



2 FEB 1978
CONCEDIDA

745 930 7
ES 21
AI
FECHA DE PRESENTACION
1-6-77

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
696.201	15-6-76	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ALINOQUINAZOLINA SUSTITUIDOS"		
71 SOLICITANTE (ES)		
PFIZER INC.		2 39234 CASE 5755
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235. East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
Philip Dietrich Hammen		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 65.996)

7-65973

Esta invención se relaciona a un procedimiento novedoso para la preparación de derivados de aminoquinazolina sustituidos e intermediarios de los mismos. Los productos finales obtenidos por medio del procedimiento de la invención son compuestos químicos conocidos, valiosos en el arte en virtud de su habilidad para bajar la presión de la sangre en mamíferos y hipertensivos. Más específicamente, estos compuestos hipertensivos son ciertas 2-(4-piperazin-1-il-4-sustituidas)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolininas y 2-(4-piperazin-1-il-4-sustituida)-4-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolininas, que se describen en las especificaciones de Patentes de los Estados Unidos Nos.

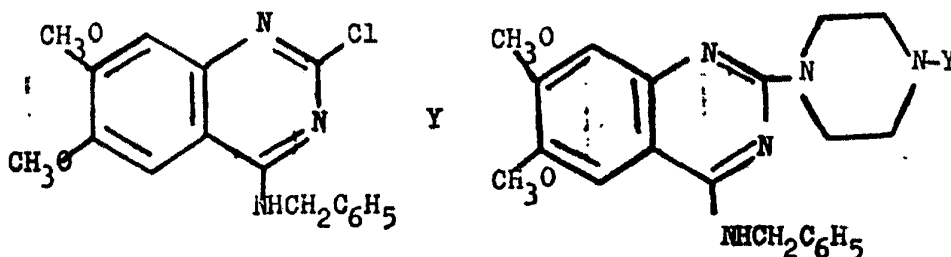
3,511,836 y 3,669,968. La invención también se relaciona a ciertas 2-halo-6,7-dimetoxi-4-quinazolinas (aminosustituida) y 2-halo-6,7,8-trimetoxi-4-quinazolinas (aminosustituida) y a los compuestos correspondientes en los que el sustituyente 2-halo se reemplaza por ciertos grupos 4-sustituyentes de piperazínico, que son novedosos intermediarios.

La especificación de Patente de los Estados Unidos No. 3,511,836 describe diferentes procedimientos para la preparación de 2-(piperazín-1-il-4-sustituidos)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolinas. Por ejemplo, por medio de la reacción de 2-cloro-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolinas con la piperazina 1-sustituida apropiadamente, por la reacción de una 2-(piperazín-1-il-4-sustituido) 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina con amoníaco ó por la alquilación, alcanoilación, aroilación ó alcoxilación de la 2-(1-piperazínil)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina. La especificación de Patente de los Estados Unidos No. 3,669,968 describe la preparación de 2-(piperazín-1-il-4-sustituida)-4-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolinas por la reacción de la 2-cloro-4-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina con la piperazina 1-sustituida apropiada.

La especificación de Patente de los Estados Unidos No. 3,935,213 describe la preparación de 2-(piperazín-1-il-4-sustituida)-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolinas y las correspondientes 6,7,8-trimetoxiquinazolinas por medio del procedimiento que comprende o bien:

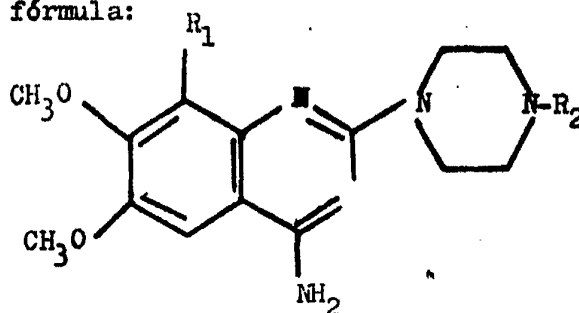
(1) La reacción del 4,5-dimetoxi sustituido apropiado o del 2-aminobenzonitril 3,4,5-trimetoxi sustituido, con ciertas piperazinas 1,4-disustituidas; ó bien (2) la reacción del 4,5-dimetoxi ó de la 2-aminobenzamídina 3,4,5-trimetoxi sustituida con las mismas piperazinas 1,4-disustituidas.

En la especificación de Patente de los Estados Unidos No. 3,511,836 se describen compuestos de las fórmulas:

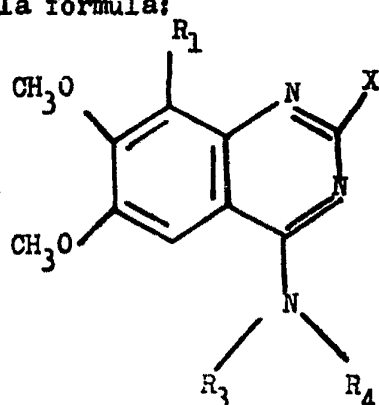


en las que Y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, alcanilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, alil-propargilo, 2-metalilo, fenilo, benzilo, benzoilo, clorobenzoilo, bromobenzoilo, trifluormetilo, metoxifenilo, metilfenilo, metilbenzoilo, trifluorometilbenzoilo, furoilo, benzo-furoilo, tenoilo, piridincarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenzoilo, el éster alquílico del ácido carboxílico en el que el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el éster alquénilico del ácido carboxílico en el que el alquénilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Sin embargo, otros intermedarios, útiles en el procedimiento de la presente invención son compuestos novedosos.

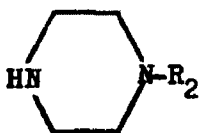
De acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula:



que comprende reaccionar un mol de un primer reactivo que tiene la fórmula:



con entre 1 y dos moles de un segundo reactivo que tiene la fórmula:

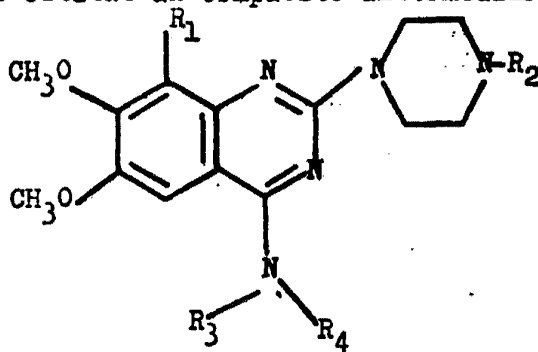


en un solvente orgánico inerte a la reacción a una temperatura comprendida entre 50° y 200°C; en las que R₁ es hidrógeno ó me-

toxi; R_2 es un alquenilo que tiene entre 3 y 5 átomos de carbono, benzoilo, furoilo, tienilcarbonilo, alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 5 átomos de carbono, alqueniloxicarbonilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono o (2-hidroxialcoxi) carbonilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono; X es cloro ó bromo; R_3 es hidrógeno y R_4 es $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ ó $-\text{COOR}_6$, ó R_3 y R_4 juntas con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un grupo imidocíclico, de preferencia un grupo ftalimido, maleimido ó succinimido; R_5 es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, metoxi ó nitro; y R_6 es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono ó $-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$.

Una gama especialmente preferida de temperatura está comprendida entre 80° y 130°C .

Cuando el procedimiento anterior se lleva a cabo con los reactivos (II y (III) en los que R_2 es benzoilo, furoilo, tienilcarbonilo, alcoxicarbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono ó (2-hidroxialcoxi) carbonilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono; R_3 es hidrógeno y R_4 es $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, se prefiere reaccionar cantidades equimolares de los mencionados reactivos. Se obtiene un compuesto intermediario que tiene la fórmula:



En la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen anteriormente, y este compuesto intermediario se reacciona adicionalmente por hidrogenolisis catalítica para formar el producto final de la fórmula (I). Un catalizador especialmente preferido para la hidrogenolisis es el paladio.

Cuando el procedimiento de esta invención se lleva a cabo con un primer reactivo de la fórmula (II) en el que R_3 y R_4 juntas con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un grupo ftalimido, maleimido ó succinimido, también se prefiere emplear una cantidad equimolar de cada uno de los reactivos para formar un intermediario de la fórmula (IV). En cuyo caso, el mencionado intermediario se reacciona adicionalmente a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C para formar el producto final de la fórmula (I): (a) por hidrolisis, ó (b) por la reacción con una cantidad equimolar de hidrazina en la presencia de un solvente orgánico inerte a la reacción.

Una temperatura especialmente preferida para reaccionar adicionalmente el intermediario de la fórmula (IV) por medio de hidrolisis o con hidrazina es la comprendida entre 20° y 50°C .

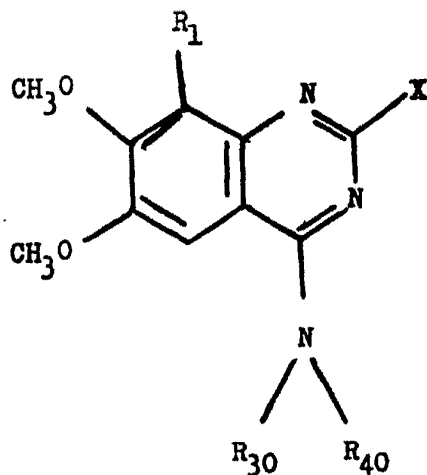
Cuando se emplea la hidrolisis se prefiere que se lleve a cabo en la presencia de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico ó fosfórico.

Cuando el procedimiento de esta invención se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula (II) en la que R_3 es hidró-

geno y R_4 es $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ ó $-\text{COOR}_6$ en las que R_5 y R_6 son como se definen previamente, el compuesto deseado de la formula (I), ó la sal de adición de clorhidrato ó bromhidrato del mismo, se produce directamente. En este último caso se prefiere reaccionar un mol del primer reactivo de la formula (II) con dos moles del segundo reactivo de la formula (III).

Aún cuando el procedimiento de la presente invención es útil para la preparación de los mencionados agentes hipotensivos conocidos de la formula I, es especialmente útil para la preparación de dos compuestos particularmente valiosos de la formula I, a saber, la 2-(4-[2-furoil]piperazin-1-il-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina y la 2-[4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxycarbonil)-piperazin-1-il]-4-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina, conocidos en el arte como prazosina y trimazosina. La 2-[4-(2-metilprop-2-enilxycarbonil)-piperazin-1-il]-4-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina, es un material de partida valioso para la producción de trimazosina (Patente de los Estados Unidos No. 3,669,968). La prazosina y la trimazosina han sido reportadas recientemente como que tienen utilidad terapéutica en el hombre (Cohen, Journal of Clinical Pharmacology, 10, 408 [1970]; De Guia, y colaboradores, Current Therapeutic Research, 15, 339 [1973]).

