

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 85 345

**REQUERENTE:** WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana,  
com sede em 201 Tabor Road, Morris Plains,  
New Jersey 07950, Estados Unidos da América

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO  
DE 2,4-QUINAZOLINODIAMINAS 5,6-SUBSTITUIDAS"

**INVENTORES:** Ellen Myra Berman e Mark  
James Suto

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

América, em 17 de Julho de 1986, sob o No. 886,463

Memória descritiva referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, (estado: New Jersey), industrial e comercial, com domicílio em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Ellen Myra Berman e Mark James Suto, residentes nos Estados Unidos da América) para "PROCESSO APERFEIÇADO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,4-QUINAZOLINODIAMINAS 5,6-SUBSTITUIDAS".

#### MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção refere-se ao processo aperfeiçoado para a preparação de 2,4-quinazolinodiaminas 5,6-substituídas.

O composto 5-metil-6- $\text{-(3,4,5-trimetoxifenil)-amino}$ -2,4-quinazolinodiamina, também conhecido pelo seu nome vulgar trimetrexato, pertence a uma importante classe de 2,4-quinazolinodiaminas substituídas que são antagonistas activos do ácido fólico que possuem actividade anti-malária e anti-tumor. [ver E. Elslager e outros, J. Med. Chem., 26:1723-1760 (1983)].

Estas drogas antifolatos preparam-se presente-mente em geral pela ligação redutora da benzeno-amina adequa-

damente substituída com a 6-ciano-2,4-quinazolinodiamina adequadamente substituída. Têm-se preparado usualmente as 2,4-diamino-quinazolininas necessárias para este processo por um processo prolongado que envolve a aminação das 2,4-dicloroquinazolininas correspondentes ou por reacção de o-aminobenzonitrosos com dicianidiamida ou cianamida. [W.L.F. Armarego, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidine. Part I Quinazolininas" Interscience, New York, 1967, pp. 330-332].

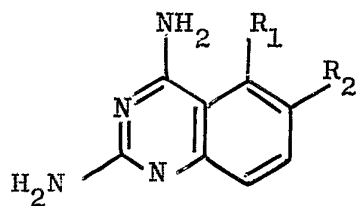
Nenhuma destas vias, contudo, é útil para a preparação das 6-ciano-2,4-quinazolino-diaminas que são necessárias para a preparação de trimetrexato e de drogas antifolatos relacionadas pelo método de ligação redutora conveniente.

J. Davoll e outros, J. Chem. Soc., Secção C, (1970) 997-1002 descreve um processo para a preparação das desejadas 6-ciano-2,4-quinazolinodiaminas substituídas envolvendo uma síntese de multi-passos que principia as 6-nitro-2,4-quinazolinodiaminas substituídas; prossegue-se pela redução nas 2,4,6-triaminoquinazolininas; e depois pela diazotação do 6-amino-substituinte "aromático" e pelo tratamento com cianeto cuproso.

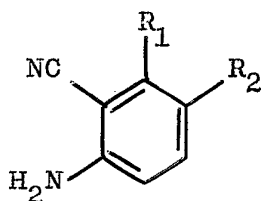
Os vários métodos descritos na literatura para a preparação das 6-ciano-2,4-quinazolinodiaminas substituídas necessárias para a síntese de trimetrexato e dos seus análogos, necessita de um grande número de passos, com os rendimentos totais inferiores ao esperado e custo aumentado. Tem assim sido necessário um processo para a produção de trimetrexato e compostos antifolatos relacionados que ultrapasse estas desvantagens.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com um aspecto da presente invenção, proporciona-se um processo aperfeiçoado para a preparação de compostos da fórmula



em que  $R_1$  é alquilo de 1 a 3 átomos de carbono e  $R_2$  é bromo, cloro ou ciano, que consiste em fazer reagir um composto da fórmula



com cloridrato de cloroformamidina a uma temperatura compreendida entre  $150^{\circ}\text{C}$  e  $250^{\circ}\text{C}$ , em seguida isolar-se e purificar-se o produto pelo processo convencional.

