



19 ES	21 21	NUMERO 455984	20 AI
22		FECHA DE PRESENTACION 16 FEB. 1977	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES	22 FECHA	23 PAIS
(21) NUMEROS 32805/74	25 de julio de 1.974	Inglaterra

27 FECHA DE PUBLICIDAD	28 CLASIFICACION INTERNACIONAL	29 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G07D 11A61K	

34 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para preparar derivados de quinazolina

37 SOLICITANTE (S)

PFIZER CORPORATION.

38 DIRECCION DEL SOLICITANTE

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

39 INVENTOR (ES)

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

42 TITULAR (ES)

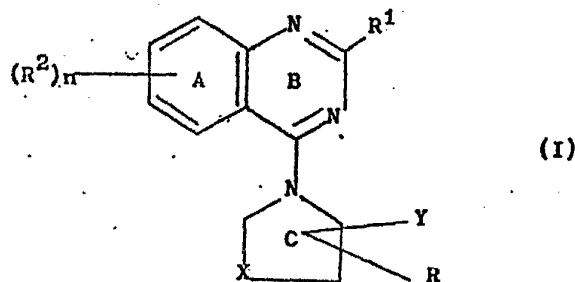
43 REPRESENTANTE

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; (iii) Y está unido a la posición 3 ó 4 del anillo C y representa un grupo de fórmula $-Z-CO-NHR^6$ ó $-Z-CS-NHR^6$ en donde Z es $-O-$ ó $-N-$, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo

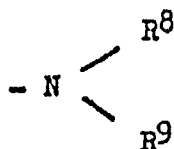
amino, alcoxi inferior, hidroxí, carboxí, arilo o heteroarilo; un grupo alquénil(inferior)- ó alquinil(inferior)-metilo; un grupo arilo o un grupo heteroarilo, y R^6 es un grupo como el definido anteriormente para R^4 excepto hidrógeno; y (iv) R es un átomo de hidrógeno

5 o un grupo alquilo inferior unido al mismo átomo de carbono que Y; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

El término "inferior" aplicado a un grupo alquilo, alquénilo, 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.

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, hidroxí, halógeno o acetamido.

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



en donde R^8 es hidrógeno o alquilo inferior y R^9 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior aril-sustituido, ó R^8 y 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.

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

5 pares o isómeros individuales por métodos físicos, por ejemplo por cristalización fraccionada o cromatografía de las bases libres 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.

10 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, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

20 La actividad estimulante cardiaca de los compuestos preparados por el proceso de la invención, se demuestra por su eficacia en uno ó más de los siguientes ensayos: (a) aumento de la fuerza de contracción en la preparación del atrio doble del cobayo, aislado, espontáneamente latente; (b) aumento de la 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.

**POOR
QUALITY**

5 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.

10 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.

15 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.

25 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 $-\text{CH}_2-$ ó $-(\text{CH}_2)_2-$

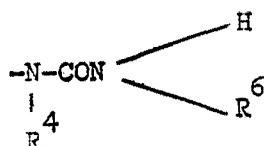
y más preferiblemente $-(CH_2)_2-$.

R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R es preferiblemente hidrógeno.

Grupos preferidos son los siguientes:

5

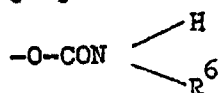


en donde R^4 es un átomo de hi-

drógeno; un grupo alquilo inferior; un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo heteroarilo, arilo, amino o hidroxil; o un grupo heterarilo; y R^6 representa un grupo alqui-

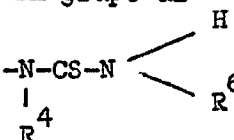
10

lo inferior; un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo hidroxil, carboxil o heteroarilo; un grupo alquénil(inferior)metil; un grupo alquínil(inferior)metil; un grupo arilo o un grupo heteroarilo;



en donde R^6 representa un grupo al-

quilo inferior o un grupo heteroarilo; y



en don-

15

de R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R^6 es un grupo alquilo inferior

Y es preferiblemen un grupo elegido entre:

-CONH.(alquilo inferior);

-N-CONH.(alquilo inferior) en donde R^4 es un áto-



20

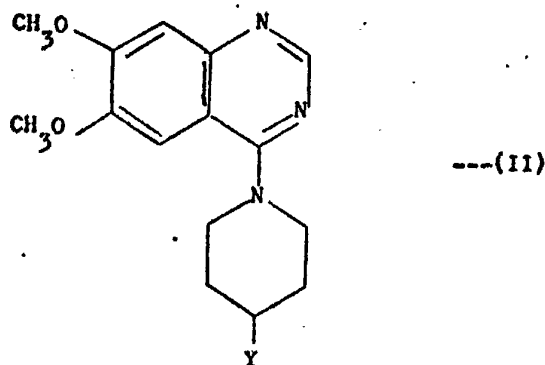
mo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo.

