

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			453892		
			2 de diciembre de 1976		

**PATENTE DE INVENCIÓN**

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	27 JUL. 1977	33	PAIS
31	NUMERO					
<b>CONCEDIDA</b>						

47	FECHA DE PUBLICACION	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C04D/AG1K		

54	TITULO DE LA INVENCIÓN
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-AMINOQUINAZOLINA Y DE SUS SALES FISIOLÓGICAMENTE APROVECHABLES"	

71	SOLICITANTE (S)
PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
SERRANO, 150 MADRID	

72	INVENTOR (ES)
D. Carlos Corral Saleta, D. Vicente Gómez Parra, D. Ramón Madroñero Peláez y D. Salvador Vega Noverola	

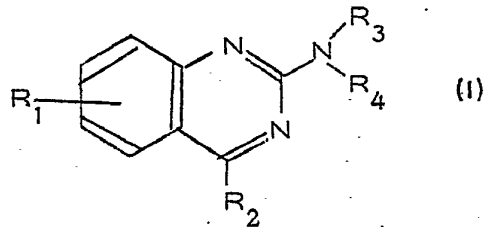
73	TITULAR (ES)
PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"	

74	REPRESENTANTE
D. JAVIER TRUEBA GUTIERREZ	



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ciertos derivados sustituidos de quinazolina, portadores de una función de tipo amínico en la posición 2, y caracterizados por la fórmula general (I) siguiente

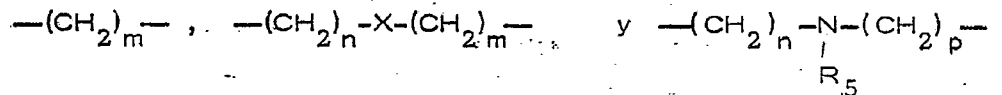


en la que

R<sub>1</sub> representa hidrógeno o uno o varios grupos alquilo, halógeno, nitro o alcoxilo situados en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 ú 8 del anillo de quinazolina;

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo tioalcoxilo o un radical arilo que puede ser portador de sustituyentes, con especial referencia a uno o varios grupos halógeno, nitro o alcoxilo; y

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que no han de tener nunca la significación hidrógeno, representan indistintamente grupos alquilo lineales o ramificados, grupos arilo con o sin sustituyentes tales como halógeno o nitro, grupos alquilo, o bien, reunidos, una cadena seleccionada dentro de las siguientes



en las que n, m y p pueden tomar valores comprendidos entre 2 y 6, X representa oxígeno o azufre, y R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, con o sin sustituyentes.

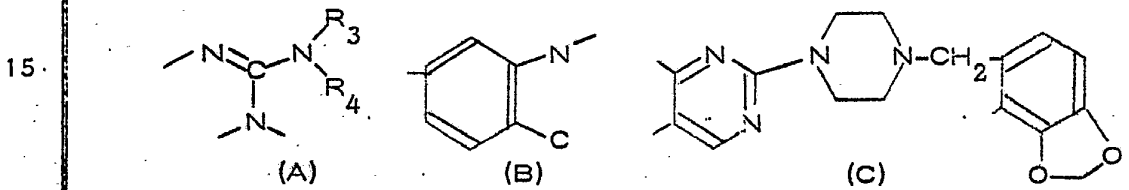
En todos los casos, la expresión "halógeno" hace alusión, indistintamente a fluor, cloro, bromo o yodo; la expresión "grupo alqui-



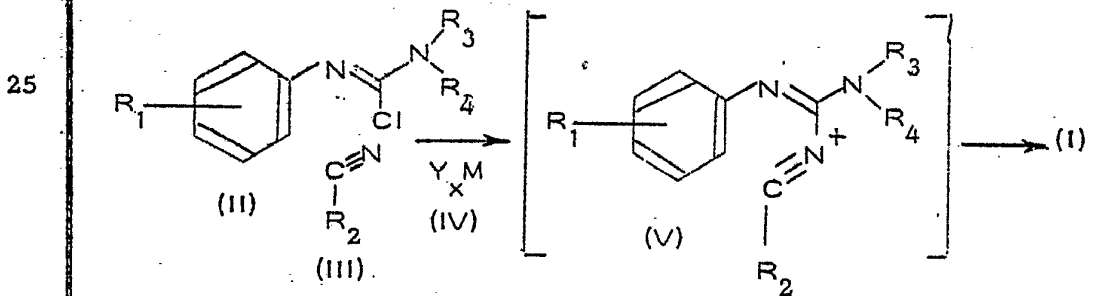
lo<sup>o</sup> debe entenderse en el sentido de que pueda ser portador de un grupo arilo o de una función en cualquiera de sus átomos de carbono, siendo preferibles, en tal caso, las funciones halógeno, nitro, alcoxilo y alcoxycarbonilo.

5 La invención se refiere también a las sales fisiológicamente aprovechables de los compuestos de fórmula (I) y, especialmente, a aquéllas que faciliten su llegada al sistema nervioso central.

Los compuestos de fórmula general (I) a que se refiere esta invención poseen en su molécula fragmentos estructurales terapéuticamente interesantes, tales como el de guanidina cíclica (A), el de ácido antranílico (B) y, en ciertos casos, el de Piribedilo (C). Ello, unido a la estructura de quinazolina que poseen, permite prever para ellos actividades farmacológicas de interés.



