

117.45918

2321.78

Cas 30 NOV. 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

Entidad: COYD/AGK
-------------------

establecida en 234 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA QUINAZO  
LINA DE PIPERAZINILO"  
(Clase Internacional C07d)

Prioridad reivindicada: Estados Unidos de América 5 de  
Diciembre de 1.973 Nº 421.992

P. 59143

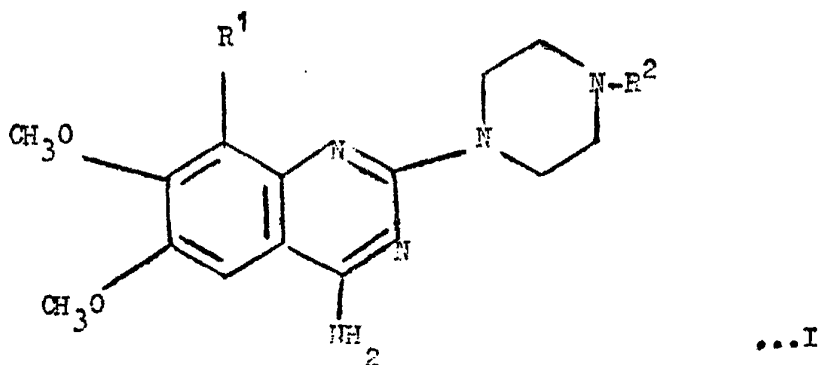
Esta invención se relaciona con la preparación de quinazolinas.

En particular, esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento químico para la producción de ciertos compuestos químicos conocidos, valiosos en el ramo debido a su capacidad para disminuir la presión sanguínea en los mamíferos hipertensivos. Más específicamente, estos agentes hipotensivos son la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-substituidopiperazín-1-il)quinazolinas y 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-(4-substituido piperazín-1-il)-quinazolinas, el uso de las cuales se da a conocer en las Patentes Norteamericanas Números 3,511,836 y 3,669,968.

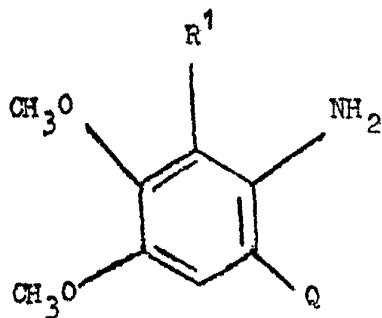
La Patente Norteamericana Número 3,511,836 da a conocer varios procedimientos para la preparación de la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-substituido piperazín-1-il)quinazolinas. Por ejemplo, de acuerdo con la citada patente, pueden prepararse mediante reacción de la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-cloroquinazolina con la piperazina 1-monosustituida apropiada o alternativamente, mediante reacción, ya sea del 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo o 4,5-dimetoxi-2-aminobenzamidina con la piperazina 1-ami-

dino-4-substituida apropiada. La Patente Norteamericana Número 3,669,968 da a conocer la preparación de la 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-(4-substituida-piperazin-1-il)quinazolina a través de la reacción de la 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-cloroquinazolina con la piperazina 1-monosubstituida apropiada. En la Patente Holandesa Número 7,206,067, se da a conocer un procedimiento que consiste hacer reaccionar ciertos o-aminobenzonitrilos con cianamidas para producir los derivados de 2,4-diaminoquinazolina.

De conformidad con la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de quinazolina de la fórmula

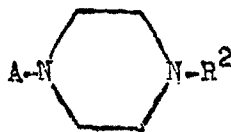


que consiste hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



...II

o unasal del mismo, con un compuesto de la fórmula



...III

o una sal del mismo, en un solvente orgánico inerte a la reacción, en donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metoxi;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de alqueno que tiene de tres a cinco átomos de carbono, benzilo, furilo, tienilcarbonilo, alcóxicarbonilo que tiene de dos a cinco átomos de carbono, alqueniloxicarbonilo que tiene de cuatro a cinco átomos de carbono y (2-hidroxialcoxi)carbonilo que tiene de cuatro a cinco átomos de carbono;

Q se selecciona del grupo que consiste de ciano y -C(=NH)-NH<sub>2</sub>; y

A se selecciona del grupo que consiste de ciano y  $-C(=NH)-X-R^3$ , en donde X se selecciona del grupo que consiste de O y S, y  $R^3$  es alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono;

con la condición de que cuando Q es ciano, a sea  $-C(=NH)-X-R^3$ .