25

El grupo arilo preferido es un grupo fenilo y el grupo heteroarilo preferido es un grupo 2-, 3- ó 4-piridilo. El grupo ariloxil preferido es un grupo fenoxil. Los grupos alquénil y alquínil preferidos son, respectivamente $-CH=CH_2$ y $-C=CH$.

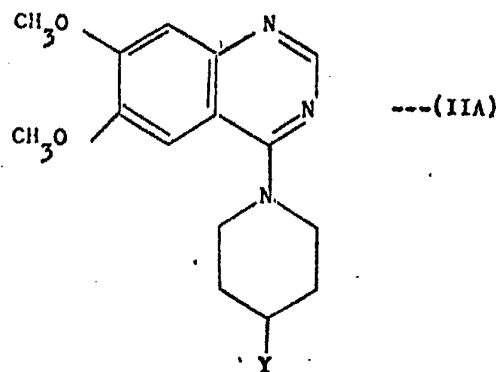
Los compuestos más preferidos, preparados por el pro

ceso de la invención, tienen la estructura:



en donde Y se define como anteriormente.

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



en donde Y es:

(a) $-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, es decir, 4-(4-{3-n-butyl-ureido}-piperidino)-6,7-dimetoxi-quinazolina,

(b) $-\text{N}(\text{CH}_3)\cdot\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, es decir, 4-[4-{1-metil-3-n-propil-ureido}-piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina

(c) $-\text{O}\cdot\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, es decir, 4-[4-{etilcarbamoiloxi}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina

(d) $-\text{N}\cdot\text{CONH}(\text{CH}_2)_3$, es decir, 4-[4-{3-n-butyl-1-(2-pirid-4-il-etil)-
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot(4\text{-pirid-ureido})$ piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
 dilo)

5

10

- (e) $-N.CONHCH_3$, es decir, 4-[4-{3-metil-1-n-propil-ureido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
(CH₂)₂CH₃
- (f) $-NCONH(CH_2)_3CH_3$, es decir, 4-[4-{1,3-di-n-butil-ureido}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina
(CH₂)₃CH₃
- y (g) $-OCONH(CH_2)_2CH_3$, es decir, 4-[4-{n-propilcarbamoiloxi}piperidino]-6,7-dimetoxi-quinazolina

5

Los compuestos preparados por el proceso de la invención se pueden administrar solos pero en general se administrarán 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.

10

15

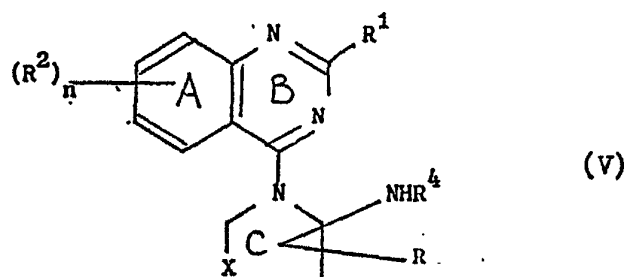
20

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.

25

30

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que Z es $-\text{NH}^4-$, comprende hacer reaccionar una quinazolina de fórmula:



5 en la que X es $-(\text{CH}_2)_p-$, con un isocianato ó isotiocianato R^6NCQ , en donde Q es O ó S.

10 La reacción se efectúa preferiblemente dejando reposar los reactantes conjuntamente a temperatura ambiente durante hasta unas tres horas en un disolvente orgánico inerte, tal como cloroformo. El producto puede aislarse luego por evaporación del disolvente y recristalización del residuo así producido en un disolvente adecuado por métodos normales. Alternativamente, el residuo puede hacerse reaccionar con un ácido para formar una sal y purificarse a continuación como tal.

15

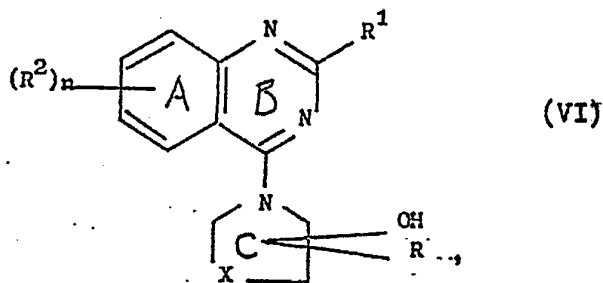
Cualquier grupo capaz de reaccionar con grupos isocianato o isotiocianato, distintos naturalmente al grupo $-\text{NH}-$ de $-\text{NHR}^4$ del anillo C, deberán protegerse generalmente por grupos protectores convencionales antes de la reacción, siendo eliminados los grupos protectores, por métodos standard, después de la reacción. Grupos que pueden ser necesario pro-

20

teger incluyen grupos hidroxí, amino primario y secundario, cuyos grupos pueden estar presentes en R^2 , R^4 y R^6 .

