

3. COPIA

PATENTE DE INVENCION

PLC.221 (PC.5634)

CO7D;A61K

Memoria Descriptiva

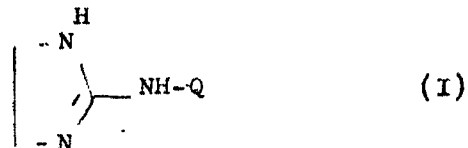
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE QUINO-
XALINA Y QUINAZOLINA.

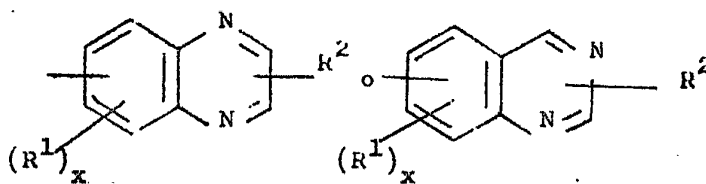
440760

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residente en
Calle 15 1/2, Avenida de Santa Isabel, Colon,
República de Panamá.

Esta invención se relaciona
con un procedimiento para preparar derivados de
quinoxalina y quinazolina, de fórmula:



en la que Q representa un grupo de fórmula:



10 en donde la valencia libre puede estar en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 u 8 del núcleo quinoxalina o quinazolina; $(R^1)_x$ representa hasta tres sustituyentes opcionales en cualquiera de las restantes posiciones 5, 6, 7 u 8, siendo cada R^1 un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo y siendo x un número de 0 a 3; R^2 representa un sustituyente opcional en cualquiera de las posiciones 2 ó 3 o 2 ó 4 del núcleo quinoxalina o quinazolina, respectivamente, siendo R^2 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior; que comprende calen-
15 tar un compuesto tioureido de fórmula $Q-NHCSNH_2$ en donde Q se define como anteriormente, para producir el correspondiente isotiocianato de fórmula $Q-NCS$; hacer reaccionar el isotiocianato con etilen diamina para formar un compuesto β -aminoetil-tioureido de fórmula $Q-NH-CS-NHCH_2CH_2NH_2$; ciclizar el compues-
20 to β -aminoetil-tioureido para formar el compuesto de fórmula (I); recuperar este último como producto; y, opcionalmente, convertir el producto en una sal de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptable.

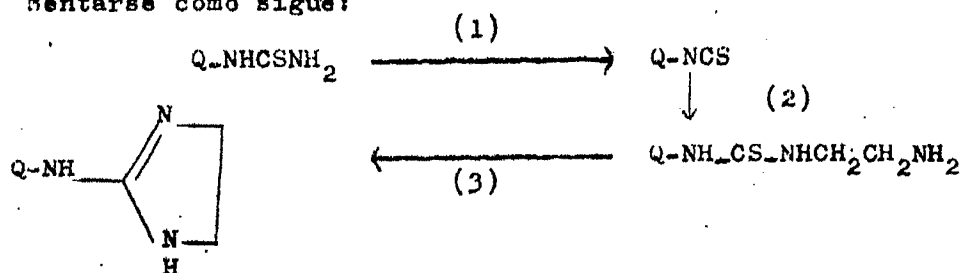
25 El término "inferior" cuando se aplica a un grupo alquilo o alcoxi significa que el grupo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos tioureido de fórmula $Q-NHCSNH_2$ se pueden preparar como se describe en la patente
30 británica nº 1.381.979, preferiblemente haciendo reaccionar la correspondiente amina de fórmula $Q-NH_2$ con isotiocianato

de benzilo, para formar el correspondiente compuesto N-benzil tioureido, seguido por hidrólisis al compuesto tioureido. El isotiocianato de benzilo se puede preparar in situ a partir de cloruro de benzilo e isotiocianato amónico.