Una variación particularmente deseable del procedimiento presente con respecto a la disponibilidad de los materiales de partida y facilidad de funcionamiento, es aquella modalidad en donde Q es ciano y A es  $-C(=NH)-X-R^3$ . Los ejemplos preferidos de  $R^3$  son grupos alquilo que corresponden a la mitad de alquilo de alcoholes fácilmente obtenibles, tales como por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol. Aún cuando el procedimiento presente es útil para la preparación de los agentes hipotensivos conocidos, ya citados, de la Fórmula I, es especialmente útil para la preparación de dos miembros particularmente valiosos de este grupo de congéneros; a saber, la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]quinazolina, y 6,7-trimetoxi-4-amino-2-[4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxycarbonil)piperazin-1-il]quinazolina, conocidos en el ramo como prazosina y trimazosina. La 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-[2-metilprop-2-eniloxycarbonil)piperazin-1-il]quinazolina es un material de partida valioso para la producción de trimazosina (Patente Norteamericana Número 3,669,968). La prazosina y la trimazosina recientemente se han dado a conocer que tienen utilidad terapéu-

tica en los seres humanos (de Cohen, Diario de la Farmacología Clínica, 10, 408 [1970]; de Guia y otros, Investigación Terapéutica Actual, 15, 339 [1973]).

Como se ha indicado con anterioridad, el procedimiento proporciona la preparación de los compuestos de la Fórmula I, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula II o una sal del mismo, con un compuesto de la Fórmula III o una sal del mismo. La reacción se lleva a cabo calentando juntos los reactivos de partida en un solvente orgánico inerte a la reacción, apropiado, opcionalmente en presencia de un catalizador básico. Un solvente apropiado es aquel que servirá para disolver, por lo menos uno de los reactivos y no interaccionará perjudicialmente con cualesquiera de los reactivos de partida o el producto. Los ejemplos de dichos solventes son alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol y butanol; éteres tal como éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; amidas terciarias tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido; y piridina. La reacción puede llevarse a cabo a través de una amplia escala de temperatura, pero las temperaturas dentro de la escala de 50° a 180° C., son las que se usan comúnmente, y una escala de temperatura particularmente conveniente es de 80° C., a 130° C. El tiempo de reacción necesario para el procedimiento presente varía de acuerdo con varios factores, tales

como por ejemplo, la temperatura de la reacción, la reactividad de los reactivos de partida y las concentraciones de los reactivos. Como se apreciará por un químico experto, a temperaturas más bajas se necesitan periodos más prolongados, mientras que, a temperaturas más elevadas la reacción se completa en un periodo de tiempo más corto. En cualquier caso, se usan tiempos de reacción de varias horas, por ejemplo, de dos horas a veinticuatro horas.

Aún cuando los reactivos de partida, normalmente se ponen en contacto en proporciones equimolares, esto no es esencial para el éxito de la reacción, y puede haber presente un exceso de cualquier reactivo.

Los derivados de quinazolina de la fórmula I que se producen en el procedimiento se recuperan del medio de reacción mediante métodos bien conocidos en el ramo. Por ejemplo, si el producto se precipita durante la reacción, puede recuperarse sencillamente mediante filtración. Alternativamente, cuando el producto no se precipita espontáneamente, frecuentemente se puede inducir a precipitar al final de la reacción mediante dilución del medio de reacción con un material no solvente, tal como hexano o agua. Un método adicional para la recuperación del producto, involucra la remoción de los solventes mediante evaporación, seguido por separación del producto crudo obtenido de esta manera, entre agua y un solvente orgánico imiscible en agua. Después de la separación de las dos fases, la fase que

contiene el producto se evapora para rendir el producto.