Los compuestos de la invención en donde Z es -O- pueden prepararse por reacción de una quinazolina de fórmula:

5



en donde X es $-(CH_2)_p-$, con un isocianato ó isotiocianato R^6NCQ , en donde Q es O ó S. Generalmente, los reactantes se calientan entre sí a temperaturas de 100 a 200°C aproximadamente, por ejemplo en un bombo de acero inoxidable, durante un periodo de unas 24 a 48 horas, en un disolvente orgánico inerte.

10

Cualquier grupo capaz de reaccionar con los grupos isocianato o isotiocianato o con grupos cianato o isocianato, distintos naturalmente al grupo -OH del anillo C, deberán protegerse si es necesario antes de la reacción de forma convencional. Similarmente, el producto final puede aislarse de modo

15

convencional.

5 Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de la base libre en bruto o pura, mediante la técnica convencional de reaccionar la base libre con el ácido en un disolvente inerte, por ejemplo, mezclando soluciones alcohólicas de cada uno de ellos y recogiendo el precipitado resultante por filtración. El producto puede recristalizarse luego para su purificación.

10 En el método anterior deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que los grupos alquilo inferior carboxi-sustituidos 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 carboxi.

15 Las quinazolin-4-sustituidas 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.

20 Los siguientes ejemplos, en los cuales todas las temperaturas se ofrecen en $^{\circ}C$, ilustran la invención:

EJEMPLO 1

Parte A

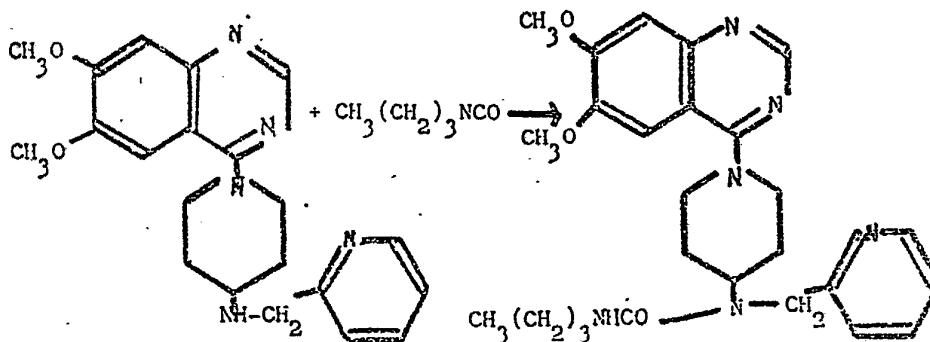
Preparación de 4-(4-(2-piridilmetilamino)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina.

25 2,9 g de 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperid-4-ona y 1,19 g de 2-aminometilpiridina, se refluxen conjuntamente durante dos horas en 50 ml de benceno, en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark. Se añaden 50 ml de etanol a la solución enfriada seguido por la lenta adición de 0,76 g de borohidruro
30 sódico con agitación. Tras terminarse la adición, se continua

la agitación durante dos horas seguido por la adición de ácido acético en exceso. La mezcla se vierte en agua, se basifica con hidróxido sódico 5N y se extrae con cloroformo. La evaporación de la capa de cloroformo proporciona un aceite amarillo que solidifica tras la trituración con éter. La recristalización en acetato de etilo proporciona 4- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetil-amino)piperidino $\sqrt{6,7}$ -dimetoxiquinazolina (2 g), p.f. 151-155°C.

Parte B

Preparación de 4- $\sqrt{4}$ -{3-n-butil-1-(2-piridilmetil)ureido} piperidino $\sqrt{6,7}$ -dimetoxiquinazolina.



Se añade lentamente 1 g de isocianato de n-butilo a una solución agitada de 1,4 g de 4- $\sqrt{4}$ -(2-piridilmetilamino)piperidino $\sqrt{6,7}$ -dimetoxiquinazolina, preparada como en la parte A anterior, en cloroformo seco. seguido por reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se evapora hasta sequedad in vacuo para dar un aceite amarillo que cristaliza tras la trituración con éter. La recristalización en acetato de etilo proporciona 4- $\sqrt{4}$ -{3-n-butil-1-(2-piridilmetil)ureido} piperidino $\sqrt{6,7}$ -dimetoxiquinazolina (1,2 g) como cristales de color amarillo pálido, p.f. 162-164°C.

