

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES	11	NUMERO	A1
	21	479.005	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		28.Marzo.1979	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 37141/78			32 FECHA 29-3-78			33 PAIS Japón		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL E07D 403/04; A61K 31/505			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS DE QUINAZOLINA"								
71 SOLICITANTE (S) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED						(A 3720-06 SUMITOMO)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón								
72 INVENTOR (ES) Isamu Maruyama, Shunji Aono y Junki Katsube.								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ						(P.-71.523)		

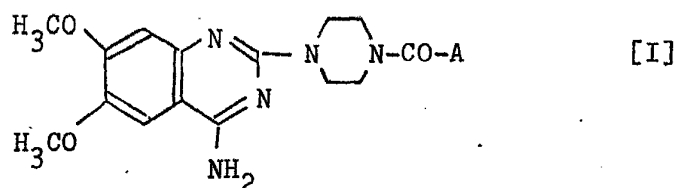
El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos de quinazolina antihipertensores. Más particularmente, el invento se refiere a la preparación de compuestos de quinazolina y sus sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, que se ha encontrado ahora que tienen excelentes propiedades antihipertensoras y son útiles para el tratamiento de pacientes hipertensos.

Se sabe que ciertos derivados de quinazolina son eficaces para reducir la presión sanguínea de los pacientes hipertensos (patente de EE. UU. nº 3.511.836). En particular, el Prazosin, 2-[4-(2-furoil)-1-piperazinil]-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina se ha empleado para el tratamiento de pacientes con fallos de corazón hipertensos o congestivos en ciertos países incluyendo EE. UU. Sin embargo se ha descrito que el Prazosin tiende a originar hipotensión ortoestática en los pacientes. Dicha hipotensión temporal indeseable se cree que es atribuible a la potente actividad de bloqueo de los receptores α -adrenárgicos del Prazosin.

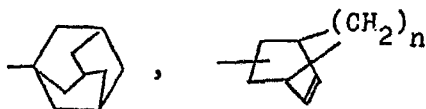
Como resultado de un estudio, se ha encontrado ahora que los compuestos de quinazolina de la fórmula (I) antes mencionados tienen una excelente actividad antihipertensora y son útiles para el tratamiento de la hipertensión. En experimentos en ratas de tensión normal o espontáneamente hipertensas, se encontró que los compuestos del presente invento tenían una potente actividad antihipertensora de larga acción por administración oral. A diferencia del Prazosin, los compuestos del presente invento

ejercen un efecto relajante o espasmolítico sobre el músculo no estriado de los vasos sanguíneos, y su actividad de bloqueo de los receptores α -adrenárgicos es relativamente débil en comparación con su potente actividad hipotensora. Así presentan característicamente un efecto antihipertensor de larga acción sin originar efectos adversos tales como hipotensión ortoestática. Por consiguiente, los compuestos del presente invento pueden emplearse convenientemente para el tratamiento de pacientes hipertensos con hipertensión esencial e hipertensión renal.

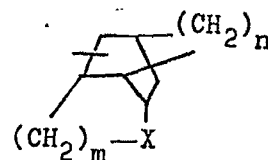
Los compuestos de quinazolina del presente invento están representados por la fórmula:



en la que A es



en las que n es un número entero de 1 a 2, o



en la que X es O ó CH₂, y n y m son independientemente un número entero de 1 ó 2.

En un aspecto preferido, el presente invento proporciona los compuestos siguientes:

30 2-[4-(1-adamantanocarbonil)-1-piperazinil]-7-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

4-amino-6,7-dimetoxi-2- \square 4- {3-oxatriciclo- \square 4,
2,1,0^{4,8}7 nonan-1-carbonil } -1-piperazinil7quinazolina.

4-amino-6,7-dimetoxi-2- \square 4- {3-oxatriciclo- \square 4,
3,1,0^{4,9}7decan-1-carbonil } -1-piperazinil7quinazolina.

5 4-amino-6,7-dimetoxi-2- \square 4- {3-oxatriciclo- \square 4,
2,1,0^{4,8}7nonan-9-carbonil } -1-piperazinil7quinazolina.

4-amino-2- \square 4- {biciclo \square 2,2,1hept-2-eno-5-car
bonil } -1-piperazinil7-6,7-dimetoxiquinazolina.

10 4-amino-6,7-dimetoxi-2- \square 4- {4-oxatriciclo- \square 5,
2,1,0^{5,9}7decan-1-carbonil } -1-piperazinil7quinazolina.

