

PATENTE DE INVENCION

418612

Ref. PLC.188 (P.C-5460)

418612

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2-AMINO- Y
4-AMINO- QUINAZOLINA.

Solicitante: PFIZER CORPORATION, entidad panameña, residen-
te en Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colón Repú
blica del Panamá.

La invención se refiere a un procedimiento pa
ra preparar agentes terapéuticos que son nuevos deri
vados de la 2-amino- y de la 4-amino-quinazolina, y -
particularmente para preparar derivados que tienen un
grupo heterocíclico benzo-condensado conteniendo un so

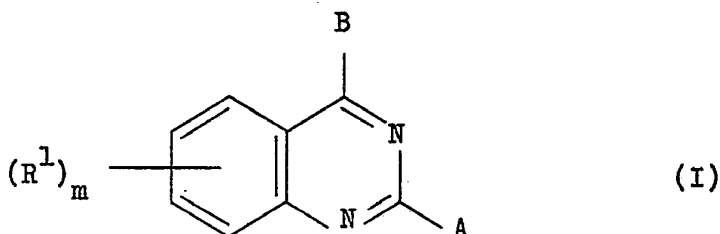


lo átomo de nitrógeno y unido a través de este átomo de nitrógeno a la posición 4- ó 2-, respectivamente, del núcleo de quinazolina. Estos compuestos son útiles como reguladores del sistema cardiovascular y, en particular, en el tratamiento de la hipertensión.

5

Los nuevos compuestos según la invención son los que tienen la fórmula general:

10



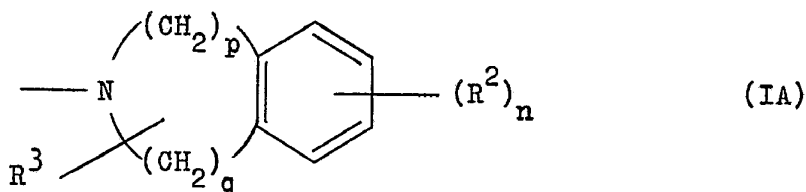
15

en la que $(R^1)_m$ representa de 1 a 3 sustituyentes, siendo cada R^1 un grupo hidroxilo, benciloxi ó alcoxi inferior y m - siendo de 1 a 3 ó constituyendo dos de las mitades R^1 un grupo alquilendioxi fijado a posiciones adyacentes de la parte de anillo de benceno del núcleo de quinazolina;

20

y uno de A y B representa un grupo amino mientras que el resto representa un grupo heterocíclico benzo-condensado con la fórmula:

25



30

en la que $(R^2)_n$ representa de 1 a 3 sustituyentes siendo cada R^2 un átomo de halógeno ó un grupo hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenoxi inferior, ariloxi, nitro, amino, acilamino



óalcoxicarbonilamino inferior, siendo n de 1 a 3, con la condición de que $(R^2)_n$ puede ser ó contener solamente un grupo - nitro, amino, acilamino ó alcoxicarbonilamino inferior, ó constituyendo dos de las mitades R^2 un grupo alquilendioxi inferior fijado a posiciones adyacentes de la porción de anillo - de benceno del grupo heterocíclico benzo-condensado;

5 p y q son cada uno de 0 a 4 con la condición de que p + q es igual a 2-4;

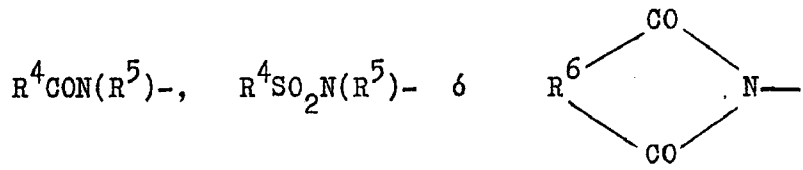
y R^3 es un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior unido a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles de la - porción heterocíclica del grupo heterocíclico benzo-condensado y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

10

En esta especificación, "halógeno" significa flúor, - cloro, bromo ó yodo. El término "inferior" aplicado a un grupo alquilo, alcoxi, alquenoxi ó alquilendioxi indica que ese grupo de cadena recta ó ramificada contiene de 1 a 6 átomos - de carbono. El radical acilo de un grupo acilamino puede derivarse bien de un ácido mono- ó di-carboxílico ó de un ácido - sulfúrico, de manera que dicho grupo puede tener cualquiera de las fórmulas:

15

20



en las que R^4 es un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo ó aralquilo, R^5 es un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior, y R^6 es un grupo alifático ó aromático divalente. Un grupo "arilo", ó la porción "arilo" de un grupo aralquilo ó ariloxi, significa un radical aromático homocíclico ó heterocíclico con la valencia -

25

30

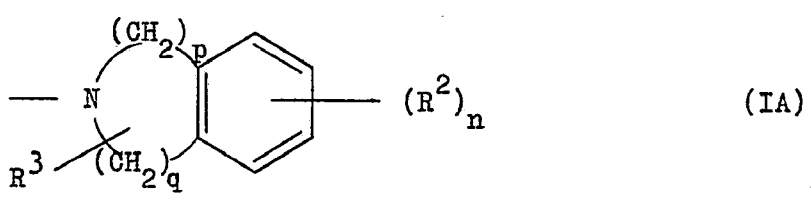


libre unida a un anillo aromático. Por consiguiente puede ser un grupo fenilo ó un grupo heterocíclico aromático. Ejemplos de los grupos heterocíclicos aromáticos son los grupos pirídilo, quinolilo, tienilo y furilo, y ejemplos de los grupos acilamino adecuados para R² son los grupos formamido, acetamido, propionamido, crotonamido, benzamido, furoilamino, fenilacetamino, metano sulfonamido, p-tolueno sulfonamido y los derivados N-metilo y N-etilo de ellos y los grupos succinimido y ftalimido.

5

10

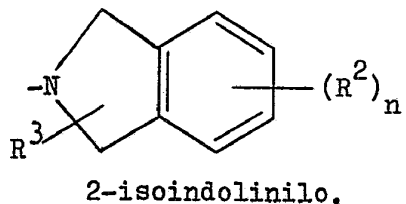
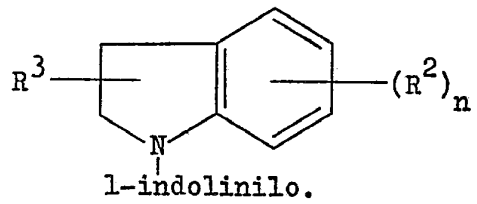
El grupo heterocíclico benzo-condensado con la fórmula:



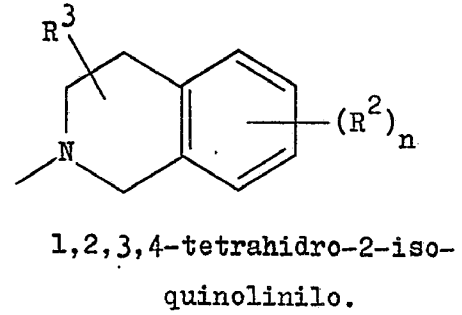
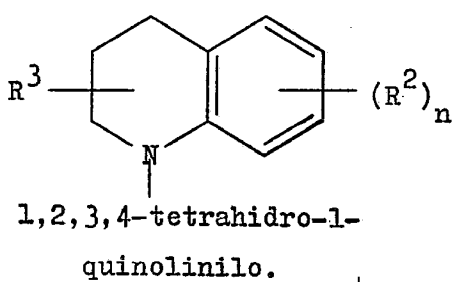
15

en la molécula representada por la fórmula general (I) es uno de los siguientes grupos denotados por la fórmula estructural y el nombre del núcleo no sustituido en cada caso:

20



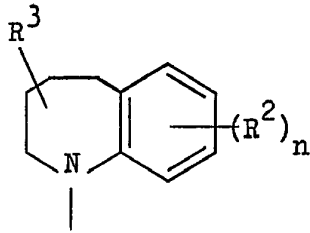
25



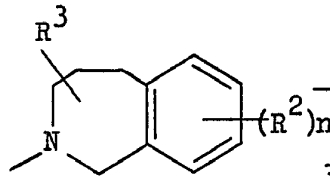
30



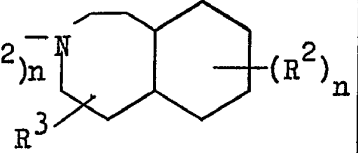
418612



2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzodiazepinilo.



2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzodiazepinilo.



2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzodiazepinilo.

5

donde R², n y R³ son como anteriormente se ha definido.

10

Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son las formadas a partir de ácidos que forman sales ácidas de adición no-tóxicas - conteniendo aniones farmacéuticamente aceptables tales como - las sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato ó bisulfato, fosfato ó fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato, y p-tolueno sulfanato.

