

377088

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6273/I.

SECCION	
CLASIFICACION	
CLAS. C 07	A 61
SUBCLAS. D	K

20 DIC.



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA
4-AMINO-QUINAZOLINA.

=====

Solicitante SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

=====

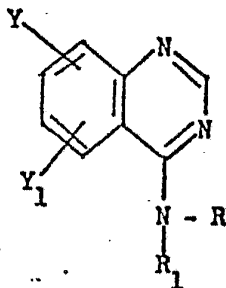
Esta invención se relaciona con derivados
de la 4-amino-quinazolina.

La presente invención proporciona compuestos
de fórmula I,

377088



971



I

en donde

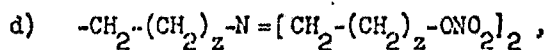
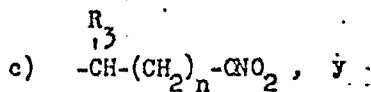
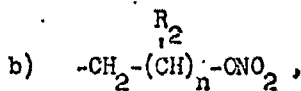
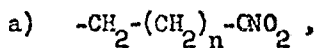
o cada una de Y e Y₁ significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro,
 un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
 o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

5

o Y e Y₁ se encuentran en átomos de carbono adyacentes
 y juntas significan un radical metilendioxi, y

o cada una de R y R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical
 seleccionado del grupo que consiste de

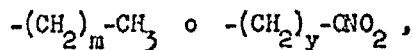
10



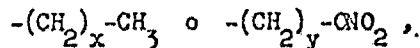
en donde R₂ significa un átomo de hidrógeno

15

o un radical



R₃ significa un radical



20 DIC. 1971



- n significa 1 a 6,
- m significa 0 a 4,
- x significa 0 a 1,
- y significa 1 a 4, y
- z significa 1 a 4,

5

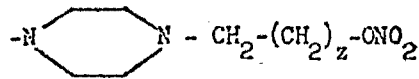
con la condición de que

- (i) se halle presente por lo menos un grupo y no más de dos grupos de nitrato,
- (ii) R y R₁ no pueden tener ambas el significado definido en la sección c) que antecede,
- (iii) en cada radical definido en la sección b) antecedente que se halle presente, sólo un sustituyente R₂ tenga un significado que no sea hidrógeno,
- (iv) la suma de n y m no exceda 6, y
- (v) la suma de n e y no exceda 7,

10

15

o R y R₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical



en donde z tiene el significado arriba indicado.

20

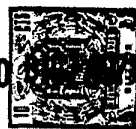
Los compuestos de fórmula I pueden producirse

377088

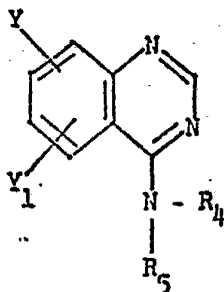
- 4 -

20

600-6273/I



nitrandó un compuesto hidroxi correspondiente de fórmula II,



II

en donde Y e Y_1 tienen los significados arriba indicados, y.

R_4 y R_5 significan lo mismo que R y R_1 , respectivamente, arriba definidas, excepto que cada grupo $-ONO_2$

5

en R y R_1 es reemplazado por un grupo hidroxi.

El procedimiento es una reacción de nitración de tipo conocido y puede efectuarse usando los agentes generalmente empleados en reacciones cuyo mecanismo se sabe que obra a través de la formación de iones de nitronio. Tales reactivos incluyen el ácido nítrico en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico, conteniendo preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, nitrato cúprico en presencia de anhídrido acético, y ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico.

El procedimiento se efectúa preferentemente con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético. El procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo un ácido carboxílico inferior, de preferencia ácido acético, o alternativamente usando un exceso del anhídrido de ácido carboxílico, cuando éste es un componente del reactivo de nitración. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de -10° a $+50^\circ C$, preferentemente $+5^\circ$ a $+20^\circ C$.

20

Los expertos en la materia podrán apreciar que también puede usarse como agente de nitración en el procedimiento una mezcla de

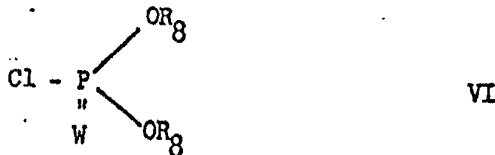
377088

- 5 -

600-6273/I



un nitrato de metal adecuado, tal como nitrato de plata, de sodio o nitrato cuproso, de preferencia nitrato de plata, y un cloruro de diéster tiosfosfórico o fosfórico de fórmula VI,



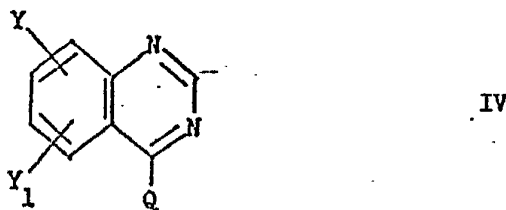
en donde W tiene el significado arriba indicado, y

R_8 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia el radical etilo.

En este caso, el procedimiento se efectúa preferentemente a una temperatura de 20° a 100°C y los disolventes adecuados incluyen la acetona y el acetonitrilo.

10 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse mediante las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula II, usados como materiales iniciales en el procedimiento α), pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV,