Análisis: $C_{26}H_{34}N_6O_3$ requiere C, 65,25; H, 7,2; N, 17,6

Encontrado: C, 65,2; H, 7,2; N, 17,6

EJEMPLO 2

A. Preparación de acetato de 4-(4-(metilamino)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina.

En 150 ml de etanol seco, se agita durante la noche, 14,35 g de 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)piperid-4-ona y 23,5 g de metilamina etanólica al 33% p/p. Se añaden luego lentamente 2 g de borohidruro sódico bajo una atmosfera de nitrógeno con enfriamiento. La mezcla se refluje entonces durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se trata cuidadosamente con ácido acético en exceso. La mezcla, después de la dilución con agua y basificación con NaOH 5N, se extrae con cloroformo. Después de la separación, la fase clorofórmica se seca (MgSO₄) y se evapora para dar un producto oleoso en bruto (10 g) que cristaliza tras la trituración con una mezcla de acetato de etilo y éter.

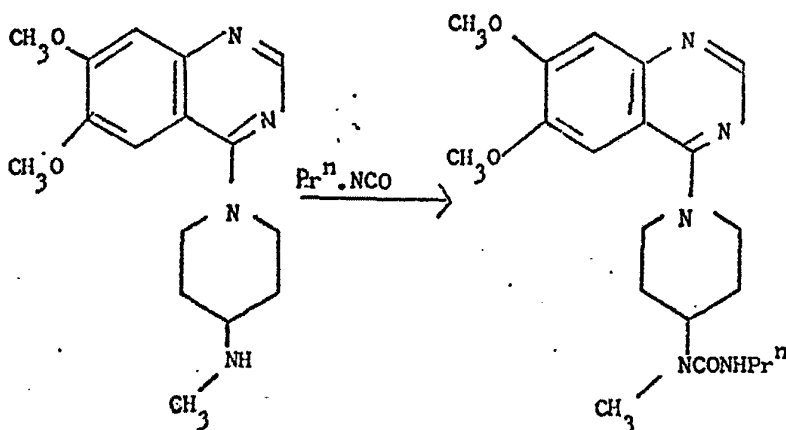
La recrystalización en acetonitrilo y luego en acetato de etilo proporciona acetato de 4-(4-(metilamino)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina puro, p.f. 169-172°C.

Análisis:

Encontrado: C, 59,2; H, 7,5; N, 15,7 %

Requerido para C₁₆H₂₂N₄O₂·C₂H₄O₂: C, 59,7; H, 7,2; N, 15,5 %

B. Preparación de 4-(4-(1-metil-3-n-propilureido)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina.



5 Se disuelven 1,7 g de 4-(4-(metilamino)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina en 10 ml de cloroformo y se trata con 0,5 g de isocianato de n-propilo. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo solidifica tras la trituración con acetato de etilo. La recristalización en etanol proporciona 4-(4-(1-metil-3-n-propilureido)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina pura (0,4 g), p.f. 209-211°C.

Análisis:

10 Encontrado: C, 61,3; H, 7,6; N, 17,4 %

Requerido para: $C_{20}H_{29}N_5O_3 \cdot 1/4H_2O$; C, 61,3; H, 7,6; N, 17,9 %

15 Se preparan los siguientes compuestos usando el método de los ejemplos 1 y 2, a partir de la 4-piperidino-quinazolina e isocianato o isotiocianato adecuados, y se aíslan en la forma indicada. Se ofrecen los análisis teórico y encontrado de los productos, indicándose el análisis encontrado entre paréntesis