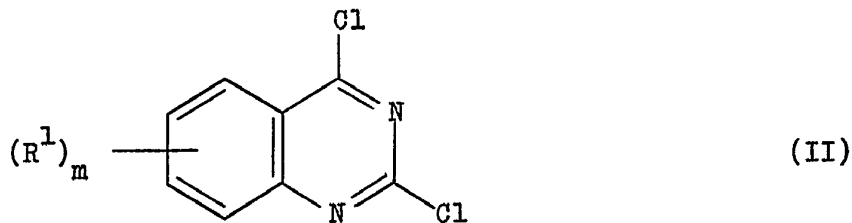
15

Los compuestos de la invención pueden prepararse de muchas maneras, incluyendo las siguientes:

20

(1).- Todos los compuestos de la invención a parte de aquellos en los que (R²)_n es ó contiene un grupo amino pueden prepararse haciendo reaccionar una 2,4-dicloroquinazolina adecuadamente sustituida de la fórmula:

25

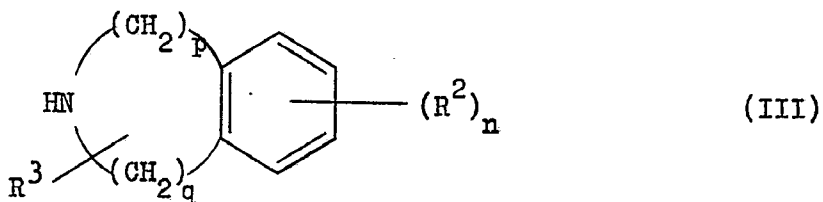


30

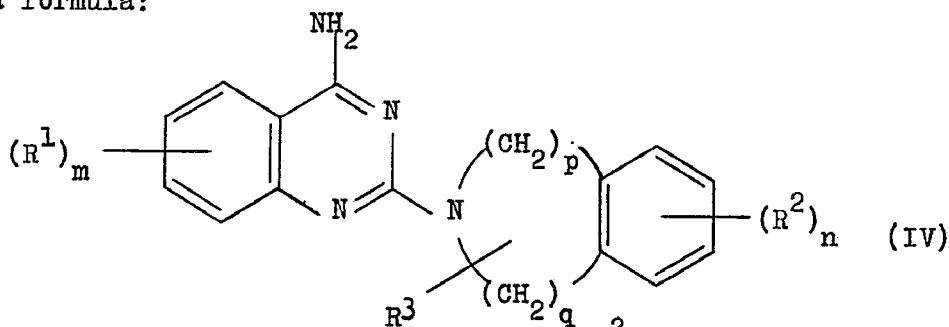
como amoníaco y un compuesto heterocíclico benzo-condensado -



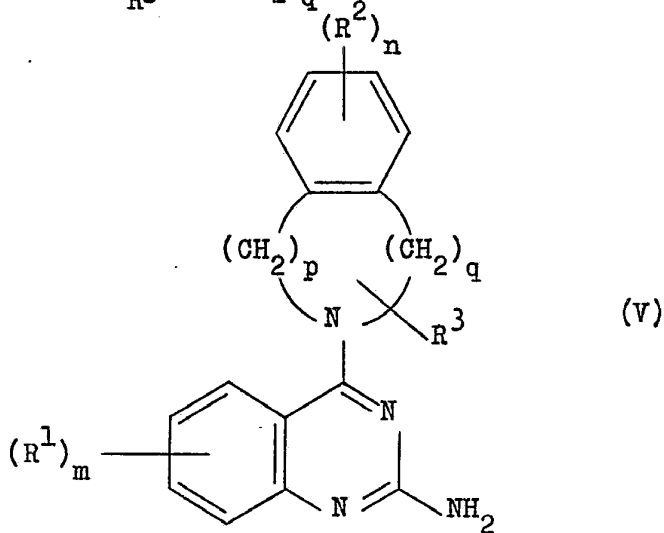
adecuadamente sustituido con la fórmula:



en el orden apropiado para la producción de un compuesto con la fórmula:



6 bien



30

Quando el amoniaco es el primer reactivo que se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (II), se produce un compuesto de la fórmula (IV), y del mismo modo, cuando se utiliza el orden inverso de reactivos el producto tiene la fórmula (V).



La reacción entre una 2,4-dicloroquinazolina adecuadamente sustituida con la fórmula (II) ó una 2-cloro-4-(heterocíclica benzo-condensada)-sustituida quinazolina adecuadamente sustituida, y el amoniaco, se realiza adecuadamente manteniendo los reactivos en el disolvente orgánico, por ejemplo, 5 cloroformo ó etanol, dentro de la gama de temperatura que va desde la temperatura ambiente hasta unos 100°C en un autoclave por un período de varias horas. El producto se aísla típicamente bien recogiendo el precipitado por filtración y laván-
10 dolo con agua, ó por evaporación de la mezcla de reacción en vacío hasta su secado, por extracción del residuo con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, cloruro de metileno, en presencia de agua, y por evaporación de la capa orgánica -
15 separada en vacío hasta su secado. En cualquier caso, el producto sólido crudo puede cristalizarse a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol, para dar el producto base libre y puro. Si se desea, cuando el producto es un compuesto con la fórmula (V), puede prepararse una sal ácida de
20 adición a partir del producto base libre crudo ó puro por la técnica convencional de hacer reaccionar la base libre con el ácido en un disolvente inerte, por ejemplo, mezclando soluciones alcohólicas ó etéreas de ambos reactivos, y recogiendo el precipitado resultante por filtración.

Una 2,4-dicloroquinazolina adecuadamente sustituida -
25 con la fórmula (II), ó una 4-amino-2-cloroquinazolina adecuadamente sustituida, se hace reaccionar con un compuesto heterocíclico benzo-condensado con la fórmula (III) en condiciones básicas adecuadas para la eliminación del cloruro de hidrógeno entre las dos moléculas. Pueden seguirse varios procedimientos para efectuar esta reacción según la naturaleza de
30



418612

los reactivos, incluyendo el reflujo ó el mantenimiento a la temperatura del ambiente de los reactivos disueltos en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, 2-etoxietanol o dimetilacetamida, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina ó 1-etilpiperidina, y calentando los reactivos en un disolvente apropiado, por ejemplo, etanol, en un autoclave, a unos 160-200°C por un período de 8 horas a 3 días, por ejemplo, 16 horas, en presencia de una base del tipo ejemplificado arriba. El producto se aísla y se purifica típicamente por evaporación de la solución de reacción en vacío hasta secarse y por recristalización del producto sólido crudo resultante a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo, etanol. Si se desea, cuando el producto es un compuesto con la fórmula (IV), puede prepararse una sal ácida de adición por la técnica convencional tal como anteriormente se ha descrito.

(2).- Los compuestos de la fórmula (I) en la que $(R^2)_n$ es ó contiene uno ó mas grupos alcoxi, alquenoxi, ó ariloxi - pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes en los que $(R^2)_n$ es ó contiene uno ó mas grupos hidroxilo por conversión del fenol en su sal sódica, por ejemplo, utilizando hidruro sódico ó metóxido sódico en solución metanólica, - haciéndolo reaccionar con un haluro adecuado en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, dimetilacetamida.

(3).- Los compuestos de la fórmula (I) en la que $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo amino pueden prepararse a partir de - compuestos de la fórmula (I) en la que $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo nitro por reducción de dicho grupo nitro en un grupo amino, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo níquel de Raney, ó por reacción de cloruro estannoso en solución de ácido clorhídrico.



418612

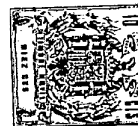
(4).- Los compuestos de la fórmula (I) en la que $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo acilamino pueden prepararse a partir - de compuestos de la fórmula (I) en la que $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo amino por los procedimientos convencionales de acilación, por ejemplo, utilizando como agente acilatante el cloruro de acilo apropiado, con el compuesto amino disuelto en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, diclorometano, con teniendo una base, por ejemplo, trietilamina.

(5).- Los compuestos con la fórmula (I) en la que $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo alcoxicarbonilamino inferior pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula (I) en la que $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo amino por reacción con el cloroformato alquilo inferior adecuado, por ejemplo, por reflujo de los reactivos junto con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, cloroformo, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, durante varias horas.

(6).- Los compuestos de la fórmula (I) en la que $(R^1)_m$ es ó contiene uno ó mas grupos hidroxilo pueden prepararse a partir de compuestos con la fórmula (I) en la que $(R^1)_m$ es ó contiene uno ó mas grupos benciloxi por eliminación de cualquiera de dichos grupos benciloxi, adecuadamente por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbón, en solución de ácido acético.

Las 2,4-dicloroquinazolininas sustituidas en la fórmula general (II) que intervienen en la reacción descrita en el método (1), de las que derivan en último término todos los compuestos de la invención, así como las 4-amino-2-cloroquinazolininas correspondientes derivadas de las mismas, se describen en la Patente Británica nº 1.156.973 y pueden prepararse por los métodos descritos en ella. Los otros materiales de parti-

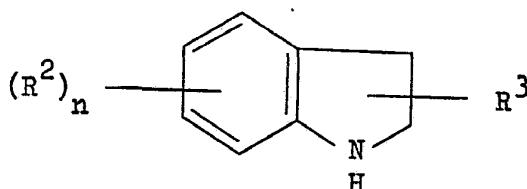
418612



da con la fórmula general (III) pueden prepararse por métodos perfectamente documentados, adecuados a la naturaleza de los núcleos heterocíclicos benzo-condensados, por ejemplo, como - sigue:

5

(i) Las indolinas, con la fórmula general:



10

15

20

25

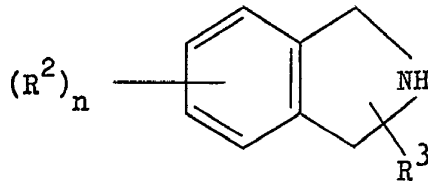
30

pueden prepararse por reducción de los indoles sustituidos correspondientes, por ejemplo, por hidrogenación sobre catalizador de cromito de cobre a 179-190°C y 250 atmósferas de presión (Adkins and Coonradt, J. Am. Chem. Soc., 63, 1563 (1941); por reacción sucesiva del bromuro o-nitrofeniletilo adecuadamente sustituido con una solución de cloruro estannoso en ácido clorhídrico a la temperatura del ambiente y con una solución acuosa caliente de hidróxido de sodio (Adkins and Coonradt, *ibid.*); por nitración del alcohol β -fenetilo adecuadamente sustituido, reducción del alcohol o-nitrofeniletilo resultante por zinc y solución de cloruro de calcio al compuesto o-amino, cierre del anillo en presencia de ácido clorhídrico durante 5 horas a 130-140°C y, finalmente, liberación del producto de indolina de su hidrocloreuro con el uso de álcali (Sabetay, Bléger and Lestrangle, Bull. Soc. Chim. France, /4/ 49, 3 (1931) and Bennett and Hafez, J. Chem. Soc., 1941, 287); ó por conversión del oxindol adecuadamente sustituido en el tio-oxindol con pentasulfuro de fósforo y reducción electrofítica del tio-oxindol utilizando un cátodo de plomo (vía de Stollé).



