

P.- 32.543

A-91071 Case pC 4847/4847 A
LH (SDG).-



328686
328686



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 5 de Julio de 1.966, con el número 328.686

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO. INC., entidad norteamericana, establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE QUINAZOLINA"

=====

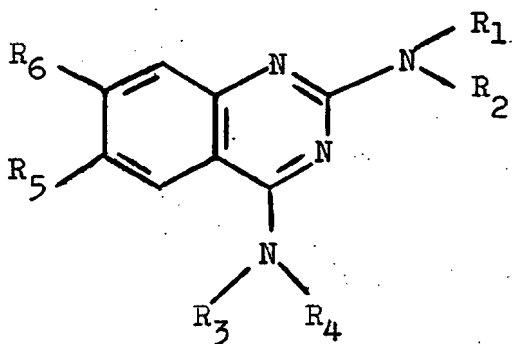
Esta invención se refiere a nuevos y útiles compuestos que son agentes terapéuticos valiosos. Más particularmente, el objeto de esta invención es proporcionar nuevos y útiles agentes quimioterapéuticos valiosos para reducir la presión sanguínea en personas hipertensas.

5

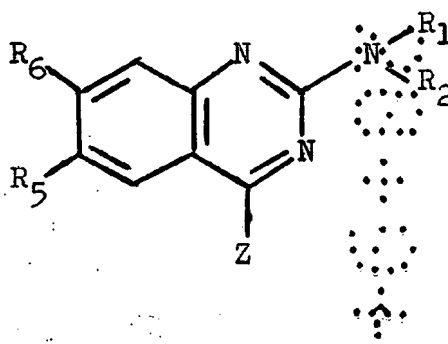
Según la presente invención, se ha comprobado que los compuestos que tienen propiedades hipotensoras va



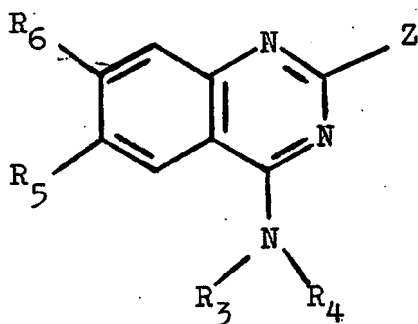
liosas son los de las fórmulas siguientes:



I



II



III

20

en las que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 están seleccionados, cada uno de ellos, del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, propargilo, fenilo, hidroxialcoholo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxifenilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono, bencilo, feniletilo, fenilo sustituido por alcoholo en el que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, clorofenilo, bromofenilo, fluorofenilo, hidroxifenilo y 2,2,2-trifluoroetilo;

25

R_5 y R_6 están seleccionados del grupo que cons

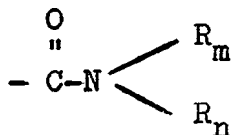


ta de hidrógeno, alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono siendo al menos uno de R_5 y R_6 alcoholo o alcoxi, y en donde R_5 y R_6 juntamente son benzo; los compuestos preferidos son aquellos en los que R_5 y R_6 están seleccionados del grupo que consta de alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, siendo alcoxi al menos uno de entre R_5 y R_6 ; y en los que R_5 y R_6 conjuntamente son benzo;

Z está seleccionado del grupo que consta de
10 1-piperazinilo, 4-alcohol-1-piperazinilo en el que el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, 4-hidroxi-alcohol-1-piperazinil, donde el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, 4-alcanoil-1-piperazinilo en el que el alcanoil tiene de 2 a 7 átomos de carbono, 3-oxo-1-piperazinilo,
15 4-benzoil-1-piperazinilo, 4-fenil-1-piperazinilo, 4-alil-1-piperazinilo, morfolino, 2,6-dialcohol-morfolino en el que el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, pirrolidilo, 1-azecicloheptilo, 1-azaciclooctilo, piperidino, 2-hidroxi-piperidino, 3-hidroxi-piperidino, 4-hidroxi-piperidino, 2-alcoxipiperidino, 3-alcoxipiperidino y
20 4-alcoxipiperidino en los que el alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-alcoholopiperidino, 3-alcoholpiperidino y 4-alcoholpiperidino en los que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 2-bencilpiperidino, 4-bencilpiperidino, 2-hidroxi-alcoholpiperidino, 3-hidroxi-alcoholpiperidino y 4-hidroxi-alcoholpiperidino en los que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 4-(2-halofenil)-1-piperazinilo, 4-(3-halofenil)-1-piperazinilo, 4-(4-halofenil)-1-piperazinilo, 4-(2-halobenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-halobenzoil)-1-piperazinilo y 4-(4-halobenzoil)-1-piper-



zinilo en los que el grupo halo es cloro o bromo, éster de
 alcoholo del ácido 4-piperazino-1-carboxílico en el que
 el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, éster de al-
 quenilo del ácido 4-piperazino-1-carboxílico en el que el
 alquenilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 4-(2-furoil)-
 1-piperazinilo, 4-(3-furoil)-1-piperazinilo, 4-(2-tiofe-
 noil)-1-piperazinilo, 4-(3-tiofenoil)-1-piperazinilo,
 4-(2-metilalil)-1-piperazinilo, 4-(2-metilalil)-1-pipera-
 zinilo, 4-crotonil-1-piperazinilo, cicloalcoholamino en
 el que el alcoholo tiene de 3 a 7 átomos de carbono, 4-car-
 bamoil-1-piperazinilo en el que el carbamoilo tiene la
 fórmula



en la que R_m y R_n son hidrógeno o alcoholo que tiene de 1
 a 6 átomos de carbono, 4-(2-metoxifenil)-1-piperazinilo,
 4-(3-metoxifenil)-1-piperazinilo, 4-(4-metoxifenil)-1-pi-
 perazinilo, 4-(2-trifluorometilfenil)-1-piperazinilo,
 4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinilo, 4-(4-trifluoro-
 metilfenil)-1-piperazinilo, 4-(2-metilfenil)-1-piperazini-
 lo, 4-(3-metilfenil)-1-piperazinilo, 4-(4-metilfenil)-1-
 piperazinilo, 4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-me-
 tilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(4-metilbenzoil)-1-piperazi-
 nilo, 4-(2-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-tri-
 fluorometilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(4-trifluorometil-
 benzoil)-1-piperazinilo, 4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazini-
 lo, 4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinilo y 4-(4-metoxiben-
 zoil)-1-piperazinilo, y sus sales de adición de ácido far-
 macéuticamente aceptables.



De los compuestos precedentes, el diclorhidrato de 2-dimetilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina se ha ensayado y ha sido señalado por J.D. Thayer y otros en Antibiotics and Chemotherapy, Vol. II, No 9, sept. 1952, págs. 463-466 como agente antibacteriano, y se ha comprobado que tiene un ligero grado de actividad. No obstante, la existencia de este compuesto en la técnica antes citada es lo que hace que se excluya este compuesto, sus isómeros y homólogos, de las reivindicaciones de los compuestos de esta invención.

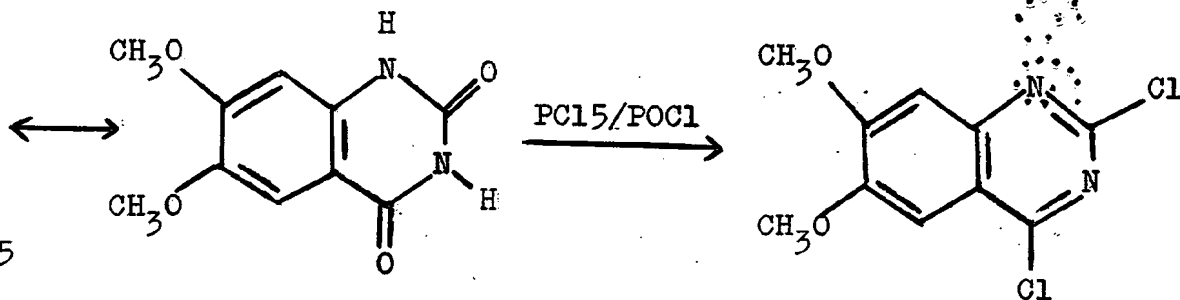
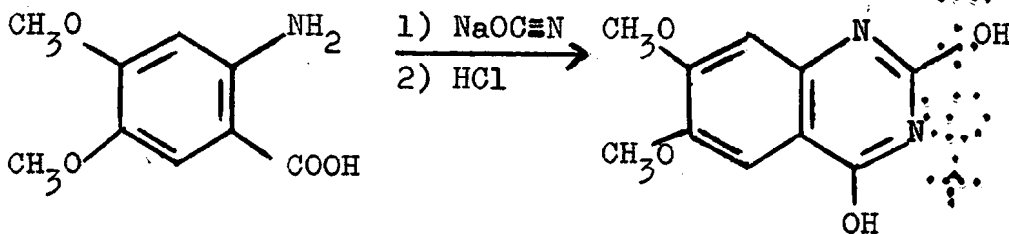
Los compuestos de esta invención son particularmente efectivos para reducir la presión sanguínea en individuos hipertensos. En ensayos con perros con hipertensión renal, se comprobó que una cantidad tan pequeña como 0,06 mg. de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal era efectiva en la reducción de la presión sanguínea de 180/100 a 160/100 mm. Hg. Los resultados de estos ensayos se dan en los ejemplos que se exponen más adelante. Estos compuestos se preparan por ciclización de ureido derivados de varios ácidos, amidas, nitrilos y ésteres aromáticos con un ácido o base acuosa. Los derivados ureídicos se obtienen haciendo reaccionar el compuesto aromático con cianato de sodio o de potasio, o haciendo reaccionar el ácido aromático con urea, según el procedimiento de F.H.S. Curd y otros, expuesto en el Journal of the Chemical Society (Londres), 1947, p. 777.

Después de la ciclización, la 2,4-dihidroxi-quinazolina resultante se clora en las posiciones 2 y 4 con una mezcla de pentacloruro de fósforo y cloruro de fosforilo, o con una mezcla de cloruro de fosforilo en

328686



N,N'-dimetilanilina. La preparación de la 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina a partir del ácido 4,5-dimetoxiantranílico se muestra en la siguiente ecuación:



Los sustituyentes en las posiciones 5,6,7 y 8 de la quinazolina están controlados en gran medida por los sustituyentes que hay en el ácido, amida, nitrilo o éster aromático inicial. Las excepciones tales como la preparación de una 5-aminoquinazolina reduciendo 5-nitroquinazolina preparada a partir de ácido 2-nitroantranílico, son evidentes para un conocedor de la técnica. Las 2,4-dicloroquinazolinas típicas, obtenidas por ciclización y cloración, y sus compuestos de partida, se dan en la Tabla I.

20

25



Tabla I

2,4-dicloroquinazolinas sustituidas

	<u>Compuestos de partida</u>	<u>Sustituyente</u>
	Acido 5-metoxiantranílico	6-metoxi-
5	4-metoxiantranilamida	7-metoxi-
	4-metoxiantranilato de metilo	7-metoxi-
	Acido 4-metoxiantranílico	7-metoxi-
	Acido 4-amiloxiantranílico	7-amiloxi-
	Acido 5-amiloxiantranílico	6-amiloxi-
10	Acido 6-aminoverátrico	6,7-dimetoxi-
	Acido 4,5-diamiloxiantranílico	6,7-diamiloxi-
	Acido 5-metilantranílico	6-metil-
	Acido 4-metilantranílico	7-metil-
	Acido 4-etilantranílico	7-etil-
15	Acido 4-n-propilantranílico	7-n-propil-
	Acido 4-isopropilantranílico	7-isopropil-
	Acido 5-n-propilantranílico	6-n-propil-
	Acido 4,5-dimetilantranílico	6,7-dimetil-
	Acido 4,5-di-n-propilantranílico	6,7-di-n-propil-

20

El procedimiento empleado para preparar los nuevos compuestos de esta invención implica tratar la correspondiente 2,4-dicloroquinazolina con la base de amina apropiada. Las 2-cloro-4-aminoquinazolinas se preparan haciendo reaccionar cantidades equimolares de amoníaco en tetrahidrofurano y 2,4-dicloroquinazolina. No obstante, en la práctica ordinaria, un exceso preferido de amoníaco sería de uno a diez moles, para desplazar la reacción hasta que sea completa. De modo similar se hacen reaccionar aminas superiores y compuestos heterocíclicos nitrogena-

30



dos con el compuesto diclorado, para producir quinazoli-
nas 2-cloro-4-sustituídas. La temperatura a la que puede
realizarse esta reacción varía entre 25°C y aproximada-
mente 200°C, durante un período de desde una a 48 horas.

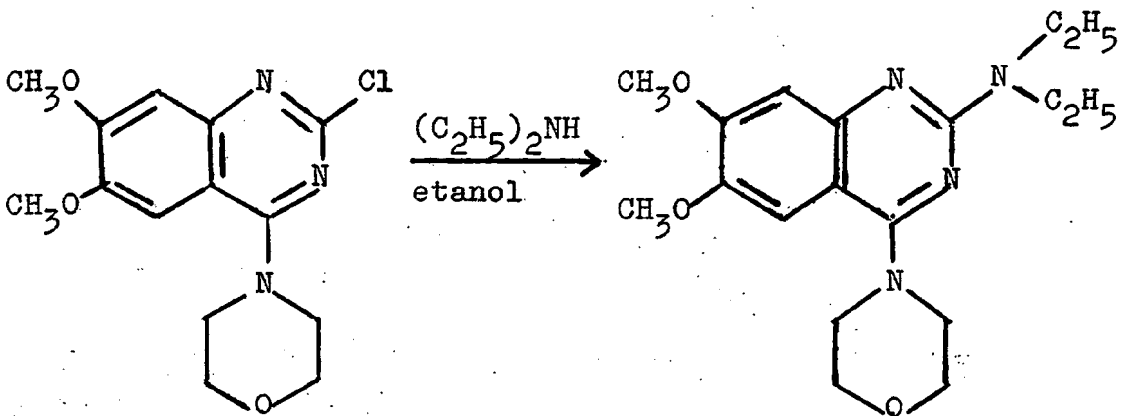
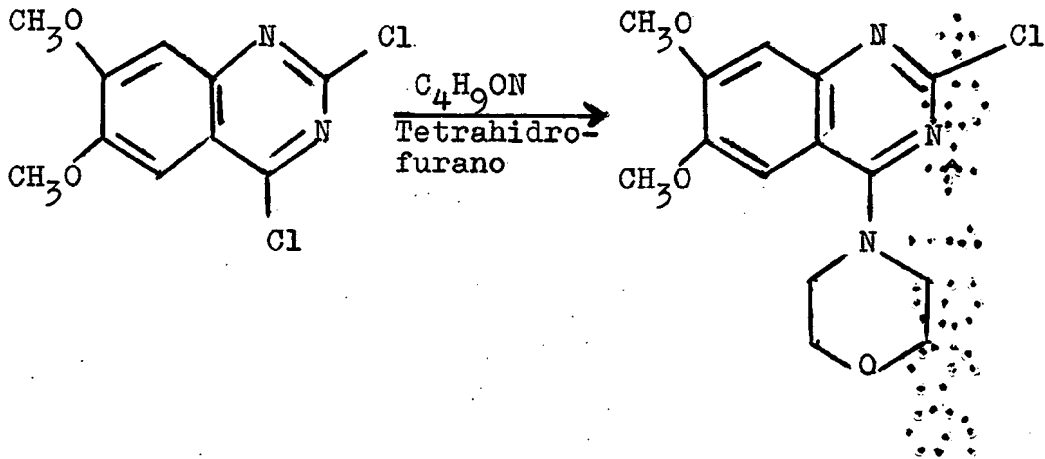
5 Un tiempo y una temperatura de reacción preferidos para
esta reacción serían aproximadamente cuatro horas a apro-
ximadamente 25-60°C. Al finalizar la reacción, el produc-
to se recupera por medios convencionales. Por ejemplo, el
disolvente puede evaporarse, y el sólido crudo puede ser
10 triturado con agua o puede precipitarse a partir de un
ácido acuoso diluido en forma cristalina, y ser recrista-
lizado después a partir de un número cualquiera de disol-
ventes orgánicos adecuados, tales como metanol o dimetil-
formamida.