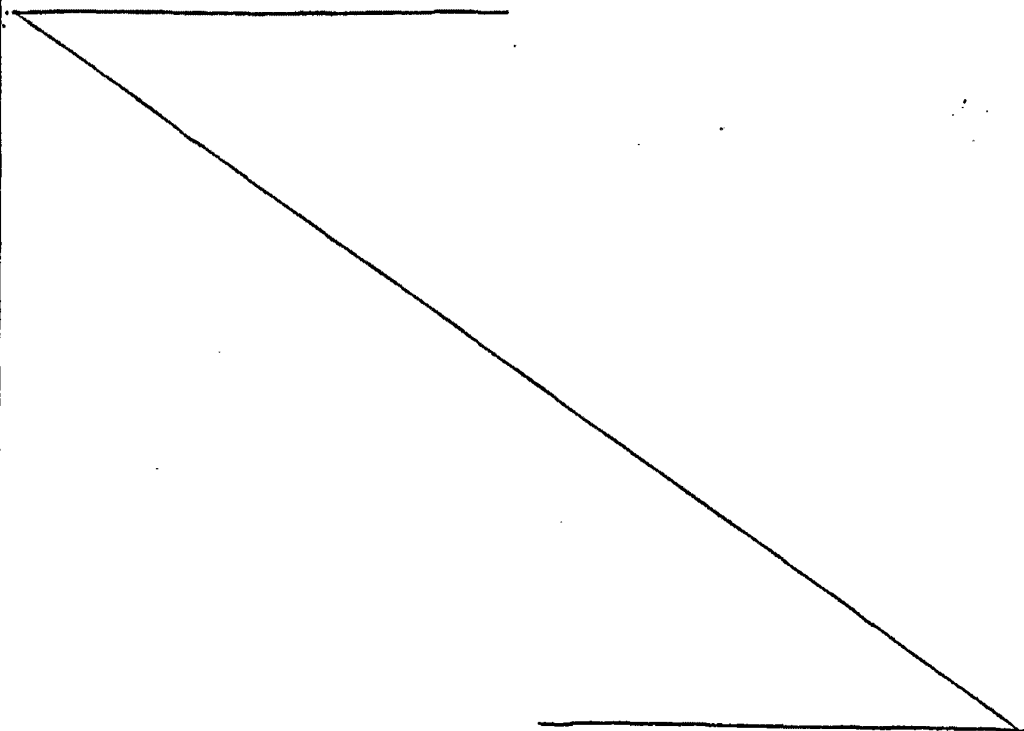
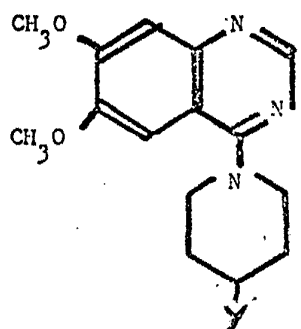


TABLA I

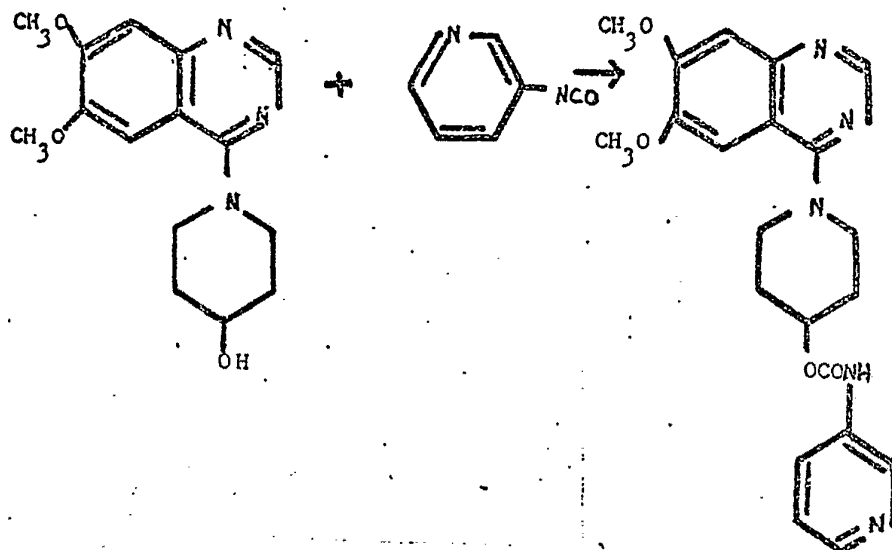


Ejemplo	Y	Sal/base libre/hidrato p.f. °C.	Análisis (Encontrado entre paréntesis)		
			C	H	N
3	-NHCONHCH ₃	monomaleato; 205-207°C	54,66 (54,95)	5,90 5,76	15,18 14,78
4	-NHCSNH(CH ₂) ₃ CH ₃	monomaleato; 195-198°C	55,47 (55,35)	6,40 6,36	13,48 13,10
5	-NHCONH(CH ₂) ₂ CH ₃	base libre; 212-214°C	61,10 (61,25)	7,29 7,33	18,75 19,22
6	-NHCONHCH ₂ CH ₃	base libre; 214-216°C	60,15 (59,88)	7,01 7,07	19,49 19,45
7	-NHCONH.fenilo	base libre; 225-227°C	64,85 (64,61)	6,18 6,32	17,19 16,86
8	-N-CH ₂ (4-piridilo) CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	base libre; 202-204°C	65,25 (65,06)	7,16 7,20	17,56 17,33
9	-NHCONH(3-piridilo)	dimaleato ½-hidrato; 132-144°C	53,61 (53,31)	5,12 5,14	12,94 12,98
10	-N-CH ₂ (3-piridilo) CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	base libre; 167-169°C.	65,25 (64,04)	7,16 7,17	17,56 17,69
11	-N-CH ₂ .fenilo CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	base libre; 196-198°C.	67,90 (67,55)	7,39 7,47	14,66 14,72