4-amino-6,7-dimetoxi-2- \square 4- {triciclo- \square 4,2,1,0
4,87nonan-1-carbonil } -1-piperazinil7quinazolina.

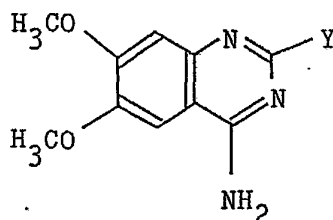
4-amino-6,7-dimetoxi-2- \square 4- {triciclo- \square 5,2,1,0
5,97decan-1-carbonil } -1-piperazinil7quinazolina.

15 4-amino-6,7-dimetoxi-2- \square 4- { 4-oxatriciclo- \square 5,
3,1,0^{5,10}7undecan-1-carbonil } -1-piperazinil7quinazoli-
na.

4-amino-2- \square 4- { biciclo \square 2,2,2oct-2-eno-5-car
bonil } -1-piperazinil7-6,7-dimetoxiquinazolina.

20 Los compuestos del presente invento pueden pre-
pararse empleando procedimientos convencionales. Por ejem-
plo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de
la fórmula:

25

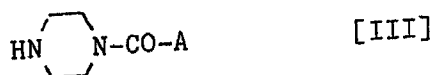


[II]

30

en la que Y es un átomo de halógeno o un grupo alcoholtilio,

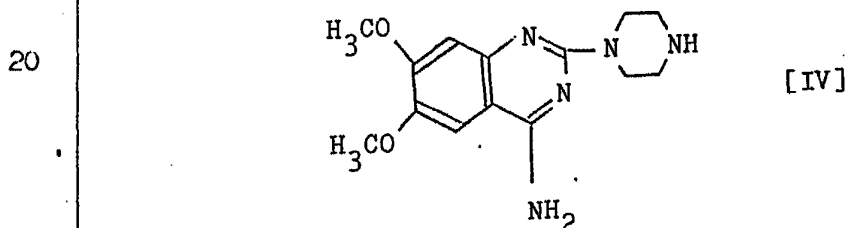
con un compuesto de la fórmula;



5 en la que A es como se ha definido antes.

Con respecto a los compuesto de la fórmula [III], el átomo de halógeno para Y puede ser preferiblemente cloro o bromo, y el grupo alcoholtilio para Y puede ser preferiblemente metiltio o etiltio. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte adecuado a una temperatura que varía de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Como disolvente empleado en esta reacción, puede servir como ejemplo benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, piridina, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y una de sus mezclas.

Los compuestos del presente invento pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula;



25 con un compuesto de la fórmula;



30 en la que A es como se ha definido antes, o sus derivados reactivos en un disolvente orgánico inerte.

Como derivados reactivos de los compuestos de la fórmula [V] , puede servir como ejemplo los haluros de ácido (por ejemplo cloruro, bromuro), anhídridos de ácidos mixtos con haluros de alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo), o ácidos carboxílicos alifáticos inferiores (por ejemplo, ácido pivaloílico), ésteres activos (por ejemplo, éster o-nitrofenílico, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxidiftalimida, éster de hidroxibenzotriazol), y similares.

Cuando los compuestos de la fórmula [V] se emplean en forma de un ácido libre, la reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en presencia de un reactivo de copulación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, trifenilfosfina y similares. La reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en un disolvente a una temperatura que varía de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Los disolventes preferidos empleados en esta reacción son benceno, tolueno, xileno, acetona, tetrahidrofurano, cloroformo, dicloroetano, dioxano, dimetilsulfóxido y una de sus mezclas.

Para la producción de los compuestos del presente invento, pueden también aplicarse algunos otros métodos. Ejemplos de dichos métodos son los descritos en la patente de E. U. nº 3.511.836.

Los compuestos obtenidos como se ha mencionado antes pueden convertirse fácilmente en forma de sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítri-

co, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido p-toluensulfónico y similares.

5 Los compuestos [I] del presente invento y sus sales no tóxicas pueden administrarse parenteral u oralmente con dosificación ajustada a los requerimientos individuales [0,1 - 200 mg/cuerpo humano (60 kg de peso corporal)/día] en forma de preparaciones farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, pueden administrarse en forma de una preparación farmacéutica sólida convencional tal como tabletas o cápsulas o en forma de una preparación farmacéutica líquida convencional tal como suspensiones, emulsiones o soluciones.