15 La sustitución del cloro en la posición 2 del
núcleo de quinazolina se consigue por reacción de la 2-clo-
ro-4-aminoquinazolina o de la 2-cloroquinazolina sustituf
da en la posición 4 con un compuesto amínico tal como la
piperidina, en un disolvente acuoso u orgánico. Se emplea
20 generalmente un exceso molar de la base, mientras que los
disolventes orgánicos preferidos para este fin incluyen
los disolventes polares como el tetrahidrofurano, dioxano,
dimetilacetamida la dimetilformamida, o los alcoholes in-
feriores tales como el metanol y etanol. La mezcla de
25 reacción se calienta a desde 100 a 160°C durante desde 1
a 65 horas, en un recipiente de presión cerrado hermética-
mente. Un tiempo y una temperatura preferidos son 140°C y
4 horas para una alcoholamina o un compuesto heterocíclico,
y 160°C durante 65 horas para amoníaco en etanol. Una
30 vez que la reacción ha finalizado, el disolvente se evapo

328686



ra y el producto se recristaliza a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Por ej. metanol/agua. La reacción se ilustra por los siguientes pasos:



Los procedimientos muy conocidos para preparar sales de compuestos básicos son también aplicables para los compuestos de esta invención, y se ilustran en los ejemplos que se exponen más adelante. Tales sales pueden formarse tanto con ácidos farmacéuticamente aceptables como con ácidos no aceptables farmacéuticamente. La expresión "aceptable farmacéuticamente" significa aquellos ácidos formadores de sales que no aumentan sustancialmente la toxicidad del compuesto básico. Las sales preferidas son

25

30

328686

28238



las sales de adición de ácido. Estas sales son de valor particular en terapéutica. Incluyen las sales de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, así como sales de ácidos orgánicos tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, benzoico, glicólico, glucónico, gulónico, succínico, arilsulfónico; por ej. el ácido paratoluenosulfónico, y similares.

Las sales de adición de ácido no aceptables farmacéuticamente, aunque no son útiles para su empleo terapéutico, son valiosas para el aislamiento y purificación de los compuestos biológicamente activos recientemente reconocidos. Además, son útiles para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables. De este grupo, las sales más comunes incluyen las formadas con los ácidos fluorhídrico y perclórico. Las sales de fluorhidrato son particularmente útiles para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables, por ej. el clorhidrato, por disolución en ácido clorhídrico y cristalización de la sal de clorhidrato formada. Las sales del ácido perclórico son útiles para la purificación y cristalización de los nuevos compuestos.

Aun cuando los procedimientos descritos anteriormente son los preferidos para preparar los compuestos de esta invención, sobre la base de mejores rendimientos, pueden emplearse también métodos alternativos. Los métodos alternativos pueden dividirse, por conveniencia, en ocho grupos:

1. Halogenación de una -3(4)-dihidroquinazolina -4-ona sustituida para producir -4-haloquinazolinas susti

328686



tuídas, y después reacción con un compuesto que contiene nitrógeno en la posición 4.

5 2. Tiolación de una -(1H,3H)-quinazolina-2,4-diona sustituida con o sin subsiguiente alcoholación, y reacción con un compuesto que contiene nitrógeno.

3. Alcoholación, alcanoilación, aroilación, alcoxilación y arilación de piperazina unida a las posiciones 2 ó 4 del núcleo de quinazolina.

10 4. Reacción de guanidina con 2-amino-4,5-disustituídos benzonitrilos, para formar quinazolinas sustituidas.

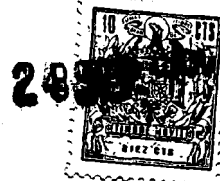
5. Reacción de guanidinas con 2-cloro-4,5-disustituídos-benzonitrilos, para formar 2-amino sustituidas-4-amino-6,7-disustituidas-quinazolinas.

15 6. Reacción de guanidinas con 2-amidino-4,5-disustituidas-anilinas para formar 2-amino-sustituidas-4-amino-6,7-disustituidas-quinazolinas.

20 7. Reacción de 2-cloro-4-alcoxi-6,7-disustituidas-quinazolinas con amoníaco o compuestos amínicos para formar 2-amino-sustituidas-4-amino-6,7-disustituidas-quinazolinas.

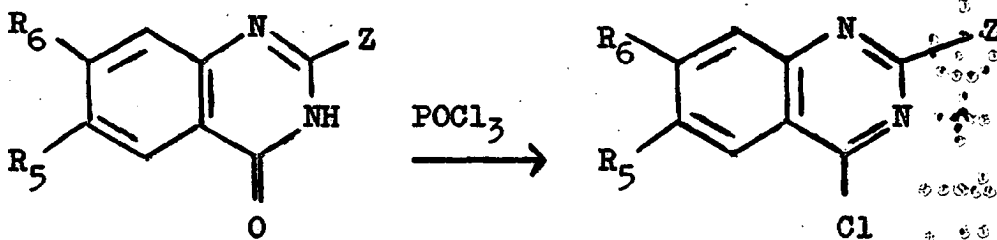
25 8. Reacción de 2-cloro-4-metiltio-6,7-disustituidas-quinazolinas con amoníaco o compuestos amínicos para formar 2-amino-sustituidas-4-amino-6,7-disustituidas-quinazolinas.

30 En el método (1) se halogenan 3,(4)-dihidroquinazolina-4-onas con reactivos tales como el oxiclorigenato de fósforo, oxibromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentaclorigenato de fósforo, clorigenato de tionilo o similares, para producir la correspondiente 4-haloquinazolina, que

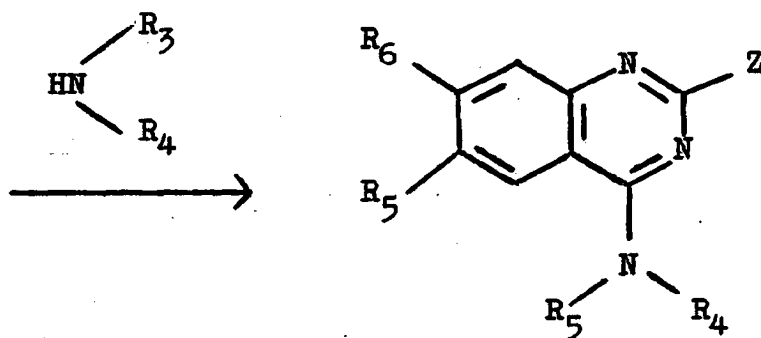


después se hace reaccionar con una amina o compuesto heterocíclico según los procedimientos previamente descritos en la Memoria. Las ecuaciones siguientes ilustran este método:

5

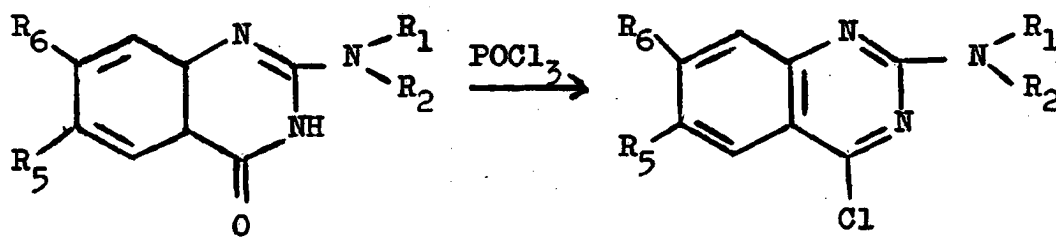


10

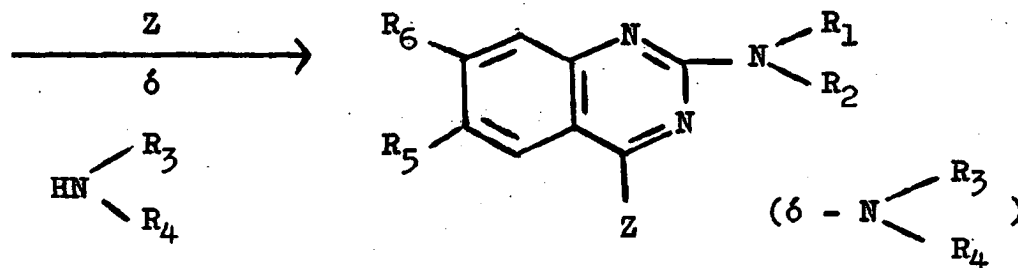


15

20



25



30

328686

28 SEP



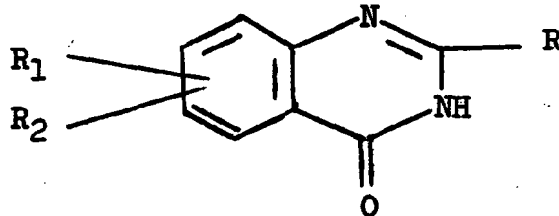
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y Z son como se ha explicado anteriormente. En este método, una cantidad equivalente molar, y preferiblemente un exceso, de uno de los agentes halogenantes antes mencionados, se añade a la 3,4-dihidroquinazolina-4-ona o a una sal de ácido, como el clorhidrato, sulfato, fosfato bromhidrato o similares. El reactivo se añade lentamente a la quinazolina a la temperatura ambiente, y después la mezcla se somete a reflujo durante desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 2 horas. Este último tiempo es suficiente para muestras de aproximadamente 10 g. de la quinazolina. Naturalmente, para cantidades mayores son deseables períodos más largos de reflujo, para asegurar una reacción completa. Los líquidos se evaporan, y el residuo cristalino resultante se vuelve a disolver después en una disolución acuosa diluida de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, o las sales de potasio correspondientes. La disolución acuosa se somete a extracción con un disolvente tal como el cloroformo o el éter etílico. Aunque el agente de extracción específico no es una parte esencial del procedimiento, se prefiere el cloroformo por conveniencia y seguridad. Los extractos combinados se secan con un agente desecante tal como el sulfato de sodio, carbonato de potasio o similares, y el disolvente se evapora para producir la quinazolina sustituida con cloro o bromo en la posición 4. El compuesto resultante se hace reaccionar con amoníaco, aminas o compuestos heterocíclicos por cualquiera de los métodos antes mencionados.

Las 3,4-dihidroquinoleina-4-onas se preparan haciendo reaccionar la correspondiente 2-halo-3,4-dihidroqui

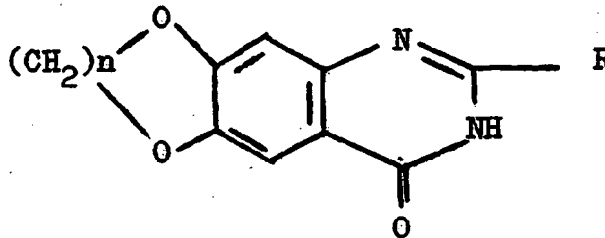
328686



nazolina-4-ona con una base de amina adecuada. Los mate-
riales de partida preferidos son la 2-amino-3,4-dihidro-
quinazolina-4-ona de la fórmula



y



15

donde R₁ y R₂ son, cada uno de ellos, hidrógeno, flúor,
cloro, bromo, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi-
inferior o alcoholitio inferior, siendo siempre al menos
uno de dichos R₁ y R₂ distinto de hidrógeno, n es un núme-
ro entero en el intervalo de uno a dos, y R es amino,
N-monoalcoholamino, N,N-dialcoholamino, N-monohidroxi-
alcoholamino, N,N-di(hidroxi-alcohol)amino, N-monoalquenilamino,
N,N-dialquenilamino, N-alquenil-N-alcoholamino, N-alcohol-
N-fenilamino, N-alcohol-N-(p-toluil)-amino, N-pirri-
lo, N-pirrolidino, N-piperidino, N-homopiperidino, N-morfoli-
no, N-(2,6-dimetilmorfolino), N-piperazino, N-(N'-alcohol-
piperazino), N-(N'-fenilpiperazino), o N-(1,2,3,4-tetrahi-
droisquinoleilo), conteniendo cada uno de los grupos al-
coholo y alquenilo en R hasta cinco átomos de carbono,

30

328686

283



que se preparan haciendo reaccionar la correspondiente 2-halo-3,4-dihidroquinazolina-4-ona con una base de amina de la fórmula

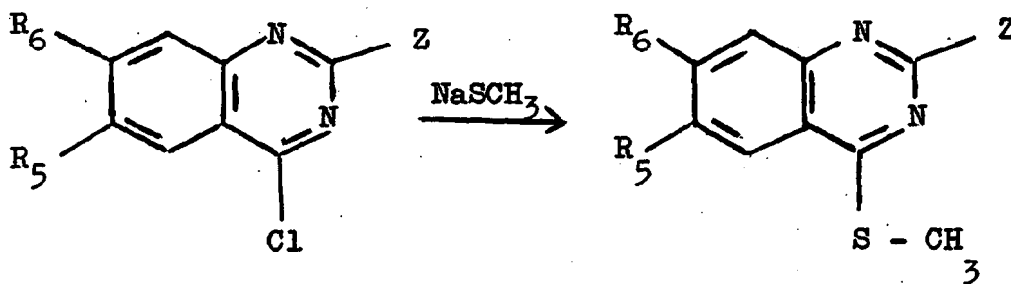
RH

5

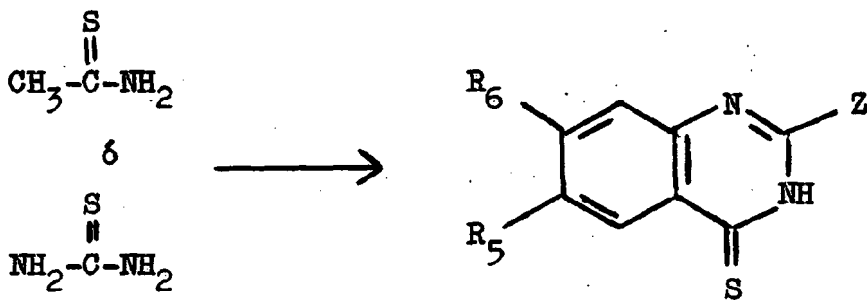
donde R es como se ha definido anteriormente.

Un procedimiento alternativo que implica este método consiste en hacer reaccionar la 4-haloquinazolina con al menos una cantidad equivalente molar de sulfuro de sodio, tiourea, tioacetamida o sodio metil mercaptano. El sulfuro de sodio se hace reaccionar a partir de una disolución acuosa, el sodio metil mercaptano puede hacerse reaccionar, bien a partir de una disolución acuosa o de una disolución en un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol o similares. La tiourea y la tioacetamida se hacen reaccionar a partir de una disolución en un alcohol, y el etanol es el más conveniente. La reacción de la 4-haloquinazolina con estos compuestos que contienen azufre se lleva a cabo a reflujo durante desde aproximadamente 2 a 8 horas, según el peso de las muestras. Las reacciones se verifican conforme al esquema siguiente:

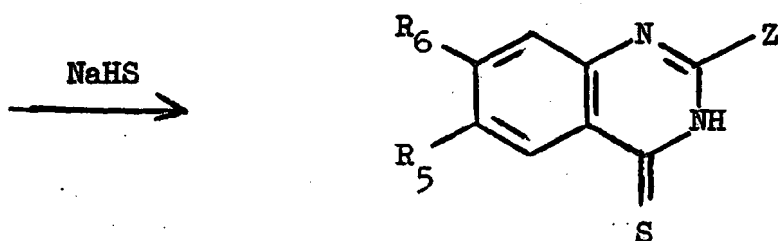
25



328686



10



15

donde R_5 , R_6 y Z son como se ha explicado anteriormente; y donde Z puede ser también $\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$, donde R_1 y R_2 son como se ha explicado anteriormente. Los productos de reacción se dejan precipitar a partir de la mezcla de reacción enfriada, y pueden recristalizarse a partir de disolventes tales como mezclas etanol-agua. Los productos recristalizados y secos pueden hacerse reaccionar después con compuestos heterocíclicos, amoníaco o aminas, según los procedimientos anteriormente expuestos para hacer reaccionar las 4-haloquinazolininas, para obtener sustituyentes nitrogenados en la posición 7.