15 en donde Y e Y_1 tienen los significados arriba indicados, y

Q significa un átomo de cloro o bromo,
o un radical $-\text{WZ}$,

en donde W significa un átomo de oxígeno
o de azufre, y

Z significa un radical alquilo,
fenilo o bencilo,

20

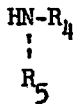
377088

- 6 -



600-6273/I

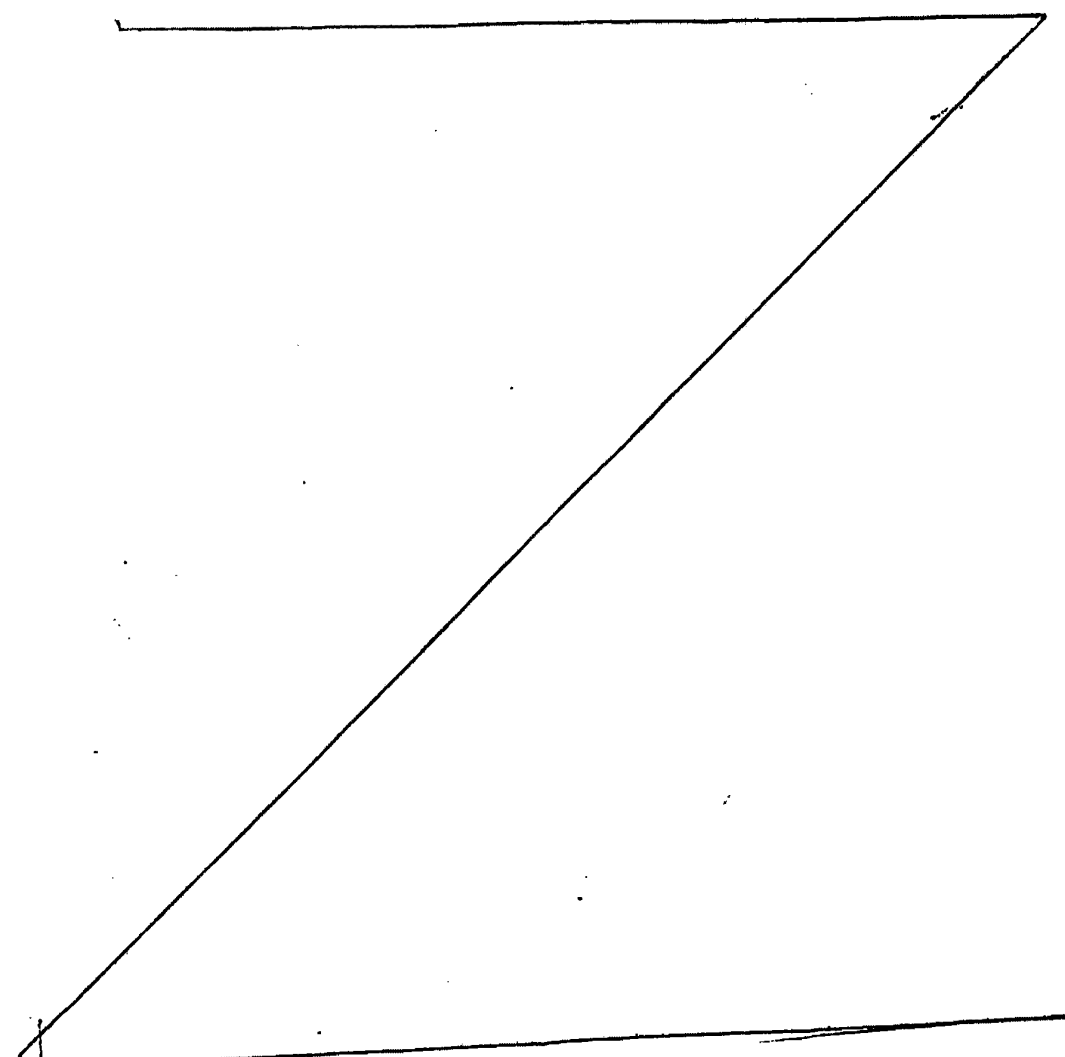
con un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R_4 y R_5 tienen los significados arriba indicados.

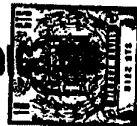
El procedimiento β) se efectúa convenientemente a una temperature de -20° a $+150^\circ\text{C}$ y preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Los disolventes adecuados incluyen los disolventes aromáticos tal como el benceno, los éteres cíclicos tal como el dioxano, y los alcoholes inferiores tal como el isopropanol, de preferencia este último.



377088

- 7 -

20 D



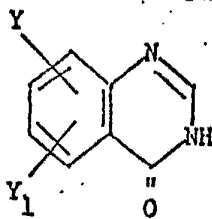
600-6273/I

Alternativamente, si el compuesto VII es líquido bajo las condiciones de la reacción, puede usarse un exceso del mismo como disolvente. En presencia de un disolvente el procedimiento puede efectuarse a una temperatura de 0° a 150°C, de preferencia 50° a 120°C. El procedimiento se efectúa convenientemente en presencia de un agente ligador de ácidos tal como carbonato de sodio.

En caso necesario las formas de base libre de los compuestos de fórmula II pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido en la forma usual y también viceversa.

Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales iniciales en la producción de los compuestos de fórmula II, son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida. Estos pueden producirse, por ejemplo,

o) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX,



IX

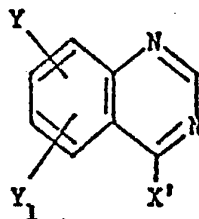
en donde Y e Y_1 tienen los significados arriba indicados, con un agente de cloración o bromación usual tal como oxiclórico u oxibromuro de fósforo, para obtener un compuesto de fórmula IVa,

377088

- 8 -



600-6273/I



IVa

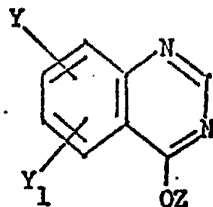
en donde Y e Y_1 tienen los significados arriba indicados, y
 X' significa un átomo de cloro o bromo, o

p) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IVa, arriba indicada,
 con un compuesto de fórmula XIV,

ZOH

XIV

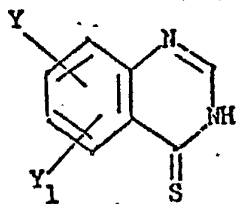
5 en donde Z tiene el significado arriba indicado,
 para obtener un compuesto de fórmula IVb,



IVb

en donde Y, Y_1 y Z tienen los significados arriba indicados, o

q) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XV,



XV

en donde Y e Y_1 tienen los significados arriba indicados,

571083

20



con un compuesto de fórmula XVI,

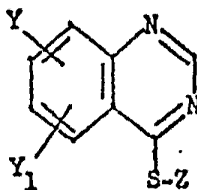
ZX

XVI

en donde Z tiene el significado arriba indicado, y

X significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

para obtener un compuesto de fórmula IVd,

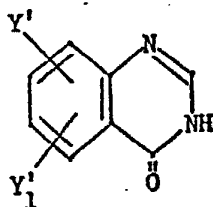


IVd

5 en donde Y, Y₁ y Z tienen los significados arriba indicados.

Los procedimientos o), p) y q) pueden efectuarse todos en la forma usual.

Los compuestos de fórmula IXa,



IXa

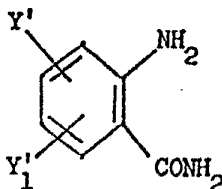
en donde Y' e Y'₁ significan lo mismo que Y e Y₁ arriba indicadas,

10

excepto que no pueden significar ambos grupos

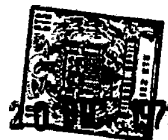
alquilo en las posiciones 7 y 8 del núcleo,

pueden producirse condensando un compuesto de fórmula X,



X

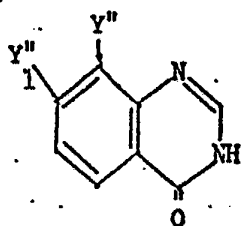
en donde Y' e Y'₁ tienen los significados arriba indicados,



con formamida.

El procedimiento se efectúa en la forma usual, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.

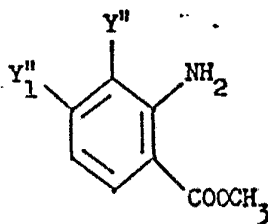
Los compuestos de fórmula IXb,



IXb

5 en donde cada una de Y'' e Y''₁ significa un radical alquilo
de 1 a 3 átomos de carbono,

pueden producirse condensando un compuesto de fórmula XI,



XI

en donde Y'' e Y''₁ tienen los significados arriba indicados,
con formamida.

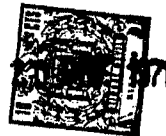
10 El procedimiento se efectúa en la forma usual, por ejemplo a la temperatura de reflujo del sistema de reacción.

