

418036



P.- 55.250

PD-1491

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:

C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY

entidad norteamericana

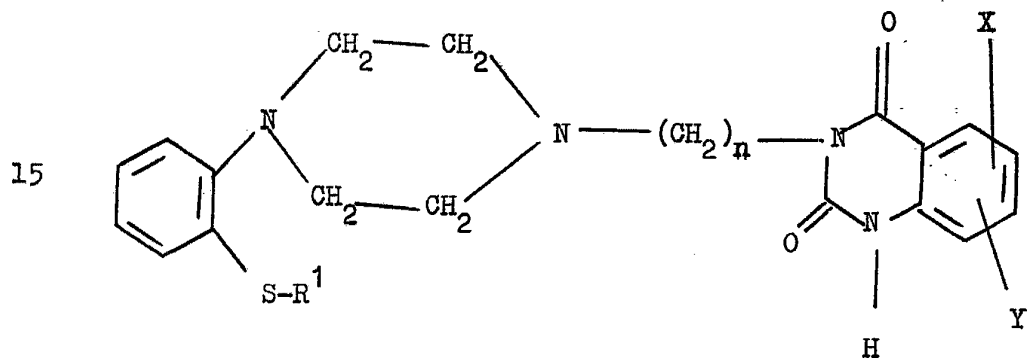
establecida en Joseph Campau at the River, Detroit,
Michigan 48232, Estados Unidos de América

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
DE QUINAZOLINA" (Clase Internacional C07d)



La presente invención se refiere a nuevos
compuestos de quinozalina. Más particularmente, la in-
vención se refiere a nuevos compuestos de 3-(1-pipe-
razinilalcohol)-2,4-quinazolindiona sustituidos adi-
5 cionalmente en la posición 4 del anillo de piperazina;
a derivados metilados en el átomo N; a sales de aqué-
llos; y a métodos para la producción de los compuestos
que anteceden.

En forma de sus bases libres, los compuestos
10 de la invención se pueden representar por la fórmula

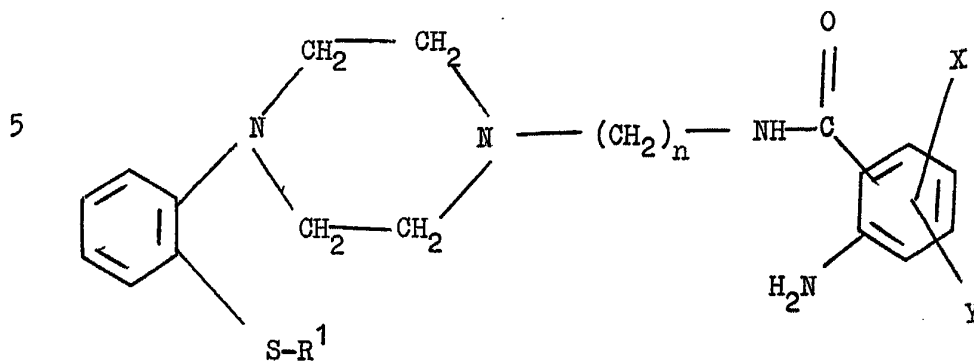


20 En esta fórmula, R^1 representa etilo, propilo, o iso-
propilo; n representa 4, 5, ó 6; y cada uno de X e Y
representa hidrógeno o metoxi.

De acuerdo con la invención, los compuestos
de la invención (con inclusión de formas de base li-
25 bre y de sal) pueden producirse haciendo reaccionar



una o-aminobenzamida de la fórmula



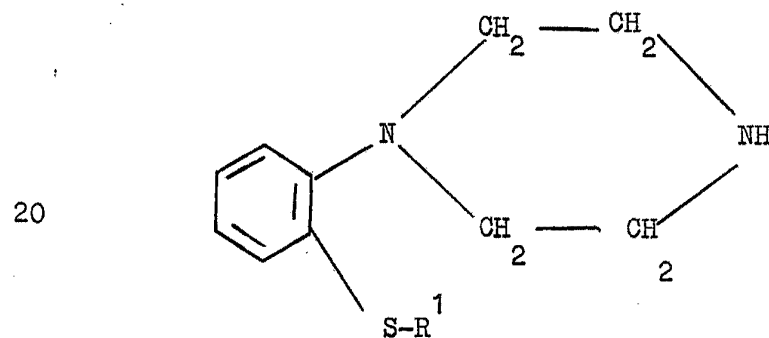
o una sal de la misma con fosgeno (COCl_2); donde R^1 ,
n, X, e Y son como se ha definido arriba. El procedi-
miento es una reacción de cierre de anillo y, en el
15 transcurso de la reacción, se genera cloruro de hidró-
geno. Algunos disolventes adecuados para uso en este
procedimiento son hidrocarburos tales como benceno,
tolueno, y xileno; hidrocarburos clorados tales como
cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano,
20 1,1,2-tricloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, y cloro-
benceno; éteres tales como dioxano y éter dimetílico
de dietilenglicol; y mezclas de éstos. Un disolvente
preferido es 1,2-dicloroetano. Las sustancias reaccio-
nantes se pueden utilizar en cantidades aproximadamente
25 equimolares aunque se prefiere utilizar un exceso de

