

324040

PATENTE DE INVENCION

Case 9600.

37/KU/MK.

324040



Memoria Descriptiva

sobre

" PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS
DE LA SULFONAMIDO-QUINAZOLINA ".

=====

Solicitante: BIOCHEMIE Gesellschaft m.b.H., entidad austriaca,
residente en Kundl/Tirol, Austria.

=====

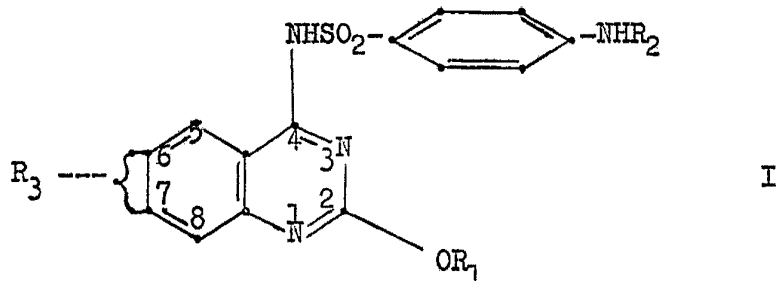
La presente invención se relaciona
con un nuevo procedimiento para la producción de
compuestos heterocíclicos.

La presente invención proporciona -
5. un nuevo procedimiento para la producción de com-



puestos de fórmula general I,

324040



5. en la que R_1 significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, R_2 significa un átomo de hidrógeno o el radical acetilo, y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo o metoxi, y sus sales metálicas.

10. El "Journal of Medicinal Chemistry", volumen 7, páginas 812-814, Noviembre 1964, describe la producción de la terapéuticamente valiosa 2-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina mediante la reacción de 2,4-dimetoxi-quinazolina con sulfanilamida sódica, obteniéndose un rendimiento del 40.6%.

15. En la Patente de los Estados Unidos No. 3.155,650 (véase también la Patente Británica No. 920,019) se describe este procedimiento, es decir la reacción de las 2,4-dialcoxi-quinazolininas con sulfanilamida sódica, para la producción de diversas 2-alcoxi-4-sulfanilamido-quinazolininas. El rendimiento máximo para este procedimiento es el 38 % aunque los rendimientos son a menudo inferiores.

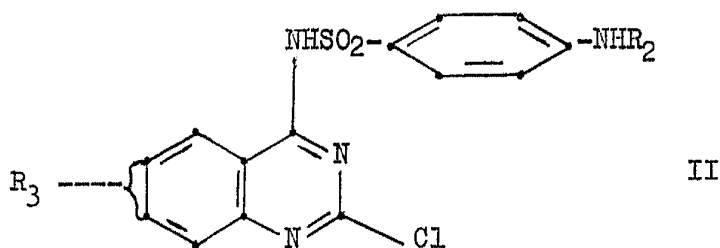
20.



Se ha encontrado ahora sorprendente-

mente que los compuestos de fórmula general I y sus sales pueden obtenerse con rendimientos considerablemente superiores mediante la reacción

5. de un compuesto de fórmula general II,



en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con un alcoholato alcalino que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en un disolvente orgánico inerte, y luego convirtiendo opcionalmente el compuesto resultante de fórmula general I en sus sales metálicas

10.

15.

20.

La alcoxilación del compuesto II de acuerdo con el invento se efectúa preferentemente a una temperatura de reacción de 90-150°C, siendo el tiempo de reacción de 1 a 5 horas. Cuando se emplea para esta reacción un disolvente cuyo punto de ebullición queda por debajo de la temperatura de la reacción, tal como, por ejemplo, cuando se emplea el mismo alcohol alifático inferior del cual se deriva el alcoholato alcalino usado como agente de alcoxilación, la reacción deberá efectuarse en un recipiente de reacción

324040

- 4 -



10 MAR. 1966

cerrado.

5. Un método para efectuar el procedimiento del invento consiste en calentar un compuesto de fórmula general II hasta 110 a 130°C en un recipiente cerrado, por ejemplo un tubo bomba, durante 2 a 4 horas juntamente con una solución de un metal alcalino preferentemente sodio o potasio, en un exceso de un alcohol.

