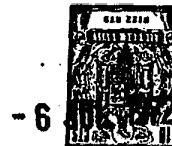


PATENTE DE INVENCION

SPA-1421.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____



Memoria Descriptiva **402411**
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA

Solicitante N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h BROCADES-
SIHEEMAN EN PHARMACIA, entidad holandesa, residente en
Stationsweg, 33, Meppel, Holanda.

Int. Cl.²: CO7D

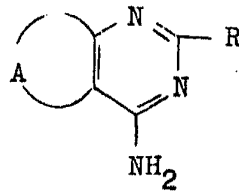
Esta invención se relaciona con un nuevo proce-
dimiento para la preparación de derivados de pirimidina
terapéuticamente útiles.

El procedimiento de la invención está relacio-
5. nado con la preparación de derivados de pirimidina de fór-

402411



mula general:



I

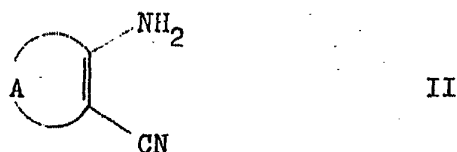
- en la que A representa un grupo alquileno o alquenileno que, junto con los átomos de carbono del núcleo de pirimidina al cual está unido, forma un anillo homocíclico que contiene 5, 6 ó 7 (con preferencia 6) átomos de carbono, cuyo anillo homocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo inferior y alcoxi inferior (con preferencia metoxi), siendo no superior a 8 el número total de átomos de carbono de los sustituyentes alquilo y/o alcoxi, y R representa un grupo dialquil(inferior)amino, o un grupo heterocíclico mononuclear, saturado o insaturado, que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre (con preferencia conteniendo de 5 a 7 átomos en el anillo) enlazado al anillo de pirimidina a través de un átomo de carbono o, cuando el grupo contiene un átomo de nitrógeno, a través del átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, pirrolidinilo, piperidino, morfolino o furilo), llevando opcionalmente dicho grupo heterocíclico uno o más átomos de halógeno o sustituyentes alquilo inferior o alcoxi inferior y/o cuando contiene un átomo de nitrógeno no directamente enlazado al grupo pirimidilo, un sustituyente N-acilo (con preferencia un grupo alcanoilo inferior, benzoilo o furilo).

Por el término "inferior" tal como se emplea en



esta memoria, se quiere dar a entender que los grupos alquilo, alcoxi y alcanilo en cuestión contienen como máximo 8 átomos de carbono (y preferiblemente 4 átomos de carbono como máximo).

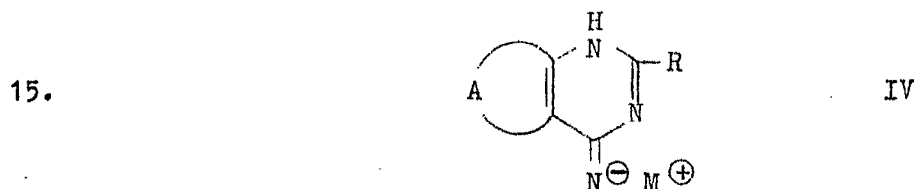
5. De acuerdo con la invención, los derivados de pirimidina de fórmula general I se preparan mediante reacción de un o-aminonitrilo cicloalifático de fórmula:



10. en la que A se define como anteriormente, con un nitrilo de fórmula:



en la que R se define como anteriormente, en presencia de un compuesto básico que contiene metal alcalino y descomponiendo el producto intermedio de fórmula general:



20. en la que A y R se definen como anteriormente y M representa un átomo de metal alcalino, mediante adición de agua. Los compuestos que contienen metal alcalino preferidos son los compuestos órgano-metálicos, tales como fenil-litio o mesitil-litio. Ejemplos de otros compuestos que contienen metal alcalino, útiles en la invención, son:

(a) complejos de compuestos alquílicos con aminas, tales como el complejo de butil-litio con tetrametiletilediamina,



- (b) hidruros, tal como hidruro sódico, y
- (c) alcoóxidos, tal como metóxido sódico.