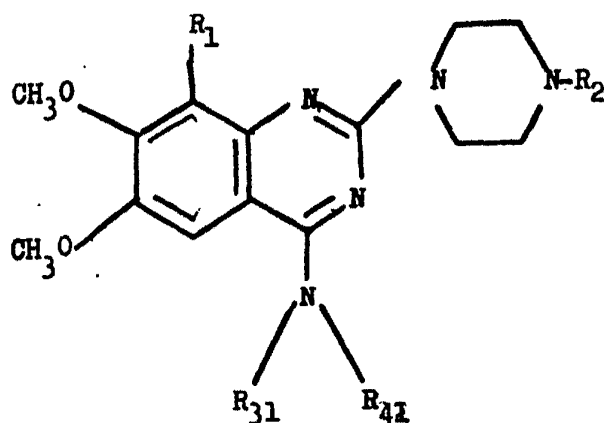
La invención también proporciona compuestos intermedios novedosos y útiles de la formula (V):



...V

en la que X y R_1 son como se definen previamente, R_{30} es hidrógeno y R_{40} es $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ ó $-\text{COOR}_6$ ó R_{30} y R_{40} junto el átomo de nitrógeno al cual están ligadas forman un grupo imidocíclico, de preferencia un grupo ftalimido, maleimido ó succinimido; y R_5 y R_6 son como se definen anteriormente.

La invención adicionalmente proporciona compuestos intermedarios útiles de la formula (VI)



...VI

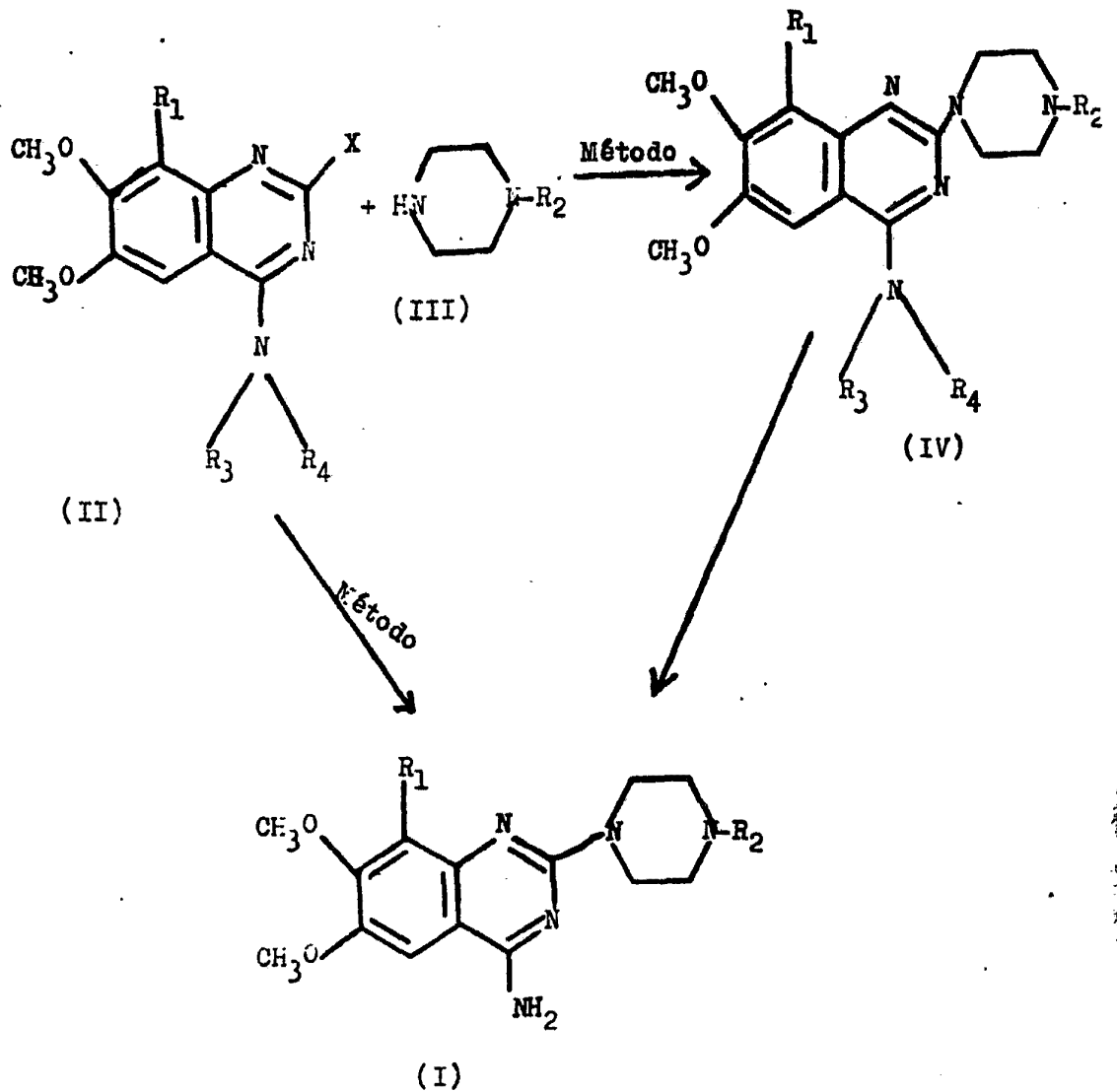
en la que R_1 y R_2 son como se definen previamente y R_{31} y R_{41} juntas con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un grupo imidocíclico, de preferencia un grupo ftalimido, maleimido ó succinimido.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) anterior, o una sal de adición de ácido de clorhidrato ó bromhidrato del mismo, reaccionando un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III).

En ciertos casos, que se describen en detalle posteriormente, un compuesto intermediario de la fórmula (IV), o una sal de adición de ácido del mismo, se obtiene inicialmente, y luego se reacciona adicionalmente para obtener un compuesto de la fórmula (I). La reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico inerte a la reacción apropiado. Un solvente apropiado es aquel que sirve para disolver substancialmente los reactivos, y que no interacciona adversamente con los reactivos o los productos de la reacción. Ejemplos de dichos solventes son los alcoholes, tales como isopropanol, butanol, isobutanol, alcohol isoamílico, 2-metil-2-pentanol y 3,3-dimetil-1-butanol; los glicoles tales como etilenglicol y dietilenglicol; éteres glicólicos tales como éster monoetilíco, dietilenglicol, éster monoetilíco de dietilenglicol, 1,2-dimetoxietano, y éster dimetilíco de dietilenglicol; amidas terciarias tales como N,N-

dimetilformamida, N,N-dietilacetamida y N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido y piridina. Aún cuando la reacción puede llevarse a cabo dentro de una amplia gama de temperatura, se prefiere una temperatura en la gama comprendida entre 50° y 200°C. Una gama especialmente preferida de temperatura es la que abarca de los 80° a 130°C. El tiempo que se requiere para que el procedimiento llegue substancialmente a completarse varía de acuerdo con diferentes factores, tales como por ejemplo, la temperatura de reacción, la reactividad de los materiales de partida en particular empleados y la concentración de los reactivos. A más bajas temperaturas se necesitan tiempos de reacción más prolongados, mientras que a más elevadas temperaturas la reacción se completa en un tiempo más corto. Generalmente es suficiente un tiempo de reacción comprendido entre 15 minutos y 50 horas.

En ciertos casos la reacción de un compuesto de la formula (II) con un compuesto de la formula (III) forma un compuesto intermediario de la formula (IV) el que se reacciona adicionalmente para obtener el compuesto deseado de la formula (I). De esta forma, el procedimiento de la invención puede llevarse a cabo por cualquiera de los métodos, designados como el método A y el método B, que aparecen en el siguiente esquema de reacción.



Los compuestos de las formulas (II) y (III) empleados como reactivos en el procedimiento de la invención son aquellos en los que X es cloro ó bromo y se prefieren particularmente los

compuesto en los que X es cloro; R_1 es hidrógeno ó metoxi; R_2 es alquenoilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, benzoi-
lo, furoilo, tienilcarbonilo, alcoxicarbonilo que tiene de 2
a 5 átomos de carbono, alquenoxicarbonilo que tiene 4 ó 5 áto-
mos de carbono ó (2-hidroxialcoxi)carbonilo que tiene 4 ó 5
átomos de carbono. Cuando se toman separadamente, R_3 es hidró-
geno y R_4 es $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$
ó $-\text{COOR}_6$ y cuando se toman juntas con el átomo de nitrógeno al
cual están ligadas, R_3 y R_4 forman un grupo imidocíclico. Ejem-
plos de dichos grupos imidocíclicos son los grupos ftalimido,
succinimido, maleimido, glutarimido, e imido, derivados de otros
anhidridos cíclicos de ácido dicarboxílico tales como anhidridos
de ácido diglicólico, tioglicólico, ciclohexan-1,2-dicarboxílico,
4-bromoftalico, 3-nitroftalico y metilmaleico. Los grupos imi-
do cíclicos preferidos son el ftalimido, succinimido y maleimido.
 R_5 es hidrógeno, cloro, bromo, metilo metoxi ó nitro; y R_6 es
alquilo que tiene de 1 a 4- átomos de carbono o $-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$.

Cuando el procedimiento de la invención se lleva a
cabo de acuerdo con el método A, como se muestra en el esquema
de reacción anterior, se prefiere emplear compuestos de lafor-
mula (II) en los que X es cloro ó bromo; R_5 es hidrógeno o me-
toxi, y R_3 es hidrógeno y R_4 es $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, en la que R_5 es
como se define previamente, o R_3 y R_4 , juntas con el átomo del
nitrógeno al que están ligadas, forman un grupo ftalimido, ma-
leimido ó succinimido. Dichos compuestos de la formula (II)

reaccionan con los compuestos descritos anteriormente de la fórmula (III) para obtener intermediarios de la fórmula (IV), a una sal de clorhidrato ó bromhidrato de los mismos. Cuando se desean dichos compuestos de la fórmula (IV), se prefiere llevar a cabo la reacción empleando cantidades aproximadamente equimolares de los reactivos por razones de economía y eficiencia. Sin embargo, no es esencial para el éxito de la reacción, y puede haber presente un exceso de cualquiera de los reactivos. El compuesto intermediario de la fórmula (IV) puede convenientemente ser aislado en la forma de una sal de clorhidrato, o de una sal de bromhidrato, cada una de las cuales ordinariamente es insoluble en el solvente de reacción y de esta manera puede obtenerse simplemente por filtración o por lavado. Alternativamente, las sales mencionadas anteriormente pueden ser tratadas durante el tratamiento de la mezcla de reacción con un reactivo alcalino, tal como por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o metóxido de sodio, seguido por la extracción de la base libre en un solvente inmiscible en agua tal como por ejemplo, cloroformo, diclorometano o benceno. Y por evaporación hasta secarse. Cuando se desea, o bien el compuesto de la fórmula (IV) o una sal del mismo pueden adicionalmente purificarse por métodos standard tales como cristalización ó cromatografía de columna. Sin embargo, a menudo tienen una pureza suficiente como para reaccionar adicionalmente a fin de formar compuestos de la fórmula (I), sin purificación adicional.

