



ESPAÑA

(19) ES	(21) NUMERO	(10) A I
	439.690	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
32805/74	25 de julio de 1.974	Inglaterra

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D   A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

**Procedimiento para preparar derivados de quinazolina**

(71) SOLICITANTE (S)

**PFIZER CORPORATION.**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

**Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, República de Panamá.**

(72) INVENTOR (ES)

**Dr. John Christopher Danilewicz., Anthony Garth Evans., Allan Leslie Hall., Dr. Colin Thomson**

(73) TITULAR (ES)

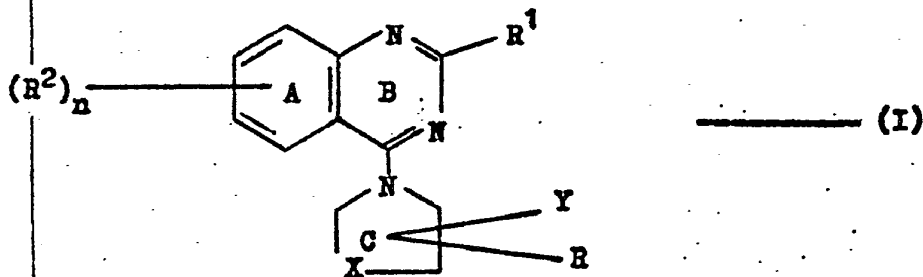
(74) REPRESENTANTE

**GOMEZ-ACEBO.**

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar agentes terapéuticos consistentes en nuevos derivados de quinazolina y, en particular, se relaciona con la preparación de dichos derivados que tienen un grupo heterocíclico sustituido en la posición 4.

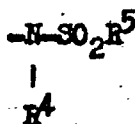
Los compuestos preparados por el proceso de la invención son estimulantes cardiacos, de los cuales una clase preferida incrementa selectivamente la fuerza de contracción miocárdial sin producir aumentos significativos del ritmo cardiaco. Los compuestos son útiles en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardiacos, tales como fallo congestivo del corazón, angina pectoris, arritmias cardiacas y fallos agudos del corazón.

Según la invención se proporciona un proceso para preparar nuevos compuestos de quinazolina de fórmula:

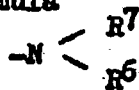


en la que (i)  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $(R^2)_n$  representa de 1 a 3 sustituyentes opcionales, siendo cada  $R^2$  un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi inferior y siendo n de 1 a 3, o constituyendo dos cualquiera de las mitades  $R^2$  un grupo metilendioxi o etilendioxi unido a posiciones adyacentes del anillo A; (ii) X representa  $-(CH_2)_p-$  en donde p es 1 a 3,  $-CH=CH-$  ó  $-CH_2.CH=CH-$ ; (iii) Y está unido a la posición 3 ó 4 del anillo C y representa: (a) un grupo de fórmula  $-Z^1-COR^3$ , en donde  $Z^1$  es  $-CH_2-$

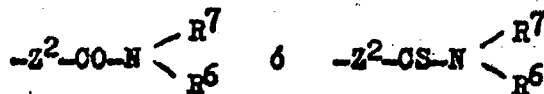
6 -N-, R<sup>3</sup> es un grupo alquilo inferior opcionalmente sus-  
 tituido por un grupo amino, hidroxil, alcoxi inferior,  
 arilo o heteroarilo; un grupo alquenal(inferior)- ó alquenal  
 (inferior)-metilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente  
 5 sustituido por un grupo amino, arilo, heteroarilo, alcoxi  
 inferior o hidroxil; un grupo arilo; un grupo ariloxil; o un  
 grupo heteroarilo; y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno; un grupo  
 alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo amino,  
 alcoxi inferior, hidroxil, carboxil, arilo o heteroarilo; un  
 10 grupo alquenal(inferior)- ó alquenal(inferior)-metilo; un  
 grupo arilo o un grupo heteroarilo; (b) un grupo de fórmula:



en donde R<sup>5</sup> es un grupo como el definido anteriormente para  
 R<sup>3</sup> o es un grupo de fórmula



en donde R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo in-  
 15 ferior y R<sup>6</sup> es un grupo como el definido anteriormente para  
 R<sup>4</sup>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el átomo de nitró-  
 geno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico mono-  
 20 cíclico saturado; ó (c) un grupo de fórmula:



