



18	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	455986		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			6 FEB. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
	31 NUMERO				
	32805/74		25 de julio de 1.974		Inglaterra

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para preparar derivados de quinazolina

71	SOLICITANTE (ES)
	PFIZER CORPORATION.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Calle 15 $\frac{1}{2}$, Avenida Santa Isabel, Colon, República de Panamá.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. John Christopher Danilewicz, Anthony Garth Evans, Dr. Colin Rhomson.

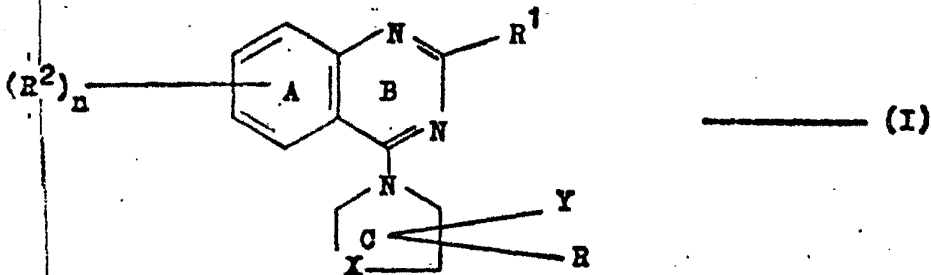
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar agentes terapéuticos consistentes en nuevos derivados de quinazolina y, en particular, se relaciona con la preparación de dichos derivados que tienen un grupo heterocíclico sustituido en la posición 4.

Los compuestos preparados por el proceso de la invención son estimulantes cardiacos, de los cuales una clase preferida incrementa selectivamente la fuerza de contracción miocárdial sin producir aumentos significativos del ritmo cardiaco. Los compuestos son útiles en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardiacos, tales como fallo congestivo del corazón, angina pectoris, arritmias cardiacas y fallos agudos del corazón.

Según la invención se proporciona un proceso para preparar nuevos compuestos de quinazolina de fórmula:



en la que (i) R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; $(R^2)_n$ representa de 1 a 3 sustituyentes opcionales, siendo cada R^2 un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi inferior y siendo n de 1 a 3, o constituyendo dos cualquiera de las mitades R^2 un grupo metilendioxo o etilendioxo unido a posiciones adyacentes del anillo A; (ii) X representa $-(CH_2)_p-$ en donde p es 1 a 3; (iii) Y está unido a la posición 3 ó 4 del anillo C y representa un grupo de fór-

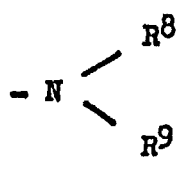


en donde R⁶ es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior
 opcionalmente sustituido por un grupo amino, alcoxi inferior,
 hidroxí, carboxí, arilo o heteroarilo; un grupo alquénil(infe-
 5 rior)- ó alquínil(inferior)-metilo; un grupo arilo o un grupo he-
 teroarilo; y R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo in-
 ferior o R⁶ y R⁷ tomados conjuntamente con el átomo de nitró-
 geno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico mono-
 cíclico saturado; y (iv) R es un átomo de hidrógeno o un grupo
 10 alquilo inferior unido al mismo átomo de carbono que Y; y sus
 sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

El término "inferior" aplicado a un grupo alquilo,
 alquénilo, alquínilo o alcoxi, indica que dicho grupo contiene
 hasta 6 átomos de carbono, con preferencia hasta 4 átomos de
 15 carbono, pudiendo ser tales grupos de cadena recta o, cuando
 sea apropiado, de cadena ramificada.

Los términos "arilo" y "heteroarilo" tal y como se
 utilizan en esta invención, incluyen grupos arilo y heteroarilo
 no sustituidos y sustituidos por grupos alquilo inferior, alcoxi
 20 inferior, hidroxí, halógeno o acetamido.

Por el término "amino" como se utiliza en esta inven-
 ción, se quiere dar a entender un grupo de fórmula:



en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁹ es hidrógeno,
 25 alquilo inferior o alquilo inferior aril-sustituido, ó R⁸ y R⁹
 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un

grupo heterocíclico monocíclico saturado (por ejemplo, piperidino).

