

10 FEB 1973

INVENTO C 07 D

Nº 419.026

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION.

SOLICITANTE: SANDOZ AG.

RESIDENCIA: CH-4002 BASLE, Suiza.

ENUNCIADO: PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS
CON COMPUESTOS ORGANICOS.

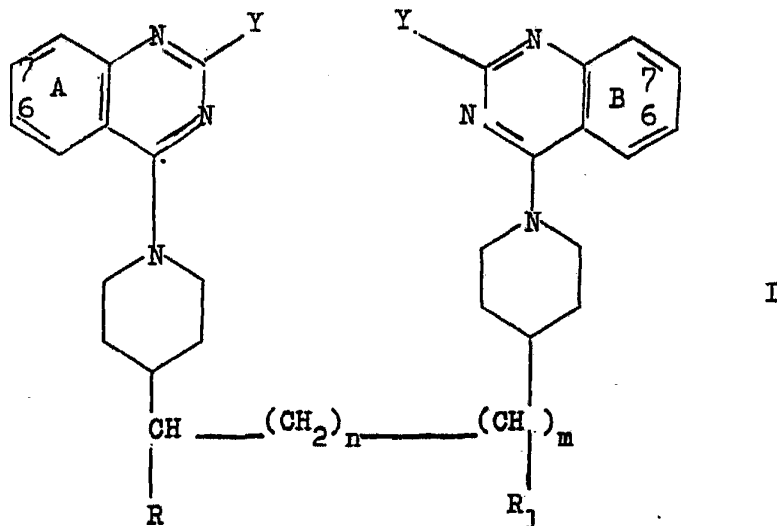
Prioridad: Patente estadounidense n.º 291.652 del 25-9-72

p.p.



Esta invención se relaciona con derivados de quinazolina.

Esta invención proporciona particularmente compuestos de fórmula I,



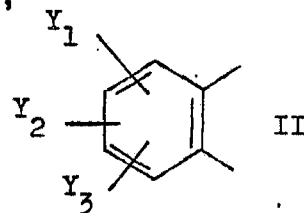
en donde cada una de R y R₁, que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

cada uno de los radicales Y, que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno, cloro, bromo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

m significa 0 ó 1, y

cada uno de los anillos A y B, que pueden ser iguales o diferentes, significa un anillo sustituido o no sustituido de fórmula II,





1

5

10

15

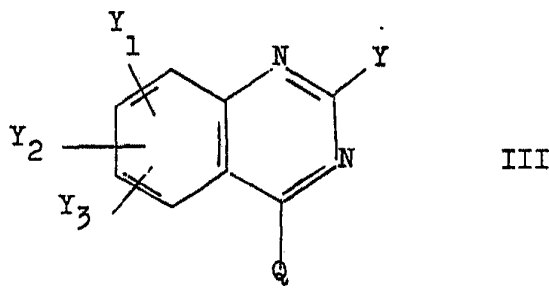
20

25

30

en donde o Y_1 , Y_2 e Y_3 son iguales o diferentes y cada una significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, nitro o trifluorometilo, con la condición de que no más de dos de Y_1 , Y_2 e Y_3 sean nitro, alquiltio o trifluorometilo, y de que cuando una de Y_1 , Y_2 e Y_3 significa butilo terciario, entonces ninguno de los otros símbolos signifique butilo terciario sobre un átomo de carbono adyacente, o dos de Y_1 , Y_2 e Y_3 juntas significan 6,7-metilenodioxi o 6,7-etilenodioxi, y el otro símbolo significa hidrógeno.

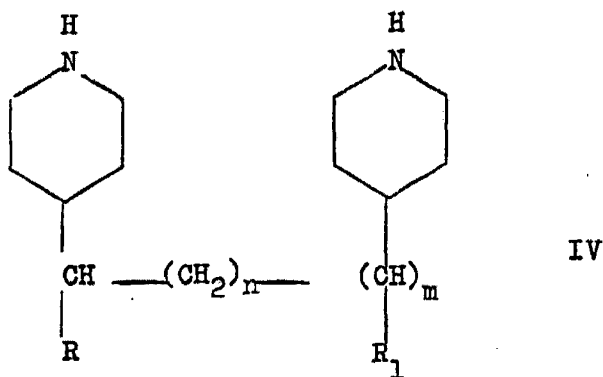
La invención también proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se reacciona un compuesto o compuestos de fórmula III,





1 en donde Y, Y₁, Y₂ e Y₃ tienen los significados arriba
indicados, y
Q significa cloro, bromo, o
un radical -WZ,
5 en donde W significa oxígeno o azufre, y
Z significa alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, fenilo o bencilo,
con un compuesto de fórmula IV,

10



en donde R, R₁, n y m tienen los significados
arriba indicados.