10. Si se desea puede disociarse hidrolíticamente el radical acetilo en forma de por sí conocida de un compuesto de fórmula general I, en la que R_2 significa un radical acetilo,

15. Los compuestos de fórmula general I, pueden ser convertidos en sus sales metálicas mediante reacción con hidróxidos de metal en forma de por sí conocida.

20. Los rendimientos de compuestos de fórmula general I obtenidos de acuerdo con este procedimiento dependen en menor grado del alcoholato alcalino usado y de los substituyentes en la posición 6 o 7 del componente de quinolina, pero siempre son más del doble de los rendimientos obtenidos por los métodos conocidos arriba descritos.

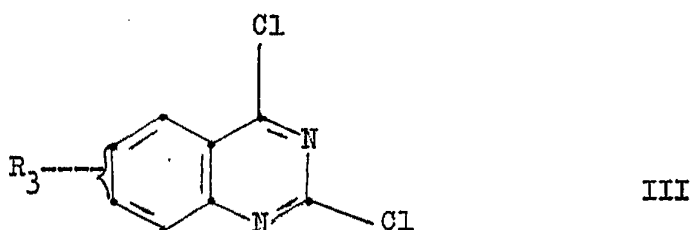
25. El procedimiento del invento que permite la obtención de, por ejemplo, 2-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina, con un rendimiento prácticamente cuantitativo, ha permitido la reducción de los gastos de producción de los compuestos



I hasta tal punto que puede tomarse en consideración el uso práctico de estos compuestos como medicamentos.

5. Los compuestos de fórmula general II usados como materiales iniciales son nuevos y estos compuestos juntamente con el procedimiento para su producción abajo descrito también forman parte de la presente invención.

10. Se hace reaccionar un compuesto de fórmula general III,



en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, con un exceso, preferentemente la doble cantidad molar, de una sal alcalina o alcalino-terrea de un compuesto de fórmula general IV,



15. en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, en solución o suspensión en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dimetil formamida, dioxano o acetamida. Puede calentarse opcionalmen-



te.

Los compuestos de fórmula general

I producidos de acuerdo con el invento son compuestos cristalinos a la temperatura ambiente y con los metales correspondientes son capaces de formar sales. Los hidróxidos de los siguientes metales pueden, por ejemplo, usarse para la formación de sales: sodio, potasio, calcio, cinc, magnesio y aluminio.

5.

10.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales pueden usarse en la terapia como bactericidas de efectos prolongados.

15.

Tal como puede verse de las fórmulas generales I a III inclusive, el sustituyente R_3 puede ocupar la posición 6 o 7 de la estructura básica de quinazolina.

20.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión con corregidos.

EJEMPLO 1 : 2-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina.

a) 2-cloro-4-sulfanilamido-quinazolina.

25.

Se calienta hasta 100° mientras se agita una suspensión de 77,6 g (0,4 moléculas-gramo) de sulfanilamida sódica seca en 200 cc de dimetil formamida y seguidamente se añaden en pequeñas porciones 39,8 g (0,2 moléculas-gramo) de 2,4-dicloro-quinazolina en el transcurso de 10 minutos. Después de haberse finalizado la adición, se

30.

agita durante otros 15 minutos a 100°, con lo cual se disuelve el material. Después de concentrar la solución en un vacío, se añaden a la misma 300 cc de agua, con lo cual cristaliza el exceso de



5. sulfanilamida. Seguidamente se enfría la solución mediante la adición de hielo, se filtra con succión, se lava el residuo con una pequeña cantidad de agua y se añade con agitación ácido acético al 50 % a la solución alcalina presente en el filtrado,
10. hasta que el valor del pH es de 4,0. La 2-cloro-4-sulfanilamido-quinazolina resulta en forma de una precipitación de color amarillo claro, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 63,5 g de polvo de color amarillo claro
15. los que se recristalizan de acetona/agua con fines de purificación. Rendimiento 46,7 g (70% del rendimiento teórico).

b) 2-metoxi-4-sulfanilamido quinazolina.