5

El proceso de la invención puede representarse como sigue:



10

En la etapa (1) la reacción se puede efectuar calentando el compuesto tioureido en un disolvente orgánico inerte adecuado. En general, son necesarias temperaturas elevadas, con preferencia temperaturas de 130 a 170°C. La reacción se efectúa normalmente refluendo el compuesto tioureido durante un periodo de hasta unas 20 horas en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición en el cual es soluble el isotiocianato, preferiblemente clorobenceno o bromobenceno. Se ha encontrado que en general se obtienen rendimientos mejorados del producto deseado de fórmula (I) cuando el intermediario isotiocianato no es aislado, pero, si se desea, el isotiocianato puede aislarse, por ejemplo por evaporación del disolvente hasta sequedad o mediante evaporación parcial del disolvente, seguido por la cristalización del compuesto tras enfriar.

20

25

En la etapa (2) el isotiocianato se hace reaccionar con un exceso (por ejemplo, 5 moles) de etilendiamina en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o isopropanol en el cual

30

se forma en solución el compuesto β -aminoetilo. La reacción se efectúa preferiblemente añadiendo una solución caliente del isotiocianato en cloro- o bromo- benceno a una solución caliente, preferiblemente en reflujo, de etilen diamina en el alcohol inferior

5

Bajo estas condiciones, el compuesto β -aminoetil-tioureido se cicliza automáticamente para dar el producto deseado de fórmula (I), es decir las etapas (2) y (3) se pueden efectuar en una sola operación, por ejemplo añadiendo una solución del isotiocianato en cloro- o bromo-benceno a una solución de etilen diamina en un alcohol inferior y calentando preferiblemente bajo reflujo durante un periodo de hasta 24 horas aproximadamente. Con el fin de mejorar el rendimiento del producto final, puede ser necesario efectuar la ciclización en presencia de un catalizador de óxido mercúrico o cúprico, o en presencia de una sal mercúrica ó cúprica orgánica, soluble en el medio disolvente, como se describe en la citada patente británica. En el caso de la preparación del compuesto preferido, es decir 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino)-7-quinoxalina, se ha encontrado que no es necesario ningún catalizador.

10

15

20

Si se desea aislar el componente β -aminoetil tioureido, entonces la etapa (2) se puede efectuar haciendo reaccionar el isotiocianato con etilen diamina a temperatura ambiente durante un periodo de hasta unas cuantas horas en un disolvente tal como eter dietílico, benceno, cloroformo o dioxano, a partir del cual precipita el compuesto que se puede recuperar por filtración, efectuándose la ciclización de la etapa (3) por reflujo del compuesto β -aminoetil-tioureido aislado en un alcohol inferior.

25

30

Normalmente, el producto de fórmula (I) se recupera permitiendo que la mezcla de reacción se enfríe y agite, precipitando el producto de la mezcla de reacción. Sin embargo, puede ser necesario evaporar parcialmente el disolvente antes de que tenga lugar la cristalización, e incluso evaporar totalmente la mezcla de reacción in vacuo para obtener el producto deseado. Cuando se usa un catalizador de cristalización, la mezcla de reacción debe ser filtrada antes de la cristalización o evaporación para separar cualquier sulfuro mercúrico o cúprico formado como sub-producto.

El producto se puede recrystalizar como la base libre o convertirse a una sal de adición de ácido por reacción en un ácido adecuado, por medios convencionales.

Compuestos preferidos de fórmula (I), preparables por el método de la presente invención, incluyen aquellos en donde $(R^1)_x$ comprende un átomo de halógeno, mas preferiblemente un átomo de bromo, y/o aquellos en donde el grupo 2-imidazolin-2-ilamino se encuentra en la posición 6 ó 7 del núcleo quinoxalina o quinazolina. Mas preferiblemente, cuando el grupo 2-imidazolin-2-ilamino se encuentra en la posición 6, $(R^1)_x$ es un solo átomo de halogeno en la posición 5, y cuando el grupo imidazolina se encuentra en la posición 7, $(R^1)_x$ es un solo átomo de halogeno en la posición 8.

Como antes se ha establecido, el compuesto mas preferido de fórmula (I) es 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina.

Como antes se ha mencionado en la citada patente, los compuestos de fórmula (I) son de gran valor como agentes antihipertensivos.

El método de la invención se ilustra por

el siguiente ejemplo, en el cual todas las temperaturas se ofrecen en °C.

Ejemplo

Parte A

5

Preparación de 5-bromo-6-tioureidoquinoxalina.

