

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de
con los datos que figuran en
sente descripción y según
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	474467	(19) A 1
FECHA DE PRESENTACION	24 OCT. 1978	

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
773168	25 Octubre 1977	Finlandia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE QUINAZOLINAS"

(71) SOLICITANTE (S)
FERMION OY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
P.O. Box 28 - SF -02101 Espoo 10 (Finlandia)

(72) INVENTOR (ES)
Heinrich THALER.

(73) TITULAR (ES)
FERMION OY

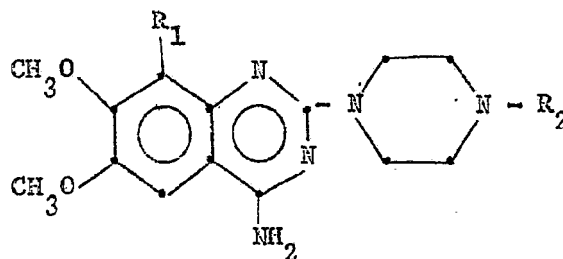
(74) REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

CADUCADO

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo método para la preparación de quinazolinas que tienen la fórmula

5



10

en donde

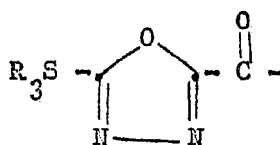
R₁ es hidrógeno o metoxilo y

R₂ es alquénilo con 3 a 5 átomos de carbono,

15

benzoilo, furoilo, tienilcarbonilo, ciclopentilo-carbonilo, alcoxicarbonilo con 2 a 5 átomos de carbono, alquéniloxicarbonilo con 4 o 5 átomos de carbono, (2-hidroxialcoxi)-carbonilo con 4 o 5 átomos de carbono o un grupo que tiene la fórmula

20



25

en donde

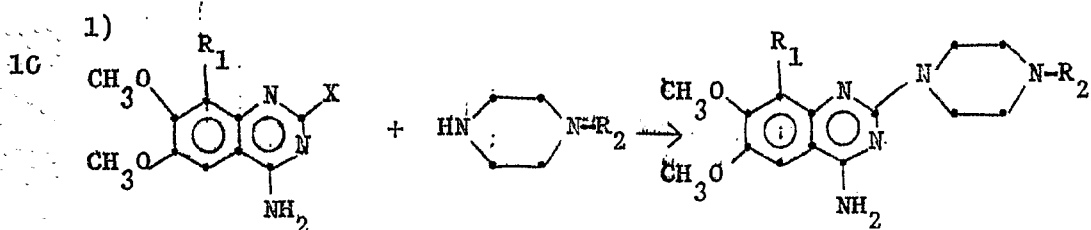
R₃ es un grupo de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o el grupo de bencilo.

Estos compuestos tienen efectos rebajadores de la presión sanguínea.

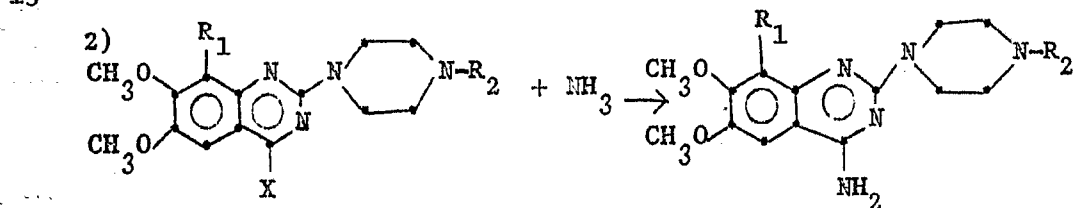
30

Metodos para la preparación de compuestos que tienen la fórmula I se describen, por ejemplo, en

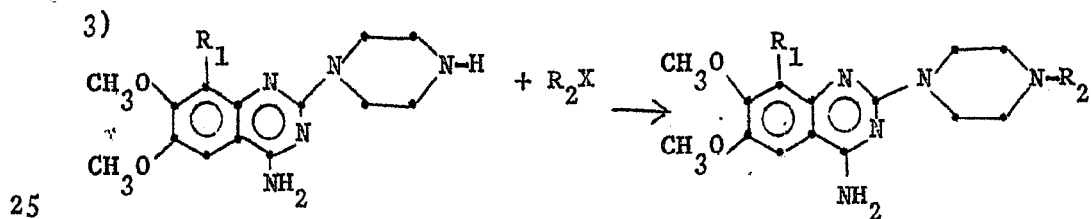
las patentes estadounidenses 3.511.836 y 3.669.968 y en la patente DT 2.457.911 (todas de Chas. Pfizer Inc. N.Y.) en la patente holandesa 7.206.067 (N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v.h. Brocades-Stheeman en Pharmacia) y en la patente estadounidense 4.001.238 (Bristol Myers Co. N.Y.). Los pasos de síntesis utilizados en estas patentes pueden describirse por medio de los esquemas reaccionales siguientes:



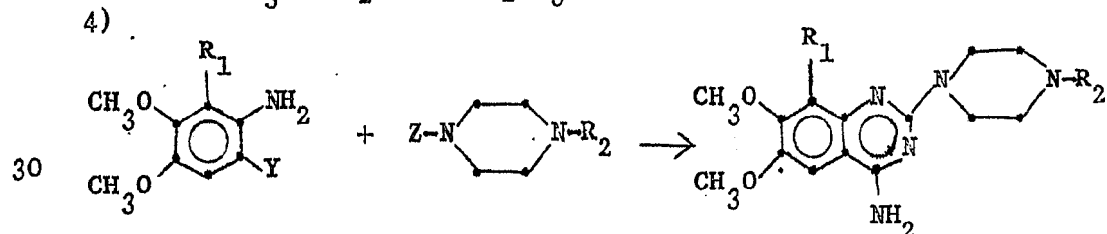
15 X = Cl, -OR, -SR

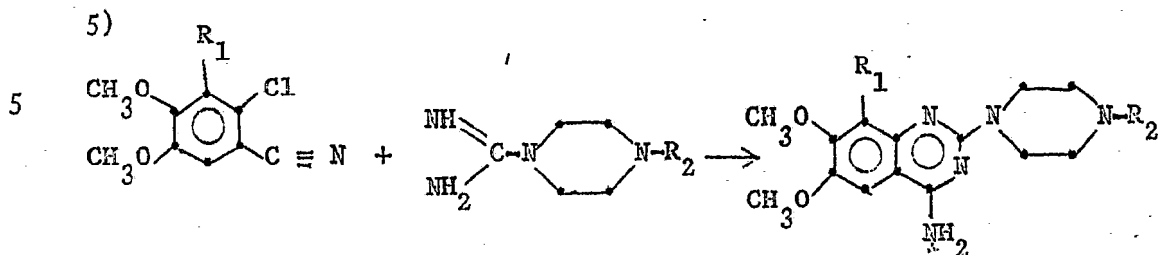
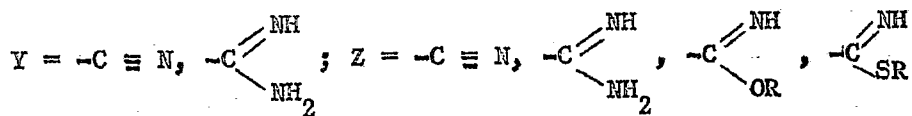


20 X = -Cl, -OR, -SR



X = -Cl, -N3, -OSO2Ar, -OSO2CH3 etc.





en donde

10

R_1 y R_2 tienen el mismo significado ya citado antes.