3874

fosgeno. El tiempo y la temperatura de la reacción no son críticos, y son condiciones usuales una temperatura comprendida entre 50 y 150°C o la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 16 horas.

5 Las condiciones preferidas consisten en añadir el fosgeno a la temperatura ambiente y calentar luego la mezcla de reacción a 80-120°C durante 1 a 4 horas. El producto se aísla en forma de una sal de adición de ácido o en forma de base libre a continuación del
10 ajuste del pH en caso necesario.

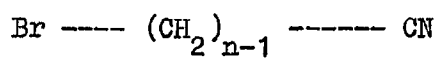
Los materiales de partida requeridos para uso en el procedimiento que antecede se pueden preparar por cualquiera de entre cierto número de métodos. Por ejemplo, se hace reaccionar una 1-(o-alcohiltio-
15 fenil)piperazina de la fórmula



25

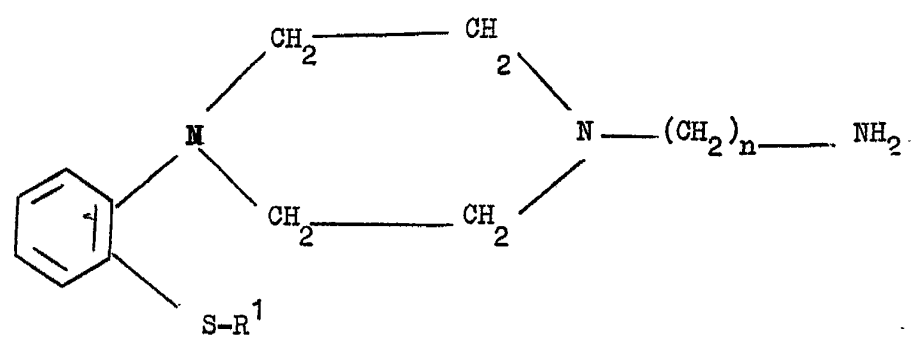


con un bromonitrilo de la fórmula



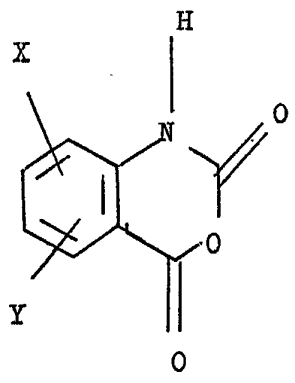
5 en presencia de carbonato de potasio, y el producto se reduce con hidruro de aluminio y litio seguido por hidrólisis para dar un compuesto de 4-(aminoalcohol)-4-(o-alcohiltiofenil)piperazina de la fórmula

10



El último producto se hace reaccionar con un compuesto de anhídrido isatoico de la fórmula

20

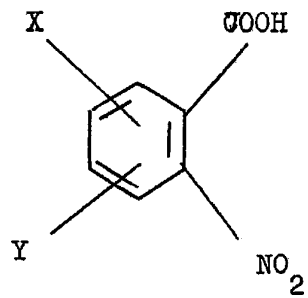


25



para producir un compuesto de o-aminobenzamida em-
pleado como material de partida en el procedimiento
arriba indicado. De acuerdo con otra secuencia de
reacciones, un derivado de ácido benzoico de la fór-
mula