El término "halógeno representa fluor, cloro, bromo o yodo.

5 Los compuestos preparados por el proceso de la invención, que contiene uno o más centros asimétricos, existirán como uno o más pares de enantiómeros, pudiéndose separar dichos pares isómeros individuales por métodos físicos, por ejemplo por cristalización fraccionada o cromatografía de las bases li-
10 bres o sales adecuadas. La invención incluye la preparación de los pares separados así como mezclas de los mismos, como mezclas racémicas o como formas isoméricas ópticamente activas D y L separadas.

15 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos preparados por el proceso de la invención son aquellas formadas a partir de ácidos que forman sales de adición de ácido no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

20 La actividad estimulante cardíaca de los compuestos preparados por el proceso de la invención, se demuestra por su
25 eficacia en uno o más de los siguientes ensayos: (a) aumento de la fuerza de contracción en la preparación del atrio doble del cobayo, aislado, espontáneamente latente; (b) aumento de la contractilidad miocárdica (dP/dt max. ventricular izquierda) en el perro anestesiado con un cateter ventricular izquierdo implantado; (c) aumento de la contractilidad miocárdica en el
30 perro consciente con un transductor ventricular izquierdo implantado.

5 En el ensayo (a) se miden, a diversas dosis, las respuestas inotrópicas y cronotrópicas positivas del atrio con relación al compuesto del ensayo y se comparan con las respuestas ejercidas por isoprenalina. La comparación de las curvas de respuesta a la dosis, obtenidas, proporciona una medida de la fuerza contra la selectividad del compuesto del ensayo.

10 En el ensayo (b) se mide la acción inotrópica positiva del compuesto del ensayo después de la administración intravenosa en el perro anestesiado y se compara por la producida por isoprenalina. Se obtienen la potencia de la acción inotrópica, la selectividad con respecto al aumento de fuerza contra la frecuencia de contracción y la duración de acción del efecto inotrópico positivo del compuesto del ensayo, así como sus efectos periféricos, por ejemplo el efecto sobre la presión sanguínea.

15 En el ensayo (c) se mide la acción inotrópica positiva del compuesto del ensayo después de la administración intravenosa u oral a un perro consciente con un transductor ventricular izquierdo implantado y se compara con la acción producida por isoprenalina. Se obtienen la potencia de la acción inotrópica, la selectividad con respecto al aumento en fuerza contra la frecuencia de contracción y la duración de acción del efecto inotrópico del compuesto del ensayo.

20 En virtud del comportamiento de los compuestos preparados por el proceso de la invención en los ensayos anteriores, se ha encontrado que los grupos y compuestos preferidos son los siguientes:

$(R^2)_n$ representa preferiblemente 6,7-di(alcoxi inferior), más preferiblemente 6,7-dimetoxi.

30 X representa preferiblemente $-\text{CH}_2-$ ó $-(\text{CH}_2)_2-$, y más prefe-

preferiblemente $-(CH_2)_2-$.

R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R es con preferencia hidrógeno.

Grupos Y preferidos son los siguientes:

5 $-CH_2CON$ $\begin{matrix} \diagup R^7 \\ \diagdown R^6 \end{matrix}$ en donde R^6 es un grupo alquilo inferior y R^7 es un átomo de hidrógeno;

$-NHCON$ $\begin{matrix} \diagup R^7 \\ \diagdown R^6 \end{matrix}$ en donde R^6 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo hidroxilo, carboxilo o heteroarilo; un grupo alqueno(inferior)metilo; un grupo alquilo(inferior)metilo; un grupo arilo o un grupo heteroarilo; y R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; o R^6 y R^7 tomados conjuntamente representan $-(CH_2)_5-$; y $-NHCS-N$ $\begin{matrix} \diagup R^7 \\ \diagdown R^6 \end{matrix}$ en donde R^6 es un grupo alquilo inferior; y R^7 es un átomo de hidrógeno.