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la fórmula (IV) o una sal de clorhidrato del mismo, se reacciona adicionalmente para eliminar los sustituyentes 4-amino, R_3 y R_4 , para obtener el compuesto deseado de la fórmula (I). Cuando se emplea un compuesto de la fórmula (IV) en el que R_3 es hidrógeno y R_4 es un grupo benzilo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, los valores preferidos de R_2 son benzoilo, furcilo, tienilcarbonilo, alcoxi-carbonilo que tienen de 2 a 5 átomos de carbono y (2-hidroxi-alcoxi)carbonilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono. Se prefiere eliminar el grupo benzilo por hidrogenolisis catalítica. El termino "hidrogenolisis catalítica" como se usa en la presente, es bien entendido por las personas hábiles en el arte de la hidrogenación, y se ilustra en los ejemplos que aparecen posteriormente en la presente.

La hidrogenolisis catalítica puede llevarse a cabo por medio de una variedad de procedimientos bien conocidos en el arte de este tipo de transformación, tales como los que explica a Agustín en "Catalytic Hydrogenation", Marcel Dekker, Inc. Nueva York, 1965, páginas de 139 a 142. Un procedimiento particularmente conveniente comprende poner en contacto el compuesto de la fórmula (IV), en el que R_3 es hidrógeno y R_4 es $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, con hidrógeno, en un medio solvente inerte a la reacción y en la presencia de un catalizador apropiado a una temperatura y presión apropiadas, hasta que la hidrogenolisis queda completa. Posteriormente, el producto deseado de la fórmula (I) puede ser

recuperado por métodos convencionales que incluyen la remoción catalítica y la recuperación del producto del medio de solvente.

Como se usa en la presente "medio de solvente inerte a la reacción" se refiere a cualquier medio que es un solvente o un agente de suspensión apropiado para los reactivos, es estable bajo las condiciones de hidrogenolisis y no interfiere con la efectividad del catalizador o interacciona con los reactivos o el producto. Los solvente orgánicos polares son generalmente apropiados e incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y butanol, éteres solubles en agua cíclicos y de cadena recta tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter monometílico de dietilenglicol, 2-etoxietanol, los ácidos alcanóicos inferiores tales como el ácido acético ó el ácido propionico, medios acuosos que incluyen los solventes anteriores, y ácido clorhídrico diluido acuoso. Estos solventes y otros son convencionales en las técnicas conocidas de hidrogenación y por lo tanto no son críticos.

La temperatura no es más crítica que lo que es en otras reacciones de hidrogenolisis conocidas. De esta forma, puede emplearse con buenos resultados una temperatura comprendida entre 0° y 100°C. La gama preferida de temperatura, sin embargo, es entre 10° y 60°C y se prefiere especialmente la temperatura ambiente por razones de conveniencia. A una temperatura inferior a 0° la reacción ordinariamente es lenta, mientras que a una temperatura superior a 100°C, puede ocurrir la descom-

posición del material de partida. Entre más alta sea la temperatura, más rápido será el régimen de reacción. Sin embargo, la reacción, ordinariamente queda completa entre 1 y 24 horas.

Los catalizadores apropiados para obtener los productos deseados de la fórmula (I) en la reacción de hidrogenólisis son el platino, el paladio, el renio, el rodio y el rutenio, ya sea del tipo soportado o del tipo no soportado, así como compuestos catalíticos de los mismos tales como óxidos y cloruros. Ejemplos de soportes del catalizador son el carbón, la sílice y el sulfato de bario. Especialmente preferido como catalizador es el paladio por razones de economía y eficiencia.

El catalizador ordinariamente se emplea en una cantidad comprendida entre 10% y 100% por peso, basado en el mencionado compuesto de partida de la fórmula (IV):

La presión empleada durante la hidrogenólisis no es crítica, por ejemplo, pueden obtenerse resultados satisfactorios a presiones que varían entre la presión ambiente y 100 atmósferas.

Cuando se emplean los compuestos de la fórmula (IV) en los que R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados forman uno de los grupos imidocíclicos anteriormente mencionados, los mencionados compuestos (IV) se reaccionan adicionalmente por hidrólisis o con hidrazina para proporcionar los

productos deseados de la formula (I). La mencionada hidrolisis puede llevarse a cabo bajo condiciones alcalinas en la presencia de, por ejemplo, hidróxido de sodio y/o hidroxido de potasio, o bajo condiciones ácidas empleando un ácido apropiado. Ejemplos de dichos ácidos apropiados son el ácido clorhídrico, el ácido bromihídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fósforico, el ácido hidroico, el ácido dicloroacético y el ácido trifluoroacético. Para la hidrolisis de los compuestos imidociclicós preferidos de la formula (IV), se ha encontrado que es particularmente conveniente y eficiente emplear el ácido clorhídrico, el ácido bromihídrico, el ácido sulfúrico ó el ácido fosfórico. Se prefiere llevar a cabo la hidrólisis con uno de estos ácidos a una temperatura en la gama de entre 0° y 100°C, y una gama particularmente preferida de temperatura para dicha hidrólisis es entre 20° y 50°C. A temperaturas inferiores a 0°C, el régimen de hidrólisis es extraordinariamente lento. A temperaturas por arriba del 100°C, se generan cantidades excesivas de productos de descomposición.

La relación molar de los ácidos anteriores con respecto al compuesto de la formula (IV) puede variar dentro de una amplia gama, y de esta manera pueden emplearse relaciones molares de entre 1:1 y 200:1 con resultados satisfactorios. El tiempo que se requiere para llegar a completar substancialmente la hidrólisis variará de acuerdo con la temperatura de reacción, y ordinariamente cuando se lleva a cabo a 100°C, solo es suficien

te unos cuantos minutos, y cuando se lleva a cabo a 0°C, pueden requerirse hasta 24 horas para llegar a completar la hidrólisis. La hidrólisis puede llevarse a cabo en un medio acuoso o en un medio acuoso orgánico empleando un solvente orgánico inmiscible en agua tal como por ejemplo, cloroformo, dicloruro de metileno, benceno, o tolueno. Al completarse la hidrólisis, lo que puede determinarse fácilmente por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice empleando, por ejemplo, un sistema de solvente de acetato de etilo/diethylamina de 95:5, puede aislarse el producto deseado de la fórmula (I) o una sal del ácido utilizado en la hidrólisis, empleando métodos bien conocidos en el arte. Sin embargo, ordinariamente es más conveniente ajustar la mezcla de reacción a un pH alcalino por la adición, por ejemplo, de hidróxido de sodio, de hidróxido de potasio o de carbonato de sodio, seguido por la extracción del compuesto de la fórmula (I) como la base libre, empleando, por ejemplo, uno de los solventes orgánicos mencionados anteriormente, opcionalmente empleados en la hidrólisis. El producto se aísla fácilmente por evaporación.

Alternativamente, como se mencionó en lo anterior, el intermediario de la fórmula (IV) en el que R₃ y R₄ juntas con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman uno de los grupos imidocíclicos, puede adicionalmente reaccionarse con hidrazina para proporcionar el producto final de la fórmula (I). El uso de la hidrazina para eliminar el grupo taloilo de los

ácidos ftalimido o de los correspondientes ésteres alquílicos inferiores es bien conocido en el arte, véase, por ejemplo, Advances in Org. Chem. 3, de Boissannas, 179-183 (1963) y Jour. Amer. Chem. Sec., de Sheehan y colaboradores, 76, 6329 (1954). Se ha encontrado ahora que los intermediarios anteriores de la fórmula (IV) que contienen uno de los grupos imidosciclicós previamente mencionados y especialmente aquellos que contienen el grupo ftalimido, maleimido ó succinimido, también reaccionan para proporcionar los productos deseados de la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo en la presencia de un solvente orgánico inerte a la reacción. Ejemplos de solventes orgánicos que pueden emplearse para esta reacción son los alcanoles inferiores, tales como etanol, propanol, isopropanol, butanol, y alcohol isomilico; N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, éter dimetilíco de dietilenglicol y éter monoetilíco de dietilenglicol.

La hidrazina empleada puede ser hidrazina substancialmente pura o un derivado tal como hidrato de hidrazina, clorhidrato de hidrazina o un sulfato de hidrazina. Cuando se emplean las sales de adición de ácido la hidrazina se genera in situ por la adición de una base apropiada para neutralizar el ácido. Ejemplos de dichas bases apropiadas son el metóxido de sodio, el carbonato de potasio, la trietilemina, la trietanolamina, y el hidróxido de sodio. Aunque puede emplearse en esta reacción con éxito un exceso molar de hidrazina hasta de 5 moles por cada mol

del intermediario (IV), se prefiere emplear una cantidad equimolar de hidrazina para reducir al mínimo las posibles reacciones laterales y por razones de economía. Se prefiere llevar a cabo la reacción con hidrazina a temperaturas de entre 0° y 100°C. Una gama particularmente preferida de temperatura es entre 20° y 50°C. A temperaturas superiores a 100°C ocurren reacciones laterales indeseables, mientras que a temperaturas inferiores a 0°C el régimen de reacción es extraordinariamente lento.

El tiempo que se requiere para llegar a completar substancialmente la reacción, como es natural, variara con la temperatura y la naturaleza precisa de los reactivos y el solvente. Ordinariamente, sin embargo, la reacción con hidrazina para formar el producto final de la formula I) quedará substancialmente completa dentro de un período comprendido entre 1 y 48 horas. La reacción de hidrazina con los compuestos imidocíclicos anteriores también forma un subproducto de hidrazina cíclico, tal como por ejemplo, ftalohidrazida en el caso de los intermediarios de ftalimido. La mezcla de reacción puede ser liberada del subproducto de hidrazida cíclico y puede aislarse el producto deseado de la formula (I) por métodos bien conocidos en el arte, tal como por ejemplo, evaporación al vacío hasta secarse, trituración del residuo con un ácido mineral fuerte diluido tal como ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico, en el que la hidrazida cíclica usualmente solo es casi soluble, filtrando y

ajustando el filtrado a un pH alcalino, con lo que el producto deseado se aísla por extracción ó filtración.

Cuando se reacciona un compuesto de la formula (II) en el que R_1 es hidrógeno o metilo, R_3 es hidrógeno y R_4 es $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ ó $-\text{COOR}_6$ en el que R_5 y R_6 son como se definen previamente con una piperazina 1-substituida de la formula (III) en el procedimiento de la invención, la reacción procede directamente para proporcionar el compuesto deseado de la formula (I) como queda indicado por el Método B en el esquema de reacción anterior. De esta forma, con dicho compuesto de la formula (II), la piperazina 1-substituida (III) reacciona tanto en la posición 2 de la quinazolina (II) para desplazar el átomo de halógeno, X, ($X = \text{Cl}$ ó Br) y para eliminar el grupo R_4 cuando R_3 es hidrógeno y R_4 es uno de los grupos anteriores que contienen carbonilo, para obtener un compuesto de la formula (I) en una sola etapa.