De acordo com outro aspecto da invenção proporcionam-se novos intermediários para a preparação de trimetrexato e antifolatos de quinazolinodiaminas análogas, sendo os referidos intermediários seleccionados de entre o grupo que consiste em 2-metil-4-nitro-1,3-benzodinitrilo; 4-amino-2-metil-1,3-benzodinitrilo; 6-amino-3-bromo-2-metil-benzonitrilo; 6-amino-3-cloro-2-metil-benzonitrilo; 6-bromo-5-metil-2,4-quinazolinodiamina; e 6-cloro-5-metil-2,4-quinazolinodiamina.

#### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

As 6-ciano-2,4-quinazolinodiaminas ou compostos 6-aldeído correspondentes que são necessários para a preparação de trimetrexato e antifolatos análogos têm sido preparados até agora pelos métodos gerais resumidos na Sequência de Reacções 1.

Têm-se preparado, as 6-nitro-2,4-quinazolinodiaminas substituídas na posição 5, por um de três métodos:

a) nitração de 2,4-quinazolinodiaminas-5-substituídas; b) reacção de 2-cloro-5-nitrobenzonitrilo com carbonato de guanidina; ou c) reacção de 5-nitro-2-amino-benzonitrilo com guanidina J. Davoll e outros, J. Chem. Soc., Secção C (1970) 997-10027.

Os nitro-compostos, II, são então reduzidos, ou por acção do cloreto de estanho ou catalíticamente por hidrogénio, nas correspondentes 2,4,6-triaminoquinazolininas-5-substituídas, III.

As triaminas III são diazotadas a seguir por acção do ácido nitroso, e feitas reagir com cianeto de cobre (I) para produzir as 6-ciano-2,4-quinazolinodiaminas, IV. Converte-se então os ciano-compostos, IV, nos compostos antifolatos, V, por ligação redutora com a desejada arilamina, VI. A presente invenção elimina uma série de passos neste processo da técnica conhecido, incluindo o indesejável passo da diazotação, pela utilização do processo descrito na Sequência de Reacções 2.

No processo desta invenção, fazem-se reagir as 2-ciano-4 substituídas-3-alquilbenzeno-aminas, VII, com cloridrato de cloroformamidina a uma temperatura compreendida entre cerca de 150°C e cerca de 250°C, de preferência entre cerca de 175°C para produzir as 5-alquil-6-substituídas-2,4-quinazolinodiaminas, VIII. Deixa-se prosseguir a reacção até se completar, estando o tempo necessário compreendido entre 1,5 e 2 horas.

A reacção de ciclização que produz VIII é intensificada pela adição de um solvente polar não reactivo tal como éter dimetílico de etileno glicol ("glimo"), éter dimetílico de bis-etileno glicol ("diglimo"), dimetil-sulfóxido, dimetil-sulfona, e análogos. A dimetil-sulfona é a preferida por causa da sua polaridade e elevado ponto de ebulição.

~~SECRET~~

Preparam-se as 5-alkil-6-ciano-2,4-quinazolinodiaminas, VIII, de acordo com o método desta invenção partindo do conhecido 2,6-dibromo- ou 2,6-dicloro-alkilbenzeno, IX. Nitram-se os di-halo-alkil-benzenos, IX, por processos convencionais com ácido nítrico concentrado para produzir os 2,6-di-halo-3-nitrotoluenos, X.

Convertem-se os compostos di-halogéneo, X, pela acção do cianeto de cobre (I) a temperaturas compreendidas entre cerca de 150°C e cerca de 200°C nos compostos diciano XI. Efectua-se esta reacção de preferência na presença de um solvente polar, não reactivo tal como N-metil-pirrolidona. Sob condições suaves, produzem-se os compostos halo-monociano.

Proporcionam-se os seguintes exemplos ilustrativos para que os especialistas possam executar a presente invenção, e não podem ler-se como limitativos do âmbito da invenção como definida pelas reivindicações anexas.