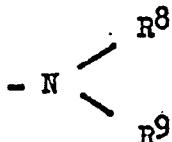
en donde Z<sup>2</sup> es Z<sup>1</sup> ó -O- y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se definen como anterior-  
 mente, a condición de que cuando Z<sup>2</sup> sea -N-, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados  
 conjuntamente pueden representar -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ó un  
 25 grupo o-fenileno; y (v) R es un átomo de hidrógeno o un  
 grupo alquilo inferior unido al mismo átomo de carbono que  
 Y; a condición de que cuando X sea -CH=CH- ó -CH<sub>2</sub>CH=CH-, R

está ausente e Y es  $-\text{CH}_2\text{COR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$  ó  $-\text{CH}_2\text{OSN}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$  en donde  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se definen como anteriormente, estando unido Y a un átomo de carbono de anillo insaturado; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

5 El término "inferior" aplicado a un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo o alcoxi, indica que dicho grupo contiene hasta 6 átomos de carbono, con preferencia hasta 4 átomos de carbono, pudiendo ser tales grupos de cadena recta o, cuando sea apropiado, de cadena ramificada.

10 Los términos "arilo" y "heteroarilo" tal y como se utilizan en esta invención, incluyen grupos arilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos por grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, hidróxi, halógeno o acetamido.

15 Por el término "amino" como se utiliza en esta invención, se quiere dar a entender un grupo de fórmula:



20 en donde  $\text{R}^8$  es hidrógeno o alquilo inferior y  $\text{R}^9$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior aril-sustituido, ó  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico monocíclico saturado (por ejemplo, piperidino).

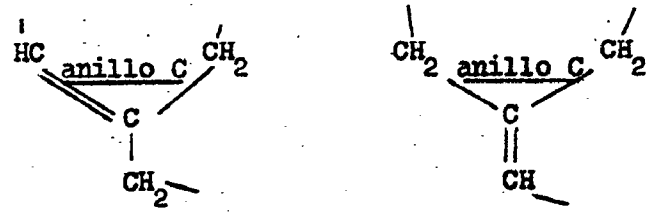
El término "halógeno" representa fluor, cloro, bromo o yodo.

25 Los compuestos preparados por el proceso de la invención, que contiene uno o más centros asimétricos, existirán como uno o más pares de enantiómeros, pudiéndose separar dichos pares o isómeros individuales por métodos físicos, por ejemplo por cristalización fraccionada o cromatografía de las bases li-

bres o sales adecuadas. La invención incluye la preparación de los pares separados así como mezclas de los mismos, como mezclas racémicas o como formas isoméricas ópticamente activas D y L separadas.

5 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos preparados por el proceso de la invención son aquellas formadas a partir de ácidos que forman sales de adición de ácido no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como el hidrocloreuro, hidrobromuro, 10 hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

15 Debe entenderse que los compuestos de fórmula (I) en los cuales el anillo C está insaturado, pueden existir en formas tautoméricas:



20 La actividad estimulante cardiaca de los compuestos preparados por el proceso de la invención, se demuestra por su eficacia en uno o más de los siguientes ensayos: (a) aumento de la fuerza de contracción en la preparación del atrio doble del cobayo, aislado, espontaneamente latente; (b) aumento de la 25 contractilidad miocárdial ( $dp/dt$  max. ventricular izquierda) en el perro anestesiado con un cateter ventricular izquierdo implantado; (c) aumento de la contractilidad miocárdial en el perro consciente con un transductor ventricular izquierdo implantado.

En el ensayo (a) se miden, a diversas dosis, las respuestas inotrópicas y cronotrópicas positivas del atrio con relación al compuesto del ensayo y se comparan con las respuestas ejercidas por isoprenalina. La comparación de las curvas de respuesta a la dosis, obtenidas, proporciona una medida de la fuerza contra la selectividad del compuesto del ensayo.

En el ensayo (b) se mide la acción inotrópica positiva del compuesto del ensayo después de la administración intravenosa en el perro anestesiado y se compara por la producida por isoprenalina. Se obtienen la potencia de la acción inotrópica, la selectividad con respecto al aumento de fuerza contra la frecuencia de contracción y la duración de acción del efecto inotrópico positivo del compuesto del ensayo, así como sus efectos periféricos, por ejemplo el efecto sobre la presión sanguínea.