Los compuestos de fórmula XV son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX, arriba indicada, con pentasulfuro de fósforo,

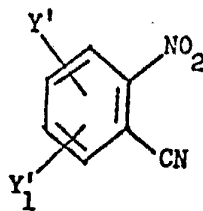
15 en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

Los compuestos de fórmula X son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida. Pueden producirse, por ejemplo,

377088



mediante hidrogenación catalítica de un compuesto de fórmula XVII,

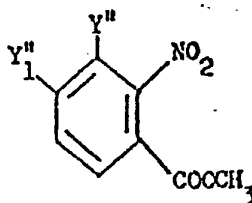


XVII

en donde Y' e Y'_1 tienen los significados arriba indicados.

El procedimiento puede efectuarse en la forma usual, por ejemplo empleando un catalizador de paladio/carbón.

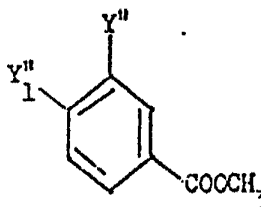
- 5 Los compuestos de fórmula XI pueden producirse reduciendo un compuesto de fórmula XII,



XII

en donde Y'' e Y'_1 tienen los significados arriba indicados, en la forma usual, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo hidrogenación en presencia de un catalizador de platino.

10 Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula XII pueden producirse mediante nitración de un compuesto de fórmula XIII,



XIII

en donde Y'' e Y'_1 tienen los significados arriba indicados.

377089

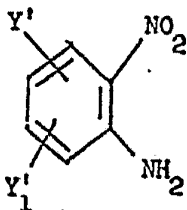
- 12 -



600-6273 / I

El procedimiento se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. La nitración se efectúa convenientemente a una temperatura de 0° a 25°C, preferentemente 10° a 15°C. Pueden emplearse los agentes de nitración usuales tal como ácido sulfúrico/ácido nítrico.

Los compuestos de fórmula XVII son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida, por ejemplo sometiendo un compuesto de fórmula XVIII,



XVIII

en donde Y' e Y'₁ tienen los significados arriba indicados, a una reacción de Sandmeyer usual con cianuro cuproso en presencia de ácido nitroso.

Los compuestos de fórmulas XIII y XVIII son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida.

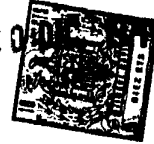
En caso necesario las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido en la forma usual. Asimismo las formas de sal de adición de ácido pueden convertirse en las formas de base libre en forma conocida.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Particularmente tienen una actividad hipotensiva, manifestada por una reducción de la presión sanguínea al ser aplicados en forma intravenosa al perro anestesiado, una actividad dilatadora coronaria manifestada al ser aplicados en forma intravenosa al perro anestesiado y medirse el flujo de sangre a través de la rama descendiente anterior

377088

- 13 -

20



600-6273/I

de la arteria coronaria izquierda, y una actividad broncodilatadora manifestada in vitro en partes traqueales aisladas del cobaya. Los exhiben compuestos también/propiedades que indican una actividad antianginosa en ensayos que involucran la determinación del consumo de oxígeno

5 miocardiaco en el perro anestesiado, y también la determinación de la diferencia aritmética entre la presión sanguínea aórtica y la presión segmentaria de la arteria coronaria grande en el perro anestesiado mediante el método descrito por W.M.Farm et al., Circulation Research 22, 649-659 (1968), y/o la comparación del efecto de compuestos de

10 referencia adecuados con los compuestos de la invención en cuanto al tono y la autoperiodicidad de partes de *tenia coli* aisladas del cobaya, incluyendo el efecto sobre el potencial eléctrico de las membranas de acuerdo con el método de Imai et al., J.Pharmacol.Exper.Therap. 156, 557-564 (1964).

15 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes hipotensivos, dilatadores coronarios, broncodilatadores y agentes antianginosos.

Una dosificación diaria adecuada, indicada, de los compuestos es de aprox. 2 mg a aprox. 300 mg, aplicados de preferencia

20 en dosis divididas de aprox. 0,5 mg a 150 mg 2 a 4 veces por día o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos pueden aplicarse oralmente por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una suspensión o solución inyectable.

25 Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método

377088

- 14 -



20 DIC. 1971

600-6273/1

conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido algínico, aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden revestirse mediante técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida a través de un período más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.

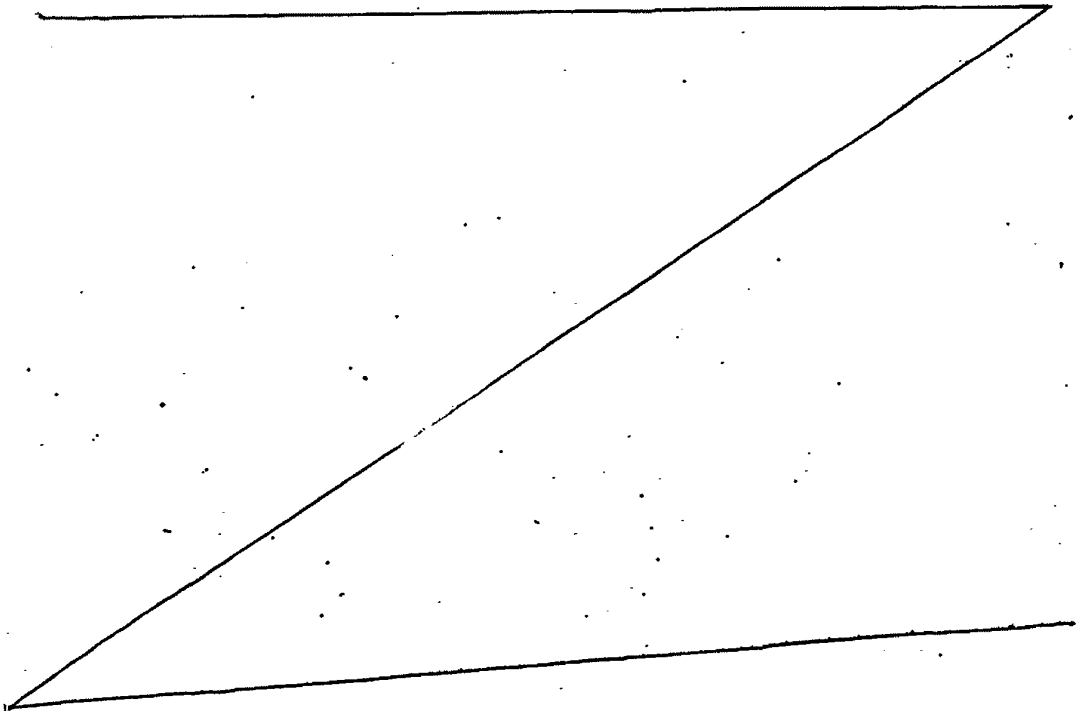


Los compuestos pueden usarse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables. Entre los ácidos adecuados para la producción de formas de sal de adición de ácido se incluyen los ácidos clorhídrico, fumárico, cítrico, malónico, tartárico, metanosulfónico, salicílico, nítrico y sulfúrico.

Generalmente se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde ambos símbolos Y e Y_1 tienen un significado que no sea hidrógeno, y, particularmente, los compuestos 6,7-dialcoxi y 6,7- α -metilenodioxi y 7,8-dialquilo substituidos. Los significados preferidos para R y R_1 son R tal como se define en la sección a) y R_1 significando hidrógeno. Cuando R es tal como se define en la sección a), n es preferentemente 2 a 5.