10

Una mezcla de 2,09 Kg de hidrobromuro de 6-amino-5-bromoquinoxalina y 14 litros de agua desionizada, se agita a 50°, se filtra en caliente y los sólidos se lavan con agua caliente (2 x 3,45 litros) y se desechan. Se añaden entonces 0,843 Kg de acetato sódico anhidro a la combinación de filtrado y lavados y la mezcla fría se extrae con cloruro de metileno (5 x 15 litros). Los extractos combinados de cloruro de metileno se evaporan hasta sequedad y la 6-amino-5-bromo-quinoxalina residual se disuelve en 22

15

litros de acetona.

20

Se agita bajo reflujo, durante 15 minutos, una mezcla de 0,950 Kg de cloruro de benzoilo, 0,565 Kg tio-cianato amónico y 13 litros de acetona. La mezcla se enfría ligeramente y se agita a medida que se añade la solución en acetona de 6-amino-5-bromoquinoxalina, en un periodo de 20 minutos. La suspensión resultante se calienta bajo reflujo durante 45 minutos y se destila entonces la acetona a medida que se añaden 35 litros de agua desionizada. La suspensión acuosa se enfría a 10°C y los sólidos se filtran y lavan con

25

10 litros de agua.

30

Los sólidos recogidos se agitan con una mezcla de 2,95 litros de una solución acuosa al 40% de hidróxido sódico y 27 litros de agua desionizada y se calienta a 90° durante 30 minutos. La solución de reacción se enfría, se ajusta a un pH 8 con ácido clorhídrico concentrado y se agita

a 10° durante 30 minutos, para asegurar la precipitación completa del producto. La filtración y lavado con agua (2 x 3 litros) proporciona 5-bromo-6-tioureidoquinoxalina (1,59 kg, 32%) como un sólido amarillo, p.f. 193-197° (descomposición).

5

Análisis:

Encontrado: C, 38,22; H, 2,55; N, 20,00%

Requerido para $C_9H_7BrN_4S$ C, 38,18; H, 2,49; N, 19,79%

Parte B

Preparación de 5-bromo-6- γ -2-imidazolin-2-ilamino γ quinoxalina.

10

Una suspensión de 50 g de 5-bromo-6-tioureidoquinoxalina, preparado como en la parte A, en 500 ml. de bromobenceno, se refluxe durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se filtra entonces y el filtrado se añade, en 40 minutos, a una solución en reflujo de 42,5 g de etilen diamina en 300 ml de etanol. La mezcla se refluxe durante 2 horas y se destila entonces a presión atmosférica para separar el etanol. La agitación de la solución residual a 10° durante 30 minutos, seguido por filtración y lavado con 50 ml de etanol, proporciona la 5-bromo-6- γ -2-imidazolin-2-ilamino γ quinoxalina (39,08 g, 75,8%) como cristales amarillos, p.f. 252°.

15

20

Parte C

Preparación de tartrato de 5-bromo-6- γ -2-imidazolin-2-ilamino γ quinoxalina.

25

Se calienta a 95° durante 50 minutos, una mezcla de 65,4 g de 5-bromo-6- γ -2-imidazolin-2-ilamino γ quinoxalina, preparada como en la parte B, 33,59 g de ácido tartárico, 6,54 g de carbón vegetal y 280 ml de agua desionizada. La mezcla se filtra entonces en caliente y los sólidos se lavan con 47 ml. de agua caliente y se desechan. El fil-

30

trado y lavados combinados se agitan y calientan a medida que se añaden 1308 ml de acetona a una velocidad que mantenga un suave reflujo. La mezcla se enfría y agita a 10° para asegurar la precipitación completa del producto. La filtración y lavado con acetona (2 x 125 ml) proporciona el tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina (92,80 g, 93,7%) como cristales blancos, p.f. 207,5°.