En el ensayo (c) se mide la acción inotrópica positiva del compuesto del ensayo después de la administración intravenosa u oral a un perro consciente con un transductor ventricular izquierdo implantado y se compara con la acción producida por isoprenalina. Se obtienen la potencia de la acción inotrópica, la selectividad con respecto al aumento en fuerza contra la frecuencia de contracción y la duración de acción del efecto inotrópica del compuesto del ensayo.

En virtud del comportamiento de los compuestos preparados por el proceso de la invención en los ensayos anteriores, se ha encontrado que los grupos y compuestos preferidos son los siguientes:

$(R^2)_n$  representa preferiblemente 6,7-di(alcoxi inferior), más preferiblemente 6,7-dimetoxi.

X representa preferiblemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$  ó  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

y más preferiblemente  $-(CH_2)_2-$ .

R<sup>1</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Cuando el anillo C está saturado, R es con preferencia hidrógeno.

5

Grupos Y preferidos son los siguientes:

$-CH_2COR^3$  en donde R<sup>3</sup> es un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior;

10

$-NR^4COR^3$  en donde R<sup>3</sup> es un grupo alquilo inferior; un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo amino o alcoxi; un grupo alcoxi inferior; un grupo alcoxi inferior sustituido por un grupo arilo; un grupo ariloxi; o un grupo heteroarilo; y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior; o un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo hidroxil;

15

$-N-SO_2R^5$  en donde R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R<sup>5</sup> es un grupo alquilo inferior, arilo o heteroarilo o un grupo de fórmula  $-N(R^6)(R^7)$  en donde R<sup>6</sup> es un grupo alquilo inferior y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

20

$-CH_2CON$   $\begin{matrix} / & R^7 \\ & \backslash \\ & R^6 \end{matrix}$  en donde R<sup>6</sup> es un grupo alquilo inferior y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno;

25

$-N-CON$   $\begin{matrix} / & R^7 \\ & \backslash \\ & R^6 \end{matrix}$  en donde R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo heteroarilo, arilo, amino o hidroxil; o un grupo heteroarilo; R<sup>6</sup> es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo hidroxil, carboxil o heteroarilo; un grupo alquilenil(inferior)metil; un grupo alquilenil(inferior)metil; un grupo arilo o un grupo heteroarilo; y R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo al-

quilo inferior; o  $R^4$  y  $R^5$  tomados conjuntamente representan un grupo o-fenileno; o  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente representan  $-(CH_2)_5-$ ;

$-O-\text{CON} \begin{array}{l} / R^7 \\ \backslash R^6 \end{array}$  en donde  $R^6$  es un átomo de hidrógeno, un grupo al-

5 quilo inferior o un grupo heteroarilo y  $R^7$  es un átomo de hidrógeno; y  $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ -N-\text{CS}-N \\ | \quad \backslash \\ R \quad R^6 \end{array}$  en donde  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $R^6$  es un grupo alquilo inferior; y  $R^7$  es un átomo de hidrógeno.

Y es preferiblemente un grupo elegido entre:

10  $-N-\text{CO} \begin{array}{l} | \\ R^4 \end{array}$  (alquilo o alcoxi inferior) en donde  $R^4$  es un átomo

de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

$-\text{OCONH}$  (alquilo inferior);

15  $-N-\text{CONH} \begin{array}{l} | \\ R^4 \end{array}$  (alquilo inferior) en donde  $R^4$  es un átomo de hi-

drógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo.

$-N \begin{array}{l} | \\ R^4 \end{array} \text{SO}_2 \text{NH}$  (alquilo inferior) en donde  $R^4$  es un átomo de hi-

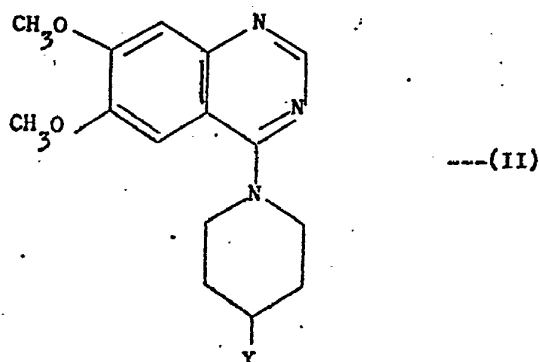
20 drógeno o un grupo alquilo inferior; y

$-N \begin{array}{l} | \\ R^4 \end{array} \text{SO}_2$  (2-, 3-, ó 4-piridilo) en donde  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

25 El grupo arilo preferido es un grupo fenilo y el grupo heteroarilo preferido es un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo. El grupo ariloxi preferido es un grupo fenoxi. Los grupos alqueno y alquinilo preferidos son, respectivamente  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  y  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ .