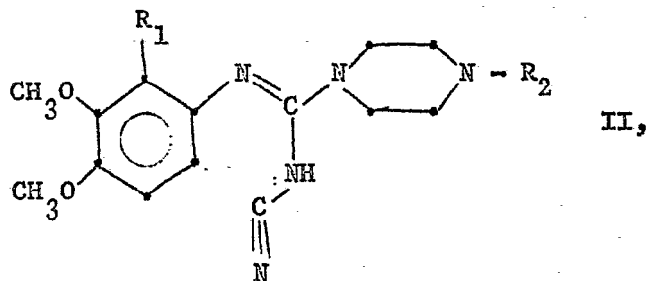
15

En los métodos 1 a 3 los derivados de qui-
nazolina se dejan reaccionar con piperacinas N-monosubsti-
tuidas, amoniaco o agentes de alquilación o acilación, mien-
tras que en los métodos 4 y 5 se hace reaccionar 6-amino-
veratronitrilo o sus derivados o 6-cloveratronitrilo o
sus derivados con N-cianopiperacinas 4-substituidas o sus
derivados, que pueden prepararse mediante la adición de
amoniaco, alcoholes o mercaptanos al grupo ciano.

20

En este invento los compuestos de la for-
mula I se preparan mediante el cierre de anillo de pipe-
racin-1-(N-aryl-N'-ciano)-carboximidamidas 4-substituidas
de la fórmula

25



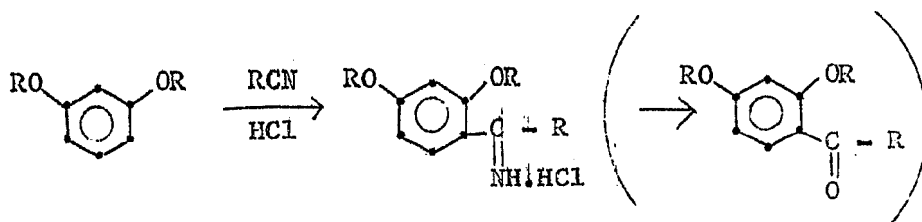
30

en donde

R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado.

Esta reacción de cierre de anillo puede considerarse como una nueva aplicación de la síntesis de fenolcetona de Hoesch-Houben (Org. Reactions 5 (1949), 387).

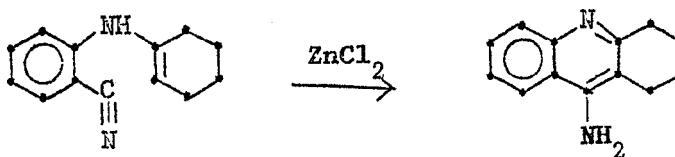
5



10

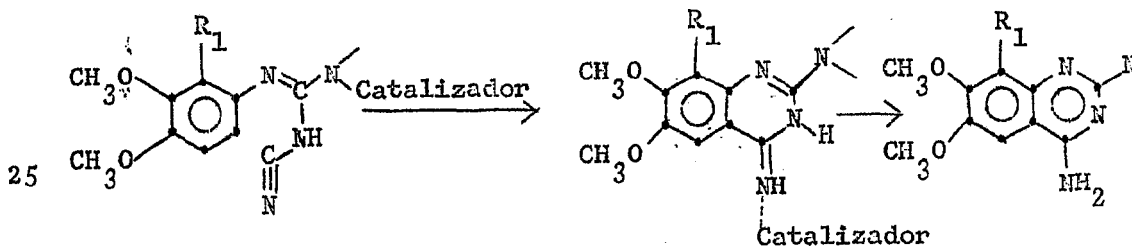
o como un desarrollo adicional del cierre de anillo de beta-ciano-enaminas (S. Patai, Chemistry of the Cyano-group, pág. 397 y siguientes)!

15



20

El mecanismo de reacción puede explicarse por medio del esquema siguiente:



25

El anillo aromático, activado por grupos metoxi, reacciona intramolecularmente con el grupo ciano para formar un derivado 4-imino-quinazolinico intermedio, que aromatiza inmediatamente el derivado de 4-amino-quinazolina deseado.

30

Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse siguiendo los métodos expuestos en los esquemas 1 a 5 y su preparación se describe en la solicitud de patente nº SF 773167:

5 Para llevar a cabo la reacción se disuelve o suspende la piperacina-1-(N-aril-N'-ciano)-carboximida 4-sustituida o su sal, por ejemplo el clorhidrato, en un disolvente orgánico inerte apropiado tal como diclorobenceno, nitrobenceno, disulfuro de carbono, cloruro de metileno, dicloroetano, tetracloroetano, nitroalcanos inferiores o éter de petróleo, pero puede utilizarse también éter, benceno, etc. Se adiciona 0,1 a 3, de preferencia 1 a 1,5 equivalentes de un catalizador de Friedel-Crafts apropiado tal como tricloruro de aluminio, tribromuro de aluminio, cloruro de estaño IV, cloruro de zinc, cloruro de hierro III. Existe una amplia variedad de disolventes y catalizadores para la reacción de cierre de anillo que constituye el objeto de este invento, véase, por ejemplo G.A. Olah, Friedel-Crafts Chemistry, 1973, capítulo IV, Catalysts and Solvents.

20 La temperatura necesaria para esta fracción varía según el caso, estando comprendida, por lo general entre 0° C y 150°C, de preferencia entre 0° y 50°C. El tiempo de reacción está relacionado a diversos factores tal como la temperatura de la reacción, el tipo de catalizador, la reactividad del material de partida y el disolvente utilizado. Por consiguiente el tiempo de reacción puede variar ampliamente, estando comprendido, de preferencia, entre 2 y 24 horas.

30 Adicionalmente el anillo puede cerrarse con ácido polifosfórico, que puede utilizarse como cata-

lizador y como disolvente.

La mezcla reaccional se agita a una temperatura apropiada, de preferencia entre 50 y 160°C, durante 2 a 24 horas, con lo que se cierra el anillo.

5

Debe hacerse constar que los materiales de partida correspondientes a la fórmula II no deben, necesariamente, aislarse de sus mezclas reaccionales.

10

Pueden prepararse en un disolvente apropiado para la reacción de cierre de anillo y a esta mezcla se adiciona el catalizador y se prosigue la reacción hasta el final sin aislar el intermediario.

15

La mezcla reaccional puede elaborarse en forma usual, por ejemplo mediante tratamiento con un exceso de ácido clorhídrico frío o con una solución acuosa fría de una base inorgánica tal como NaOH, KOH o amoníaco.

20

Cuando se utiliza ácido clorhídrico los derivados de quinazolina precipitan en forma de clorhidratos y pueden aislarse mediante filtración. Cuando se utiliza una base se forman quinazolinas libres. Estas pueden transformarse en sus clorhidratos disolviéndolas en un disolvente inmisible en agua, tal como cloroformo, separando por filtración, de ser necesario, los productos de hidrólisis del catalizador utilizado y, después de llevar la solución hasta un volumen apropiado por evaporación, tratando la solución con cloruro de hidrógeno gaseoso o una solución de cloruro de hidrógeno en éter o alcohol. Los derivados de quinazolina precipitan en forma de clorhidratos y se aíslan mediante filtración.

25

30

El método aquí expuesto es en muchos aspectos mas ventajoso que muchos de los conocidos hasta ahora.

Los compuestos económicos y mas fácilmente obtenibles, el 1,2-dimetoxi y 1,2,3-trimetoxibenceno no pueden utilizarse como materiales de partida, los cuales mediante nitración y reducción catalítica sucesiva se transforman cuantitativamente en 3,4-dimetoxianilina o 2,3,4-trimetoxianilina, de los que pueden sintetizarse los derivados de quinazolina deseados en tres o, como máximo, cuatro etapas fáciles.

En los métodos anteriormente citados 1,2 y 3 para la preparación de derivados de quinazolina se utiliza como materiales de partida el ácido 3,4-dimetoxi o 3,4,5-trimetoxi-benzoico, que son competitivos en precio con los materiales de partida aquí utilizados, sin embargo la síntesis del producto final implica, por lo menos, 8 etapas. El método de este invento simplifica considerablemente, por tanto, la síntesis y reduce el tiempo y trabajo necesarios para la producción.