20

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a una temperatura desde 0^o hasta 160^oC, preferentemente 20 a 100^oC, y en un disolvente orgánico inerte, tal como un disolvente aromático, p.ej. benceno, un éter, p.ej. dioxano, o un alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, p.ej. isopropanol. El procedimiento se efectúa convenientemente en presencia de un agente ligador de ácidos, p.ej. carbonato de sodio o trietilamina. Si se desea, la reacción puede efectuarse en una atmósfera inerte, p.ej. nitrógeno. Como podrá apreciarse, cuando los anillos A y B y los radicales Y en el producto final deseado son idénticos, entonces se

30



1 emplea unicamente un compuesto de fórmula III. Sin embargo,
en caso de ser diferentes, entonces se emplea una mezcla
de compuestos III. Por lo general, se prefiere emplear los
compuestos III y IV a una proporción molar de por lo menos
2:1.

5 Los compuestos resultantes de fórmula I pueden
aislarse y purificarse usando las técnicas convenciona-
les. En caso necesario, las formas de base libre de los
compuestos pueden convertirse en formas de sal de adición
de ácido en la forma convencional, y viceversa. También
10 pueden producirse las formas de hidrato.

Algunos de los compuestos de fórmula III
son conocidos. Los compuestos que no sean conocidos pueden
producirse en la forma convencional a partir de materiales
disponibles. Así, los compuestos de fórmula III, en donde
15 dos de Y_1 , Y_2 e Y_3 significan 6,7-etilenodioxi, pueden
producirse, p.ej., en la forma descrita en los Ejemplos 3
y 4 indicados más adelante.

Los compuestos de fórmula IV son conocidos o
20 pueden producirse en la forma convencional a partir de ma-
teriales disponibles [véase, p.ej., Varma et al., J. Amer.
chem.Soc. 70, 2330-2333 (1948), Patente del Reino Unido
1.173.244, Patentes de los Estados Unidos Nos. 2.624,737 y
2.624.738, y Tolbert et al., J.heterocycl.Chem. 6 (6),
25 963-964 (1969) (Eng.)_7.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad
farmacológica. Particularmente ejercen una actividad contra
la obesidad y antidiabética, demostradas por los experimen-
tos de transporte de glucosa llevados a cabo con machos de
30 ratas Wistar, a los que les aplica oralmente 10 a 150 mg/kg



10

1

5

10

15

20

25

30

de peso del cuerpo del compuesto de ensayo después de por lo menos 20 horas de ayuno. Una hora después de haber recibido la droga, se sacrifica cada animal, y el intestino delgado superior se separa y se lava con glucosa-solución salina. Una sección de 5 cm. del intestino se voltea de modo que la superficie mucosa quede al exterior. Se ata un extremo del segmento y el centro de la bolsa así formada se llena con solución reguladora de bicarbonato según Krebs, saturada con oxígeno. Luego se cierra el otro extremo, y la bolsa se incuba en 10 cc. de solución reguladora de bicarbonato saturada con oxígeno durante 60 minutos a 37°C. Tanto la solución exterior como la interior contienen inicialmente 0,3% de glucosa. Al final del tiempo de incubación, se determina el contenido de glucosa de la solución externa (mucosa) y de la solución interna (serosa), usando el procedimiento usual del autoanalizador. Se efectúan simultáneamente ensayos similares con animales de control. El porcentaje de inhibición del transporte de glucosa causado por la droga se calcula de la fórmula:

$$I = \frac{S_t - M_t}{S_c - M_c} \times 100$$

en donde I = porcentaje de inhibición;
 S_t = concentración de glucosa (mg %) de líquido seroso al final de un experimento en el animal tratado con la droga;
 S_c = concentración de glucosa (mg %) de líquido seroso al final de un experimento en el animal de control;



1

M_t = concentración de glucosa (mg %) de líquido mucoso al final de un experimento en el animal tratado con la droga, y

5

M_c = concentración de glucosa (mg %) de líquido mucoso al final de un experimento en el animal de control.