Análisis:

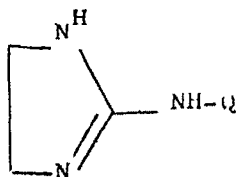
Encontrado: C, 40,56; H, 3,60; N, 16,14%

Requerido para $C_{15}H_{16}BrN_5O_6$ C, 40,74; H, 3,65; N, 15,84%

NOTA .-

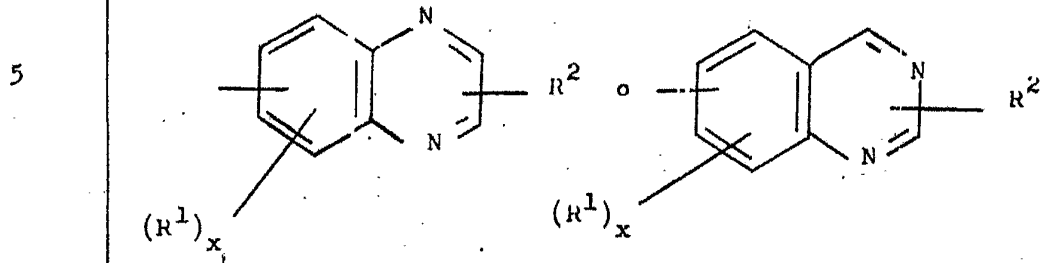
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar, que el invento corresponde a una solicitud de patente, presentada en Inglaterra, bajo el número 39143/74, de fecha de 6 de septiembre de 1.974, 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: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE QUINOXOLINA Y QUINAZOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de quinoxalina y quinazolina, de fórmula:



(I)

en la que Q representa un grupo de fórmula:



10 en donde la valencia libre puede estar en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 u 8 del núcleo quinoxalina o quinazolina; (R¹)_x representa hasta tres sustituyentes opcionales en cualquiera de las posiciones restantes 5, 6, 7 u 8, siendo cada R¹ un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo y siendo x un número de 0 a 3; R² representa un sustituyente opcional en cualquiera de las posiciones 2 ó 3 o 2 ó 4 del núcleo quinoxalina o quinazolina, respectivamente, siendo R₂ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior; caracterizado porque comprende calentar un compuesto tioureido de fórmula Q-NHCSNH₂ en donde Q se define como anteriormente, para producir el correspondiente isotiocianato de fórmula Q-NCS; hacer reaccionar el isotiocianato con etilendiamina, para formar un compuesto β-aminoetiltioureido de fórmula Q-NH-CS-NHCH₂CH₂NH₂; ciclizar el compuesto β-aminoetiltioureido, para formar el compuesto de fórmula (I); recuperar este último como producto; opcionalmente, convertir el producto en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

25

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto tioureido se convierte al correspondiente isotiocianato mediante calentamiento

30

a una temperatura de 130 a 170°C en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición en el cual es soluble el isotiocianato.

5

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se lleva a cabo bajo reflujo en clorobenceno o bromobenceno.

10

4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el isotiocianato se convierte al compuesto β -aminoetilthioureido por calentamiento con etilendiamina en exceso en un disolvente alcohol inferior, continuándose el calentamiento, si es necesario, y opcionalmente en presencia de un catalizador de óxido mercúrico o cúprico o una sal mercúrica o cúprica orgánica soluble en el medio disolvente, para ciclizar el compuesto β -aminoetilthioureido al producto de fórmula (I).

15

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el alcohol inferior es metanol, etanol o isopropanol.

20

6ª.- Procedimiento para preparar derivados de quinoxalina y quinazolina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