- La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura comprendida entre -35° y $+250^{\circ}\text{C}$, con preferencia a $30 - 100^{\circ}\text{C}$, en ausencia de agua, bajo una atmósfera gaseosa inerte, por ejemplo, nitrógeno, en un disolvente orgánico, tal como un éter dialquílico inferior (con preferencia éter dietílico), tetrahidrofurano o benceno. Cuando el compuesto de metal alcalino es un alcoóxido, pueden utilizarse también, como disolvente, alcoholes tales como etanol o isopropanol.
- 5.
 - 10.

- Los α -aminonitrilos cicloalifáticos de fórmula II son compuestos conocidos o pueden obtenerse fácilmente mediante métodos descritos en la literatura, por ejemplo, en "The Chemistry of Cyclic En-aminonitriles and α -Aminonitriles" por E.C. Taylor y A. McKillop.
- 15.

Se obtienen buenos resultados cuando el procedimiento de la invención se lleva a cabo bajo condiciones suaves.

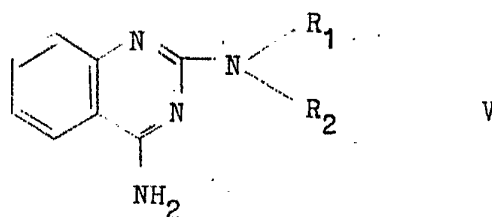
- 20.
 - 25.
 - 30.
- Ya se conoce un gran número de compuestos de fórmula III. Los nuevos compuestos de esta fórmula, en donde el grupo ciano está enlazado a un átomo de carbono de un grupo heterocíclico, pueden obtenerse generalmente mediante reacción de un compuesto RH (en donde R es un grupo heterocíclico como anteriormente se ha definido) con dimetilformamida, en presencia de oxiclóruo de fósforo o fosgeno (reacción de Vilsmeier-Haack) y por reacción del aldehído resultante con hidroxilamina, formato sódico y ácido fórmico. Los nuevos compuestos de fórmula III, en donde el grupo ciano está enlazado a un átomo de



nitrógeno, pueden prepararse mediante la adición de bromuro de cianógeno a una solución de la amina secundaria en un disolvente orgánico.

5. Los compuestos importantes de fórmula general I, que pueden obtenerse mediante el procedimiento de la invención, son aquellos en los que A, junto con los átomos de carbono a los cuales está unido, forma un anillo benzenico, por ejemplo, las 4-aminoquinazolininas de fórmula general:

10.



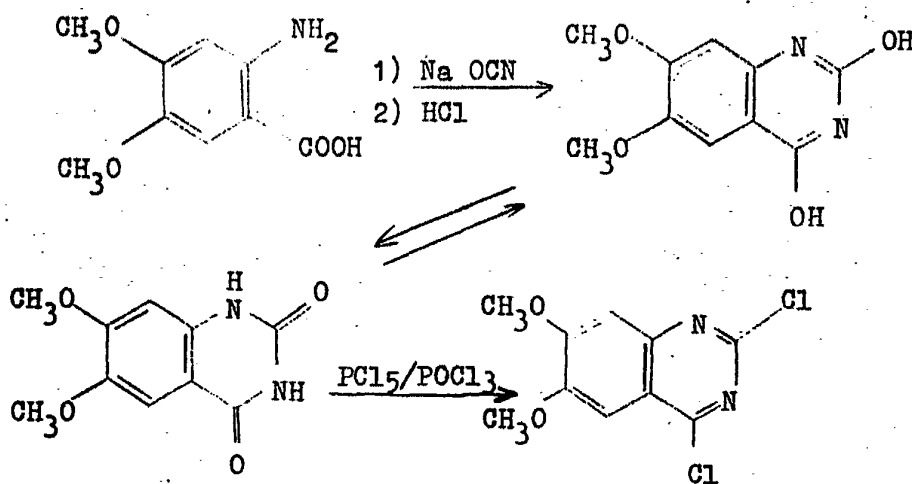
15. en la que R_1 y R_2 representan grupos alquilo inferior, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico mononuclear, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, con preferencia conteniendo de 5 a 7 átomos en el anillo, el cual puede contener un heteroátomo adicional, y en donde el anillo homocíclico del núcleo de quinazolina puede llevar, por ejemplo, uno o más sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno y grupos alquilo inferior y alcoxi inferior,
20. siendo estos compuestos conocidos como farmacológicamente activos.