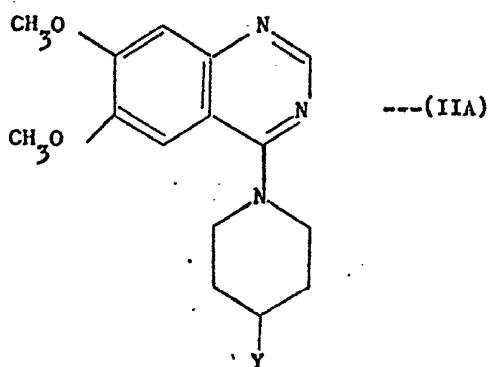
Los compuestos más preferidos, preparados por el pro-

ceso de la invención, tienen la estructura:



en donde Y se define como anteriormente.

5 Los compuestos individuales preferidos de fórmula (I), preparables por el proceso de la invención, tienen la estructura:



en donde Y es:

- 10 (a)  $-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ , es decir, 4-(4-{3-n-butil-ureido}-piperidino)-6,7-dimetoxi-quinazolina,
- (b)  $-\text{N}(\text{CH}_3).\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ , es decir, 4-(4-{1-metil-3-n-propil-ureido}-piperidino)-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (c)  $-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$ , es decir, 4-(4-{etoxicarbonilamino}-piperidino)-6,7-dimetoxi-quinazolina
- 15 (d)  $-\text{O}.\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ , es decir, 4-(4-{etilcarbamoiloxi}-piperidino)-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (e)  $-\text{N}(\text{CH}_3).\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ , es decir, 4-(4-{N-metil-4-(n-propil-sulfamoil)-amino}-piperidino)-6,7-dimetoxi-quinazolina

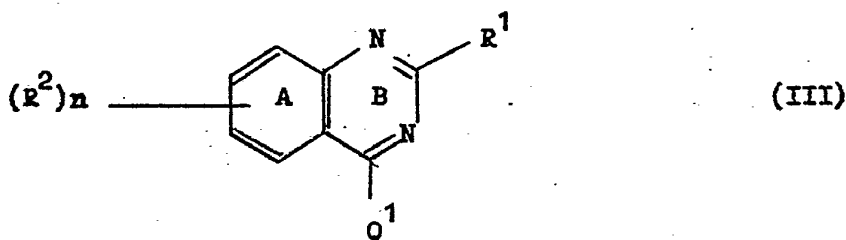
- (f)  $-N(CH_3).COOCH_2CH_3$ , es decir, 4-[4-{N-metil-N-etoxicarbonil-amino}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (g)  $-NHCOOCH_2.CH(CH_3)_2$ , es decir, 4-[4-{iso-butoxicarbonilamino}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- 5 (h)  $-NHCOO(CH_2)_2CH_3$ , es decir, 4-[4-{n-propoxicarbonilamino}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (i)  $-N(Et).COOEt$ , es decir, 4-[4-{N-etil-N-etoxicarbonilamino}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (j)  $-N.CONH(CH_2)_3CH_3$ , es decir, 4-[4-{3-n-butil-1-(2-pirid-4-il-  
10  $CH_2CH_2$ .(4-piridilo) etil)-ureido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (k)  $-N.CONHCH_3$ , es decir, 4-[4-{3-metil-1-n-propil-ureido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina  
( $CH_2$ )<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
- (l)  $-NCONH(CH_2)_3CH_3$ , es decir, 4-[4-{1,3-di-n-butil-ureido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina  
15 ( $CH_2$ )<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>
- (m)  $-OCONH(CH_2)_2CH_3$ , es decir, 4-[4-{n-propilcarbamoiloxi}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (n)  $-NHSO_2NH(CH_2)_2CH_3$ , es decir, 4-[4-{N-(n-propilsulfamoil)-amino}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- 20 (o)  $-NHSO_2.(3\text{-piridilo})$ , es decir, 4-[4-{3-piridinosulfonamido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
- (p)  $-N.SO_2.(3\text{-piridilo})$ , es decir, 4-[4-{N-metil-3-piridinosulfonamido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina  
 $CH_3$
- (q)  $-NCO(CH_2)_2CH_3$ , es decir, 4-[4-{N-metilbutiramido}piperidino]-  
25  $CH_3$  6,7-dimetoxi-quinazolina
- Y
- (r)  $-NHCO(CH_2)_2CH_3$ , es decir, 4-[4-{butiramido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina.