20

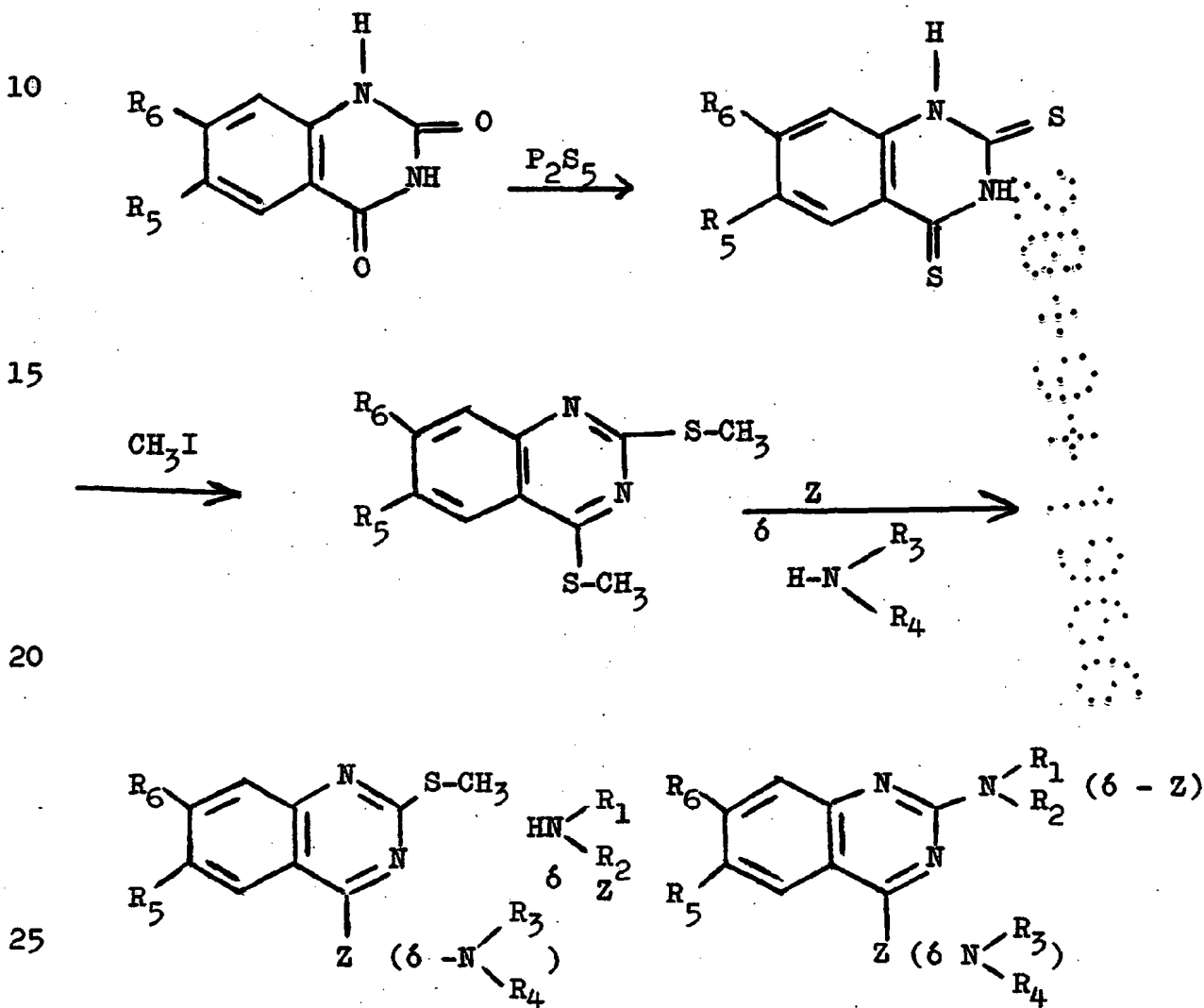
25

En el método (2) una quinazolinina-2,4-diona sustituida se hace reaccionar con un reactivo tal como penta sulfuro de fósforo, o similar, para formar la 2,4-ditioquinazolinina, que a su vez se hace reaccionar con un haluro de alcoholo o bencilo para formar el derivado de tial

30



cohilo. El derivado de tioalcohilo se hace reaccionar des
 pués con una amina o un compuesto heterocíclico por los
 procedimientos anteriormente descritos para la reacción de
 2,4-dicloroquinazolina para formar sustituyentes que con-
 5 tienen nitrógeno en las posiciones 2 y 4 del núcleo de
 quinazolina. Este procedimiento se ilustra por medio de
 las ecuaciones siguientes:



donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y Z son como se ha explicado
 anteriormente.

30 Los compuestos de esta invención se preparan ha

328686



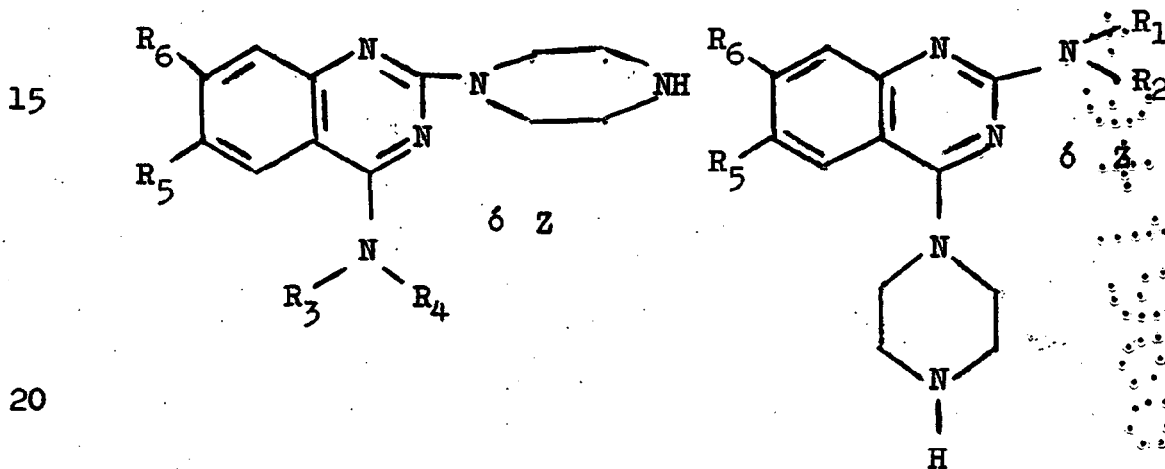
ciendo reaccionar al menos una cantidad equivalente molar de pentasulfuro de fósforo con la quinazolina-2,4-diona, y preferiblemente un exceso del pentasulfuro, para asegurar que la reacción sea completa. Aunque la quinazolina puede disolverse en cualquier disolvente no reactivo, se prefiere el empleo de una disolución de piridina. El pentasulfuro se añade a la disolución agitada a la temperatura ambiente, y después se somete a reflujo con agitación continua. Como en el método anterior, el tiempo de reflujo depende del peso o tamaño de la muestra. Después de la operación de reflujo, el disolvente se separa bajo presión reducida, el residuo se descompone con agua caliente, y la ditiona sólida se filtra a partir de la mezcla. A la ditiona se añade una mezcla disolvente de base acuosa y un alcohol. Bases útiles para este método son el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, y similares. El metanol, etanol, isopropanol y el alcohol butílico son útiles en este método, y se prefiere el metanol por su bajo punto de ebullición. A la disolución se añade lentamente con agitación al menos un equivalente doble molar de un agente de alcoholación seleccionado de entre los cloruros de alcoholo, yoduros de alcoholo, bromuros de alcoholo, y los haluros de benzilo correspondientes. Por su facilidad de separación desde su posición como derivados de alcohol mercapto de la quinazolina, se prefieren el yoduro de metilo y de bencilo. La mezcla se calienta hasta el punto de ebullición del agua durante aproximadamente 2 horas. Para muestras grandes y para temperaturas inferiores, el tiempo puede prolongarse. La mezcla se enfría, y el producto precipitado se filtra a partir de la mezcla. La



2,4-dialcohol- ó 2,4-dibencilmercaptoquinazolina resultan
 te se hace reaccionar con amoniaco, aminas o compuestos
 heterocíclicos según cualquiera de los procedimientos an-
 teriormente descritos para hacer reaccionar 2,4-dicloro-
 5 quinazolinas, para obtener los compuestos de esta inven-
 ción.

Estos compuestos pueden prepararse también ha-
 ciendo reaccionar directamente la ditona con amoniaco,
 aminas o un compuesto de nitrógeno heterocíclico, y así
 10 se obtienen rendimientos equivalentes de producto.

En el método (3), compuestos de las fórmulas



en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son como se ha explicado
 anteriormente, se hacen reaccionar con cloruros de alco-
 25 hilo y bromuros de alcoholo en los que el alcoholo tiene
 de 1 a 5 átomos de carbono, bromuros de alcancilo y clo-
 ruros de alcancilo en los que el alcancilo tiene de 2 a
 7 átomos de carbono, cloruro de benzoilo, bromuro de ben-
 zoilo, haluros de 2-metilbenzoilo, haluros de 3-metilben-
 30 zoilo y haluros de 4-metilbenzoilo en los que el haluro

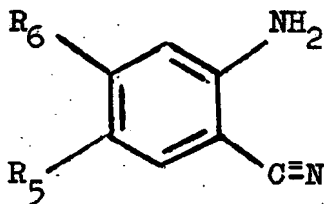
328686



es bromuro o cloruro, haluro de 2-furoilo y haluro de
3-furoilo en los que el haluro es cloruro o bromuro, halu
ro de 2-tiofenoilo y haluro de 3-tiofenoilo en los que el
haluro es cloruro o bromuro, haluro de alilo y haluro de
5 metilalilo en los que el haluro es cloruro o bromuro. En
la reacción antedicha, se añade al menos una cantidad
equivalente molar del haluro, y preferiblemente un exceso
para asegurar una reacción completa, a una disolución de
la quinazolina en un disolvente orgánico tal como metil
10 alcohol cetona, hidrocarburos alifáticos saturados o alca
nol, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
agita durante al menos 1/2 hora y hasta aproximadamente 5
horas, según, naturalmente, el peso de las muestras. Aun-
que pueden emplearse tiempos mayores de reacción, dan como
15 resultado humos nocivos. Temperaturas inferiores requieren
períodos de tiempo más largos para que los compuestos
reaccionen. El producto sólido se separa por filtración de
la mezcla de reacción, y el producto de reacción puede re
cristalizarse a partir de disolventes tales como el metá-
20 nol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, cloroformo
o similares.

En el método (4) se hacen reaccionar 2-amino-
benzonitrilos de la fórmula

25

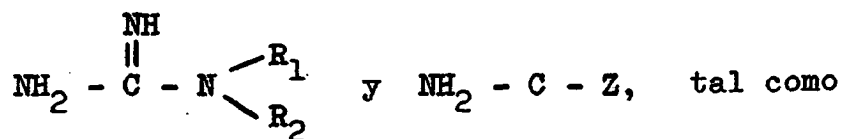


30

en la que R_5 y R_6 son como se ha explicado anteriormente,



con guanidinas de las fórmulas:



5



donde R_1 , R_2 y Z son como se ha explicado anteriormente.

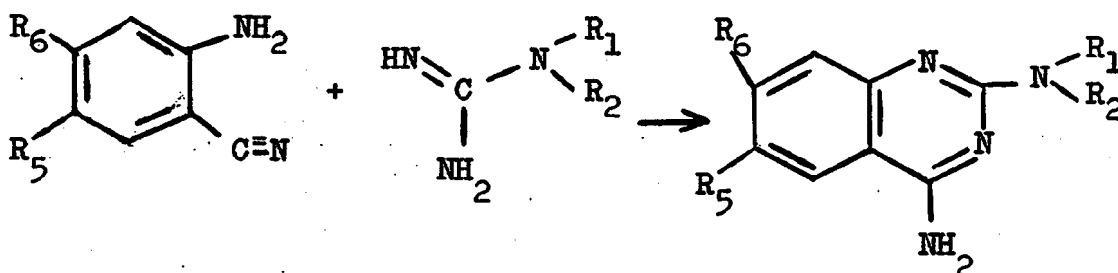
10 En este método, el benzonitrilo se disuelve en un disolvente inerte de alto punto de ebullición, tal como la dimetilformamida, dimetil sulfóxido, etileno glicol, o similares. Se añade una cantidad equivalente molar, y preferiblemente un exceso, de la guanidina, y la mezcla se ca-

15 lienta a aproximadamente 150°C durante desde aproximadamente 4 a 15 horas.

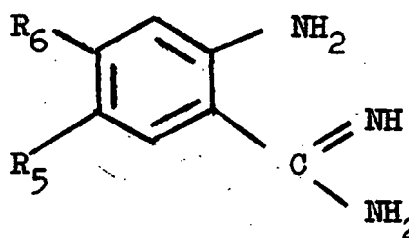
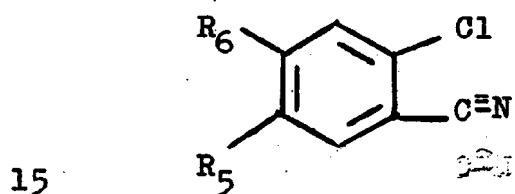
Aunque pueden emplearse temperaturas inferiores durante períodos de tiempo más largos, son preferibles aproximadamente 12 horas para cantidades 0,1 molares de

20 reaccionantes, para asegurar que la reacción sea completa. Después de calentarla, la disolución se concentra en vacío hasta un volumen pequeño, se añade agua, y la mezcla se enfría. Los sólidos que precipitan se separan de la mezcla por filtración y se recristalizan a partir de dis-

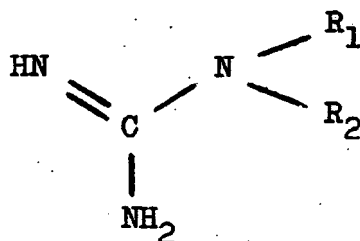
25 solventes tales como metanol-agua, y se secan. La reacción se ilustra como sigue:



10 En los métodos (5) y (6), los compuestos de esta invención se preparan haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas:



20 donde R_5 y R_6 son como se ha dicho anteriormente, con guanidinas de la fórmula:

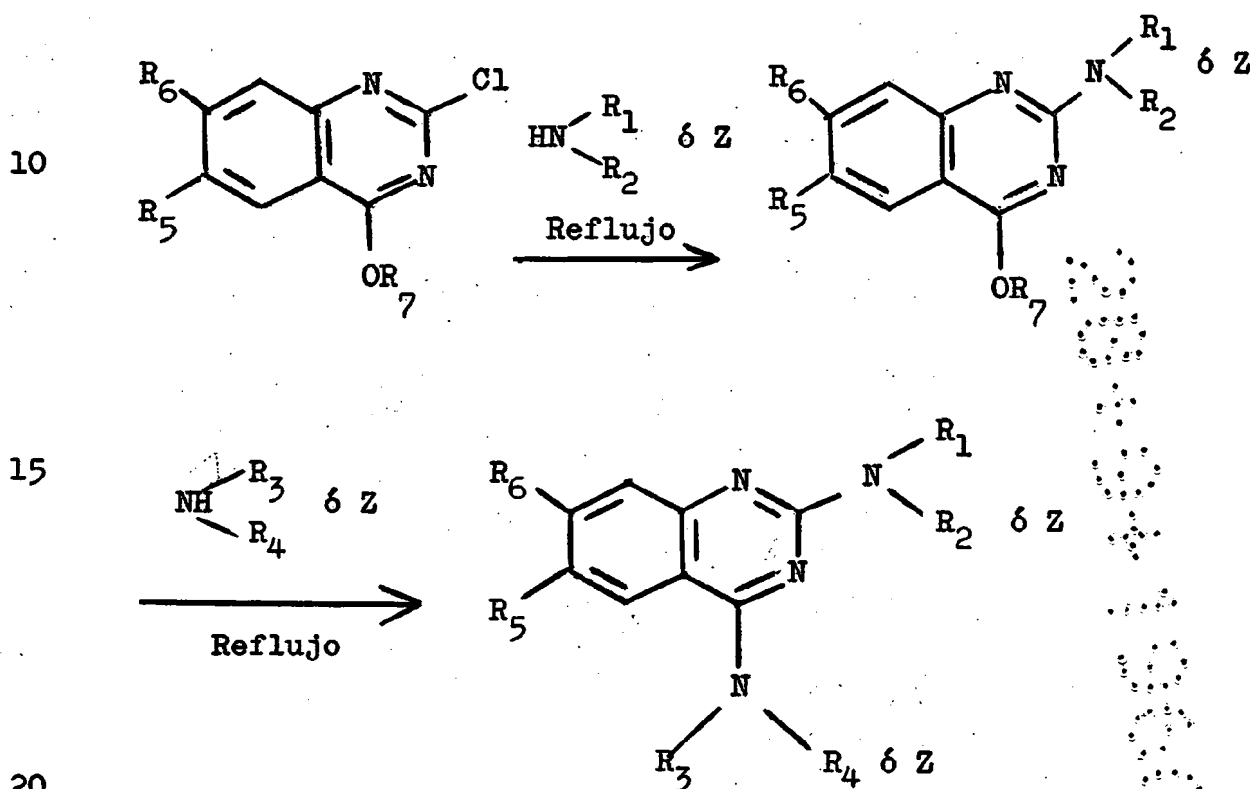


por el procedimiento descrito para el método (4).