10

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como agentes contra la obesidad y antidiabéticos por vía oral. Una dosificación diaria adecuada indicada es de 30 a 1000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de 8,5 a 500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

15

Los compuestos de fórmula I pueden mezclarse con los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, usuales, y aplicarse, p.ej., en forma de tabletas y cápsulas de relleno duro.

20

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en forma de base libre o en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, las que poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Los ácidos adecuados para la formación de sales incluyen los ácidos metanosulfónico, nítrico, maleico, fumárico y clorhídrico. Los compuestos también pueden emplearse en forma de hidratos.

25

Los compuestos de fórmula I preferidos son simétricos. El compuesto particularmente preferido es el 1,3-bis- $\left\{ 4-\left[1-(7\text{-nitroquinazolinil-4})\text{piperidil} \right] \right\}$ propano.

30

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1: 1,3-bis- $\left\{ 4-\left[1-(6,7\text{-dimetilquinazolinil-4})\text{piperidil} \right] \right\}$ -propano



1
5
10
15
20
25
30

Una mezcla de 5,0 g de 4-cloro-6,7-dimetilquinazolina, 2,73 g de 1,3-bis-(piperidil-4)propano, 25 cc de isopropanol y 3,0 g de carbonato de sodio se calienta al reflujo durante tres horas, luego se filtra y el filtrado se evapora en vacío hasta un pequeño volumen. La trituración con éter dietílico anhidro proporciona sólidos de la forma de base libre del compuesto del título, que luego se disuelve en una mezcla de cloroformo y etanol saturada con cloruro de hidrógeno, y a continuación se añade éter dietílico para obtener 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(6,7-dimetilquinazolinil-4)piperidil_7}propano, forma de diclorhidrato, P.F. > 270°C.

La forma de dimetanosulfonato del compuesto del título, preparada en forma análoga, tiene un P.F. de 170°C.

EJEMPLO 2: 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(6-7-dimetoxiquinazolinil-4)piperidil_7}propano

Una mezcla de 5,0 g de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, 2,31 g de 1,3-bis-(piperidil-4)propano, 50,0 cc de isopropanol y 2,5 g de carbonato de sodio se calienta al reflujo durante 2 horas, luego se filtra y el filtrado se evapora en vacío para obtener un aceite, el que se tritura con 100 cc de éter dietílico anhidro para obtener sólidos, que se separan mediante filtración, se lavan con éter dietílico y se recrystalizan de etanol/agua (95:5) para obtener el compuesto del título en forma de base libre P.F. 140°C y 149-151°C.

La forma de base libre del compuesto del título se disuelve en una mezcla de 30 cc de cloroformo y 30 cc de etanol y a esta solución se le añade etanol(satura-



1

do con cloruro de hidrógeno), hasta que la solución quede fuertemente ácida. Los cristales resultantes se recuperan mediante filtración y luego se lavan dos veces con etanol para obtener el compuesto del título en forma de diclorhidrato. P.F. 240°C (descomp.).

5

EJEMPLO 3 : 1,3-bis-{4-[1-(6,7-etilenodioxiquinazolinil-4)-piperidil-7]}propano

a) Ester metílico del ácido 3,4-etilenodioxibenzoico

10

Una solución de 4,20 g de éster metílico del ácido 3,4-dihidroxibenzoico en 10,0 cc de metanol se combina con 7,0 g de metóxido de sodio y luego se añaden 15,0 g de 1,2-dibromoetano. La mezcla resultante se calienta al reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, luego se enfría, se filtra, se evapora en vacío y el aceite resultante se disuelve en 50 cc de cloroformo. La solución resultante, después de haber sido filtrada nuevamente, se cromatografía sobre 100 cc de gel de sílice y se eluye con cloroformo para obtener éster metílico del ácido 3,4-etilenodioxibenzoico con un P.F. de 43-45°C.

15

20

b) Ester metílico del ácido 6-nitro-3,4-etilenodioxibenzoico

25

A una solución de 5,0 g de éster metílico del ácido 3,4-etilenodioxibenzoico en 5,0 cc de ácido acético glacial se le añaden, por gotas, 5,0 cc de ácido nítrico al 70 % a 50-60°C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de la reacción se mantiene a 55°C durante 1 hora, luego se enfría y se añaden 50 cc de hielo/agua. El precipitado resultante se recupera mediante filtración, se lava con agua y se seca para obtener éster metílico del ácido 6-nitro-3,4-etilenodioxibenzoico. P.F. 115-118°C.