Aún cuando el método B puede llevarse a cabo convenientemente empleando relaciones molares entre el compuesto (II) y el compuesto (III) comprendidas entre 1:1 y 3:1 y aún más elevado, se prefiere reaccionar el compuesto de la formula (II) con el compuesto de la formula (III) en una relación molar de 2:1 por razones de eficiencia y economía.

Cuando el procedimiento de la reacción se lleva a cabo de acuerdo con el método B, el producto deseado de la formula (I) se aísla fácilmente por métodos standard ya sea en la forma de la

sal de clorhidrato (cuando X es cloro), la sal de bromhidrato (cuando X es bromo) o como la base libre. Por ejemplo, cuando un compuesto de la formula (II) en la que X es el cloro especialmente preferido y se reacciona con dos moles de un compuesto de la formula (III), ordinariamente se obtiene la sal de clorhidrato del compuesto (I) simplemente por filtración de la mezcla de reacción y el lavado del producto. Cuando se desea la base libre del producto de la formula (I), la mezcla de reacción, al completarse la reacción, se trata con un exceso de una solución acuosa de un reactivo fuertemente alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio ó carbonato de sodio y la base libre se extrae con un solvente inmisible en agua tal como cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, ó benceno. El producto puede entonces ser obtenido por ejemplo, por evaporación del solvente y purificado adicionalmente, si se desea.

Aún cuando se describen en la especificación de patente de los Estados Unidos No. 3,511,836 intermediarios de la formula (II) en los que R_1 es hidrógeno; R_3 es hidrógeno y R_4 es benzilo, e intermediarios de la formula (IV) que tienen los mismos valores para R_1 , R_3 y R_4 y además R_2 es como se describe previamente se reivindican en la misma, algunos de los compuestos restantes de las formulas (II) y (IV) son compuestos novedosos. Los intermediarios novedosos que caen dentro de la formula (II) son aquellos de la formula (V) como se define anteriormente en la presente.

Los intermediarios novedosos que caen dentro de la formula (IV) son aquellos de la formula (VI) como se definen anteriormente en la presente.

Los intermediarios novedosos de las formulas (V) y (VI) son patentablemente distintos de los compuestos del arte anterior de la formula (II) y (IV), en vista de las diferencias mencionadas anteriormente en los métodos por medio de los cuales se eliminan los grupos R_3 y R_4 para proporcionar los compuestos deseados de la formula (I). Es decir, los compuestos del arte anterior de la formula (II) en las que R_3 es hidrógeno y R_4 es benzilo, reaccionan con los compuestos de la formula (III) para proporcionar los compuestos conocidos correspondientes de la formula (IV) en los que R_3 es hidrógeno y R_4 es benzilo. A fin de eliminar el grupo benzilo, el compuesto de la formula (IV) se somete a hidrogenolisis, como se explicó anteriormente. Como contraste, los compuestos novedosos de la formula (V) en los que R_{30} es hidrógeno y R_{40} es $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ ó $-\text{COOR}_6$ y R_5 y R_6 son como se definen anteriormente, reaccionan con los compuestos de la formula (III) para proporcionar directamente los productos deseados de la formula (I). Los compuestos de la formula (V) en los que R_{30} y R_{40} junto con el átomo de nitrógeno al cual están ligadas forman un grupo ftalimido, maleimido ó succinimido, reaccionand con los compuestos de la formula (III) para proporcionar los intermediarios novedosos de la formula (VI) los que, a su vez proporcionan los compuestos desea-

dos de la formula (I) por hidrólisis o por reacción con hidrázina como se describe previamente.

Los intermediarios descritos anteriormente de las formulas (II) y (V) se preparan a partir de las 2,4-dihalo-6,7-dimetoxiquinazolininas ó 2,4-dihalo-6,7,8-trimetoxiquinazolininas, apropiadas, en las que el halogeno es cloro ó bromo. La preparación de dichos compuestos de dihalógeno se describen previamente en las especificaciones de patentes de los Estados Unidos Nos. 3,511,836, y 3,669,968 y en Jour. Chem. Soc. (London) de Curd y colaboradores, 777 (1847); ibid., 1759 (1948).

En la preparación de los intermediarios novedosos de la formula (V) una de las 2,4-dihaloquinazolininas anteriores se reacciona con una imida ciclíca apropiada, una amida primaria ó uretano en un solvente orgánico inerte a la reacción y en la presencia de una base fuerte tal como por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio, metóxido de sodio, etóxido de potasio, butóxido de litio ó butilitio, bajo condiciones anhidras. Después de que la reacción queda substancialmente completa, el compuesto de la formula (V) se aísla por métodos standars conocidos en el arte, por ejemplo, por enfriamiento rápido de la mezcla de reacción en un exceso de agua ó en ácido diluido y por filtrado, lavado y secado, para obtener el mencionado producto. El enfriamiento rápido en ácido diluido se prefiere cuando se emplea la mencionada amida ó uretano.

Ejemplos de imidas ciclícas apropiadas son cualquiera

de las previamente mencionadas; las imidas cíclicas preferidas son la ftalimida, maleimida y succinimida. Las amidas primarias preferidas son la formamida, la trifluoroacetamida y aquellas de la fórmula R_6CONH_2 , en la que R_6 es alquilo que tiene de la 6 átomos de carbono o $-C_6H_4R_5$, en la que R_5 es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, metoxi ó nitro. Los uretanos preferidos son aquellos de las fórmulas $R_5C_6H_4CH_2OCONH_2$, y R_6OCONH_2 en las que R_5 y R_6 son como se definen previamente.

Ejemplos de solventes orgánicos inertes a la reacción que pueden ser empleados son la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, éter etílico, tetrahidrofuran, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido, tolueno y benceno. El solvente orgánico inerte a la reacción preferido es la N,N-dimetilformamida y el tetrahidrofurano.

Al llevar a cabo la reacción para proporcionar los intermediarios novedosos de la fórmula (V), la base fuerte preferida por razones de economía y de eficiencia es el hidruro de sodio. Ordinariamente se emplea una relación molar entre la mencionada base fuerte y la mencionada 2,4-dihaloquinazolina de cuando menos 1:1, y se prefieren relaciones molares comprendidas entre 1:1 y 2:1.

Aún cuando la reacción anterior puede llevarse a cabo dentro de una amplia gama de temperaturas, se prefiere una temperatura en la gama de entre 0° y 150°C, y especialmente entre 65° y 100°C. Por debajo de 0°C la reacción es extraordinariamente

lenta, mientras que a temperaturas superiores a 150°C, se obtienen cantidades excesivas de subproductos indeseables. El régimen de reacción es más rápido a temperaturas más elevadas y el tiempo que se requiere para llegar a completarse variará con la temperatura así como con la naturaleza específica de los reactivos y del solvente. Sin embargo, la reacción ordinariamente queda completa en un período de tiempo comprendido entre 2 y 24 horas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

4-Benzilamino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolinas

En un matríz de fondo redondo de 3 cuellos con capacidad de 200 ml se colocan 6.48 g. (0.025 mol) de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y 104 ml de tetrahidrofurano. El matríz se calentó por medio de un baño de aceite mantenido a 70°C. Se añaden después al matríz 2.68 gramos (0.025 mol) de benzilamina y la mezcla resultante se calentó con agitación durante una hora. Se añadió una carga adicional de 2.68 gramos de benzilamina y el calentamiento se continuo durante una hora, después de lo cual se añadieron otros 2.68 gramos de benzilamina. La mezcla se calentó durante dos horas adicionales, luego se filtró mientras estaba aún caliente para eliminar el clorhidrato de benzilamina pre-

cipitado. El filtrado se concentró hasta la mitad de su volúmen, se añadieron dos volúmenes de hexano y la mezcla resultante se agitó lentamente durante 30 minutos para efectuar la granulación. Al filtrarse y al secarse se obtuvieron 6.0 gramos (73%) del compuesto del título, punto de fusión entre 190 y 195°C. La estructura se verificó por medio de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y de espectroscopía de masa.

EJEMPLO 2

2[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-benzilamino-
6,7-dimetoxiquinazolina

En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, con capacidad de 200 ml, equipado con termómetro, condensador y tubo de secado, se colocaron 66 ml de alcohol isoamílico y 6.0 gramos (0.018 mol) de 4-benzilamino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina. A lo anterior se añadió una solución de 3.6 gramos (0.020 mol) de 1-(2-furoil)piperazina en 50 ml de alcohol isoamílico. La mezcla resultante se calentó a reflujo (130°C) durante 4 horas, se enfrió a 20°C, se filtró se lavo con éter etílico y se secó al aire para obtener la sal de clorhidrato del compuesto del título. Este se convirtió a la base libre disolviendo en 150 ml de etanol caliente, añadiendo 1.3 gramos de metóxido de sodio, agitando 50°C durante un período de 10 minu

tos, enfriando a 20°C, añadiendo 100 ml de agua, seguido por la extracción con dos porciones de 100 ml de cloroformo. Después de la concentración de los extractos hasta secarse, se obtuvieron 6.0 gramos (70%) del compuesto del título, punto de fusión entre 220 y 225°C.

Cuando se llevó a cabo el procedimiento anterior a 80°C durante un período de 24 horas, los resultados quedaron substancialmente sin cambios.

Cuando la reacción se repitió utilizando carbitol (éter monoetilíco de dietilenglicol) como solvente y calentando ya sea a 200°C durante 20 minutos ó bien a 50°C durante 48 horas, se obtuvo de manera similar el compuesto del título.

EJEMPLO # 3

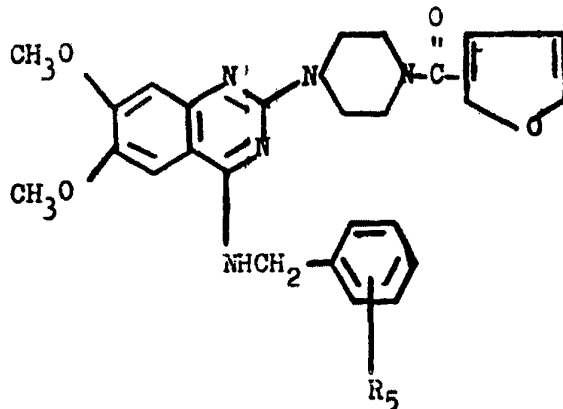
2[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina (prazosina)

En una botella de Baar se colocó 1.0 gramos (2.1 milimoles) de 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-benzilamino-6,7-dimetoxiquinazolina y 15 ml de etanol. Se añadió agua (aproximadamente 5 ml) a la temperatura de nebulosidad, y luego 400 mg de catalizador de paladio sobre carbón (50% húmedo). La mezcla resultante se agitó en un aparato de hidrogenación de Baar a una presión de 3.515 kg. por cm.² durante 18 horas, se filtró y del

filtrado se formó una pasta con 50 ml de cloroformo y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró al vacío a 10 ml, se granuló durante 15 minutos y se filtró para obtener 450 mg (56%) del compuesto titular, punto de fusión entre 263 y 265°C, identificado por cromatografía de capa delgada sobre una placa de gel de sílice (sistema de solvente acetato de etilo/dietilamina, 95:5) y por comparación del espectro infrarrojo con el obtenido de una muestra auténtica de prazosina.