30 Los compuestos preparados por el proceso de la invención se pueden administrar solos pero en general se administra-

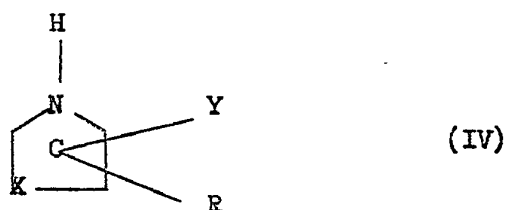
rán en mezcla con un vehículo farmacéutico elegido con respecto a la vía proyectada de administración y prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, se pueden administrar oralmente en forma de tabletas conteniendo excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas bien solos o bien en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones conteniendo agentes sazonantes o colorantes. Se pueden inyectar parenteralmente, por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral, se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica.

Para la administración a personas en el tratamiento curativo o profiláctico de estados cardiacos, tal como fallo congestivo del corazón, se espera que las dosis orales de los compuestos más activos de la invención residan en la gama de aproximadamente 20 mg a 1 g por día, en 2 a 4 dosis divididas por día, para un paciente adulto medio (70 kg). Las dosis para administración intravenosa pueden caer dentro de la gama de 1 a 300 mg por dosis única, según se requiera, por ejemplo en el tratamiento del fallo agudo del corazón. Así, y para un paciente adulto típico, las tabletas o cápsulas individuales podrían contener entre 5 y 500 mg aproximadamente de compuesto activo, en un vehículo o soporte farmacéuticamente aceptable y adecuado.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general (I), comprende hacer reaccionar una quinazolina adecuadamente sustituida de fórmula:



en la que  $Q^1$  representa un buen grupo saliente tal como cloro-, bromo-, yodo-, alcoxi inferior o (alquilo inferior)tio, con una amina de fórmula:



5 con eliminación resultante de  $HQ^1$ .  $Q^1$  es preferiblemente cloro o bromo. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como etanol o dimetilformamida, con calentamiento por ejemplo bajo reflujo, a una temperatura de 75 a 150°C, durante uno o más horas, generalmente 1 a 8 horas. Cuando 10  $Q^1$  es cloro, bromo o yodo, es convenientemente la presencia de una base tal como trietilamina o un exceso de reactivo de fórmula (IV).

Cualquier grupo sustituyente de los reactantes capaz de desplazar el grupo saliente  $Q^1$ , distinto al grupo  $\begin{matrix} H \\ | \\ N \end{matrix}$  del compuesto de fórmula (IV), es decir grupos hidroxilo, amino primario y amino secundario, deberán protegerse generalmente antes de la reacción por medios convencionales, siendo eliminados los grupos protectores después de la reacción, por medios convencionales. Si es necesario, cualquier grupo hidroxilo presente puede 20 protegerse mediante, por ejemplo, un grupo bencilo, cuyo grupo puede eliminarse después de la reacción por hidrogenólisis. Si es necesario, cualquier grupo amino primario o secundario puede protegerse, por ejemplo, mediante un grupo bencilo o t-butoxicarbonilo, cuyos grupos pueden ser eliminados después de la 25 reacción mediante, respectivamente, hidrogenación o hidrólisis ácida suave.

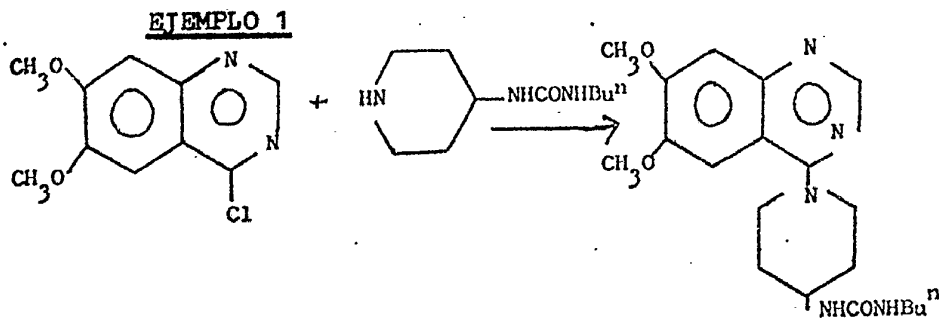
El producto se aísla y purifica normalmente por eva-

poración del disolvente in vacuo, seguido por basificación del residuo con una base tal como carbonato sódico acuoso y extracción del producto en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo cloroformo. Después de la evaporación del disolvente orgánico, el producto en bruto se deja como residuo el cual se convierte a una sal y se purifica o recristaliza a continuación como la base libre.