30 En el método (7), se hacen reaccionar a reflujo 2-cloro-4-alcoxi-6,7-disustituídas-quinazolininas, cuya preparación se describe en el trabajo de Curd, Lanquist y Rose, J. Chem. Soc., 1947, págs. 775-783, con un compues-



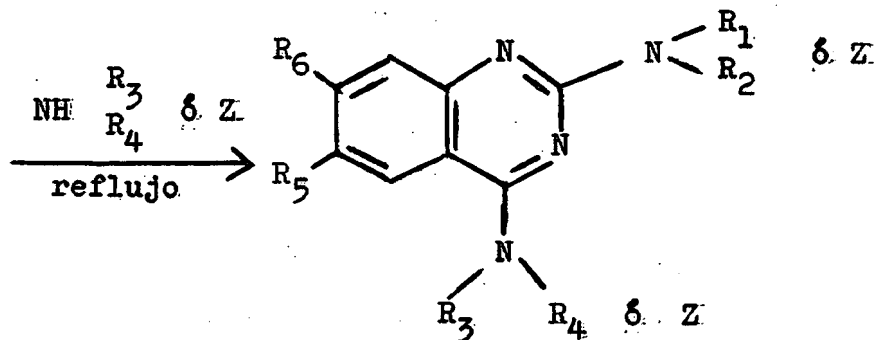
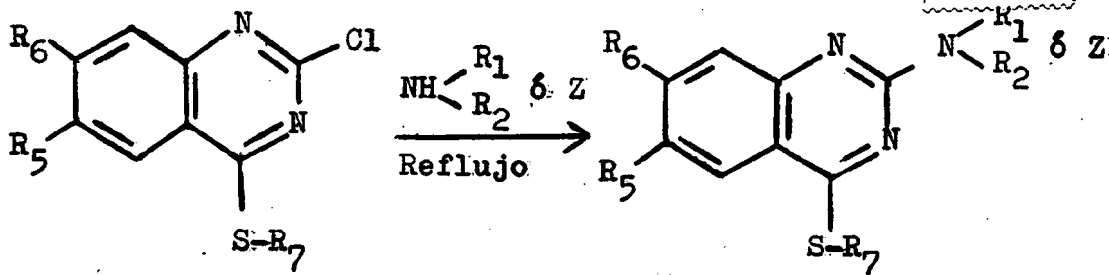
to amínico en alcohol durante varias horas, para obtener la 2-amino-4-alcoxi-6,7-disustituída-quinazolina. La posición 4 se hace reaccionar después con el mismo compuesto amínico o diferente a temperaturas más altas, para obtener la sustitución en esa posición. La ecuación de reacción es como sigue:



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y Z son como se ha explicado anteriormente, y donde R_7 es metilo, etilo, fenilo o bencilo.

25 En el método (8) se hacen reaccionar 2-cloro-4-alcoxi-6,7-disustituídas-quinazolininas con compuestos amínicos en alcohol, a reflujo para obtener 2-amino-4-amino-6,7-disustituídas-quinazolininas. La secuencia de reacción es como sigue:

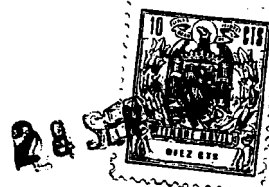
328686



15 donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y Z son como se ha explicado anteriormente.

Es obvio que cuando el producto final formado tiene de R_1 a R_4 en forma de un átomo de hidrógeno lábil (o cuando Z no está alcoholado), el producto puede alcoholarse, aralcoholarse o alquenilarse, para sustituir el átomo de hidrógeno por uno de los otros grupos que se han explicado para R_1 a R_4 . De modo similar, el grupo Z del producto puede ser alcanoilado o aroilado subsiguientemente. También es posible, como última operación, eterificar R_5 y R_6 a los grupos éter definidos.

Los compuestos de esta invención se administran a individuos hipertensos, bien solos o en combinaciones con vehículos farmacéuticamente aceptables. La proporción de ingrediente activo a vehículo se determina por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía



de administración elegida y la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, se administran en forma de tabletas con excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico. Con frecuencia se emplean varios agentes desintegrantes, tales como el almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, juntamente con agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco. Para la administración oral en forma de cápsulas, los materiales preferidos son la lactosa y los glicoles de polietileno de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas, los ingredientes activos esenciales se combinan con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Se emplean diluyentes tales como etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de diluyentes. Para administración parenteral, se emplean disoluciones de los ingredientes activos en combinación con otros solutos tales como la glucosa o la sal común. Estas disoluciones acuosas han de tamponarse adecuadamente, si es necesario, para hacerlas isotónicas.

La dosificación requerida para reducir la presión sanguínea en individuos hipertensos estará determinada por la naturaleza e importancia de la hipertensión. Generalmente, se administrarán inicialmente pequeñas dosis, con un aumento gradual en la dosificación, hasta determinar el nivel óptimo. Generalmente se observará que cuando la composición se administra oralmente, se requerirán cantidades mayores del ingrediente activo, para producir el mismo grado de reducción de la presión sanguínea que el producido por una cantidad menor administrada por vía pa-



renteral. En general, desde aproximadamente 0,02 a 200 miligramos de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal, administrados en unidades de dosificación únicas o múltiples, reduce de un modo efectivo la presión sanguínea en los individuos hipertensos. Son particularmente útiles las tabletas que contienen de 20 a 250 miligramos de ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos se dan como ilustración, y no han de considerarse en modo alguno como limitativos de la invención. Son posibles muchas variaciones de la invención que caen dentro del espíritu de la misma y dentro de las reivindicaciones anexas.

Ejemplo I

15 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

A 800 ml. de una disolución de amoníaco anhidro en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añaden 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (F.H.S. Curd y otros, J. Chem. Soc., p. 1759, (1948)). La mezcla se agita durante 44 horas. El precipitado (29 g., p. de 267-268°C) se filtra y se recristaliza a partir de metanol, para producir 19 g. de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, de p. de f. 302°C (con descomp.).

25 Anál. Calc. para $C_{10}H_{10}N_3O_2Cl$: C, 50,11; H, 4,20; N, 17,53; Cl, 14,79

Encontrado: C, 49,99; H, 4,27; N, 17,52; Cl, 14,82.

Ejemplo II

30 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolina

A un frasco de presión se añaden 7,78 g. de

328686



2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina en 100 ml. de amoníaco en etanol. La mezcla se calienta a 160°C durante 65 horas. La disolución transparente se evapora hasta sequedad, y el residuo se cristaliza a partir de dimetilformamida/

5 agua para producir 8,44 g. de producto, que funde a 297 - 299°C. Este producto se disuelve en 400 ml. de agua caliente. La disolución se hace alcalina con bicarbonato de sodio y el precipitado resultante se filtra, se lava con

10 agua y se seca, para producir 6,6 g. de 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolina, de p. de f. 242-231°C. La recristalización a partir de agua da un producto que funde a 244 - 246°C.

Ejemplo III

15 Diclorhidrato de 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolina.

El diclorhidrato de 2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolina se prepara disolviendo la base en etanol caliente y añadiendo una disolución etanólica de ácido clorhídrico para precipitar la sal.

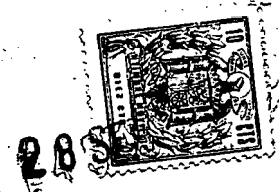
20 De la misma forma se preparan sales de adición de ácido, empleando, en lugar de ácido clorhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico y metafosfórico, así como sales de ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico,

25 benzoico, glicólico, glucónico, gulónico, succínico, aril sulfónico, por eje. p-toluenosulfónico, y similares.

Ejemplo IV

2,4-di-(N,N-difenilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina.

30 A un frasco de presión se añaden 7,78 g. de



2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina en 100 ml. de una disoluci3n en etanol al 25% de difenilamina. La mezcla se calienta a 1602C durante 65 horas. La disoluci3n transparente se evapora hasta sequedad, y el residuo se recristaliza a partir de dimetilformamida/agua para dar el producto. El producto se disuelve en 400 ml. de agua caliente. La disoluci3n se hace alcalina con bicarbonato de sodio, y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, para producir 2,4-di-(N,N-difenilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina.

Ejemplo V

2-(N,N-dibenzilamino)-4-(N,N-dietilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina.

A 800 ml. de una disoluci3n de dietilamina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se a3aden 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina. La mezcla se agita durante 48 horas. El precipitado se filtra y se recristaliza a partir de metanol. A 5 g. del producto se a3ade una disoluci3n al 25% de dibencilamina en etanol. La mezcla se calienta a 1602C durante 16 horas en un recipiente de presi3n. Se evapora el disolvente y el producto se recristaliza a partir de metanol/agua.

Ejemplo VI

Varias 2,4-disustitu3das-amino-6,7-dimetoxiquinazolinas, y sus sales de adici3n de 3cido farmac3uticamente aceptables, se preparan de la misma forma que en los Ejemplo III, IV y V, con 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y el compuesto am3nico apropiado. Los productos

328686



de estas reacciones se dan en la Tabla II.

Ejemplo VII

2,4-dicloro-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina.

- 5 A 20 g. de ácido 4-amiloxi-5-metoxiantranílico en ácido acético (100 ml.) se añade una suspensión de cianato de sodio (11 g.) en agua (50 ml.) y se agita bien. Después de 1 hora, se recoge 2-ureido-4-amiloxi-5-metoxi benzamida, se lava y se recristaliza a partir de agua.
- 10 Veinte gramos del producto se calientan con ácido clorhídrico 8N (50 ml.) durante 1 hora en un baño de vapor. El producto resultante se agita con hidróxido de sodio acuoso al 35% (50 ml.) para formar la sal de sodio. La sal se filtra, se vuelve a disolver en 500 ml. de agua caliente
- 15 y se reprecipita con ácido acético, para dar 2,4-dihidroxi-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina. El producto se seca y se convierte en el producto 2,4-diclorado sometiendo a reflujo 10 g. del material hidroxilado con 16 g. de pentacloruro de fósforo y 10 ml. de cloruro de fosforilo, durante varias horas. Después de separar el cloruro de fosforilo, el producto se separa del matraz por destilación
- 20 bajo presión reducida.

Ejemplo VIII

25 2,4-dicloro-6-amiloxi-7-metoxiquinazolina.

El compuesto se prepara a partir de ácido 4-metoxi-5-amiloxi antranílico, según el procedimiento del Ejemplo VII.

328686



Ejemplo IX

2,4-dicloro-6,7-diamiloxiquinazolina

5 A 20 g. de 4,5-diamiloxiantranilamida en ácido acético (100 cc) se añade una suspensión de 11 g. de cianato de sodio en 50 ml. de agua, y se agita bien. Una hora después se recoge 2-ureido-4,5-diamiloxibenzamida, se lava y se recristaliza a partir de agua. Veinte gramos del producto se calientan con ácido clorhídrico 8N (45 cc) durante 1 hora en un baño de vapor de agua. El producto
10 resultante se agita con hidróxido de sodio al 35% (50 cc) para formar la sal de sodio. La sal se filtra, se disuelve de nuevo en 500 cc. de agua caliente y se precipita de nuevo con ácido acético para dar 2,4-dihidroxi-6,7-diamiloxiquinazolina. El producto se seca y se convierte en
15 2,4-dicloro-6,7-diamiloxiquinazolina sometiendo a reflujo 10 g. del compuesto dihidroxilado con 16 g. de pentacloruro de fósforo y 10 cc. de cloruro de fosforilo, durante seis horas. Después de la separación del cloruro de fosforilo, el producto se separa del matraz por destilación bajo
20 jo presión reducida.

Ejemplo X

2,4-dicloro-6,7-dietoxiquinazolina

25 La 2,4-dicloro-6,7-dietoxiquinazolina se prepara por el procedimiento del Ejemplo IX, partiendo de 4,5-dietoxiantranilamida, ácido 4,5-dietoxiantranílico o un éster del alcohol inferior, tal como el 4,5-dietoxiantranilato de metilo.

Ejemplo XI

30 Se prepara una serie de 2,4-amino disustituf-

328686



das-6,7-diamiloxiquinazolinás y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, a partir de 2,4-dicloro-6,7-diamiloxiquinazolina, por los procedimientos de los Ejemplos III, IV, V y IX. Estos compuestos se enumeran en la Tabla II.

Ejemplo XII

Se prepara una serie de 2,4-amino disustituidas-6,7-dietoxiquinazolinás y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, a partir de 2,4-dicloro-6,7-dietoxiquinazolina, según el procedimiento de los Ejemplos II, III y VI. Estos compuestos se enumeran en la Tabla II.

Ejemplo XIII

2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina.

La 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina se prepara por el procedimiento del Ejemplo VIII con ácido 5-metoxiantranílico, 5-metoxiantranilamida o un éster de alcohol inferior del ácido 5-metoxiantranílico, tal como el 5-metoxiantranilato de metilo.

Ejemplo XIV

2,4-dicloro-7-metoxiquinazolina

La 2,4-dicloro-7-metoxiquinazolina se prepara a partir de 4-metoxiantranilamida, ácido 4-metoxiantranílico, o un éster de alcohol inferior del ácido, según el procedimiento del Ejemplo VIII.

Ejemplo XV

2,4-disustituidas-6-metoxiquinazolinás y 2,4-disustituf-



das-7-metoxiquinazolininas.

Las 6 y 7-metoxiquinazolininas sustituidas y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se preparan según los procedimientos de los ejemplos 5 II, III, XII y XIII. Estos compuestos se enumeran en la Tabla II.

Ejemplo XVI

2,4-dicloro-6-(7)-amiloxiquinazolina.

10 La 2,4-dicloro-6-amiloxiquinazolina y la 2,4-dicloro-7-amiloxiquinazolina, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se preparan según el procedimiento del Ejemplo VIII a partir de 5-amiloxiantranilamida y 4-amiloxiantranilamida, respectivamente, o 15 los correspondientes ácidos y ésteres de alcohol inferior.

Ejemplo XVII

2,4-disustituida-6-(7)amiloxiquinazolina

20 Las 2,4-disustituidas-6(7)-amiloxiquinazolininas y sus correspondientes sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se preparan a partir del correspondiente compuesto diclorado, según los procedimientos de los Ejemplos II, III y XV. Estos compuestos se enumeran 25 en la Tabla II.

Ejemplo XVIII

2,4-dicloro-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina

30 La 2,4-dicloro-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina se prepara por el procedimiento del Ejemplo VIII con

328686



4-amiloxi-5-metoxiantranilamida, ácido 4-amiloxi-5-metoxiantranílico, o sus ésteres de alcohol inferior.

Ejemplo XIX

5

2,4-disustituida-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina

La 2,4-disustituida-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se preparan por los procedimientos de los Ejemplos II, III y XVII. Estos compuestos se enumeran en la

10

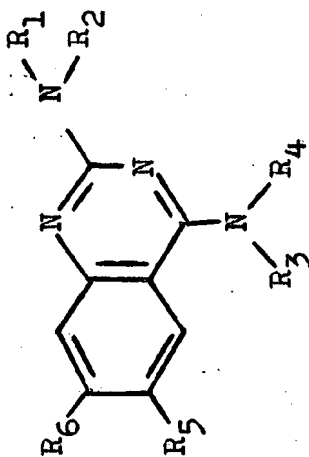
Tabla II.



328686



Table II



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-
CH ₂ =CH-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-OH-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	H-
4-Cl-C ₆ H ₄ -	2-HO-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	2-HO-CH ₂ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	H-
C ₆ H ₅ -	H-	C ₆ H ₅ -	H-	H-	CH ₃ O-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	H-	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-
4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	C ₂ H ₅ O-	H-

4-Cl-C₆H₄-

Table II (Cont.)

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	H-	H-	H-	C ₃ H ₇ O-	C ₃ H ₇ O-
3-Br-C ₆ H ₄ -	3-Br-C ₆ H ₄ -	H-	H-	C ₃ H ₇ O-	C ₃ H ₇ O-
2-OH-C ₆ H ₄ -	H-	2-OH-C ₆ H ₄ -	H-	C ₄ H ₉ O-	H-
HO-CH ₂ -	HO-CH ₂ -	H-	H-	C ₄ H ₉ O-	C ₄ H ₉ O-
HO-(CH ₂) ₅ -	HO-(CH ₂) ₅ -	HO-(CH ₂) ₅ -	H-	H-	C ₅ H ₁₁ O-
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₅ H ₁₁ O-
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	H-	H-	C ₅ H ₁₁ O-
2-C(F) ₃ CH ₂ -	H-	H-	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-C(F) ₃ -CH ₂ -	H-	H-	H-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-
4-(C ₆ H ₁₃ O-)C ₆ H ₄ -	4-(C ₆ H ₁₃ O-)C ₆ H ₄	H-	H-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	H-	2,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	H-	CH ₃ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2,4-(C ₆ H ₁₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	2,4-(C ₆ H ₁₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	H-	H-	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-
2-(C ₆ H ₁₃)C ₆ H ₄	H-	2-(C ₆ H ₁₃ -)C ₆ H ₄	H-	C ₅ H ₁₁ O-	CH ₃ O-
2,4-Br ₂ C ₆ H ₃ -	2,4-Br ₂ C ₆ H ₃	H-	H-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-
2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	H-	C ₂ H ₅ O-

328686

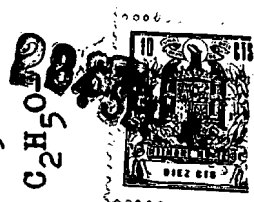
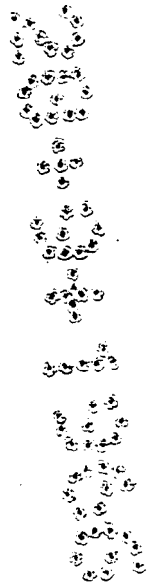


Table II (Cont.)