Tal y como se comprenderá mediante un químico experto, los compuestos de la Fórmula III, en donde A es  $-C(=NH)-X-R^3$  tienen propiedades básicas y formarán sales de adición de ácido. Por ejemplo, formarán sales de adición de ácido con ácidos tales como los ácidos hidrohálicos, por ejemplo, cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno, ácidos sulfónicos, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico y ácido p-toluensulfónico y ciertos ácidos alcohólicos, por ejemplo, ácido trifluoroacético y ácido tricloroacético. Además, las sales de adición de ácido de los citados compuestos de la Fórmulas II y III pueden servir satisfactoriamente como reactivos de partida en el procedimiento para la producción de los compuestos de quina-zolina de la Fórmula I. Por lo tanto, en la reacción de un compuesto de la Fórmula I con un compuesto de la Fórmula II, ya sea uno o ambos de los reactivos de partida pueden utilizarse en la forma de su base libre o su sal de adición de ácido y esto, conduce satisfactoriamente a la formación del compuesto correspondiente de la Fórmula I.

Sin embargo, desde el punto de vista de acelerar el régimen de la reacción entre un compuesto de la Fórmula II y un compuesto de la Fórmula III, y también de obtener un buen rendimiento del producto, es deseable llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador básico. En este caso, por lo general, se lleva a cabo la reacción en presencia de 0.5 equivalentes

molares a 5 equivalentes molares de un catalizador básico, y de preferencia en presencia de un equivalente molar de un catalizador básico. Sin embargo, algunas veces pueden usarse cantidades aún mayores del catalizador, por ejemplo, hasta diez equivalentes molares. Tal y como se apreciará por una persona experta en el ramo, si uno de los reactivos de partida se usa en la forma de su sal de adición de ácido, se consume un equivalente molar de catalizador básico añadido para neutralizar la sal de adición de ácido. Consecuentemente, en este caso, es deseable añadir al medio de reacción por lo menos dos equivalentes molares del catalizador básico, a fin de que haya un equivalente molar del agente básico disponible para catalizar la reacción. De manera análoga, cuando se usan ambos reactivos de partida en la forma de sus sales de adición de ácido, es deseable añadir al medio de reacción por lo menos tres equivalentes molares del catalizador básico.

Pueden usarse una amplia variedad de catalizadores básicos en el procedimiento presente, tales como aminas terciarias orgánicas, por ejemplo, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetilammina, N-metilmorfolina, piridina y quinolina; hidruros de metal, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; alcóxidos de metal, por ejemplo, metóxido de sodio, metóxido de potasio y etóxido de sodio; alquinos de metal, por ejemplo, metil-litio y fenil-litio; y las sales de metal de aminas, por ejemplo, isopropilamida de litio.

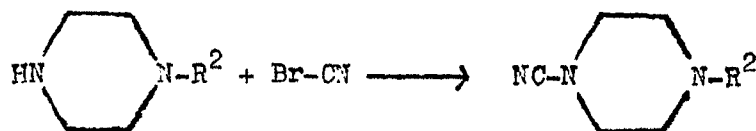
Se comprenderá que no todas las condiciones que se proporcionan en lo que antecede son igualmente efectivas o convenientes en todos los casos para la reacción de un compuesto de la Fórmula II con un compuesto de la Fórmula III. Por lo tanto, el químico experto efectuará una selección de las condiciones de reacción apropiadas en cada caso, basándose en tales factores como la estabilidad y reactividad de los reactivos de partida y del producto, la escala de la reacción que se propone, la disponibilidad de los reactivos de partida y la facilidad para aislar el producto específico. En particular, el químico experto asegurará la compatibilidad del solvente y el catalizador básico seleccionado, y también se asegura de que los reactivos y productos de partida no se expongan a condiciones que conduzcan a su descomposición.