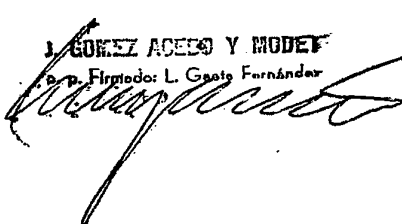
Madrid,

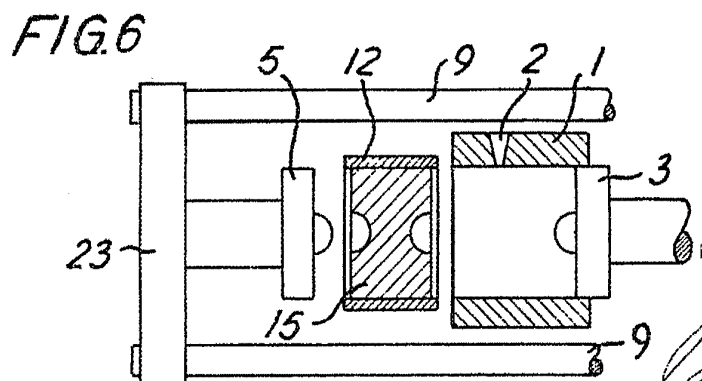
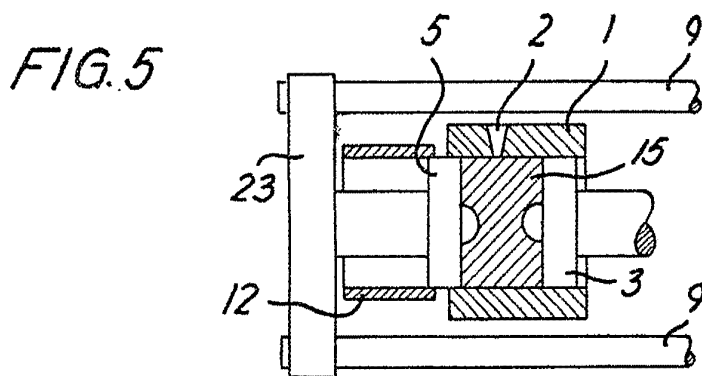
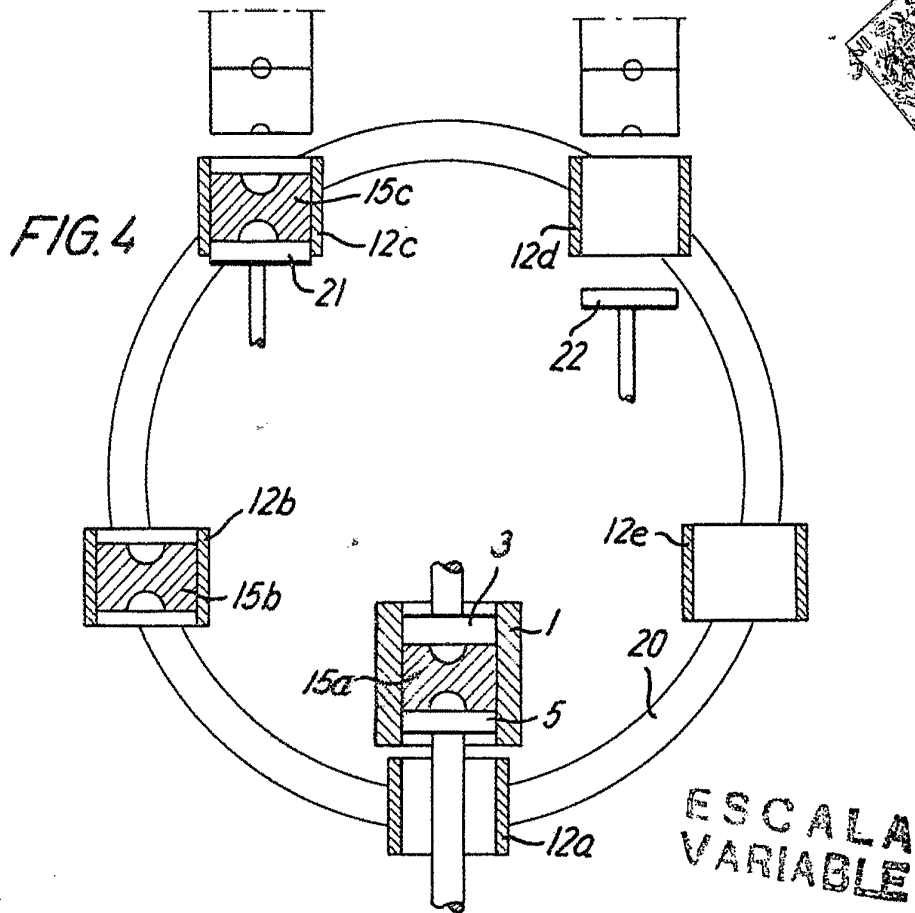
-5 SET. 1975

PFIZER CORPORATION.

GONZALEZ ACEVEDO Y BODET

Por el Firmador: L. Gasto Fernández





5 SET. 1975

Madrid

Notario de Madrid y Notario
de la Provincia de Madrid
[Signature]