En los métodos conocidos previamente citados 4 y 5 el 3,4-dimetoxibenzonitrilo y el 3,4,5-trimetoxibenzonitrilo se utilizan como materiales de partida, los cuales son considerablemente mas costosos que los materiales utilizados en este invento. Además los reactivos utilizados para la reacción de condensación en los métodos conocidos antes citados, tal como hidruro sódico o compuestos de litio orgánicos, son extremadamente reactivos y en aplicación industrial requieren medidas precautorias especiales y el empleo de equipo especial debido al gran riesgo de incendio y explosión, mientras que los catalizadores utilizados en el método de este invento solo precisan protegerse contra la humedad, lo que se obtiene muy facilmente y sin equipo especial.

El método aquí descrito es muy apropiado para aplicación industrial debido a sus pocas etapas de reacción y económicos materiales de partida. Los ejemplos que siguen describen el invento con mayor detalle.

5

EJEMPLO 1

10

15

20

A una solución de 15,3 g de 4-(furo-2-il)-A, en donde A tiene el significado de piperacina-1-[N-ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)]-carboximidamida, en 200 cc de cloruro de metileno, se instila, a la temperatura del ambiente, una solución de 13,0 g de cloruro de estaño IV en 100 cc de cloruro de metileno. Después de la adición se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 3 horas y luego se calienta bajo reflujo durante 12 horas. Se enfría la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se adiciona lentamente y bajo agitación a 100 cc de ácido clorhídrico 5-N. Después de agitarse en un baño de hielo durante 3 horas se separa por filtración el precipitado formado. El clorhidrato de 6,7-dimetoxi-4-amino-2-[4-(furo-2-il)-piperacina-1-il]-quinazolina puede purificarse mediante recristalización en etanol acuoso.

EJEMPLO 2

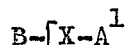
25

30

Con la repetición del ejemplo 1, pero utilizando

- 1) 4-alilo-A
- 2) 4-benzoilo-A
- 3) 4-(furo-3-ilo)-A
- 4) 4-(aliloxicarbonilo)-A
- 5) 4-(2-metilprop-2-eniloxicarbonilo)-A
- 6) 4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonilo)-A o
- 7) 4-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonilo)-A

en lugar de 4-(furo-2-ilo)-A se obtienen las sustancias siguientes



5

en donde B representa 6,7-dimetoxi-4-amino-2-,
A¹ es -piperacina-1-il]-quinazolina y
X representa, respectivamente,

10

- 1a) 4-álil-
- 2a) 4-benzoil-
- 3a) 4-(furo-3-il)-
- 4a) 4-(aliloxicarbonil)-
- 5a) 4-(2-metilprop-2-eniloxicarbonil)-
- 6a) 4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-ilocarbonil)- o
- 7a) 4-(5-metiltio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)-

15

que se aislan mediante el procedimiento antes descrito.

EJEMPLO 3

20

Se adicionan 2,8 g de cloruro de zinc seco a una solución de 8,7 g de 4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-ilocarbonil)-piperacina-1-[N-ciano-N¹-(2,3,4-trimetoxifenil)]-carboximidamida en 100 cc de tetracloroetano. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante una hora y luego 6 horas en un baño de agua caliente.

25

Después de enfriarse a la temperatura del ambiente se adiciona un exceso de solución de amoníaco al 20% en agua. Se adicionan 150 cc de cloroformo, se agita la mezcla durante 15 minutos y luego se separan las fases. Se extrae la fase acuosa por dos veces con CHCl₃. Se lavan las fases orgánicas combinadas una vez con amoníaco diluido y luego varias veces con agua. Se seca el clo

30

roformo con $MgSO_4$, se separa por filtración el desecante y se concentra la solución hasta 100 cc mediante evaporación. Mediante la adición de una solución de HCl en éter precipita, en forma del clorhidrato, la 6,7,8-trimetoxi-4-amino-2-[4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonil)-piperacina-1-il]-quinazolina.

EJEMPLO 4

Se adiciona a 30 cc de ácido polifosfórico 7,7 g de 4-(furo-2-il)-piperacina-1-[N-ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)]-carboximidamida. Se calienta la suspensión densa bajo nitrógeno hasta 130°C y se mantiene a esta temperatura durante 10 horas bajo agitación. Se agita la mezcla enfriada en un exceso de solución de amoníaco en agua. El proceso ulterior es el mismo que el del ejemplo 3. El producto es el clorhidrato de 6,7-dimetoxi-4-amino-[4-(furo-2-il)-piperacina-1-il]-quinazolina.

= . =

20

REIVINDICACIONES

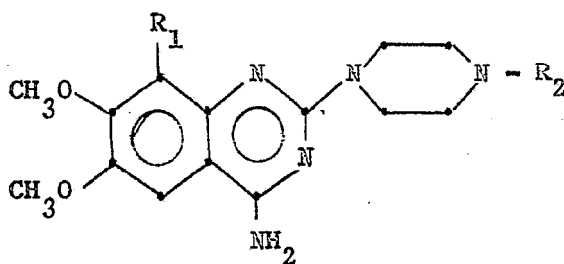
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

25

1.- Un procedimiento para la preparación de quinazolinas, de la fórmula general

30



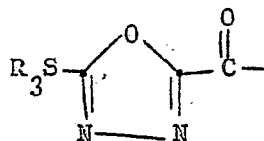


en donde

R₁ es hidrógeno o metoxilo y

10 R₂ es alquénilo con 3 a 5 átomos de carbono, benzoi-
lo, furoilo, tienilcarbonilo, ciclopentil-
carbonilo, alcocixarbonilo con 2 a 5 átomos de
carbono, alquéniloxicarbonilo con 4 o 5 átomos
de carbono, (2-hidroxialcoxi)-carbonilo con 4
o 5 átomos de carbono o un grupo de la fórmula

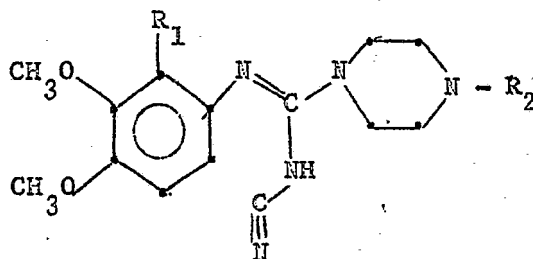
15



20 en donde

R₃ es un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de car-
bono o el grupo bencílico, mediante reacción
de cierre de anillo de piperacina-1-(N-aril-N'-
-ciano)-carboximidamidas de la fórmula

25



30

en donde

R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, uti

en donde

R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado, la presencia de un catalizador de Friedel-Crafts apropiado y un disolvente apropiado, a temperaturas comprendidas entre 0° y 150°C y tiempos de reacción entre 2 y 24 horas, y aislar finalmente el producto o su sal de la masa reaccional mediante un tratamiento ácido o básico.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma particular de realización, la reacción de cierre del anillo se verifica en presencia de ácido polifosfórico como agente catalítico.

3.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque en su realización el material de partida no se aísla necesariamente de la masa reaccional de su preparación.

4.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque preferentemente, los derivados de quinazolina se precipitan en forma de clorhidratos, en la etapa final del proceso.

