

P.- 34.996

339406

A 96.175
Case P.C. 4847/4847A
(Div) LH (SDG)

Memoria descriptiva



26

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO. INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York, N.Y.,
Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE QUINA-
ZOLINA "

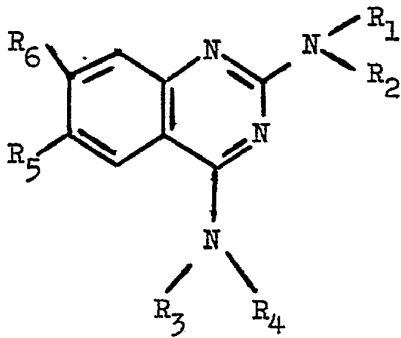
21.4.67.



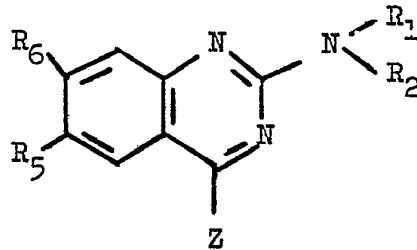
Esta invención se refiere a nuevos y útiles compuestos que son agentes terapéuticos valiosos. Más particularmente, el objeto de esta invención es proporcionar nuevos y útiles agentes quimioterapéuticos valiosos para reducir la presión sanguínea en personas hipertensas.

Según la presente invención, se ha comprobado que los compuestos que tienen propiedades hipotensoras valiosas son los de las fórmulas siguientes:

10



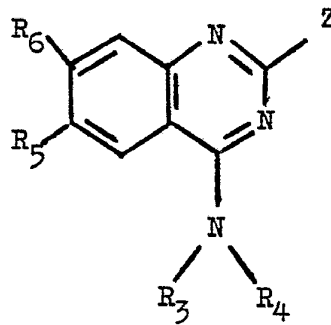
I



II

15

20



III

25

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, alqueno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, propargilo, fenilo, hidroxialco-

30
21.4.67.



hilo 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;

5

R_5 y R_6 están seleccionados del grupo que consta 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;

10

15

Z está seleccionado del grupo que consta de 1-piperazinilo, 4-alcohol-1-piperazinilo en el que el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, 4-hidroxi-1-piperazinilo, 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, 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-alcoxi-piperidino, 3-alcoxi-piperidino y 4-alcoxi-piperidino en los que el alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-alcohol-piperidino, 3-alcohol-piperidino y 4-alcohol-piperidino en los que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 2-bencilpiperidino, 4-bencil-

20

25

30

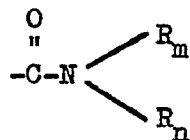
21.4.67.

539406



piperidino, 2-hidroxiálcoholpiperidino, 3-hidroxiálcoholpiperidino y 4-hidroxiálcoholpiperidino en los que el alcoholito 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 alcoholito del ácido 4-piperazino-1-carboxílico en el que el alcoholito tiene de 1 a 6 átomos de carbono, éster de alqueno del ácido 4-piperazino-1-carboxílico en el que el alqueno 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-(2-metilalil)-1-piperazinilo, 4-crotonil-1-piperazinilo, cicloalcoholamino en el que el alcoholito tiene de 3 a 7 átomos de carbono, 4-carbamoil-1-piperazinilo en el que el carbamoilo tiene la fórmula

20



en la que R_m y R_n son hidrógeno o alcoholito 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-me-

30

21.4.67.



tilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(4-metilbenzoil)-1-piperazi
nilo, 4-(2-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-tri
fluorometilbenzoil)-1-piperazinilo, 4-(4-trifluorometilten
zoil)-1-piperazinilo, 4-(2-metoxibenzoil)-1-piperazinilo,
5 4-(3-metoxibenzoil)-1-piperazinilo y 4-(4-metoxibenzoil)-
1-piperazinilo, y sus sales de adición de ácido farmacéu-
ticamente aceptables.

De los compuestos precedentes, el diclorhidra
to de 2-dimetilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina se
10 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 compro-
bado que tiene un ligero grado de actividad. No obstante,
la existencia de este compuesto en la técnica antes cita-
15 da es lo que hace que se excluya este compuesto, sus isó-
meros y homólogos, de las reivindicaciones de los compues-
tos de esta invención.

Los compuestos de esta invención son particu-
larmente efectivos para reducir la presión sanguínea en
20 individuos hipertensos. En ensayos con perros con hiper-
tensión 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 san-
guínea de 180/100 a 160/100 mm. Hg. Los resultados de es-
25 tos ensayos se dan en los ejemplos que se exponen más ade-
lante. Estos compuestos se preparan por ciclización de
ureido derivados de varios ácidos, amidas, nitrilos y és-
teres aromáticos con un ácido o base acuosa. Los deriva-
dos ureídicos se obtienen haciendo reaccionar el compues-
to aromático con cianato de sodio o de potasio, o hacien

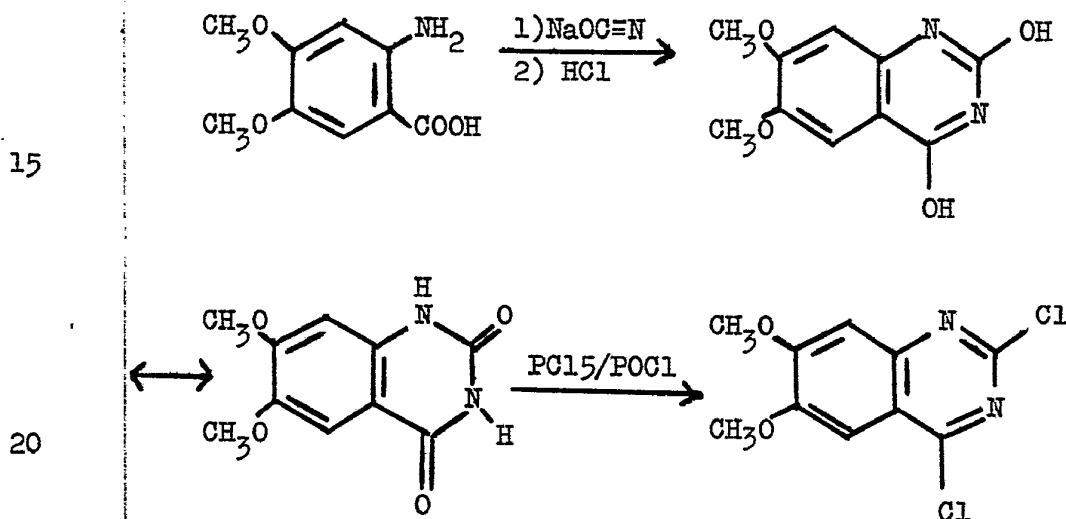
30
21.4.67.



do 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.

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

10



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 clora-

25

30

21.4.67.



ción, y sus compuestos de partida, se dan en la Tabla I.

Tabla I

2,4-dicloroquinazolinas sustituidas

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

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

21.4.67.

359406



aminas superiores y compuestos heterocíclicos nitrogenados con el compuesto diclorado, para producir quinazolinas 2-cloro-4-sustituídas. La temperatura a la que puede realizarse esta reacción varía entre 25°C y aproximadamente 200°C, durante un período de desde una a 48 horas. Un tiempo y una temperatura de reacción preferidos para esta reacción serían aproximadamente cuatro horas a aproximadamente 25-60°C. Al finalizar la reacción, el producto se recupera por medios convencionales. Por ejemplo, el disolvente puede evaporarse, y el sólido crudo puede ser triturado con agua o puede precipitarse a partir de un ácido acuoso diluido en forma cristalina, y ser recristalizado después a partir de un número cualquiera de disolventes orgánicos adecuados, tales como metanol o dimetilformamida.

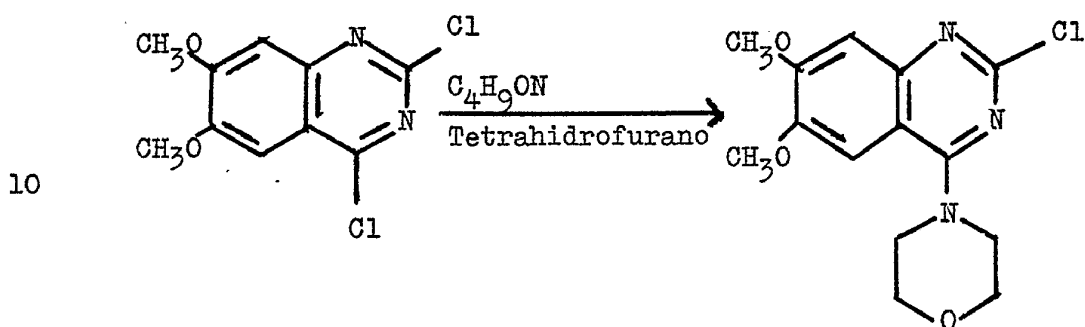
La sustitución del cloro en la posición 2 del núcleo de quinazolina se consigue por reacción de la 2-cloro-4-aminoquinazolina o de la 2-cloroquinazolina sustituida en la posición 4 con un compuesto amínico tal como la piperidina, en un disolvente acuoso u orgánico. Se emplea generalmente un exceso molar 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 inferiores tales como el metanol y etanol. La mezcla de reacción se calienta a desde 100 a 160°C durante desde 1 a 65 horas, en un recipiente de presión cerrado herméticamente. 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

30
21.4.67.