5

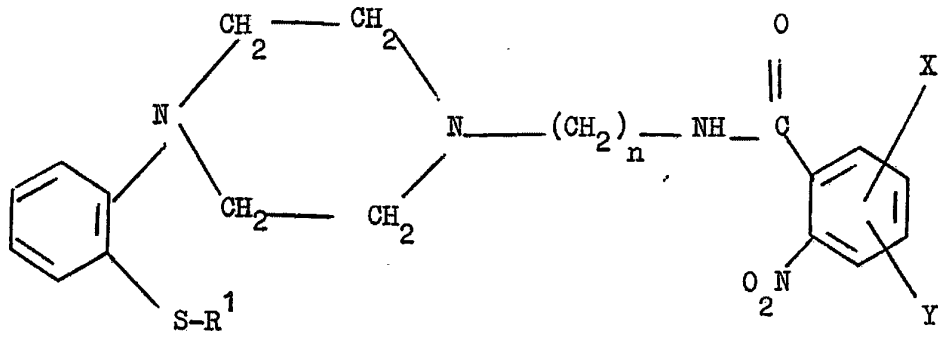


10

se convierte em el cloruro de ácido por reacción con
cloruro de tionilo, y el cloruro de ácido se hace
reaccionar con un compuesto de 1-(aminoalcohol)-4-
(o-alcohiltiofenil)piperazina de la fórmula arriba
indicada, y el producto de la reacción se trata con
una base para producir un compuesto de o-nitrobenza-
mida de la fórmula

15

20



25



El último producto se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel Raney para producir una o-aminobenzamida empleada como material de partida en el procedimiento arriba indicado. En las fórmulas anteriores, R¹, n, X, e Y son como se ha definido antes.

Las bases libres de la invención forman sales de adición de ácido con cualquiera de entre una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Se forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, cítrico, tartárico, succínico, salicílico, maleico, málico, láctico, glucónico, y pamoico. En la mayoría de los casos, las sales que tienen un equivalente de ácido son derivados químicos estables. Las bases libres y sus formas de sal son interconvertibles por ajuste del pH. Las bases libres se producen por basicación, y las sales de adición de ácido se producen por acidificación. Dichos compuestos difieren en sus propiedades de solubilidad pero, en general, son por lo demás equivalentes para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma anhidra así como en formas solvatadas, con inclusión de formas hidratadas. Por regla general,

las formas hidratadas y las formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables son equivalentes a la forma anhidra o no solvatada para los fines de la invención.

5 Los compuestos de la invención son nuevos compuestos químicos valiosos como agentes farmacológicos y en especial como depresores del sistema nervioso central. Por ejemplo, dichos compuestos son agentes depresores cerebrales capaces de reprimir la actividad

10 motriz. En el ensayo aplicable, se mide la actividad motriz de las ratas poniendo cada una de las ratas de un grupo de éstas en una pequeña jaula de alambre suspendida de un resorte espiral largo y flexible de tal manera que se mueve hacia arriba y hacia abajo en respuesta a cada movimiento o cambio en el equilibrio del

15 animal. El movimiento de cada rata se registra acumulativamente. El tratamiento de una rata con desoxiefedrina sola da lugar a un aumento en la actividad motriz y un aumento resultante en el movimiento de la jaula.

20 En la realización del procedimiento, se administra un compuesto de ensayo por vía subcutánea u oral y, 15 minutos más tarde, se administra subcutáneamente una dosis normalizada de desoxiefedrina, 2,4 mg/kg. Las ratas se colocan inmediatamente en las jaulas, y se dejan

25 en ellas durante 2 horas. La efectividad de un compues-



to de ensayo como depresor cerebral se evalúa de acuerdo con la escala siguiente, en la cual los tantos por ciento representan porcentajes de supresión de la actividad inducida por la desociefedrina: 1+ =
5 15 a 30%; 2+ = 30 a 50%; 3+ = 50 a 75%; 4+ = más de 75%. Algunos resultados obtenidos para compuestos preferidos representativos de la invención son como sigue: monoclórhidrato de 3-4-4-0-(propiltio)fenil7-1-piperazinil7-butil7-2,4(1H,3H)-quinazolindiona: 4+ a
10 12,5 mg/kg, por administración subcutánea u oral.

Otra forma en la que se puede demostrar la actividad represora del sistema nervioso central de los compuestos de la invención es por medida de su aptitud para suprimir un comportamiento de evitación al cual se han sometido los animales de ensayo. La actividad en este tipo de ensayo está correlacionada con la denominada actividad de los tranquilizantes mayores o actividad anti-psicótica. Las ratas se amaestran para abandonar una cámara de ensayo con objeto de evitar
15 una descarga eléctrica suministrada al suelo de la cámara. Se considera que un compuesto es activo en este ensayo si suprime el comportamiento condicionado de las ratas amaestradas para abandonar la cámara antes de suministrarse la descarga eléctrica. En general, los compuestos de la invención exhiben un nivel satisfactorio
20
25



de actividad (dosis efectiva media) en este ensayo a dosis de 3 a 6 mg/kg, por vía intraperitoneal, intervalo de dosificación en el que el conocido agente clorpromazina exhiben un nivel similar de actividad.