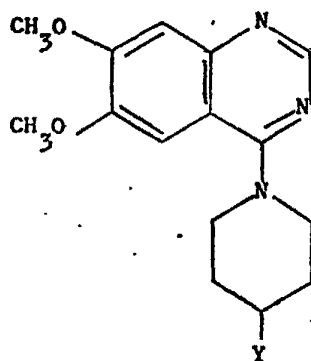
15 Y es preferiblemente $-NHCONH$. (alquilo inferior).

El grupo arilo preferido es un grupo fenilo y el grupo heteroarilo preferido es un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo.

El grupo ariloxi preferido es un grupo fenoxi.

20 Los grupos alqueno y alquilo preferidos son, respectivamente $-CH=CH_2$ y $-C\equiv CH$.

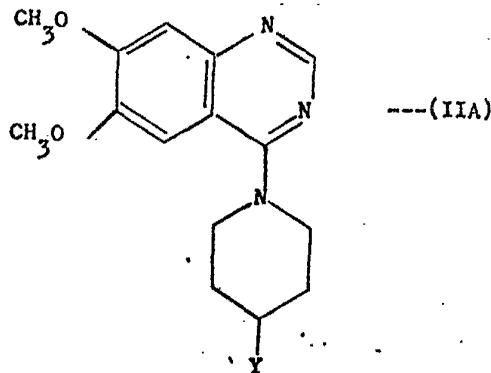
Los compuestos más preferidos, preparados por el proceso de la invención, tienen la estructura:



---(II)

en donde Y se define como anteriormente.

Los compuestos individuales preferidos de fórmula (I), preparados por el proceso de la invención, tienen la estructura:



en donde Y es:

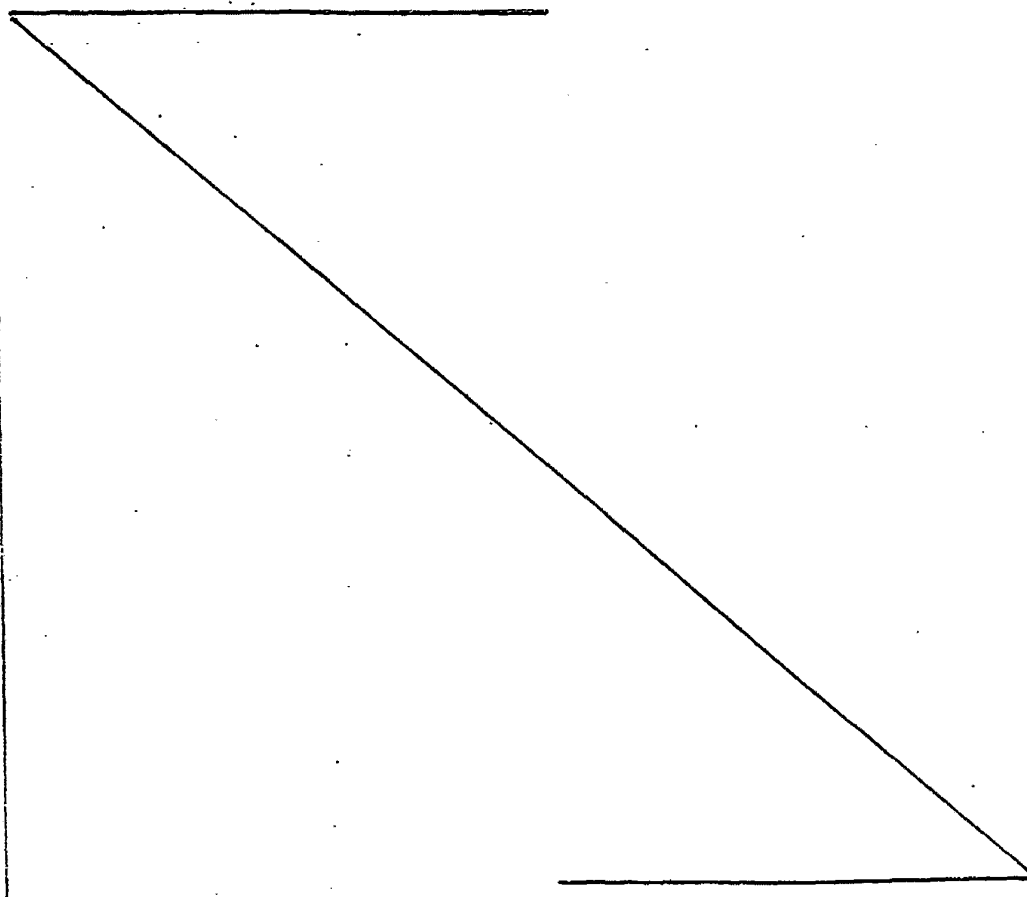
$-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, es decir, 4-(4-{3-n-butil-ureido}-piperidino)-6,7-dimetoxi-quinazolina.