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	H-	CH ₃ O
C ₆ H ₅ -	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-
5-Cl-C ₆ H ₅ -	3-Cl-C ₆ H ₅ -	HO-CH ₂ -	H-	H-	C ₃ H ₇ O-
2-HO-C ₆ H ₄ -	H-	2-HO-C ₆ H ₄ -	H-	H-	C ₅ H ₁₁ O-
2-F-C ₆ H ₄ -	H-	2,4-F ₂ -C ₆ H ₃ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
3-F-C ₆ H ₄ -	3-F-C ₆ H ₄ -	3-F-C ₆ H ₄ -	3-F-C ₆ H ₄ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-
H-	H-	H-	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
C ₆ H ₅ -C ₂ H ₄ -	C ₆ H ₃ -C ₂ H ₄ -	C ₆ H ₅ -C ₂ H ₄ -	C ₆ H ₅ -C ₂ H ₄ -	CH ₃ O-	H-

328686



328686



Ejemplo XX

5 A 80 ml. de una disolución al 25% de morfolina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añaden 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina. La mezcla se agita durante 48 horas. El precipitado se filtra y se recristaliza a partir de metanol. A 5 g. del producto se añaden 100 ml. de amoníaco en etanol. La mezcla se calienta a 160°C durante 16 horas en un recipiente de presión. El disolvente se evapora, y el residuo se recristaliza a partir de una mezcla de metanol/agua.

Ejemplo XXI

15 Las 2-amino-4-sustituídas-6,7-dimetoxiquinazolinas y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina según los procedimientos de los Ejemplos XX y III. Estos compuestos se enumeran en la Tabla III.

Ejemplo XXII

20 2-dimetilamino-4-morfolino-6,7-dimetoxiquinazolina

25 A 80 ml. de una disolución al 25% de morfolina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añaden 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina, preparada por el procedimiento del Ejemplo I. La mezcla se agita durante 48 horas. El precipitado se filtra y se recristaliza a partir de metanol. A 5 g. del producto se añaden 12 g. de una disolución al 25% de dimetilamina en etanol. La mezcla se calienta a 160°C durante 16 horas en un recipiente de presión. Se evapora el disolvente, y el residuo se recristaliza a partir de metanol/agua.

328686.2



Ejemplo XXIII

5 Las 2,4-disustituídas-6,7-dimetoxiquinazoli-
nas y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables se preparan según los procedimientos de los
Ejemplos III y XXII. Estos compuestos se enumeran en la
Tabla III.

Ejemplo XXIV

2-amino-4-morfolino-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina.

10 Este compuesto se prepara a partir de 2,4-diclo-
ro-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina según los procedimientos
de los Ejemplos VII y XX. La sal de diclorhidrato se pre-
para a partir del compuesto base según el procedimiento
del Ejemplo III.

15

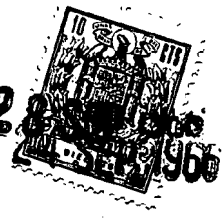
Ejemplo XXV

20 Las 2-amino-4-sustituídas-6-metoxi-7-amiloxi-
quinazolininas se preparan según el procedimiento del Ejem-
plo XXIV, sustituyendo en el procedimiento la morfolina
por el compuesto amínico apropiado. Estos compuestos se
ilustran en la Tabla III.

Ejemplo XXVI

25 Las 2-amino-4-sustituídas-6(7)metoxiquinazoli-
nas y las 2,4-disustituídas-6(7)metoxiquinazolininas se pre-
paran según los procedimientos de los Ejemplos XIII, XIV,
XXIII y XXI. La sal de diclorhidrato se prepara según el
procedimiento del Ejemplo III. Estos compuestos se ilus-
tran en la Tabla III.

3286862



Ejemplo XXVII

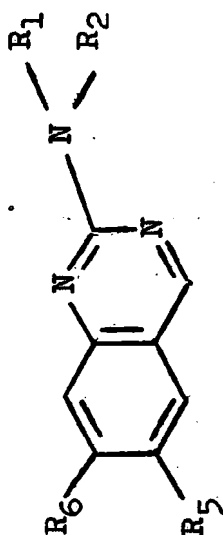
5 Las 2,4-disustituídas-6(7)amiloxiquinazolinas y las 2-amino-4-sustituídas-6(7)amiloxiquinazolinas se preparan según los procedimientos de los Ejemplos XVI, XV y XIX. La sal de diclorhidrato se prepara según el procedimiento del Ejemplo III. Estos compuestos se enumeran en la Tabla III.

Ejemplo XXVIII

10 Las 2,4-disustituídas-6(7)etoxiquinazolinas y las 2-amino-4-sustituídas-6(7)-etoxiquinazolinas se preparan a partir del ácido 4-etoxiantranílico, ácido 5-etoxiantranílico, sus amidas y sus ésteres de alcohol inferior según los procedimientos de los Ejemplos XV, XVI, 15 XIX y XXI. Las sales de diclorhidrato se preparan según el procedimiento del Ejemplo III. Estos compuestos se indican en la Tabla III.

Tabla III

328686



R ₁	R ₂	Z	R ₅	R ₆
H-	H-	piperidino	CH ₃ O-	CH ₃ O-
H-	H- H-	4-metil-1-piperazinil	CH ₃ O-	H-
H-	H-	4-pentil-1-piperazinil	H-	CH ₃ O-
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	4-hidroxiometil-1-piperazinil	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-
CH=CH-(CH ₂) ₃ -	CH ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	morfolino	H-	C ₂ H ₅ O-
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	2,6-dimetilmorfolino	C ₂ H ₅ O-	H-
C ₆ H ₅ -	H-	2,6-dipentilmorfolino-	C ₃ H ₇ O-	C ₃ H ₇ O
C ₆ H ₅ -C ₂ H ₄ -	C ₆ H ₄ -C ₂ H ₄	3-oxo-1-piperazinil	C ₃ H ₇ O	H-
2-Cl-C ₆ H ₄ -	2-Cl-C ₆ H ₄ -	4-acetil-1-piperazinil	H-	C ₃ H ₇ O-
3-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	4-fenil-1-piperazinil	C ₄ H ₉ O-	C ₄ H ₉ O-
4-Cl-C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄ -	pirrolidil	H-	C ₄ H ₉ O-
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	ciclopropilamino	H-	C ₃ H ₇ O



328686



Tabla III (Cont.)

R ₁	R ₂	Z	R ₅	R ₆
2-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	ciclobutilamino	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-
CH ₂ =CH-CH ₂	H-	cicloheptilamino	C ₃ H ₇ O-	C ₃ H ₇ O-
2-Br-C ₆ H ₄	2-Br-C ₆ H ₄	4-valeril-1-piperazinil	C ₄ H ₉ O-	H-
3-Br-C ₆ H ₄ -	H-	4-valeril-1-piperazinil	C ₅ H ₁₁ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2-F-C ₆ H ₄ -	2-F-C ₆ H ₄ -	pirrolidil	H-	C ₅ H ₁₁ O-
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	piperidino-	C ₅ H ₁₁ O-	H-
4-Br-C ₆ H ₄ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	piperidino-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-HO-C ₆ H ₄ -	2-HO-C ₆ H ₄ -	4-metil-piperazinil-1-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
3-HO-C ₆ H ₄ -	H-	4-pentil-piperazinil-1-	CH ₃ O-	H-
4-HO-C ₆ H ₄ -	H-	4-hidroxiometil-piperazinil-1-	H-	CH ₃ O-
HO-CH ₂ -	H-	morfolino-	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-
HO-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -	HO-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -	2,6-dimetil-morfolino	H-	C ₂ H ₅ O-
2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	2,6-dipentil-morfolino-	C ₃ H ₇ O-	C ₃ H ₇ O-
3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	4-benzoil-1-piperazinil	C ₅ H ₁₁ O-	H-
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	morfolino-	CH ₃ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	H-	1-azecicloheptil	C ₅ H ₁₁ O-	CH ₃ O-

Tabla III (Cont.)

R ₁	R ₂	Z	R ₅	R ₆
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1-azaciclooctil	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1-piperazinil	C ₃ H ₇ O-	C ₅ H ₁₁ O-
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	1-piperazinil	CH ₃ O-	H-
2-C ₆ H ₁₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	3-oxo-1-piperazinil-	H-	CH ₃ O-
3-C ₆ H ₁₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	4-acetil-1-piperazinil-	H-	C ₅ H ₁₁ O-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	piperidino-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	piperidino-	C ₂ H ₅ O-	H-
2-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	pirrolidil-	H-	CH ₃ O-
4-HO-C ₆ H ₄ -	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	morfolino	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-
2-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₅ -	H-	1-piperazinil-	H-	CH ₃ O
3-F-C ₆ H ₄ -	H-	morfolino	CH ₃ O-	C ₅ H ₁₁ O
4-F-C ₆ H ₄ -	H-	2,6-dimetil-morfolino-	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-
4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	pirrolidil-	CH ₃ O-	H-
3-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	H-	pirrolidil-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₂ H ₅ O-
4-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	4-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	pirrolidil-	H-	C ₂ H ₅ O-

328686



Ejemplo XXIX2-(4-metil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazoli-
nas

5 A 5 g. de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazo-
lina preparada como en el Ejemplo I, se añaden 20 g. de
una disolución al 25% de 4-metilpiperazina en etanol. La
mezcla se calienta a 160°C durante 16 horas en un reci-
piente de presión. Después se evapora el disolvente, y el
residuo se recristaliza a partir de metanol/agua.

10

Ejemplo XXX2-morfolino-4-(N,N-dibencilamino)-6,7-diamiloxiquinazoli-
na

15 A 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-diamiloxiquinazoli-
na, preparada como en el Ejemplo IX, se añaden 100 ml. de
una disolución al 10% de dibencilamina en tetrahidrofura-
no a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 48
horas. El precipitado resultante se filtra y se recrista-
liza a partir de metanol. A 5 g. del producto se añaden
20 50 ml. de una disolución al 25% de morfolina en etanol.
La mezcla se calienta a 160°C durante 16 horas en un reci-
piente de presión herméticamente cerrado. Se evapora el
disolvente y el producto se recristaliza a partir de meta-
nol/agua.

25

Ejemplo XXXI

30 Las 2-sustituídas-4-amino-6,7-dimetoxiquinazo-
linas se preparan como en el Ejemplo XXIX. La sal de di-
clorhidrato se prepara según el procedimiento del Ejemplo
III. Estos compuestos se enumeran en la Tabla IV.

328686



Ejemplo XXXII

5 Las 2,4-disustituídas-6,7-dimetoxiquinazoli-
nas en las que el carbono 2 está sustituido con un compues-
to de nitrógeno heterocíclico, se preparan como en el
Ejemplo XXX. Estos compuestos se enumeran en la Tabla IV.

Ejemplo XXXIII

10 Las 2,4-disustituídas-6,7-diamiloxiquinazoli-
nas se preparan como en el Ejemplo XXX a partir de 2,4-di-
cloro-6,7-diamiloxiquinazolina. Las sales de diclorhidra-
to se preparan como en el Ejemplo III. Estos compuestos
se enumeran en la Tabla IV.

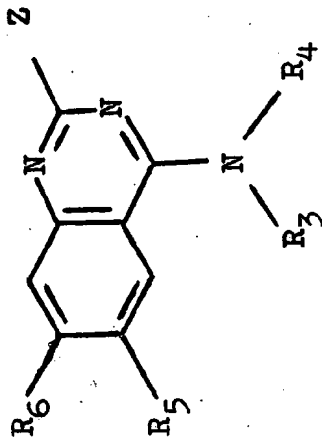
Ejemplo XXXIV

15 Las 2,4-disustituídas-6-metoxi-7-amiloxiqui-
nazolinas se preparan a partir de 2,4-dicloro-6-metoxi-7-
amiloxiquinazolina según el procedimiento del Ejemplo XXX.
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente acepta-
bles se preparan según el procedimiento del Ejemplo III.
20 Estos compuestos se indican en la Tabla IV.

Ejemplo XXXV

25 Las 2,4-disustituídas-6(7)metoxiquinazolinas
se preparan a partir de 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina y
2,4-dicloro-7-metoxiquinazolina, según el procedimiento
del Ejemplo XXX. Las sales de adición de ácido farmacéuti-
camente aceptables se preparan según el procedimiento del
Ejemplo III. Los compuestos se enumeran en la Tabla IV.

Tabla IV



328686

R ₃	R ₄	Z	R ₅	R ₆
H-	C ₆ H ₅	4-alcohol-1-l-piperazinil-	CH ₃ O-	CH ₃ O
H-	H-	2,6-dipentil morfolino-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₅ H ₁₁ O-
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ -CH-CH ₂ -	2,6-dimetil morfolino-	C ₅ H ₁₁ O-	CH ₃ O-
CH ₂ =CH-(CH ₂) ₃ -	H-	pirrolidil-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₂ H ₅ O-
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	morfolino-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₃ H ₇ O-
C ₆ H ₅ -	H-	4-hidroksimetil-1-l-piperazinil	C ₄ H ₉ O-	C ₄ H ₉ O-
HO-CH ₂ -	HO-CH ₂ -	piperidino-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₄ H ₉ O-
HO-CH ₂ -	H-	4-hidroksipentil-1-l-piperazinil-	CH ₃ O-	H-
HO-(CH ₂) ₅ -	HO-(CH ₂) ₅ -	morfolino-	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-

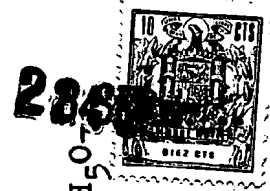


Tabla IV (Cont.)

R ₃	R ₄	Z	R ₅	R ₆
HO-(CH ₂) ₅ -	H-	1-azacicloheptil-	CH ₃ O-	C ₃ H ₇ O-
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1-azaciclooctil-	H-	C ₃ H ₇ O-
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	4-fenil-1-piperazinil-	H-	C ₅ H ₁₁ O-
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	4-metil-1-piperazinil-	C ₂ H ₅ O-	H-
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-pentil-1-piperazinil-	C ₂ H ₅ O-	H-
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	H-	3-oxo-1-piperazinil-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	morfolino-	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	morfolino-	CH ₃ O-	C ₅ H ₁₁ O-
3-Br-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	pirrolidil-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	HO-(CH ₂) ₅ -	piperidino-	H-	CH ₃ O-
HO-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	pirrolidil	H-	CH ₃ O-
HO-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	ciclopropilamino	H-	C ₃ H ₇ O-
HO-CH ₂ -	HO-CH ₂	cicloheptilamino	CH ₃ O-	CH ₃ O-
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	ciclohexilamino	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	2-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	morfolino-	CH O-	CH O-

328686



328686

Tabla IV (Cont.)

R ₃	R ₄	Z	R ₅	R ₆
3-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	H-	piperidino-	H-	CH ₃ O-
4-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	4-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₄ -	4-metil-1-piperazinil	CH ₃ O-	H-
2-Cl-C ₆ H ₄ -	2-Cl-C ₆ H ₄ -	4-pentil-1-piperazinil-	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-
2-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	4-fenil-1-piperazinil-	H-	C ₂ H ₅ O
3-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	3-oxo-1-piperazinil	C ₂ H ₅ O-	H-
4-Cl-C ₆ H ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄	4-acetil-1-piperazinil-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2-Br-C ₆ H ₄ -	H-	4-n-valeril-1-piperazinil	H	C ₅ H ₁₁ O-
3-Br-C ₆ H ₄ -	H-	4-benzoil-1-piperazinil-	C ₅ H ₁₁ O-	H-
4-Br-C ₆ H ₄ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	2,6-dimetilmorfolino-	CH ₃ O-	C ₅ H ₁₁ O
2-F-C ₆ H ₄ -	2-F-C ₆ H ₄ -	2,6-dipentilmorfolino-	C ₅ H ₁₁ O-	CH ₃ O-
3-F-C ₆ H ₄ -	H-	1-azacicloheptil-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-
4-F-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	1-azaciclooctil-	C ₂ H ₅ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2-C(F ₃)-CH ₂ -	H-	pirrolidil-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-C ₆ H ₁₃ O-C ₅ H ₄ -	H-	piperidino	CH ₃ O-	H-
3-C ₆ H ₁₃ O-C ₅ H ₄ -	H-	4-metil-1-piperazinil	CH ₃ O-	CH ₃ O-



24

Tabla IV (Cont.)