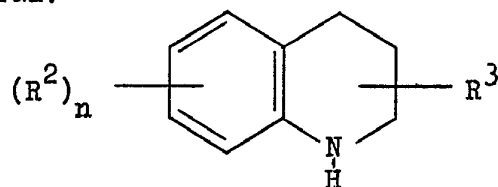
418612

(ii) Las isoindolinas, con la fórmula general:



10 pueden prepararse por reacción del dibromuro o-xilileno ade-
cuadamente sustituido con amoniaco (v. Braun y Nelken, Ber.,
55, 2059 (1922)), por reacción de dicho dibromuro de o-xilile-
no con sulfonamida de p-tolueno, y tratamiento del producto -
con solución acuosa concentrada de hidróxido de potasio (Fen-
ton e Ingold, J. Chem. Soc., 1928, 3295), por reducción con hi-
15 druro de aluminio de litio de la N-bencilftalimida adecuada-
mente sustituida (preparada a partir de la ftalimida de pota-
sio adecuada ó del anhídrido ftálico y el cloruro de bencilo
ó bencilamina, respectivamente), seguido por hidrogenólisis -
de la mitad bencilo utilizando catalizador de paladio sobre -
cartón (Neumeyer, J. Pharm. Sciences, 53, 981 (1964) ó por hi-
20 drólisis del grupo bencilo ó benzohidrilo, utilizando catali-
zador de paladio sobre carbón, a partir de la N-bencil- ó N-
benzohidrilisoindolina adecuadamente sustituida (preparada a
partir del dicloruro de o-xilileno adecuado y bencilamina ó -
benzohidrilamina, respectivamente).

25 (iii) Las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, con la fórmu-
la general:



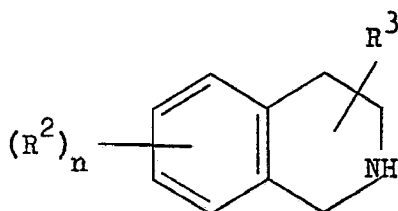
30 pueden prepararse por reducción catalítica controlada de las



418612

quinolinas correspondientes sustituidas, por ejemplo, utilizando catalizador de níquel W-6 en alcohol a la temperatura del ambiente y presión de 1 a 3 atmósferas (Adkins y Billica, J. Am. Chem. Soc., 70, 695 (1948)) ó utilizando catalizador ordinario de níquel de Raney a 60°C y 130 kg/cm² de presión (Bull. Soc. Chim. France. 57, 1423 (1938)); por reducción química de las quinolinas correspondientes sustituidas, por ejemplo con estaño y ácido clorhídrico (Wischnegradsky, Ber., 13, - 2400 (1880) and Ficher and Körner, Ber., 17, 765 (1884)); calentando la o-(3-cloropropil)-anilina adecuadamente sustituida (v. Braun and Steindorff, Ber., 38, 583 (1905)); haciendo reaccionar la o-toluidina con 1,3-dicloropropano para producir 8-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Pinkus, Ber., 25, - 2798 (1892)); ó por cierre de anillo reductivo del o-(2-acetiletíl)-nitrobenzeno en 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Jackson, Ber., 14, 890 (1881)).

(iv) Las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, con la fórmula general:



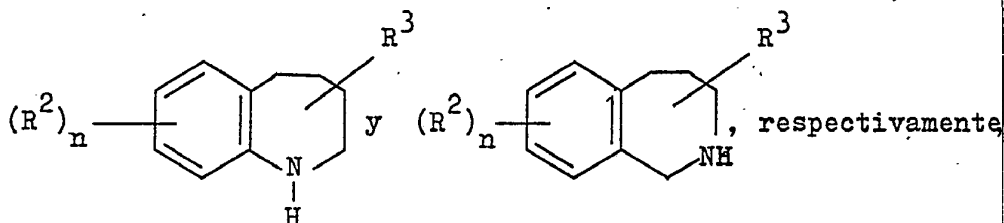
pueden prepararse por la ciclodeshidratación de la β -fenetilamida adecuadamente sustituida en la 3,4-dihidroisoquinolina, calentando en presencia de agentes deshidratantes tales como el pentóxido de fósforo, el cloruro anhídrido de zinc, el oxí cloruro de fósforo ó el pentacloruro de fósforo, generalmente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, tolueno, xileno ó tetralina, seguido por reducción, por ejemplo, con borohidruro sódico ó hidrógeno y catalizador de paladio sobre car



418612

bón (la vía Bischler-Napieralski); por condensación entre la (β-fenetilamina adecuadamente sustituida y un aldehido seguido por cierre de anillo en condiciones acídicas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico (la vía Pictet-Spengler); 6 por condensación entre el benzaldehido adecuadamente sustituido y el 2-aminoacetaldehido dialquilo acetal; reducción del producto, por ejemplo, con hidrógeno y catalizador de platino, cierre del anillo e hidrólisis del acetal dialquilo N-benzil-amino acetaldehido resultante en ácido clorhídrico 6N, seguido por reducción, por ejemplo, con hidrógeno y catalizador de paladio sobre carbón, para proporcionar la 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Bobbitt et al, J. Org. Chem., 30, 2247 (1965) - and Bobbitt and Sih, J. Org. Chem., 33, 856 (1968)).

(v) Las 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo/b/c/azepina, con las fórmulas generales:



pueden prepararse por cierre de anillo de las haloaminas adecuadamente sustituidas o-(4-clorobutil)-anilina (v. Braun y Bartscha, Ber., 45, 3376 (1912)) y o-(3-cloropropil)-bencilamina (v. Bran y Zobel, Ber., 56, 690 (1923)), respectivamente

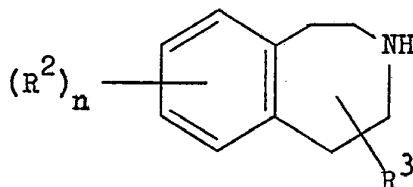
Las 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo/c/azepinas pueden también prepararse por una modificación de la vía Bischler-Napieralski, utilizando una γ-fenilpropilamida adecuadamente sustituida en lugar de la β-fenetilamida (Kanaoka et al, Tet. Lets. No. 35, 2419 (1964)).

(vi) Las 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo/d/azepinas, con



418612

la fórmula general:



10 pueden prepararse por la ciclización de los dinitrilos o-xilileno adecuadamente sustituidos, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, en presencia de amoníaco (Ruggli et al, Helv. Chem. Acta, 18, 1388 (1935) y Ruggli y Staub, Helv. Chem. Acta, 20, 925 (1937)).

15 Las indolinas, isoindolinas, tetrahidroquinolinas, tetrahidroisoquinolinas y benzoazepinas, nitro-sustituidas, pueden prepararse a partir de compuestos des-nitro por procedimientos convencionales de nitración, por ejemplo, utilizando una mezcla nitradora de ácidos nítrico y sulfúrico concentrados, seguido, si es necesario, por separación de los nitroisómeros individuales de las mezclas de los mismos.

20 La actividad anti-hipertensora de los compuestos se demuestra por su capacidad para hacer bajar la presión sanguínea de ratas y perros hipertensos conscientes, cuando se administran oralmente a niveles de dosis dentro de la gama de 0,1 a 5 mg/kg.

25 Gracias a su comportamiento en las citadas pruebas con animales los compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que el grupo heterocíclico benzo-condensado tiene el núcleo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, $(R^1)_m$ representa un alcoxi 6,7-di-inferior y $(R^2)_n$ representa un alcoxi 6,7-di-inferior, un alcoxi 7,8-di-inferior ó un alquenoxi 7-inferior alcoxi-6-inferior.

30



418612

De particular valor como agentes hipotensos se han de mostrado los compuestos de los ejemplos 1, 2, 8, 10, 13, 17, 28 y 29.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse -
solos, pero en general se administran mezclados con un vehícu
lo farmacéutico seleccionado según la vía de administración -
que se pretenda utilizar y la práctica farmacéutica ordinaria.
Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en forma de table
tas conteniendo excipientes tales como almidón ó lactosa, ó -
10 en cápsulas, bien solos ó mezclados con excipientes, ó en for
ma de jarabes ó suspensiones conteniendo agentes colorantes ó
aromatizantes. Pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo,
intramuscular, intravenosa ó subcutáneamente. Para administra
ción parenteral, es mejor utilizarlos en forma de una solu
15 ción acuosa estéril que puede contener otros solutos, por e
jemplo, suficientes sal ó glucosa para hacer que la solución
sea isotónica.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a
humanos para el tratamiento de la hipertensión, por las vías
20 oral ó parenteral, y pueden administrarse oralmente a dosis -
de aproximadamente $50\mu\text{g}$ a 5 mg/día en un paciente adulto me
dio (70 kg) administrado en una sola dosis ó en tres dosis di
vidida como máximo. Los niveles de dosis intravenosa debern -
ser aproximadamente una décima parte de la dosis oral diaria,
25 administrada en una sola cantidad. Así, para un paciente adul
to medio, la dosis oral individual en forma de tabletas ó cáp
sulas se encontrará aproximadamente en la gama de $20\mu\text{g}$ a 5mg .
de compuesto activo. Necesariamente ocurrirán variaciones se
gún el peso y el estado del sujeto que se trata y la vía par
30 ticular de administración elegida.