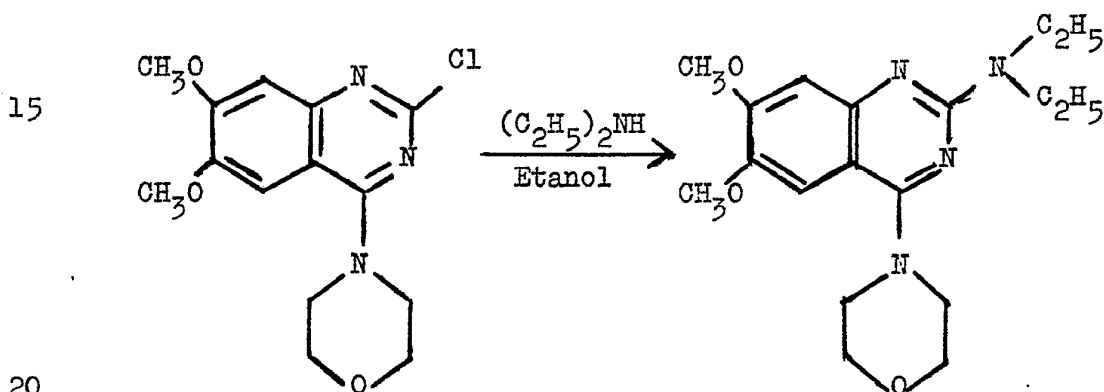


etanol. Una vez que la reacción ha finalizado, el disolvente se evapora y el producto se recrystaliza a partir de una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Por ej. metanol/agua. La reacción se ilustra por los siguientes pasos:

5



15



25

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

30

21.4.67.



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

21.4.67.



sustituídas, y después reacción con un compuesto que contienen nitrógeno en la posición 4.

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, arcilación, alcoxilación y arilación de piperazina unida a las posiciones 2 ó 4 del núcleo de quinazolina.

4. Reacción de guanidinas 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 disustituídas-quinazolinas.

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

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

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

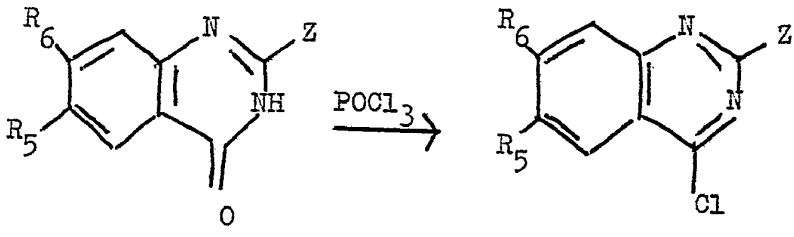
En el método (1) se halogenan 3,(4)-dihidro-quinazolina-4-onas con reactivos tales como el oxiclорuro de fósforo, oxibromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o similares, para producir la correspondiente 4-haloquinazolina, que

339406

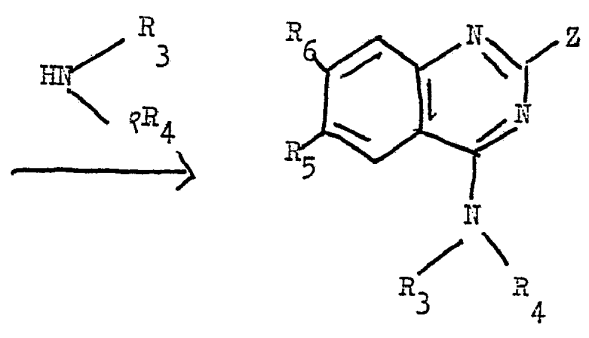


después se hace reaccionar con una amina o compuesto heterocíclico según los procedimientos previamente descritos en la Memoria. Las ecuaciones siguientes ilustran este método:

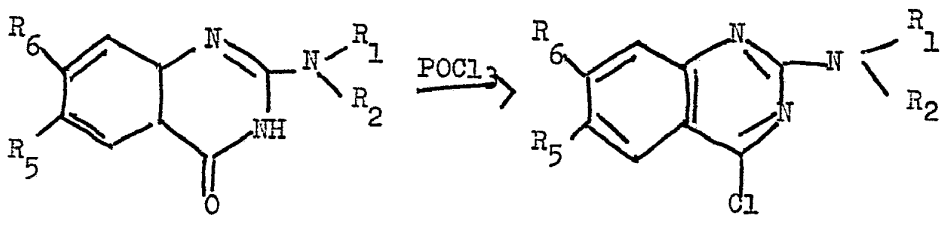
5



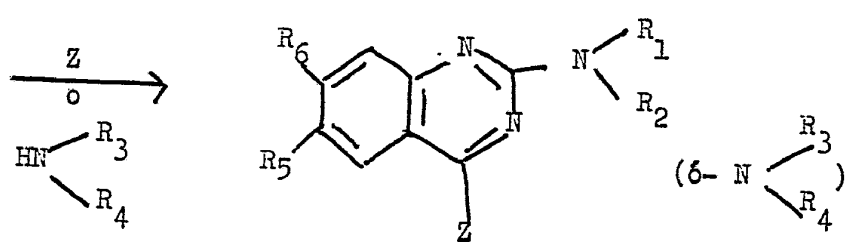
10



15



20



25

30

339406

27.7.68



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 diluída 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.

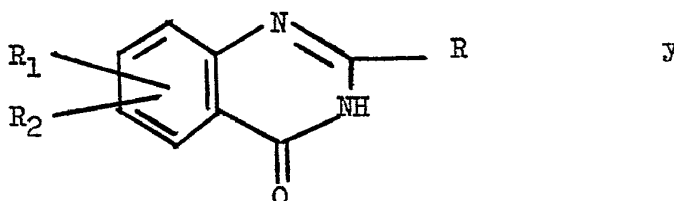
Las 3,4-dihidroquinoleina-4-onas se preparan haciendo reaccionar la correspondiente 2-halo-3,4-dihidro

30
21.4.67.

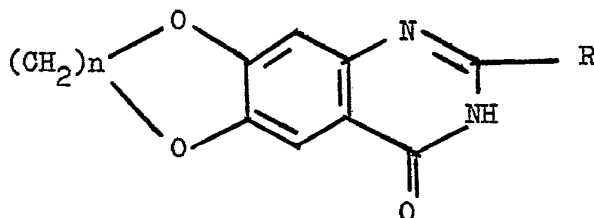


quinazolina-4-ona con una base de amina adecuada. Los materiales de partida preferidos son la 2-amino-3,4-dihidroquinazolina-4-ona de la fórmula

5



10



15

donde R₁ y R₂ son, cada uno de ellos, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior o alcoholtilio inferior, siendo siempre al menos uno de dichos R₁ y R₂ distinto de hidrógeno, n es un número 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-monoalquencilamino, N,N-dialquencilamino, N-alquencil-N-alcoholamino, N-alcohol-N-fenilamino, N-alcohol-N-(p-toluil)-amino, N-pirrolidino, N-piperidino, N-homopiperidino, N-morfolino, N-(2,6-dimetilmorfolino), N-piperazino, N-(N'-alcoholpiperazino), N-(N'-fenilpiperazino), o N-(1,2,3,4-tetrahidroisquinoleilo), conteniendo cada uno de los grupos alcoholo y alquencilo en R hasta cinco átomos de carbono,

21.4.67.

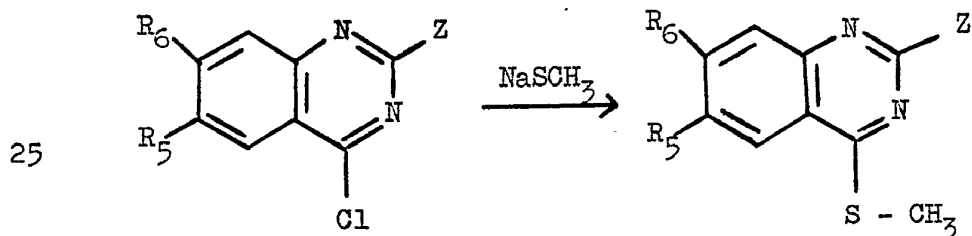


que se preparan haciendo reaccionar la correspondiente 2-halo-3,4-dihidroquinazolina-4-ona con una base de amina de la fórmula

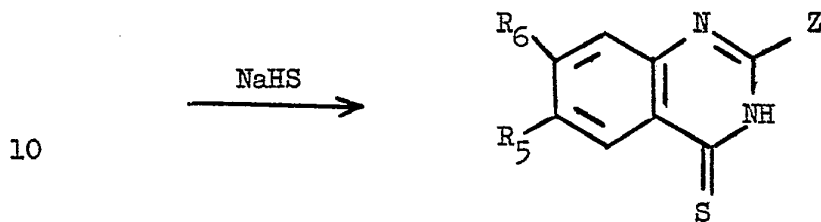
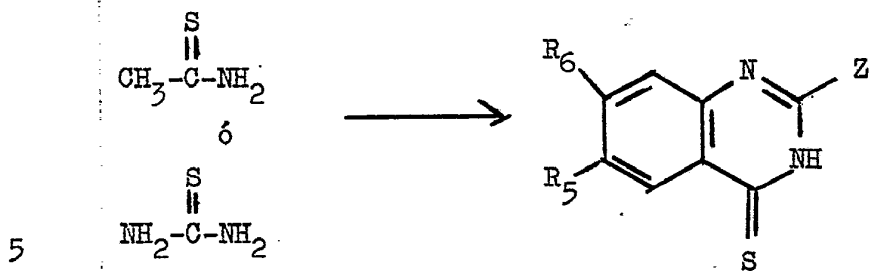
RH

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:



21.4.67.