5.- Un procedimiento para la preparación de quinazolininas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

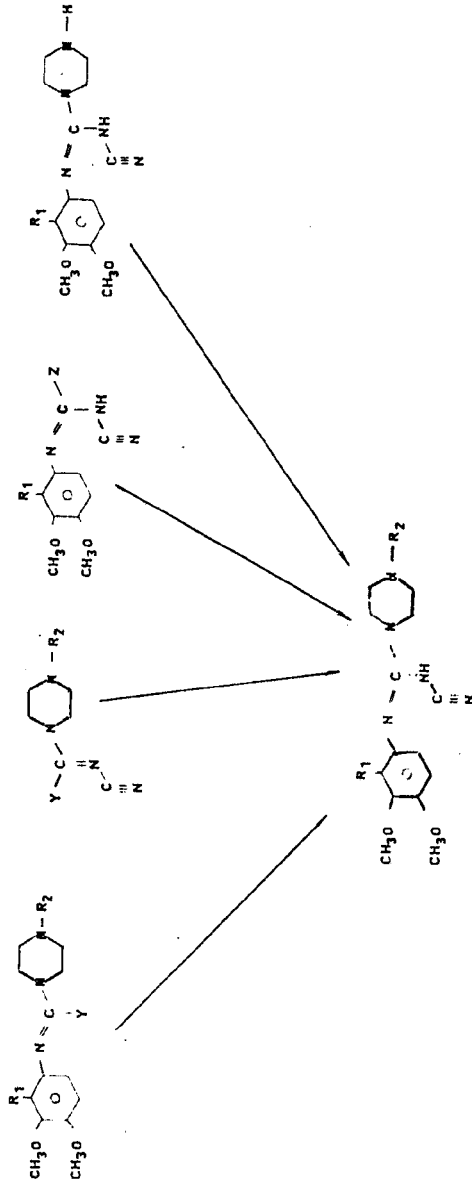
Madrid, a 24 OCT. 1978
P.a.

JAIME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

mc.

ESQUEMA.1

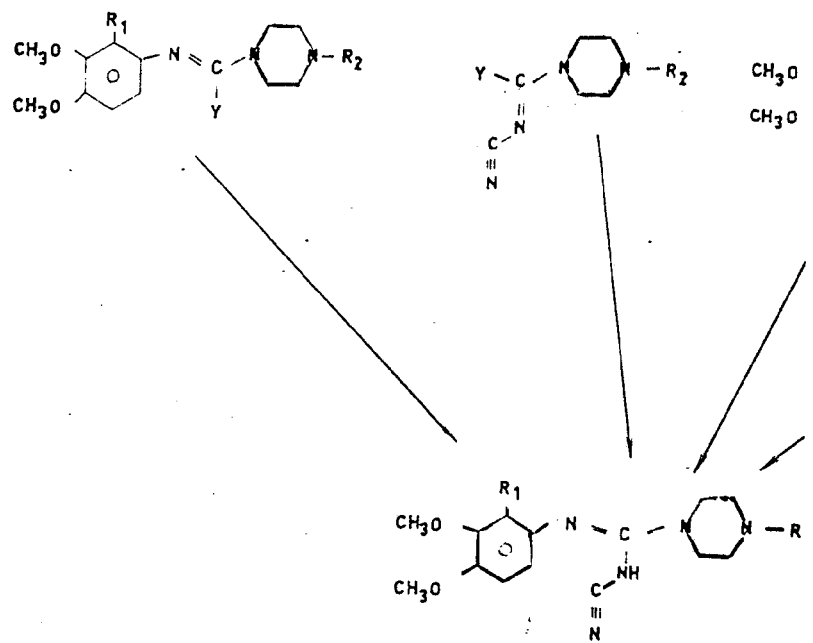


MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

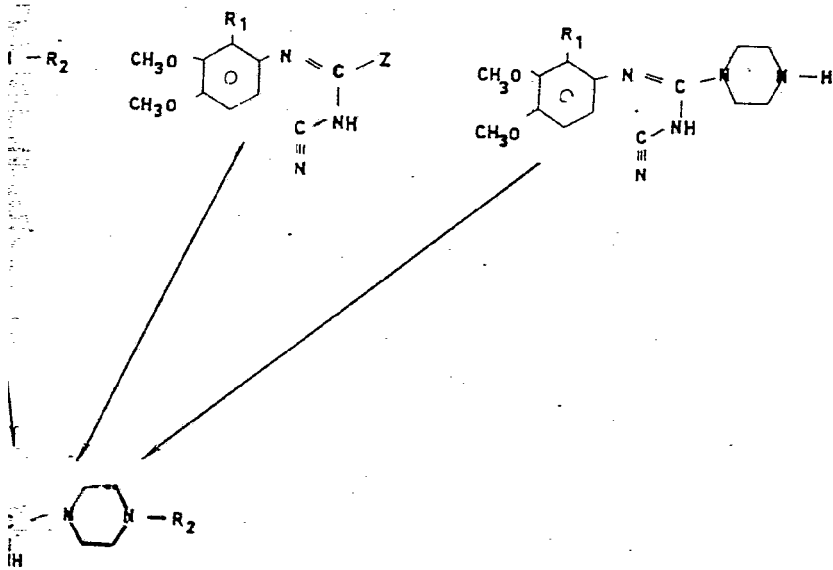
P. D. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

