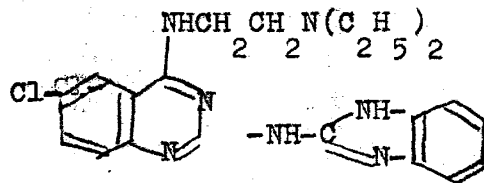


186522

EJEMPLO 7.

255. 10 partes en peso de clorhidrato de 2,6-dicloro-4-(β-dietilamina-etilamina)-quinazolina y 3'9 partes en peso de 2-amino-bencimidazol, se ponen en reacción de acuerdo con lo indicado en el ejemplo 6. Se recristaliza la sal así obtenida en 125 partes vol. de butanol, agregando carbon animal, se disuelve en agua, quedando transformada, mediante adición de lejía de sosa cáustica,

260. en 2-[bencimidazolilo-(2')-amino]-4-(β-dietilamino-etilamino)-6-cloro-quinazolina, de la fórmula



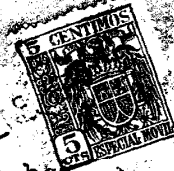
265. que, una vez recristalizada en benzol, funde a 196-197° C.

EJEMPLO 8.

270. 8'2 partes en peso de 2-cloro-4-(β-dietilamino-propilamino)-quinazolina se mezclan bien con 5'7 partes en peso de clorhidrato 2-amino-6-metilo-benzotiazólico, calentando la mezcla sobre el baño de ~~Masite~~. Habiéndose iniciado la reacción entre los 150 y 200° C. de temperatura del baño, se mantiene dicha temperatura todavía durante breve tiempo a 200° C. Después se pulveriza la substancia fría y se recristaliza en 50 partes vol. de

275. alcohol al 96%, agregando carbón animal.

Se disuelve el diclorhidrato así obtenido en agua y, adicionando lejía de sosa cáustica, se obtiene la 2-[6'-metilo-benzotiazolilo-(2')-amino]-4-(β-dietilamino-propilamino)-quinazolina, de la fórmula



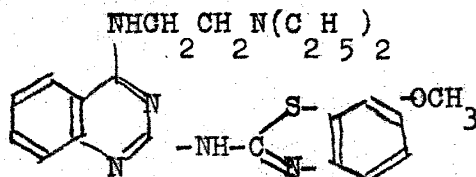
que, una vez recristalizada en alcohol o b^{en}zol, funde a 210-211° C. Partiendo de la base, se puede obtener, mediante ácido metasulfónico en alcohol, el dimet^{ensulfon}ato que funde a 302-304° C.

315. EJEMPLO 10.

31.5 partes en peso de clorhidrato de 2-cloro-4-(β -dietilamino-etilamino)-quinazolina y 18 partes en peso de 2-amino-6-metoxi-benzotiazol se hacen reaccionar de acuerdo con la descripción del Ejemplo 9, recristalizando después la sal

320. obtenida en 1000 partes^{vol.} de alcohol absoluto, fundiendo entonces a 186-187° C. La 2-[6'-metoxi-benzotiazolilo-(2')-amino]-4-(β -dietilaminoetilamino)-quinazolina, de la fórmula

325.



que, una vez recristalizada en benzol-esencia de petroleo con adición de carbón animal, funde a 293-295° C. descomponiéndose.

330.

EJEMPLO 11.

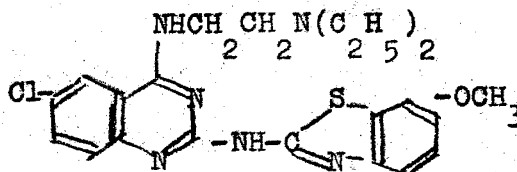
35 partes en peso de clorhidrato de 2,6-dicloro-4-(β -dietilamino-etilamino)-quinazolina y 18 partes en peso de 2-amino-6-metoxi-benzotiazol, se ponen en reacción de acuerdo con la descripción del ejemplo 9. La sal así obtenida se digiere en caliente con 1250 partes volumétricas de alcohol absoluto, se deja

335.



- enfriar y se aspira. Dicha sal, que funde a 299-300^o C. descomponiéndose, previa adición de lejía de sosa cáustica en solución acuosa, de la 2-[6'-metoxi-benzotiazolilo-(2')-amino]-4-(β-dietilamino-etilamino)-6-cloro-quinazolina. La base de la fórmula

345.



puede ser recristalizada en benzol y funde a 197-198^o C.