15 donde R_5 , R_6 y Z son como se ha explicado anteriormente, y donde Z puede ser también $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$, 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.

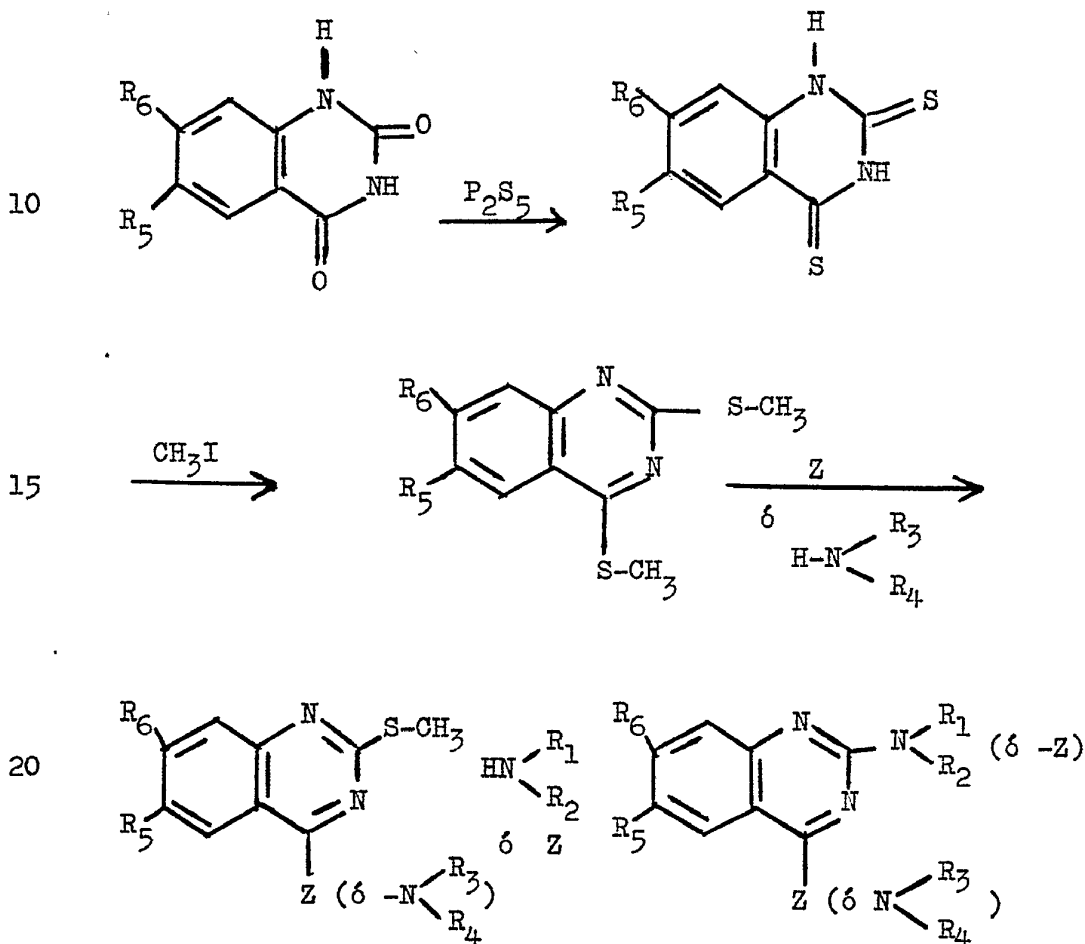
25 En el método (2) una quinazolina-2,4-diona sustituida se hace reaccionar con un reactivo tal como pentasulfuro de fósforo, o similar, para formar la 2,4-ditioquinazolina, que a su vez se hace reaccionar con un haluro de alcoholo o bencilo para formar el derivado de tioalcoholo. El derivado de tioalcoholo se hace reaccionar después con una amina o un compuesto heterocíclico por

30 21.4.67.



los procedimientos anteriormente descritos para la reacción de 2,4-dicloroquinazolina para formar sustituyentes que contienen nitrógeno en las posiciones 2 y 4 del núcleo de quinazolina. Este procedimiento se ilustra por medio de las ecuaciones siguientes:

5



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

Los compuestos de esta invención se preparan haciendo reaccionar al menos una cantidad equivalente molar de pentasulfuro de fósforo con la quinazolina-2,4-dio-
na, y preferiblemente un exceso del pentasulfuro, para

30
21.4.67.



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

5 ditona sólida se filtra a partir de la mezcla. A la ditona 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

10 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 alcoholilo, yoduros de alcoholilo, bromuros de alcoholilo, y

15 los haluros de benzilo correspondientes. Por su facilidad de separación desde su posición como derivados de alcoholilmercapto 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.

20 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

25 2,4-dialcoholil- ó 2,4-dibencilmercaptoquinazolina resultante se hace reaccionar con amoníaco, aminas o compuestos

30 heterocíclicos según cualquiera de los procedimientos an-

21.4.67.

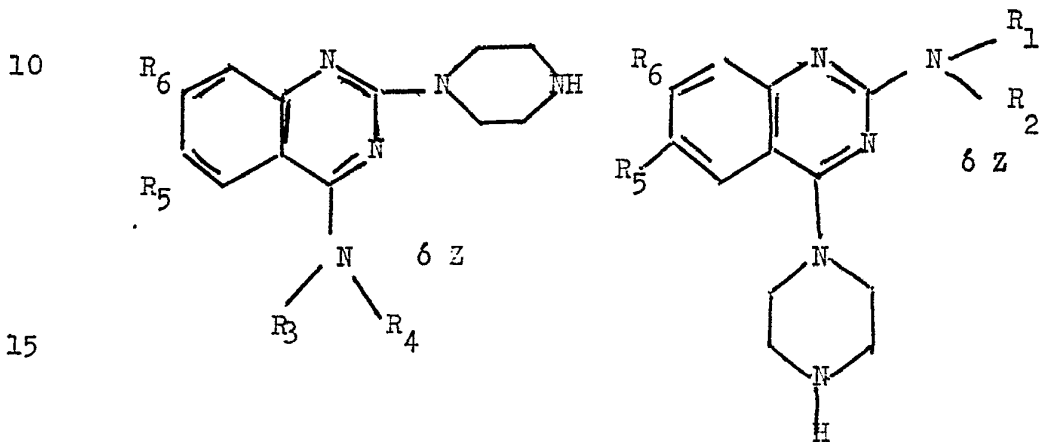
339406



teriormente descritos para hacer reaccionar 2,4-dicloro-quinazolininas, para obtener los compuestos de esta invención.

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

En el método (3), compuestos de las fórmulas



en las que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 son como se ha explicado anteriormente, se hacen reaccionar con cloruros de alcohol y bromuros de alcohol en los que el alcohol tiene de 1 a 5 átomos de carbono, bromuros de alcanilo y cloruros de alcanilo en los que el alcanilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, cloruro de benzoilo, bromuro de benzoilo, haluros de 2-metilbenzoilo, haluros de 3-metilbenzoilo y haluros de 4-metilbenzoilo en los que el haluro es bromuro o cloruro, haluro de 2-furoilo y haluro de 3-furoilo en los que el haluro es cloruro o bromuro, haluro de 2-tiofenilo y haluro de 3-tiofenilo en los que el haluro es cloruro o bromuro, haluro de alilo y haluro de metilalilo

20

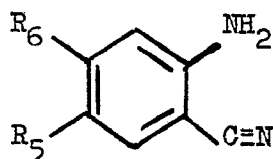
25



en los que el haluro es cloruro o bromuro. En la reacción
 antedicha, se añade al menos una cantidad equivalente mo-
 lar del haluro, y preferiblemente un exceso para asegurar
 una reacción completa, a una disolución de la quinazolina
 5 en un disolvente orgánico tal como la metil alcohol ceto-
 na, hidrocarburos alifáticos saturados o alcanol, a la
 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita du-
 rante al menos 1/2 hora y hasta aproximadamente 5 horas,
 según, naturalmente, el peso de las muestras. Aunque pue-
 10 den emplearse tiempos mayores de reacción, dan como resul-
 tado humos nocivos. Temperaturas inferiores requieren pe-
 ríodos de tiempo más largos para que los compuestos reac-
 cionen. El producto sólido se separa por filtración de la
 mezcla de reacción, y el producto de reacción puede re-
 15 cristalizarse a partir de disolventes tales como el meta-
 nol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, cloroformo
 o similares.

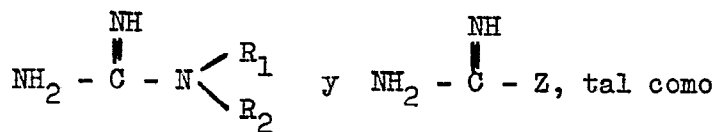
En el método (4) se hacen reaccionar 2-amino-
 benzonitrilos de la fórmula

20

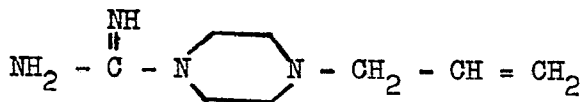


25

en la que R₅ y R₆ son como se ha explicado anteriormente,
 con guanidinas de las fórmulas:



30

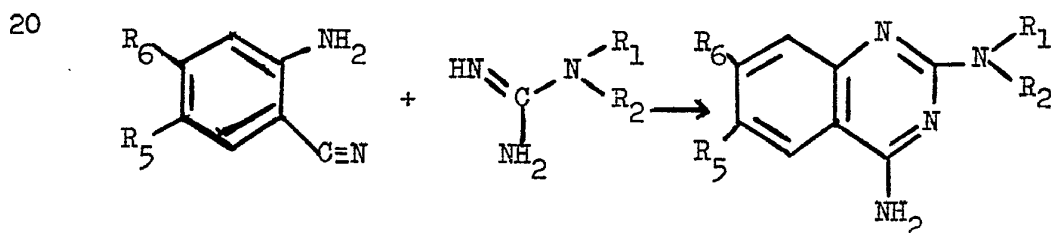


21.4.67.