25. Los compuestos de este tipo se describen, por ejemplo, en la patente USA Nº de serie 3.511.836. En dicha patente, se establece que los compuestos poseen utilidad terapéutica como agentes hipotensivos. Según esta patente, la síntesis de los compuestos de fórmula V se rea-



liza preferiblemente en un proceso de múltiples etapas en el cual se forma inicialmente una 2,4-dicloro-quinazolina mediante reacción de un ácido antranílico, o una amida, nitrilo o éster del mismo, con cianato de sodio o potasio, ciclización del compuesto ureido obtenido a una 2,4-dihidroxi-quinazolina y cloración de la misma empleando una mezcla de pentacloruro de fósforo y oxiclорuro de fósforo. Este proceso se ilustra a continuación, para un compuesto, mediante el siguiente esquema de reacción:

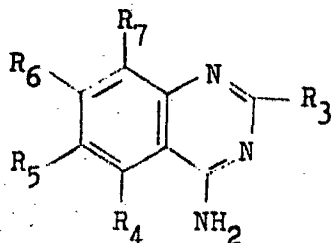
10.



15.

La 2,4-dicloroquinazolina se hace reaccionar entonces con los compuestos amino apropiados para obtener el producto final deseado. Mediante el procedimiento de la presente invención, pueden obtenerse compuestos del mismo tipo mediante un método mucho más simple y directo.

El nuevo procedimiento puede emplearse también para la preparación de derivados de 4-aminoquinazolina de fórmula general:



VI



- en la que R_3 representa un grupo heterocíclico mononuclear saturado o insaturado unido al núcleo de quinazolina a través de un átomo de carbono (con preferencia conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo), que puede
5. llevar uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior y/o, cuando contiene un átomo de nitrógeno, un sustituyente N-acilo (con preferencia un grupo alcanilo inferior, benzoilo o furoilo) y los símbolos $R_4 - R_7$ representan átomos de hidrógeno, átomos de
10. halógeno o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, siendo no superior a 8 el número total de átomos de carbono de los grupos alquilo o alcoxi, cuando están presentes, y sus sales de adición de ácido y de amonio cuaternario.

- Dichos compuestos de fórmula general VI son te-
15. rapeuticamente útiles. Los compuestos de fórmula general VI, excepto el compuesto en el que R_3 representa un grupo 2-furilo y $R_4 - R_7$ son átomos de hidrógeno, es decir, 4-amino-2-(2-furil)quinazolina, son nuevos y constituyen otra característica de la invención. Los compuestos preferidos de
20. fórmula general VI son aquellos en los que R_5 y R_6 , son iguales o diferentes, y representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior, y R_4 y R_7 representan átomos de hidrógeno.

- Los compuestos de fórmula VI son activos contra
25. organismos del tipo pleuropneumonia, tal como Mycoplasma gallisepticum, que constituye el agente causante de la enfermedad respiratoria crónica de las aves. La actividad más pronunciada se encuentra en aquellos compuestos en los que R_3 representa un grupo 2-piridilo y en especial en la
30. 4-amino-6-cloro-2-(2-piridil)quinazolina y sus sales. Los