Una variación que se usa en algunos casos para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención, es un método que consiste de los pasos de: (1) poner en contacto los reactivos de partida o las sales de adición de ácido de los mismos en un solvente, tal como aquellos enumerados en lo que antecede, durante unas cuantas horas; y luego (2) añadir a la reacción que se efectúa, una cantidad apropiada de un catalizador básico para completar la conversión en quinazolina.

El reactivo de partida de la Fórmula II, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno y Q es ciano, a saber, el 2-amino-4,5-dimetoxibenzo-nitrilo, se prepara a partir de 3,4-dimetoxibenzo-nitrilo mediante

nitración seguido por reducción con cloruro estanoso tal y como se da a conocer por McKee, McKee y Bost, en el Diario de la Sociedad Americana Química, 68, 1902 (1946), y las referencias que se citan en el mismo. El reactivo de partida de la Fórmula II, en donde R<sup>1</sup> es metoxi y Q es ciano, a saber, 2-amino-3,4,5-trimetoxibenzonitrilo, se prepara de manera análoga a partir de 3,4,5-trimetoxibenzonitrilo mediante nitración seguida por reducción de cloro estanoso. La preparación de los reactivos de partida de la Fórmula II, en donde Q es -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, a saber, 4,5-dimetoxi-2-aminobenzamidina y la 3,4,5-trimetoxi-2-aminobenzamidina, se logra tratando el compuesto correspondiente de la Fórmula II, en donde Q es ciano, con hidroxilamina, seguido por hidrogenación catalítica, usando el método y las condiciones que se han descrito por Carrington (Diario de la Sociedad Química, Londres, 2527 [1955] para la conversión del antranilonitrilo en 2-aminobenzamidina.

Los reactivos de partida de la Fórmula III, en donde A es ciano, se prepara mediante reacción de la piperazina 1-monosustituida apropiada (VI) con bromuro de cianógeno:



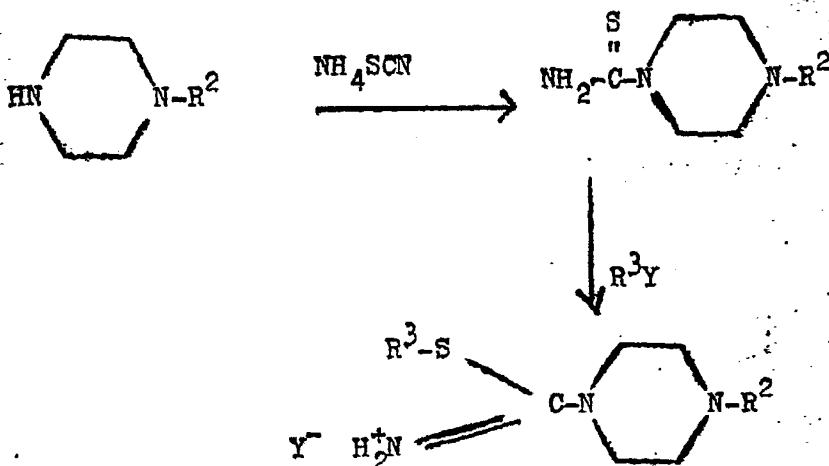
...,IV

La reacción se lleva a cabo poniendo en contacto cantidades equimolares de la piperazina y bromuro de cianógeno, de acuerdo con el método descrito en la Patente Holandesa Número 7,206,067 para la reacción del bromuro de cianógeno con 1-(2-furoil)piperazina.