R ₃	R ₄	Z	R ₅	R ₆
4-C ₆ H ₁₃ O-C ₅ H ₄ -	4-C ₆ H ₁₃ O-C ₅ H ₄ -	4-pirrolidil-	C ₂ H ₅ O-	H-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4-pentil-1-piperazinil	C ₂ H ₅ O-	C ₂ H ₅ O-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	morfolino-	H-	CH ₃ O-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	4-n-valeril-1-piperazinil-	H-	C ₂ H ₅ O-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	4-acetil-1-piperazinil-	H-	C ₅ H ₁₁ O-
2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3-oxo-1-piperazinil-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2-CH ₃ -C ₆ H ₅ -	H-	4-bencil-1-piperazinil-	C ₅ H ₁₁ O-	H-
3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	4-fenil-1-piperazinil-	C ₅ H ₁₁ O-	CH ₃ O-
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1-azacicloheptil-	CH ₃ O-	C ₅ H ₁₁ O-
2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	H-	1-azaciclooctil-	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-

328686



328686 24



Ejemplo XXXVI

2-(N,N-dimetilamino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

A 5 g. de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, preparada según el procedimiento del Ejemplo I, se añaden 50 ml. de una disolución al 25% de dimetilamina en etanol. La mezcla se calienta durante 16 horas a 160°C en un recipiente de presión herméticamente cerrado. Se evapora el disolvente y el residuo se cristaliza a partir de metanol/agua, para dar el producto. P. de f. 219-222°C.

Ejemplo XXXVII

2-(N,N-dietilamino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

A 5 g. de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina se añaden 50 ml. de una disolución de dietilamina al 25% en etanol. La mezcla se calienta durante 16 horas a 160°C en un frasco de presión. Se evapora el disolvente, y el residuo (6,9 g) se cristaliza a partir de metanol/agua, para dar 3,3 g. de producto, que funde a 179-180°C. Anál. Calculado para $C_{14}H_{20}N_4O_2$: C, 60,85; H, 7,30; N, 20,28
Encontrado: C, 61,07; H, 7,17; N, 20,31

Ejemplo XXXVIII

Diclorhidrato de 2-(N,N-dietilamino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

El diclorhidrato se prepara disolviendo la base en etanol caliente y añadiendo disolución de ácido clorhídrico en etanol, para precipitar la sal. P. de f. 259 - 260°C.

328686



Ejemplo XXXIX

2-(N,N-dialilamino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

El compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XXXVII, empleando dialiamina en etanol, en lugar de dietilamina. El producto funde a 177-179°C. La sal de diclorhidrato, preparada como en el Ejemplo XXXVIII, funde a 227-229°C.

Ejemplo XL

2-amino-4-(N,N-dimetilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina

A 80 g. de una disolución al 10% de dimetilamina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añaden 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina. La mezcla se agita durante 48 horas. El precipitado resultante se filtra y se recristaliza a partir de metanol. A 5 g. del producto se añaden 100 ml. de amoníaco en etanol. Esta mezcla se calienta a 160°C durante 16 horas en un recipiente de presión cerrado herméticamente. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza a partir de metanol/agua.

Ejemplo XLI

2-amino-4-(N,N-diamilamino)-6,7-diamiloxiquinazolina.

A 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-diamiloxiquinazolina, preparada como en el Ejemplo IX, se añaden 80 g. de una disolución al 10% de diamilamina en tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 48 horas. El precipitado que se forma se filtra y se recristaliza a partir de metanol. A 5 g. del producto se añaden 100 ml. de amoníaco en etanol. Esta mezcla se calienta a 160°C durante 16 horas en

328686

24 S



un recipiente de presión herméticamente cerrado. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza a partir de metanol/agua.

Ejemplo XLII

2,4-di-(N,N-dimetilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina.

A 80 g. de una disolución al 10% de dimetilamina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añaden 30 g. de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina. La mezcla se agita durante 48 horas. El precipitado resultante se filtra y se recristaliza a partir de metanol. A 5 g. del producto se añaden 20 g. de una disolución al 10% de dimetilamina en etanol. La mezcla se calienta en un recipiente de presión cerrado herméticamente, a 160°C durante 16 horas. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza a partir de una mezcla metanol/agua. El producto funde a 121-122°C. El clorhidrato funde a 243°C.

Anál. Calculado para $C_{14}H_{20}O_2N_2.ClH$: C, 53,76; H, 6,76;
N, 17,91; Cl, 11,33

Encontrado: C, 53,42; H, 6,71; N, 17,84; Cl, 11,16

Ejemplo XLIII

2,4-di-(N,N-diamilamino)-6(7)-dimetoxiquinazolina

Este compuesto se prepara con diamilamina, según el procedimiento del Ejemplo XLII.

Ejemplo XLIV

2,4-di-(N,N-dimetilamino)-6(7)-metoxiquinazolina.

Estos compuestos se preparan a partir de 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina (Ejemplo XIII) y 2,4-di-

328686

245



cloro-7-metoxiquinazolina (Ejemplo XIV) según el procedimiento del Ejemplo XLII.

Ejemplo XLV

5 2-metilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XXXVII, haciendo reaccionar 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina con una disolución etanólica de metilamina.

10

Ejemplo XLVI

2-amilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

15

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XXXVII haciendo reaccionar 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina con una disolución etanólica de amilamina.

Ejemplo XLVII

2-N-etilanilino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

20

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XXXVII, haciendo reaccionar 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina con N-etilanilina.

Ejemplo XLVIII

25 2-N-metilbutilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XXXVII, haciendo reaccionar 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina con N-metilbutilamina.

Ejemplo XLIX

30 2-amino-4-N-metilbutilamino-6,7-dimetoxiquinazolina

328686



Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo XL, haciendo reaccionar N-metilbutilamina con 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina.

Ejemplo L

La actividad biológica de los compuestos de esta invención, particularmente en lo que respecta a su eficacia para reducir la presión sanguínea en los individuos hipertensos, se ilustra por medio de los ensayos siguientes hechos en perros hipertensos renales. Los compuestos fueron administrados por vía oral en forma de cápsulas. El nivel de dosis efectiva era aquél que hacía disminuir la presión sanguínea desde 180/100 a 160/100. La actividad de los compuestos se muestra en la Tabla XVIII.

Tabla XVIII

Actividad hipotensora

<u>Compuesto</u>	<u>Concentración efectiva mínima mg./kg.</u>
2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
2-metilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
2-etilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
2-n-propilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
2-n-butilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
2-isopropilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	1,25
2-dimetilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	0,63

328686

24



Tabla XVIII (Cont.)

Actividad hipotensora

5	<u>Compuesto</u>	<u>Concentración efectiva mínima mg./kg.</u>
	2-dietilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquina- zolina	1,25
	2-N-metil-(beta-hidroxietil)amino-4-amino- -6,7-dimetoxiquinazolina	10
10	2-dialilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazo- lina	10
	2-(4-metil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dime- toxiquinazolina	2,50
15	2-beta,beta,beta-trifluoroetilamino-4-amino- -6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
	2-(4-n-propil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-di- metoxiquinazolina	2,50
	2-(dietanolamino)-4-amino-6,7-dimetoxiquina- zolina	10
20	2-(dimetilamino)-4-metilamino-6,7-dimetoxi- quinazolina	2,50
	2,4-di(dietilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina	10
	2,4-di(N,N-dimetilamino)-6,7-dimetoxiquina- zolina	10

25

Ejemplo LI

Se prepara una base para tableta mezclando los siguientes ingredientes en la proporción en peso que se indica:

328686



Sacarosa U.S.P.	80,3
Almidón de tapioca	13,2
Estearato de magnesio	6,5

5 Con esta base se mezcla suficiente 2-dimetilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina para proporcionar tabletas que contengan 20, 100 y 250 mg. de ingrediente activo.

Ejemplo LII

10

Cápsulas

Se prepara una mezcla que contiene los siguientes ingredientes:

	Carbonato de calcio U.S.P.	17,6
	Fosfato dicálcico	18,8
15	Trisilicato de magnesio U.S.P.	5,2
	Lactona U.S.P.	5,2
	Almidón de patata	5,2
	Estearato de magnesio A	0,8
	Estearato de magnesio B	0,35

20 A esta mezcla se añade suficiente 2-(4-propil-1-piperazil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina para proporcionar cápsulas que contengan 20, 100 y 250 mg de ingrediente activo.

25

Ejemplo LIII

Preparación inyectable

Mil gramos de 2-metilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina se mezclan íntimamente y se muelen con 2500 gramos de ascorbato de sodio. La mezcla seca molida se introduce en viales, se esterilizan con óxido de etileno, y

30

328686



los viales se cierran de un modo estéril. Para su administración intravenosa, se añade agua suficiente a los viales para formar una disolución que contenga 10 mg. de ingrediente activo por mililitro.

5

Ejemplo LIV

Suspensión

Se prepara una suspensión de 2-(N,N-dialilamino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, con la siguiente composición:

10

Ingrediente efectivo	31,42 g.	•••••
Sorbitol acuoso al 70%	714,29 g.	•••••
Glicerina U.S.P.	185,35 g.	•••••
Goma de acacia (arábica) (disolución al 10%)	100,00 ml	•••••
Polivinil pirrolidona	0,5 g.	•••••
Agua destilada hasta completar 1 litro.		•••••

15

A esta suspensión pueden añadirse, a elección, agentes edulcorantes y aromatizantes. La suspensión contiene aproximadamente 25 mg. de agente hipotensor por mililitro.

20

Ejemplo LV

Disolución

Se prepara una disolución de 2-dimetilamino-4-metilamino-6,7-dimetoxiquinazolina con la composición siguiente:

25

328686



	Ingrediente efectivo	30,22 g.
	Cloruro de magnesio hexahidrato	12,36 g.
	Monoetanolamina	8,85 ml.
	Propileno glicol	376 g.
5	Agua	94 ml.

La disolución tiene una concentración de 50 mg/ml., y es adecuada para su administración parenteral, y especialmente para administración intramuscular.

Ejemplo LVI

Los métodos empleados para la preparación de los compuestos de los Ejemplos anteriores se emplean también para preparar compuestos que tienen sustituyentes distintos de alcoxi en las posiciones 5, 6, 7 y 8 del núcleo de quinazolina. Estos compuestos se preparan a partir de compuestos aromáticos sustituidos tales como los de la Tabla XIX, y por subsiguiente cloración, como se explica en los Ejemplos VII, VII, IX y X. Estos compuestos son los siguientes:

Tabla XIX

2,4-dicloroquinazolininas sustituidas

<u>Compuesto de partida</u>	<u>Sustituyentes</u>
5-cloroantranilato de metilo	6-cloro -
25 Acido 4-cloroantranílico	7-cloro-
3-bromoantranilato de metilo	8-bromo-
6-fluoroantranilato de metilo	5-fluoro-
4-fluoroantranilato de metilo	7-fluoro-
4,5-dimetilantranilamida	6,7-dimetil-
30 Acido 5-pentilantranílico	6-pentil-



Tabla XIX (Cont.)

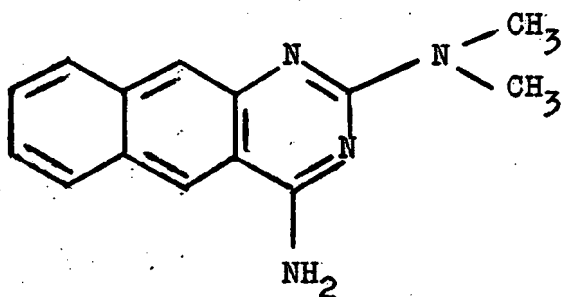
2,4-dicloroquinazolinas sustituidas

	<u>Compuesto de partida</u>	<u>Sustituyentes</u>
	4-isopropilantranilato de metilo	7-isopropil-
5	6-cloroantranilato de metilo	5-cloro-
	3-cloroantranilato de metilo	8-cloro-
	3-fluoroantranilato de etilo	8-fluoro-
	Acido 5-metilantranílico	6-metil-
	Acido 6-metilantranílico	5-metil-
10	Acido 3-metilantranílico	8-metil-
	Acido 5-nitroantranílico	6-nitro-
	Acido 6-nitroantranílico	5-nitro-
	3-amino-o-tolunitrilo	7-metil-
	Acido 2-amino-4,5-diclorobenzoico	6,7-dicloro-
15	Acido 2-aminopiperonílico	6,7-metilenodioxo-
	Acido 2-amino-4,5-etilenodioxibenzoico	6,7-etilenodioxo-
	Acido 2-naftilamino-3-carboxílico	6,7-benzo-
	Acido 4,5-dimetilantranílico	2,7-dimetilo-
	Acido 4,5,6-trimetoxiantranílico	5,6,7-trimetoxi-
20	Estos compuestos son agentes hipotensores efectivos cuyas actividades son similares a las de los ejemplos anteriores. Además, son también agentes hipotensores eficaces los compuestos seleccionados del grupo que tiene la fórmula	
25		

30 donde R_5 , R_6 y Z son como se ha explicado anteriormente.



Los compuestos de este Ejemplo se preparan según los procedimientos de los Ejemplos precedentes. Se emplean de la misma manera, con respecto al nivel de la dosis y la forma de la dosis, que los compuestos de los Ejemplos anteriores. Un ejemplo específico de la preparación de este tipo de compuesto es como sigue:



2-dimetilamino-4-amino-6,7-benzoquinazolinina

A 8 g. de 2,4-dicloro-6,7-benzoquinazolinina, preparada según el procedimiento de F.H.S. Curd y otros, explicado en Journal of the Chemical Society (Londres), 1948, p. 1761, se añaden 100 ml. de una disolución al 25% de amoníaco anhidro en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 44 horas. El precipitado se filtra y se recristaliza a partir de metanol. Al producto se añaden 100 ml. de una disolución al 25% de dimetilamina en etanol. La mezcla se calienta, en un recipiente de presión cerrado herméticamente, a 160°C durante 16 horas. El disolvente se evapora y el producto se recristaliza a partir de metanol/agua.

Ejemplo LVII

Ester isobutílico del ácido 4-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolinina-2-il)-piperazino-1-carboxílico

328686



Preparación de 1-piperazincarboxilato de isobutilo

5 A 11,6 g. de piperazina anhidra en 127 ml. de etanol y 16 ml. de agua, se añaden, con agitación y durante un período de 30 minutos, 22,6 gramos de ácido bromhídrico acuoso al 48%. La temperatura se eleva a 60°C durante la adición. Después se añade cloroformato de isobutilo (8,75 gramos) a lo largo de otro período de tiempo de 30 minutos, y la disolución resultante se somete a reflujo durante 1,5 horas, y se enfría. El dibromhidrato de piperazina que cristaliza se filtra, y la disolución se concentra en vacío hasta formar un aceite. El aceite se toma en agua, se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso diluido, y se somete a extracción con varias porciones de cloruro de metileno. Los extractos combinados se secan con sulfato de sodio y se evapora el cloruro de metileno, para producir 9,9 gramos de un aceite, que se destila en vacío; p. de eb. 87-90°C/0,3 mm. Hg de presión. El rendimiento de producto incoloro es de 7,17 gramos, o sea el 60% del teórico.

20 Se emplea este mismo procedimiento para preparar 1-(2-furoil)-piperazina, 1-alilpiperazina, 1-(2-metilalil)-piperazina, 1-crotonil-piperazina, propil-1-piperazincarboxilato, alil-1-piperazincarboxilato de n-pentil-1-piperazincarboxilato.