15 Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar el presente invento más exactamente, pero no intentan limitar el presente invento.

Ejemplo 1

20 Se llevó a reflujo durante 10 horas una mezcla de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina (2,4 g), 1-(1-adamantanocarbonil) piperazina (2,5 g) y n-butanol (60 ml). Después de enfriamiento, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió agua al residuo. Después de tratamiento con amoníaco acuoso, se recogieron los cristales precipitados dando 2- { -4-(1-adamantanocarbonil)-1-piperazinil } -4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P. de F. 237-240°C. La recrystalización en metanol dió 2- { 4-(1-adamantanocarbonil)-1-piperazinil } -4-amino-6,7-dimeto

xiquinazolina pura, P. de F. 242-243°C

Ejemplo 2

5 A una mezcla de 2-piperazino-4-amino-6,7-dimeto
xiquinazolina (1 g), cloroformo (50 ml) y trietilamina
(0,42 g), se añadió gradualmente cloruro de 1-adamantano
carbonilo (0,83 g). La mezcla casi disuelta se calentó a
10 45-50°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, la mez-
cla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio an-
hidro y se evaporó a presión reducida dando 2- { -4-(1-ada
mantanocarbonil)-1-piperazinil } -4-amino-6,7-dimetoxiqui
nazolina, P. de F. 240-242°C.

15 También se prepararon los compuestos siguientes
por los mismos procedimientos que se han mencionado en el
Ejemplo 1:

4-amino-6,7-dimetoxi-2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4 \\ \diagdown \end{array} \right]$ { 3-oxatriciclo- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4 \\ \diagdown \end{array} \right]$,
2,1,0^{4,8}]nonan-1-carbonil } -1-piperazinil]7-quinazolina,
P. de F. 277-279°C.

20 4-amino-6,7-dimetoxi-2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4 \\ \diagdown \end{array} \right]$ { 3-oxatriciclo- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4 \\ \diagdown \end{array} \right]$,
3,1,0^{4,9}]decan-1-carbonil } -1-piperazinil]7-quinazolina,
P. de F. 294-295°C.

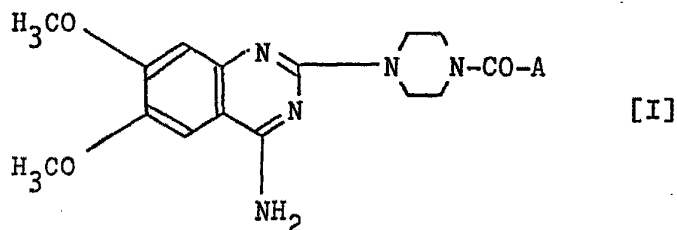
25 4-amino-6,7-dimetoxi-2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4 \\ \diagdown \end{array} \right]$ { 3-oxatriciclo- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4 \\ \diagdown \end{array} \right]$,
2,1,0^{4,8}]nonan-9-carbonil } -1-piperazinil]7-quinazolina,
P. de F.

4-amino-2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 4 \\ \diagdown \end{array} \right]$ { biciclo $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ 2,2,1 \\ \diagdown \end{array} \right]$ hept-2-eno-5-
-carbonil } -1-piperazinil]7-6,7-dimetoxiquinazolina, P.
de F. 199-200°C.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

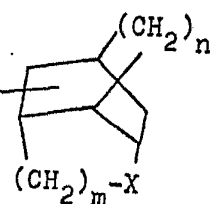
10 1.ª.- Un procedimiento para obtener derivados de quinazolina de la fórmula:



15

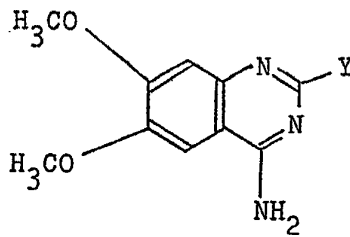
en la que A es , 

20

en las que n es un número entero de 1 a 2, o 

25

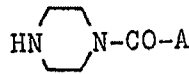
en la que X es O o CH₂, y n y m son independientemente un número entero de 1 o 2, y sus sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



[II]

5

en la que Y es un átomo de halógeno o un grupo alcoholtilio,
con un compuesto de la fórmula:



[III]

10

en la que A es como se ha definido antes, y si se desea,
tratar luego los compuestos resultantes con ácidos.

22.- "UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS DE
QUINAZOLINA".

15

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

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

20

Madrid, 23. ENE 1980

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

25

30

210180

VAL