#### Preparação de 2,6-dibromo-3-nitrotolueno

A 38 g de 2,6-dibromotolueno (0,152 mol) adicionaram-se gota a gota com agitação, durante um período de 30 minutos, 76 ml de ácido nítrico a 70%. Observou-se uma reacção exotérmica. Agitou-se a mistura resultante durante mais sessenta minutos, após o que se verteu a mistura em 1500 ml de água e gelo. Recolheram-se os sólidos separados, por filtração, e secaram-se para produzir 44,62 g de 2,6-dibromo-3-nitrotolueno.

A recristalização do produto de reacção a partir de álcool etílico-água produziu material que funde a 47-48°C.

#### Preparação de 2,6-diciano-3-nitrotolueno

Aqueceu-se uma mistura de 2,6-dibromo-3-nitrotolueno (7 g, 23,7 mmol), cianeto de cobre (I) (5,14 g, 59,3

mmol), e 100 ml de N-metilpirrolidona a 180-190°C num banho de óleo até a reacção estar completa como indicado por cromatografia de camada fina que controla o processo da reacção.

A mistura escura resultante foi cromatografada intermitentemente sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano a 10% para produzir 1,57 g de 2,6-diciano-3-nitrotolueno, p.f. 122-124°C.

Análise para  $C_9H_5N_3O_2$ :

Calculado : C, 57,75%; H, 2,67%; N, 22,45%;

Encontrado: C, 57,68%; H, 2,79%; N, 22,43%.

#### Preparação de 2,4-diciano-3-metilbenzenamina

A uma solução de 7,17 g de di-hidrato de cloreto de estanho (II) em 7,2 ml de ácido clorídrico adicionou-se 18 ml de ácido acético e em seguida adicionou-se gota a gota 1,9 g (10,1 mmol) de 2,6-diciano-3-nitrotolueno em 18 ml de ácido acético.

A solução resultante agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos, concentrou-se, e adicionou-se depois 75 ml de uma solução de hidróxido de sódio aquoso 2 molar. Agitou-se esta mistura durante toda a noite e recolheram-se os sólidos, que se separaram, por filtração e extraíram-se num extractor Soxhlet com álcool metílico. Removeu-se o metanol a partir do extracto sob vácuo, e cromatografou-se intermitentemente o resíduo sobre gel de sílica, eluindo com metanol/clorofórmio 10%. Recristalizou-se o produto a partir de etanol/água para produzir 0,56 g de 2,4-diciano-3-metilbenzenamina, p.f. 209-210°C.

Analisado para  $C_9H_7N_3$ :

Calculado : C, 68,77%; H, 4,48%; N, 26,73%;

Encontrado: C, 68,77%; H, 4,60%; N, 26,99%.

#### Preparação de 2,4-diamino-5-metil-6-quinazolino-carbonitrilo

~~SECRET~~

Aqueceu-se a 170-175°C uma mistura de 0,3 g (1,91 mmol) de 2,4-diciano-3-metil-anilina, 0,44 g (3,82 mmol) de cloridrato de cloroformamida, e 0,7 g de dimetil-sulfona. Após algum tempo solidificou-se a mistura, e deixou-se arrefecer à temperatura ambiente. Adicionou-se água (20 ml), e alcalinizou-se a mistura resultante com uma solução de hidróxido de sódio aquosa 1 molar, filtrou-se e lavou-se com água. Trituraram-se os sólidos com metanol para produzir 0,167 g de 2,4-diamino-5-metil-6-quinazolinocarbonitrilo, p.f. >270°C. Os espectros de ressonância magnética de prótons, de massa e infravermelhos corresponderam aos das amostras conhecidas do composto.