- compuestos de fórmula VI son activos también contra otras bacterias gram-negativas, tal como Pasteurella multocida. Los derivados de quinazolina de fórmula VI ofrecen también una actividad anti-hipertensiva. Los compuestos preferidos
5. a este respecto son aquellos en los que R₃ representa un grupo piridilo o furilo, en especial 4-amino-2-(4-piridil)quinazolina y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(2-furil)quinazolina y sus sales, que han resultado ser muy activos en ratas que fueron hechas hipertensivas mediante la técnica de
10. H. Goldblatt et al., Exp.Med., 59, 340 (1934).
- Para su empleo como productos terapéuticos, los compuestos de fórmula general VI pueden utilizarse como tales o como sales de adición de ácido o de amonio cuaternario, no tóxicas, es decir, sales que no son dañinas para
15. el organismo animal cuando se utilizan en las dosis terapéuticas. Dichas sales de adición de ácido pueden derivarse de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos hidrohálidos (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico) y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos, tales como los
20. ácidos oxálico, maleico, tartárico, cítrico, acético, láctico, succínico, fumárico y pamoico. Las bases o sales de adición de ácido o de amonio cuaternario no tóxicas, de dichas bases, pueden administrarse por vía oral o parenteral en un vehículo farmacológicamente aceptable, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. La dosificación y método de administración dependerán de la especie
25. y de la enfermedad a tratar. Cuando se utilizan para combatir la enfermedad respiratoria crónica en aves, los compuestos se administran adecuadamente con el pienso de los
30. animales, para dar, por día, de 25 a 100 mg/kg de peso cor-



poral del animal. Para esta finalidad, se utilizan adecuadamente composiciones de alimentación que contienen de 25 a 250 g de sustancia activa por tonelada. Igualmente, es posible evitar la enfermedad inyectando los huevos

5. con 0,5 ml aproximadamente de una solución acuosa de 1-5 g/l de sustancia activa. Las dosis a aplicar en el tratamiento de la hipertensión dependerán de la especie mamífera a tratar. Ejemplos de dosis orales, diarias, adecuadas, son las de 25 a 150 mg para personas adultas y para
10. perros y de 1 a 5 g para caballos.

Las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los derivados de pirimidina de fórmula I, pueden prepararse mediante métodos conocidos per se. Por ejemplo, la base puede tratarse con la cantidad equivalente del ácido, en un disolvente inerte, para obtener la correspondiente sal de adición de ácido, o la base puede tratarse con la cantidad equivalente de un haluro de alquilo o sulfato de dialquilo, apropiado, en un disolvente que tiene una elevada constante dieléctrica, por ejemplo, acet-

15. nitrilo, para obtener las sales de amonio cuaternario.

20.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añaden 4,7 g
25. (0,03 moles) de bromobenceno disueltos en 35 ml de éter dietílico anhidro, a 0,42 g (0,06 moles) de litio. A la solución obtenida, se añade gota a gota, a temperatura ambiente, una solución de 0,03 moles de o-aminobenzonitrilo en 15 ml de éter dietílico anhidro. Después de 10 minutos
30. aproximadamente, se añade, gota a gota una solución de 0,03



- moles de dietilcianamida en 10 ml de éter dietílico anhidro. La mezcla de reacción se refluje entonces bajo la atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Al día siguiente la mezcla se descompone mediante la adición de agua. La
5. capa etérea se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación del disolvente. Al residuo, se añade algo de éter de petróleo (punto de ebullición 28-40°C), se filtra el sólido y se cristaliza en una mezcla de metanol y agua. Se obtiene la 4-
10. -amino-2-dietilaminoquinazolina, p.f. 125-128°C.

La base se convierte en el monohidrocioruro mediante la disolución en éter dietílico y adición de una cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno, disuelto en éter dietílico. Punto de fusión 237-239°C.

15. EJEMPLO 2

Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero sustituyendo la dietilcianamida por una cantidad equivalente de 1-pirrolidina-carbonitrilo, se obtiene la 4-amino-2-(1-pirrolidil)quinazolina, p.f. 215-216°C.

20. EJEMPLO 3

- Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0,7 g (0,10 átomos/g) de litio y 7,85 g (0,05 moles) de bromobenceno en 60 ml de éter dietílico anhidro. En el transcurso de unos 20 minutos, esta solución se añade a
25. una solución de 5,9 g de *o*-aminobenzonitrilo en 40 ml de éter dietílico anhidro. Después de 10 minutos, se añaden 3,5 g de dimetilcianamida, disueltos en 20 ml de éter dietílico anhidro, y la mezcla de reacción se refluje bajo la atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Al día siguiente,
30. la mezcla se descompone mediante la adición de agua y

2775

- 11 - 402411



se filtra el precipitado. El producto se cristaliza en una mezcla de etanol y éter de petróleo (punto de ebullición 28-40°C). Se obtienen 6 g de 4-amino-2-dimetilaminoquinazolina, p.f. 141-142°C.