5 En cambio, la 6,7-dimetoxi-3-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]-2,4(1H,3H)-quinazolindiona exhibe un grado comparable de actividad para un nivel mayor de dosificación, algo mayor de 12 mg/kg.

10 La invención se ilustra por los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1:

15 Se hace pasar fosgeno (11 g) a través de una solución de 32,7 g de o-amino-N-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]benzamida en 250 ml de 1,2-dicloroetano. Se forma un precipitado voluminoso. La mezcla se diluye con 50 ml de N,N-dimetilformamida y se calienta a 90-100°C durante 3 horas. La solución resultante se evapora a presión reducida para expulsar el 1,2-dicloroetano y el residuo se diluye sucesivamente con 50 ml de metanol, 50 ml de solución de hidróxido de sodio al 20%, y un litro de agua, mientras que se agita enérgicamente. El producto insoluble se recoge sobre un filtro, se lava con agua, y se seca. Es 25 3-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolindiona; p.f. 151-153°C después de cris-



1974

talización en tolueno-heptano. Una solución de esta base libre en alcohol isopropílico se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno seco, y el producto insoluble se recoge sobre un filtro. Es la sal monoclorhidrato; p.f. 205-207°C después de cristalización en etanol absoluto. Se obtiene una sal con ácido cítrico haciendo reaccionar la base libre con ácido cítrico en solución metanólica.

Ejemplo 2

Una solución de o-amino-N-[5-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]pentil]-benzamida se prepara in situ por adición de 16,5 g de anhídrido isatoico a una solución de 32,1 g de 1-(5-aminopentil)-4-(o-propiltiofenil)piperazina en 250 ml de 1,2-dicloroetano, calentando y agitando la mezcla a 80-90°C durante 1,5 horas. La solución se enfría a 20°C y se añaden 11 g de fosgeno. Esta mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas, y se evapora después a presión reducida. Se agita el residuo con 1500 ml de éter y exceso de hidróxido de sodio acuoso diluido hasta que la disolución sea prácticamente completa. Se separa la fase orgánica, se seca, se agita con carbón vegetal, y se filtra. Se evapora el filtrado hasta un volumen de 300 ml, y se deja enfriar. El producto insoluble se recoge sobre un filtro, se lava con



éter y con éter de petróleo, y se seca. Es 3-[5-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]pentil]-2,4-(1H,3H)-quinazolindiona; p.f. 128-131°C. Los productos adicionales siguientes se preparan análogamente.

5 A partir de o-amino-N-[6-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]hexil]benzamida (preparada in situ a partir de 33,5 g de 1-(6-aminohexil)-4-(o-propiltiofenil)piperazina), el producto es 3-[6-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]-hexil]-2,4-(1H,3H)-quinazolindiona. Una solución de esta base libre en alcohol isopropílico se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno seco y el producto insoluble se recoge sobre un filtro. Es la sal monoclóridato; p.f. 116-148°C después de cristalización en alcohol isopropílico-éter (producto obtenido en forma de hidrato).

10

15

 A partir de o-amino-N-[4-[4-[o-(isopropiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]benzamida (preparada in situ a partir de 30,7 g de 1-(4-aminobutil)-4-(o-isopropiltiofenil)piperazina), el producto es 3-[4-[4-[o-(isopropiltio)fenil]-1-piperazinil]-butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolindiona. Una solución de esta base libre en alcohol isopropílico se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno seco y el producto insoluble se recoge sobre un filtro. Es la sal monoclóridato.

20

25



hidrato; p.f. 219-220°C, después de cristalización en metanol.

5 A partir de o-amino-N-[4-[4-[o-(etiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]benzamida (preparada in situ a partir de 29,3 g de 1-(4-aminobutil)-4-(o-etiltiofenil)piperazina), el producto es 3-[4-[4-[o-(etiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolindiona. Una solución de esta base libre en alcohol isopropílico se trata con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno seco y el producto insoluble se recoge sobre
10 un filtro. Es la sal monoclóhidrato; p.f. 239-245°C, después de cristalización en metanol.