10 Los compuestos preparados por el proceso de la invención se pueden administrar solos pero en general se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéutico elegido con respecto a la vía proyectada de administración y prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, se pueden administrar oralmente en forma de tabletas conteniendo excipientes tales como

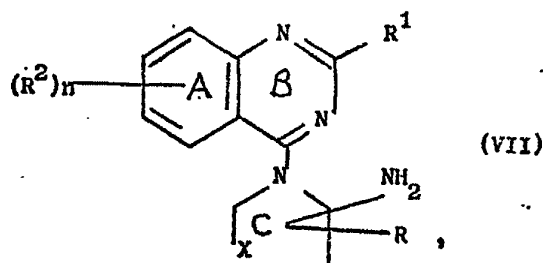
15 almidón o lactosa, o en cápsulas bien solos o bien en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones conteniendo agentes sazonantes o colorantes. Se pueden inyectar parenteralmente, por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral, se utilizan

20 mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica.

5 Para la administración a personas en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardíacos, tal como fallo congestivo del corazón, se espera que las dosis orales de los compuesto más activos de la invención residan en la gama de aproximadamente 20 mg a 1 g por día, en 2 a 4 dosis divididas por día, para un paciente adulto medio (70 kg). Las dosis para administración intravenosa pueden caer dentro de la gama de 1 a 300 mg por dosis única, según se requiera, por ejemplo en el tratamiento del fallo agudo del corazón. Así, y para un paciente 10 adulto típico, las tabletas o cápsulas individuales podrían contener entre 5 y 500 mg aproximadamente de compuesto activo, en un vehículo o soporte farmacéuticamente aceptable y adecuado.



El procedimiento de la invención para preparar compuestos de fórmula (I) en donde Y es $-\text{NHCONR}^6\text{R}^7$ ó $-\text{NECSNR}^6\text{R}^7$, comprende reaccionar inicialmente una quinazolina de fórmula:



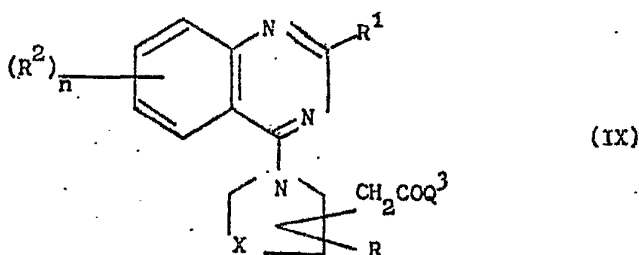
5 en donde X es $-(\text{CH}_2)_p-$, con fosgeno COCl_2 ó tiofosgeno CSOCl_2 , en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, y en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como cloroformo o tolueno, siendo convertido el grupo $-\text{NH}_2$ del anillo C a un grupo $-\text{NCO}$ ó $-\text{NCS}$. En general se necesita agitar fuertemente la mezcla de reacción a temperatura ambiente, tras lo cual la mezcla se
10 deja reposar durante unas cuantas horas. Se añade entonces un compuesto de fórmula $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ a la mezcla de reacción, para reaccionar con el grupo $-\text{NCO}$ ó $-\text{NCS}$, dejándose reposar generalmente la mezcla de reacción resultante durante unas cuantas horas a
15 temperatura ambiente hasta completarse la reacción. Si se desea, la quinazolina intermedia que contiene $-\text{NCO}$ ó $-\text{NCS}$, puede aislarse y purificarse opcionalmente, antes de la reacción con el compuesto $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$.