El procedimiento a que se refiere la presente invención se caracteriza porque una cloroformamidina sustituida, de fórmula general (II), en la que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  mantienen la significación ya indicada, se hace reaccionar con un ciano-compuesto de fórmula general (III), en la que el sustituyente  $R_2$  tiene la significación antedicha, en presencia de un ácido de Lewis (IV)



30 Debe entenderse que, aunque se formula una sal de nitrilio (V)



como producto intermedio no aislable, el procedimiento a que se refiere esta invención no debe quedar limitado por tal interpretación basada únicamente en la consideración de reacciones afines.

5 Debe entenderse también que el ciano-compuesto empleado, dada la significación indicada para el sustituyente  $R_2$ , puede ser tanto un nitrilo como un tiocianato.

10 Los llamados "ácidos de Lewis" empleados en esta reacción son sustancias (moleculares o iónicas) capaces de aceptar un par de electrones, aunque por razones prácticas de economía, rendimiento obtenido o simplicidad de la reacción objeto de esta invención se consideren como ventajosos el cloruro de zinc, el tricloruro de aluminio, el tetracloruro de estaño, el pentacloruro de antimonio y el trifluoruro de boro, todos ellos incluidos en la fórmula general (IV) dando las siguientes significaciones a Y, x y M:

Acido de Lewis preferido	Fórmula	Fórmula del anión	(IV)		
			Y	n	M
Tricloruro de aluminio	$AlCl_3$	$AlCl_4^-$	Cl	3	Al
20 Cloruro de zinc	$ZnCl_2$	$ZnCl_4^{2-}$	Cl	2	Zn
Tetracloruro de estaño	$SnCl_4$	$SnCl_6^{2-}$	Cl	4	Sn
Pentacloruro de antimonio	$SbCl_5$	$SbCl_6^-$	Cl	5	Sb
Trifluoruro de boro	$BF_3$	$BF_4^-$	B	3	B

25 La reacción a que se refiere esta invención puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente o en el seno de un medio líquido inerte, con la única limitación, en este último caso, que pueda imponer la temperatura necesaria para llevar a cabo el proceso. La expresión "medio inerte" hace referencia específicamente a su no participación en  
30 reacciones catalizadas por ácidos de Lewis, tales como la conocida



reacción de Friedel-Crafts o la síntesis de cetonas de Hoesch.

La reacción a que se refiere esta invención puede llevarse a término calentando los tres reactivos (cloroformamidina, cianocompuesto y ácido de Lewis), o su suspensión o disolución en el disolvente  
5 inerte, a una temperatura comprendida entre los  $50^{\circ}\text{C}$  y los  $150^{\circ}\text{C}$  y, mas comunmente, a una temperatura comprendida dentro del intervalo  $100-120^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de calefacción, aunque variable según los casos, oscila entre 1 hora y 5 horas y, más comunmente, entre 1 hora y 2 horas, observándose casi siempre un cambio brusco en el aspecto de  
10 la masa reaccionante.

Tampoco es crítica, en relación con la marcha de la reacción y rendimientos que se alcanzan, el orden de adición de los reactivos durante la fase inicial de preparación de la mezcla, suspensión o disolución. Sin embargo, resulta conveniente el enfriamiento exterior del  
15 matraz de reacción, sobre todo cuando se emplean cantidades grandes de reactivos. También, debido a la sensibilidad frente al agua, resulta conveniente llevar a cabo la reacción en condiciones anhidras mediante el uso de un tubo de cloruro cálcico colocado a la salida del refrigerante de reflujo o haciendo pasar una corriente de nitrógeno seco.

20 El aislamiento del compuesto final (I) desde la masa de reacción puede conseguirse con facilidad aprovechando su carácter básico. Así, en ciertos casos, basta filtrar la sal formada entre el derivado de quinazolina (I) y el anión correspondiente al ácido de Lewis empleado (tetracloroaluminato, tetraclorozincato, hexacloroestannato, hexacloroantimoniato, tetrafluoroborato, etc.), lavarla con éter u otro disolvente adecuado y regenerar, finalmente, el compuesto (I) mediante la adición de un álcali. En otros casos, la mencionada sal no puede aislarse; se procede, entonces, a una serie de operaciones sucesivas para  
25 la separación de (I) que suponen: a) adición cuidadosa de agua para destruir un posible exceso del ácido de Lewis; b) tratamiento con un exceso  
30



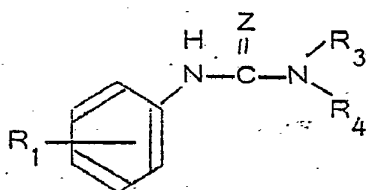
de solución acuosa de hidróxido sódico; c) extracción con varias porciones de éter; d) tratamiento de los extractos etéreos reunidos con ácido clorhídrico; e) liberación del producto (I) mediante adición de hidróxido a la fase clorhídrica; y f) extracción con éter.

5 Se comprende fácilmente que tanto las soluciones de hidróxido sódico como de ácido clorhídrico pueden sustituirse por las de otros álcalis y ácidos.

En general, los rendimientos obtenidos son excelentes y el producto suficientemente puro. Sólo en casos muy excepcionales, es preciso el empleo de técnicas cromatográficas.