418612



La invención se ilustra en los siguientes ejemplos, -
en los que las temperaturas se dan en °C.

EJEMPLO 1

5 Se calentó en autoclave a 160°, durante 16 horas, una
mezcla de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (12 g., 0,05M),
6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (9,6g, 0,05 M) y
trietilamina (10g, 0,10 M) en etanol (200 ml.). La solución -
marrón enfriada se filtró acto seguido para retirar el sedi-
mento y se evaporó en vacío hasta secarla, obteniéndose un só
10 lido de color marrán. La trituration de este último en etanol
(200 ml.) dió el producto base libre y crudo como sólido blan
co. Este producto se convirtió en la sal de hidrocioruro que
se separó del metanol acuoso como monohidrato (12 g.), monohi
drato monohidrocioruro de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(6,7-dimeto
15 xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina, con tempe
ratura de fusión de 257-258° con descomposición.

Análisis:

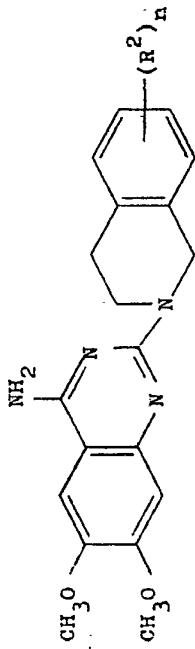
Hallado: C 56,1;H 5,9;N 12,3;Cl 8,2 %
Requerido para C₂₁H₂₄N₄O₄.HCl.H₂O: C55,9;H 6,0;N 12,4;Cl 7,9 %

20

EJEMPLOS 2 a 16

A partir de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina y
la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina adecuadamente sustituida, -
se prepararon los siguientes compuestos por procedimientos si
25 milares al descrito en el ejemplo 1, y se aislaron como la -
forma sal/hidrato indicado.

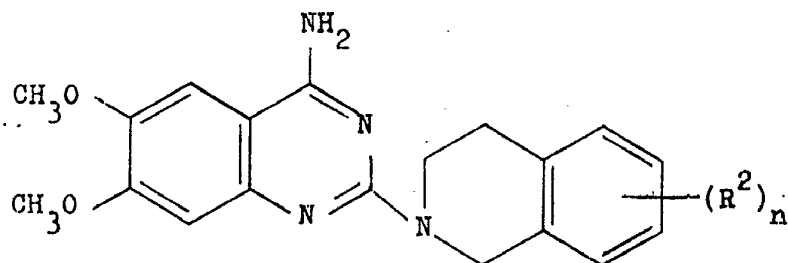
418612



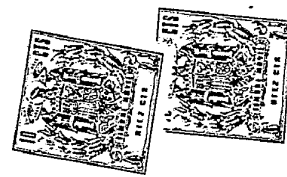
418612

Ejemplo	(R ²) _n	Forma de sal/hidrato (formas mono-a menos que se indique de otro modo)	Temperatura de fusión ° C					Análisis % (el teórico entre paréntesis)				
			C	H	N	Cl	C	H	N	Cl		
2	7,8-di-OCH ₃	Hidrocloruro	253-255 ^a	58.5	5.9	12.6	-	58.5	5.9	12.6	-	
3	7-OCH ₃	Hidrato hidrocloruro	325 ^a (dec.)	(58.3	5.8	12.9)	(58.3	5.8	12.9)	
4	6-OCH ₃ -7-OH	Hidrocloruro	224-225 ^a	56.6	5.9	12.9	8.85	(57.1	6.0	13.3	8.4)	
5	6-OH-7-OCH ₃	Hidrocloruro	283-284 ^a	56.9	5.5	13.2	-	(57.35	5.5	13.4)	
6	6,7-O-CH ₂ CH ₂ -O-	Semi-hidrato hidrocloruro	263-264 ^a	57.2	5.6	13.4	-	(57.3	5.5	13.4)	
7	5,6-di-OCH ₃	1/4 hidrato hidrocloruro	253 ^a (dec.)	56.1	4.9	13.2	-	(56.4	5.2	13.2)	
				57.3	5.8	12.9	-	(57.7	5.9	12.8)	

418612



Ejemplo	$(R^2)_n$	Forma de sal/hidrato (formas mono-a menos que se indique de otro modo)	Tempe de f g
2	7,8-di-OCH ₃	Hidrocloruro	253-
3	7-OCH ₃	Hidrato hidrocloruro	3
4	6-OCH ₃ -7-OH	Hidrocloruro	224-
5	6-OH-7-OCH ₃	Hidrocloruro	283-
6	6,7-O-CH ₂ CH ₂ -O-	Semi-hidrato hidrocloruro	263-
7	5,6-di-OCH ₃	1/4 hidrato hidrocloruro	25



418612

Temperatura de fusión ° C	Análisis % (el teórico entre paréntesis)			
	C	H	N	Cl
253-255°	58.5	5.9	12.6	-
	(58.3	5.8	12.9)
325° (dec.)	56.6	5.9	12.9	8.85
	(57.1	6.0	13.3	8.4)
224-225°	56.9	5.5	13.2	-
	(57.35	5.5	13.4)
283-284°	57.2	5.6	13.4	-
	(57.3	5.5	13.4)
263-264°	56.1	4.9	13.2	-
	(56.4	5.2	13.2)
253° (dec.)	57.3	5.8	12.9	-
	(57.7	5.9	12.8)

T A B L A (Continuación)

418612

418612

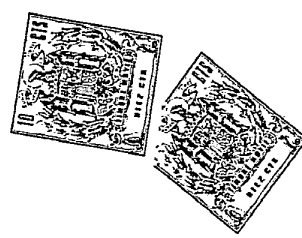


Ejemplo	(R ²) _n	Forma de sal/hidrato (formas mono- a menos que se indique de otro modo)	Temperatura de fusión ° C	Análisis % (el teórico entre paréntesis)				
				C	H	N	Cl	
8	6-OC ₂ H ₅ -7-OCH ₃	Sexquihidrato hidrocloreuro	254-256e	56.4 (56.0)	6.6 6.4	11.4 11.4	-	
9	6-OCH ₃ -7-O(CH ₂) ₂ CH ₃	Hidrocloreuro	258e	60.0 (59.9)	6.49 6.3	12.1 12.2	-	
10	6-OCH ₃ -7-OCH(CH ₃) ₂	Hidrato hidrocloreuro	185e (dec.)	57.2 (57.6)	6.0 6.3	11.7 11.7	-	
11	5,6,7-tri-OCH ₃	1/4 hidrato hidrocloreuro	295e	56.2 (56.5)	5.7 5.9	11.9 12.0	7.7 7.6	
12	7-NO ₂	(como base libre)	135-137e	60.1 (59.8)	5.4 5.0	18.3 18.4	-	
13	6,7-di-OC ₂ H ₅	dihidrato hidrocloreuro	256-259e	55.7 (55.5)	6.2 6.1	11.6 11.3	-	

T A B L A (Continuación)

418612

Ejemplo	$(R^2)_n$	Forma de sal/hidrato (formas mono- a menos que se indique de otro modo)	Temper de fu e
8	6-OC ₂ H ₅ -7-OCH ₃	Sexquihidrato hidrocioruro	254-25
9	6-OCH ₃ -7-O(CH ₂) ₂ CH ₃	Hidrocioruro	258e
10	6-OCH ₃ -7-OCH(CH ₃) ₂	Hidrato hidrocioruro	185e
11	5,6,7-tri-OCH ₃	1/4 hidrato hidrocioruro	295e
12	7-NO ₂	(como base libre)	135-137
13	6,7-di-OC ₂ H ₅	dihidrato hidrocioruro	258-259



418612

Temperatura de fusión ° C	Análisis % (el teórico entre paréntesis)			
	C	H	N	Cl
254-256°	56.4 (56.0	6.6 6.4	11.4 11.4	-)
258°	60.0 (59.9	6.49 6.3	12.1 12.2	-)
185° (dec.)	57.2 (57.6	6.0 6.3	11.7 11.7	-)
295°	56.2 (56.5	5.7 5.9	11.9 12.0	7.7 7.6)
135-137°	60.1 (59.8	5.4 5.0	18.3 18.4	-)
258-259°	55.7 (55.5	6.2 6.1	11.6 11.3	-)