20. Se añaden 33,4 g (0,1 molécula-gramo) de 2-cloro-4-sulfanilamido-quinazolina a una solución de 4,6 g (0,2 moléculas-gramo) de sodio en 100 cc de metanol absoluto. Se calienta la solución clara resultante hasta 120° en un tubo bomba durante
25. 2 horas, con lo cual precipita cloruro sódico. Este se separa seguidamente por filtración, se evapora el filtrado hasta sequedad en un vacío y se disuelve el residuo en 100 cc de agua. La 2-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina se precipita
30. de esta solución alcalina mediante la adición de

324040

ácido acético al 50 % con agitación. Después de filtrar, lavar con agua y acetona y secar, ⁷⁰ se obtienen 30,6 g (93 % del rendimiento teórico) de polvo incoloro con un P.F. de 230-235°. El



5. compuesto es puro según la cromatografía de capa delgada.

10. Por recristalización de dimetil formamida/agua se obtienen 26,4 g (80%) de 2-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina en forma de cristales con un P.F. de 235-237°. Mediante nueva recristalización en dimetil formamida/agua se mejora el P.F. a 239-241°.

EJEMPLO 2: 2n-propoxi-4-sulfanilamido-quinazolina.

15. Se añaden 5 g (0,015 moléculas-gramo) de 2-cloro-4-sulfanilamido-quinazolina a una solución de 0,69 g (0,03 moléculas-gramo) de sodio en 30 cc de n-propanol y se colora la solución resultante en un tubo bomba para seguir reaccionando.
20. Después de calentar en un tubo bomba hasta 120° durante tres horas la solución se solidifica en una masa cristalina espesa la que seguidamente se disuelve mediante la adición de 100 cc de agua. Al acidificar hasta un valor pH de 4 con ácido acético al 50% ocurre rápidamente la cristalización.
25. Después de filtrar con succión, lavar con agua y secar, se obtienen 4,9 g (91,5 % del rendimiento teórico) de 2n-propoxi-4-sulfanilamido-quinazolina con un P.F. de 215-217°. Después de recristalizar en metanol/agua se obtienen agujas con un
- 30.

324040



P.F. de 216-218^a.

EJEMPLO 3: 2-metoxi-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-quinazolina .

5. a) 2-cloro-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-quinazolina.

. Se suspenden 23,6 g (0,1 molécula-gramo) de N⁴-acetil-sulfanilamida sódica en 100 cc de dimetil formamida. Se añaden a esta suspensión en pequeñas porciones 10 g (0,05 moléculas-

10. gramo) de 2,4-dicloro-quinazolina mientras se agita a la temperatura ambiente en el transcurso de 10 minutos, con lo cual la suspensión se calienta y se disuelve lentamente. Después de agitar duran-

15. te una hora se vierte la mezcla de la reacción en 500 cc de agua y se neutraliza la solución clara haciendo pasar a través de ella dióxido de carbono, con lo cual lentamente cristaliza el exceso en acetilsulfanilamida. Después de enfriar durante la

20. noche, se efectúa la filtración y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 2 N mientras se agita , con lo cual precipita la 2-cloro-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-quinazolina en forma cristalina. Después de filtrar con succión, lavar con

25. agua, recristalizar en etanol diluido y secar, se obtienen 16,6 g de compuesto incoloro con un P.F. de 226-228^a (descomp.) (88 % del rendimiento teórico). Después de recristalizar dos veces en etanol/agua el P.F. del compuesto sube a 228-230^a.

b) 2-metoxi-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-quinazolina.

30. Se añaden 10 g (0,276 moléculas-gramo)



- de 2-cloro-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-quinazolina
a una solución de 1,27 g (0,055 moléculas-gramo)
de sodio en 50 cc de metanol absoluto y se calienta la solución clara resultante en un tubo bomba hasta 120° durante 2 horas, con lo cual precipita cloruro sódico. Después de enfriar, se evapora hasta sequedad, se disuelve el residuo en 100 cc de agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La precipitación amorfa resultante cristaliza al
5. triturar con agua. Después de filtrar con succión, lavar con agua y recristalizar en acetona diluida, se obtienen 8,2 g (83 % del rendimiento teórico) de 2-metoxi-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)-quinazolina que se ablanda a los 145-149°. Contenido de agua
10. 5,9 %.
- 15.