10 En los Ejemplos siguientes, que han de considerarse ilustrativos pero no limitativos de la invención, todas las temperaturas se dan en °C. Las cloroformamidinas (II) que figuran en ellos se obtuvieron mediante procedimientos descritos en la bibliografía y, mas específicamente:

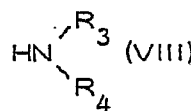
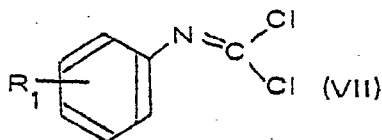
15 a) por tratamiento de una urea (VI a) o de una tiourea (VI b) adecuadas con tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, siguiendo las indicaciones publicadas por R. Appel, K. Warning y K.-D. Ziehn, en Chemische Berichte, Vol. 107, pag. 698, de 1974



VI a: Z = O

VI b: Z = S

25 b) por tratamiento de dicloruros de isocianatos (VII), obtenidos siguiendo las indicaciones de la Patente Británica Nº 888.546 (1962), de la firma Farbenfabriken Bayer AG, con una amina secundaria (VIII) adecuada, tal como se describe en el trabajo de W. Ried y W. Merkel





publicado en Chemische Berichte, Vol. 105, pag. 1532, del año 1972.

En las anteriores fórmulas (VI-VIII), los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  mantienen la significación indicada.

5 EJEMPLO Nº 1

2-(N-Morfolinil)-4-fenil-quinazolina

(I,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = C_6H_5$ ,  $R_3 + R_4 = -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ )

3,1 g (0,0138 Moles) de Cloro-morfolino-fenil-metano (II:  $R_1 =$   
10  $H$ ,  $R_3 + R_4 = CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$ ) y 1,43 g (0,0138 Moles) de benzo-  
nitrilo se disuelven en 10 ml de o-diclorobenceno. Enfriando exterior-  
mente, se añaden a la disolución 1,7 ml (3,59 g, 0,0138 Moles) de te-  
tracloruro de estaño y el conjunto se calienta a  $120^\circ C$  durante una ho-  
ra. Al cabo de los 15 minutos de iniciada la calefacción, se observa  
15 una clara reacción y la solidificación de la masa reaccionante. Termi-  
nada la calefacción, se filtra el sólido (unos 16 g), se lava con éter  
anhidro y se trata con solución acuosa de hidróxido sódico al 20 %. Por  
último, el producto básico que se separa se extrae con éter o se filtra.  
Por evaporación del éter y/o recristalización del sólido obtenido, se  
20 obtienen 6 g (75 % de la cantidad teórica) del producto deseado. P. f.  
111 $^\circ C$  (de etanol).

Análisis: Calc. para  $C_{18}H_{17}ON_3$ : C 74,20 %, H 5,88 %, N 14,42 %.

Encontrado : C 74,50 %, H 6,00 %, N 14,31 %.

25 EJEMPLOS Nº 2 a 9

Se procede de forma similar a la del Ejemplo Nº 1 con 3,1 g  
(0,0138 Moles) de Cloro-morfolino-fenil-metano (II:  $R_1 = H$ ,  $R_3 + R_4 =$   
27  $CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2$ ), 10 ml de o-diclorobenceno, 1,7 ml (3,59 g,  
0,0138 Moles) de tetracloruro de estaño y las cantidades de cianocom-  
30 puesto que se indican en la Tabla 1. En ella, se reúnen también las ca-



TABLA I

2-(N-MORFOLINIL)-QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS

Ej. N <sup>o</sup>	Cianocompuesto empleado (gramos)	Producto obtenido <sup>a)</sup> R <sub>2</sub> en la fórmula (I)	P. f. (°C) b) (disolvente)	Análisis		
				C	H	N
2	Acetonitrilo (0,8)	CH <sub>3</sub>	Picrato:206 (acetonitrilo)	Cal. 49,78 Enc. 49,61	3,93 3,89	18,34 18,32
3	n-Butironitrilo (1,3)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	56-57 (etanol)	Cal. 70,04 Enc. 70,12	7,39 7,28	16,34 16,42
4	o-Clorobenzonitrilo (2,5)	o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .Cl	Picrato:252 (DMF-H <sub>2</sub> O)	Cal. 51,93 Enc. 52,04	3,42 3,39	15,14 15,16
5	m-Clorobenzonitrilo (2,5)	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .Cl	126 (etanol)	Cal. 66,35 Enc. 66,11	4,91 5,09	12,90 12,82
6	p-Clorobenzonitrilo (2,5)	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .Cl	148 (etanol)	Cal. 66,35 Enc. 66,19	4,91 4,98	12,90 12,85
7	m-Tolunitrilo (2,08)	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .CH <sub>3</sub>	(etanol)	Cal. 74,75 Enc. 74,62	6,22 6,30	13,77 13,81
8	m-Nitrobenzonitrilo (2,6)	m-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .NO <sub>2</sub>	157 (etanol)	Cal. 64,27 Enc. 63,98	4,79 4,60	16,65 16,91
9	Tiocianato de etilo (1,0)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> .S	86 (etanol)	Cal. 61,07 Enc. 60,91	6,22 6,12	15,26 14,99

a) En todos los compuestos de la Tabla R<sub>1</sub> = H, R<sub>3</sub>+R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

b) En los compuestos aislados como picrato, los datos analíticos corresponden a la sal.



racterísticas, disolventes empleados para la recristalización y datos de análisis de cada uno de los productos obtenidos o de sus derivados.