5. La base se convierte en el monohidrocloreto mediante disolución en etanol y adición de una cantidad equivalente de cloruro de hidrógeno disuelto en éter dietílico. El hidrocloreto se cristaliza en una mezcla de metanol y éter dietílico. Punto de fusión, superior a 300°C.

10. EJEMPLO 4

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero sustituyendo el *o*-aminobenzonitrilo disuelto en éter dietílico, por una cantidad equivalente de 6-aminoveratronitrilo, disuelto en tetrahydrofurano, se obtiene la 4-amino-2-dimetilamino-6,7-dimetoxiquinazolina, p.f. 223-224°C.

15.

EJEMPLO 5

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero sustituyendo el *o*-aminobenzonitrilo disuelto en éter dietílico por una cantidad equivalente de 6-aminoveratronitrilo disuelto en tetrahydrofurano, se obtiene la 4-amino-2-dietilamino-6,7-dimetoxiquinazolina, p.f. 167-169°C. El monohidrocloreto, después de la cristalización en isopropanol, funde a 250°C (descomposición).

20.

EJEMPLO 6

A 3,6 g de 6-aminoveratronitrilo, disueltos en 75 ml de benceno anhidro, se añade, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de fenil-litio (preparada a partir de 0,35 g de litio y 3,9 g de bromobenceno) en 60 ml de éter dietílico anhidro. Después de 45 minutos, se añaden 4,4 g de 1-ciano-4-(2-furoil)piperazina en 50 ml de

25.

30.



- benceno anhidro. El éter y parte del benceno, se destilan, y se añaden 100 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se refluye bajo la atmósfera de nitrógeno, durante 20 horas, y se descompone entonces con agua. El líquido se
5. destila y al residuo se añaden 75 ml de agua. La mezcla se extracta con cloroformo y el extracto se concentra mediante evaporación del disolvente. Se obtiene la 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-(2-furoil)piperazina. El producto, después de la cristalización en una mezcla de etanol y agua, funde a 258-260°C.
- 10.

- La base se disuelve en 200 ml de etanol caliente y se añade una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Tras el enfriamiento, cristaliza el monohidrocloruro. La sal, después de la cristalización en metanol, funde a 276-280°C (descomposición). Peso molecular determinado por valoración: 422 (calculado, 422,5).
- 15.

La 1-ciano-4-(2-furoil)piperazina, empleada como material de partida, se prepara en la forma siguiente:

20. A una solución de 21,5 g (0,25 moles) de piperazina en una mezcla de 960 ml de agua acidificada (pH = 4,5) y 1.200 ml de acetona, se añaden, gota a gota, 32,5 g (0,25 moles) de cloruro de furoilo, mientras se mantiene el pH en 4,5 por la adición gota a gota de una solución
25. de hidróxido sódico. La mezcla se alcaliniza y se extrae varias veces con cloroformo. El cloroformo se destila y el extracto concentrado se destila in vacuo. Se añaden 18,3 g de la N-(2-furoil)piperazina así obtenida en 50 ml de éter dietílico a una cantidad equivalente de bromuro
30. de cianogeno en una mezcla de 60 ml de agua y 60 ml de



éter dietílico. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y se somete entonces a una extracción continua con benceno. El extracto se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. De acuerdo con los

- 5. espectros RMN e IR, el residuo consiste en 1-ciano-4-(2-furoil)piperazina, p.f. 63-65°C.

EJEMPLO 7

- 10. Empleando el método descrito en el ejemplo 1, pero sustituyendo la dietilcianamida por una cantidad equivalente de 2-piridina-carbonitrilo, se obtiene la 4-amino-2-(2-piridil)quinazolina, p.f. 163-165°C. El monohidrocloreuro, después de la cristalización en una mezcla de isopropanol y etanol, funde a 255°C.