Ejemplo 3:

15 Una solución de 2-amino-3-metoxi-N-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]-butil]benzamida bruta (preparada como se describe a continuación a partir de 19,7 g de ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico) en 250 ml de 1,2-dicloroetano, se trata con 11 g de fosgeno, y la mezcla resultante se agita y se calienta a
20 reflujo durante 4 horas y se evapora después a presión reducida. El residuo se agita con 250 ml de tolueno y con un exceso de hidróxido de sodio acuoso diluido hasta que la disolución es prácticamente completa. La
25 fase orgánica se separa, se seca, se concentra a un

volumen de 150 ml, y se diluye con éter de petróleo.
El producto insoluble se recoge sobre un filtro. Es
8-metil-3-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]
butil]-2,4-(1H,3H)-quinazolindiona; p.f. 137-139°C,
5 después de cristalización en tolueno-éter de petró-
leo. El producto preparado análogamente a partir de
2-amino-4,5-dimetoxi-N-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-
piperazinil]butil]benzamida es 6,7-dimetoxi-3-[4-[4-
[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]-2,4-(1H,3H)-
10 -quinazolindiona; p.f. 164-166°C, después de crista-
lización en etanol.

Los materiales de partida se pueden obtener
como sigue. Una mezcla de 19,7 g de ácido 3-metoxi-2-
nitrobenzoico y 50 ml de cloruro de tionilo se calien-
15 ta a una temperatura comprendida entre 90 y 100°C has-
ta que cesa el desprendimiento de gas. El exceso de
cloruro de tionilo se separa por destilación a pre-
sión reducida y el residuo de cloruro de 3-metoxi-2-
nitrobenzoílo se disuelve en 200 ml de diclorometano y
20 se añade, con agitación y enfriamiento, a una solución
de 30,7 g de 1-(4-aminobutil)-4-(o-propiltiofenil)pi-
perazina en 300 ml de diclorometano. Se evapora el di-
solvente a presión reducida y se agita el residuo con
25 250 ml de tolueno y con un exceso de hidróxido de so-
dio acuoso diluido hasta que la disolución es práctica-



3 SEP 1974

mente completa. La fase orgánica se separa, se seca, y se evapora a presión reducida para dar un residuo de 3-metoxi-2-nitro-N-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]benzamida en forma de un aceite.

5 Una mezcla de este aceite con 300 ml de metanol, 100 ml de tetrahidrofurano, y 2 g de catalizador de níquel Raney se agita a la temperatura ambiente con hidrógeno a una presión de 3,52 kg/cm² hasta que se han absorbido 3 equivalentes moleculares de hidróge-
10 no. Se elimina el catalizador por filtración y se evapora el filtrado a presión reducida para dar 2-amino-3-metoxi-N-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]-butil]benzamida, utilizada como material de partida en el procedimiento anterior. Análogamente, empleando 22,7 g de ácido 3,4-dimetoxi-6-nitro-
15 benzoico en sustitución del ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico, el producto es 2-amino-4,5-dimetoxi-N-[4-[4-[o-(propiltio)fenil]-1-piperazinil]butil]benzami-
da.

20 Materiales de Partida

La preparación de alguno de los materiales de partida se ha descrito en los ejemplos a los que se refieren aquéllas. Otros materiales de partida y otros compuestos intermedios se pueden preparar como
25 se describe a continuación.



Una mezcla de 236 g de 1-(o-propiltiofe-
nil)-piperazina, 155 g de 4-bromobutironitrilo, 200
g de carbonato de potasio anhidro, y 800 ml de 2-bu-
tanona se agita y se calienta a reflujo durante 16
5 horas, y luego se enfría y se filtra. El filtrado
se evapora a presión reducida y el residuo se disuel-
ve en un litro de éter. La solución etérea, que con-
tiene 4-(o-propiltiofenil)-1-piperazin-butironitri-
lo, se lava con agua, se seca a fondo, y se añade
10 lentamente a una suspensión espesa agitada de 42 g.
de hidruro de aluminio y litio en 2 litros de éter.
La mezcla resultante se agita y se calienta a reflu-
jo durante 4 horas, después de lo cual se enfría, y
se trata sucesivamente con 44 ml de agua, 33 ml de
15 hidróxido de sodio acuoso al 20%, y 157 ml de agua.
Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado para dar
un residuo de 1-(4-aminobutil)-4-(o-propiltiofenil)
piperazina en forma de un aceite que se purifica por
destilación a presión reducida; p.eb. 158-163°C a
20 0,08 mm. Se obtienen los productos adicionales si-
guientes haciendo las sustituciones que se indican
en el procedimiento que antecede. A partir de 236 g
de 1-(o-isopropiltiofenil)piperazina, el producto es
1-(4-aminobutil)-4-(o-isopropiltiofenil)piperazina;
25 p.eb. 170-172°C a 0,4 mm. A partir de 222 g de 1-(o-

3 SEP 1972



-etiltiofenil)piperazina, el producto es 1-(4-amino-
butil)-4-(o-etiltiofenil)piperazina; p.eb. 150-152°C
a 0,1 mm. A partir de 236 g de 1-(o-propiltiofenil)
piperazina y 185 g de 6-bromohexanonitrilo (6-bromo-
5 capronitrilo), el producto es 1-(6-aminohexil)-4-(o-
propiltiofenil)piperazina; p.eb. 176-180°C a 0,1
mm.