30



1 c) Ester metílico del ácido 6-amino-3,4-etilenodioxibenzoico

Una mezcla de 6,0 g de éster metílico del ácido 6-nitro-3,4-etilenodioxibenzoico, 150 mg de paladio al 5% sobre carbón y 20 cc de ácido acético glacial se hidrogena, bajo una presión de hidrógeno inicial de 2,04 a 2,72 atmósferas, y sin calentamiento externo. Después de 4 horas, la mezcla de la reacción se filtra, se diluye con 80 cc de hielo/agua, se agita durante media hora y el precipitado resultante se separa mediante filtración, se lava con agua y se seca para obtener éster metílico del ácido 6-amino-3,4-etilenodioxibenzoico. P.F. 73-77°C.

5 d) 6,7-etilenodioxiquinazolin-4(3H)-ona

Una mezcla de 2,0 g de éster metílico del ácido 6-amino-3,4-etilenodioxibenzoico y 6 cc de formamida al 99% se calienta al reflujo durante 1 hora y media, luego se enfría, se diluye con 5 cc de agua y el precipitado resultante se separa mediante filtración, se lava con agua y se seca para obtener 6,7-etilenodioxiquinazolin-4(3H)-ona P.F. 275°C.

15 e) 4-cloro-6,7-etilenodioxiquinazolina

Una mezcla de 25,3 g de 6,7-etilenodioxiquinazolin-4(3H)-ona y 50 cc de oxiclорuro de fósforo se calienta al reflujo durante 10 minutos, se enfría, y se añade, con agitación, a un litro de hielo. Después de la adición de amoníaco concentrado, la mezcla resultante se extrae con cloroformo y la solución de cloroformo se cromatografía a través de 300 cc de gel de sílice mientras se eluye con cloroformo. La evaporación del eluyente proporciona 4-cloro-6,7-etilenodioxiquinazolina. P.F. 169-174°C.



1 f) 1,3-bis-{4- / 1-(6,7-etilenodioxiquinazolinil-4)piperidil7}propano

5 Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 ó 2 y empleando materiales iniciales apropiadas en cantidades aprox. equivalentes, puede obtenerse el compuesto del título. P.F. de la forma de dihidrato-diclorhidrato 238-240°C.

EJEMPLO 4 :1,3-bis-{4- / 1-(2-metil-6,7-etilenodioxiquinazolinil-4)-piperidil7}propano

10 a) Ester metílico del ácido 2-(α -dimetilaminoetilidenamino)-4,5-etilenodioxibenzoico

15 A una mezcla preparada mezclando 15,2 g de N,N-dimetilacetamida y 40 cc de oxiclورو de fósforo, se le añaden, en porciones, 35,0 g de éster metílico del ácido 6-amino-3,4-etilenodioxibenzoico, mientras se mantiene la temperatura a 40-45°C. La mezcla de la reacción se agita durante 4 horas a 40-60°C y la mezcla se añade luego a hielo, se trata con amoníaco concentrado, se extrae con cloroformo y la solución de cloroformo se evapora hasta
20 obtener un aceite de éster metílico del ácido 2-(α -dimetilaminoetilidenamino)-4,5-etilenodioxibenzoico.

b) 2-metil-4-cloro-6,7-etilenodioxiquinazolin-4(3H)-ona

25 Una mezcla de 12 g de éster metílico del ácido 2-(α -dimetilaminoetilidenamino)-4,5-etilenodioxibenzoico, 12g de cloruro de amonio y 100 cc de amoníaco líquido se coloca en un tubo de Carius cerrado y se calienta a 110°C durante 10 horas. El amoníaco se separa mediante evaporación y los sólidos resultantes se lavan varias veces con agua y se secan para obtener 2-metil-4-cloro-6,7-etilenodioxiquinazolin-4(3H)-ona. P.F. 275°C.
30



1 c) 2-metil-4-cloro-6,7-etilenodioxiquinazolina

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 3e) y empleando los materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtiene 2-metil-4-cloro-6,7-etilenodioxiquinazolina. P.F. 168,5-169,5°C.

5 d) Procediendo en forma análoga al Ejemplo 1 ó 2 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aprox. equivalentes, se obtiene el compuesto del título. P.F. de la forma de diclorhidrato 270°C. (descomp.).