EJEMPLO 4

Cuando se repitieron los procedimientos de los ejemplos 1 y 2 pero empleando la benzilamina apropiadamente sustituida en cada caso en vez de la benzilamina empleada en el ejemplo 1, se obtuvieron de manera similar los siguientes compuestos.



<u>R₅</u>	<u>R₅</u>
4-NO ₂ -	2-Br-
2-NO ₂ -	4-Br-
2-Cl-	2-CH ₃ -
3-Cl-	3-CH ₃ -
4-Cl-	4-CH ₃ -
3-CH ₃ O-	
4-CH ₃ O-	

EJEMPLO 5

Cuando se repitió el ejemplo 3, pero con cualquiera de los compuestos obtenidos en el ejemplo 4 en vez de la 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]4-benzilamino-6,7-dimetoxiquinazolina, se obtuvo de manera similar la 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

EJEMPLO 6

2-cloro-4-ftalimido-6,7-dimetoxiquinazolina

En un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, con capacidad de 100 ml equipado con termómetro, agitador y tubo de secado se cargaron 50 ml de N,N-dimetilformamida, 1.47 gramos (0.010 mol) de ftalimida y 0.48 gramos (0.010 mol) de hidruro de

sodio al 50% v/v. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos se obtuvo una solución transparente. A esta se añadieron después 2.59 gramos (0.010 mol) de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 150 ml de agua y el producto precipitado se aisló por filtración y se secó al vacío para obtener 31.5 gramos del compuesto del título, punto de fusión 255°C. La estructura se verificó por RMN y por datos de espectro de masa. Rendimiento 84%.

EJEMPLO 7

2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-ftalimido-6,7-
dimetoxiquinazolina

En un matraz de fondo redondo, con un cuello, con capacidad de 35 litros, equipado con condensador y tubo de secado se colocaron 1.0 gramos (0.0027 mol) de 2-cloro-4-ftalimido-6,7-dimetoxiquinazolina, 10 ml. de alcohol isosmilico y una solución de 0.550 gramos (0.003 mol) de 1-(2-furoil)piperazina. La mezcla resultante se calentó a 130°C durante 4 horas, después se enfrió a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron 35 ml de hexano y el producto precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 0.70 gramos (47%) de la sal

clorhidrato del compuesto del título. La base libre purificada se obtuvo a partir de la sal por cromatografía de gel de sílice en una columna de 5.08 cm. x 30 cm., eluyendo con acetato de etilo / dietilamina (90:10) el producto purificado fundió a 305°C.

Cuando se repitió el procedimiento anterior, pero empleando el solvente indicado en vez del alcohol isoamílico y la temperatura y tiempo de reacción indicados, se obtuvo a sí mismo el compuesto del título.

<u>Solvente</u>	<u>Temperatura de reacción, °C</u>	<u>Tiempo de reacción, horas</u>
Isobutanol	50°	48
1,2-dimetoxietano	80°	30
éter monoetílico de dietilenglicol	200°	1

EJEMPLO 8

Se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas, una solución de 95 mg (0.185 milimoles) de 2-[4-(2-furoil) piperazin-1-il]-4-ftalimido-6,7-dimetoxiquinazolina en 2.0 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego se añadieron 4.0 ml de cloroformo y la mezcla se ajustó hasta un pH de 10 añadiendo una

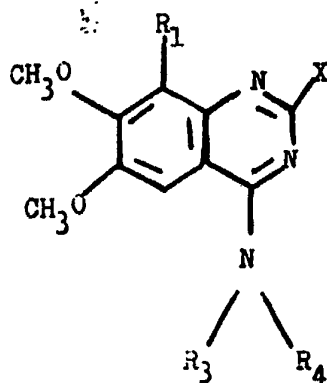
una solución de carbonato de sodio. La capa de cloroformo se separó y se evaporó hasta secarse para obtener 55 mg (77.6%) de 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, punto de fusión 270°C. La estructura se verificó por comparación del espectro infrarojo con la de una muestra auténtica, y por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice utilizando un sistema de solvente de acetato de etilo/dietilamina, de 95:5.

EJEMPLO 9

Se calentó para efectuar la solución una suspensión de 5.14 gramos (0.01 mol) de 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-ftalimido-6,7-dimetoxiquinazolina en 200 ml de alcohol isoamílico y se añadieron 0.55 gramos (0.011 mol) de hidrato de hidrazina. La solución resultante se almacenó a una temperatura de 20°C durante 8 horas y luego se evaporó hasta secarse bajo presión reducida. El residuo se trituró con 30 ml de ácido clorhídrico 0.5 N y se almacenó a una temperatura de 4°C durante un período de dos horas. La solución se filtró para eliminar la ftalhidrazida precipitada. El filtrado se hizo alcalino (pH10) con una solución de hidróxido de sodio, se extrajo con cloroformo y los extractos se concentraron hasta secarse para producir la 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina.

EJEMPLO # 10.

Cuando se repitieron los procedimientos del ejemplo 1 y del ejemplo 6 pero utilizando los materiales de partida apropiados en cada uno de los casos, se obtuvieron los siguientes compuestos de la formula (II).

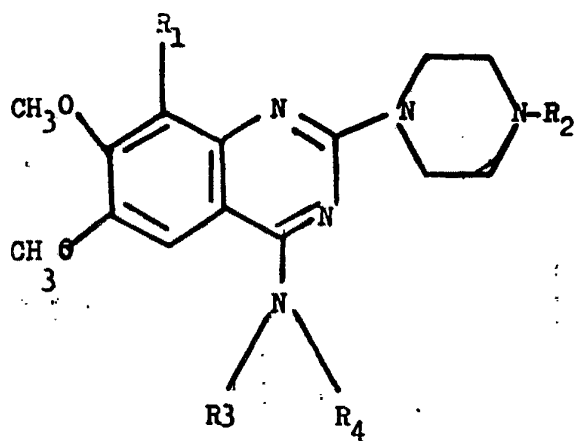


<u>X</u>	<u>R₁</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
Cl	H-	succinimido	
Br	H-	maleimido	
Cl	CH ₃ O-	ftalimido	
Br	CH ₃ O	succinimido	
Cl	CH ₃ O-	maleimido	
Br	H-	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
Cl	CH ₃ O-	H	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -
Cl	CH ₃ O-	H	C ₆ H ₅ CH ₂
Cl	CH ₃ O-	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
Cl	H-	H	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -

X	R ₁	R ₃	R ₄
Br	CH ₃ O-	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -
Br	H-	ftalimido	
Br	H-	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -
Br	H-	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
Cl	CH ₃ O-	H	2-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
Br	H-	H	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -

EJEMPLO 11

Cuando se repitieron los procedimientos de los ejemplos 2 y 7, pero en cada caso empleando el compuesto apropiado de la formula II seleccionado de los proporcionados en el ejemplo 10 y lapiperazina 1-substituida apropiada como materiales de partida, se obtuvieron los siguientes compuestos de la formula (IV).

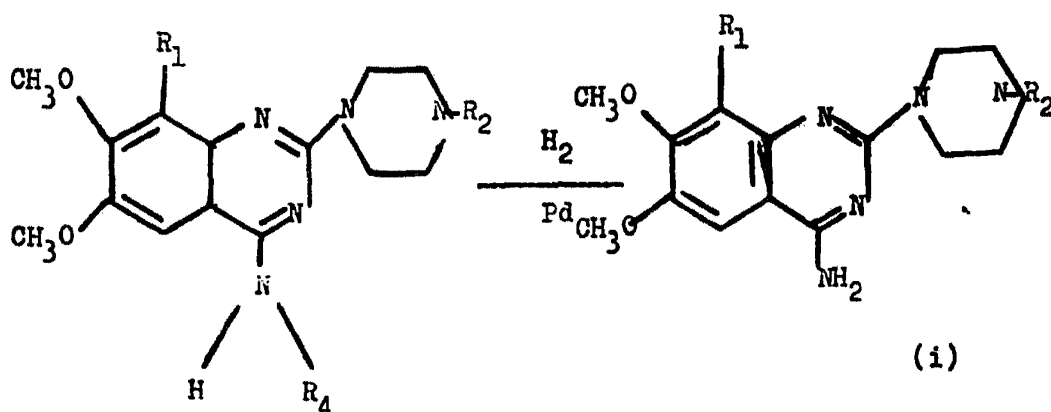


---(IV)

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
H-	-CH ₂ CH=CH ₂	ftalimido	
H-	-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	succinimido	
CH ₃ O-	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	maleimido	
H-	-COOC ₆ H ₅	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₅ CH ₂ -
CH ₃ O-	3-furoil	H	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -
H-	3-tienilcarbonilo	ftalimido	
CH ₃ O-	2-fienilcarbonilo	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
H-	-COOCH ₃	H	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH ₃	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	ftalimido	
H-	-COOCH ₂ CH(OH)CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	succinimido	
H	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ OH	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CHCH ₂ CH ₃ OH	maleimido	
H-	-COC ₆ H ₅	ftalimido-	
CH ₃ O-	2-tienilcarbonil	ftalimido	
CH ₃ O-	3-tienilcarbonil	H	2-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
H	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C=CH ₂ CH ₃	ftalimido	
H	-COOCH ₂ CH=CH ₂	succinimido	
H	-COOCH ₃	maleimido	

EJEMPLO 12

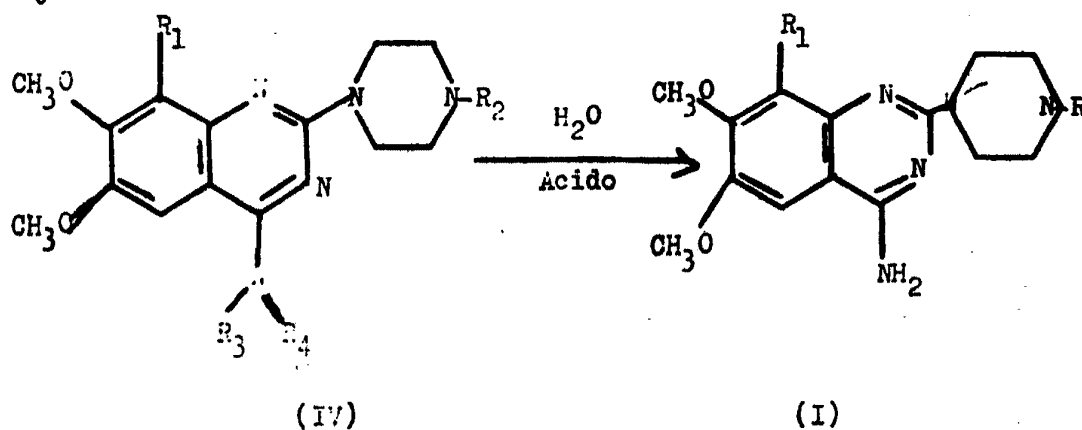
Empleando el procedimiento de hidrogenolisis catalítica descrito en el ejemplo 3, pero con el material de partida indicado en cada uno de los casos seleccionados de los proporcionados en el ejemplo 11, se obtuvieron los siguientes compuestos de la formula (I).