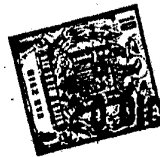
Tal como se usa aquí, la expresión "en forma de por sí conocida" significa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención



377088

- 16 -



1971

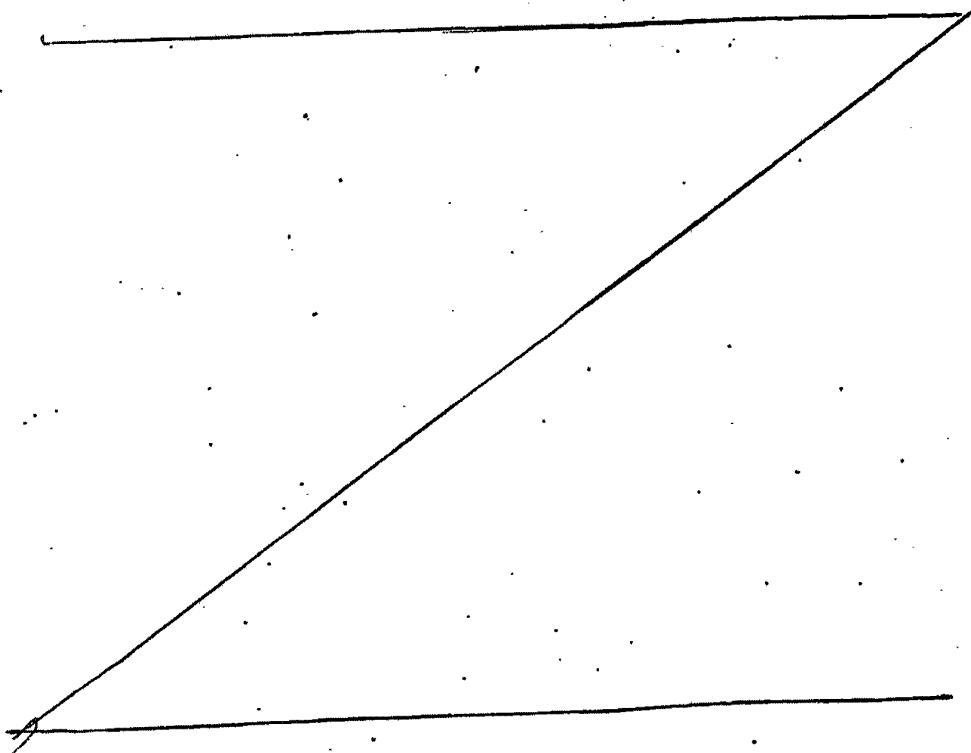
600-6273/I

EJEMPLO 1: Nitrate de 4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina
[procedimiento α]

a) 4-(2-Hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina (compuesto II)

Una solución de 12 g de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina
5 en 100 cc de benceno seco conteniendo 9,75 g de 2-aminoetanol se
calienta hasta la temperatura del reflujo durante 6 horas. Después de
enfriar, el producto cristalino se separa mediante filtración, se
lava con benceno y con metanol, se seca y se cristaliza de metanol
para obtener 4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina con un
10 P.F. de 232-234°C.

11,9 g del compuesto resultante se disuelven en una
solución de 4,59 g de ácido metanosulfónico en 200 cc de metanol a
0°C y seguidamente se añaden 250 cc de éter dietílico seco. El
material cristalino resultante se separa mediante filtración, se lava
15 con éter dietílico y se seca para obtener metanosulfonato de
4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de
225-226,5°C.



377088

- 17 -



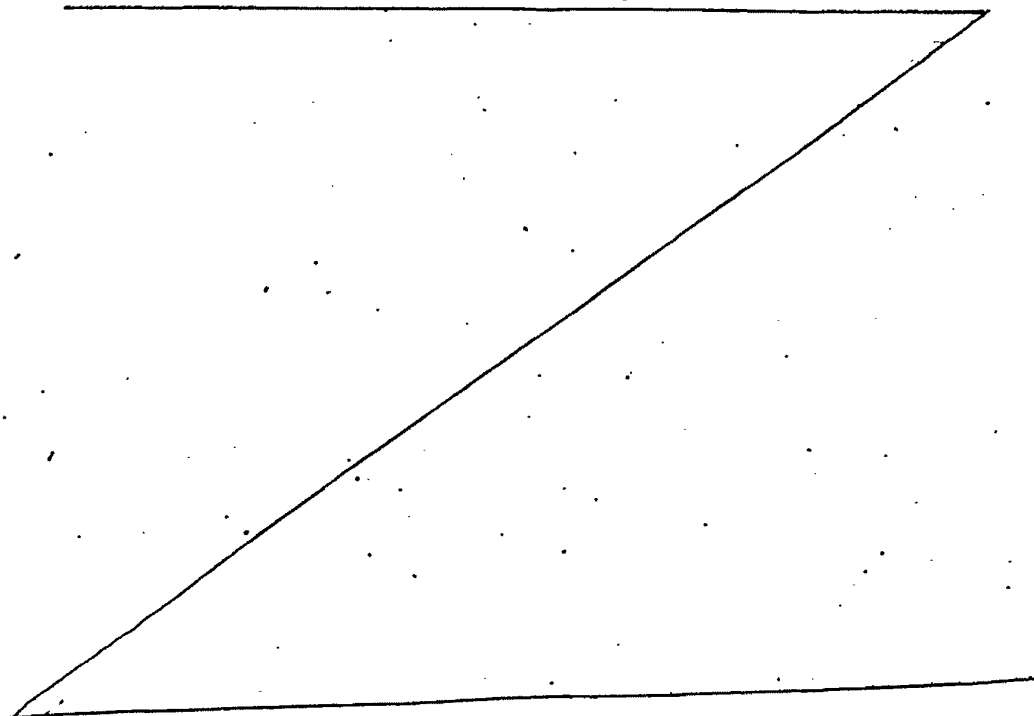
600-6273/I

b) Hidronitrato de nitrato de 4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

Una solución de 5 g de 4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina en 100 cc de ácido acético glacial se añade por gotas a una mezcla agitada de 8,39 g de anhídrido acético y 2,96 cc de ácido nítrico al 90 %, a 5-10°C. Se continúa agitando durante una hora y media más, después de lo cual se añaden 200 cc de éter dietílico seco para proporcionar un material cristalino, el que se separa mediante filtración, se lava con una cantidad adicional de éter seco, se seca y se cristaliza de metanol para proporcionar hidronitrato de nitrato de 4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 210°C (descomp.). Se recrystalizó una muestra de metanol, P.F. 210°C (descomp.).

c) Nitrato de 4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

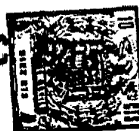
Una mezcla de 6,5 g de hidronitrato de nitrato de 4-(2-hidroxietyl)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 3,36 g de hidrogen-



377088

- 18 -

20 DIC



600-6273/I

carbonato de sodio y 100 cc de agua se agita a 0°C durante 1 hora. La mezcla se extrae luego con 200 cc de acetato de etilo y la fase orgánica se seca y se evapora en vacío para obtener nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 270°C (descomp.).

d) Metanosulfonato de nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

4,8 g de nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina se disuelven en 100 cc de cloroformo y la solución resultante se combina con 1,29 g de ácido metanosulfónico en 30 cc de cloroformo a 0°C. A continuación la mezcla se evapora en vacío para separar el disolvente y proporcionar un sólido cristalino, blanco, el que se lava con éter dietílico y se seca para proporcionar metanosulfonato de nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 119-121°C.