Los reactivos de partida de la Fórmula III en donde A es  $-C(=NH)-O-R^3$ , se preparan del compuesto correspondiente de la Fórmula III, en donde A es ciano, mediante reacción con un alcohol de la Fórmula  $R^3OH$ , en presencia de un catalizador de ácido. La reacción por lo general, se lleva a cabo disolviendo cantidades equimolares del compuesto de ciano de partida y alcohol en un solvente aprótico apropiado, tal como por ejemplo, éter de dietilo, tetrahidrofurano, cloroformo o cloruro de metileno, y luego saturando la solución con cloruro de hidrógeno a temperatura de  $0^{\circ} C$ . La mezcla de reacción se almacena luego a temperatura de  $0^{\circ} C$ ., hasta temperatura ambiente durante unas cuantas horas, por ejemplo, durante la noche y luego el producto se recupera. En algunos casos, la sal del hidrocloreto del producto se precipita, en cuyo caso se filtra sencillamente. En casos en donde el producto no se precipita, el solvente se remueve mediante evaporación, dejando la sal de hidrocloreto del producto. La sal de hidrocloreto puede convertirse en la base libre mediante métodos convencionales. Otras técnicas conocidas en el ramo para la conversión de los compuestos ciano en ésteres de imino, puede usarse también para la preparación de los compues-

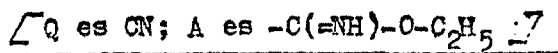
tos de la Fórmula III en donde A es  $-C(=NH)-O-R^3$  (v.gr., Shriner y Neuman, Revistas Químicas, 35, 354-358 [1944]).

La preparación de los reactivos de partida de la Fórmula III, en donde A es  $-C(=NH)-S-R^3$  puede lograrse usando el método descrito en lo que antecede para la preparación de los compuestos correspondientes de la Fórmula III, en donde A es  $-C(=NH)-O-R^3$ , reemplazando el alcohol usado en la misma, mediante un mercaptano de alquilo apropiado de la Fórmula  $R^3SH$ . Alternativamente, los compuestos de la Fórmula III, en donde A es  $-C(=NH)-S-R^3$  pueden prepararse a partir de la piperazina 1-monosustituída apropiada de la Fórmula IV, mediante un procedimiento de dos pasos que consiste de : (1) la reacción del derivado de piperazina citado con tiocianato de amonio y (2) la alquilación de la piperazina de tiocarbamóilo, formada de esta manera con un haluro de alquilo o sulfonato de alquilo de la Fórmula  $R^3Y$ , en donde Y se selecciona del grupo que consiste de cloro, bromo, yodo, metansulfoniloxi, bencensulfoniloxi y p-toluensulfoniloxi. Los dos pasos se llevan a cabo de manera convencional. Las técnicas de la reacción de las aminas con tiocianato de amonio y para la alquilación de las tioureas, se discuten en el artículo de Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie", Volumen 9, 1955, páginas 887 a 889 y 900 a 903.



Se proporcionan modalidades de la invención en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLO I



A una solución agitada de 1.78 gramos (0.01 mol) de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo en 30 mililitros de N,N-dimetilformamida se añaden 2.88 gramos (0.01 mol) de hidrocloreuro de 4-(2-furoil)-piperazin-1-ilformimidato de etilo, seguido por 855 miligramos (0.02 moles) de una dispersión al 56.1 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calienta a temperatura de aproximadamente 100° C., y se mantiene a esa temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se en-

fría a temperatura ambiente y se diluye con un exceso de agua y luego se extrae con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava varias veces con agua, se seca usando sulfato de magnesio anhidro y luego se evapora hasta sequedad al vacío. Esto proporciona la 6,7-dimetil-4-amino-2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]quinazolina cruda, que se purifica adicionalmente mediante recristalización de etanol acuoso°

#### EJEMPLO II

Cuando se repite el procedimiento del Ejemplo I, y el hidrocloreuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de etilo usado en el mismo, se reemplaza por una cantidad equimolar de:

cloruro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de metilo,

hidrocloreuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de n-propilo,

hidrocloreuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de isobutilo,

hidrocloreuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de isopentilo,

hidrocloreuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de n-hexilo,

hidrocloreuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-tioformimi-

dato de metilo,

hidrobromuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-tioformimidato de etilo, y

hidrobromuro de 4-(2-furil)piperazin-1-il-tioformimidato de isopropilo,

respectivamente, el producto en cada caso es la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-[2-furoil]piperazin-1-il)quinazolina. La identificación de este compuesto se efectúa mediante comparación con el compuesto del Ejemplo I.