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₄</u>
H-	-COC ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O-	3-furoil	2-BrC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O-	2-tienilcarbonil	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
H-	-COOCH ₃	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -
H	-COOCH ₂ CH(OH)CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -
H-	-COOCH ₂ CH(OH)CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
CH ₃ O-	3-tienilcarbonil	2-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ -
H-	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -

EJEMPLO 13

Quando el compuesto apropiado de la formula (IV), seleccionado de los proporcionados en el ejemplo 11, se hidrolizó por medio del procedimiento del ejemplo 8, pero empleando una cantidad equivalente del ácido indicado llevando a cabo la hidrólisis a la temperatura indicada durante el tiempo indicado, se obtuvieron de manera similar, los siguientes compuestos de la formula (I).



R_1	R_2	$R_3 + R_4$	Acido	T°C	Tiempo Horas
H-	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	ftalimido	48% bromi- hidrico	50°	1
H-	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	succinimido	96% sulfúrico	0°	6
$\text{CH}_3\text{O}-$	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	maleimido	65% fósforico	100°	0.25

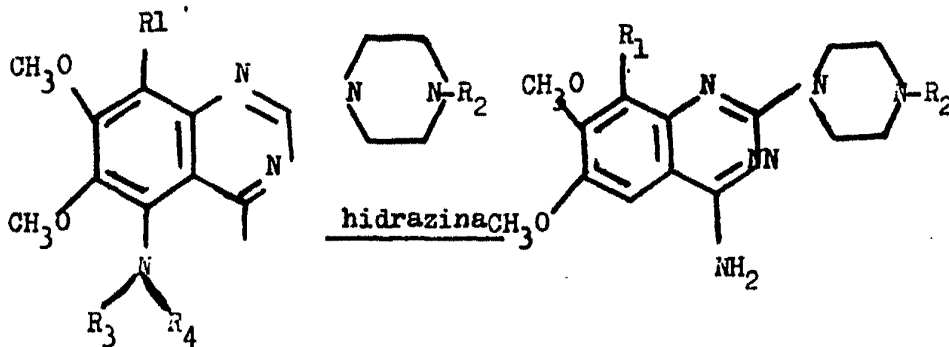
R_1	R_2	$R_3 + R_4$	Acido	T°C	Tiempo Horas
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	ftalimido	37% clor- hidrico	20°	2
CH ₃ O-	-COOCH ₂ $\underset{\text{OH}}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	succinimido	48% bromi- hidrato	20°	3
CH ₃ O	-COOCH ₂ $\underset{\text{OH}}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CH}_3$	maleimido	37% clor- hidrato	10°	4
H	-COC ₆ H ₅	ftalimido	37% clor- hidrato	20°	2
CH ₃ O-	2-tienilcarbonil	ftalimido	37% clor hidrato	20°	2
H	3-tienilcarbonil	ftalimido	37% clor hidrato	50°	0.75
CH ₃ O-	-COOCH ₂ =CH ₂ $\underset{\text{CH}_3}{ }$	ftalimido	37% clor hidrato	25°	2
H	-COOCH ₃	maleimido	80% sulfurico	25°	2

EJEMPLO 14

Cuando el compuesto apropiado de la formula (IV), seleccionado de los proporcionados en el ejemplo 11 se emplea en lugar de la 2-[4-(2-furoil)pirrazin-1-il]-4-ftalimido-6,7-dimetoxiquinazolina en el procedimiento del ejemplo 9 bajo las condiciones indicadas, se obtuvieron también los productos fi-

nales siguientes de la formula

(I):



EJEMPLO 14 - cont.

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃ + R₄</u>	<u>Solvente</u>	<u>T°C</u>	<u>Tiempo Horas</u>
H-	-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	succinimido	alcohol isoamilico	100°	1
H-	-COC ₆ H ₅	ftalimido	etanol	50°	4
CH ₃ O-	2-tienilcarbo- nil	ftalimido	n-butanol	0°	48
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	ftalimido	DMF*	100°	0.5
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	succinimido	diglima †	35°	20
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CHCH ₂ CH ₃ OH	maleimido	etanol	20°	24
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C=CH ₂ CH ₃	ftalimido	diglima †	20°	18

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃ + R₄</u>	<u>Solvente</u>	<u>T°C</u>	<u>Tiempo</u> <u>Horas</u>
H	3-tienilcar- bonil	ftalimido	alcohol isomilico	50°	4
H	-CH ₂ CH=CH ₂	ftalimido	etanol	20°	18
H	-COOCH ₂ CH=CH ₂	succinimido	DMF*	100°	1
H	≠COOCH ₃	maleimido	etanol	0°	48

* N,N-dimetilformamida

≠ Eter dimetilico de dietilenglicol.

EJEMPLO 15

4-benzoilamino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos con capacidad de 100 ml equipado con condensador de reflujo, termómetro y tubo desecado se colocaron 32 ml de tetrahidrofurano seco, 10 ml de N,N-dimetilformamida seca, 6.48 gramos (0.025 mol) de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina [preparada por el procedimiento de Curd y colaboradores, J. Chem. Soc., 1759 (1948)] 3.03 gramos (0.025 mol) de benzamida y 2.4 gramos (0.050 mol) de hidruro de sodio 50% volumen/volumen, y el hidruro se añadió al último. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante un período de 24 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró, se lavó con tetrahidrofurano, para obtener 6.0 gramos

(66%) de la sal de sodio del compuesto del título, punto de fusión 315°C.

Al formar una pasta de 1 gramo de la sal de sodio en 20 ml de agua, y acidificando hasta un pH de entre 3 y 4 con ácido clorhídrico 2N, agitando durante 15 minutos a entre 20 y 25°C, y filtrando y secando durante toda la noche, se obtuvieron 0.67 gramos del compuesto del título, punto de fusión entre 235 y 240°C. A la recristalización de alcohol isomilfco, fundió a entre 236 y 238°C. El espectro de masa mostró picos a M/e 342 y 344.

EJEMPLO 16

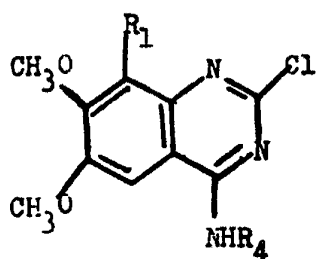
4-acetilamino- 2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina

En un recipiente de reacción de 100 ml se colocaron 6.48 gramos (0.025 mol) de 2,4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, 1,5 gramos (0.025 mol) de acetamida, 32 ml de N,N-dimetilformamida seca y 2.4 gramos (0.050 mol) de hidruro de sodio al 50%. Al calentar a una temperatura de 40°C, comenzó una reacción exotérmica y la temperatura aumentó rápidamente hasta 120°C con espumado considerable. Durante este período exotérmico la mezcla de reacción tomó un color púrpura, y luego rojo. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de 90°C y se mantuvo a esta temperatura durante un período de dos horas. La mezcla se

enfrió después a la temperatura ambiente, se vació sobre 150 ml de agua, se lavó con dos porciones de 100 ml de cloroformo y la fase acuosa se ajustó a un pH de 2 añadiendo ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener un rendimiento de 86% del compuesto del título, punto de fusión 275°C. Solo se obtuvo una mancha con la cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/dietilamina a 95:5. El espectro de masa mostró un ion molecular a M/e 281.

EJEMPLO 17

Cuando se repitieron los procedimientos de los ejemplos 15 y 16, pero con una cantidad equimolar de la alquilamida o arilamida apropiadas en lugar de las amidas empleadas en los mismos, y en aquellos casos en los que R₁ es metoxi, empleando una cantidad equimolar de 2,4-dicloro-6,7,8-trimetoxiquinazolina, obtenida por el procedimiento de la patente de los Estados Unidos No. 3,669,968, en lugar de la 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina, se prepararon los siguientes compuestos:



<u>R₁</u>	<u>R₄</u>	<u>R₁</u>	<u>R₄</u>
H-	HCO-	CH ₃ O-	HCO
H-	CH ₃ CH ₂ CO-	CH ₃ O-	CH ₃ CO
H-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO-	CH ₃ O-	(CH ₃) ₂ CHCO-
H-	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	CH ₃ O-	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO
H-	4-ClC ₆ H ₄ CO-	CH ₃ O-	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CO-
H-	2-BrC ₆ H ₄ CO	CH ₃ O-	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO-
H-	3-NO ₂ C ₆ H ₄ CO-	CH ₃ O-	3-ClC ₆ H ₄ CO-
H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO-	CH ₃ O	C ₆ H ₅ CO-
H-	CF ₃ CO-	CH ₃ O	CF ₃ CO-

EJEMPLO 18

4-etoxicarbonilamino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina

Se colocaron en un matraz de reacción de 100 ml equipado con termómetro, condensador de reflujo y tubo de secado, 2-4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (6.48 gramos, 0.025 mol), 32 ml de tetrahidrofurano, etilcarbamato (2.23 gramos 0.025 mol) e hidruro de sodio al 50% (2.4 gramos, 0.050 mol). La mezcla de reacción se reflujo durante dos horas después de lo cual se añadieron lentamente 70 ml de metanol, y la mezcla resultante se calentó a una temperatura de 60°C y se filtró mientras estaba caliente. El filtrado se concentro hasta hacer una pasta espesa, el sólido se recogió por filtración y se lavó con 5 ml

de cloroformo para obtener 5.4 gramos (70%) del compuesto del título. Una muestra a la recristalización de una mezcla de tetrahidrofurano y hexano (2:3) fundió a 212°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{14}N_3O_4Cl$ (porcentaje): C, 50.09;
H, 4.53; N, 13.48

Encontrado: C, 49.95;

H, 4.46; N, 13.54

EJEMPLO 19

4-fenoxicarbonilamino-2-cloro-6,7,8-trimetoxiquinazolina

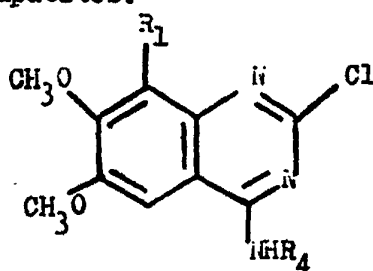
En un matraz con capacidad de 500 ml se colocaron 25.4 gramos (0.10 mol) de 2,4-dicloro-6,7,8-trimetoxiquinazolina preparada como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 3,669,968, 13.7 gramos (0.10 mol) de fenilcarbamato (Aldrich Chemical Co.), 130 ml de tetrahidrofurano y 9.6 gramos (0.20 mol) de una dispersión al 50% de hidruro de sodio. La mezcla resultante se reflujo durante 4 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se añadieron 250 ml de metanol y la mezcla se calentó hasta 60°C y se filtró. El filtrado se concentro hasta hacer una pasta espesa, el sólido se recogió por filtración y se lavó con cloroformo para obtener el compuesto del título.