10 EJEMPLO 5 : 1,3-bis-{4-[1-(6,7,8-trimetoxiquinazolinil-4)-piperidil]}propano

Una mezcla de 3,42 g de 4-benciltio-6,7,8-trimetoxiquinazolina, 1,05 g de 1,3-bis-(piperidil-4)propano y 15 cc de isopropanol se calienta al reflujo durante 18 horas. La mezcla de la reacción se enfría luego y el producto cristalino se separa mediante filtración para obtener el compuesto del título, cuya forma de diclorhidrato tiene un P.F. de 110°C (descomp.).

20 EJEMPLO 6: 1,3-bis-{4-[1-(6,7,8-trimetoxiquinazolinil-4)-piperidil]}propano

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 5 y empleando 2,4 g de 4-metoxi-6,7,8-trimetoxiquinazolina en lugar de 4-benciltio-6,7,8-trimetoxiquinazolina, y calentando durante 16 horas en lugar de 18 horas, se obtiene el compuesto del título. P.F. de la forma de diclorhidrato 110°C (descomp.).

25 EJEMPLO 7: 1,3-bis-{4-[1-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolinil-4)-piperidil]}propano

30 En un matraz provisto de un agitador magnético y



1 condensador de reflujo y purgado con nitrógeno, se calien-
ta al reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas una mezcla de
2,0 g de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina, 1,92 g de
5 1,3-bis-(piperidil-4)propano, 2,01 g de carbonato de sodio
y 25 cc de dioxano. Los sólidos se separan mediante filtra-
ción y se lavan con cloruro de metileno/cloroformo. El fil-
trado se evapora para obtener el producto bruto, el que se
tritura con éter. El residuo se recristaliza de etanol/clo-
ruro de metileno para obtener el compuesto del título. P.F.
210-212º.

10 EJEMPLO 8 :

Procediendo en forma análoga a cualquiera de los
Ejemplos precedentes y empleando materiales iniciales apro-
piados en cantidades aprox. equivalentes, pueden obtenerse
15 los compuestos siguientes:

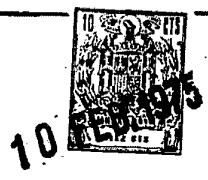
- A) 1,3-bis-{4-[-1-(6,7-dimetoxi-2-metilquinazolinil-4)piperidil]7}propano, P.F. 148-149ºC;
- B) 1,3-bis-{4-[-1-(6-metoxiquinazolinil-4)piperidil]7}propa-
no, forma de diclorhidrato, P.F. 249ºC (descomp.);
- 20 C) 1,3-bis-{4-[-1-(6-cloroquinazolinil-4)piperidil]7}propa-
no, P.F. 162-163ºC, forma de diclorhidrato, P.F. 246ºC
(descomp.);
- D) 1,3-bis-{4-[-1-(quinazolinil-4)piperidil]7}propano,
P.F. 128-129ºC, forma de diclorhidrato, P.F. > 270ºC;
- 25 E) 1,3-bis-{4-[-1-(5-metoxiquinazolinil-4)piperidil]7}propa-
no, P.F. 223-225ºC;
- F) 1,3-bis-{4-[-1-(7-nitroquinazolinil-4)piperidil]7}propa-
no, forma de dimetanosulfonato, P.F. 90-95ºC (descomp.);
- G) bis-{4-[-1-(6,7-dimetilquinazolinil-4)piperidil]7}metano
30 P.F. de la forma de dimetanosulfonato 285-286ºC;