#### Preparação de 3-bromo-2-metil-6-nitrobenzonitrilo

A uma mistura de 2,6-dibromo-3-nitrotolueno (1,0 g, 3,4 mmol) em 14 ml de N-metilpirrolidina adicionou-se 0,323 g de cianeto de cobre (I) preparado de fresco. Agitou-se a mistura de reacção e aqueceu-se a uma temperatura de 150°C sob uma atmosfera de azoto durante um período de 3 horas. Após este período, arrefeceu-se a mistura da reacção à temperatura ambiente, diluiu-se com dicloro-metano e lavou-se com uma solução de tio-sulfato de sódio aquoso a 10%. Separou-se a camada orgânica, secou-se e concentrou-se sob vácuo para remover o solvente. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica, eluindo com 20% de acetato de etilo/80% de hexano, para proporcionar 0,293 g de 3-bromo-2-metil-6-nitrobenzonitrilo como um sólido cristalino amarelo-branco, p.f. 116-118°C

Analisado para  $C_8H_5BrN_2O_2$ :

Calculado : C, 28,51%; H, 1,71%; N, 4,75%;

Encontrado: C, 28,43%; H, 1,85%; N, 4,95%.

#### Preparação de 3-cloro-2-metil-6-nitrobenzonitrilo

Preparou-se o composto em epígrafe utilizando o método descrito anteriormente para preparar 3-bromo-2-metil-6-nitro-benzo-nitrilo, excepto que se executou a reacção a

210°C e se empregou 2,6-dicloro-3-nitrotolueno como material de partida. O espectro de infravermelhos de um grânulo de brometo de potássio do produto exibiu picos de absorção principal a 3121, 2231, 1602, 1560, 1530 e 1348  $\text{cm}^{-1}$ .

O espectro de massa do produto exibiu picos a  $m/e=198$  (M+2), 196 (M), 166, 168, 123 e 125.

#### Preparação de 6-bromo-5-metil-2,4-quinazolinodiamina.

Aqueceu-se num banho a 175°C uma mistura de 0,23 g (1,09) mmol de 6-amino-3-bromo-2-metil-benzonitrilo, 0,25 g (2,19 mmol) de cloridrato de cloroformamidina e 0,4 g de dimetilsulfona. Após um certo tempo, a mistura solidificou e deixou-se arrefecer à temperatura ambiente. Adicionou-se água, e alcalinizou-se a mistura resultante com uma solução de hidróxido de sódio 1 molar, filtrou-se, e lavou-se com água. Trituraram-se os sólidos com metanol para proporcionar 0,19 g de 6-bromo-5-metil-2,4-quinazolinodiamina.

O espectro de infravermelhos de um grânulo de brometo de potássio exibiu picos de absorção principais a 3437 e 1666  $\text{cm}^{-1}$ .

O espectro de ressonância magnética de prótons de uma solução de hexadeutero-dimetil-sulfóxido do composto exibiu picos a 2,81 (singleto, 3H); 6,15 (singleto largo, 2H); 6,96 (dublete, 1H); e 7,58 (dublete, 1H) partes por milhão deslocados a partir de tetra-metil-silano.

Analisado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4$ :

Calculado : C, 42,71%; H, 3,58%; Br, 31,56%; N, 22,13%;

Encontrado: C, 42,72%; H, 3,51%; Br, 30,23%; N, 22,26%.

#### Preparação de 6-cloro-5-metil-2,4-quinazolinodiamina

Aqueceu-se num banho a 175°C, uma mistura de 0,89 g (5,11 mmol) de 6-amino-3-cloro-2-metil-benzonitrilo,

1,17 g (10,2 mmol) de cloridrato de cloroformamidina, e 1,87 g de dimetil-sulfona. Após um certo tempo, a mistura solidificou, e deixou-se arrefecer à temperatura ambiente. Adicionou-se água, e alcalinizou-se a mistura resultante com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 molar, filtrou-se e lavou-se com água. Trituraram-se os sólidos com metanol para proporcionar 0,97 g de 6-cloro-5-metil-2,4-quinazolino-diamina.