20 Si es necesario, cualquier grupo hidroxilo, amino primario (distinto naturalmente al grupo $-\text{NH}_2$ del anillo C) y amino secundario, deberán protegerse mediante grupos protectores convencionales antes de la reacción, siendo separados dichos grupos por métodos standard después de la reacción.

El producto puede aislarse y purificarse por métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es $-\text{CH}_2\text{CONR}^6\text{R}^7$, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula:

5



en la que Q^3 es un buen grupo saliente, tal como un grupo alcoxí inferior, cloro o bromo, con un compuesto $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$. Los reactantes se calientan generalmente entre sí y de forma neta, es decir en ausencia de cualquier disolvente adicional, con preferencia en un bombo cerrado de acero inoxidable, a una temperatura de 50 a 200°C aproximadamente, durante hasta 48 horas. Sin embargo, el calentamiento puede que no sea necesario cuando Q^3 es un grupo saliente muy bueno, tal como cloro o bromo. No obstante, puede añadirse, si es necesario, un disolvente orgánico inerte, resultando ventajoso la presencia de una base, tal como trietilamina o un exceso de reactivo $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$, cuando Q^3 es cloro o bromo.

10

15

Cualquier grupo sustituyente en R^2 , R^6 y R^7 capaz de reaccionar con el grupo $-\text{CH}_2\text{COQ}^3$, por ejemplo grupos amino primarios o secundarios, deberán protegerse, si es necesario, antes de la reacción y desprotegerse después de la misma.

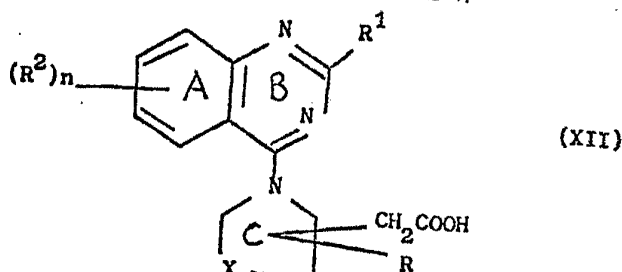
20

El producto se aísla y purifica normalmente por

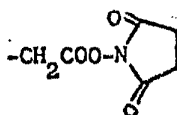
métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es $-\text{CH}_2\text{CONR}^6\text{R}^7$ pueden prepararse también haciendo reaccionar inicialmente una quinazolina de fórmula:

5



con un agente deshidratante, tal como diciohexilcarbodiimida y N-hidroxisuocinimida, para formar un éster "activado" que contiene la agrupación :



10

Preferiblemente esta reacción se efectua dejando reposar los reactantes entre sí durante unas cuantas horas a temperatura ambiente, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo cloroformo. Se añade entonces un compuesto de fórmula $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ a la mezcla para obtener el producto deseado, dejándose de nuevo reposar la mezcla a temperatura ambiente durante unas cuantas horas hasta el término de la reacción. La mezcla de reacción se filtra luego y el producto se recupera del filtrado preferiblemente por via del procedimientos convencionales.

15

20

Cualquier grupo sustituyente en R^2 y R^6 capaz de reaccionar con el grupo $-\text{CH}_2\text{COOH}$ o éster "activado", por ejemplo grupos amino primarios y secundarios, deberán protegerse, si es necesario, antes de la reacción y desprotegerse después de la

misma.