Se añade anhídrido isatoico (16,5 g) a
una solución de 30,7 g de 1-(4-aminobutil)-4-(o-pro-
10 piltiofenil)piperazina en 200 ml de tetrahidrofurano.
La mezcla se deja en reposo a la temperatura ambien-
te con agitación ocasional durante 30 minutos, y
luego se calienta a 90-100°C durante 30 minutos. La
solución resultante se evapora a presión reducida
15 para dar un residuo de o-amino-N-[4-[4-[o-(propil-
tio)fenil]-1-piperazinil]butil]benzamida; p.f. 75-
79°C después de cristalización en tolueno-éter de
petróleo.

La presente solicitud, que corresponde a
20 la presentada en Estados Unidos de América, con fe-
cha 21 de Agosto de 1972, bajo el Número 282.332, se
acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente
Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25



5

- REIVINDICACIONES -

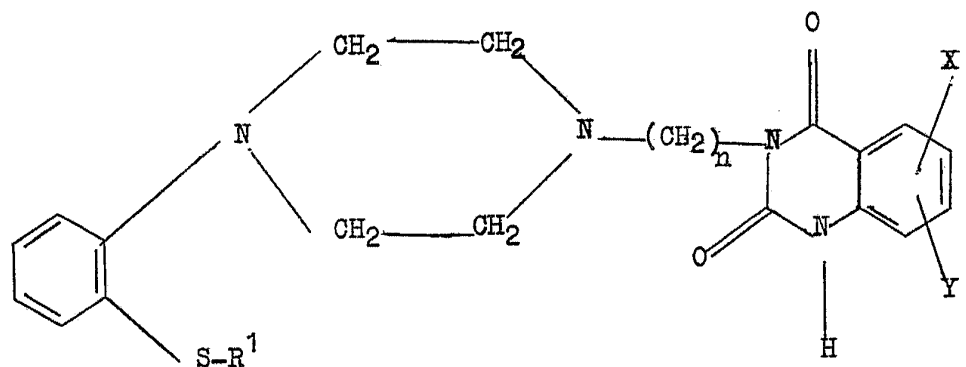
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos compuestos de quinazolina de la fórmula

20



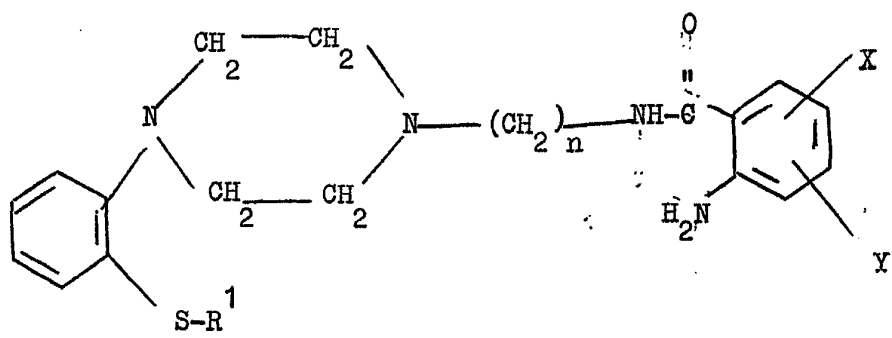
25

2-9-74

-3 9411074

o una sal de adición de ácido del mismo; caracteriza-
do por el hecho de que una o-aminobenzamida de la
fórmula

5
10



o una sal de la misma se hace reaccionar con fosgeno,
y el producto se aísla en forma de la base o en forma
de sal; donde R¹ representa etilo, propilo, o
isopropilo; n representa 4, 5, ó 6; y cada uno de
X e Y representa hidrógeno o metoxi.

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos compuestos de quinazolina.

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


25



Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

- 3 SET. 1974

Madrid,

P.A. **Alberto de Elizaburu**
For. For. 

28.8.74/RTA.-