ESQUEMA. 1



JEMA.1

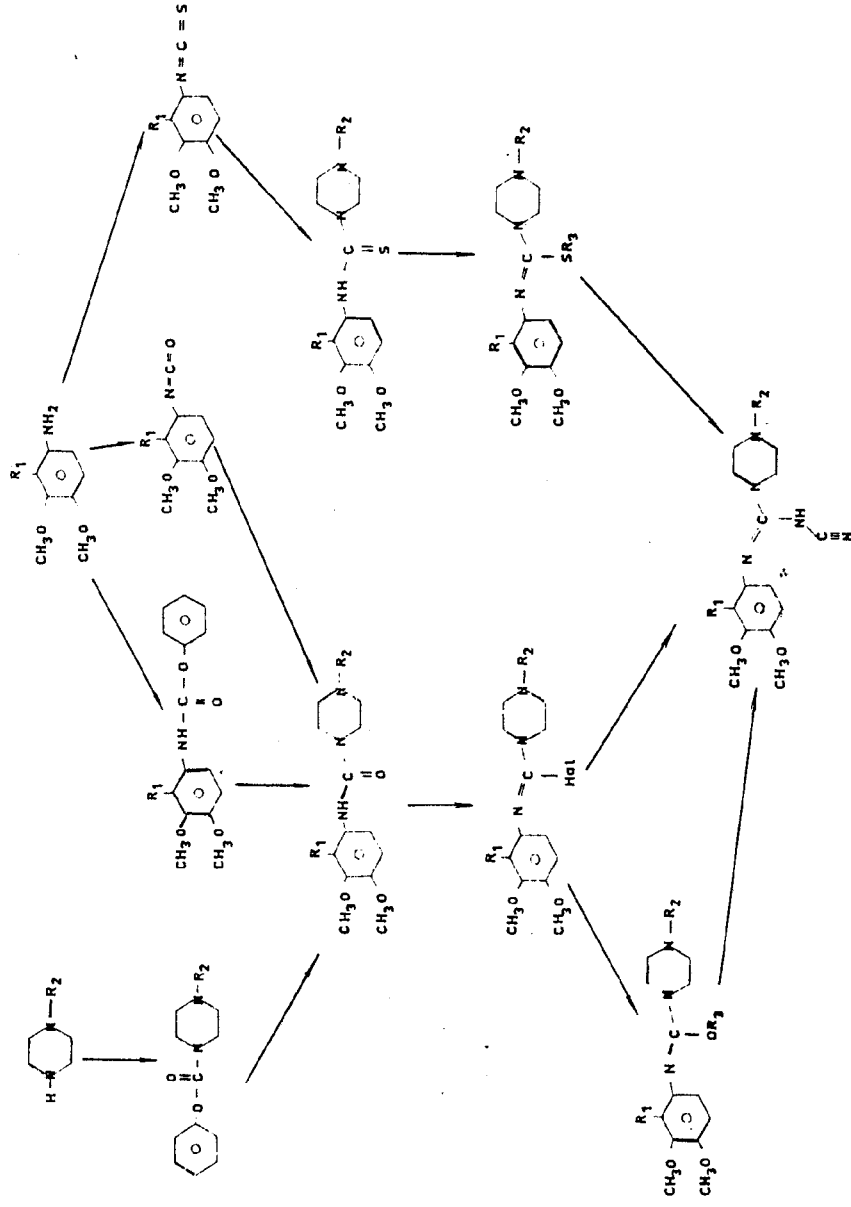


MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

JAIME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

ESQUEMA.2

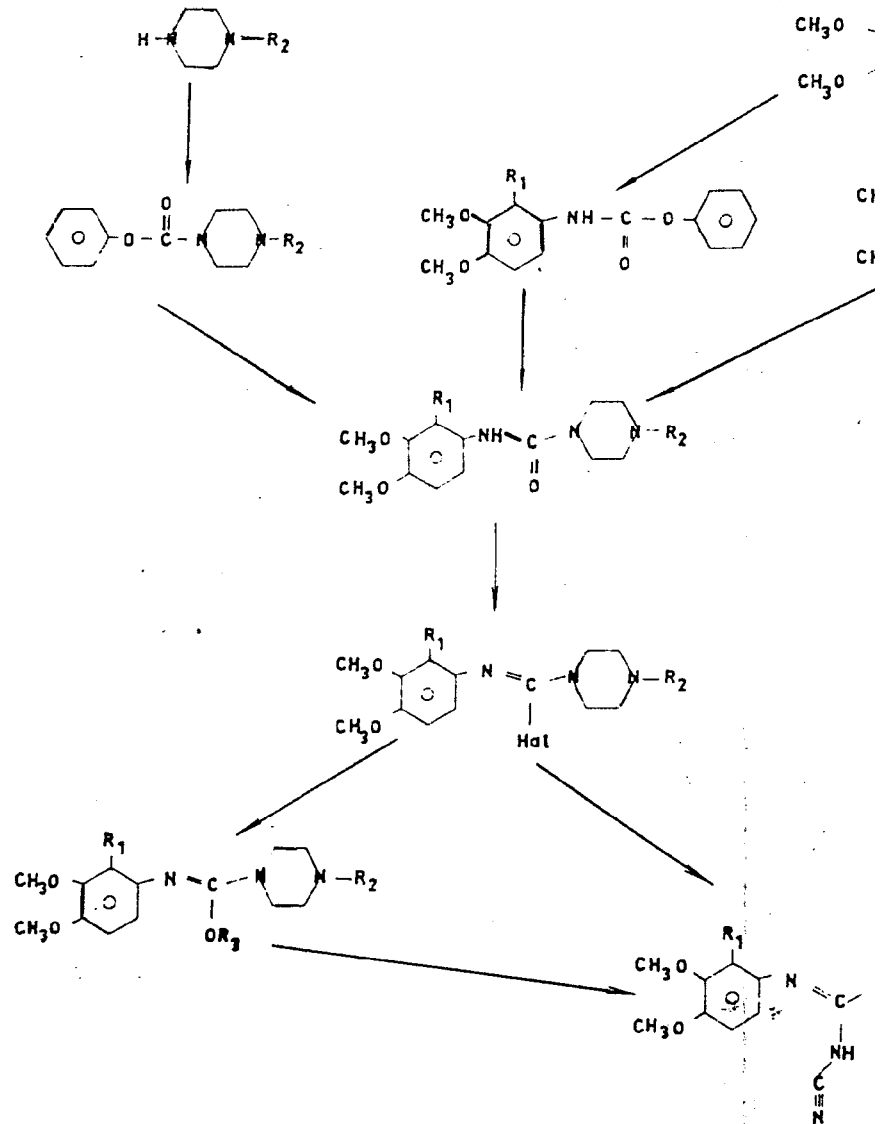


MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

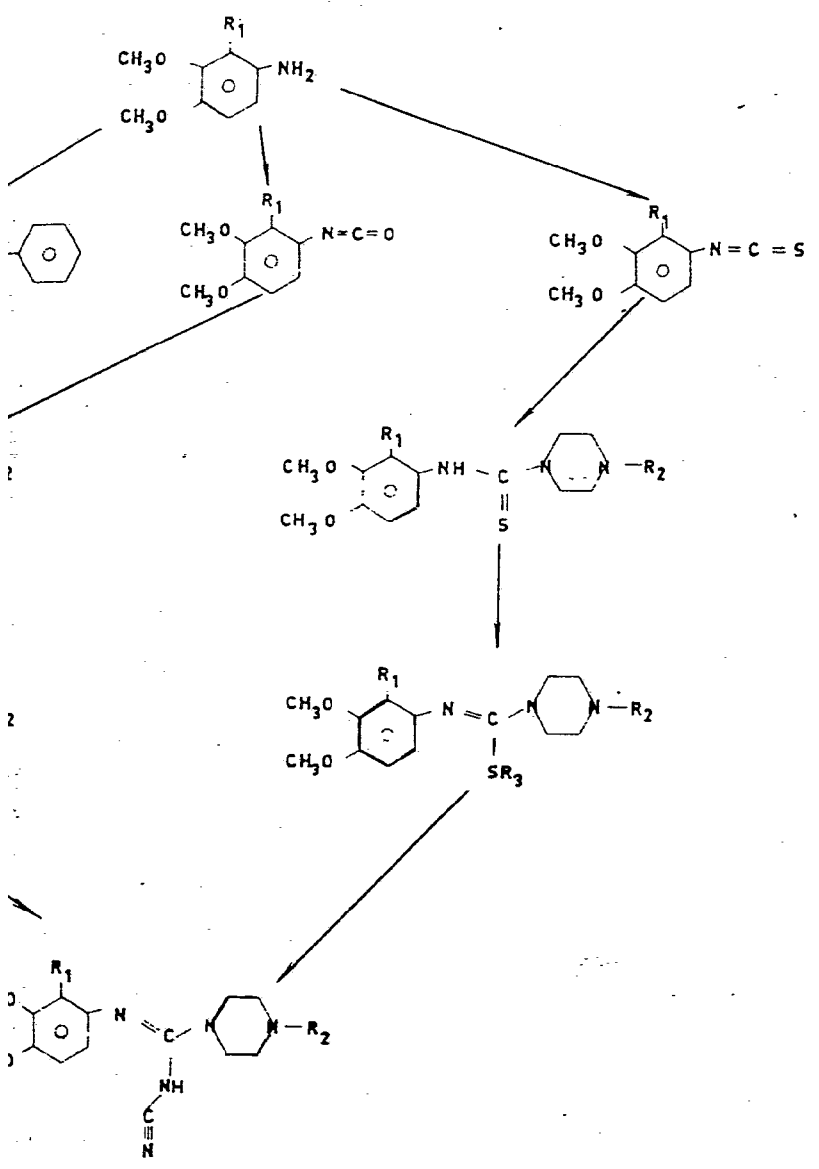
P.P. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