TABLA I (Continuación)

Ejemplo	Y	Sal/base libre/hidrato p.f. °C.	Análisis (Encontrado entre paréntesis)
25	$\begin{array}{c} \text{-NCONH(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH(CH}_3\text{)}_2 \end{array}$	base libre; 161-162°	63,59 8,00 16,86 (63,37 8,13 16,60)
26	$\begin{array}{c} \text{-NCONH(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot (2\text{-piridilo}) \end{array}$	base libre $\frac{1}{2}$ -hidrato; 130-133°	64,64 7,44 16,76 (64,48 7,44 16,80)
27	$\begin{array}{c} \text{-NCONH(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	base libre; 155-159°	63,59 8,00 16,85 (63,03 7,89 16,56)
28	$\begin{array}{c} \text{-NCONHCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	base libre; 192-194°	61,11 7,29 18,75 (61,46 7,29 18,62)
29	$\begin{array}{c} \text{-NCONH(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	base libre; 173-175°	62,82 7,78 17,44 (63,04 7,95 17,38)
30	$\begin{array}{c} \text{-N.CONHCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	base libre; 182-184°	61,99 7,54 18,07 (62,08 7,59 17,99)
31	$\begin{array}{c} \text{-NCSNHCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	base libre; 212-220°	57,58 6,71 18,65 (57,18 6,79 18,70)
32	$\begin{array}{c} \text{-NCONH(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	base libre; 161-165°	60,41 7,48 16,77 (60,10 7,63 16,81)
33	$\begin{array}{c} \text{-NCSNH(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	base libre; 229-231°	59,53 7,25 17,36 (59,28 7,20 17,58)

EJEMPLO 34



5

En un bomo de acero inoxidable se calienta a 150°C durante 24 horas, 2,9 g de 4-(4-hidroxipiperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina y 1,3 g de isocianato de 3-piridilo en 40 ml de dioxano seco. La mezola enfriada se concentra in vacuo para dar un sólido viscoso de color marrón, el cual se tritura con éter y se filtra. El residuo insoluble se cristaliza en acetonitrilo para dar 1,4 g de 4-(4-(3-piridilcarbamoil)piperidino)-6,7-dimetoxiquinazolina, p.f.: 180-183°C.

10

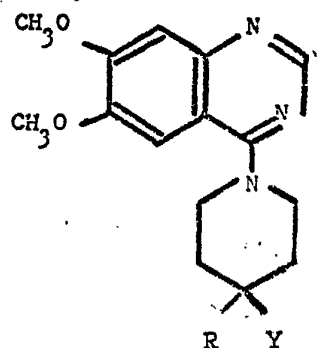
Análisis: $C_{21}H_{23}N_5O_4$ requiere: C, 61,6; H, 5,7; N, 17,1;

Encontrado: C, 61,3; H, 5,5; N, 17,5 %.

Se preparan los siguientes compuestos usando el método del ejemplo 34 a partir de la adecuada 4-(4-hidroxipiperidino)-quinazolina (ó 4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7-dimetoxiquinazolina en el caso del ejemplo 32) y del isocianato adecuado, y los productos se aislan

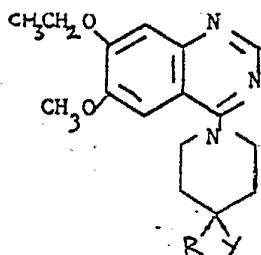
en la forma indicada. Se ofrecen los análisis teórico y encontrado, indicándose este último entre paréntesis.