### EJEMPLO III

Se repite el procedimiento del Ejemplo I, con la excepción de que el hidrocloruro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de etilo que se usa en el mismo, se reemplaza por una cantidad equimolar de:

metansulfonato de 4-alilpiperazin-1-il-formimidato de etilo,

hidrocloruro de 4-benzoilpiperazin-1-il-formimidato de metilo,

hidrocloruro de 4-(3-furoil)piperazin-1-il-formimidato de isopropilo,

hidroyoduro de 4-(aliloxicarbonil)piperazin-1-il-tioformimidato de metilo,

hidrobromuro de 4-(2-metilprop-2-eniloxicarbonil)pipera-

zin-1-il-tioformimidato de etilo, y

hidrobromuro de 4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-il-iloxicarbonil)piperazin-1-il-tioformimidato de etilo, respectivamente. Esto proporciona:

la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-alilpiperazin-1-il)quinazolina,

6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-benzoilpiperazin-1-il)quinazolina,

6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-(3-furoil)piperazin-1-il)quinazolina,

6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-(aliloxicarbonil)piperazin-1-il)quinazolina,

6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-(2-metilprop-2-amiloxicarbonil)piperazin-1-il)quinazolina y,

6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonil)piperazin-1-il)quinazolina, respectivamente, que son identificables fácilmente.

#### EJEMPLO IV

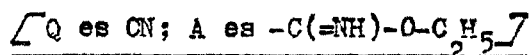
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, y haciendo reaccionar el 4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonil)piperazin-1-il-formimidato de etilo con 3,4,5-trimetoxi-2-aminobenzonitrilo o con 3,4,5-trimetoxi-2-aminobenzamidina, se produce, en cada caso, la 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-(4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-

niloxycarbonil)piperazin-1-il]quinazolina.

EJEMPLO V

Cuando el hidrocloreto de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzamida reacciona con la 1-ciano-4-(2-furoil)piperazina de conformidad con el procedimiento del Ejemplo I, el producto es 6,7-dimetoxi-4-amino-2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]quinazolina; y cuando el hidrocloreto de 3,4,5-trimetoxi-2-aminobenzamida reacciona con la 1-ciano-4-(2-metilprop-2-eniloxycarbonil)piperazina, también de conformidad con el procedimiento del Ejemplo I, el producto es 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-[4-(2-metilprop-2-eniloxycarbonil)piperazin-1-il]quinazolina.

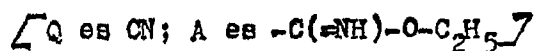
EJEMPLO VI



A una solución agitada de 3.56 gramos (0.02 moles) de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo en 100 mililitros de benceno anhidro se añaden 20 mililitros (0.04 moles) de una solución 2-molar de fenil-litio en 70:30 de benceno:éster. La solución se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se añaden 5.76 gramos (0.02 moles) de hidrocloreto de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de etilo. Aproximadamente 20 mililitros del solvente se destilan, y luego la mezcla de reac-

ción restante se calienta a reflujo durante 24 horas. El volumen del solvente se remueve mediante evaporación al vacío, y luego el residuo se trata cuidadosamente con 200 mililitros de agua seguido por 200 mililitros de cloroformo. El cloroformo se separa y la fase acuosa se reextrae con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan usando sulfato de magnesio anhidro y luego se evaporan hasta sequedad al vacío. Esto proporciona la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]quinazolina, cruda.