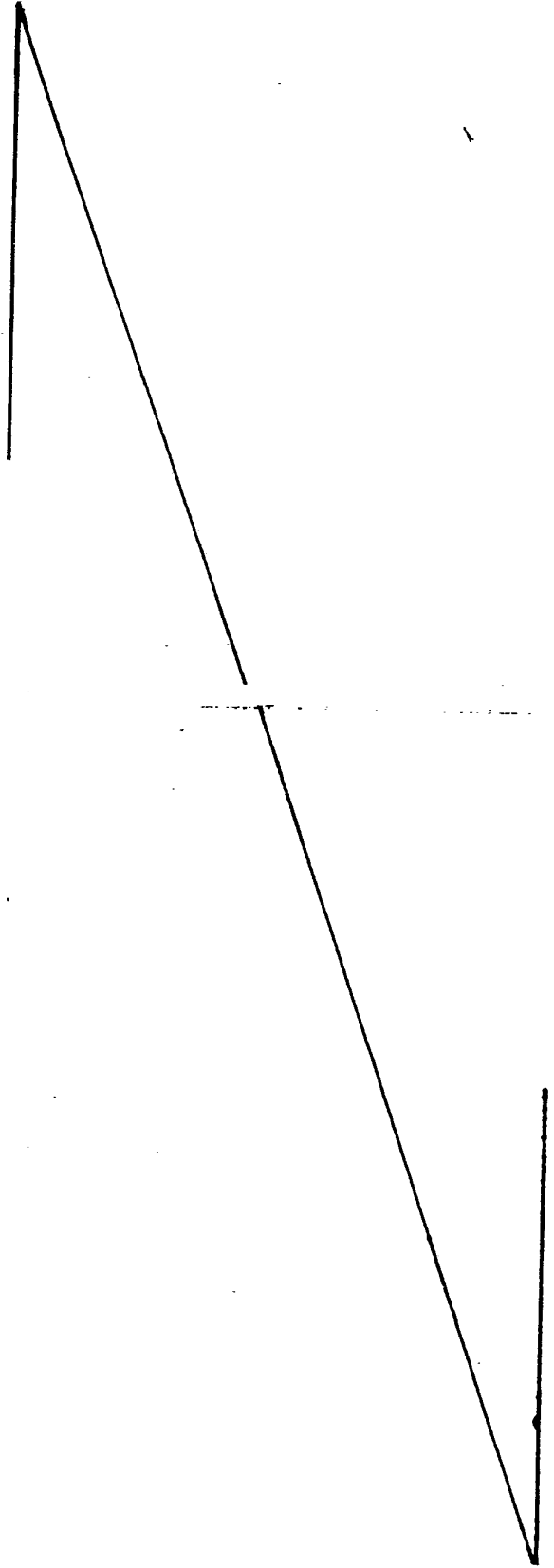
T A B L A (Continuación)

418612

418612



Ejemplo	(R ²) _n	Forma de sal/hidrato (formas mono- a menos que se indique de otro modo)	Temperatura de fusión ° C	Análisis % (El teórico entre paréntesis)			
				C	H	N	
14	7-OCH ₃ -8-OH	Sexquihidrato hidrocloreuro	255-260 ^o	53.73 (53.86)	5.53 5.88	12.81 12.56)	
15	6,7,8-tri-OCH ₃	hidrato hidrocloreuro	252-253 ^o	55.41 (54.90)	5.49 5.49	11.49 11.65)	
16	6-OCH ₃ -7-OHC	Semi-hidrato hidrocloreuro	249-250 ^o	59.10 (59.56)	6.49 6.46	11.49 11.58)	



T A B L A (Continuación)

418612

Ejemplo	$(R^2)_n$	Forma de sal/hidrato (formas mono- a menos que se indique de otro modo)	Temp de
14	7-OCH ₃ -8-OH	Sexquihidrato hidrocioruro	255-1
15	6,7,8-tri-OCH ₃	hidrato hidrocioruro	252-1
16	6-OCH ₃ -7-O _n C ₄ H ₉	Semi-hidrato hidrocioruro	249-1



418612

Temperatura de fusión ° C	Análisis % (El teórico entre paréntesis)		
	C	H	N
255-260°	53.73	5.53	12.81
	(53.86	5.88	12.56)
252-253°	55.41	5.49	11.49
	(54.90	5.49	11.65)
249-250°	59.10	6.49	11.49
	(59.56	6.46	11.58)

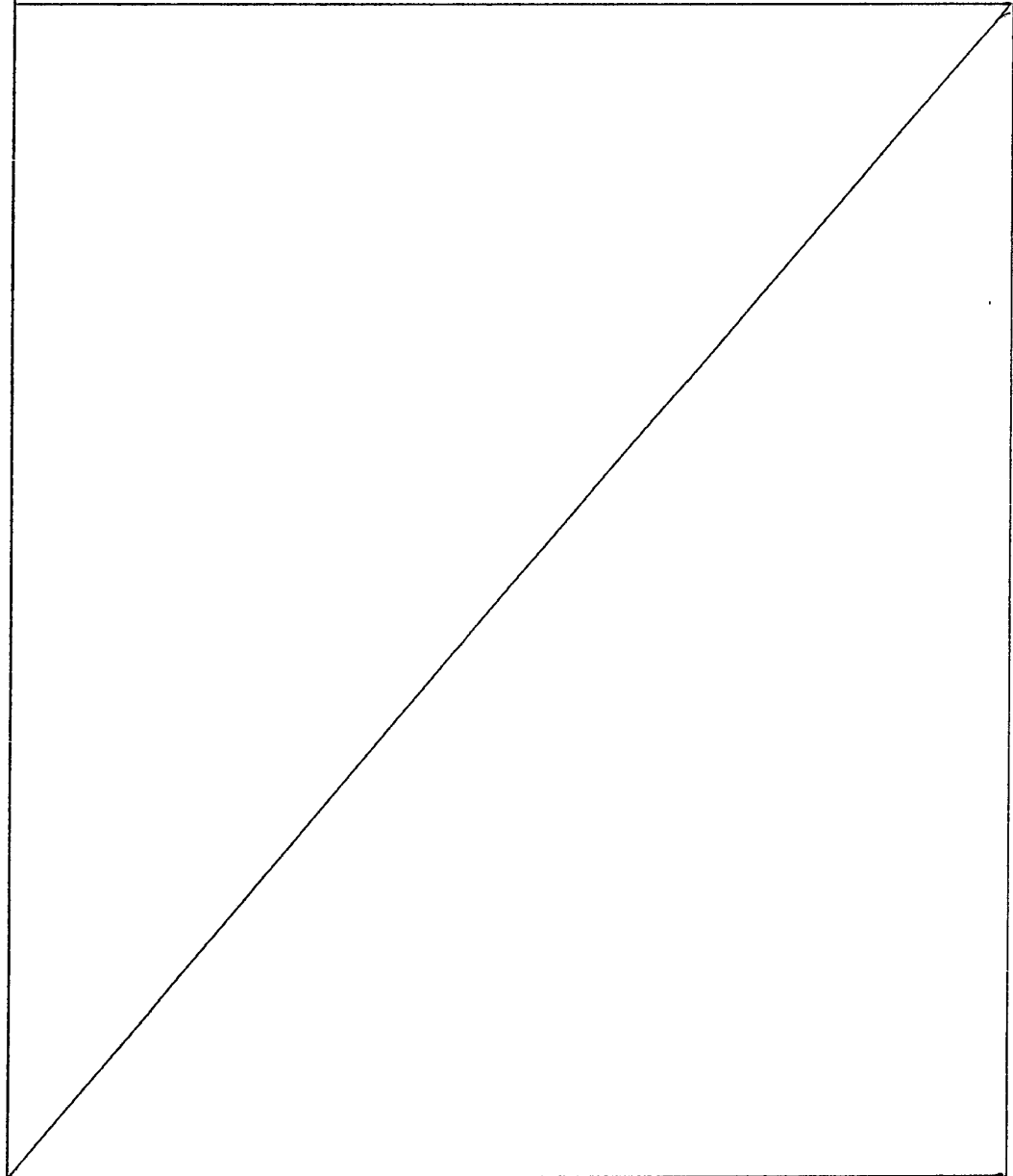
418612



EJEMPLOS 17 a 25

A partir de la 4-amino-2-cloroquinazolina y la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina adecuadamente sustituidas, se prepararon los siguientes compuestos por procedimientos similares al descrito en el ejemplo 1, y se aislaron como la forma sal/hidrato que se indica.

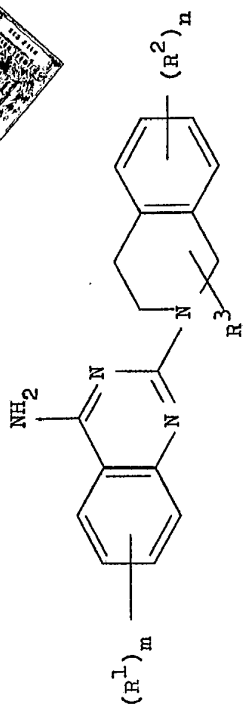
5



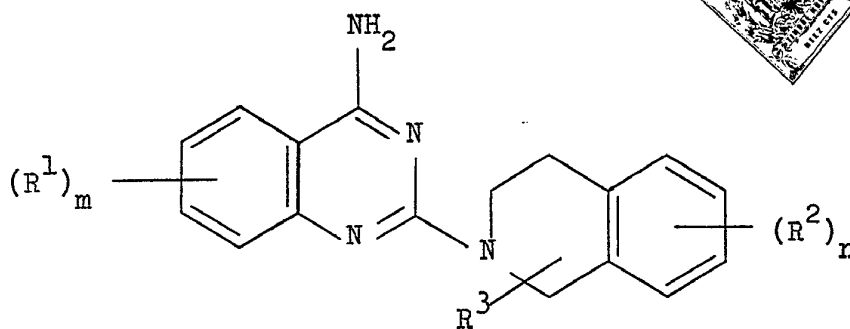
418612



418612



Ejemplo	(R ¹) _m	(R ²) _n	R ³	Forma de sal/hidrato (formas mono- a menos que se indique de otro modo)	Temperatura de fusión ° C	Análisis % (El teórico entre paréntesis)		
						C	H	N
17	6,7-di-OCH ₃	6,7-di-OCH ₃	1-CH ₃	Hidrato hidrocloreuro	211-212 ^a	56.48 (56.83)	5.99 6.07	11.72 12.04)
18	6,7,8-tri-OCH ₃	6,7-di-OCH ₃	H	Base libre	204 ^a	61.83 (61.95)	6.18 6.14	12.95 13.14)
19	6,7,8-tri-OCH ₃	7-OCH ₃	H	Hidrocloreuro	236 ^a	57.86 (58.26)	5.83 5.82	13.51 12.94)
20	6,7,8-tri-OCH ₃	7,8-di-OCH ₃	H	Base libre	190 ^a	61.62 (61.95)	6.20 6.14	12.59 13.14)
21	6,7,8-tri-OCH ₃	5,6,7-tri-OCH ₃	H	Base libre	193-195 ^a	60.28 (60.51)	5.89 6.18	12.36 12.27)
22	6,7-di-OC ₂ H ₅	6,7-di-OCH ₃	H	Semi-hidrato hidrocloreuro	249-251 ^a (dec.)	59.13 (58.78)	6.04 6.22	12.19 11.92)
23	6,7-di-OC ₂ H ₅	6-OCH ₃ -7-OC ₂ H ₅	H	Hidrocloreuro	235-237 ^a (dec.)	60.45 (60.69)	6.63 6.58	12.25 11.80)
24	6-OCH ₃ -7-OCH ₂ OC ₆ H ₅	6,7-di-OCH ₃	H	Hidrato hidrocloreuro	265-268 ^a (dec.)	61.81 (61.53)	5.69 5.93	11.09 10.63)
25	6,7-OCH ₂ CH ₂ O-	6,7-di-OCH ₃	H	1/4 hidrato hidrocloreuro	303-306 ^a	57.97 (57.90)	5.66 5.44	13.20 12.87)