Os espectros de infravermelhos de um grânulo de brometo de potássio do produto exibiu picos de absorção principais a 1667 e 1632  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de ressonância magnética de prótons do composto exibiu picos a 2,75 (singleto, 3H); e 6,20 (singleto largo, 2H); 7,08 (multiplete, 3H); e 7,51 (dublete, 1H) partes por milhão deslocados em relação a trimetilsilano

Análise para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4$ :

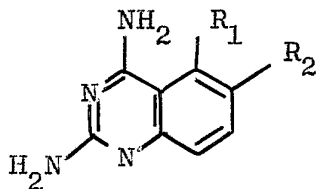
Calculado : C, 51,80%; H, 4,34%; Cl, 16,99%; N, 26,85%;

Encontrado : C, 51,40%; H, 4,52%; Cl, 17,01%; N, 27,07%.

## REIVINDICAÇÕES

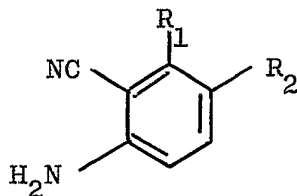
- 1ª -

Processo para a preparação de compostos com a fórmula



- 9 -

em que  $R_1$  é alquilo com 1 a 3 átomos de carbono e  $R_2$  é bromo, cloro ou ciano, caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula



com cloridrato de cloroformamidina a uma temperatura compreendida entre cerca de  $150^{\circ}C$  e cerca de  $250^{\circ}C$ , em seguida isolar-se e purificar o produto por processos convencionais.

- 2ª -


Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida reacção se efectuar num solvente inerte de elevado ponto de ebulição escolhidos de entre etileno no éter dimetílico de etileno-glicol, éter dimetílico de bis-etileno-glicol, dimetil-sulfóxido e dimetil-sulfona.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o solvente inerte de elevado ponto de ebulição referido ser dimetil-sulfona.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 2-metil-4-nitro-1,3-benzodinitrilo.



- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 4-amino-2-metil-1,3-benzodinitrilo.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 6-amino-3-bromo-2-metil-benzonitrilo.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 6-amino-3-cloro-2-metil-benzonitrilo.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 6-bromo-5-metil-2,4-quinazolinodiamina.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 6-cloro-5-metil-2,4-quinazolinodiamina.

A requerente declara que o primeiro pedido

- 11 -

desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América em 17 de Julho de 1986, sob o número de série 886,463.

Lisboa, 16 de Julho de 1987

SECRETARIA DE ECONOMIA E FINANÇAS

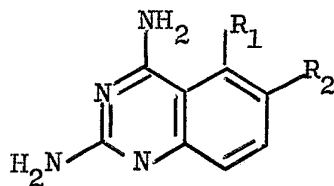
A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes and a large, circular flourish on the right side.

~~SECRET~~

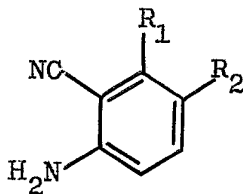
R E S U M O

"PROCESSO APERFEIÇADO PARA A PREPARAÇÃO DE 2,4-QUINAZOLINODIAMINAS 5,6-SUBSTITUÍDAS"

Processo para a preparação de compostos da fórmula



em que  $R_1$  é alquilo ( $C_1-C_3$ ) e  $R_2$  é bromo, cloro, ou ciano, caracterizado por se fazer reagir um composto da fórmula




com cloridrato de cloroformamidina a uma temperatura compreendida entre cerca de  $150^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $250^{\circ}\text{C}$ , em seguida isolar-se e purificar o produto por processos convencionais.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida reacção se efectuar num solvente inerte de elevado ponto de ebulição seleccionado de entre etileno glicol éter dimetílico, bis-etileno glicol éter dimetílico, dimetil-sulfóxido e dimetil-sulfona.

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o solvente inerte de elevado ponto de ebulição referido ser dimetil-sulfona.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 2-metil-4-nitro-1,3-benzonitrilo.



Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter 4-amino-2-metil-1,3-benzonitrilo.