N O T A

- Habiendo ya descrito y detallado ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento, corresponde a una presentada en Suiza con fecha 9 de febrero de 1947, bajo el n^o 31862, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de Invención, por 20 años en España: " Procedimiento para la obtención de diaminoquinazolininas heterocíclicamente sustituidas"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1^o. = Procedimiento para la obtención de diamino-quinazolininas, heterocíclicamente sustituidas,



365. caracterizándose porque en una quinazolina que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo amino llevando un sustituyente orgánico con un grupo fuertemente básico, y en la otra de las dos posiciones citadas un sustituyente intercambiable, se sustituye

370. este último, directa o escalonadamente, por un grupo amino directamente enlazado con un núcleo pentagonal heterocíclico; o bien porque en una quinazolina que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo amino directamente enlazado con un núcleo

375. pentagonal heterocíclico, y que tiene en la otra de las dos posiciones citadas un sustituyente intercambiable, se reemplaza, directa o escalonadamente, éste último por un grupo amino que lleva un sustituyente con un grupo fuertemente básico.

380. 2º.= Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se utiliza como materia prima una quinazolina que posee en una de las posiciones "2" y "4" un grupo dialquilamino-

385. alquilamínico, y en la otra de las dos posiciones citadas un sustituyente recambiable.

390. 3º.= Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque en una quinazolina que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo aminico, directamente enlazado con un núcleo pentagonal heterocíclico, y en la otra de las posiciones citadas un sustituyente recambiable, se sustituye dicho sustituyente por un grupo dialquilamino-

395. alquilamínico.
4º.= Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 3ª, caracterizándose porque



se emplea como materia prima una quinazolina, que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo benzotiazolilo-(2')-amínico y en la otra de dichas posiciones un sustituyente recambiable.

400.

5^a.= Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque en una quinazolina que posee en una de las posiciones "2" y "4" un grupo amínico llevando un sustituyente orgánico con un grupo fuertemente básico, y en la

405.

otra de dichas posiciones un sustituyente recambiable, se sustituye dicho sustituyente por un grupo benzotiazolilo-(2')-amínico.

410.

6^a.= Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1^a, 2^a y 5^a, caracterizado porque en una quinazolina que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo dialquilamino-alkilamínico y en la otra de dichas posiciones un sustituyente recambiable, se sustituye dicho sustituyente por un grupo benzotiazolilo-(2')-amínico.

415.

7^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a, 3^a y 4^a, caracterizándose porque en una quinazolina que posee en una de las dos posiciones "2" y "4" un grupo benzotiazolilo-(2')-amínico y en la otra de dichas posiciones un sustituyente recambiable, se

420.

sustituye este sustituyente por un grupo dialquilamino-alkilamínico.

425.

8^a.= Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1^a, 3^a, 4^a y 7^a, caracterizado porque en una 2-[benzotiazolilo-(2')amino]-quinazolina se sustituye un sustituyente recambiable en posición "4" por un grupo dialquilamino-alkilamínico.

9^a.= Procedimiento según reivindicaciones 1^a, 2^a, 5^a y 6^a, caracterizándose porque en una



430. 4-dialquilamino-alquilamino-quinazolina se sustituye un sustituyente recambiable en posición "2" por un grupo benzotiazolilo-(2')-amínico.

435. 10ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª, 3ª, 4ª, 7ª y 8ª, caracterizándose porque en una 2-[6'-metilo-benzotiazolilo-(2')-amino]-quinazolina se sustituye un sustituyente recambiable en posición "4" por un grupo β -dietilamino-etilamínico.

440. 11ª.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1ª, 2ª, 5ª, 6ª y 9ª, caracterizado porque en una 4-[β -dietilamino-etilamino]-quinazolina se sustituye un sustituyente recambiable en posición "2" por un grupo 6'-metilo-benzotiazolilo-(2')-amínico.

445. 12ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizándose porque como variante de lo especificado en dichas reivindicaciones, y durante la realización escalonada del procedimiento en ellas descrito, se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio, realizando después las fases restantes del procedimiento.

450. 13ª.- "Procedimiento para la obtención de diaminoquinazolinas heterocíclicamente sustituidas"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 de enero de 1949.

C I B A, Société Anonyme.

Per Poder de J. ACEBO ACEBO