TABLA II

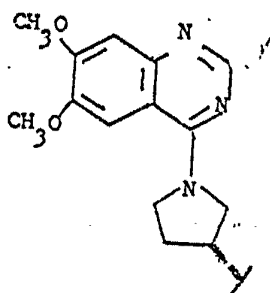


Ejemplo	R	Y	Sal/base libre/hidrato p.f. °C.	Análisis (encontrado entre paréntesis)		
				C	H	N
35	H	-OCONHCH ₃	base libre; 195-198°C	58,95 (59,05)	6,40 (6,47)	16,17 (16,19)
36	H	-OCONH(CH ₂) ₃ CH ₃	base libre; 127-129°C	61,84 (62,09)	7,27 (7,30)	14,42 (14,08)
37	H	-OCONH(CH ₂) ₂ CH ₃	base libre; 164-167°C	60,95 (61,00)	7,00 (6,98)	14,96 (15,29)
38	CH ₃	-OCONH(CH ₂) ₂ CH ₃	base libre; 161-165°C	61,84 (61,46)	7,27 (7,19)	14,42 (14,07)
39	H	-OCONHCH ₂ CH ₃	base libre; 168-170°C	59,98 (59,98)	6,71 (6,76)	15,55 (15,45)
40	CH ₃	-OCONHCH ₃	base libre; 199-207°C	59,98 (59,56)	6,71 (6,76)	15,55 (15,20)

TABLA II (Continuación)

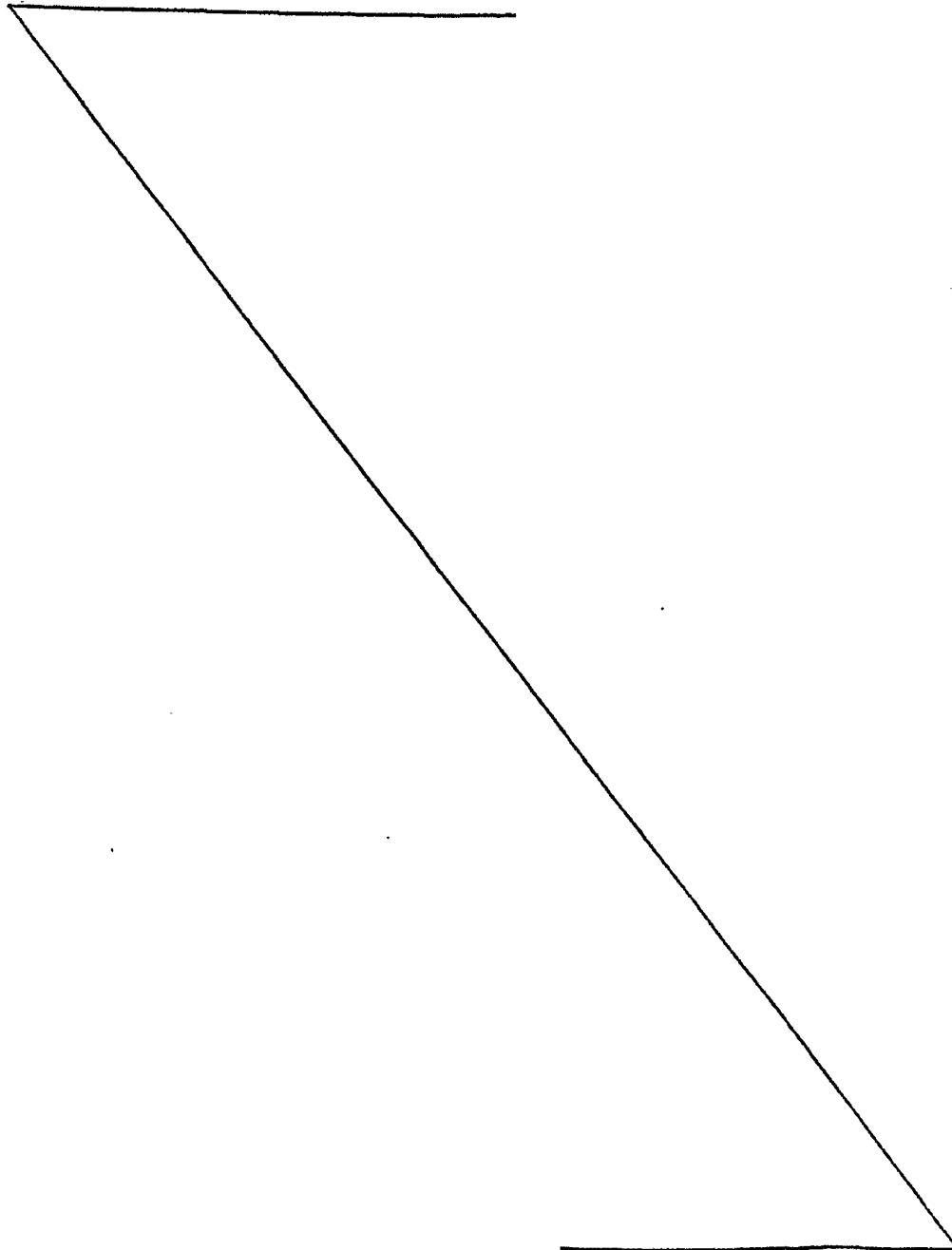


Ejemplo	R	Y	Sal/Base libre/ Hidrato p.f. °C.	Análisis % (Encontrado entre paréntesis)
41	H	-OCONHCH ₂ CH ₃	base libre; 286-288°	60,95 7,00 14,96 (60,71 7,12 14,71)