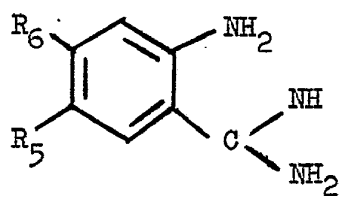
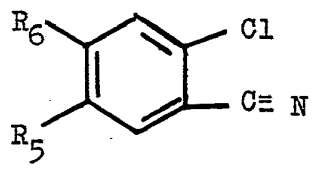


donde R_1 , R_2 y Z son como se ha explicado anteriormente.
En este método, el benzonitrilo se disuelve en un disolven
te inerte de alto punto de ebullición, tal como la dime-
tilformamida, dimetil sulfóxido, etileno glicol, o simila
5 res. Se añade una cantidad equivalente molar, y preferi-
blemente un exceso, de la guanidina, y la mezcla se ca-
lienta a aproximadamente 150°C durante desde aproximada-
mente 4 a 15 horas.

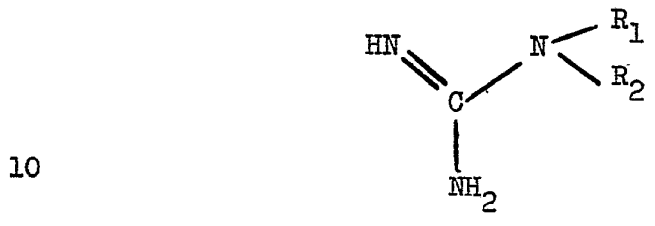
Aunque pueden emplearse temperaturas inferio-
res durante períodos de tiempo más largos, son preferi-
bles aproximadamente 12 horas para cantidades 0,1 molares
de reaccionantes, para asegurar que la reacción sea com-
pleta. Después de calentarla, la disolución se concentra
10 en vacío hasta un volumen 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 disolventes tales como metanol-agua, y se secan. La
reacción se ilustra como sigue:



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

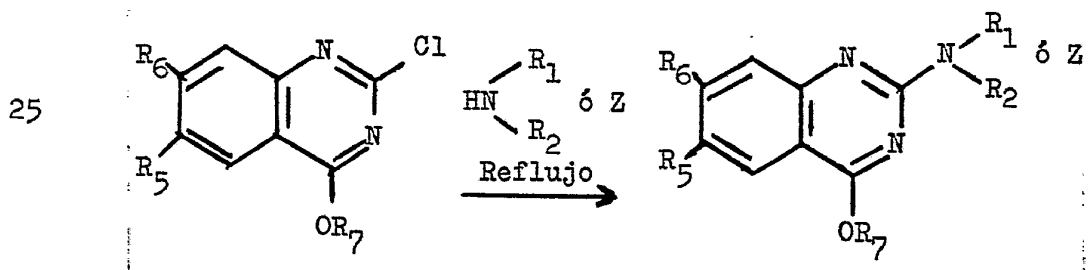


5 donde R₅ y R₆ son como se ha dicho anteriormente, con gua
nidinas de la fórmula



por el procedimiento descrito para el método (4).

En el método (7), se hacen reaccionar a reflu
jo 2-cloro-4-alcoxi-6,7-disustituídas-quinazolinas, cuya
15 preparación se describe en el trabajo de Gurd, Landquist
y Rose, J. Chem. Soc., 1947, págs. 775-783, con un com-
puesto amínico en alcohol durante varias horas, para obte-
ner la 2-amino-4-alcoxi-6,7-disustituída-quinazolina. La
posición 4 se hace reaccionar después con el mismo com-
20 puesto amínico o diferente a temperaturas más altas, para
obtener la sustitución en esa posición. La ecuación de
reacción es como sigue:

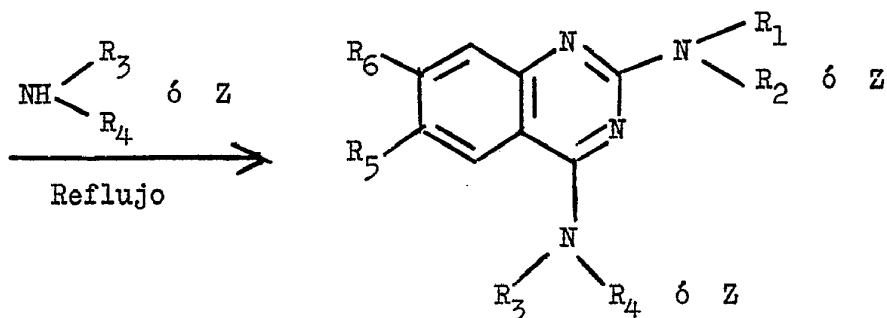


21.4.67.

339406



5



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.

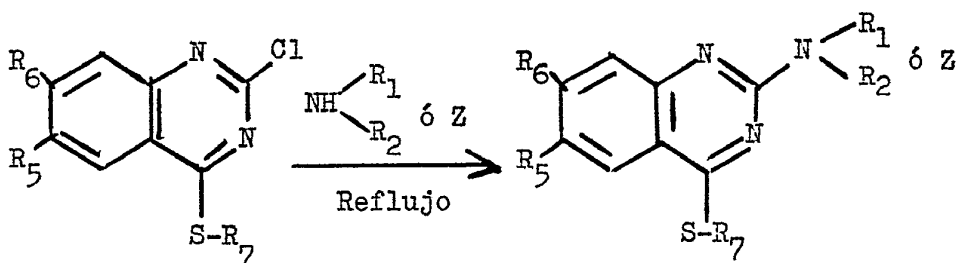
10

En el método (8) se hacen reaccionar 2-cloro-4-alcohlitio-6,7-disustituídas-quinazolininas con compuestos amínicos en alcohol a reflujo para obtener 2-amino sustituidas-4-amino sustituidas-6,7-disustituídas-quinazolininas.

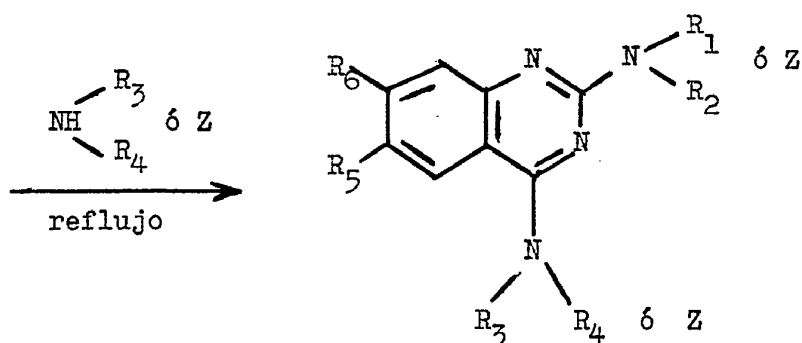
15

La secuencia de reacción es como sigue:

20



25



30

donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y Z son como se ha expli

21.4.67.

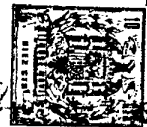
339406



cado 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 alcohilado), el producto puede alcohilarse, aralcohilarse 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 sólo 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 alginico 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.

5 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
10 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 parenteral. En general, desde aproximadamente 0,02 a 200 miligramos de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal, administrados en unidades de dosificación únicas o
15 múltiples, reduce de un modo efectivo la presión sanguínea en los individuos hipertensos. Son particularmente
20 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
25 la invención que caen dentro del espíritu de la misma y dentro de las reivindicaciones anexas.

Ejemplo I

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

30
21.4.67.

A 800 ml. de una disolución de amoníaco anhi-



dro 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 f.
5 267-268°C) se filtra y se recrystaliza a partir de meta-
nol, para producir 19 g. de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxi-
quinazolina, de p. de f. 302°C (con descomp.).

Anál. Calc. para $C_{10}H_{10}N_3O_2Cl$: C, 50,11; H, 4,20;

N, 17,53; Cl, 14,79

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

Ejemplo II

2,4-diamino-6,7-dimetoxiquinazolina

A un frasco de presión se añaden 7,78 g. de
15 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina en 100 ml. de amoníaco
en etanol. La mezcla se calienta a 160°C durante 65 ho-
ras. La disolución transparente se evapora hasta sequedad,
y el residuo se cristaliza a partir de dimetilformamida/
agua para producir 8,44 g. de producto, que funde a 297 -
20 299°C. Este producto se disuelve en 400 ml. de agua ca-
liente. La disolución se hace alcalina con bicarbonato de
sodio y el precipitado resultante se filtra, se lava con
agua y se seca, para producir 6,6 g. de 2,4-diamino-6,7-
dimetoxiquinazolina, de p. de f. 242-231°C. La recrystali-
25 zación a partir de agua da un producto que funde a 244 -
246°C.

Ejemplo III

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

30
21.4.67.

El diclorhidrato de 2,4-diamino-6,7-dimetoxi-



quinazolina se prepara disolviendo la base en etanol ca-
 liente y añadiendo una disolución etanólica de ácido clor
 hídrico para precipitar la sal.