EJEMPLO 2: Dinitrato de 4-di-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

a) 4-Di-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina (compuesto II)

Una mezcla de 5 g de 6,7-dimetoxi-4-cloroquinazolina, 5 g de dietanolamina y benceno se calienta al reflujo durante 18 horas y la solución de benceno resultante se decanta y se enfría a 5°C para formar un material sólido, el que se separa mediante filtración, se lava con benceno y se cristaliza de acetato de etilo para obtener 4-di-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 139°C.

577088

- 19 -



1971

600-6273/I

b) Hidronitrato de dinitrato de 4-di-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

Una solución de 2,93 g de 4-di-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina en 20 cc de ácido acético se añade a una mezcla de 7,3 g de anhídrido acético y 3,35 g de ácido nítrico, que ha sido enfriada a -10°C . La mezcla resultante se deja calentar hasta $+10^{\circ}\text{C}$ y se agita durante media hora. La mezcla resultante se trata mediante la adición de 200 cc de éter dietílico para obtener un precipitado, el que se separa mediante filtración y se lava con éter fresco y metanol seco, frío (0°C). Este residuo se cristaliza luego de metanol acuoso/éter dietílico para obtener hidronitrato de dinitrato de 4-di-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 145°C (descomp.).

EJEMPLO 3 [procedimiento α]

Procediendo en forma análoga a la descrita en los Ejemplos precedentes (excepto adonde se hagan otras indicaciones) y usando materiales iniciales apropiados en cantidades equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes:

4-(3-Hidroxi-propil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. $167-168^{\circ}\text{C}$
(cristalización de metanol/agua)
Metanosulfonato, P.F. $198-200^{\circ}\text{C}$ [compuesto II]

Hidronitrato de nitrato de 4-(3-hidroxi-propil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. $132-135^{\circ}\text{C}$ (descomp.)
(cristalización de metanol/éter dietílico)

Nitrato de 4-(3-hidroxi-propil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 270°C (descomp.) (cristalización de acetato de etilo)

377088

- 20 -



C. 1971

600-6273/I

- Metanosulfonato de nitrato de 4-(3-hidroxi-propil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 145,5-147°C (descomp.)
- Nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-quinazolina, P.F. 183-185°C (descomp.)
- 5 Hidronitrato de nitrato de 4-(3-hidroxi-propil)amino-quinazolina, P.F. 125-126°C
- Hidronitrato de nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-7-metoxiquinazolina, P.F. 143-149°C (descomp.)
- Hidronitrato de nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-6-cloroquinazolina, P.F. 151-153°C (descomp.)
- 10 Hidronitrato de nitrato de 4-(2-hidroxi-etil)amino-7-cloroquinazolina, P.F. 148-150°C (descomp.)
- Hidronitrato de nitrato de 4-(3-hidroxi-propil)amino-6,7-dietoxiquinazolina, P.F. 143°C (descomp.)
- 15 Hidronitrato de dinitrato de 4-di-(2-hidroxi-etil)amino-6,7-dietoxiquinazolina, P.F. 150°C (descomp.)
- Hidronitrato de dinitrato de 4-di-(2-hidroxi-etil)amino-quinazolina, P.F. 180°C (descomp.)
- 4-(4-Hidroxi-butil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 148,5-149,5°C
- 20 [disolvente de la reacción: tolueno] (cristalización de acetato de etilo) [compuesto II]
- Hidronitrato de nitrato de 4-(4-hidroxi-butil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: ácido acético]
- Nitrato de 4-(4-hidroxi-butil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina
- 25 [disolvente de la reacción: agua de hielo]



28 DEC. 1971

- Metanosulfonato de nitrato de 4-(4-hidroxibutil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 129-131°C [disolvente de la reacción: cloroformo] (cristalización de metanol/éter dietílico)
- 5 4-(5-Hidroxipentil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 145-146°C [disolvente de la reacción: tolueno] (cristalización de acetato de etilo) [compuesto II]
- Hidronitrato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: ácido acético]
- 10 Nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: dimetilacetamida]
- Metanosulfonato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 133-134,5°C [disolvente de la reacción: cloroformo] (cristalización de etanol absoluto/éter dietílico)
- 15 4-(6-Hidroxihexil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 160-161,5°C [disolvente de la reacción: tolueno] (cristalización de acetato de etilo/etanol absoluto 19:1) [compuesto II]
- Hidronitrato de nitrato de 4-(6-hidroxihexil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: ácido acético]
- 20 Nitrato de 4-(6-hidroxihexil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: cloroformo]
- Metanosulfonato de nitrato de 4-(6-hidroxihexil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 143-144°C [disolvente de la reacción: cloroformo] (cristalización de etanol absoluto/éter dietílico)
- 25 4-(2,3-Dihidroxipropil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 178,5-180°C [disolvente de la reacción: isopropanol] (cristalización de isopropanol/benceno) [compuesto II]

377088

- 22 -



600-6273/I

- Hidronitrato de dinitrato de 4-(2,3-dihidroxi-propil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: ácido acético]
- Dinitrato de 4-(2,3-dihidroxi-propil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: dimetilacetamida]
- 5 Metanosulfonato de dinitrato de 4-(2,3-dihidroxi-propil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 163-165°C (descomp.) [disolvente de la reacción: cloroformo] (cristalización de metanol/éter dietílico) (recristalización de etanol absoluto)
- 10 D-(+)-4-[2-(1-hidroxi-butil)amino]-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 195°C [disolvente de la reacción: xileno] (cristalización de acetato de etilo) [compuesto II]
- 15 Hidronitrato de nitrato de D-(+)-4-[2-(1-hidroxi-butil)amino]-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 132°C y 238°C, $[\alpha]_D^{25} = +72,18^\circ$ [disolvente de la reacción: ácido acético] (cristalización de etanol absoluto/éter dietílico)
- 4-[N-Etil-N-(3-hidroxi-propil)amino]-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 118-119,5°C [disolvente de la reacción: tolueno] (cristalización de acetato de etilo/heptano) [compuesto II]
- 20 Hidronitrato de nitrato de 4-[N-etil-N-(3-hidroxi-propil)amino]-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: ácido acético]
- Nitrato de 4-[N-etil-N-(3-hidroxi-propil)amino]-6,7-dimetoxiquinazolina [disolvente de la reacción: agua de hielo]
- 25 Metanosulfonato de nitrato de 4-[N-etil-N-(3-hidroxi-propil)amino]-6,7-dimetoxiquinazolina, P.F. 146,5-147,5°C [disolvente de la reacción: cloroformo] (cristalización de etanol absoluto/éter dietílico)

377088

- 23 -

2



600-6273/I

4-[4-(2-Hidroxietil)-1-piperacino]-6,7-dimetoxiquinazolina,
P.F. 152,5-154°C [disolvente de la reacción: tolueno]
(cristalización de benceno) [compuesto II]