EJEMPLO 4 : 2-metoxi-6-metil-4-sulfanilimido-quinazolina.

- a) 2-cloro-6-metil-4-sulfanilamido-quinazolina.
20. Se suspenden a la temperatura ambiente 19,4 g (0,1 molécula-gramo) de sulfanilimida sódica en 70 cc de dimetil formamida y se añaden a la suspensión 10,65 g (0,05 moléculas-gramo) de 2,4-dicloro-6-metil-quinazolina mientras se agita. Se obtiene una masa espesa que lentamente se vuelve de menor consistencia mediante agitación y calentamiento y después de una hora se obtiene una solución de color pardo amarillento. Luego se se-
25. para la dimetil formamida por destilación a vacío
- 30.



70 MAR. 1966

- y se disuelve el residuo en 100 cc de agua. El exceso de sulfanilamida cristaliza de la solución al enfriar y es separado por filtración con succión. Después de acidificar con ácido acético al 50 % hasta un pH de 4, la 2-cloro-6-metil-4-sulfanilamido-quinazolina precipita del filtrado en forma cristalina de color amarillo claro. Después de filtrar con succión, lavar con agua y secar, se obtiene un rendimiento de 16,6 g (95 % del rendimiento teórico). El compuesto se descompone lentamente al calentar por encima de los 220°.
- b) 2-metoxi-6-metil-4-sulfanilamido-quinazolina.
15. Se mezclan 10 g (0,029 moléculas-gramo) de 2-cloro-6-metil-4-sulfanilamido-quinazolina con una solución de 1,32 g (0,058 moléculas-gramo) de sodio en 30 cc de metanol absoluto y se calienta la mezcla en un tubo bomba hasta 120° durante 4 horas. El contenido del tubo bomba se solidifica después de enfriar y es disuelto mediante la adición de 100 cc de agua. La 2-metoxi-6-metil-4-sulfanilamido-quinazolina se precipita de la solución clara de color amarillo con ácido acético al 50 %. Después de filtrar con succión, lavar con agua y acetona y secar, se obtienen 9,15 g. (92.5 % del rendimiento teórico) de 2-metoxi-6-metil-4-sulfanilamido-quinazolina de color amarillo claro en forma de cristales con un P.F. de 235-238°. Con fines de purificación se disuelven



- 5 g del compuesto en 100 cc de hidróxido sódico diluido, se descoloriza la solución de color amarillo claro con carbón y se precipita nuevamente la sulfonamida con ácido acético, con lo cual
5. se obtienen 4,7 g de agujas incoloras con un P.F. de 243-245°.

EJEMPLO 5 : 2,7-dimetoxi-4-sulfanilamido-quinazolina.

a) 2-cloro-7-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina.

10. Se agitan 11,45 g (0,05 moléculas-gramo) de 2,4-dicloro-7-metoxi-quinazolina durante una hora juntamente con 19,4 g (0,1 molécula-gramo) de sulfanilamida sódica seca en 100 cc de dimetil formamida , con lo cual el material se
15. calienta y se disuelve. Después de evaporar la dimetil formamida a vacío, se recoge el residuo en 100 cc de agua y se enfría, con lo cual se cristaliza el exceso de sulfanilamida. Después de
20. filtrar con succión y lavar el residuo del filtro con agua, se precipita la 2-cloro-7-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina del filtrado con ácido acético al 50 %. Después de filtrar, lavar con agua y secar, se obtienen 14,6 g (85 % del
25. rendimiento teórico) de 2-cloro-7-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina en forma de agujas incoloras que se descomponen lentamente por encima de los 215°.

b) 2,7-dimetoxi-4-sulfanilamido-quinazolina.