#### EJEMPLO N° 10

##### 5 2-(N-Morfolinil)-4-p-clorofenil-quinazolina

(I,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = p-C_6H_4 \cdot Cl$ ,  $R_3 - R_4 = -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ )

3,1 g (0,0138 Moles) de Cloro-morfolino-fenil-metano (II:  $R_1 = H$ ,  $R_3 - R_4 = -CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ), 2,5 g (0,0138 Moles) de p-Clorobenzonitrilo y 15 ml de o-diclorobenceno se tratan, enfriando exteriormente, con 4,1 g (0,0138 Moles) de pentacloruro de antimonio. La mezcla resultante se calienta luego a 100-110°C durante dos horas, en condiciones anhidras. Al cabo de este tiempo y, una vez fría la mezcla de reacción, se filtra el sólido constituido por hexacloroantimoniato de 10 2-(N-morfolinil)-4-p-clorofenil-quinazolina y se lava con éter. La base libre se obtiene, a partir de la mencionada sal, de modo similar al 15 empleado en el Ejemplo N° 1 precedente. P. f. 148-9°C (de etanol).

Análisis: Calc. para  $C_{18}H_{16}N_3OCl$ : C 66,35 %, H 4,91 %, N 12,90 %

Encontrado : C 66,21 %, H 4,82 %, N 12,84 %.

20 El producto es idéntico (p. f. y p. f. mixto) con el obtenido en el Ejemplo N° 6 precedente.

#### EJEMPLOS N° 11 a 14

4,4 g (0,02 Moles) de Cloro-piperidino-fenil-metano ( $N^1, N^1$ -pentametilén- $N^2$ -fenil-cloroformamidina, II:  $R_1 = H$ ,  $R_3 + R_4 = -CH_2CH_2CH_2-CH_2CH_2-$ ) y 0,02 Moles del cianocompuesto correspondiente, disueltos en 10 ml de o-diclorobenceno, se tratan, de manera similar a la indicada en el Ejemplo N° 1, con 5,2 g (2,3 ml, 0,02 Moles) de tetracloruro de estaño. Se forma inicialmente un sólido que se disuelve y oscurece al calentar la masa de reacción a 130-135°C. Al cabo de una hora de 30



calefacción, se deja enfriar la masa de reacción y se filtra el producto sólido formado constituido por el hexacloroestannato de la 2-(N-piperidinil)-quinazolina 4-sustituída correspondiente a cada uno de los cianocompuestos empleados. La base libre se libera, a partir de dicha sal, por tratamiento con solución acuosa de hidróxido sódico al 20 %, y se extrae con éter ("extracto etéreo 1").

El líquido del filtrado se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico al 20 % y se extrae varias veces con éter. Estos extractos etéreos reunidos se agitan con varias porciones de ácido clorhídrico al 30 %. La fracción ácida se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico al 20 % y se extrae con varias porciones de éter ("extracto etéreo 2").

Los extractos etéreos 1 y 2, reunidos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporan. El residuo, constituido por la 2-(N-piperidinil)-quinazolina 4-sustituída, se purifica por recristalización de un disolvente adecuado.

La Tabla 2 reúne las características estructurales, p. f., disolventes de recristalización y datos de análisis de los compuestos obtenidos con cada uno de los cianocompuestos empleados.

#### EJEMPLO N° 15

##### 2-(N-Piperidinil)-4-fenil-quinazolina

(I:  $R_1 = H$ ,  $R_2 = C_6H_5$ ,  $R_3 - R_4 = -CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )

4,4 g (0,02 Moles) de Cloro-piperidino-fenil-metano (II:  $R_1 = H$ ,  $R_3 - R_4 = -CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) y 2,06 g (0,02 Moles) de benzonitrilo, disueltos en 10 ml de nitrobenceno, se tratan del modo habitual con 2,7 g de tricloruro de aluminio, y la mezcla obtenida se calienta a 120-130° durante 3 horas. Al cabo de este tiempo, y procediendo de modo similar al indicado en el Ejemplo N° 11, se obtiene 2-(N-piperidinil)-4-fenil-



TABLA 2

2-(N-PIPERIDINIL)-QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS

Ej. N <sup>o</sup>	Cianocompuesto empleado (gramos)	Producto obtenido <sup>a)</sup> R <sub>2</sub> en la fórmula (I).	P. f. (°C) (disolvente)	Análisis		
				C	H	N
11	Benzonitrilo (2,06)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	104 (etanol)	Cal. 78,85 Enc. 78,81	6,61 6,39	14,52 14,26
12	p-Clorobenzonitrilo (2,80)	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98 (etanol)	Cal. 70,50 Enc. 70,32	5,56 5,47	12,98 12,68
13	o-Clorobenzonitrilo (2,80)	o-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	134 (etanol)	Cal. 70,50 Enc. 69,73	5,56 5,38	12,98 12,44
14	Tiocianato de etilo (1,8)	S. C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68 (etanol)	Cal. 65,91 Enc. 65,66	7,50 6,90	15,37 15,18

a) En todos los compuestos de la Tabla, R<sub>1</sub> = H, R<sub>3</sub> - R<sub>4</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-



quinazolina. P. f. 104-105°C (etanol).