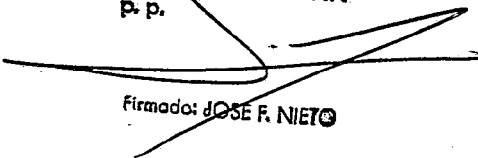
ESQUEMA.2



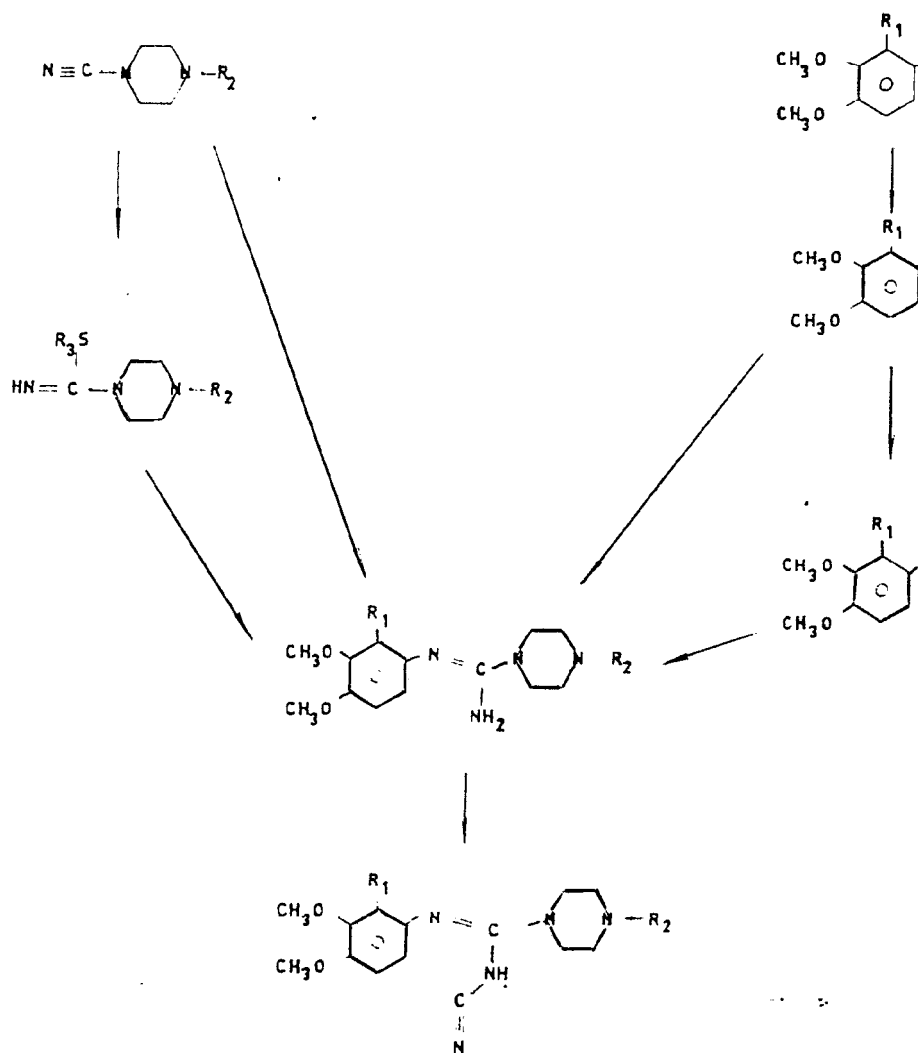
UEMA.2



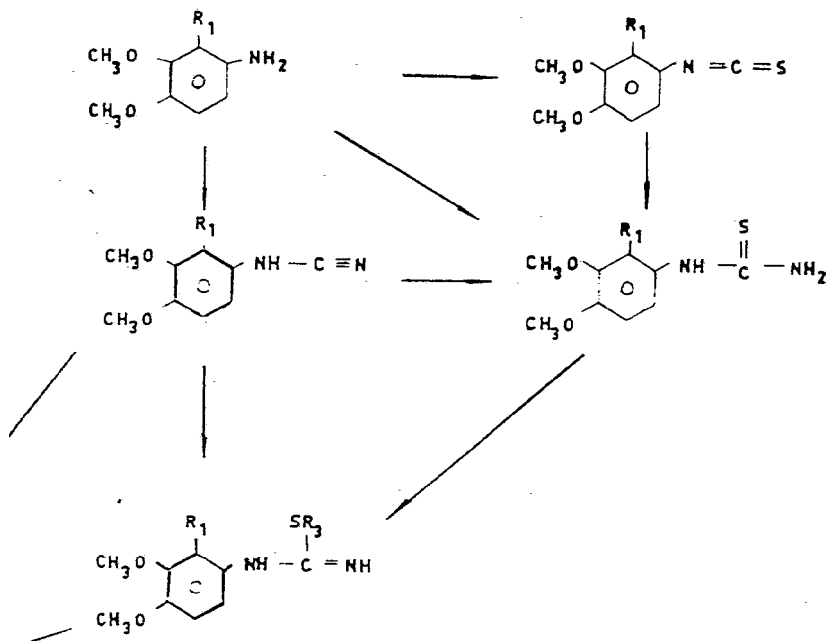
MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

p.p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

ESQUEMA. 3



QUEMA. 3

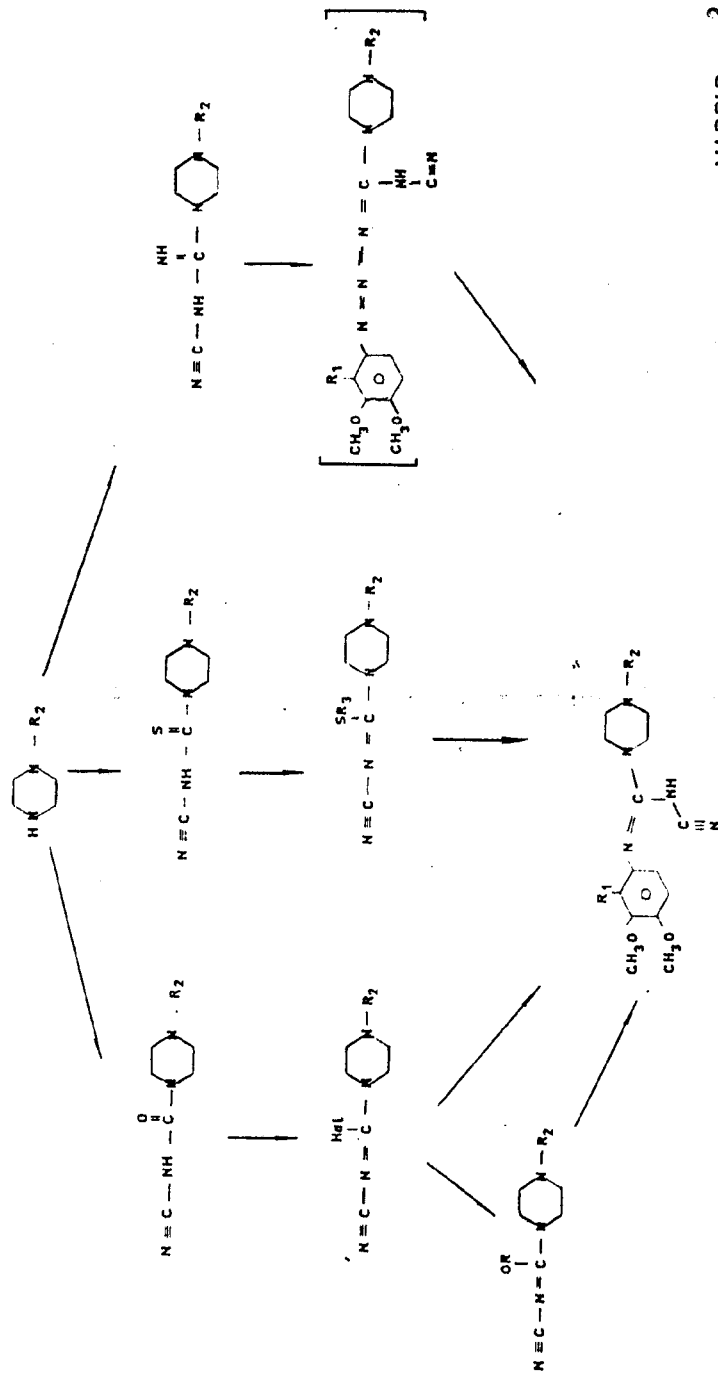


MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

JAIMÉ ISERN
p. p.