En el método anterior deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que los grupos alquilo inferior carbetoxi-sustituídos pueden ser atacados por grupos amino primarios y secundarios, debiéndose tener esto en mente a la hora de preparar compuestos en donde  $R^4$  ó  $R^6$  contienen un grupo carbetoxi.

Las quinazolininas 4-sustituídas utilizadas con los materiales de partida en el procedimiento de la invención, son compuestos conocidos o pueden obtenerse por procedimientos análogos a los existentes en la técnica anterior, tal como el descrito y reivindicado en la Patente británica No. 1.199.768.

El proceso de la invención se ilustra por los siguientes ejemplos en los cuales todas las temperaturas se ofrecen en grados centigrados:



En 450 ml de etanol se refluxe, durante 1 hora y 1/4, 45 g de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolinina, 80 g de monohidrocloreuro de 4-(3-n-butilureido)-piperidina y 140 ml de trietilamina. La mezcla se concentra entonces in vacuo y el sólido resultante se agi-

ta en agua que a continuación se basifica a pH 11 con solución de hidróxido sódico 5N. La suspensión se sacude con cloroformo y la capa orgánica se separa, se seca sobre carbonato sódico y se evapora hasta sequedad in vacuo para dar un sólido oleoso amarillo. La trituración con éter seguido por la recristalización en etanol proporciona 37 g de 4-(4- $\beta$ -n-butilureido)-piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina. Se separan pequeñas trazas de impurezas haciendo correr una solución en cloroformo del producto descendientemente por una columna de cristal rellena de "Florisil" y eluyendo con 10 % de isopropanol en cloroformo. Después de la evaporación, se recogen las fracciones adecuadas y se recristalizan en etanol, para dar 21 g de un producto puro, p.f. 204-205°C.

Análisis:  $C_{20}H_{29}N_5O_3$  requiere C, 62,0; H, 7,5; N, 18,1;  
Encontrado: C, 62,1; H, 7,6; N, 18,3%.

La sal monomaleato se prepara tratando una solución alcohólica de la base libre con una solución alcohólica de ácido maléico. La sal precipitada se recristaliza en etanol, p.f. 195-197°C.

Utilizando el método del ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos del derivado 4-cloroquinazolina y amina adecuados, y se aíslan en la forma indicada. Se ofrecen tanto los análisis teóricos como los encontrados de los compuestos, indicándose el análisis encontrado entre paréntesis.

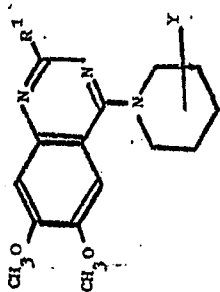
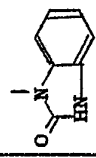
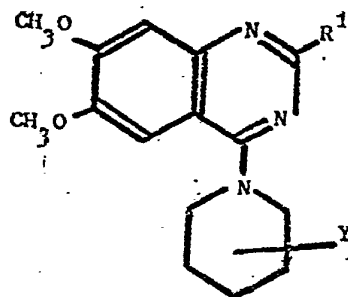


TABLE I

Ejemplo	R <sup>1</sup>	Y	Posición de Y en el núcleo piperidina	Sal/Base libre/Hidrato P.f. %C.	Análisis % (encontrado entre paréntesis) C H N
2	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	posición 4	monohidrocloreuro monohidratado, 236 - 238% C.	53,05 53,43 6,55 6,19 14,56 14,92
3	CH <sub>3</sub>	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 4	monomaleato, 210-212% C.	58,01 (57,77) 6,82 6,72 13,53 13,26
4	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	posición 3	base libre, 172-173% C.	61,80 (62,10) 6,71 6,78 16,96 16,86
5	H	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	posición 4	monohidrocloreuro, 192-194% C.	57,64 (57,13) 6,62 6,52 10,61 10,73
6	H	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 3	base libre, 124-126% C.	61,99 (62,02) 7,54 7,68 18,08 18,02
7	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 4	β-hidrato, 154-156% C.	62,24 (62,14) 8,07 7,92 16,49 16,34
8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 4	monohidrocloreuro monohidratado, 205-209% C.	57,07 (56,78) 7,91 7,45 14,47 14,38
9	H		posición 4	base libre, 242-245% C.	65,17 (64,96) 5,72 5,89 17,27 16,92