25 Preparación del derivado de quinazolina del 1-piperazincarboxilato de isobutilo

30 Una mezcla de 7,17 gramos de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina y 11,7 gramos de 1-piperazincarboxilato de isobutilo en 80 ml. de etanol se calienta en una bomba de presión a 140°C durante 4 horas. La mezcla

328686

24 S



de reacción se enfría y el disolvente se evapora. El residuo resultante se tritura con 300 ml. de agua. El material insoluble se separa del agua por filtración y se disuelve en 50 ml. de metanol. El metanol se desplaza con 50 ml. de acetato de etilo, y el producto se precipita y se recoge por filtración. El producto se disuelve en etanol-ácido clorhídrico 1N caliente, y se enfría. Los cristales del clorhidrato resultante se separan del disolvente por filtración y se secan, para dar 8,1 g. de producto (62% de la cantidad teórica), que funde a 277-278°C.

Anál. Calculado para $C_{19}H_{27}O_4N_5 \cdot ClH \cdot 1/2 H_2O$:

C, 52,47; H, 6,72; N, 16,12; Cl, 8,15

Encontrado: C, 52,69; H, 6,86; N, 16,23; Cl, 7,86

Ejemplo LVIII

2-(4-alil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

A 18,9 gramos de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina en 280 ml. de alcohol isoamílico, se añaden 19,9 gramos de 1-alilpiperazina preparada como en el Ejemplo LVII. La mezcla se somete a reflujo durante 20 horas, y se enfría. El clorhidrato de 1-alilpiperazina formado se somete a extracción con agua, y la capa orgánica se concentra en vacío hasta un aceite, que cristaliza cuando se tritura con hexano. Los sólidos se recogen por filtración y se secan, para dar 20,4 gramos de producto, de p. de f. 198-201°C.

La sal de clorhidrato se prepara disolviendo el producto de nuevo en etanol/ácido clorhídrico 1N, y enfriando. Los cristales resultantes, cuando están secos, funden a 282-283°C.

328686



Ejemplo LIX

2-(4-bencilpiperidino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

A 7,17 g. de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina en etanol se añaden 10,5 g. de 4-bencilpiperidina. La mezcla se calienta en un recipiente de presión durante 4 horas a 140°C. La mezcla se enfría, el disolvente se evapora, y el residuo se disuelve de nuevo en metanol-cloroformo (1:1). Este disolvente se desplaza con acetato de etilo, lo que causa la cristalización del producto.

Los cristales recogidos pesan 6,8 gramos. P. de f. 260 - 262°C.

Anál. Calculado para $C_{22}H_{26}O_2N_4 \cdot ClH$: C, 63,68; H, 6,56;
N, 13,50; Cl, 8,55

Encontrado: C, 63,76; H, 6,58; N, 13,72; Cl, 8,43

Ejemplo LX

Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina-2-il)-piperazino-1-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir de 1-piperazino-1-carboxilato de etilo y 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, según el procedimiento del Ejemplo LVII.

Anál. Calculado para $C_{17}H_{23}O_4N_5 \cdot ClH \frac{1}{2} H_2O$:

C, 50,19; H, 6,19; N, 17,22; Cl, 8,71

Encontrado: C, 49,78; H, 6,15; N, 17,11; Cl, 8,70

P. de f. 277-278°C.

Ejemplo LXI

Clorhidrato del éster alílico del ácido 4-(4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina-2-il)-piperazino-1-carboxílico

Este compuesto se prepara a partir de 1-piperazino-1-carboxilato de alilo y 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, según el procedimiento del Ejemplo LVII.

328686



zinocarboxilato de alilo y 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina según el procedimiento del Ejemplo LVII. El clorhidrato funde a 260-262°C.

Ejemplo LXII

5

Clorhidrato de 2-[4-(p-hidroxietil)-piperidino]-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

Este compuesto se prepara según el procedimiento del Ejemplo XXIX, a partir de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina y 1-p-hidroxietilpiperidina. La sal de clorhidrato se prepara según el procedimiento del Ejemplo III. El compuesto funde a 239-240°C.

10

Anál. Calculado para $C_{17}H_{24}O_3N_4 \cdot ClH \frac{1}{2} H_2O$:

C, 54,04; H, 6,93; N, 14,83; Cl, 9,58

15

Encontrado: C, 54,36; H, 7,11; N, 14,95; Cl, 9,22

Ejemplo LXIII

Clorhidrato de 2-(4-n-propilpiperidino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

20

Este compuesto se prepara a partir de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina y 4-n-propilpiperidina según los procedimientos de los Ejemplos XXIX y III. La base libre funde a 150-151°C. El clorhidrato funde a 246-247°C.

25

Anál. Calculado para $C_{18}H_{26}O_2N_4$: C, 65,43; H, 7,92; N, 16,95

Encontrado: C, 65,23; H, 7,90; N, 16,84

Anál. Calculado para $C_{18}H_{26}O_2N_4 \cdot ClH \frac{1}{2} H_2O$

C, 57,51; H, 7,51; N, 14,91; Cl, 9,43

Encontrado: C, 57,70; H, 7,59; N, 14,94; Cl, 9,70

328686



Ejemplo LXIV

Clorhidrato de 2-(4-n-heptanoil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

5 Este compuesto se prepara a partir de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina y 1-n-heptanoilpiperazina según los procedimientos de los Ejemplos XXIX y III. El producto funde a 155-162°C.

Anál. Calculado para $C_{21}H_{31}O_3N_5 \cdot Cl \cdot N \frac{1}{2} H_2O$:

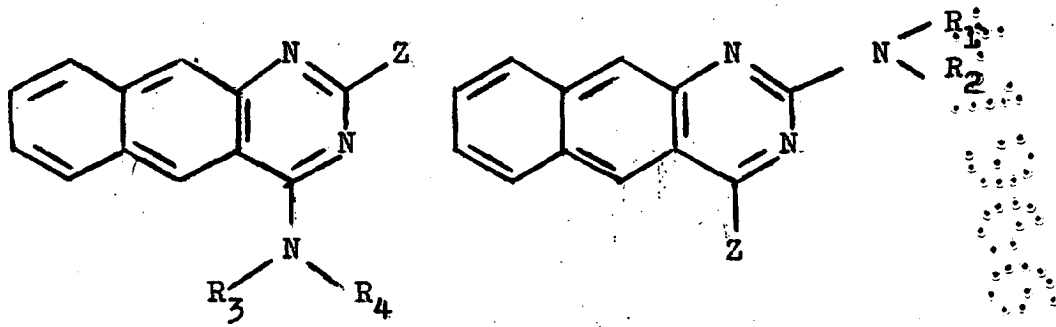
C, 56,44; H, 7,44; N, 15,67; Cl, 7,93

10 Encontrado: C, 56,31; H, 7,62; N, 15,34; Cl, 7,34

Ejemplo LXV

Las 2,4-disustituidas-6,7-benzoquinazolinás de las fórmulas.

15



20

se preparan a partir de 2,4-dicloro-6,7-benzoquinazolina, como se explica en el Ejemplo LVI, y por los procedimientos de los Ejemplos XIX, XXII, XXIX, XXX, XXVIII y XXXV.

25 Estos compuestos se enumeran en la Tabla XX.

328686



Tabla XX

	$R_1 \delta R_3$	$R_2 \delta R_4$	Z
	H-	H-	piperidino
	H-	H-	morfolino
5	H-	H-	4-metil-1-piperidino
	H-	H-	4-pentil-1-piperidino
	$CH_2=CH-CH_2-$	H-	3-oxo-piperazinil
	$CH_2=CH-CH_2-$	H-	4-acetil-1-piperazinil
	$CH_2=CH-CH_2-$	H-	4-benzoil-1-piperazinil
10	$CH_2=CH-CH_2-$	H-	4-carbamoil-1-piperazinil
	C_6H_5-	C_6H_5-	4-etilcarbamoil-1-piperazinil-
	C_6H_5-	C_6H_5-	4-metilcarbamoil-1-piperazinil-
	C_6H_5-	C_6H_5-	4-dietilcarbamoil-1-piperazinil-
	C_6H_5-	C_6H_5-	4-n-propilcarbamoil-1-piperazinil-
15	C_6H_5-	$C_6H_5-CH_2-$	4-dimetilcarbamoil-1-piperazinil-
	$C_6H_5-CH_2-$	H-	2-hidroxipiperidino
	$C_6H_5-CH_2-$	$C_6H_5-CH_2-$	4-hidroxipiperidino
	$HO-CH_2-$	H-	2-metoxipiperidino
20	4-Cl- C_6H_4-	H-	2-butoxipiperidino
	4-Cl- C_6H_4-	H-	4-butoxipiperidino
	3-Br- C_6H_4-	C_6H_5-	2-metilpiperidino
	2-OH- C_6H_4-	H-	4-metilpiperidino
	2-OH- C_6H_4-	H-	ciclopropilamino
25	C_6H_5-	C_6H_5-	ciclobutilamino
	$CH_2=CH-CH_2-$	$CH_2=CH-CH_2-$	cicloheptilamino
	$HO-CH_2-$	$HO-CH_2-$	2-hexilpiperidino
	$HO-(CH_2)_5-$	H-	2-bencilpiperidino
	2- $CH_3O-C_6H_4-$	H-	2-hidroximetilpiperidino
30	3- $CH_3O-C_6H_4-$	H-	4-hidroximetilpiperidino

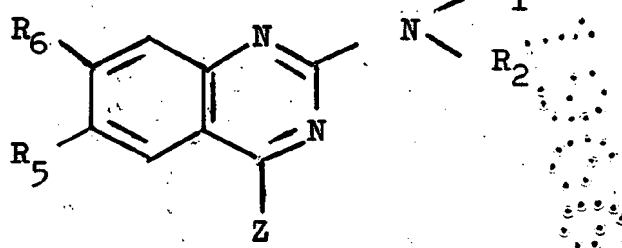
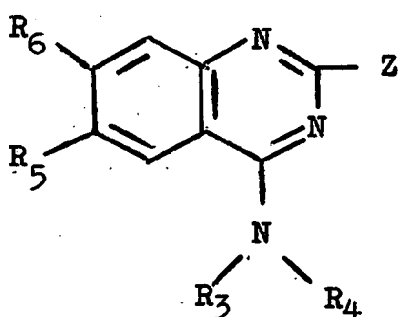


Tabla XX (Cont.)

R_1 ó R_3	R_2 ó R_4	Z
2-C(F) ₃ -CH ₂ -	H-	4-acetil-1-piperazinil
2-C(F) ₃ -CH ₂ -	H-	4-caproil-1-piperazinil
5 2-C ₆ H ₁₃ -C ₆ H ₅ -	H-	4-(2-furoil)-1-piperazinil
3-F-C ₆ H ₄ -	H-	4-(3-tiofenoxil)-1-piperazinil
4-F-C ₆ H ₄ -	H-	4-(2-metilfenil)-1-piperazinil
10 C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	4-(2-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinil

Ejemplo LXVI

Las 2,4-disustituidas-6(7)-metoxiquinazolinas de la fórmula



se preparan por los procedimientos de los Ejemplos XV, XVI, XIX, XXI, XXII, XXVIII y XXXV. Estos compuestos se enumeran en la Tabla XXI.

328686

Tabla XXI

R ₁ ó R ₃	R ₂ ó R ₄	R ₅	R ₆	Z
H-	H-	H-	CH ₃ O-	2-hidroxipiperidino
H-	H-	H-	CH ₃ O-	4-hidroxipiperidino
H-	H-	H-	CH ₃ O-	2-metoxipiperidino
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	H-	CH ₃ O-	4-metoxipiperidino
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	C ₂ H ₅ O	CH ₃ O-	2-butoxipiperidino
CH=CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅	CH ₃ O	CH ₃ O-	ciclopropilamino
C ₆ H ₅ -	H-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-	4-butoxipiperidino
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	H-	2-metilpiperidino
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	H-	4-metilpiperidino
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃ O-	H-	2-hexilpiperidino
CH ₂ -CH-CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	2-bencilpiperidino
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-bencilpiperidino
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-	2-hidroximetil-piperidino
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	H-	4-hidroximetilpiperidino
2-Cl-C ₆ H ₄	H-	CH ₃ O	CH ₃ O-	4--(6-hidroxihexil)-piperidino
3-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4--(4-hidroxihexil)-piperidino

24 25



328686

Tabla XXI (Cont.)

R ₁ 6 R ₃	R ₂ 6 R ₄	R ₅	R ₆	Z
4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(2-clorofenil)-piperidino
2-Br-C ₆ H ₄ -	H-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-	4-(3-bromofenil)piperidino
2-F-C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(4-bromofenil)piperidino
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-acetil-1-piperazinil-
3-HO-C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	H-	4-caproil-1-piperazinil
4-HO-C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	H-	4-heptanoil-1-piperazinil
HO-CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	H-	4-(2-furoil)-1-piperazinil
HO-CH ₂ -	HO-CH ₂	CH ₃ O-	H-	4-(3-furoil)-1-piperazinil
2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(2-tiofenoil)-1-piperazinil
3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(3-tiofenoil)-1-piperazinil
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(2-metilalil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ O-	H-	4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ O-	H-	4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-	4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-	4-(2-trifluorometilfenil)-1-piperazinil



328686

Tabla XXI (Cont.)

R ₁ δ R ₃	R ₂ δ R ₄	R ₅	R ₆	Z
CH=CH-CH ₂	CH ₃ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-crotonil-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(4-trifluorometilfenil)-1-piperazinil
2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(2-metilfenil)-1-piperazinil
3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(3-metilfenil)-1-piperazinil
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(4-metilfenil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(3-metilbenzoil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	H-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-	4-(4-metilbenzoil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	H-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-	4-(2-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ O-	4-(3-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	H-	4-(4-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinil
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinil

285



Tabla XXI (Cont.)

R ₁ 6 R ₃	R ₂ 6 R ₃	R ₅	R ₆	Z
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	H-	4-(3-metoxibenzoil)-l-piperazinil
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	H-	4-(4-motoxibenzoil)-l-piperazinil
C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-carbamoil-l-piperazinil
C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-metilcarbamoil-l-piperazinil
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-etilcarbamoil-l-piperazinil
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(n-propilcarbamoil)-l-piperazinil
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-dietilcarbamoil-l-piperazinil
C ₆ H ₅ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-di-n-propilcarbamoil-l-pipera- ziniil
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-dimetilpropil-carbamoil-l-pipe- raziniil

28 SEP



328686



328686

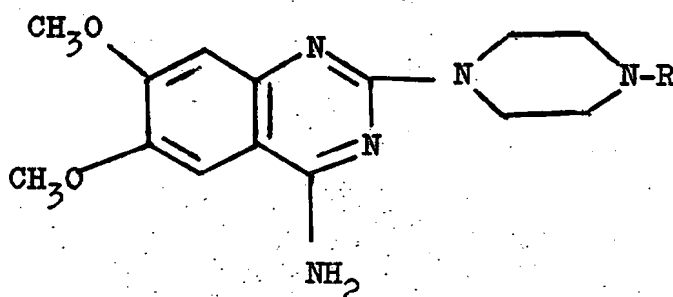
28-SEP

Ejemplo LXVII

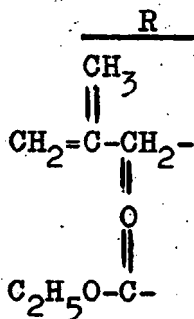
Se ensayó la actividad biológica de los compues
tos de esta invención según el procedimiento del Ejemplo
L. La actividad de los compuestos se da en la Tabla XVIII
5 del Ejemplo L y en la Tabla XXII.

Tabla XXIIActividad hipotensora

10



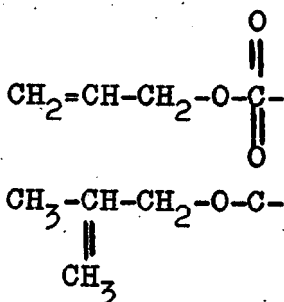
15



Concentración mínima
efectiva mg/kg.

1,25

20

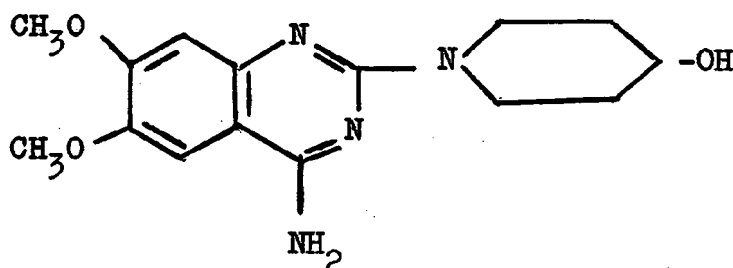


1,25

25

0,075

328686



5

Concentración mínima
efectiva mg/kg.