#### EJEMPLO VII



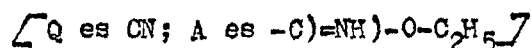
Se prepara una solución de etóxido de sodio en etanol disolviendo 4.6 gramos (0.2 moles) de sodio metálico en 400 mililitros de etanol anhidro. A esta solución se añaden luego 17.8 gramos (0.1 mol) de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo seguido por 29.7 gramos (0.1 mol) de hidrocloreuro de 4-furoil-piperazin-1-il-formimidato de etilo, a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 15 minutos y luego se calienta a reflujo durante 16 horas. Al final de este período la mezcla se enfría a temperatura de 25° C., y se mueve casi completamente el etanol, al vacío. Se añade agua helada al residuo y el pH se ajusta hasta un valor de aproximadamente 6.0 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. El producto se filtra y se seca,

proporcionando la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-furoilpiperazin-1-il)quinazolina cruda.

EJEMPLO VIII

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo VII, el hidrocloreuro de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzamidina reacciona con 2-ciano-4-alilpiperazina para producir la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-alilpiperazin-1-il)quinazolina, y el 3,4,5-trimetoxi-2-amino-benzonitrilo reacciona con el hidroyoduro de 4-(etoxicarbonil)piperazin-1-iltioformimidato de metilo para producir la 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]quinazolina.

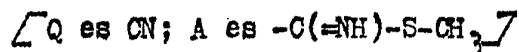
EJEMPLO IX



A una suspensión agitada de 3.04 gramos de hidrocloreuro de 4-(2-tienilcarbonil)piperazin-1-ilformimidato de etilo en 100 mililitros de acetato de etilo, se añaden 20 mililitros de un carbonato de potasio acuoso al 40 por ciento, a temperatura de 0° C. Después de agitarse durante 15 minutos adicionales, el acetato de etilo se remueve, se seca usando sulfato de sodio anhidro y se concentra hasta sequedad al vacio. El residuo se redisuelve en 40 mililitros de N,N-dimetilformamida y se añade 1.78 gramos de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo. La solución se

mantiene a temperatura de 100° C., durante 20 horas y luego se enfría alrededor de 30° C. El solvente se remueve al vacío a esta temperatura para rendir la 6,7-dimetoxi-4-amino-2- $\left[4-(2\text{-tienilcarbonyl})\text{piperazin-1-il}\right]$ quinazolina cruda.

EJEMPLO X



Una solución de 3.56 gramos (0.02 moles) de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo y 7.82 gramos (0.02 moles) de hidroyoduro de 4-benzolpiperazil-1-il-tioformimidato de metilo en 100 mililitros de n-butanol se calienta a reflujo durante 20 horas. Luego se enfría a temperatura ambiente. El solvente se remueve mediante evaporación al vacío, dejando la 6,7-dimetoxi-4-amino-2-(4-benzolpiperazil-1-il)quinazolina cruda como su sal de hidroyoduro.

EJEMPLO XI

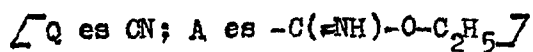
Cuando el 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo y el 3,4,5-trimetoxi-2-aminobenzonitrilo, respectivamente, reaccionan con el hidroyoduro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-tioformimidato y el hidroyoduro de 2-(2-metilprop-2-eniloxycarbonyl)piperazin-1-il-tioformimidato respectivamente, se producen:

la 6,7-dimetoxi-4-amino-2- $\left[4-(2\text{-furoil})\text{piperazin-1-il}\right]$ -

quinazolina, y

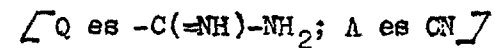
la 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2- $\left[4-(2\text{-metilprop-2-enil-oxycarbonil})\text{piperazin-1-il}\right]$ quinazolina, respectivamente.

EJEMPLO XII



A una solución agitada de 1.78 gramos (0.01 mol) de 4,5-dimetoxi-2-aminobenzonitrilo en 50 mililitros de etanol anhidro, se añaden 10 mililitros de trietilamina seguido por 2.88 gramos (0.01 mol) de hidrocloreuro de 4-(2-furoil)piperazin-1-il-formimidato de etilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se calienta a reflujo durante 12 horas. En este punto, todos los solventes se remueven mediante evaporación al vacío y el residuo se tritura en agua. El sólido se filtra y se seca rindiendo la 6,7-dimetoxi-4-amino-2- $\left[4-(2\text{-furoil})\text{piperazin-1-il}\right]$ quinazolina cruda.