**TABLA I**

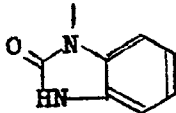
Ejemplo	R <sup>1</sup>	Y	Posición de Y en el núcleo piperidina	Sal/Base Hidrato p.f.
2	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	posición 4	monohid monohid 236 -
3	CH <sub>3</sub>	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 4	monomal 210-21
4	H	-NHCOCH <sub>3</sub>	posición 3	base li 172-173
5	H	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	posición 4	monohid 192-194
6	H	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 3	base li 124-126
7	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 4	½-hidra 154-156
8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	posición 4	monohid monohid 205-209
9	H		posición 4	base li 242-245

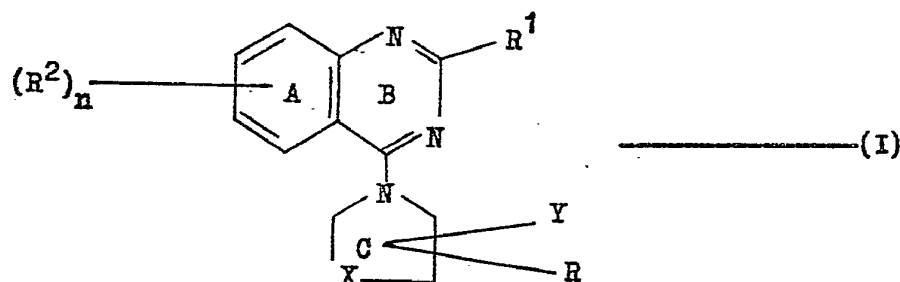
TABLA I

Y en peri	Sal/Base libre/ Hidrato p.f. °C.	Análisis % (encontrado entre paréntesis)		
		C	H	N
	monohidrocioruro monohidratado, 236 - 238°C.	53,05 53,43	6,55 6,19	14,56 14,92
	monomaleato, 210-212°C	58,01 (57,77)	6,82 6,72	13,53 13,26)
	base libre, 172-173°C	61,80 (62,10)	6,71 6,78	16,96 16,86)
	monohidrocioruro, 192-194°C	57,64 (57,13)	6,62 6,52	10,61 10,73)
	base libre, 124-126°C	61,99 (62,02)	7,54 7,68	18,08 18,02)
	½-hidrato, 154-156°C	62,24 (62,14)	8,07 7,92	16,49 16,34)
	monohidrocioruro monohidratado, 205-209°C	57,07 (56,78)	7,91 7,45	14,47 14,38)
	base libre, 242-245°C	65,17 (64,96)	5,72 5,89	17,27 16,92)

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.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de quinazolina, de fórmula:



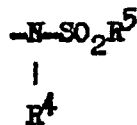
5 en la que (i)  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;  $(R^2)_n$  representa de 1 a 3 sustituyentes opcionales, siendo cada  $R^2$  un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi inferior y siendo  $n$  de 1 a 3, o constituyendo dos cualquiera de las mitades  $R^2$  un grupo metilendioxo o etilendioxo unido a posiciones adyacentes del anillo A; (ii) X

10 representa  $-(CH_2)_p-$  en donde  $p$  es 1 a 3,  $-CH=CH-$  ó  $-CH_2.OH=CH-$ ; (iii) Y está unido a la posición 3 ó 4 del anillo C y representa: (a) un grupo de fórmula  $-Z^1-COR^3$ , en donde  $Z^1$  es  $-CH_2-$  ó  $-N-$ ,  $R^3$  es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo amino, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo o heteroarilo; un grupo alquenil(inferior)- ó alquini-

15  $R^4$  (inferior)-metilo; un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido por un grupo amino, arilo, heteroarilo, alcoxi inferior o hidroxilo; un grupo arilo; un grupo ariloxi; o un grupo heteroarilo; y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; un grupo