- 15. De forma análoga, se obtienen el dihidrocloreuro de 4-amino-2-(3-piridil)quinazolina, p.f. 232-235°C (descomposición) y el dihidrocloreuro de 4-amino-2-(4-piridil)quinazolina, p.f. 280°C (descomposición).

EJEMPLO 8

- 20. Empleando el procedimiento del ejemplo 3, pero sustituyendo el o-aminobenzonitrilo por una cantidad equivalente de 2-amino-5-cloro-benzonitrilo y la dimetilcianamida por una cantidad equivalente de 2-piridina-carbonitrilo, se obtiene la 4-amino-6-cloro-2-(2-piridil)quinazolina, p.f. 265-268°C.

- 25. EJEMPLO 9

- 30. Se refluyen durante 48 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno, 5,4 g (0,05 moles) de o-aminobenzonitrilo, 4,7 g (0,05 moles) de 2-furonitrilo y 5,4 g (0,1 moles) de metóxido sódico en 150 ml de isopropanol. La mezcla de reacción se descompone entonces con agua y se destila el



isopropanol. Se añaden 80 ml de éter dietílico y 80 ml de agua y se filtra el precipitado. Se separa la capa etérea y se destila el éter. El residuo es idéntico al sólido ya filtrado. El producto se cristaliza en una mezcla de etanol y éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C) para dar la 4-amino-2-(2-furil)quinazolina, p.f. 219-221°C. La base se convierte en el monohidrocloruro y la sal, después de la cristalización en etanol, funde por encima de los 300°C.

10. EJEMPLO 10

Se refluyen durante 48 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno, 8,9 g (0,05 moles) de 6-aminoveratronitrilo, 5,2 g (0,05 moles) de 2-piridina-carbonitrilo y 5,4 g (0,1 moles) de metóxido sódico en 250 ml de isopropanol. La mezcla de reacción se descompone entonces con agua y se destila el isopropanol. Se añaden 80 ml de éter dietílico y 80 ml de agua y se separan las capas. Se destila el agua de la capa acuosa y el residuo se disuelve en 100 ml de cloroformo. La solución se filtra y se destila el cloroformo. El residuo se cristaliza en tolueno para dar la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(2-piridil)quinazolina, p.f. 248-251°C. La base se convierte en el monohidrocloruro y la sal, después de la cristalización en una mezcla de agua e isopropanol, funde por encima de 310°C.

25. Empleando el mismo procedimiento pero sustituyendo el 2-piridina-carbonitrilo por una cantidad equivalente del nitrilo apropiado, se obtienen los siguientes compuestos:

30. Hidrocloruro de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(2-furil)quinazolina, p.f. 285 - 287°C.



- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-morfolinoquinazolina,
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-piperazinoquinazolina,
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(2-tetrahidrofuril)quinazolina,
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-piperidinoquinazolina,
- 5. 4-amino-6,7-dimetoxi-2-hexahidroazepinoquinazolina,
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-pirrolidinoquinazolina,
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(4-piridil)quinazolina,
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(3-piridil)quinazolina,
- 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(2,6-dimetilmorfolino)quinazolina.

10. EJEMPLO 11

Empleando el procedimiento del ejemplo 1 pero substituyendo la dietilcianamida por una cantidad equivalente de 1-metil-2-pirrol-carbonitrilo, se obtiene el monohidrocloruro de 4-amino-2-(1-metil-2-pirrolil)quinazolina. El compuesto, después de la cristalización en una mezcla de isopropanol y etanol, funde a 278-280°C.

- La invención incluye dentro de su alcance los preparados farmacéuticos que comprenden, como ingrediente activo, por lo menos uno de los compuestos terapéuticamente activos de fórmula general VI, o sus sales de adición de ácido o de amonio cuaternario no tóxicas, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los preparados pueden tener cualquiera de las formas normalmente empleadas para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son los adecuados para administración oral y en especial las tabletas, incluyendo las tabletas de efecto retardado y las cápsulas que incluyen las sustancias. Las tabletas pueden formularse del modo usual con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, lactosa
- 20.
 - 25.
 - 30.