Análisis: Calc. para  $C_{19}H_{19}N_3$ : C 76,85%, H 6,61%, N 14,52%.  
Encontrado : C 76,81%, H 6,54%, N 14,32%.

EJEMPLO N° 16

5

2-(N-Metil-N-fenil-amino)-4-fenil-quinazolina

(I:  $R_1 = H$ ,  $R_2 = R_3 = C_6H_5$ ,  $R_4 = CH_3$ )

Se calienta a 120-130°C, durante 2 horas, una mezcla de N<sup>1</sup>-me-  
til-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-difetil-clorofornamidina (II:  $R_1 = H$ ,  $R_3 = C_6H_5$ ,  $R_4 = CH_3$ )  
10 (0,01 Moles, 2,44 g), benzonitrilo (0,01 Moles, 1,03 g) y tetracloruro  
de estaño (0,01 Moles, 1,16 ml). Al cabo de este tiempo, y una vez fría  
la masa reaccionante, se trata con una pequeña cantidad de agua (5 ml)  
y se alcaliniza con un exceso de solución acuosa de hidróxido sódico al  
25%. El conjunto se extrae varias veces con éter; los extractos etéreos  
15 reunidos se agitan con varias porciones de ácido clorhídrico y los ex-  
tractos ácidos se alcalinizan con solución acuosa de hidróxido sódico.  
Finalmente, la 2-(N-metil-N-fenil-amino)-4-fenil-quinazolina que se se-  
para se extrae con éter y se purifica por evaporación de los extractos  
etéreos reunidos y secos sobre sulfato sódico anhidro y recristaliza-  
ción de etanol. P. f. 90-91°C.

20

Análisis: Calc. para  $C_{21}H_{17}N_3$ : C 81,02%, H 5,46%, N 13,50%.  
Encontrado : C 80,94%, H 5,48%, N 13,47%.

EJEMPLOS N° 17 a 23

25

2-(N-METIL-N-FENIL-AMINO)-, 2-(N-METIL-N-FENIL-AMINO)-7-  
CLORO-, 2-(N-METIL-N-p-CLOROFENIL-AMINO)- Y 2-(N-METIL-  
-N-p-CLOROFENIL-AMINO)-6,7-DICLORO-QUINAZOLINAS 4-SUS-  
TITUIDAS

30

Se procede como en el Ejemplo N° 16 utilizando, según los ca-  
sos,



TABLA 3

2-(N-METIL-N-FENIL-AMINO)-, 2-(N-METIL-N-FENIL-AMINO)-7-CLORO-, 2-(N-METIL-4-p-CLORO-FENIL-AMINO)- Y 2-(N-METIL-N-p-CLOROFENIL-AMINO)-6,7-DICLORO-QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS

Ej. N <sup>o</sup>	Cianocompuesto empleado (gramos)	Producto obtenido (I) <sup>a)</sup>			P. f. (°C) (disolvente)	Análisis		
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>		C	H	N
17	p-Clorobenzonitrilo (1,37 g)	H	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	109-110 (etanol)	Cal. 72,95 Enc. 72,99	4,73 4,90	12,15 12,07
18	Benzonitrilo (1,03)	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100-102 (etanol)	Cal. 72,95 Enc. 72,97	4,73 4,52	12,15 12,36
19	Acetonitrilo (0,41 g)	7-Cl	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p. e. 170-4/ 0,05 mm	Cal. 67,72 Enc. 67,60	4,93 5,07	14,81 14,92
20	Benzonitrilo (1,03)	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Picrato: p. f. 214-5	Cal. 51,53 Enc. 51,68	3,31 3,06	16,39 16,60
21	p-Clorobenzonitrilo (1,37)	H	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	132-134 (etanol)	Cal. 72,93 Enc. 72,75	4,63 4,66	12,15 12,08
22	Tiocianato de etilo (0,87)	H	S. C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	114-115 (etanol)	Cal. 66,31 Enc. 66,47	3,94 3,70	11,05 11,08
23	Benzonitrilo (1,03)	6,7-Cl <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73-75 (etanol)	Cal. 61,93 Enc. 61,97	4,85 4,83	12,75 13,02
					131-133 (etanol)	Cal. 60,82 Enc. 60,85	3,37 3,61	10,13 9,79

a) En todos los Ejemplos, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>.



a) 2,44 g (0,01 Moles) de  $N^1$ -metil- $N^1,N^2$ -difeníl-cloroformamida (Ejemplo Nº 17), o

b) 2,79 g (0,01 Moles) de  $N^1$ -metil- $N^1$ -fenil- $N^2$ -(m-clorofenil)-cloroformamida (Ejemplos Nº 18 y 19), o

5 c) 2,79 g (0,01 Moles) de  $N^1$ -metil- $N^1$ -(p-clorofenil)- $N^2$ -fenil-cloroformamida (Ejemplos Nº 20, 21 y 22), o

d) 3,48 g (0,01 Moles) de  $N^1$ -metil- $N^1$ -(p-clorofenil)- $N^2$ -(3,4-diclorofenil)-cloroformamida (Ejemplo Nº 23),

10 junto con el cianocompuesto adecuado (véase la Tabla 3) (0,01 Moles) y tetracloruro de estaño (1,16 ml, 0,01 Mol).