2-(4-hidroxi-1-piperidino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

1.25

10

Ejemplo LXVIII

2-dietilamino-4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina

Una mezcla de 10 gramos de clorhidrato de 2-dietilamino-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolona en 50 ml. de oxiclорuro de fósforo se somete a reflujo durante 2 horas. Los líquidos se evaporan para dar un residuo cristalino de clorhidrato de 2-dietilamino-4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, de p. de f. 175-184°C. El producto se disuelve en disolución acuosa diluida de carbonato de sodio e hidrógeno, y se somete a extracción varias veces con cloroformo. Los extractos en cloroformo combinados se secan con sulfato de sodio, y el disolvente se evapora para producir 7,6 g. (82% de la cantidad teórica) de producto, de p. de f. 129-131°C.

15

20

25

Anál. Calculado para $C_{14}H_{18}O_2N_3 \cdot ClH$: C, 56,86; H, 6,13;
N, 14,21

Encontrado: C, 56,81; H, 6,08; N, 13,97

Ejemplo LXIX

30

2-dietilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

328686



El producto del Ejemplo LXVIII se disuelve en 100 ml. de tetrahydrofurano, y se añade una disolución de amoníaco anhidro en tetrahydrofurano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y se recoge el precipitado resultante. El producto se recristaliza a partir de alcohol isopropílico. El producto seco funde a 179-180°C.

Ejemplo LXX

10 2-(4-alil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

A 10 g. de 6,7-dimetoxi-(1H, 3H)-quinazolinadiona en 200 ml. de piridina, se añaden 30 g. de pentasulfuro de fósforo, y la mezcla se somete a reflujo, con agitación continua, durante 5 horas. El disolvente se separa bajo presión reducida, y el residuo se descompone con agua caliente. El material sólido se separa de la mezcla por filtración. El producto es 6,7-dimetoxi-(1H, 3H)-quinazolinaditiona.

20 A 0,1 moles de 6,7-dimetoxi-(1H, 3H)-quinazolinaditiona en 220 ml. de disolución 1N de hidróxido de potasio y 100 ml. de metanol, se añaden lentamente con agitación 0,22 moles de yoduro de metilo. La mezcla se calienta en un baño de vapor de agua durante 2 horas, se enfría, y el precipitado resultante se separa de la mezcla por filtración. El producto es 2,4-dimetilmercapto-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

30 A 0,1 moles de 2,4-dimetilmercapto-6,7-dimetoxiquinazolina en 200 ml de tetrahydrofurano se añade una disolución de 0,1 moles de amoníaco anhidro en tetrahydrofurano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante



18 horas, y el precipitado que se forma se recoge y se re-
cristaliza a partir de dimetilformamida/agua, para produ-
cir 2-metilmercapto-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

5 Una mezcla de 0,1 moles de 2-metilmercapto-4-
amino-6,7-dimetoxiquinazolina y 0,12 moles de 1-alilpipe-
razina en alcohol isoamílico se calienta a reflujo duran-
te 13 horas. La mezcla de reacción se enfría, se lava con
agua, y la capa orgánica se concentra en vacío. Al resi-
duo aceitoso se añade hexano lentamente, y se recogen los
10 sólidos que se forman. El producto es 2-(4-alil-1-pipera-
zinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, de p. de f. 198 -
201°C.

Ejemplo LXXI

15 2-(4-alil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

A 0,10 moles de 2-(1-piperazinil)-4-amino-6,7-
dimetoxiquinazolina en 300 ml. de metanol a 50°C, se aña-
den, con agitación vigorosa, 0,10 moles de bromuro de ali-
lo. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se
20 enfría, y se filtra el material cristalino. La recrystal-
ización a partir de etanol da el producto deseado.

Ejemplo LXXII

25 2-[4-(2-furoil)-piperazino-il]-4-amino-6,7-dimetoxiqui- nazolina

A 0,10 moles de 2-(1-piperazinil)-4-amino-
6,7-dimetoxiquinazolina en 300 ml. de metanol se añaden,
con agitación vigorosa, 0,10 moles de cloruro de 2-furoilo.
Una vez finalizada la adición, la mezcla se agita durante
30 3 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran pa



ra dar el producto deseado, de p. de f. 278-280°C.

Ejemplo LXXIII

2-dietilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

5

A 0,1 moles de 2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrilo en dimetilformamida se añaden 0,5 moles de N,N-dietilguanidina. La mezcla se calienta durante 12 horas a 150°C. La disolución se concentra, en vacío, hasta un pequeño volumen. Se añade agua y la mezcla se enfría. Los sólidos que cristalizan se separan de la mezcla por filtración, y se recristalizan a partir de alcohol isopropílico para dar el producto deseado.

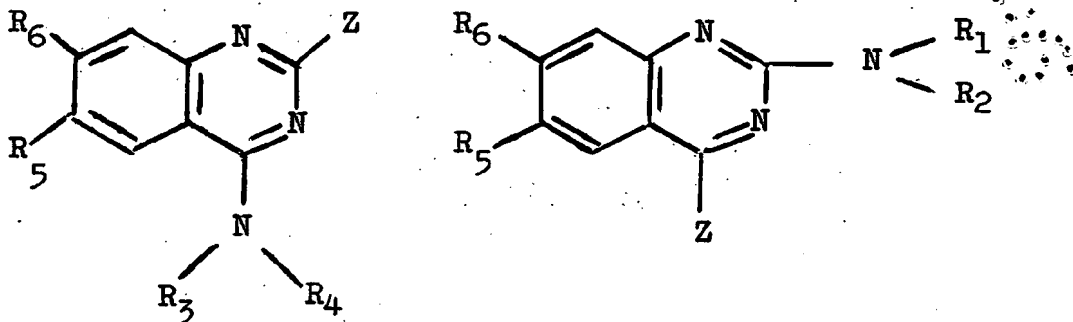
10

Ejemplo LXXIV

15

Las 2,4-disustituídas-6,7-alcoholquinazolinas de la fórmula

20



25

donde R_5 y R_6 son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, y donde Z es como se indica en la Tabla XXIII, se preparan por los procedimientos de los Ejemplos XV, XVI, XIX, XXI, XXII, XXVIII y XXXV. Estos compuestos se enumeran en la Tabla XXIII.

30

Tabla XXIII

R ₁ ó R ₃	R ₂ ó R ₅	R ₅	R ₆	Z
H-	H-	H-	CH ₃ -	ciclopropilamino-
H-	H-	CH ₃ -	CH ₃ -	4-crotonil-1-piperazinil-
H-	H-	CH ₃ -	H-	3-hidroxi-piperidino-
H-	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	H-	3-metoxipiperidino-
H-	C ₂ H ₅ -	H-	C ₂ H ₅ -	3-n-propoxipiperidino-
H-	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	3-n-butoxipiperidino-
H-	H-	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	3-hidroxi-metil-piperidino
CH ₃ -	H-	iso-C ₃ H ₇ -	iso-C ₃ H ₇ -	3-hidroxi-etil-piperidino-
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	ciclopropilamino-
n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	H-	piperidino-
CH ₂ =C-CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	piperidino-
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-(3-furoil)-1-piperazinil
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	4-crotonil-1-piperazinil-

328686

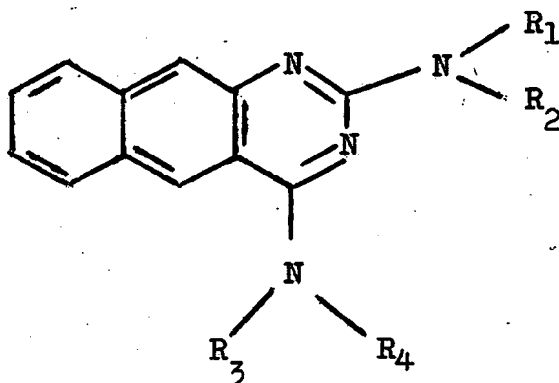


328686



Ejemplo LXXV

Las 2,4-disustituidas-6,7-benzoquinazolininas
de la fórmula



se preparan a partir de 2,4-dicloro-6,7-benzoquinazolinina,
como se describe en el Ejemplo LVI, y por los procedimientos
15 de los Ejemplos XIX, XXII, XXIX, XXX, XXVIII y XXV:
Estos compuestos se dan en la Tabla XX.

328686



Tabla XXIV

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
H-	H-	H-	H-
CH ₃ -	H-	H-	H-
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H-
CH ₃ -	H-	CH ₃ -	CH ₃ -
C ₂ H ₅ -	H-	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -
n-C ₃ H ₇ -	H-	n-C ₃ H ₇ -	H-
n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -
iso-C ₃ H ₇ -	iso-C ₃ H ₇ -	H-	H-
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-
CH=C-CH ₂ -	H-	CH ₃ -	H-
CH=C-CH ₂ -	CH ₃ -	H-	H-
CH=C-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	H-	H-
C ₆ H ₅ -	H-	CH=C-CH ₂ -	H-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	C ₆ H ₅ -	H-
HO-CH ₂ -	H-	HO-CH ₂ -	H-
4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	C ₆ H ₅ -	H-
3-Br-C ₆ H ₄ -	H-	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-

328686

17

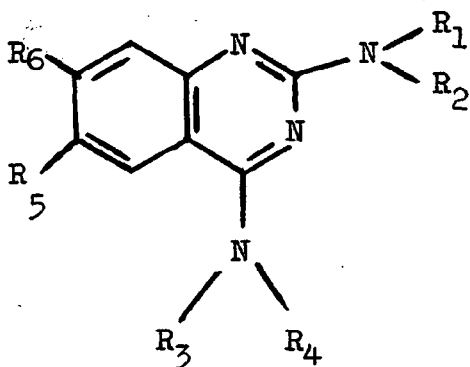


La presente solicitud que corresponde a la
 presentada en los Estados Unidos de América, el 6 de Julio
 de 1.965, bajo el número 469.879 y 7 de Junio de 1.966,
 número 555.704, se acoge a los beneficios del artículo 51
 5 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

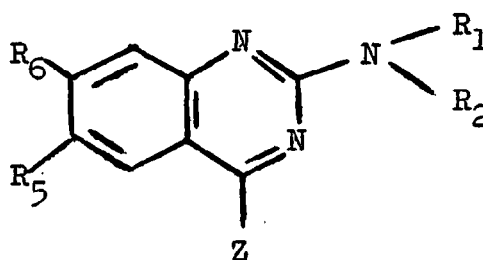
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
 guientes:

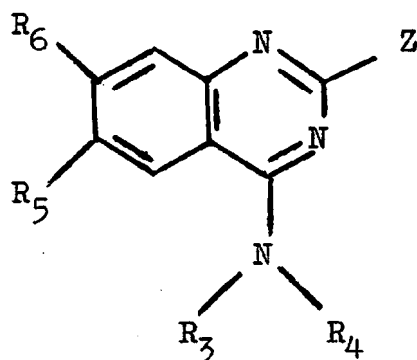
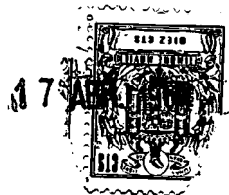
10 1.- Un procedimiento para preparar compuestos
 de quinazolina de las fórmulas siguientes:



I



II



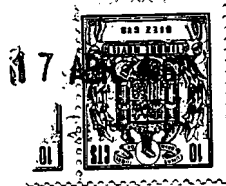
328686

III

en las que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 han sido elegidos, cada uno, del grupo consistente en hidrógeno, alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueno de 3 a 5 átomos de carbono, propargilo, fenilo, hidroxialcoholo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxifenilo de 7 a 12 átomos de carbono, bencilo, feniletilo, fenilo sustituido por alcoholo, en el que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, clorofenilo, bromofenilo, fluorofenilo, hidroxifenilo y 2,2,2-trifluoroetilol; R_5 y R_6 se han elegido del grupo consistente en hidrógeno, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, siendo al menos uno de R_5 y R_6 alcoholo o alcoxi, y en donde R_5 y R_6 son conjuntamente benzo; los compuestos preferidos son aquéllos en los que R_5 y R_6 están seleccionados del grupo consistente en alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, siendo al menos uno de R_5 y R_6 alcoxi, y en donde R_5 y R_6 son conjuntamente benzo; Z se ha elegido del grupo consistente en 1-piperazinilo, 4-alcoholo-1-piperazinilo en el que el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, 4-hidroxialcoholo-1-piperazinilo, donde el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, 4-alca-

13.4.67.

328686

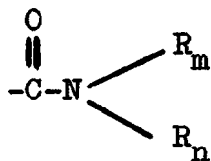


noil-1-piperazinilo en el que el alcanilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, 3-oxo-1-piperazinilo, 4-benzoil-1-piperazinilo, 4-fenil-1-piperazinilo, 4-alil-1-piperazinilo, morfolino, 2,6-dialcohol-morfolino en el que el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, pirrolidilo, 1-azecicloheptilo, 1-azaciclooctilo, piperidino, 2-hidroxi-piperidino, 3-hidroxipiperidino, 4-hidroxipiperidino, 2-alcoxipiperidino, 3-alcoxipiperidino y 4-alcoxipiperidino en los que el alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-alcoholpiperidino, 3-alcoholpiperidino y 4-alcoholpiperidino en los que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 2-bencilpiperidino, 4-bencilpiperidino, 2-hidroxi-alcoholpiperidino, 3-hidroxi-alcoholpiperidino y 4-hidroxi-alcoholpiperidino en los que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 4-(2-halofenil)-1-piperazinilo, 4-(3-halofenil)-1-piperazinilo, 4-(4-halofenil)-1-piperazinilo, 4-(2-halobenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-halobenzoil)-1-piperazinilo y 4-(4-halobenzoil)-1-piperazinilo en los que el grupo halo es cloro o bromo, éster de alcoholo del ácido 4-piperazino-1-carboxílico en el que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, éster de alquenilo del ácido 4-piperazino-1-carboxílico en el que el alquenilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 4-(2-furoil)-1-piperazinilo, 4-(3-furoil)-1-piperazinilo, 4-(2-tiofenoil)-1-piperazinilo, 4-(3-tiofenoil)-1-piperazinilo, 4-(2-metilalil)-1-piperazinilo, 4-crotonil-1-piperazinilo, cicloalcoholamino en el que el alcoholo tiene de 3 a 7 átomos de carbono, 4-carbamoil-1-piperazinilo en el que el carbamoilo tiene la fórmula:

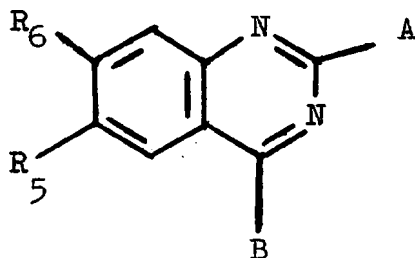
13.4.67.

328686

17



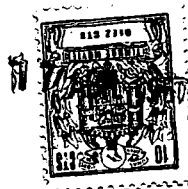
en la que R_m y R_n son hidrógeno o alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 4-(2-metoxifenil)-1-piperazinilo, 4-(3-metoxifenil)-1-piperazinilo, 4-(4-metoxifenil)-1-piperazinilo, 4-(2-trifluorometilfenil)-1-piperazinilo, 4-(3-trifluorometilfenil)-1-piperazinilo, 4-(4-trifluorometilfenil)-1-piperazinilo, 4-(2-metilfenil)-1-piperazinilo, 4-(3-metilfenil)-1-piperazinilo, 4-(4-metilfenil)-1-piperazinilo, 4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-metilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(4-metilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(2-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(4-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinilo y 4-(4-metoxibenzoil)-1-piperazinilo, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado por (a) hacer reaccionar una quinazolina de la fórmula



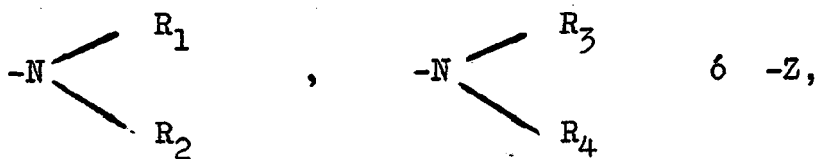
16 con la cantidad apropiada de una amina de la fórmula

13.4.67.

328686



y A y B son grupos halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, éter o tioéter o uno de ellos es



y donde R_1 a R_6 y Z son como se ha definido aquí (b) y después, cuando se requiera, alcohilar, aralcohilar o alquenilar el producto de la operación (a) para reemplazar un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno de R_1 a R_4 y Z y/o un átomo de hidrógeno en un átomo de oxígeno de R_5 y/o R_6 y/o alcanoililar o aroilar Z, (c) y además, cuando se requiera, formar la sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente.

2.- Un procedimiento para preparar compuestos de quinazolina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ochenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

17 ABR. 1967

Madrid,

P. A.

Alberto de Euzkadi

G.D.S.
13.4.67.