De la misma forma se preparan sales de adición
 5 de ácido, empleando, en lugar de ácido clorhídrico, áci-
 dos sulfúrico, nítrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico
 y metafosfórico, así como sales de ácidos orgánicos, ta-
 les como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico,
 benzoico, glicólico, glucónico, gulónico, succínico, aril
 10 sulfónico, por eje. p-toluenosulfónico, y similares.

Ejemplo IV

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

A un frasco de presión se añaden 7,78 g. de
 15 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina en 100 ml. de una di-
 solución en etanol al 25% de difenilamina. La mezcla se
 calienta a 160°C durante 65 horas. La disolución transpa-
 rente se evapora hasta sequedad, y el residuo se recrista
 liza a partir de dimetilformamida/agua para dar el produc
 20 to. El 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 agua y
 se seca, para producir 2,4-di-(N,N-difenilamino)-6,7-dime
 toxiquinazolina.

25

Ejemplo V

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

A 800 ml. de una disolución de dietilamina en
 30 tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añaden 30 g.

21.4.67.



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 añade una disolución al 25% de dibencilamina en etanol. La mezcla se calienta a 160°C durante 16 horas en un recipiente de presión. Se evapora el disolvente y el producto se recristaliza a partir de metanol/agua.

Ejemplo VI

Varias 2,4-disustituídas-amino-6,7-dimetoxiquinazolinas, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, se preparan de la misma forma que en los Ejemplos III, IV y V, con 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y el compuesto amínico apropiado. Los productos de estas reacciones se dan en la Tabla II.

Ejemplo VII

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

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-metoxibenzamida, se lava y se recristaliza a partir de agua. 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 y se reprecipita con ácido acético, para dar 2,4-dihidroxi-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina. El producto se seca y

30
21.4.67.



26

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 bajo presión reducida.

Ejemplo VIII

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

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

Ejemplo IX

2,4-dicloro-6,7-diamiloxiquinazolina

15 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 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 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

30
21.4.67.



seis horas. Después de la separación del cloruro de fosforo, el producto se separa del matraz por destilación bajo presión reducida.

Ejemplo X

5

2,4-dicloro-6,7-dietoxiquinazolina

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

10

Ejemplo XI

Se prepara una serie de 2,4-amino disustituidas-6,7-diamiloxiquinazolinas 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.

15

20

Ejemplo XII

Se prepara una serie de 2,4-amino disustituidas-6,7-dietoxiquinazolinas 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.

25

Ejemplo XIII

2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina.

30
21.4.67.

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.

5

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.

10

Ejemplo XV

2,4-disustituídas-6-metoxiquinazolin
as y 2,4-disustituídas-7-metoxiquinazolin
as.

15

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

20

Ejemplo XVI

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

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 los correspondientes ácidos y ésteres de alcohol inferior.

25

Ejemplo XVII

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

30
21.4.67.



Las 2,4-disustituídas-6(7)-amiloxiquinazoli-
nas y sus correspondientes sales de adición de ácido far-
macéuticamente aceptables se preparan a partir del corres-
pondiente compuesto diclorado, según los procedimientos
5 de los Ejemplos II, III y XV. Estos compuestos se enume-
ran en la Tabla II.

Ejemplo XVIII

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

10 La 2,4-dicloro-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina
se prepara por el procedimiento del Ejemplo VIII con
4-amiloxi-5-metoxiantranilamida, ácido 4-amiloxi-5-meto-
xiantranílico, y sus ésteres de alcohol inferior.

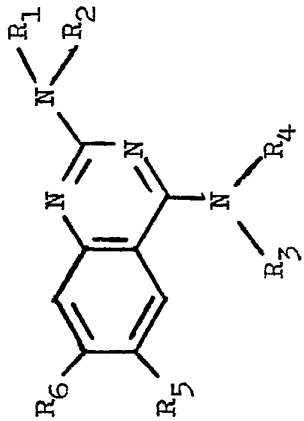
Ejemplo XIX

15

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

La 2,4-disustituída-6-metoxi-7-amiloxiquina-
zolina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables se preparan por los procedimientos de los Ejem-
20 plos II, III y XVII. Estos compuestos se enumeran en la
Tabla II.

Tabla II



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
33	$CH_2=CH-CH_2-$	$CH_2=CH-CH_2-$	$CH_2=CH-CH_2-$	$CH_2=CH-CH_2-$	CH_3O-	CH_3O-
34	$CH_2=CH-(CH_2)_3-$	$CH_2=CH-(CH_2)_3-$	$CH_2=CH-(CH_2)_3-$	$CH_2=CH-(CH_2)_3-$	CH_3O-	CH_3O-
35	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5-	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5-	CH_3O-	CH_3O-
36	$2-OH-C_6H_4-$	C_6H_5-	$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5-	CH_3O-	$H-$
37	$4-Cl-C_6H_4-$	$2-HO-CH_2-$	$C_6H_5-CH_2-$	$2-HO-CH_2-$	CH_3O-	CH_3O-
38	$2-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-	$2-CH_3O-C_6H_4-$	C_6H_5-	$H-$	CH_3O-
39	C_6H_5-	C_6H_5-	C_6H_5-	C_6H_5-	CH_3O-	$H-$
40	C_6H_5-	$H-$	C_6H_5-	$H-$	$H-$	CH_3O-
41	$C_6H_5-CH_2-$	$C_6H_5-CH_2-$	$H-$	$H-$	C_2H_5O-	C_2H_5O-



21.4.67.

Tabla II (Continuación)

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	C ₂ H ₅ O-	H-
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-O(F) ₃ CH ₂ -	H-	H-	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-
2-O(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 ₂ H ₅ 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-

339406



27.7.68

Tabla II (Continuación)

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
3-CH ₃ -C ₆ H ₄ - C ₆ H ₅ -	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ - H-	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - C ₆ H ₅ -CH-	H- C ₆ H ₅ -CH-	H- CH ₃ -O-	CH ₃ -O- C ₆ H ₅ -O-
5-Cl-C ₆ H ₅ -	3-Cl-C ₆ H ₅ -	HO-CH ₂ -	H-	H-	C ₆ H ₅ -O- 3,7
2-HO-C ₆ H ₄ -	H-	2-HO-C ₆ H ₄ -	H-	H-	C ₆ H ₅ -O- 5,11
2-F-C ₆ H ₄ -	H-	2,4-F-C ₆ H ₃ -	H-	CH ₃ -O- 3	CH ₃ -O- 3
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- 3	CH ₃ -O- 3
H-	H-	H-	H-	CH ₃ -O- 3	CH ₃ -O- 3
C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -O- 3	H-

12 SEP



339406



Ejemplo XX

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

Las 2-amino-4-sustituídas-6,7-dimetoxiquinazolininas 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

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

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.

21.4.67.



Ejemplo XXIII

Las 2,4-disustituídas-6,7-dimetoxiquinazolinas 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.

Este compuesto se prepara a partir de 2,4-dicloro-6-metoxi-7-amiloxiquinazolina según los procedimientos de los ejemplos VII y XX. La sal de diclorhidrato se prepara a partir del compuesto base según el procedimiento del Ejemplo III.

Ejemplo XXV

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

Ejemplo XXVI

Las 2-amino-4-sustituídas-6(7)metoxiquinazolininas y las 2,4-disustituídas-6(7)metoxiquinazolininas se preparan 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 ilustran en la Tabla III.



Ejemplo XXVII

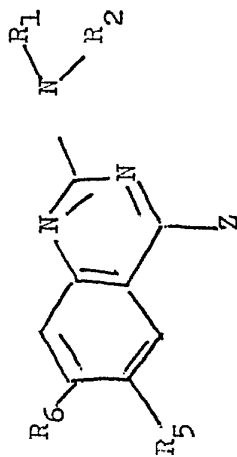
Las 2,4-disustituídas-6(7)amiloxiquinazolinás y las 2-amino-4-sustituídas-6(7)amiloxiquinazolinás se preparan según los procedimientos de los Ejemplos XVI, XV y XIX. La sal de diclorhidrato se prepara según el procedimiento del Ejemplo III. Estos compuestos se enumeran en la Tabla III.

Ejemplo XXVIII

Las 2,4-disustituídas-6(7)etoxiquinazolinás y las 2-amino-4-sustituídas-6(7)-etoxiquinazolinás 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, XIX y XXI. Las sales de diclorhidrato se preparan según el procedimiento del Ejemplo III. Estos compuestos se indican en la Tabla III.

339406

TABELA III



R ₁	R ₂	R ₅	R ₆
H-	H-	CH O- ₃	CH O- ₃
H-	H-	CH O- ₃	H-
H-	H-	H-	CH O- ₃
CH =CH-CH - ₂	CH =CH-CH - ₂	4-hydroximetil-l-piperazinil C H O- _{2 5}	C H O- _{2 5}
CH =CH-(CH) _{2 3} -	CH ₂ -CH-(CH) _{2 3} -	morfolino	C ₂ H ₅ O-
C H - _{6 5}	C H - _{6 5}	2,6-dimetilmorfolino	H-
C H - _{6 5}	H -	2,6-dipentilmorfolino-	C H O- _{2 5}
C H -C H - _{6 5 2 4}	C H -C H - _{6 5 2 4}	3-oxo-l-piperazinil-	C ₃ H ₇ O
2-Cl-C H - _{6 4}	2-Cl-C H - _{6 4}	4-acetil-l-piperazinil-	H-
3-Cl-C H - _{6 4}	H -	4-fenil-l-piperazinil-	C H O- _{4 9}
4-Cl-C H - _{6 4}	4-Cl-C H - _{6 4}	pirrolidil-	C H O- _{4 9}



339406

21.4.67.