~~_____~~
Firmado: JOSE F. NIETO

ESQUEMA. 4



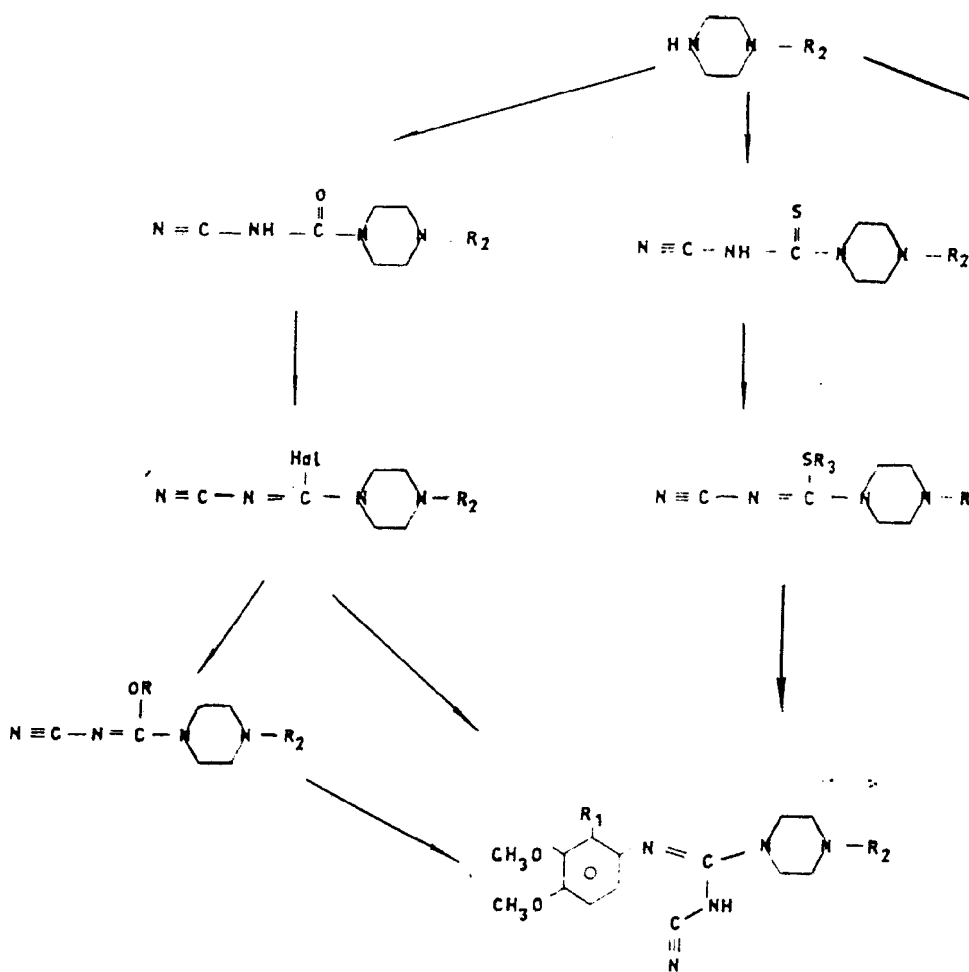
MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

JAIMES ISENI

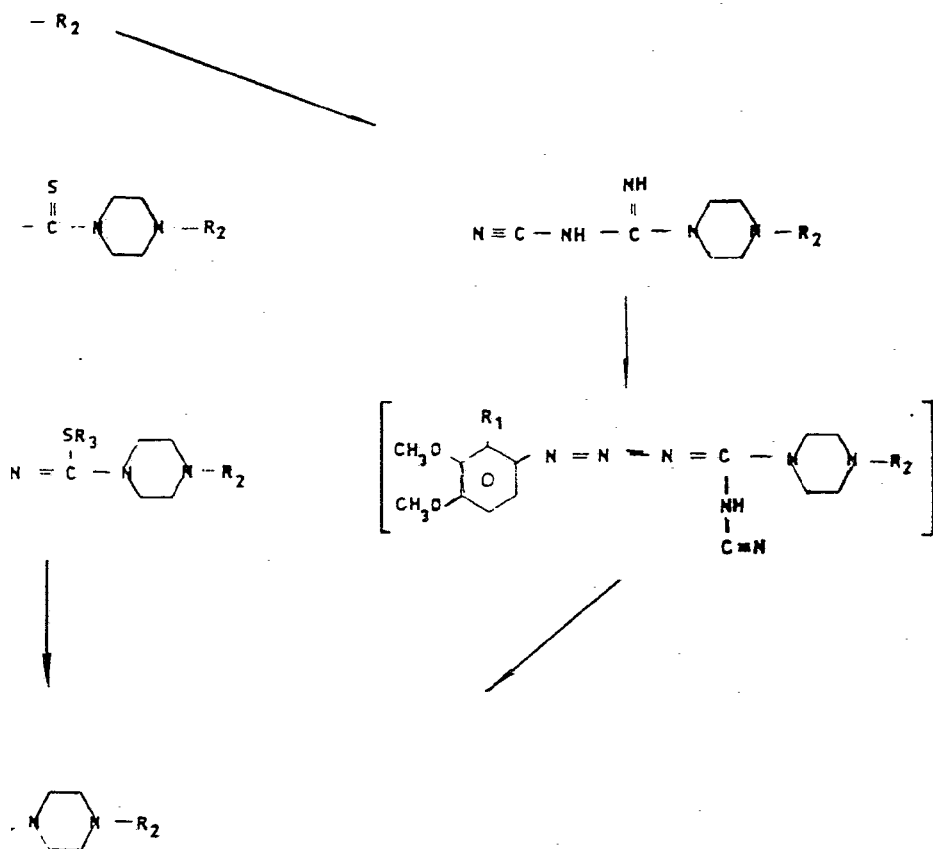
P.P.