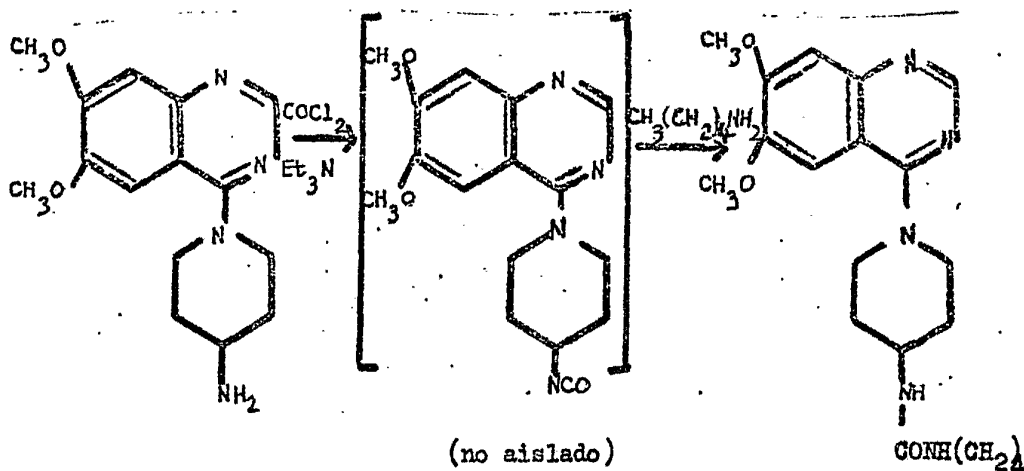
Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la base en bruto o de la base libre pura, mediante la técnica convencional de reaccionar la base libre con el ácido en un disolvente inerte, por ejemplo mezclando soluciones alcohólicas de cada uno de ellos y recogiendo el precipitado resultante por filtración. El producto puede entonces recrystalizarse para su purificación.

En el método anterior deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que los grupos alquilo inferior carboxi-sustituidos pueden ser atacados por grupos amino primarios y secundarios, debiéndose tener esto en mente a la hora de preparar compuestos en donde R⁶ contiene un grupo carboxi.

Las quinazolinas 4-sustituídas utilizadas con los materiales de partida en el procedimiento de la invención, son compuestos conocidos o pueden obtenerse por procedimientos análogos a los existentes en la técnica anterior, tal como el descrito y reivindicado en la Patente británica No. 1.199.768.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos en los cuales todas las temperaturas se ofrecen en °C.

EJEMPLO 1

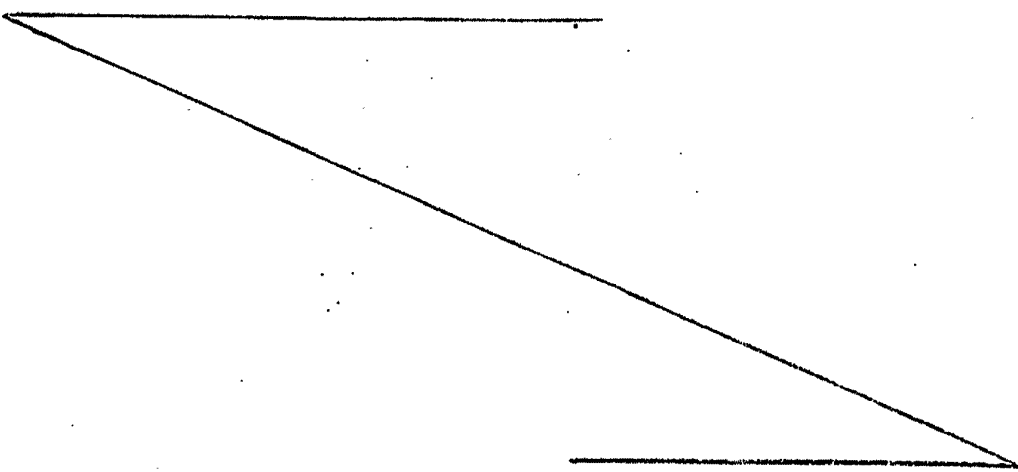


A una solución de fosgeno en tolueno (48 ml de 12,5% p/v) se añaden lentamente 5,8 g de 4-(4-aminopiperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina, 14 ml de trietilamina y 100 ml de cloroformo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la adición y se deja reposar luego durante la noche. Se añaden entonces lentamente 5,23 g de 1-aminopentano seguido por reposo durante 24 horas más. Se añaden 200 ml de ácido clorhídrico 2N y la fase orgánica se recoge y evapora hasta sequedad in vacuo para dar un aceite. El aceite se disuelve en agua, se basicifica con NaOH 5N y se extrae con cloroformo. El extracto se seca y evapora in vacuo para dar un aceite que solidifica tras reposar bajo éter de petróleo. La recristalización en acetonitrilo proporciona 4-[4-(3-n-pentilureido)piperidino]-6,7-dimetoxiquinazolina (1,5 g), p.f. 192-194°C.