La Tabla 3 reúne las características fisicoquímicas y datos de análisis de los compuestos obtenidos.

#### EJEMPLOS Nº 24 a 27

#### 15 2-(N,N-DIFENIL-AMINO)-QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS

3,06 g (0,01 Moles) de  $N^1,N^1,N^2$ -trifeníl-cloroformamida, obtenida como se indica mas adelante, se disuelven en 10 ml de o-diclorobenceno y se tratan con 0,01 Moles del cianocompuesto adecuado (véase Tabla 4) y 1,16 ml (0,01 Moles) de tetracloruro de estaño.

20 El conjunto se calienta a 110-130°C durante tres horas. Al cabo de este tiempo, y una vez fría la masa de reacción, se procede como en los ejemplos anteriores para el aislamiento del derivado de 2-(N,N-difeníl-amino)-quinazolina formado.

25 La Tabla 4 reúne sus características fisicoquímicas, disolventes empleados para su recristalización y datos de análisis.

La  $N^1,N^1,N^2$ -trifeníl-cloroformamida necesaria se obtiene por tratamiento de 19,4 g (0,05 Moles) de trifenílurea con 14,8 g de trifenílfosfina, 7,7 g de tetracloruro de carbono, en 90 ml de acetonitrilo.

30 Rdto. 74 %. P. f. 95°C (de n-hexano). P. eb. 115°C/0,01 mm.



30 25 20 15 10 5

TABLA 4

2-(N,N-DIFENIL-AMINO)-QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS

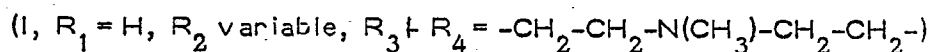
Ej. N <sup>o</sup>	Cianocompuesto empleado (gramos)	Producto obtenido: R <sub>2</sub>	P. f. (°C) (disolvente)	Análisis		
				C	H	N
24	Tiocianato de etilo (0,87)	S.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	106-108 (etanol)	Cal. 73,92 Enc. 73,75	5,35 5,23	11,75 11,52
25	Benzonitrilo (1,03)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	161-163 (etanol)	Cal. 83,61 Enc. 83,45	5,12 5,09	11,25 11,47
26	Acetonitrilo (0,41)	CH <sub>3</sub>	116-117 (etanol)	Cal. 81,00 Enc. 80,78	5,56 5,57	13,49 13,29
27	Cianacetato de etilo (1,13)	CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	148-150 (AcOEt-EP)	Cal. 75,19 Enc. 75,29	5,48 5,36	10,96 10,60

a) En todos los compuestos de esta Tabla, R<sub>1</sub> = H, R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. AcOEt es abreviatura de acetato de etilo y EP de éter de petróleo.



EJEMPLOS Nº 28 a 31

2-(N-METIL-PIPERAZINIL)-QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS



5 Se prepara, del modo acostumbrado, una mezcla de 0,025 Moles de Cloro-N-metilpiperazino-fenil-metano (II,  $R_1 = H$ ,  $R_3 \downarrow R_4 = -CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ), 0,025 Moles del cianocompuesto adecuado (véase Tabla 5) y 0,025 Moles de tetracloruro de estaño (o de cualquiera de los ácidos de Lewis mencionados), y se calienta, en condiciones anhidras a 130°C durante tres horas.

10 Al cabo de este tiempo, y una vez fría la masa de reacción, se aísla el derivado de quinazolina I formado utilizando un procedimiento similar al descrito en los Ejemplos anteriores.

15 La Tabla 5 reúne sus características fisicoquímicas, disolventes empleados para su purificación y datos analíticos.

EJEMPLO 32

PREPARACION DE SALES

20 La preparación de las sales de cualquiera de las quinazolinas de fórmula general I con ácidos fisiológicamente aceptables se lleva a cabo mezclando soluciones etéreas o alcohólicas que contienen ambos reactivos en proporción estequiométrica y aislando el producto formado, según los casos, por a) evaporación del disolvente o mezcla de disolventes, b) precipitación con éter etílico, éter de petróleo, hexano o disolventes similares, o c) filtración del producto sólido eventualmente formado.

25 En cualquiera de los casos, el producto formado se purifica por recristalización de etanol, metanol, acetonitrilo o disolventes similares.