5 Hidronitrato de nitrato de 4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacino]-6,7-
dimetoxiquinazolina, P.F. 148-149°C (descomp.)
[disolvente de la reacción: ácido acético]

Nitrato de 4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacino]-6,7-dimetoxiquinazolina,
P.F. 220°C (descomp.) [disolvente de la reacción: agua de hielo]

10 Metanosulfonato de nitrato de 4-[4-(2-hidroxietil)piperacino]-6,7-
dimetoxiquinazolina, P.F. 161-163°C (descomp.) [disolvente de la
reacción: cloroformo] (cristalización de etanol absoluto/
éter dietílico)

15 Metanosulfonato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-6,7-
metilenodioxi-quinazolina, P.F. 167°C (descomp.)
(cristalización de etanol)

Fumarato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-
dietoxiquinazolina, P.F. 117°C (descomp.) (cristalización de
etanol absoluto)

20 EJEMPLO 4: Dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-
dimetoxiquinazolina [procedimiento α]

a) 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina
(compuesto II)

25 Una mezcla de 4,49 g de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina,
3,3 g de 3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamina, 2,12 g de
carbonato de sodio y 100 cc de isopropanol se calienta al reflujo
durante 5 horas. La mezcla resultante se filtra, se concentra

377088



23 DIC. 1971

- 24 -

600-6273/I

en vacío y el aceite resultante se cristaliza de acetato de etilo con agitación. Este sólido se recrystaliza de isopropanol/heptano para obtener 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 148-149°C.

- 5 b) Dihidronitrato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietil)-aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina.

Una solución de 8,1 g de 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina en 20 cc de ácido acético glacial se añade por gotas y con agitación a una mezcla enfriada (5-10°C) de 10 13,98 g de anhídrido acético y 4,28 cc de ácido nítrico al 90 %. La solución resultante se agita durante 3 minutos más y luego se trata mediante la adición de 200 cc de éter dietílico. El sólido resultante se separa mediante filtración, se lava con éter dietílico, se seca y se cristaliza de metanol para obtener 15 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 102°C (descomp.).

- c) Dimetanosulfonato de dinitrato de 4-[3-bis-(hidroxietil)-aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina.

Una solución de 10,6 g de dihidronitrato de dinitrato de 20 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina en agua se añade a 105 cc de una mezcla 1:1 molar de solución de ácido acético y solución de acetato de sodio, y la solución resultante se extrae 3 veces con 350 cc de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan luego con 70 cc de solución 25 de hidrogenocarbonato de sodio al 10 % y con 350 cc de agua, se secan

377088

- 25 -

20



600-6273/I

5. con sulfato de magnesio anhidro y se concentran hasta un aceite en vacío. Una solución de este aceite en 30 cc de cloroformo se enfría a 0°C y se mezcla con una solución de 2,53 g de ácido metanosulfónico en 20 cc de cloroformo. La solución resultante se concentra hasta un aceite, el que cristaliza al agitarse con éter dietílico. Este sólido se separa mediante filtración, se lava con éter dietílico y se seca para obtener dimetanosulfonato de dinitrato de 4-[3-bis-(hidroxietil)-aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 73-75°C (descomp.).

10 Siguiendo los procedimientos indicados en esta descripción también puede prepararse fácilmente el compuesto dimaleato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetoxiquinazolina con un P.F. de 105-106°C (descomp.) después de cristalizar de etanol absoluto/éter dietílico.

15 EJEMPLO 5 [procedimiento α]

Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 (excepto adonde se hagan otras indicaciones) y usando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes:

20 4-[3-Bis-(hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-metilenodioxi-quinazolina, P.F. 141,5-143°C [disolvente de la reacción: isopropanol] (cristalización de benceno) [compuesto II]

25 Dimaleato de dinitrato de 4-[3-bis-(hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-metilenodioxi-quinazolina, P.F. 95-100°C (descomp.) (cristalización de metanol/éter dietílico).

377088

- 26 -



20 DIC. 1971

600-6273/I

EJEMPLO 6: Nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-
dimetilquinazolina [procedimiento α]

a) 2-Nitro-3,4-dimetil-metilbenzoato.

Una cantidad de 47,2 g de 3,4-dimetil-metilbenzoato se
5. añade en el transcurso de 20 minutos a una mezcla bien agitada y en-
friada de 66 cc de ácido sulfúrico al 96 % y 151 cc de ácido nítrico
al 70 %. La temperatura de la reacción se regula a una temperatura
entre 10° y 15°C con agitación durante 2 horas, y la mezcla de la re-
acción se añade luego lentamente a 2 litros de agua de hielo. Los
10 sólidos precipitados resultantes se separan mediante filtración, se
disuelven en 500 cc de cloruro de metileno y se lavan con un exceso
de solución de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca,
se evapora hasta sequedad, el residuo cristalino se cristaliza de
metanol/agua y se recristaliza de metanol para obtener 2-nitro-3,4-
15 dimetil-metilbenzoato con un P.F. de 110-111°C.

b) 2-Amino-3,4-dimetil-metilbenzoato.

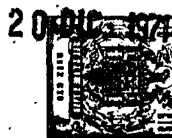
Una mezcla de 36,7 g de 2-nitro-3,4-dimetil-metilbenzoato,
60 cc de ácido acético y 1,0 g de óxido de platino se sacude con
hidrógeno a una presión de hidrógeno de 0,68 a 1,36 atmósferas durante
20 1 hora y media. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se trata
mediante la adición de agua de hielo. El sólido resultante se filtra
para obtener 2-amino-3,4-dimetil-metilbenzoato con un P.F. de 71-73°C.

c) 7,8-Dimetilquinazolin-4(3H)-ona.

Una solución de 26,2 g de 2-amino-3,4-dimetil-
25 metilbenzoato en 100 cc de formamida al 99 % se calienta al reflujo.

377088

- 27 -



600-6273/I

durante 4 horas y media. Luego la mezcla de la reacción se enfría, el material sólido se separa mediante filtración, se lava con agua y se seca para obtener 7,8-dimetilquinazolin-4(3H)-ona con un P.F. de 254-257°C.

5 d) 4-Cloro-7,8-dimetilquinazolina.

Una mezcla de 20,4 g de 7,8-dimetilquinazolin-4(3H)-ona y 50 cc de oxiclورو fosforoso se calienta al reflujo durante 50 minutos. La mezcla de la reacción se enfría, se disuelve en 700 cc de cloroformo y se sacude a 0°C con un exceso de solución de 10 amoniaco diluida. La fase orgánica se seca y se pasa a través de gel de sílice. El disolvente se separa en vacío para obtener 4-cloro-7,8-dimetilquinazolina con un P.F. de 91-92°C.

e) 4-(5-Hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina (compuesto II)

Una mezcla de 3 g de 4-cloro-7,8-dimetilquinazolina, 2 g 15 de 5-amino-1-pentanol y 4 g de carbonato de sodio se calienta en 50 cc de isopropanol calentado al reflujo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se filtra luego, el disolvente se separa en vacío y el residuo cristalino se recristaliza de acetato de etilo para obtener 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina con un P.F. de 20 148-149°C.