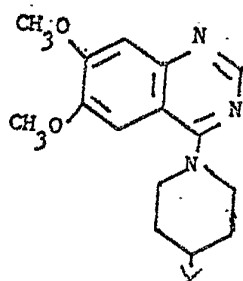
Análisis: $C_{21}H_{31}N_3O_2$ requiere C, 62,8; H, 7,8; N, 17,4;

Encontrado: C, 62,4; H, 8,0; N, 17,8 %.

Se preparan los siguientes compuestos usando el método del ejemplo 1, a partir de 4-(4-aminopiperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina, fosgeno y la amina adecuada. Los compuestos se aíslan en la forma indicada, efectuándose los análisis teórico y encontrado, éste último entre parentesis.

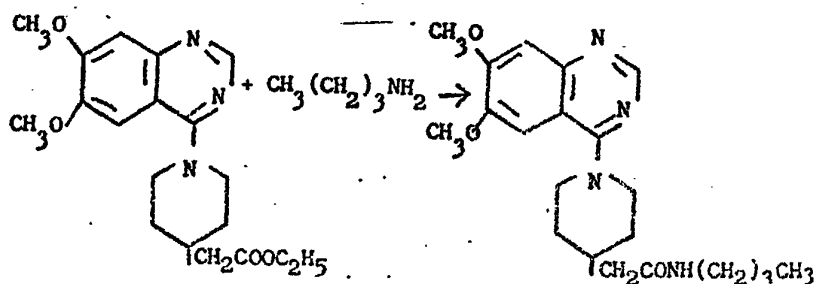


TABLA



Ejemplo	Y	Sal/Base libre/Hidrato p.f. °C.	Análisis % (Encontrado entre paréntesis)		
			C	H	N
2	$-\text{NHCONH}\cdot\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	monotartrato; 122-135°	53,62 (53,39)	6,56 6,68	13,03 13,31
3	$-\text{NHCO}-\text{N}$	Dihidrocioruro; 196-201°C	53,39 (53,87)	6,61 6,48	14,82 15,54
4	$-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	Base libre; 131-145°C	59,54 (58,96)	7,24 7,04	17,36 16,97
5	$-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_2$ (2- piridilo)	Base libre; 199-201°C	63,29 (63,26)	6,47 6,37	19,25 18,96
6	$-\text{NHCONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Base libre; 211-214°C	61,44 (61,13)	6,78 6,81	18,85 18,85
7	$-\text{NHCONHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	monohidrato; 187-190°C	58,90 (59,55)	6,50 6,30	18,07 17,91

EJEMPLO 2



Se calienta conjuntamente a unos 78°C durante 22 horas, 5 g de 4-(4-(etoxicarbonilmetil)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina y 10 ml de n-butilamina. La mezcla se enfría, se basifica y se extracta con cloroformo. El extracto se seca y evapora hasta sequedad in vacuo para dar un aceite que tras la disolución en éter cristaliza como un sólido blanco. La recristalización en acetato de etilo proporciona 4-(4-(n-butilcarbamoylmetil)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina (710 mg), p.f. 142-144°C.