Firmado por JOSE F. NIETO

ESQUEMA. 4



JEMA. 4

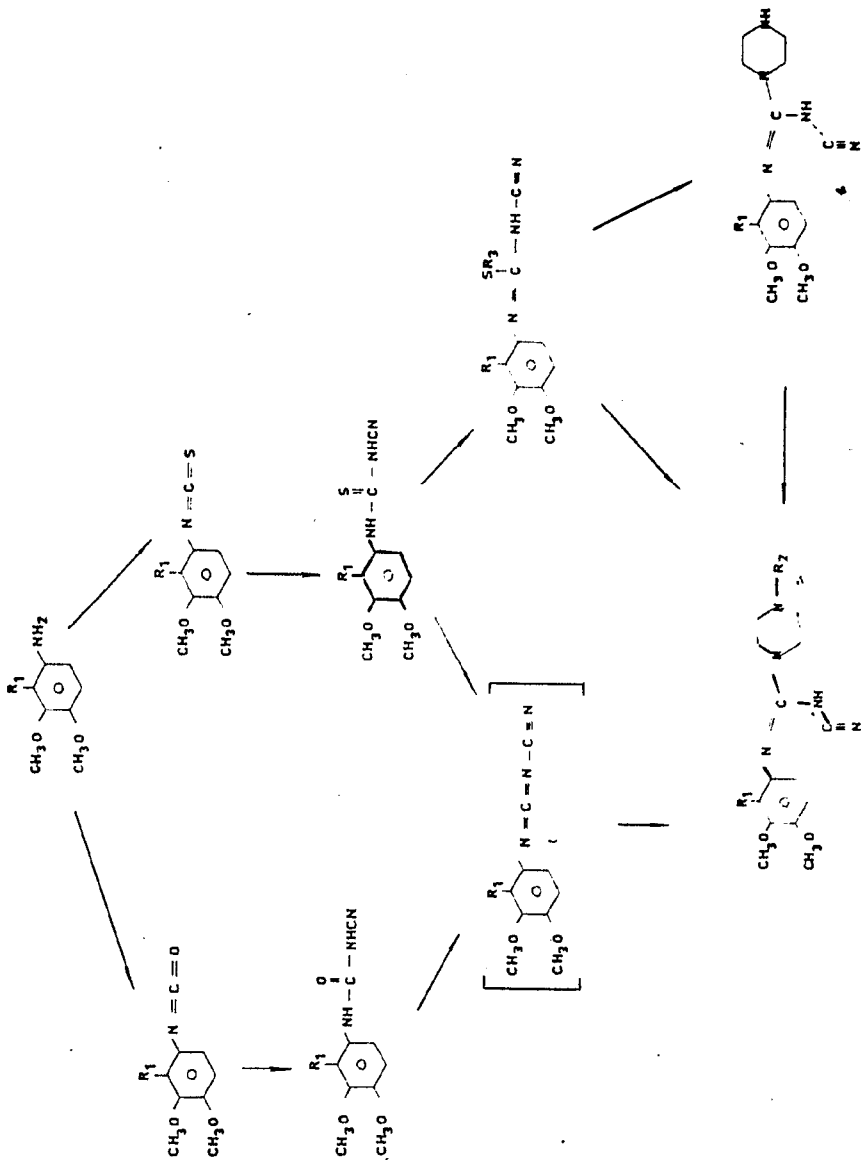


MADRID. a 24 OCT. 1978
P. A.

JAIME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

ESQUEMA.5

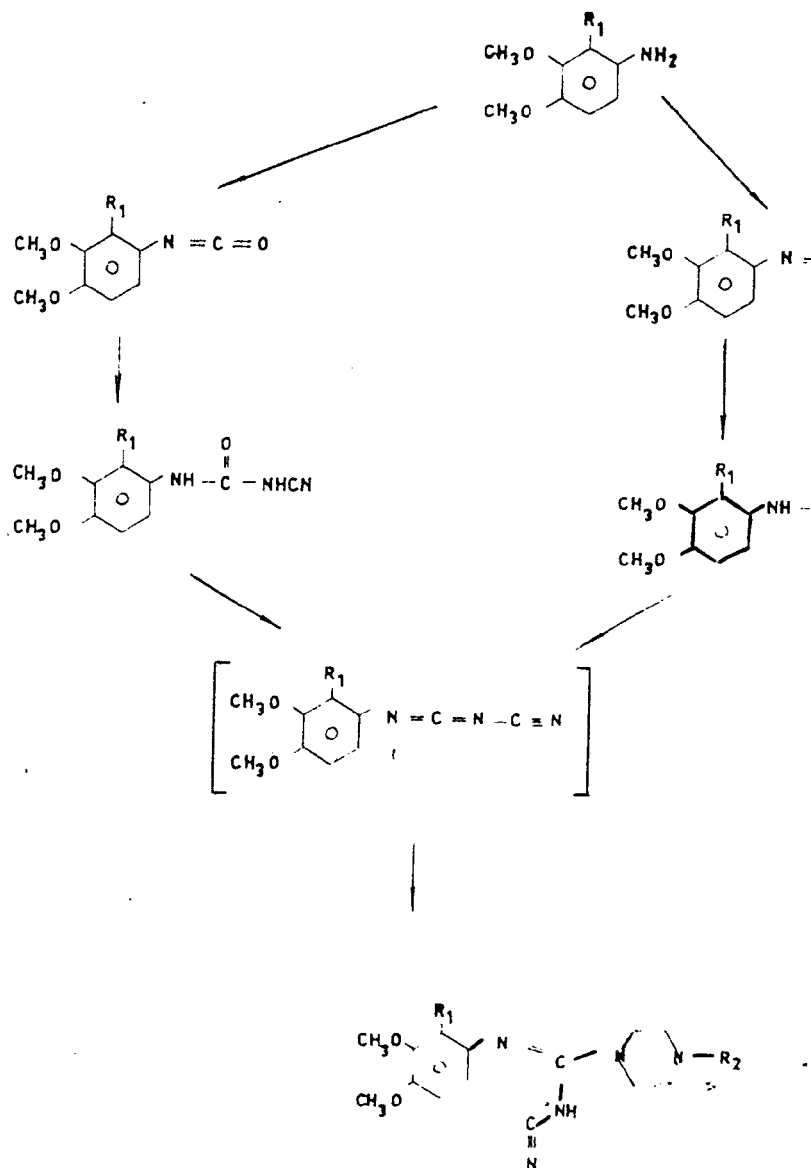


MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

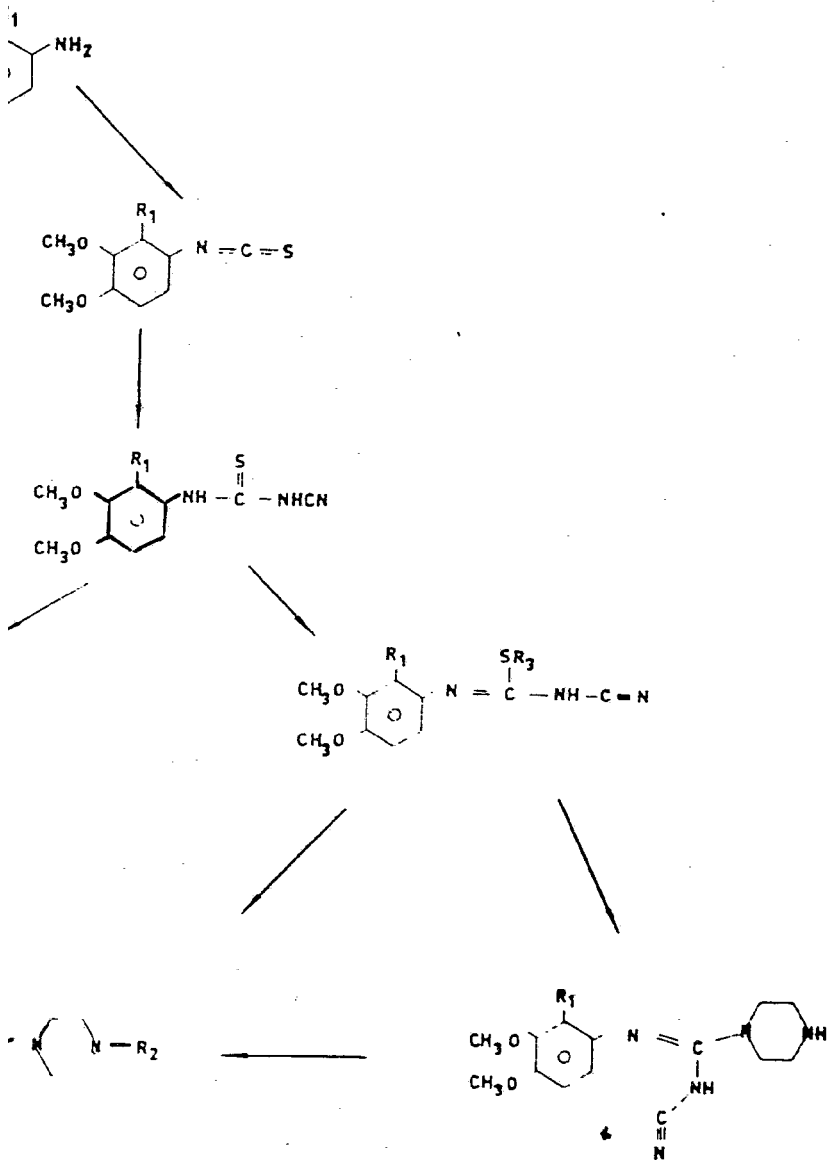
JAIMIE ISERN
P. P.

Firmado por JOSE F. NIETO

ESQUEMA.5



UEMA.5



MADRID. a 24 OCT. 1978
P.A.

JAIME ISERN
p. p.

(Signature)
Firmado: JOSE F. NIETO