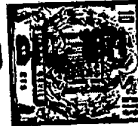
f) Hidronitrato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina.

Una solución de 2,0 g de 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina en 8 cc de ácido acético glacial se añade por 25 gotas a una mezcla agitada y enfriada (5-10°C) de 4,32 cc de

377088

- 28 -

20



600-6273/I

anhídrido acético y 1,42 cc de ácido nítrico al 90 %. Se continúa agitando durante 15 minutos después de la adición y luego se añaden 150 cc de éter dietílico seco. El material sólido resultante se separa mediante filtración, se lava con éter dietílico, se seca y se
5. cristaliza de etanol para obtener hidronitrato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina con un P.F. de 105-106°C.

EJEMPLO 7: Dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietyl)aminopropilamino]-7,8-dimetilquinazolina [procedimiento α]

10 Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6. y usando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtiene un aceite de

a) 4-[3-bis-(2-hidroxietyl)aminopropilamino]-7,8-dimetilquinazolina (compuesto II)

15 y un aceite de

b) dihidronitrato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietyl)aminopropilamino]-7,8-dimetilquinazolina.

c) Fumarato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietyl)aminopropilamino]-7,8-dimetilquinazolina

20 Una solución de aprox. 10 g de dihidronitrato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietyl)aminopropilamino]-7,8-dimetilquinazolina en agua se añade a aprox. 100 cc de una mezcla 1:1 molar de solución de ácido acético y solución de acetato de sodio, y la solución resultante se extrae 3 veces con aprox. 350 cc de acetato de
25 etilo cada vez. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan

577088



luego con aprox. 70 cc de solución de hidrogencarbonato de sodio al 10 % y con aprox. 350 cc de agua, se secan con sulfato de magnesio anhidro y se concentran hasta un aceite en vacío. Una solución de este aceite en aprox. 30 cc de etanol se enfría a 0°C y se trata mediante la adición de aprox. 2,5 g de ácido fumárico. Luego se añaden aprox. 200 cc de éter dietílico, se filtra y se lava el material sólido recuperado con éter dietílico y luego se seca para obtener fumarato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxiethyl)aminopropilamino]-7,8-dimetilquinazolina con un P.F. de 98,5-99°C.

10 EJEMPLO 8 [procedimiento α]

Procediendo en forma análoga a la descrita en los Ejemplos 6 y 7 (excepto adonde se hagan otras indicaciones) y usando materiales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes:

15 4-(6-Hidroxihexil)amino-7,8-dimetilquinazolina, P.F. 144-145°C
(cristalización de etanol/acetato de etilo) [compuesto II]

Hidronitrato de nitrato de 4-(6-hidroxihexil)amino-7,8-dimetilquinazolina, P.F. 89,5-90°C (cristalización de etanol absoluto/éter dietílico)

20 4-Di-(4-hidroxi-butil)amino-7,8-dimetilquinazolina, P.F. 93-93,5°C
(cristalización de acetato de etilo) [compuesto II]

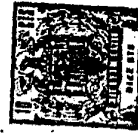
Hidronitrato de dinitrato de 4-di-(4-hidroxi-butil)amino-7,8-dimetilquinazolina (aceite)

25 Hemi-fumarato de dinitrato de 4-di-(4-hidroxi-butil)amino-7,8-dimetilquinazolina, P.F. 113-114°C.

20 DIC. 1971

377088

-30 -



600-6273/I

EJEMPLO 9: Nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina
[procedimiento α]

A una suspensión de 10 g de 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina en una solución de 7,55 g de cloruro de dietiltiofosforilo (fosforocloroditionato de dietilo) en 50 cc de acetona se le añaden lentamente 7 g de nitrato de plata mientras se regula la temperatura del sistema por debajo de 25°C. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos más regulando la temperatura por debajo de 25°C. Luego la mezcla se filtra, se concentra en vacío hasta un volumen de aprox. 15 cc, se enfría a 0°C y se trata mediante la adición de 2,67 g de ácido nítrico acuoso al 90 %. La mezcla resultante se concentra en vacío hasta un volumen mínimo y se trata mediante la adición de éter dietílico seco para obtener un sólido, el que se lava con éter dietílico, se seca y se recrystaliza de etanol para obtener hidronitrato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-7,8-dimetilquinazolina con un P.F. de 105-106°C.

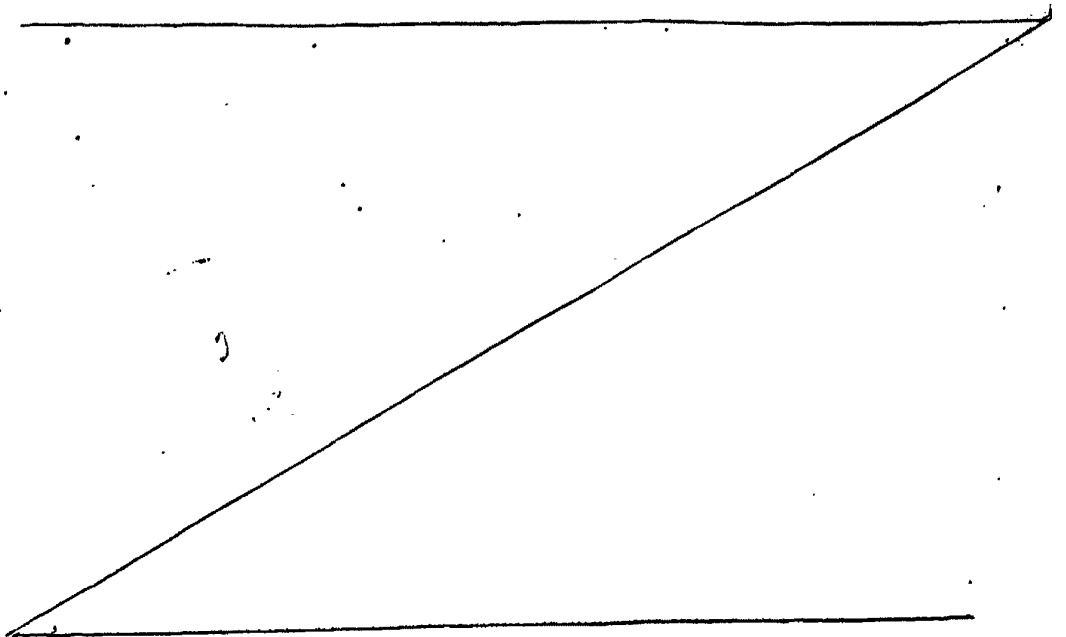
377088



EJEMPLO 10: Nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetilquinazolina
[procedimiento α)]

a) 4,5-Dimetil-2-nitrobenzotrilo.