- 1 H) bis-{4- \int 1-(7-nitroquinazolinil-4)piperidil \int 7}metano,
P.F. 212-213,5 aC ;
- I) bis-{4- \int 1-(6,7,8-trimetoxiquinazolinil-4)piperidil \int 7}
metano, P.F. de la forma de dihidrato-dimetanosulfona-
to 206-207 aC ;
- 5 K) bis-{4- \int 1-(6,7-dimetoxiquinazolinil)piperidil \int 7}metano,
P.F. de la forma de dimetanosulfonato 283-284 aC ;
- L) bis-{4- \int 1-(6-metoxiquinazolinil-4)piperidil \int 7}metano,
P.F. de la forma de dimetanosulfonato 269-271 aC ;
- 10 M) bis-{4- \int 1-(6-cloroquinazolinil-4)piperidil \int 7}metano,
P.F. de la forma de diclorhidrato 266-269 aC (descomp.);
- N) bis-{4- \int 1-(7-cloroquinazolinil-4)piperidil \int 7}metano,
P.F. de la forma de dimetanosulfonato 284-286 aC ;
- O) 1,2-bis-{4- \int 1-(7-nitroquinazolinil-4)piperidil \int 7}etano,
P.F. 218-220 aC ;
- 15 P) 1,2-bis-{4- \int 1-(6,7-dimetilquinazolinil-4)piperidil \int 7}
etano, P.F. de la forma de dimetanosulfonato 247 aC (descom.)
- Q) 1,3-bis-{4- \int 1-(7-cloroquinazolinil-4)piperidil \int 7}propa-
no, P.F. de la forma de hidrato-diclorhidrato 110 aC
(descomp.);
- 20 R) 1,3-bis-{4- \int 1-(6,7-dicloroquinazolinil-4)piperidil \int 7}
propano, P.F. 204-205 aC ;
- S) 1,2-bis-{4- \int 1-(7-trifluorometilquinazolinil-4)piperi-
dil \int 7}etano, P.F. de la forma de dimetanosulfonato 245-
247 aC ;
- 25 T) 1,3-bis-{4- \int 1-(7-trifluorometilquinazolinil-4)piperi-
dil \int 7}propano, P.F. de la forma de dimetanosulfonato
181-185 aC ;
- 30 U) 1,3-bis-{4- \int 1-(6-nitroquinazolinil-4)piperidil \int 7}propa-
no, P.F. de la forma de diclorhidrato 262-265 aC (descomp.);



- 1 V) 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(2-metil-6,7,8-trimetoxiquinazolinil-4)
piperidil $\overline{7}$ }propano, P.F. 147 gC ;
- 5 W) 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(6,7-metilenodioxiquinazolinil-4)piperi-
dil $\overline{7}$ }propano, P.F. de la forma de dimetanosulfonato
272 gC (descomp.);
- X) 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(6-metilquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }propano,
P.F. 151-153.
- 10 Y) 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(7,8-dimetilquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }
propano, P.F. de la forma de diclorhidrato 280-285 gC
(descomp.);
- Z) 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(7-metilquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }propano,
P.F. de la forma de dimetanosulfonato 215-220 gC (descomp.);
- 15 AA) 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(6,8-dicloroquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }
propano, P.F. de la forma de diclorhidrato 230-240 gC ;
- AB) 1,3-bis-{4- $\overline{1}$ -(7-metoxiquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }propano,
P.F. de la forma de dimetanosulfonato 165 gC ;
- 20 AC) 1,2-bis-{4- $\overline{1}$ -(6-metoxiquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }etano,
P.F. de la forma de diclorhidrato 272 gC ;
- AD) 1,2-bis-{4- $\overline{1}$ -(7-metilquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }etano,
P.F. de la forma de dimetanosulfonato 238-243 gC ;
- AE) 1,2-bis-{4- $\overline{1}$ -(7-cloroquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }etano,
P.F. 213 gC ;
- 25 AF) 1,2-bis-{4- $\overline{1}$ -(7-metoxiquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }etano,
P.F. de la forma de dimetanosulfonato 272-273 gC ;
- AG) 1,2-bis-{4- $\overline{1}$ -(6-cloroquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }etano,
P.F. 229 gC ;
- AH) 1,2-bis-{4- $\overline{1}$ -(6,7-dimetoxiquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }
etano, P.F. 247 gC (descomp.);
- 30 AI) 1,2-bis-{4- $\overline{1}$ -(7,8-dimetilquinazolinil-4)piperidil $\overline{7}$ }



etano, P.F. de la forma de dimetanosulfonato 232-234°C;
AJ) 1,2-bis-{4-[1-(6-nitroquinazolinil-4)piperidil7]} etano,
P.F. 226-228°C;