30. Se añaden 7,28 g (0,02 moléculas-gramo)



- de 2-cloro-7-metoxi-4-sulfanilamido-quinazolina a una solución de 0,92 g (0,04 moléculas-gramo) de sodio en 50 cc de metanol y se calienta la mezcla de la reacción resultante en un tubo bomba hasta 120° durante 2 horas. Después de enfriar se evapora la mezcla de la reacción hasta sequedad a vacío y se disuelve el residuo en 100 cc de agua. La 2,7-dimetoxi-4-sulfanilamido-quinazolina se precipita de la solución en la forma de agujas pequeñas mediante la adición de ácido acético al 50 %.
5. Después de filtrar con succión, lavar con agua y acetona, se obtienen 6,6 g (92 % del rendimiento teórico) de compuesto con un P.F. de 226-228°.
10. Después de precipitar nuevamente en dimetil formamida/agua el P.F. sube a 230-232°.
- 15.

N O T A

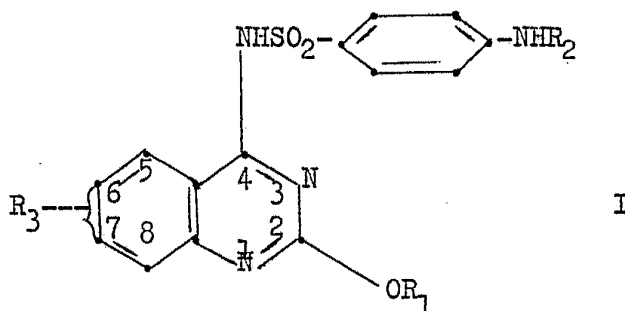
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Austria con el número 2217/65 de fecha 11 de marzo de 1965, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCE
- 20.
- 25.
- 30.



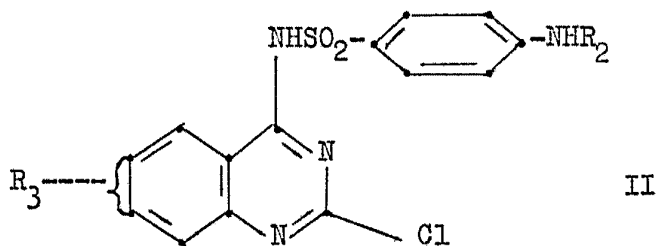
70 MAR. 1966

DISEÑO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA
"SULFONAMIDO-QUINAZOLINA"; caracterizándose por
lo siguiente :

5. 1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de la sulfonamido-quinazolina de fórmula general I,



10. en la que R₁ significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, R₂ significa un átomo de hidrógeno o el radical acetilo y R₃ significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo o metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II,



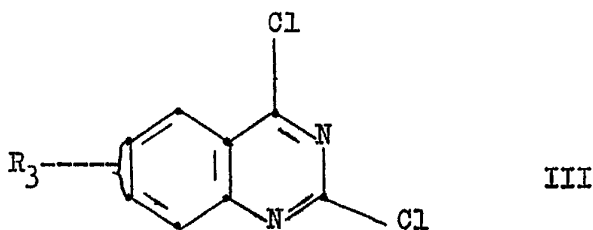


en la que R_2 y R_3 tienen los significados arriba 1968
indicados, con un alcoholato de alcalino que con-
tiene de 1 a 3 átomos de carbono, en un disol-
vente orgánico inerte.

5. 2ª.- Procedimiento, según la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque la reacción
se efectúa a una temperatura de 90-150°C.

10. 3ª.- Procedimiento, según cualquiera
de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado
porque cuando se obtiene un compuesto I en el que
 R_2 significa un radical acetilo y se desea un
compuesto I en el que R_2 significa hidrógeno, se
disocia hidrolíticamente el radical acetilo.

15. 4ª.- Procedimiento, según cualquie-
ra de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado
porque se produce el compuesto II haciendo reac-
cionar un compuesto de fórmula general III,



20. en la que R_3 tiene el significa^{do}/indicado en la rei-
vindicación 1ª. con un exceso de una sal de alcalina
o alcalina-terrea de un compuesto de fórmula general
IV,



IV,

en la que R_2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, en solución o suspensión en un disolvente orgánico inerte.

5. 5ª.- " Procedimiento para la producción de derivados de la sulfonamido-quinazolina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

MADRID, 10 MAR. 1966

BIOQUÍMICA.

GÓMEZ ACEBO Y MODEI
P.º de F.º Hernández Rúa