Ejemplo	(R ¹) _m	(R ²) _n	R ³	For (forma se in
17	6,7-di-OCH ₃	6,7-di-OCH ₃	1-CH ₃	Hidrat
18	6,7,8-tri-OCH ₃	6,7-di-OCH ₃	H	Base 1
19	6,7,8-tri-OCH ₃	7-OCH ₃	H	Hidroc
20	6,7,8-tri-OCH ₃	7,8-di-OCH ₃	H	Base 1
21	6,7,8-tri-OCH ₃	5,6,7-tri-OCH ₃	H	Base 1
22	6,7-di-OC ₂ H ₅	6,7-di-OCH ₃	H	Semi-h
23	6,7-di-OC ₂ H ₅	6-OCH ₃ -7-OC ₂ H ₅	H	Hidroc
24	6-OCH ₃ -7-OCH ₂ C ₆ H ₅	6,7-di-OCH ₃	H	Hidrat
25	6,7-OCH ₂ CH ₂ O-	6,7-di-OCH ₃	H	1/4 hi

418612



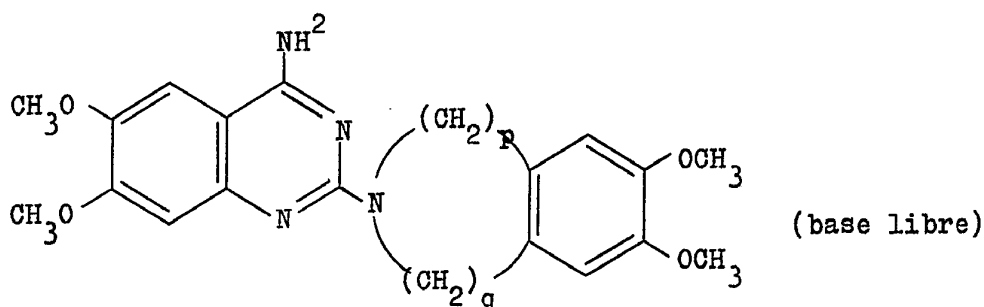
Forma de sal/hidrato (formas mono- a menos que se indique de otro modo)	Temperatura de fusión ° C	Análisis %		
		(El teórico entre paréntesis)		
		C	H	N
Hidrato hidrocioruro	211-212°	56.48 (56.83)	5.99 6.07	11.72 12.04)
Base libre	204°	61.83 (61.95)	6.18 6.14	12.95 13.14)
Hidrocioruro	236°	57.86 (58.26)	5.83 5.82	13.51 12.94)
Base libre	190°	61.62 (61.95)	6.20 6.14	12.59 13.14)
Base libre	193-195°	60.28 (60.51)	5.89 6.18	12.36 12.27)
Semi-hidrato hidrocioruro	249-251° (dec.)	59.13 (58.78)	6.04 6.22	12.19 11.92)
Hidrocioruro	235-237° (dec.)	60.45 (60.69)	6.63 6.58	12.25 11.80)
Hidrato hidrocioruro	265-268° (dec.)	61.81 (61.53)	5.69 5.93	11.09 10.63)
1/4 hidrato hidrocioruro	303-306°	57.97 (57.90)	5.66 5.44	13.20 12.87)



-22
418612

EJEMPLOS 26 y 27

A partir de la 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina adecuada, se prepararon los siguientes compuestos por procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1.



15

Ejemplo	p	q	Temperatura de fusión ° C	Análisis % (El teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
26	3	1	122-124°	64.3 (64.4)	6.5 6.4	13.8 13.6
27	2	2	211-212°	64.3 (64.4)	6.5 6.4	13.8 13.6

20

EJEMPLO 28

25

30

A una solución agitada de hidrocloreuro de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(7-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina (0,1 g., 0,25 mmoles; el compuesto del ejemplo 4) en metanol se la añadió una solución metanólica de metóxido de sodio (2,5 ml. de una solución, preparada a partir del sodio (2,3g.) y metanol (500 ml.), es decir 0,5 mmoles). Después de la adición, se continuó la agitación durante media hora y a continuación se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en dimetilacetamida seca (10 ml)



418612

5 y a esta solución se añadió una solución de yoduro de etilo - en dimetilacetamida (2,5 ml. de una solución de yoduro de etilo (1,56 g.) en dimetilacetamida (100 ml.), es decir 0,25 mmoles), agitándose a continuación la mezcla a la temperatura - del ambiente durante 16 horas.

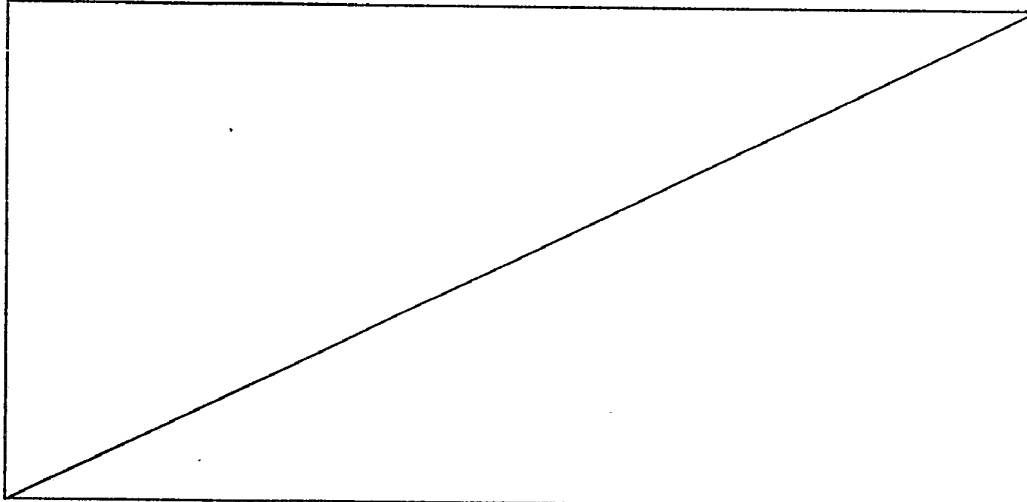
10 La evaporación de la solución de reacción dió como resultado el producto base libre y crudo, que se convirtió en - la sal de hidrocioruro por la técnica convencional y se recristalizó a partir de metanol, produciendo hidrato hidrocioruro de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(7-etoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina, con temperatura de fusión de 258-260°C.

Análisis:

15 Hallado: C 56,7; H 6,1; N 12,2%
Requerido para $C_{22}H_{26}N_4O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C 56,9; H 6,3; N 12,1 %

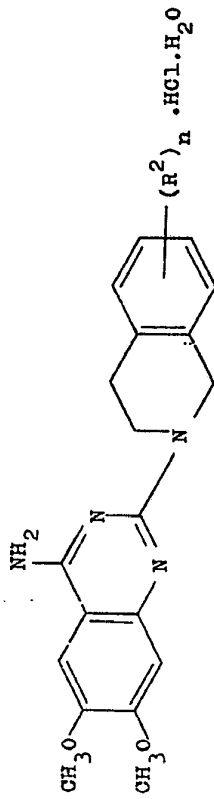
EJEMPLOS 29 a 31

20 Por el método del ejemplo 28, partiendo de uno de los compuestos de los ejemplos 4 ó 14 y el haluro apropiado indicado en cada caso, se prepararon los compuestos siguientes:



418612

-24-



Ejemplo	(R ²) _n	Número del ejemplo de la quinazolina de partida.	Material de partida, haluro.
29	6-OCH ₃ -7-OCH ₂ CH=CH ₂	4	Bromuro de alilc
30	6-OCH ₃ -7-O(2-piridil)	4	2-cloro-piridina
31	7-OCH ₃ -8-OC ₂ H ₅	14	Yoduro de etilo