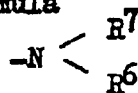
20 alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo amino, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo; un grupo alquenil(inferior)- ó alquini(inferior)-metilo; un

grupo arilo o un grupo heteroarilo; (b) un grupo de fórmula:



en donde R<sup>5</sup> es un grupo como el definido anteriormente para R<sup>3</sup> o es un grupo de fórmula

5



en donde R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R<sup>6</sup> es un grupo como el definido anteriormente para R<sup>4</sup>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado;

10

ó (c) un grupo de fórmula:



en donde Z<sup>2</sup> es Z<sup>1</sup> ó -O- y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se definen como anteriormente, a condición de que cuando Z<sup>2</sup> sea -N-, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente pueden representar  $-(CH_2)_{2-}^{R^4}$ ,  $-(CH_2)_3-$  ó un

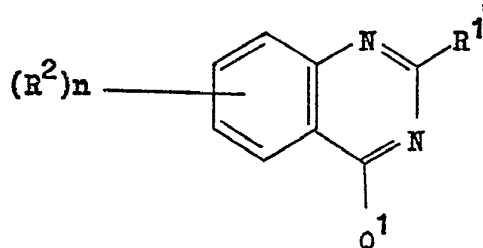
15

grupo o-fenileno; y (iv)R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior unido al mismo átomo de carbono que

Y; a condición de que cuando X sea -CH=CH- ó -CH<sub>2</sub>CH=CH-, R está ausente e Y es -CH<sub>2</sub>COR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CON(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) ó -CH<sub>2</sub>OSN(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)

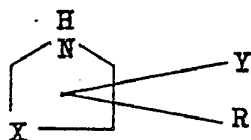
20

en donde R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se definen como anteriormente, estando unido Y a un átomo de carbono de anillo insaturado; caracterizado porque comprende hacer reaccionar una quinazolina de fórmula:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n se definen como anteriormente y Q<sup>1</sup> es un buen grupo saliente, tal como cloro o bromo, con una amina de fórmula:

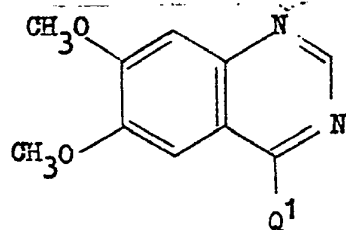
5



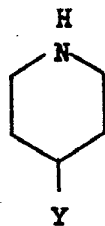
en la que X, Y y R se definen como anteriormente, siendo protegidos cualesquiera grupos R<sup>2</sup> e Y capaces de desplazar al grupo saliente Q<sup>1</sup>, antes de la reacción y desprotegidos después de la misma; y recuperar a continuación el compuesto resultante de fórmula (I).

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una quinazolina de fórmula



en la que Q<sup>1</sup> es cloro o bromo, con una amina de fórmula:



en la que Y es definida como anteriormente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Y es un grupo elegido entre:

5 -N-CO.(alquilo o alcoxi inferior) en donde R<sup>4</sup> es un átomo de  
|  
R<sup>4</sup>

hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

-CONH.(alquilo inferior);

10 -N-CONH.(alquilo inferior) en donde R<sup>4</sup> es un átomo de hi-  
|  
R<sup>4</sup>

drógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo 3- ó 4-piridilo;

-N.SO<sub>2</sub>NH.(alquilo inferior) en donde R<sup>4</sup> es un átomo de hi-  
|  
R<sup>4</sup>

drógeno o un grupo alquilo inferior; y

15 -N<sub>R<sup>4</sup></sub>SO<sub>2</sub>-(2-, 3-, ó 4-piridilo) en donde R<sup>4</sup> es un átomo de  
|  
R<sup>4</sup>  
nitrógeno o un grupo alquilo inferior.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se hace reaccionar 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina con 4-(3-n-butilureido)piperidina.

20 5.- Procedimiento para preparar derivados de quinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la

presente Memoria.

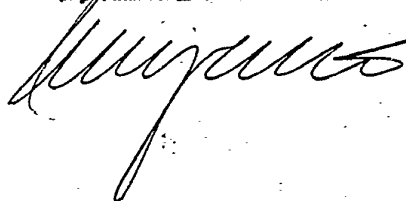
Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 FEB. 1977

Madrid,

PFIZER CORPORATION.

GONZALEZ ACEBO Y NISDEY  
ca. p. Firmado: L. Goñi Forastrión

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name of the signatory.

5