Cuando se empleó la 2,4-dibromo-6,7,8-trimetoxiquina-

zolina en el procedimiento anterior en lugar de la 2,4-dicloro-6,7,8-dimetoxiquinazolina, se obtuvo de manera similar la 4-fenoxicarbonilamino-2-bromo-6,7,8-trimetoxiquinazolina.

EJEMPLO 20

Cuando se repitieron los procedimientos de los ejemplos 18 y 19, pero empleando los materiales de partida apropiados en cada caso, se obtuvieron a si mismo los siguientes compuestos.



<u>R₁</u>	<u>R₄</u>	<u>R₁</u>	<u>R₄</u>
H	CH ₃ OCO-	CH ₃ O-	CH ₃ CH ₂ OCO-
H	(CH ₃) ₃ COCO-	CH ₃ O-	(CH ₃) ₂ CHOCO-
H	C ₆ H ₅ OCO-	CH ₃ O-	CH ₃ (CH ₂) ₃ OCO-
H	4-ClC ₆ H ₄ OCO-	CH ₃ O-	4-BrC ₆ H ₄ OCO-
H	2-BrC ₆ H ₄ OCO-	CH ₃ O-	3-CH ₃ C ₆ H ₄ OCO-
H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ OCO-	CH ₃ O-	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCO-
H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCO-	CH ₃ O-	C ₆ H ₅ CH ₂ OCO-
H	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	CH ₃ O-	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-
H	2-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	CH ₃ O-	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-
H	2-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	CH ₃ O-	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-

EJEMPLO 21

2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-4-amino-6,7-
dimetoxiquinazolina

A un matr az con capacidad de 50 ml equipado con agitador, condensador de reflujo y tubo de secado se añadieron 160 mg (0.66 milimoles) de 4-benzoylamino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina preparada por medio del procedimiento del ejemplo 15, 244.2 miligramos (1.32 milimoles) de 1-(2-furoyl) piperazina y 4 ml de alcohol isoamilico. La mezcla resultante se calentó hasta una temperatura de 100 C durante un período de 4 horas y luego se enfrió a la temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó, para obtener 60 mg del producto crudo. Se identificó como la 2-[4-(2-furoil)-piperazin-1-il]-4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina por medio de cromatografía de capa delgada sobre gel de silice (acetato de etilo/dietilamina, 90:10). El material crudo se purificó en una columna de 1.27 cm. x 22.5 cm de gel de silice, eluyendo con benceno/acetona/ácido fórmico/agua (100:100:20:5, por volúmen) para proporcionar 35 mg con punto de fusión de 275 C.

Cuando se repitió el procedimiento anterior pero empleando los solventes indicados en vez del alcohol isoamilico y llevando a cabo la reacción empleando la temperatura y el tiempo tabulados en cada uno de los casos, se obtuvo de manera

similar el compuesto del título.

<u>Solvente</u>	<u>Temperatura de reacción, °C</u>	<u>Tiempo de reacción, horas</u>
2-butanol	50°	50
2-metoxietanol	80°	18
2-metil-2-pentanol	130°	2
Dietilenglicol	200°	0.25

EJEMPLO 22

Se combinaron en un matraz de reacción 4-etoxicarbo-
nilamino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, (2.0 g., 0.0064 mol)
y 23 ml de alcohol isoamilico. Se añadió una solución de 1-
(2-furoil)piperazina(2.54 gramos, 0.014 mol) en 18 ml de alco-
hol isoamilico, y la mezcla se calentó a una temperatura de
130° durante un período de 4 horas. Los sólidos precipitados
se recogieron en un embudo de filtro, se lavaron con alcohol
isoamilico y luego se agitaron con 100 ml de hidróxido de so-
dio acuoso al 10%. Se añadió un volúmen igual de cloroformo
y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica
se separó, se concentró hasta aproximadamente 25 mililitros y
se añadieron 50 ml de tetrahidrofurano. Los sólidos se reco-
gieron por filtración y se purificaron adicionalmente por cromatografía.

tografía sobre una columna de gel de sílice (2.54 cm x 45 cm) eluyendo primeramente con acetato de etilo, y luego con metanol. Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se disolvió en 10 ml de cloroformo, se añadió hexano al punto de turbidez, se agitó durante 15 minutos y los cristales se recogieron por filtración, con un punto de fusión de 265°C, rendimiento 900 mg (37%).

Cuando se repitió la reacción anterior a 80°C durante un período de 18 horas, los resultados quedaron substancialmente sin cambio.

EJEMPLO 23

Clorhidrato de 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4- amino-6,7-dimetoxiquinazolina

Se combinaron 4-acetilamino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (28.2 gramos, 0.10 mol), 1-benzoilpiperazina (38.0 g, 0.20 mol) y 750 ml de alcohol isoamílico. La mezcla resultante se reflujo durante 3 horas y luego se enfrió a la temperatura ambiente. El producto precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, luego con éter y se secó al aire para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 24

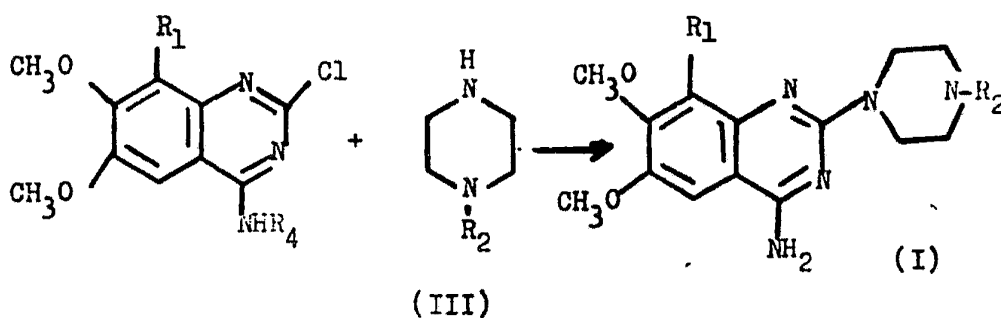
2-[4-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonil)-piperazin-1-il]-4-amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina

Se calentaron a una temperatura de 125°C durante un periodo de dos horas, 4-fenoxicarbonilamino-2-cloro-6,7,8-trimetoxiquinazolina (19.5 g, 0.05 mol), 1-(2-hidroxi-2-metilprop-1-iloxicarbonil)piperazina (20.2 g, 0.10 mol) y 500 ml de éter dimetílico de dietilenglicol. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta aproximadamente 200 ml y se añadió un volumen igual de éter etílico. La sal de clorhidrato precipitada se filtró, se lavó con éter luego se agitó con 200 ml de una solución de carbonato de sodio acuosa saturada. La base liberada se extrajo con tres porciones de 200 ml de cloroformo y los extractos se concentraron hasta aproximadamente 150 ml. Se añadió éter diisopropílico, aproximadamente 100 ml, y la mezcla se dejó reposar durante toda la noche, luego se filtró para producir el compuesto del título cristalino.

Cuando se repitió el procedimiento anterior con una cantidad de equimolar de 4-fenoxicarbonilamino-2-bromo-6,7,8-trimetoxiquinazolina en lugar del compuesto 2-cloro correspondiente y la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 50°C durante 40 horas, a 80°C durante 15 horas, o a 200°C en un reactor de alta presión durante 25 minutos, se obtuvo de la misma manera el compuesto titular.

EJEMPLO 25

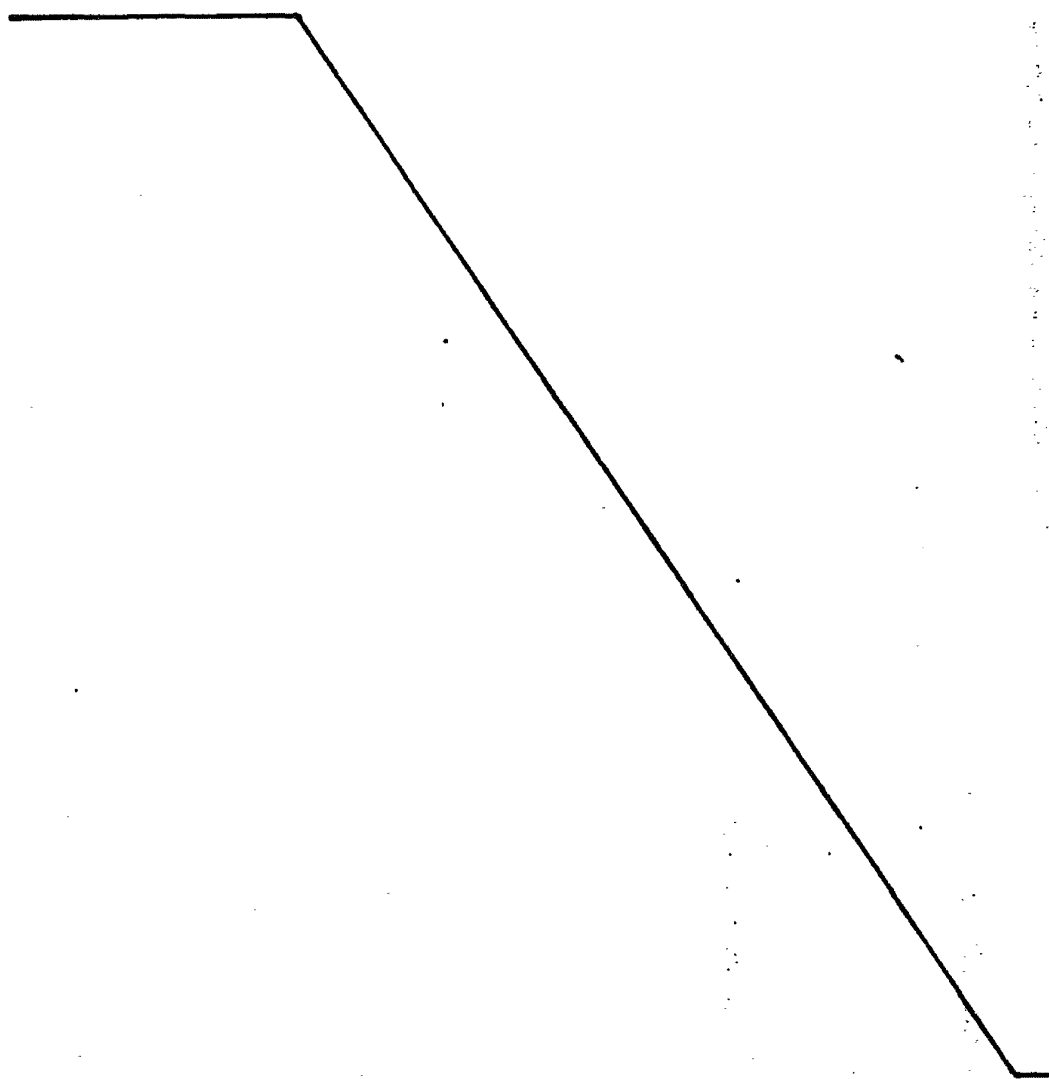
Cuando se reaccionan los compuestos obtenidos en los ejemplos 17 y 20 con las piperazinas apropiadamente substituidas de la formula (III) por medio de los procedimientos de los ejemplos de 21 a 24, se obtuvieron de manera similar los siguientes compuestos de la formula (I).