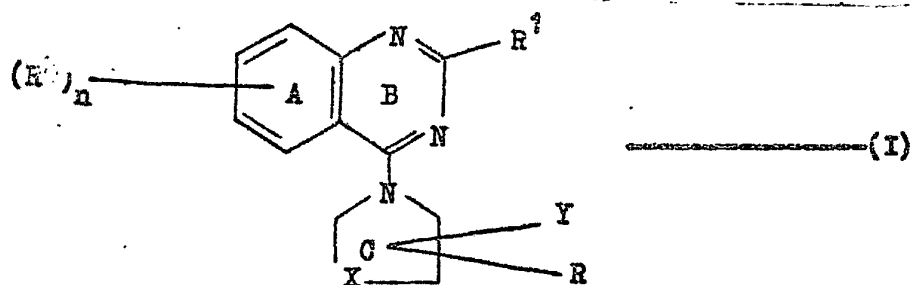
Análisis: C₂₁H₃₀N₄O₃ requiere: C, 65,3; H, 7,8; N, 14,5;

Encontrado: C, 64,9; H, 8,01; N, 14,25 %.

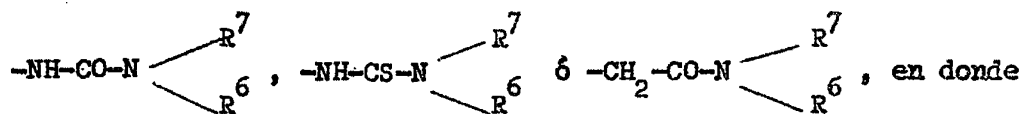
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

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



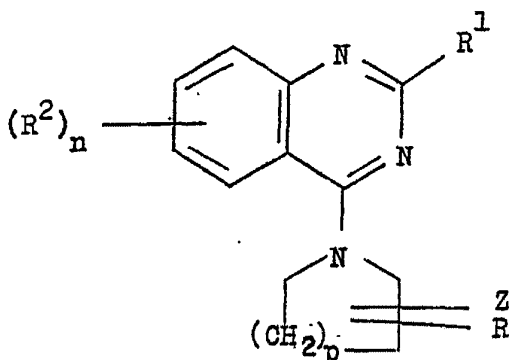
5 en la que (i) R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; $(R^2)_n$ representa de 1 a 3 sustituyentes opcionales, siendo cada R^2 un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxilo inferior y siendo n de 1 a 3, o constituyendo dos cualquiera de las mitades R^2 un grupo metilendioxi o etilendioxi
10 unido a posiciones adyacentes del anillo A; (ii) X representa $-(CH_2)_p-$ en donde p es 1 a 3; (iii) Y está unido a la posición 3 ó 4 del anillo C y representa un grupo de fórmula



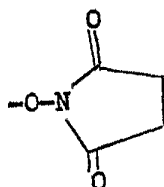
15 R^6 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo amino, alcoxilo inferior, hidroxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo; un grupo alqueno(inferior)- ó alquino(inferior)-metilo; un grupo arilo o un grupo heteroarilo; y R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o R^6 y R^7 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual
20 están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado; y (iv) R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior unido al mismo átomo de carbono que Y; caracterizado porque

6

se hace reaccionar una quinazolina de fórmula:



5 en donde R, R¹, R², n y p se definen como en la fórmula (I); y Z es un grupo de fórmula -NCO, -NCS ó -CH₂COQ³, en donde Q³ es un buen grupo saliente, tal como alcoxi inferior, cloro, bromo



10 con un compuesto de fórmula R⁶R⁷NH, definiéndose R⁶ y R⁷ como anteriormente en este método, siendo protegido antes de la reacción, si es necesario, cualquier grupo de R², R⁶ y R⁷ capaz de reaccionar con grupos isocianato, isotiocianato o -CH₂COQ³, para desprotegerlo después de la reacción; y a continuación se recupera el compuesto resultante de fórmula (I).

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como quinazolina se hace reaccionar una de la fórmula indicada en la que (R²)_n es 6,7-dimetoxi, R¹ es hidrógeno, p es 2, R es hidrógeno y Z se define como anteriormente y está en la posición 4.

20 3.- Procedimiento para preparar derivados de quinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 FEB. 1978

PFIZER CORPORATION

J. M. GOMEZ AGUIR Y PUNZO
D. O. Fernando J. Suarez Diaz

do