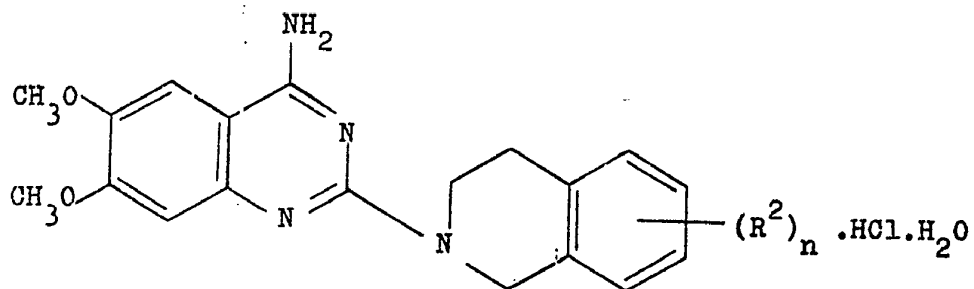
Temperatura de fusión ° C	Análisis % (El teórico entre paréntesis)
215 ^a	C 58.03 (57.92) H 5.65 5.91 N 12.04 11.75
195-196 ^a	C 57.90 (58.40) H 5.13 5.49 N 13.67 13.63
245 ^a (dec.)	C 56.16 (56.83) H 5.84 6.29 N 11.79 12.05

418612



418612

-24-

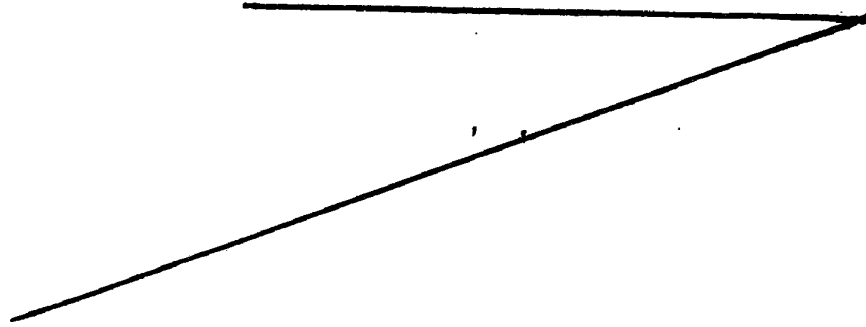


Ejemplo	(R ²) _n	Número del ejemplo de la quinazolina de partida.	Material de partida, haluro.	Temperatura de fusión ° C
29	6-OCH ₃ -7-OCH ₂ CH=CH ₂	4	Bromuro de alilo	215
30	6-OCH ₃ -7-O(2-piridil)	4	2-cloro-piridina	195-196
31	7-OCH ₃ -8-OC ₂ H ₅	14	Yoduro de etilo	245° (d)



418612

Temperatura de fusión ° C	Análisis % (El teórico entre paréntesis)		
	C	H	N
215°	58.03	5.65	12.04
	(57.92	5.91	11.75)
195-196°	57.90	5.13	13.67
	(58.40	5.49	13.63)
245° (dec.)	56.16	5.84	11.79
	(56.83	6.29	12.05)





418612

EJEMPLO 32

5 Se hizo una pasta con 2,0 g., el compuesto del ejemplo 12, es decir la 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina, en ácido clorhídrico 6 N (100 ml.) y la mezcla se enfrió con agitación hasta 0°. - Se añadió una solución de cloruro estannoso (20,0 g.) en ácido clorhídrico 6 N (20 ml.), y la mezcla se calentó gradualmente hasta 60°, y a continuación se enfrió, dando como resultado la precipitación de un sólido blanco. Este último se recogió por filtración y se recrystalizó a partir de etanol, -
10 produciendo el 1,0 g. de dihidrato dihidrocloruro de 4-amino-2-(7-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-6,7-dimetoxiquinazolina, con temperatura de fusión de 265-266°.

Análisis:

15 Hallado: C 49,8; H 5,3; N 15,0; -
Cl 14,4 %

Requerido para $C_{19}H_{21}N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C 49,5; H 5,5; N 15,2; -
Cl 15,4 %

EJEMPLO 33

20 A una solución de 4-amino-2-(7-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (5,0 g. la base libre preparada a partir de su dihidrato dihidrocloruro, el compuesto del ejemplo 32) en diclorometano (50 ml.) conteniendo trietilamina (1,3 ml.) se añadió en una porción cloruro de acetilo (1,0 ml.) y la mezcla se agitó durante 3 horas y a -
25 continuación se evaporó en vacío hasta secarla. El residuo sólido resultante se recrystalizó dos veces a partir de isopropanol y una vez, utilizando carbón decolorante, a partir de etanol, produciendo 2,0 g. de sexquihidrato hidroccloruro de 2-(7-acetamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-4-amino-6,7-
30



418612

dimetixiquinazolina, con temperatura de fusión de 243-244°.

Análisis:

Hallado: C 55,2; H 5,5; N 14,9 %

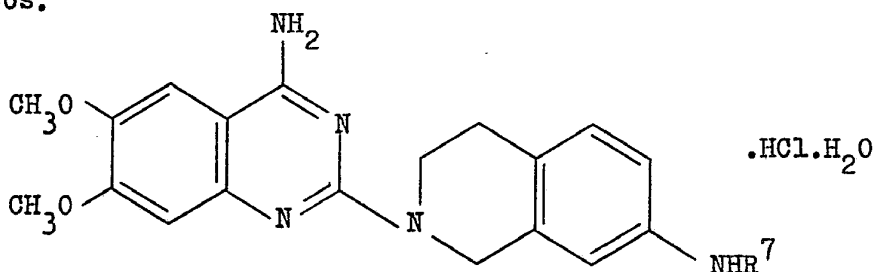
Requerido para C₂₁H₂₃N₅O₃.HCl.1½H₂O: C 55,2; H 5,9; N 15,3 %

5

EJEMPLOS 34 y 35

Por el método del ejemplo 33, utilizando un cloruro - 2-furoilo y cloruro bencenosulfonilo, respectivamente, en lugar de cloruro de acetilo, se prepararon los siguientes compuestos.

10



15

Ejemplo	R ⁷	Temperatura de fusión ° C	Análisis % (el teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
34	2-furoilo	244-245°	57.5 (57.6)	4.9 5.2	14.0 14.0)
35	Benceno- sulfonilo	255-257°	55.1 (54.9)	4.8 5.2	13.4 12.9)

20

25

EJEMPLO 36

Una mezcla de 4-amino-2-(7-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-6,7-dimetoxiquinazolina (2,5 g., la base libre preparada a partir de su dihidrato dihidrocloruro, el compues-

30



418612

to del ejemplo 32), cloroformato de etilo (1,5 g.) y trieti-
lamina (0,8 ml.) en cloroformo (50 ml.) se sometió a reflujo
con agitación durante 18 horas. El disolvente fue evaporado
entonces en vacío produciendo un sólido marrón pegajoso, Se
5 basificó con adición de solución acuosa diluida de hidróxi-
do de sodio y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno,
evaporándose a continuación la solución orgánica en vacío -
hasta el secado. La cromatografía del aceite residual (2,5g)
a través de una columna de Florisil ("Florisil" es la marca
10 comercial del silicato sintético de magnesio) utilizando una
solución al 10 % de metanol en cloroformo produjo 12 fraccio-
nes recogidas, de las que las 6 últimas se combinaron y eva-
poraron en vacío hasta secarlas. La goma gris resultante -
(1,0 g.) se convirtió en la sal de hidrocioruro por una téc-
15 nica convencional, y se recristalizó la sal cuatro veces a -
partir de isopropanol para producir 0,4 g. de hidrato hidro-
cloruro de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(7-etoxicarbonilamino-1,2,
3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina como cristales -
blancos, con temperatura de fusión de 210°, con descomposi-
20 ción.

Análisis:

Hallado: C 55,00; H 5,75; N 14,94%
Requerido para $C_{22}H_{25}N_5O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C 55,28; H 5,95; N 14,65%

25 EJEMPLO 37

Una solución de hidrato de hidrocioruro de 4-amino-
7-benciloxi-2-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-
il)-6-metoxiquinazolina (1,1 g., el compuesto del ejemplo 24)
en ácido acético acuoso al 50 % (100 ml.) se hidrogenó en pre-
30 sencia de una pequeña cantidad de catalizador de paladio so-



418612

bre carbón a una presión de 15 libras/pulgada² y a la temperatura del ambiente hasta que se alcanzó la absorción teórica del hidrógeno. El catalizador y otros residuos sólidos se retiraron acto seguido por filtración y el filtrado se evaporó en vacío hasta secarlo, recristalizándose a continuación el sólido residual a partir de etanol produciendo hidrato hidrocloruro de 4-amino-2-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahisroisoquinolin-2-il)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina, con temperatura de fusión de 254-256°.

Análisis:

Hallado: C 55,27; H 5,40; N 13,00 %
Requerido para $C_{20}H_{22}N_4O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C 54,98; H 5,77; N 12,82 %

EJEMPLO 38

(A) Se sometió a reflujo 4,5-di(clorometil)veratrol - (11,75 g.) y benzohidrilamina (27,45 g.) en cloroformo (400ml) durante 40 horas.

La mezcla se diluyó con éter dietílico (800 ml.), y el precipitado resultante de hidroccloruro de benzohidrilamina (20,2 g.) se filtró y se lavó con éter dietílico (2 x 100 ml.). El filtrado y los lavados combinados se evaporaron hasta secarlos produciendo un aceite (20,0 g.) que al ser triturado con una mezcla al 50 % de éter dietílico y éter de gasolina de 40-60° (30 ml.) proporcionó un sólido (14,0 g.) que se cristalizó a partir de éter di-isopropilo para producir 2-benzohidril-5,6-di-metoxiisoindolina (9,9 g.), con temperatura de fusión de 126-8°.