Tabla III (Cont.)

R ₁	R ₂	Z	R ₅	R ₆
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	ciclopropilamino	H-	C ₃ H ₇ O-
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-

339406

28

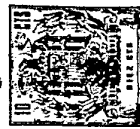


Tabla III (Cont.)

R ₁	R ₂	Z	R ₅	R ₆
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-azacicloheptil-	C ₅ H ₁₁ O-	CH ₃ O-
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-	H-	CH ₃ O-
HO-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	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-

339406



21.4.67.

Tabla III (Cont.)

R ₁	R ₂	Z	R ₅	R ₆
4-T-C ₆ H ₄	4-T-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-

26



339406



Ejemplo XXIX

2-(4-metil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazoli-
na

5 A 5 g. de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquina-
zolina 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 XXX

2-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

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
30 III. Estos compuestos se enumeran en la Tabla IV.

21.4.67.



Ejemplo XXXIII

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

Ejemplo XXXIII

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 diclorhidrato
se preparan como en el Ejemplo III. Estos compuestos se
enumeran en la Tabla IV.

Ejemplo XXXIV

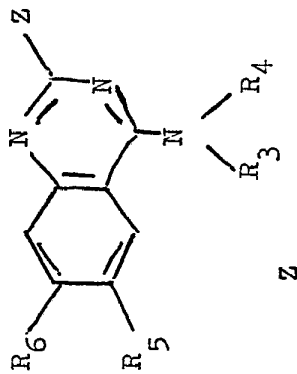
Las 2,4-disustituídas-6-metoxi-7-amiloxiquina-
zolinas se preparan a partir de 2,4-dicloro-6-metoxi-7-
amiloxiquinazolina según el procedimiento del Ejemplo
XXX. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-
tables se preparan según el procedimiento del Ejemplo III.
Estos compuestos se indican en la Tabla IV.

Ejemplo XXXV

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.

339406

TABLA IV



R ₃	R ₄	Z	R ₅	R ₆
H-	C ₆ H ₅ -	4-alcoholil-l-piperazinil-	CH ₃ O-	CH ₃ O
H-	H-	2,6-dipentilmorfolino-	C ₅ H ₁₁ O-	C ₅ H ₁₁ O-
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	2,6-dimetilmorfolino-	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-hidroxiometil-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-hidroxi-pentil-l-piperazinil-	CH ₃ O-	H-
HO-(CH ₂) ₅ -	HO-(CH ₂) ₅ -	morfolino-	CH ₃ O-	C ₂ H ₅ O-



339406

21.4.67.

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 ₃ O-	CH ₃ O-

339406



Table 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-

339706



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 ₄ -	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-

339406

12





Ejemplo XXXVI

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

5 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.

10

Ejemplo XXXVII

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

15 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 fue a 179-180°C.

20

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.

25

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.

21.4.67.

339406



Ejemplo XXXIX

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

5 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

10 2-amino-4-(N,N-dimetilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina

15 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/ 20 agua.

Ejemplo XLI

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

25 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 30

21.4.67.



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

Ejemplo XLIII

5

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.

10

15

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

20

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.

25

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-dicloro-

30

21.4.67.



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

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

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.

15

Ejemplo XLVII

2-N-etilanilino-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-etilanilina.

20

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.

21.4.67.

339406



Ejemplo XLIX

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

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

Ejemplo I

La actividad biológica de los compuestos de esta invención, particularmente en lo que respecta a su
10 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
15 actividad de los compuestos se muestra en la Tabla XVIII.

Tabla XVIII

Actividad hipotensora

	<u>Compuesto</u>	<u>Concentración efectiva mínima mg./kg.</u>
20	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-dimetoxiquinazo-	
25	lina	2,50
	2-n-butilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazo-	
	lina	2,50
	2-isopropilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquina-	
	zolina	1,25
30	2-dimetilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazo-	
	lina	0,63



Tabla XVIII (Cont.)

	<u>Compuesto</u>	<u>Concentración efectiva mínima mg./kg.</u>
	2-dietilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	1,25
5	2-N-metil-(beta-hidroxi-etil)amino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	10
	2-dialilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	10
	2-(4-metil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
10	2-beta,beta,beta-trifluoroetilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
	2-(4-n-propil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
15	2-(dietanolamino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina	10
	2-(dimetilamino)-4-metilamino-6,7-dimetoxiquinazolina	2,50
	2,4-di(dietilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina	10
	2,4-di(N,N-dimetilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina	10

20

Ejemplo LI

Tabletas.

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

25

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

30

Con esta base se mezcla suficiente 2-dietilamino-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina para proporcionar

21.4.67.



tabletas que contengan 20, 100 y 250 mg. de ingrediente activo.

Ejemplo LIII

5

Cápsulas

Se prepara una mezcla que contiene los siguientes ingredientes:

	Carbonato de calcio U.S.P.	17,6
	Fosfato dicálcico	18,8
10	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

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

Ejemplo LIIII

20

Preparación inyectable

25 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 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.

21.4.67.



Ejemplo LIV

Suspensión

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

5

Ingrediente efectivo	31,42 g.
Sorbitol acuoso al 70%	714,29 g.
Glicerina U.S.P.	185,35 g.

10

Goma de acacia (arábica) (disolución al 10%)	100,00 ml
Polivinil pirrolidona	0,5 g.

Agua destilada hasta completar 1 litro.

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

15

Ejemplo LV

Disolución

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

20

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

25

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

30

21.4.67.



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, VIII, IX y X. Estos compuestos son los siguientes:

Tabla XIX

2,4-dicloroquinazolininas sustituidas

	<u>Compuesto de partida</u>	<u>Sustituyentes</u>
15	5-cloroantranilato de metilo	6-cloro -
	Acido 4-cloroantranílico	7-cloro-
	3-bromoantranilato de metilo	8-bromo-
	6-fluoroantranilato de metilo	5-fluoro-
	4-fluoroantranilato de metilo	7-fluoro-
20	4,5-dimetilantranilamida	6,7-dimetil-
	Acido 5-pentilantranílico	6-pentil-
	4-isopropilantranilato de metilo	7-isopropil-
	6-cloroantranilato de metilo	5-cloro-
	3-cloroantranilato de metilo	8-cloro-
25	3-fluoroantranilato de etilo	8-fluoro-
	Acido 5-metilantranílico	6-metil-
	Acido 6-metilantranílico	5-metil-
	Acido 3-metilantranílico	8-metil-
	Acido 5-nitroantranílico	6-nitro-
30	Acido 6-nitroantranílico	5-nitro-

21.4.67.

339406

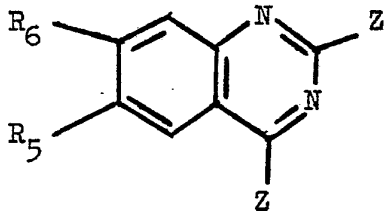


Tabla XIX (Cont.)

	<u>Compuesto de partida</u>	<u>Sustituyentes</u>
	3-amino-o-tolunitrilo	7-metil-
	Acido 2-amino-4,5-diclorobenzoico	6,7-dicloro-
5	Acido 2-aminopiperonilico	6,7-metileno-dioxi-
	Acido 2-amino-4,5-etilenodioxi-benzoico	6,7-etilenodioxi-
	Acido 2-naftilamino-3-carboxilico	6,7-benzo-
	Acido 4,5-dimetilantronilico	2,7-dimetilo
19	Acido 4,5,6-trimetoxiantronilico	5,6,7-trimetoxi

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

15



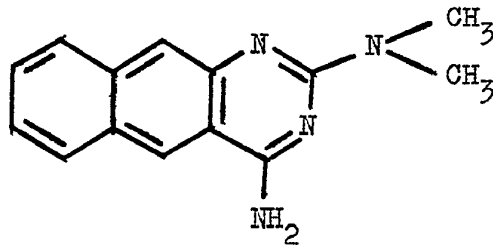
20

donde R₅, R₆ 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:

25

339406

21.4.67.



5

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.

15

Ejemplo LVII

20

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

Preparación de 1-piperazinocarboxilato de isobutilo

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

30

21.4.67.



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/0,5 mm. Hg. de presión. El rendimiento de producto incoloro es de 7,17 gramos, o sea el 60% del teórico.

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

Preparación del derivado de quinazolina del 1-piperazinocarboxilato de isobutilo

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

21.4.67.

339406



te 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

5 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

10 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
15 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.

20 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.

Ejemplo LIX

25 2-(4-bencilpiperidino)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

30 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-

21.4.67.



-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.

- 5 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 IX

- 10 Clorhidrato del éster etílico del ácido 4-(4-amino-5,7-dimetoxiquinazolina-2-il)-piperazino-1-carboxílico

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

- 15 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

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

- 25

Ejemplo LXII

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

30
21.4.67.

339406



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.

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, 9,38

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

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.

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

Ejemplo LXIV

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

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.

21.4.67.



El producto funde a 155-162°C.