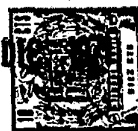
Una suspensión de 5,1 g de 4,5-dimetil-2-nitroanilina
5 en 7,6 cc de ácido clorhídrico concentrado y 6 cc de agua, enfriada a
0°C, se trata por gotas con una solución de 2,24 g de nitrito de sodio
en 4 cc de agua mientras se mantiene a una temperatura de 0-3°C. La
mezcla resultante se agita a -5°C durante media hora y luego se añade
a una mezcla hirviente de 12,8 g de pentahidrato de sulfato cúprico
10 y 13,2 g de cianuro de potasio en 50 cc de agua. Una vez que cesa el
desprendimiento de nitrógeno, se enfría la mezcla y los sólidos se
separan mediante filtración, se lavan con agua y se secan. Los sólidos
resultantes se disuelven luego en 75 cc de cloroformo y el material
insoluble se separa mediante filtración. La solución se evapora en
15 vacío con el fin de obtener un material cristalino, el que se crista-
liza de benceno/heptano para obtener 4,5-dimetil-2-nitrobenzotrilo
con un P.F. de 162-164°C.



377088

- 32 -

20



600-6273/I

b) 4,5-Dimetil-2-aminobenzamida.

Una mezcla de 1,0 g de 4,5-dimetil-2-nitrobenzocitrilo y 300 mg de níquel de Raney en 15 cc de metanol se hidrogena a una presión de 0,34 a 0,68 atmósferas durante media hora. La mezcla resultante se filtra, se evapora en vacío y el residuo sólido se disuelve en 50 cc de cloroformo caliente y se trata con carbón vegetal. La solución se evapora luego en vacío y el residuo sólido se cristaliza de benceno para obtener 4,5-dimetil-2-aminobenzamida con un P.F. de 175-177°C.

10 c) 6,7-Dimetilquinazolin-4(3H)-ona.

Una mezcla de 15 g de 4,5-dimetil-2-aminobenzamida y 35 cc de formamida al 99 % se calienta al reflujo durante 35 minutos. La mezcla resultante se enfría, se diluye con agua, se filtra y el material sólido se seca para obtener 6,7-dimetilquinazolin-4(3H)-ona con un P.F. de 245-247°C.

d) 4-Cloro-6,7-dimetilquinazolina.

Una mezcla de 14,0 g de 6,7-dimetilquinazolin-4(3H)-ona y 40 cc de oxiclورو de fósforo se calienta al reflujo durante 15 minutos. La mezcla resultante enfriada se añade a 1 litro de agua de hielo y esta mezcla se filtra, se lava con agua fría y se seca en vacío a 20°C. El residuo resultante se disuelve en 300 cc de cloroformo, se lava con solución de bicarbonato de sodio diluida, fría, se seca y se filtra a través de 400 cc de gel de sílice usando cloroformo como eluyente. El disolvente se evapora en vacío para obtener 4-cloro-6,7-dimetilquinazolina con un P.F. de 131-132°C.



377088

e) 4-(5-Hidroxipentil)amino-6,7-dimetilquinazolina.

5 Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6 e) y usando los materiales iniciales correspondientes en cantidades aprox. equivalentes, se obtiene la 4-(5-hidroxipentil)-amino-6,7-dimetilquinazolina con un P.F. de 94-95,5°C.

f) Hidronitrato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetilquinazolina.

10 Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 6 e) y usando los materiales iniciales correspondientes en cantidades aprox. equivalentes, se obtiene después de la cristalización de etanol/éter dietílico el compuesto hidronitrato de nitrato de 4-(5-hidroxipentil)amino-6,7-dimetilquinazolina con un P.F. de 120,5-121,5°C.

EJEMPLO 11 [procedimiento α]

15 Procediendo en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 12 y usando los materiales iniciales correspondientes en cantidades aprox. equivalentes, se obtienen:

4-[3-Bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetilquinazolina, P.F. 127-130°C.

20 Dimalcato de dinitrato de 4-[3-bis-(2-hidroxietil)aminopropilamino]-6,7-dimetilquinazolina, P.F. 102,5-103,5°C (descomp.) [siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 c)]

4-Di-(3-hidroxipropil)amino-6,7-dimetilquinazolina.

25 Hidronitrato de dinitrato de 4-di-(3-hidroxipropil)amino-6,7-dimetilquinazolina, P.F. 116-117°C.

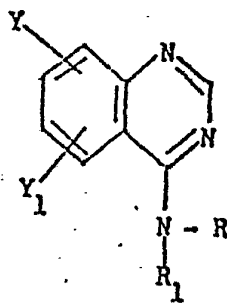
377088



N O T A

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a cinco solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica con los Nos. 803.932 de 3 de marzo de 1969; 803.933 de 3 de marzo de 1969; 838.050 de 26 de junio de 1969; 841.990 de 15 de julio de 1969 y a la patente presentada en Suiza con el No. 2462/70 de 20 de febrero de 1970; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 4-AMINO-QUINAZOLINA, caracterizándose por lo siguiente:

15
20 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 4-amino-quinazolina, de fórmula I,

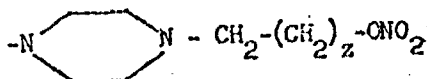


I

377088

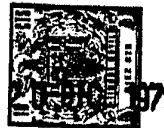


- en donde o cada una de Y e Y_1 significa un átomo de hidrógeno, fluor o cloro, un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o Y e Y_1 se encuentran en átomos de carbono adyacentes y juntas significan un radical metilendioxido,
5. y o cada una de R y R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical seleccionado del grupo que consiste de a) $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$
 $-\text{ONO}_2$; b) $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}_2}{\text{C}}(\text{H})_n-\text{ONO}_2$; c) $-\overset{\text{R}_3}{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_2)_n-\text{ONO}_2$; y
- 10 d) $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_z-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_2)_z-\text{ONO}_2$, en donde R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ ó $-(\text{CH}_2)_y-\text{ONO}_2$, R_3 significa un radical $-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3$ ó $-(\text{CH}_2)_y-\text{ONO}_2$, n significa 1 a 6, m significa 0 a 4, x significa 0 a 1, y significa 1 a 4, y z significa 1 a 4,
- 15 con la condición de que (i) se halle presente por lo menos un grupo y no más de dos grupos de nitrato, (ii) R y R_1 no pueden tener ambas el significado definido en la sección c) que antecede, (iii) en cada radical definido en la sección b) antecedente que se halle presente, solo un sustituyente R_2 tenga un significado que no sea
- 20 hidrógeno, (iv) la suma de n y m no exceda 6, y (v) la suma de n e y no exceda 7, ó R y R_1 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas, significan un radical

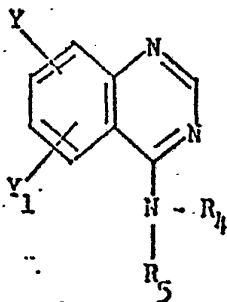


377088

- 36 -



en donde z tiene el significado arriba indicado, caracterizado porque se nitra un compuesto hidroxi correspondiente de fórmula II,



II

5 en donde Y e Y_1 tienen los significados arriba indicados, y R_4 y R_5 significan lo mismo que R y R_1 , respectivamente, arriba definidas, excepto que cada grupo $-ONO_2$ en R y R_1 es reemplazado por un grupo hidroxi, empleándose de preferencia ácido nítrico en presencia de anhídrido acético, y a una temperatura situada entre 5° y
10 20°C.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la 4-amino-quinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
SANDOZ A.G.

20 DIC. 1971

A. GOMEZ ACEBO Y MOBEY
v. n. Firmado: F. Hernández Rob