30 En el caso de los compuestos con mas de un centro básico, ta-



30 25 20 15 10 5

TABLA 5

2-(N-METIL-PIPERAZINIL)-QUINAZOLINAS 4-SUSTITUIDAS

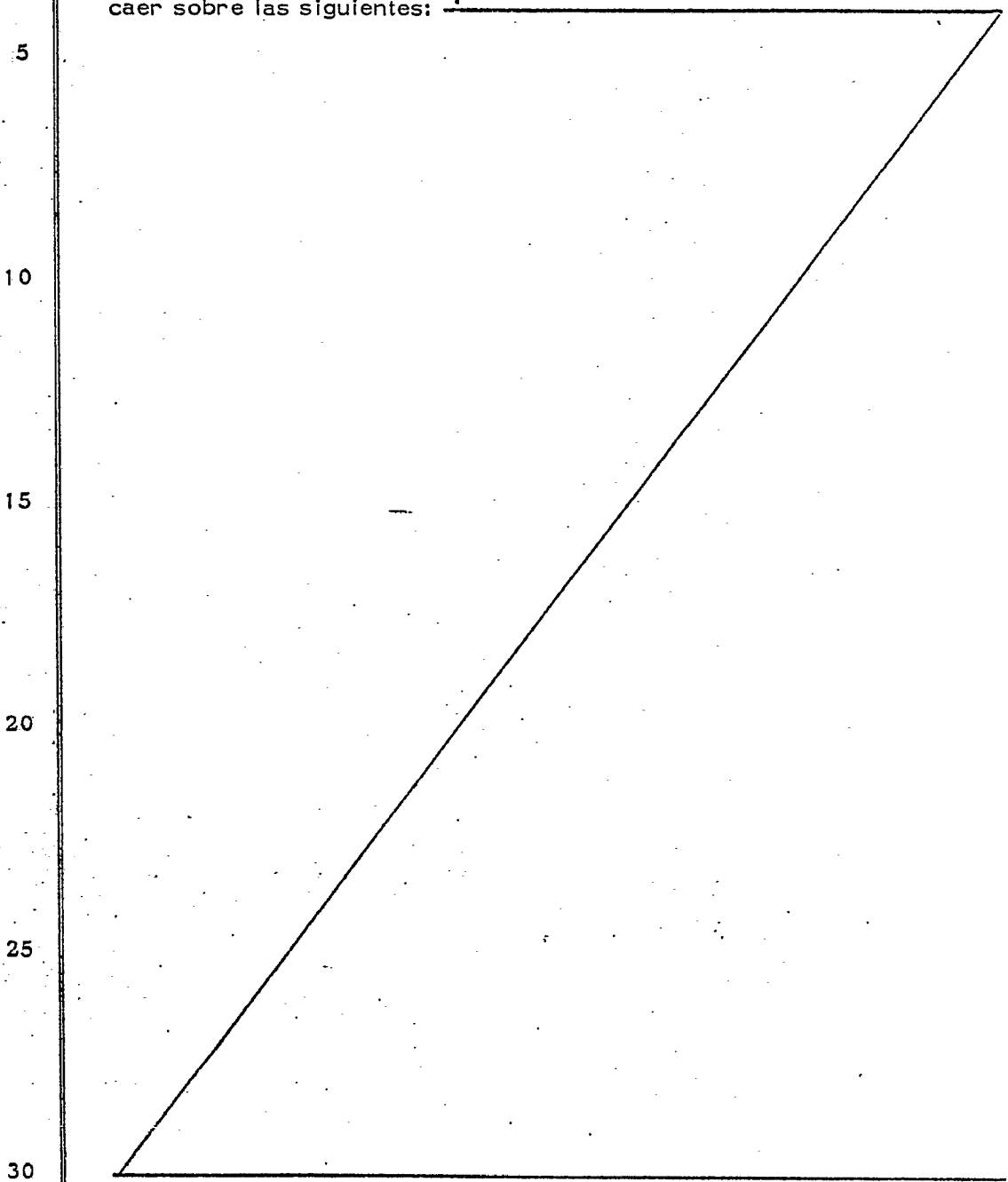
Ej. N°	Cianocompuesto empleado (gramos)	Producto obtenido: (I) a) R <sub>2</sub>	P. f. (°C) (disolvente)	Análisis C H N
28	p-Clorobenzonitrilo (3,5)	p-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	121-122 (etanol)	Cal. 57,35 5,61 16,54 Enc. 67,21 5,34 16,43
29	o-Clorobenzonitrilo (3,5)	o-Cl. C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	115-116 (etanol)	Cal. 67,35 5,61 16,54 Enc. 67,15 5,72 16,48
30	Benzonitrilo (2,6)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	97-98 (eter petr.)	Cal. 75,00 6,57 18,42 Enc. 74,87 6,63 18,51
31	Tiocianato de etilo (2,2)	S. C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	73-74 (éter petr.)	Cal. 62,50 6,94 19,44 Enc. 62,27 6,78 19,54

a) En todos los compuestos de esta Tabla, R<sub>1</sub> = H, y R<sub>3</sub> + R<sub>4</sub> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-



les como los descritos en los Ejemplos N<sup>o</sup> 28 a 31, pueden obtenerse sales mono- o di-básicas utilizando proporciones molares de base y de ácido.