Anál. Calculado para $C_{21}H_{31}O_3N_5 \cdot ClH \cdot 1/2 H_2O$:

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

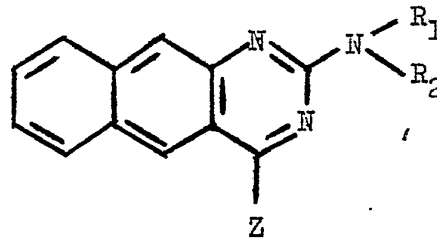
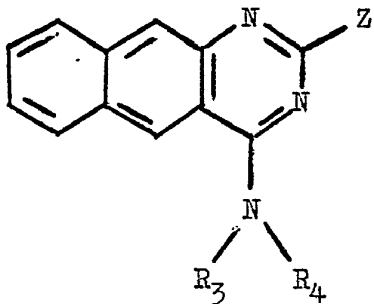
Encontrado: C, 56,31; H, 7,62; N, 15,34; Cl, 7,34

5

Ejemplo LXV

Las 2,4-disustituídas-6,7-benzoquinazolininas de las fórmulas

10



15

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

20

Estos compuestos se enumeran en la Tabla XX.

Tabla XX

<u>R₁ ó R₃</u>	<u>R₂ ó R₄</u>	<u>Z</u>
H-	H-	piperidino
H-	H-	morfolino
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

30

21.4.67.

339406

Tabla XX (Cont.)



	R_1 ó R_3	R_2 ó R_4	Z
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	H-	4-carbamoil-1-piperazinil
	C_6H_5-	C_6H_5-	4-etilcarbamoil-1-piperazi- nil-
5	C_6H_5-	C_6H_5-	4-metilcarbamoil-1-pipera- zinil-
	C_6H_5-	C_6H_5-	4-dietilcarbamoil-1-pipera- zinil-
	C_6H_5-	C_6H_5-	4-n-propilcarbamoil-1-pi- perazinil-
10	C_6H_5-	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	4-dimetilcarbamoil-1-pipe- razinil
	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	H-	2-hidroxipiperidino
15	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	4-hidroxipiperidino
	$\text{HO}-\text{CH}_2-$	H-	2-metoxipiperidino
	$4-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H-	2-butoxipiperidino
	$4-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H-	4-butoxipiperidino
	$3-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_5-	2-metilpiperidino
20	$2-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H-	4-metilpiperidino
	$2-\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H-	ciclopropilamino
	C_6H_5-	C_6H_5-	ciclobutilamino
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	cicloheptilamino
25	$\text{HO}-\text{CH}_2-$	$\text{HO}-\text{CH}_2-$	2-hexilpiperidino
	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_5-$	H-	2-bencilpiperidino
	$2-\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H-	2-hidroximetilpiperidino
	$3-\text{CH}_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H-	4-hidroximetilpiperidino
	$2-\text{C}(\text{F})_3-\text{CH}_2-$	H-	4-acetil-1-piperazinil
	$2-\text{C}(\text{F})_3-\text{CH}_2-$	H-	4-caproil-1-piperazinil
30	$2-\text{C}_6\text{H}_{13}-\text{C}_6\text{H}_4-$	H-	4-(2-furoil)-1-piperazinil



Tabla XX (Cont.)

R_1 ó R_3	R_2 ó R_4	Z
3-F-C ₆ H ₄ -	H-	4-(3-tiofenoxil)-1-piperazinil
4-F-C ₆ H ₄ -	H-	4-(2-metilfenil)-1-piperazinil
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	4-(2-trifluorometilbenzoil)-1-piperazinil

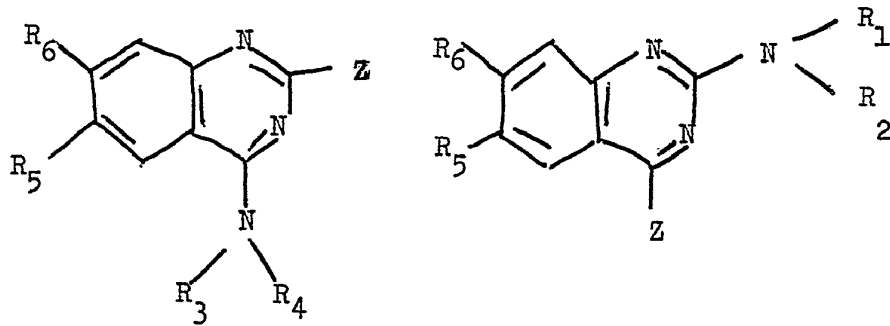
5

Ejemplo LXVI

10

Las 2,4-disustituidas-6(7)-metoxiquinazolininas de las fórmulas

15



20

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

25

339406

TABLA XXI

R_1 ó R_3	R_2 ó R_4	R_5	R_6	Z
H-	H-	H-	CH_3O-	2-hidroxipiperidino
H-	H-	H-	CH_3O-	4-hidroxipiperidino
H-	H-	H-	CH_3O-	2-metoxipiperidino
$CH_2=CH-CH_2-$	H-	H-	CH_3O-	4-metoxipiperidino
$CH_2=CH-CH_2-$	H-	C_2H_5O	CH_3O-	2-butoxipiperidino
$CH=CH-CH_2-$	C_2H_5	CH_3O	CH_3O-	ciclopropilamino
C_6H_5-	H-	C_2H_5O-	CH_3O-	4-butoxipiperidino
C_6H_5-	C_6H_5-	CH_3O-	H-	2-metilpiperidino
$C_6H_5-CH_2-$	C_6H_5-	CH_3O-	H-	4-metilpiperidino
$C_6H_5-CH_2-$	$CH_2=CH-CH_2$	CH_3O-	H-	2-hexilpiperidino
$CH_2-CH-CH_2-$	H-	CH_3O-	CH_3O-	2-bencilpiperidino
$C_6H_5-CH_2-$	H-	CH_3O-	CH_3O-	4-bencilpiperidino
$C_6H_5-CH_2-$	$C_6H_5-CH_2-$	CH_3O-	CH_3O-	2-hidroximetil-piperidino
C_6H_5-	C_6H_5-	CH_3O-	H-	4-hidroximetilpiperidino
2-Cl- C_6H_4	H-	CH_3O-	CH_3O-	4-(6-hidroxihexil)-piperidino



339406

21.4.67.

Tabla XXI (Cont.)

R ₁ ó R ₃	R ₂ ó R ₄	R ₅	R ₆	Z
3-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-(4-hidroxihexil)-piperidino
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



339406

Tabla XXI (Cont.)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -			H-	CH ₃ O-	4-(2-trifluorometilfenil)-1-piperazinil
CH ₂ =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

169

339406



21.4.67.

Tabla XXI (Cont.)

R ₁ ó R ₃	R ₂ ó R ₄	R ₅	R ₆	Z
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	H-	4-(4-trifluorometilbenzoil)-l-piperazinil
CH ₂ =CH-CH ₂ -	H-	CH ₃ O-	H-	4-(2-metoxibenzoil)-l-piperazinil
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-metoxibenzoil)-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-piperazinil
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-	CH ₃ O-	4-dimetilpropil-carbamoil-l-piperazinil

339406



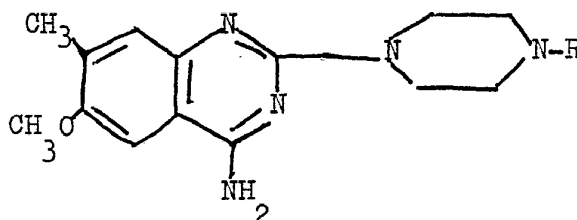
Ejemplo LXVII



Se ensayó la actividad biológica de los com-
puestos de esta invención según el procedimiento del Ejem-
plo L. La actividad de los compuestos se dá en la Tabla
XVIII del Ejemplo L y en la Tabla XXII.

Tabla XXII

Actividad hipotensora

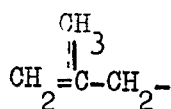


10

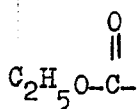
R

Concentración mínima efectiva mg/kg.

15

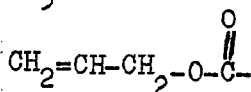


1,25

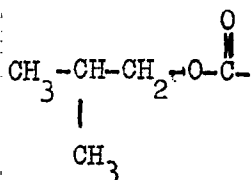


0,075

20

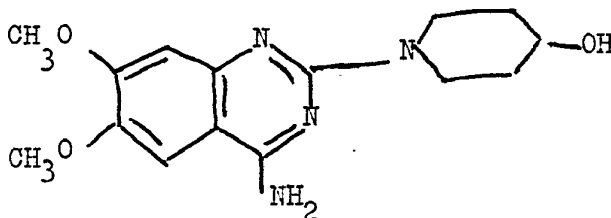


1,25



0,075

25



Concentración mínima efectiva mg/kg.

30

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

1,25

339406



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.

Anal. 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

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

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

Ejemplo LXX

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

A 10 g. de 6,7-dimetoxi-(1H, 3H)-quinazolona-21.4.67.



diona 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
5 agua caliente. El material sólido se separa de la mezcla por filtración. El producto es 6,7-dimetoxi-(1H, 3H)-quinazolinaditiona.

A 0,1 moles de 6,7-dimetoxi-(1H, 3H)-quinazolinoditiona 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.
10
15

A 0,1 moles de 2,4-dimetilmercapto-6,7-dimetoxiquinazolina en 200 ml de tetrahidrofurano se añade una disolución de 0,1 moles de amoníaco anhidro en tetrahidrofurano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, y el precipitado que se forma se recoge y se recristaliza a partir de dimetilformamida/agua, para producir 2-metilmercapto-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.
20

Una mezcla de 0,1 moles de 2-metilmercapto-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina y 0,12 moles de 1-alilpiperazina en alcohol isoamílico se calienta a reflujo durante 13 horas. La mezcla de reacción se enfría, se lava con agua, y la capa orgánica se concentra en vacío. Al residuo aceitoso se añade hexano lentamente, y se recogen los sólidos que se forman. El producto es 2-(4-alil-1-piperazinil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, de p. de f.
25
30

21.4.67.