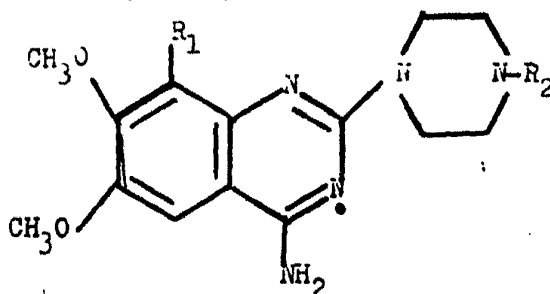
<u>R₁</u>	<u>R₄</u>	<u>R₂</u>
H-	HCO-	-CH ₂ CH=CH ₂
H-	CH ₃ CH ₂ CO-	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
H-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO-	-CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₃
H-	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO-	-COC ₆ H ₅
H-	4-ClC ₆ H ₄ CO-	2-furoilo
H-	2-BrC ₆ H ₄ CO-	3-furoilo
H-	3-NO ₂ C ₆ H ₄ CO-	2-tienilcarbonilo
H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO-	3-tienilcarbonilo
CH ₃ O-	HCO-	-COOCH ₃
CH ₃ O-	CH ₃ CO-	-COOCH ₂ CH ₃

<u>R₁</u>	<u>R₄</u>	<u>R₂</u>
CH ₃ O-	(CH ₃) ₂ CHCO-	-COOCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
CH ₃ O-	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-	-COOCH ₂ CH=CH ₂
CH ₃ O-	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CO-	-COOCH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
CH ₃ O-	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO-	-COOCH ₂ CH=CHCH ₃
CH ₃ O-	3-ClC ₆ H ₄ CO-	-COOCH ₂ C(OH)(CH ₃) ₂
CH ₃ O-	C ₆ H ₅ CO-	-COOCH ₂ CH(OH)CH ₃
H-	CH ₃ OCO-	-COOCH ₂ CH(OH)CH ₃
H-	CF ₃ CO-	2-furoilo
H-	(CH ₃) ₂ COCO-	-COOCH ₂ C(OH)(CH ₃) ₂
H-	C ₆ H ₅ OCO-	-COOCH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
H-	4-ClC ₆ H ₄ OCO-	-COOCH ₂ CH=CH ₂
H-	2-BrC ₆ H ₄ OCO-	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
H-	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCO-	-COOCH(CH ₃) ₂
H-	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	-COOCH ₃
H-	2-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	2-tienilcarbonilo
H-	2-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	2-furoilo
CH ₃ O-	CH ₃ CH ₂ OCO-	3-furoilo
CH ₃ O-	(CH ₃) ₂ CHOCO-	2-furoilo
CH ₃ O-	CH ₃ (CH ₂) ₃ OCO-	-CH ₂ CH=CH ₂
CH ₃ O-	4-BrC ₆ H ₄ OCO-	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
CH ₃ O-	3-CH ₃ C ₆ H ₄ OCO-	-CH ₂ C(CH ₃)-CH ₂
CH ₃ O-	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCO-	-COC ₆ H ₅
CH ₃ O-	C ₆ H ₅ CH ₂ OCO-	-COOCH ₂ CH=CH ₂
CH ₃ O-	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	-COOCH ₂ C(CH ₃)=CH

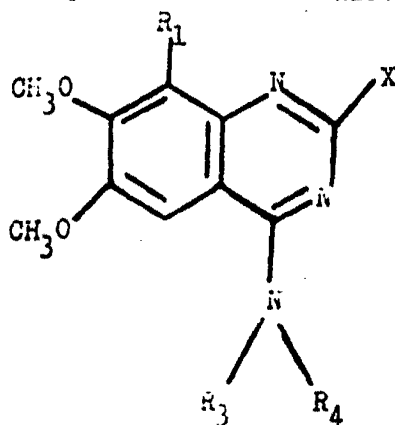
<u>R₁</u>	<u>R₄</u>	<u>R₂</u>
CH ₃ O-	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ OC O-	-COOCH ₃
CH ₃ O-	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ OCO-	-COOCH ₂ CH ₃
CH ₃ O-	CF ₃ CO	-COOCH ₂ C(CH ₃)-CH ₂



1.- Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la formula:

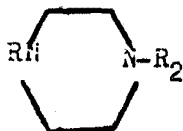


o una sal de adición de ácido de clorhidrato ó bromhidrato del mismo, que comprende reaccionar un mol de un primer reactivo que tiene la formula:



Handwritten signature or mark.

con entre 1 y dos moles de un segundo reactivo que tiene la formula:



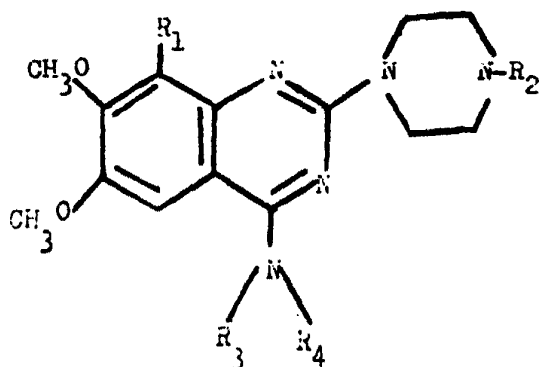
en un solvente orgánico inerte a la reacción a una temperatura comprendida entre 50° y 200°C, en el que R₁ es hidrógeno o metoxi, R₂ es alquenilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, benzoilo, furoilo, tienilcarbonilo, alcoxicarbonilo que tienen de dos a cinco átomos de carbono, alqueniloxicarbonilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono ó (2-hidroxialcoxi) carbonilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono; X es cloro ó bromo; R₃ es hidrógeno y R₄ es -CH₂C₆H₄R₅, -COOCH₂H₂H₄R₅, -COR₆, -COCF₃, CHO ó -COOR₆, ó R₃ y R₄ juntas con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un grupo imidociclífico; R₅ es hidrógeno, cloro, bromo, metilo, metoxi ó nitro; y R₆ es el alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono ó C₆H₄R₅.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizado en que, en el compuesto de la formula II, R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que están ligadas forman un grupo ftalimido, maleimido ó succinimido.

3.- Un procedimiento de acuerdo con las cláusulas de

1 a 2 caracterizado en que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80°C y 130°C.

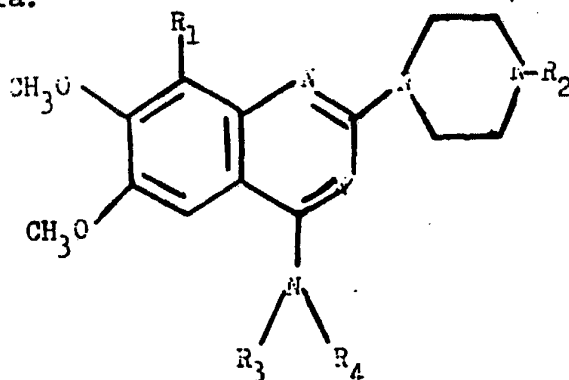
4.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizada en que, cuando R₂ es benzoilo, furoilo, tienil-carbonilo, alcoxicarbonilo que tienen de dos a cinco átomos de carbono ó (2-hidroxi-alcoxi)-carbonilo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono; R₃ es hidrógeno y R₄ es -CH₂C₄H₆R₅, se reaccionan cantidades equimolares de los reactivos de las formulas (II) y (III) para formar un intermediario que tiene la formula:



en la que el intermediario se reacciona adicionalmente por hidrogenolisis catalítica para formar el producto final deseado de la formula (i).

5.- un procedimiento de acuerdo con la cláusula 4, caracterizado en que la hidrogenolisis catalítica se lleva a cabo en la presencia de un catalizador de paladio.

6.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizado en que, cuando R_3 y R_4 juntas con el átomo de nitrógeno al que están ligados forman un grupo imidocíclico se reaccionan cantidades equimolares de los reactivos de las formulas (II) y (III) para formar un intermediario de la formula:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en la cláusula 1, y el intermediario se reacciona adicionalmente a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C para formar el producto final de la formula (I) ya sea:

- a. por hidrolisis, ó
- b. por la reacción con una cantidad equimolar de hidrazina en la presencia de un solvente orgánico inerte a la reacción.

7.- un procedimiento de acuerdo con la cláusula 6, caracterizado en que el grupo imidocíclico es un grupo ftalimido, maleimido ó succinimido.

8.- un procedimiento de acuerdo con las cláusulas de 6 a 7, caracterizado en que la etapa de hidrolisis se lleva a cabo en la presencia de ácido clorhídrico, ácido bromihídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico.


9.- un procedimiento de acuerdo con las cláusulas de 6 a 8, caracterizado en que la p reacción adicional del intermediario se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20° y 50°C.

10.- un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizado en que cuando R_3 es hidrógeno y R_4 es $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ ó $-\text{COOR}_6$, se reaccionan un mol del primer reactivo y dos moles del segundo reactivo para proporcionar directamente el producto final de la formula (I).

11.- un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes caracterizadas en que R_1 es hidrógeno y R_2 es 2-furoilo.

12.- un procedimiento de acuerdo con las cláusulas de 1 a 10 caracterizado en que R_1 es metóxi y R_2 es 2-metil-2-hidroxiprop-1-iloxicarbonilo.

13.- un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1,



caracterizado en que R_1 es metoxi y R_2 es 2-metilprop-2-enil-oxicarbonilo.

14.-Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, caracterizado en que X es cloro.

15.- Un procedimiento para preparar derivados de aminoquinazolina sustituidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 01 JUN 1977

Fernando de Elizaburu
Por Poder