EJEMPLO XIII

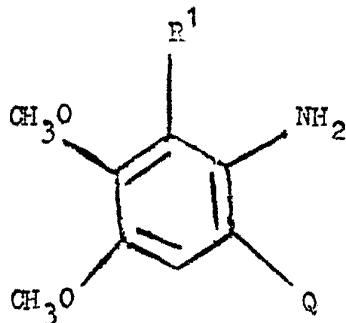


Una solución que contiene 2.62 gramos (0.01 mol) de hidrocloreuro de 3,4,5-trimetoxi-2-aminobenzamidina y 1.83 gramos (0.01 mol) de 1-cisno-4-etoxicarbonilpiperazina en 50 mililitros

de etanol anhidro se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade luego una alícuota de 5 mililitros de trietilamina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. Luego se trata tal y como se describe en el Ejemplo XI, proporcionando la 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-(4-etoxicarbonilpiperazin-1-il)quinazolina.

REIVINDICACIONES

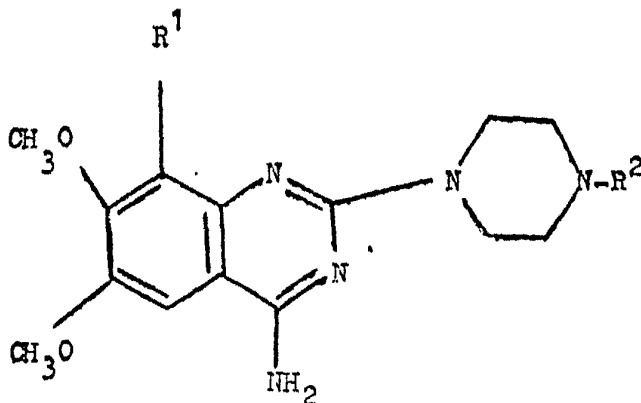
1. Un procedimiento para la producción de una quinazolina de piperazinilo mediante reacción de un compuesto de aminobenzo con una piperazina, caracterizado en que se hace reaccionar un compuesto de aminobenzo de la fórmula



o una sal del mismo, con una piperazina de la fórmula



o una sal de la misma, en un solvente orgánico inerte a la reacción para formar una quinazolina de piperazinilo de la fórmula



en donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno o metoxi;

R<sup>2</sup> es alquénilo de 1 a 5 átomos de carbono, benzofilo, furofilo, tienilcarbonilo, alcocarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono, alquéniloxicarbonilo de 4 a 5 átomos de carbono o (2-hidroxi)alcocarbonilo de 4 a 5 átomos de carbono;

Q es ciano o  $-C(=NH)-NH_2$ ;

A es ciano o  $-C(=NH)XR^3$  en donde X es O o S y

R<sup>3</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

con la condición de que, cuando Q es ciano A es  $-C(=NH)-XR^3$ .

2. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en la cláusula 1, caracterizado en que la reacción se lleva a cabo a temperatura de 50° C., a 180° C.

3. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 y 2, caracterizado en que la reacción se efectúa en presencia de 0.5 a 5 equivalentes molares de un catalizador básico.

4. Un procedimiento de conformidad con lo reivindi-

cado en cualesquiera de las cláusulas 1 a 3, caracterizado en que R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es 2-furoflo.

5. Un procedimiento de conformidad con lo reivindicado en cualesquiera de las cláusulas 1 a 3, caracterizado en que R<sup>1</sup> es metoxi y R<sup>2</sup> es 2-metil-2-hidroxiprop-1-iloxi-carbonilo o 2-metilprop-2-eniloxicarbonilo.

6. Un procedimiento para la producción de un quinazolina de piperazinilo.

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

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

Madrid,

30 NOV. 1974

P.A.

Oscar de Hiza  
Per. P. A.

or