198-2019C.



Ejemplo LXXI

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

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

10

Ejemplo LXXII

2-(4-(2-furoil)-piperazino-il)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina

15 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 3 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtran para dar el producto deseado, de p. de f. 278-280°C.

20

Ejemplo LXXIII

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

25 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

30

21.4.67.



dar el producto deseado.

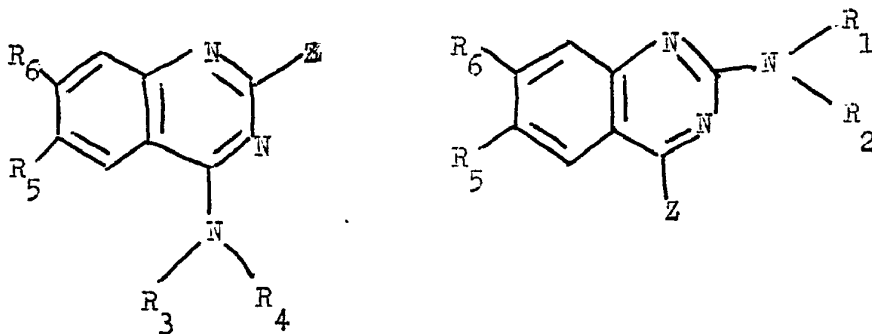
Ejemplo LXXIV

Las 2,4-disustituídas-6,7-alcoholquinazolininas

5

de la fórmula

10



15

donde R_5 y R_6 son metilo, etilo, n-propilo, hidrógeno 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.

20

Tabla XXIII

R ₁	6	R ₃	R ₂	6	R ₄	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-metoxi-piperidino-
H-			C ₂ H ₅ -			H	C ₂ H ₅ -	3-n-propoxi-piperidino-
H-			n-C ₃ H ₇ -			n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	3-n-butoxi-piperidino-
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=O-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

339406

12

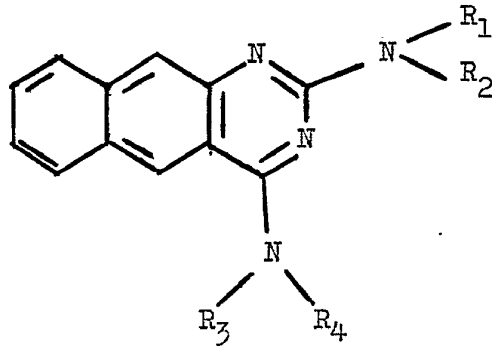




Ejemplo LXXV

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

5



10

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

15

Estos compuestos se dan en la Tabla XX.

Tabla XXIV

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	H-	H-	H-	H-
20	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-
25	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-
30	CH≡C-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	H-	H-

21.4.67.



Tabla XXIV (Cont.)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	C ₆ H ₅ -	H-	CH=C-CH ₂ -	H-
5	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-

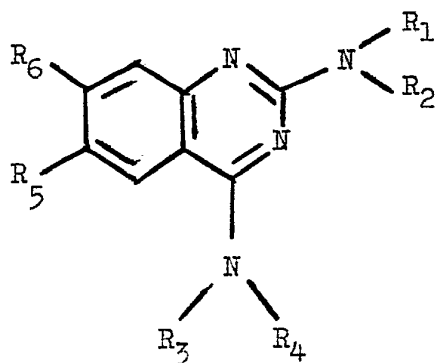
La presente solicitud que corresponde a la
 10 presentada en los Estados Unidos de América, el 6 de Julio de 1.965, bajo el número 469.879 y 7 de Junio de 1.966, número 555.704, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

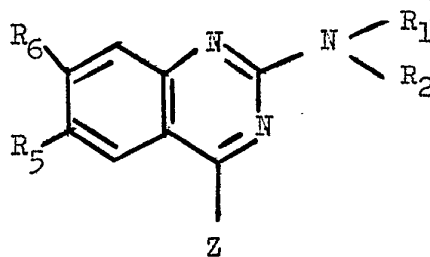
Los puntos de invención propia y nueva que se
 15 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

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

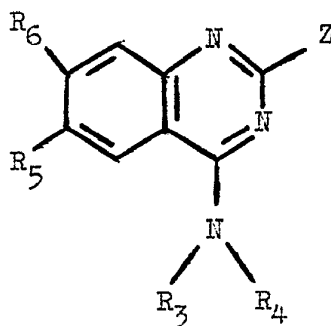
339406



I



II



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 áto-
 mos de carbono, alquenilo de 3 a 5 átomos de carbono, pro-
 pargilo, fenilo, hidroxialcoholo de 1 a 5 átomos de carbo-
 5 no, alcoxifenilo de 7 a 12 átomos de carbono, bencilo, fe-
 niletilo, fenilo sustituido por alcoholo, en el que el al-
 cohilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, clorofenilo, bro-
 mofenilo, fluorofenilo, hidroxifenilo y 2,2,2-trifluoroe-
 tilo; R_5 y R_6 se han elegido del grupo consistente en hi-
 10 drógeno, 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 al-
 cohilo o alcoxi, y en donde R_5 y R_6 son conjuntamente ben-
 12
 21.4.67.

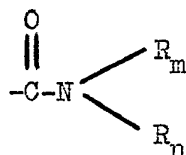


zo; los compuestos preferidos son aquéllos en los que R_5
y R_6 están seleccionados del grupo consistente en alcoxi
de 1 a 3 átomos de carbono, siendo al menos uno de R_5 y
 R_6 alcoxi, y en donde R_5 y R_6 son conjuntamente benzo; Z
5 se ha elegido del grupo consistente en 1-piperazinilo,
4-alcohol-1-piperazinilo en el que el alcoholo tiene de 1
a 5 átomos de carbono, 4-hidroxi-alcohol-1-piperazinilo,
donde el alcoholo tiene de 1 a 5 átomos de carbono, 4-al-
canoil-1-piperazinilo en el que el alcanoil tiene de 2 a
10 7 átomos de carbono, 3-oxo-1-piperazinilo, 4-benzoil-1-pi-
perazinilo, 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-azeciclo
heptilo, 1-azaciclooctilo, piperidino, 2-hidroxi-piperidi-
15 no, 3-hidroxi-piperidino, 4-hidroxi-piperidino, 2-alcoxi-pi-
peridino, 3-alcoxi-piperidino y 4-alcoxi-piperidino en los
que el alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-alcohol-
piperidino, 3-alcohol-piperidino y 4-alcohol-piperidino en
los que el alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, 2-
20 bencilpiperidino, 4-bencilpiperidino, 2-hidroxi-alcohol-pi-
peridino, 3-hidroxi-alcohol-piperidino y 4-hidroxi-alcohol-pi-
peridino 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-halo-
25 benzoil)-1-piperazinilo, 4-(3-halobenzoil)-1-piperazinilo
y 4-(4-halobenzoil)-1-piperazinilo en los que el grupo ha-
lo es cloro o bromo, éster de alcoholo del ácido 4-pipera-
zino-1-carboxílico en el que el alcoholo tiene de 1 a 6
30 átomos de carbono, éster de alquenilo del ácido 4-pipera-
zino-1-carboxílico en el que el alquenilo tiene de 1 a 6

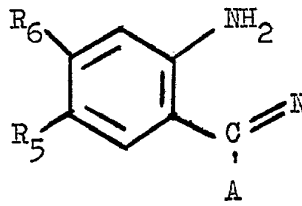
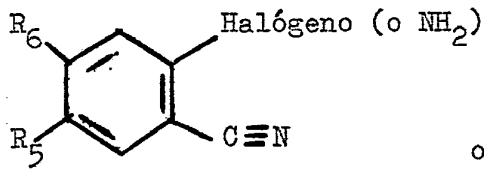
21.4.67-



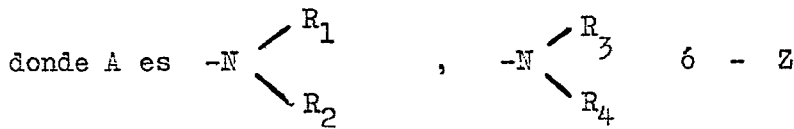
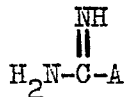
átomos de carbono, 4-(2-furoil)-1-piperazinilo, 4-(3-furoil)-1-piperazinilo, 4-(2-tiofenoil)-1-piperazinilo, 4-(3-tiofenoil)-1-piperazinilo, 4-(2-metilalil)-1-piperazinilo, 4-crotonil-1-piperazinilo, cicloalcoholamino en el que el alcoholo tiene de 3 a 7 átomos de carbono, 4-carbamoil-1-piperazinilo en el que el carbamoilo tiene la fórmula:



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 un compuesto de la fórmula:



con una guanidina de fórmula



5 y donde R₁ a R₆ y Z son como se ha definido aquí (b) y después, cuando se requiera, alcoholar, aralcoholar o alquenilar el producto de la operación (a) para reemplazar un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno de R₁ a R₄ y Z y/o un átomo de hidrógeno en un átomo de oxígeno de R₅ y/o R₆ y/o alcanoilar o aroilar Z, (c) y además, cuando se requiera, formar la sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente.

10

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.

15

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

Madrid,

26

P. A.

339406

G.D.S.
21.4.67.