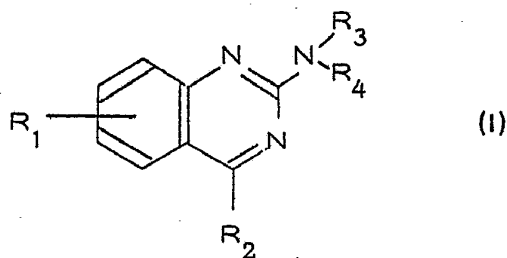
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:





## REIVINDICACIONES

1ª. - Un procedimiento para la preparación de ciertos derivados sustituidos de 2-amino-quinazolina, que responden a la fórmula general (I) siguiente



en la que

$R_1$  representa hidrógeno o uno o varios grupos alquilo, átomos de halógeno, grupos nitro o grupos alcoxilo, situados en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 ú 8 del anillo de quinazolina;

$R_2$  representa hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo tioalcoxilo o un radical anilo que puede ser portador de sustituyentes, con especial referencia a uno o varios grupos halógeno, nitro o alcoxilo; y

$R_3$  y  $R_4$ , que no han de tener nunca la significación hidrógeno, representan indistintamente grupos alquilo lineales o ramificados, grupos arilo con o sin sustituyentes tales como halógeno o nitro, grupos aralquilo, o bien, reunidos, una cadena seleccionada dentro de las siguientes

$-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_m$  ó  $-(CH_2)_n-N(R_5)-(CH_2)_p-$

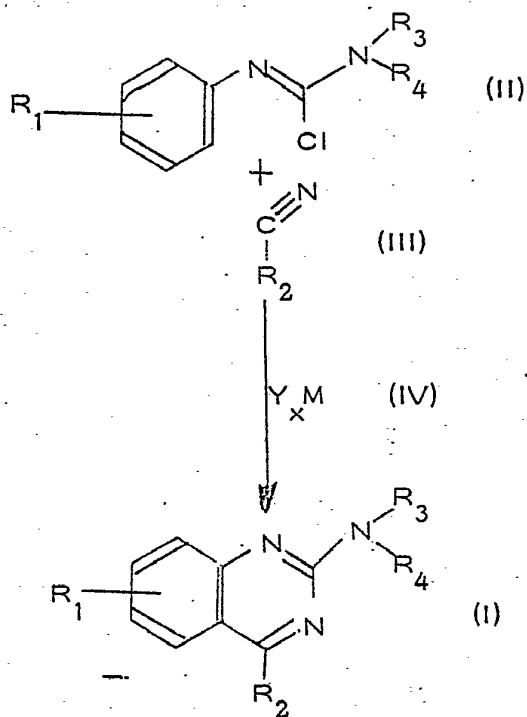
en las que n, m y p pueden tomar valores comprendidos entre 2 y 6, X representa un oxígeno o un azufre, y  $R_5$  representa un grupo alquilo inferior, o un grupo arilo con o sin sustituyentes, o un grupo aralquilo con o sin sustituyentes;

caracterizado porque una cloroformamidina sustituida, de fórmula general (II), en la que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  mantienen



la significación ya indicada, se hace reaccionar con un ciano-com-  
puesto de fórmula general (III), en la que el sustituyente  $R_2$  tiene  
la significación antedicha, en presencia de un ácido de Lewis (IV),

5  
10  
15



20  
25  
30

en ausencia de disolvente o en el seno de un medio líquido inerte,  
con la única limitación, en este caso, que pueda imponer la  
temperatura necesaria para llevar a cabo el proceso que, según  
los casos, se encuentra comprendida dentro del intervalo 50-150°C,  
La invención se refiere también a las sales fisiológicamente aceptables  
que pueden formar los compuestos de fórmula (I) con ácidos;  
mas específicamente, a las sales capaces de facilitar la distribución  
y el transporte de la molécula activa (I).

- 2a. - Un procedimiento, según la reivindicación 1a, caracterizado por emplear tetracloruro de estaño como ácido de Lewis.
- 3a. - Un procedimiento, según la reivindicación 1a, caracterizado por emplear tricloruro de aluminio anhidro como ácido de Lewis.



- 4ª. - Un procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear pentacloruro de antimonio como ácido de Lewis.
- 5ª. - Un procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear cloruro de zinc como ácido de Lewis.
- 5 6ª. - Un procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por emplear trifluoruro de boro como ácido de Lewis.
- 7ª. - Un procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por emplear ácido cianhídrico como cianocompuesto.
- 8ª. - Un procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por emplear nitrilos como cianocompuestos.
- 10 9ª. - Un procedimiento, según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por emplear tiocianatos de alquilo o de arilo como cianocompuestos.
- 10ª. - Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado por emplear o-díclobenceno como medio inerte para llevar a cabo la reacción.
- 15 11ª. - Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado por emplear sulfuro de carbono como medio inerte para llevar a cabo la reacción.
- 20 12ª. - Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado por emplear nitrometano como medio inerte para llevar a cabo la reacción.
- 13ª. - Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado por emplear el propio cianocompuesto en exceso como medio de reacción.
- 25 14ª. - Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo calentando la mezcla, suspensión o disolución de los tres reactivos a una temperatura comprendida entre los 50 y los 120°C, durante un periodo de tiempo comprendido entre la media y las cinco horas, y
- 30



porque el producto formado, de fórmula general (I) — en la que los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen la significación ya indicada — se aíslan de la masa de reacción aprovechando su carácter básico.

5 15<sup>a</sup>. — Un procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el derivado de 2-aminoquinazolina de fórmula general (I), con la significación indicada para los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , se transforma en una sal por tratamiento con un ácido seleccionado de entre los fisiológicamente  
10 aprovechables, ya sea por su atoxicidad o por una posible contribución al comportamiento farmacocinético del producto (I) activo.

16<sup>a</sup>. — Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-aminoquinazolina y de sus sales fisiológicamente aprovechables.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintidós páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Diciembre 1976

20

25

30