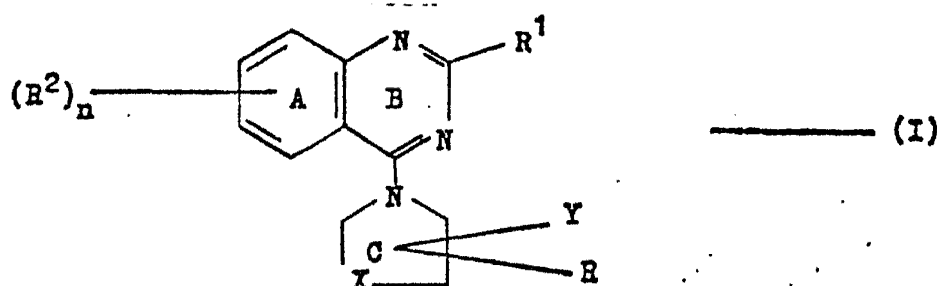
Ejemplo	Y	Sal/Base libre/Hidrato p.f. °C	Análisis % (Encontrado entre paréntesis)
			C H N
42	-OCONH(CH ₂) ₂ CH ₃	base libre; 186-189°	60,00 6,71 15,55 (59,97 6,94 15,66)

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:

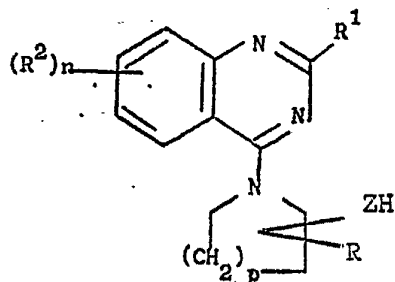


5 en la que (i) R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; $(R^2)_n$ representa de 1 a 3 sustituyentes opcionales, siendo cada R^2 un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o alcoxi inferior y siendo n de 1 a 3, o constituyendo dos cualquiera de las mitades R^2 un grupo metilendioxi o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

10 adyacentes del anillo A; (ii) X representa $-(CH_2)_p-$ en donde p es 1 a 3; (iii) Y está unido a la posición 3 ó 4 del anillo C y representa un grupo de fórmula $-Z-CO-NHR^6$ ó $-Z-CS-NHR^6$ en donde Z es $-O-$ ó $-N-$, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo inferior R^4 opcionalmente sustituido por un grupo amino, alcoxi inferior, hidroxilo, carboxilo, arilo o heteroarilo; un

15 grupo alqueno(inferior)- ó alquino(inferior)-metilo; un grupo arilo o un grupo heteroarilo, y R^6 es un grupo como el definido anteriormente para R^4 excepto hidrógeno; y (iv) R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior unido al mismo átomo de carbono que Y; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables;

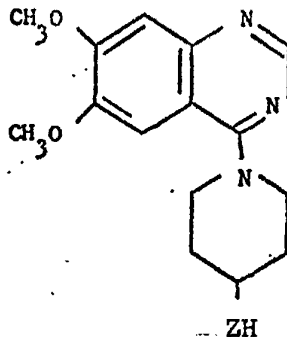
20 caracterizado porque se hace reaccionar una quinazolina de fórmula:



Handwritten mark

5 en donde R, R¹, R², R⁴, Z, n y p se definen como anteriormente en la fórmula (I), con un iso(tio)cianato de fórmula R⁶NCO en donde Q es oxígeno o azufre y R⁶ se define como en la fórmula (I), efectuándose la reacción en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura de al menos la temperatura ambiente (20°C), durante hasta tres horas aproximadamente, siendo protegidos si es necesario, antes de la reacción, cualquier grupo de R², R⁴ y R⁶, capaces de reaccionar con los grupos isocianato o isotiocianato, para protegerlos después de la reacción.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como quinazolina se hace reaccionar una que tiene la fórmula:



en donde Z se define como en la fórmula (I).

15 3.- Procedimiento para preparar derivados de quinazolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, - 1 de Abril 1978

PFIZER CORPORATION.

J. M. GONZALEZ AGUIRRE
por el Firmante de la Memoria