- o almidón, e incluir materiales de naturaleza lubricante, por ejemplo, estearato de calcio o de magnesio. Las cápsulas fabricadas de materiales absorbibles, tal como gelatina, pueden contener la sustancia activa sola o en mezcla con un diluyente sólido o líquido. Los preparados líquidos son poco usados para la presente indicación terapéutica, pero si se requiere pueden fabricarse dichos preparados en forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido normalmente empleado para la preparación de formulaciones farmacéuticas oralmente aceptables, tal como parafina líquida, o una base de jarabe o elixir. La sustancia activa puede prepararse también en una forma adecuada para la administración parenteral, es decir, como una suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico normalmente empleado para preparados inyectables, por ejemplo, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, o una solución estéril en agua o en un disolvente orgánico.
- 5.
- 10.
- 15.

El siguiente ejemplo ilustra las composiciones farmacéuticas según la invención.

20.

EJEMPLO 12

Se mezclan conjuntamente 50 g de dihidrocloruro de 4-amino-2-(4-piridil)quinazolina (tamizado a través de un tamiz de malla 40), 50 g de Avicel PH 101 (celulosa microcristalina) y 1 mg de Aerosil (dióxido de silicio altamente purificado) y se llenan unas cápsulas de gelatina blanda con 101 mg de la mezcla resultante, de forma tal que cada cápsula contenga 50 mg de sustancia activa.

25.

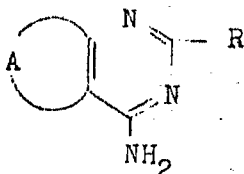


NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

- 5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 13.802/71 de 7 de mayo de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina, de fórmula general:



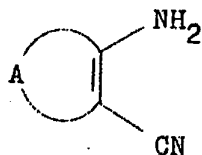
I

- 20. en la que A representa un grupo alquileo o alquenileno que, junto con los átomos de carbono del núcleo de piridina al cual está unido, forma un anillo homocíclico que contiene 5, 6 ó 7 átomos de carbono, cuyo anillo homocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos alquilo inferior y
- 25. alcoxi inferior, siendo no superior a 8 el número total



de átomos de carbono de los sustituyentes alquilo y/o alcoxi, y R representa un grupo dialquil(inferior)amino, o un grupo heterocíclico mononuclear, saturado o insaturado, que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre, enlazado

- 5. al anillo de pirimidina a través de un átomo de carbono o, cuando el grupo contiene un átomo de nitrógeno, a través del átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono, llevando opcionalmente dicho grupo heterocíclico uno o más átomos de halógeno o sustituyentes alquilo inferior o alcoxi inferior y/o cuando contiene un átomo de nitrógeno no directamente enlazado al grupo pirimidilo, un sustituyente N-acilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un o-aminonitrilo cicloalifático de fórmula:
- 10.



II

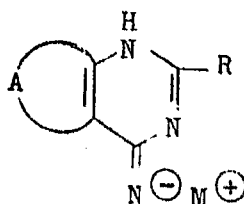
15.

en la que A se define como anteriormente, con un nitrilo de fórmula:



III

- 20. en la que R se define como anteriormente, en presencia de un compuesto básico que contiene metal alcalino y descomponer el producto intermedio de fórmula general:



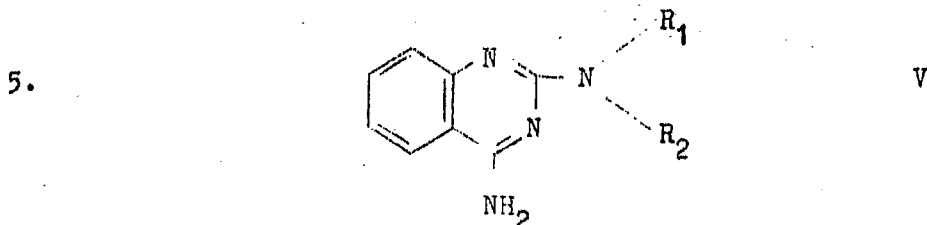
IV

en la que A y R se definen como anteriormente y M representa un átomo de metal alcalino, mediante adición de



agua.