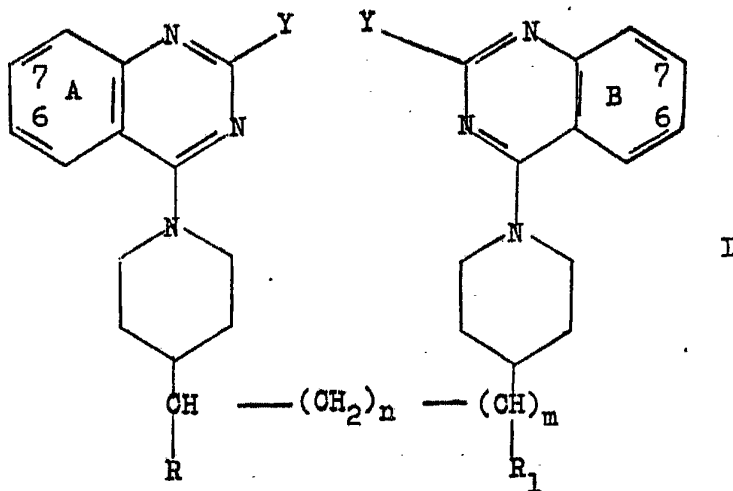
AK) 1,3-bis-{4-[1-(6-metiltioquinazolinil-4)piperidil7]}
propano, y

AL) 1-{4-[1-(7-cloroquinazolinil-4) piperidil7]}-2-{4-[1-(6,7 dimetilquinazolinil-4) piperidil7]} etano.

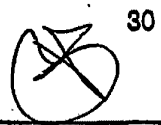
En resumen la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la producción de un compues-
to de fórmula I,



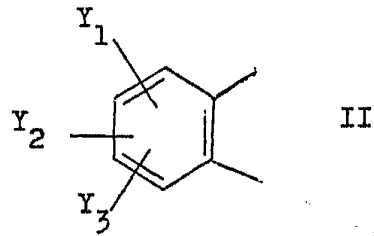
en donde cada una de R y R₁, que pueden ser iguales o di-
ferentes, significa hidrógeno
o alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono,
cada uno de los radicales Y, que pueden ser iguales o di-
ferentes, significa hidrógeno,
cloro, bromo o alquilo de 1 a
4 átomos de carbono,
n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,



10 FEB 1976

1
5
10
15
20
25
30

m significa 0 ó 1, y cada uno de los anillos A y B, que pueden ser iguales o diferentes, significa un anillo sustituido o no sustituido de fórmula II,

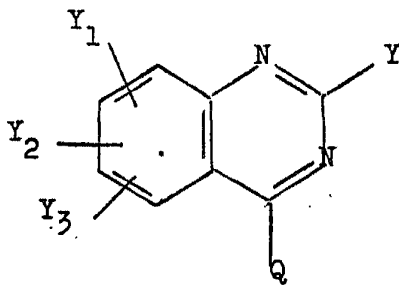


en donde Y_1 , Y_2 e Y_3 son iguales o diferentes y cada una significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, nitro o trifluorometilo, con la condición de que no más de dos de Y_1 , Y_2 e Y_3 sean nitro, alquiltio o trifluorometilo, y de que cuando una de Y_1 , Y_2 e Y_3 significa butilo terciario, entonces ninguno de los otros símbolos signifique butilo terciario sobre un átomo de carbono adyacente, o dos de Y_1 , Y_2 e Y_3 juntas significan 6,7-metilenodioxi o 6,7-etilenodioxi, y el otro





1
símbolo significa hidrógeno,
caracterizado porque se reacciona un compuesto o compuestos
de fórmula III,



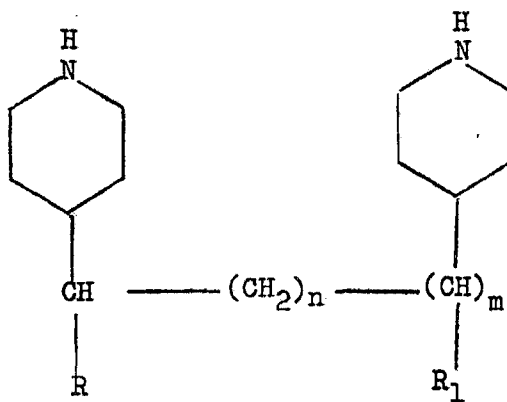
10
en donde Y, Y₁, Y₂ e Y₃ tienen los significados arriba
indicados, y

15
Q significa cloro, bromo, o
un radical -WZ,

en donde W significa oxígeno o azufre, y

Z significa alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, fenilo o bencilo,

20
con un compuesto de fórmula IV,



30
en donde R, R₁, n y m tienen los significados





1

arriba indicados.

2. Se reivindica por último como objeto sobreel
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGA
NICOS ".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria Descriptiva que consta de diecinueve
páginas mecanografiadas.

Madrid, 24 de Septiembre de 1973

10

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25

30