Análisis:

Hallado: C 80,3; H 6,8; N 3,8 %
Requerido para $C_{23}H_{23}NO_2$: C 80,0; H 6,7; N 4,0 %



418612

(B) Una solución del producto de (A) (1,73 g.), y ácido clorhídrico 1 N (5,0 ml.) en etanol (100 ml.) se hidrogenó sobre catalizador de paladio en carbón al 5 % (1 g.) durante 3 horas a una presión de 50 libras/pulgada² y a 60°. El catalizador se filtró y se añadió éter dietílico (200 ml.) al filtrado, precipitando hidrocloreuro de 5,6-dimetoxi-isoindolina (0,80 g.), temperatura de fusión 286-7°.

Análisis:

Hallado:	C 55,5; H 6,5; N 6,6 %
----------	------------------------

Requerido para C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ .HCl:	C 55,7; H 6,5; N 6,5 %
--	------------------------

(C) El producto de (B) (1,94 g.), 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (2,16 g.) y N-etilpiperidina (3,11 g.) - en 2-etoxietanol (60 ml.) se sometieron a reflujo durante 6 - horas, y acto seguido se enfriaron a la temperatura del ambiente. El precipitado resultante de hidrocloreuro (3,50 g.), con temperatura de fusión de 318°, se agitó con una mezcla de diclorometano (1000 ml.) y solución de hidróxido de sodio 0,5N en etanol acuoso al 50 % (200 ml.). La separación y evaporación de la capa orgánica produjo un sólido (2,4 g.) que se - cristalizó a partir de etanol produciendo 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5,6-dimetoxi-isoindolin-2-il)quinazolina (1,40 g.) a - temperatura de fusión 264-6°

Análisis:

Hallado:	C 63,0; H 5,9; N 14,9 %
----------	-------------------------

Requerido para C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ :	C 62,8; H 5,8; N 14,6 %
--	-------------------------

EJEMPLO 39

(A) A una solución enfriada de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (15,5 g.) en dimetilacetamida (50 ml.) se añe-



418612

dió una solución de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (11,5 g.) y trietilamina (20 ml.) en dimetilacetamida (50 ml.). La mezcla se dejó estar a la temperatura del ambiente durante una noche, después de lo cual se filtró el presipitado de hidrocioruro de trietilamina y el filtrado se evaporó en vacío hasta secarlo, produciendo 25 g. de un sólido casi blanco. Este se recristalizó a partir de etanol produciendo 8,0 g. de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina, con temperatura de fusión de 178°.

Análisis:

Hallado: C 61,16; H 5,52; N 9,91 %
 Requerido para $C_{12}H_{22}ClN_3O_4$: C 60,75; H 5,33; N 10,1 %

(B) El producto de (A) (5,0g.) y una solución saturada de amoníaco en etanol (60 ml.) se calentaron en un autoclave a 100°C durante toda una noche. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a la temperatura del ambiente, se retiró el disolvente por evaporación en vacío, y se fraccionó el residuo marrón (5,0 g.) entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica separada se evaporó a continuación en vacío y se convirtió el residuo (3,0 g.) en la sal de hidrocioruro por una técnica convencional. La recristalización de la sal cruda a partir de una mezcla de etanol e isopropanol produjo 1,0 g. de semihidrato hidrocioruro de 2-amino-6,7-dimetoxi-4-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina, con temperatura de fusión de 245°.

Análisis:

Hallado: C 57,34; H 5,68; N 13,02%
 Requerido para $C_{21}H_{24}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C 57,10; H 5,93; N 12,68%



418612

EJEMPLO 40

Por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 39, utilizando 5,6,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en lugar del compuesto 6,7-dimetoxi correspondiente, se preparó hidrocloruro de 2-amino-6,7-dimetoxi-4-(5,6,7-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)quinazolina, con temperatura de fusión de 310°.

Análisis:

Hallado: C 57,43; H 5,78; N 11,48 %

Requerido para $C_{22}H_{26}N_4O_5 \cdot HCl$: C 57,07; H 5,88; N 12,00 %

N O T A

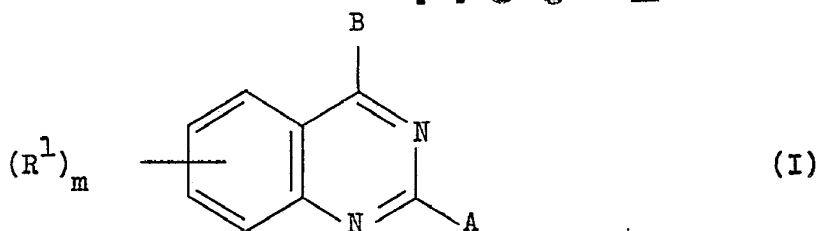
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 9 de septiembre de 1972, bajo el número 41992/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden Los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 2-AMINO- Y 4-AMINO-QUINAZOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de 2-amino- y 4-amino-quinazolina, de fórmula:

m/e



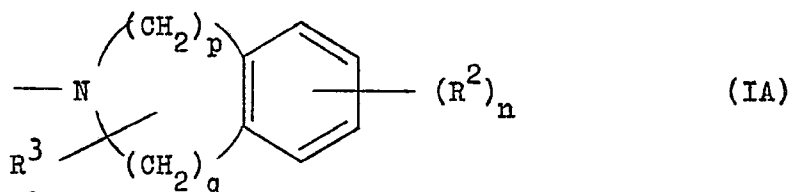
418612



5

en la que (R¹)_m representa de 1 a 3 sustituyentes, siendo cada R¹ un grupo hidroxilo, benciloxi ó alcoxi inferior, y siendo m de 1 a 3, ó constituyendo dos de las mitades R¹ un grupo alquilendioxi inferior unido a posiciones adyacentes de la porción de anillo de benceno del núcleo de quinazolina; y presentando A ó bien B un grupo amino mientras que el otro representa un grupo heterocíclico benzo-condensado con la fórmula:

15



20

25

30

en la que (R²)_n representa de 1 a 3 sustituyentes, siendo cada R² un átomo de halógeno ó un grupo hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenoxi inferior, ariloxi, nitro, acilamino ó alcóxicarbonilamino inferior, siendo n de 1 a 3, con la condición de que (R²)_n puede ser ó contener únicamente un solo grupo nitro, acilamino ó alcóxicarbonilamino inferior, ó constituyendo dos de las mitades R² un grupo alquilendioxi inferior unido a posiciones adyacentes de la porción de anillo de benceno del grupo heterocíclico benzo-condensado (IA); p y q son cada uno de 0 a 4, con la condición de que p + q es igual a 2-4; y R³ es un átomo de hidrógeno ó un grupo alquilo inferior unido a cualquiera de los átomos sustituibles de car

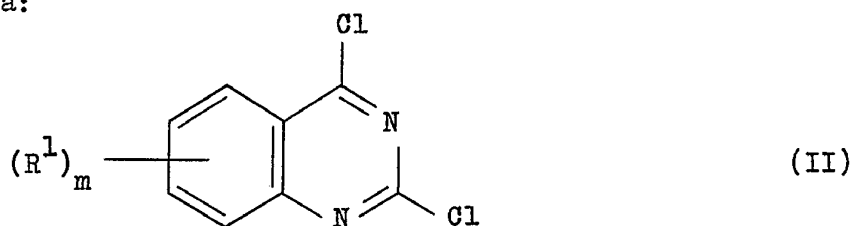
ME

418612



bono de la porción heterocíclica del grupo heterocíclico benzo-condensado (IA); caracterizado porque comprende hacer reaccionar una 2,4-dicloroquinazolina adecuadamente sustituida de fórmula:

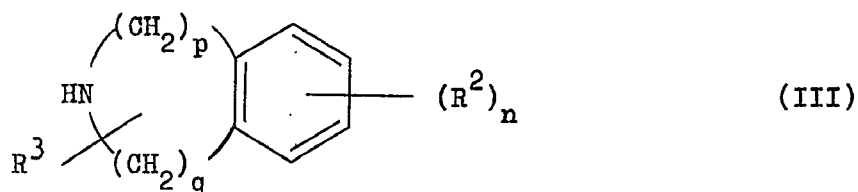
5



10

con amoniaco y un compuesto heterocíclico benzo-condensado adecuadamente sustituido, de fórmula:

15



20

en el orden apropiado para la producción de un compuesto con la fórmula (I) en el que A y B ó B y A representan un grupo amino y un grupo heterocíclico benzo-condensado sustituido con la fórmula (IA), respectivamente.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque $(R^2)_n$ es ó contiene uno ó mas grupos hidroxilo, - el producto del proceso se convierte en su sal sódica y la sal sódica se hace reaccionar con un haluro de alquilo, de alquenoilo o de arilo para formar un compuesto en el que $(R^2)_n$ es ó contiene uno ó mas grupos alcoxi, alquenoxi ó ariloxi.

30

McE

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo nitro y el producto del proceso se reduce a convertir el grupo nitro en un grupo amino, formando de ese modo un compuesto en el que $(R^2)_n$ -

418612



es ó contiene un grupo amino, y el producto se hace reaccionar entonces a opción con un agente acilatante ó un cloroformato alquilo inferior para formar un compuesto en el que $(R^2)_n$ es ó contiene un grupo acilamino ó un grupo alcoxicarbonilamino inferior.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque $(R^1)_m$ es ó contiene uno ó mas grupos benciloxi y dicho ó dichos grupos benciloxi se retira ó se retiran, por ejemplo, por hidrogenación, formando así un compuesto en el que $(R^1)_m$ es ó contiene uno ó mas grupos hidroxilo.

5ª.- Procedimiento para preparar derivados de 2-amino- y 4-amino-quinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 34 hojas, escritas a máquina - por una sola cara.

Madrid - 8 SET. 1973

PFIZER CORPORATION.

L. GOMEZ ACEBO Y MUDEY
p. Firmado: L. Gomez Fernández

M/E