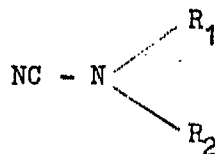
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar 4-aminoquinazolininas de fórmula general:



en la que R_1 y R_2 representan grupos alquilo inferior, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocíclico mononuclear, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, el cual puede contener un heteroátomo adicional, y en donde el anillo homocíclico del núcleo de quinazolina puede llevar uno o más sustituyentes; se hace reaccionar un o-aminobenzonitrilo de fórmula:

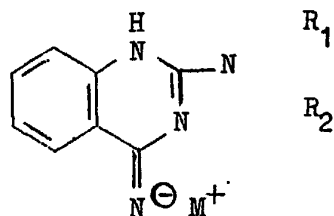
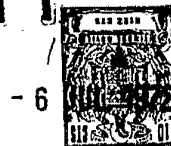


15. en la que el núcleo fenilo puede estar sustituido como antes se ha descrito, con un nitrilo de fórmula:



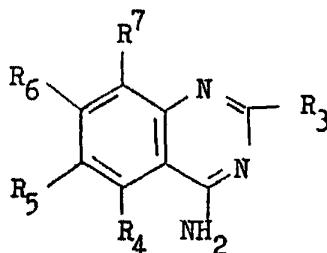
en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, en presencia de un compuesto básico que contiene metal alcalino y se descompone el producto intermedio de fórmula general:

20.



5. en la que el anillo homocíclico del núcleo de quinazolina puede estar sustituido como antes se ha descrito, R₁ y R₂ se definen como anteriormente y M representa un átomo de metal alcalino, mediante adición de agua.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar derivados de 4-aminoquinazolina, de fórmula general VI:

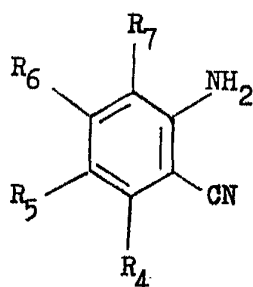


10. en la que R₃ representa un grupo heterocíclico mononuclear saturado o insaturado unido al núcleo de quinazolina a través de un átomo de carbono que puede llevar uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior y/o, cuando contiene un átomo de nitrógeno,
15. un sustituyente N-acilo y los símbolos R₄ - R₇ representan átomos de hidrógeno, átomos de halógeno o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior, siendo no superior a 8 el número total de átomos de carbono de los grupos alquilo o alcoxi; se hace reaccionar un o-aminobenzonitrilo de
20. fórmula:

402411



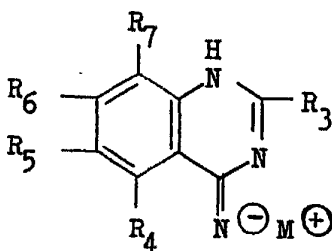
- 6 JUN 1954



en la que los símbolos R₄ - R₇ se definen como anteriormente, con un nitrilo de fórmula:



en la que R₃ se define como anteriormente, en presencia de un compuesto básico que contiene metal alcalino y se descompone el producto intermedio de fórmula general:



en la que R₃ - R₇ se definen como anteriormente y M representa un átomo de metal alcalino, mediante adición de agua.

10.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como compuesto que contiene metal alcalino se emplea un compuesto órgano-metálico, tal como fenil-litio o mesitil-litio

15.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción se efectúa en ausencia de agua bajo una atmósfera de un gas inerte en un disolvente orgánico.

20.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la reacción se efectúa a una tempe-

- 27-402411



ratura entre 30 y 100°C.

7.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 6 JUL. 1972

Madrid,

N.V.KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE
FABRIEKEN v/h BROCADES-SPEEMAN EN
PHARMACIA.

L. GOMEZ ACEBO Y MODET
K & K Filmedat La Ganta Farmaceutica