

20 JUL. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	10	A1
2		2	66080		
22		22	FECHA DE PRESENTACION		
			17-1-78		

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
NO 758.695		17 Enero 1.977		U.S.A.	
844.755		25 Octubre 1.977		U.S.A.	

54	FECHA DE PUBLICIDAD	55	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		C07D / A61K			

56 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA".

71 SOLICITANTE (S)

**La Compañía norteamericana:
WARNER-LAMBERT COMPANY.**

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

**201 Tabor Road
MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950 (U. S. A.).**

72 INVENTOR (ES)

**1.- Lawrence D. Wise } norteamericanos.
2.- Glenn C. Morrison }**

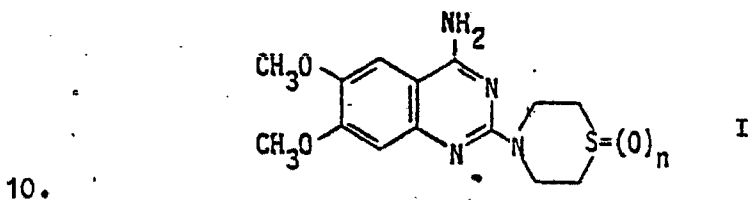
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. Francisco GARCIA CABRERIZO, S/Ref.: GMY:mjo.
N/Ref.: OG 33.688/AV.

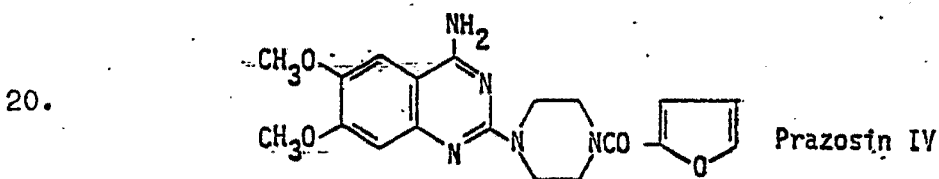
Esta solicitud es una continuación parcial de la solicitud estadounidense número seriado 759.695, depositada el 17 de Enero 1.977.

Esta invención se relaciona con derivados de quinazolina que tienen la siguiente fórmula:



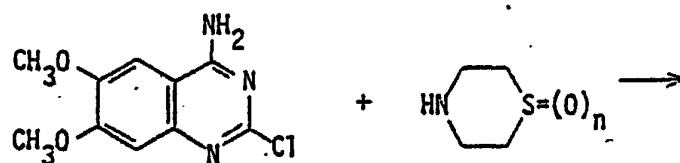
en la que n es 0, 1 ó 2.

Se han descrito en la literatura compuestos relacionados. Por ejemplo, los compuestos antes citados están farmacológicamente relacionados con el Prazosin (IV), que se describe en la patente estadounidense nº 3.511.836 y que tiene la fórmula:

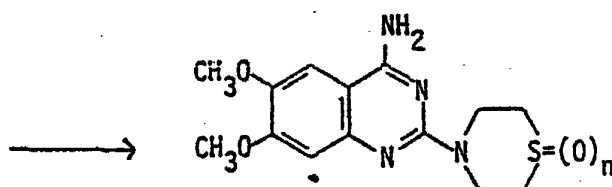


Los Ejemplos 1 y 3 pueden realizarse mediante reacción de cloroquinazolina V con tiomorfolina o S,S-dióxido de tiomorfolina, respectivamente. La síntesis de V se describe por F.H.S. Curd y colaboradores, J. Chem. Soc., 1759 (1948).

5.



10.

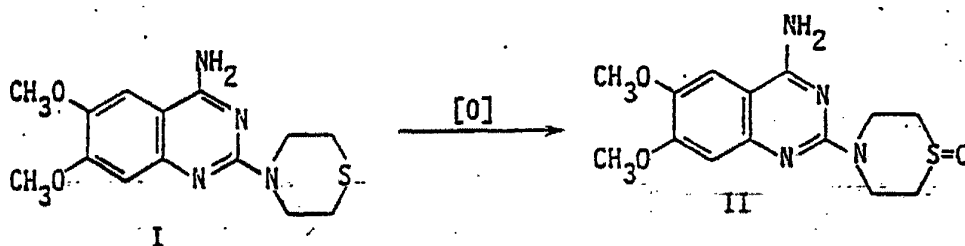


I, n = 0

II, n = 2

El sulfóxido (Ejemplo 2) puede prepararse mediante tratamiento del Ejemplo 1 con un equivalente de un agente oxidante adecuado, tal como ácido m-cloroperbenzoico.

20.



En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I tal como ha sido definido o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un portador también - -

25. aceptable farmacéuticamente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos libres de fórmula general I pueden prepararse mediante reacciones convencionales con cantidades equivalentes de soluciones ácidas inorgánicas u orgánicas. Como ejemplificativas de sales farmacéuticamente aceptables figuran las de

30.

los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, bencenosulfónico, acético, oxálico, málico y cítrico.

- Los compuestos de fórmula general I, así como sus sales ácidas inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse entérica o parentéricamente en mezcla con un diluyente o portador farmacéutico líquido o sólido. Como medio de inyección, es preferible usar agua que contenga los adyutivos farmacéuticos convencionales para soluciones inyectables, tales como agentes estabilizadores, -
10. agentes solubilizantes y neutralizadores, por ejemplo etanol, agentes formadores de complejos, tales como ácido etileno-diamino-tetraacético y neutralizadores tartratos y citratos, y polímeros de elevado peso molecular, tales como óxido polietilénico, para la regulación de la viscosidad. Ejemplos
15. de materiales portadores incluyen al almidón, lactosa, manitol, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersados, ácidos grasos de elevado peso molecular, tales como ácido estearico, y polímeros de elevado peso molecular, tales como glicoles polietilénicos. Las formas orales de
20. administración pueden contener, naturalmente, agentes aromatizantes, edulcorantes, preservadores, suspensores, espesadores o emulsionadores.

- Un aspecto particular de la composición de la fórmula comprende un compuesto de fórmula I en una eficaz forma
25. de dosificación unitaria. Por "dosis unitaria eficaz" se entiende una cantidad predeterminada suficiente para que resulte eficaz en la realización de la deseada reacción hipotensiva.

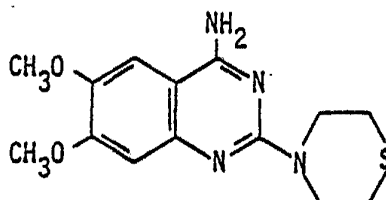
- En otro aspecto de la invención, se proporciona un
30. método de producción de una acción hipotensiva en mamíferos,

incluyendo al hombre, que comprende la administración de una cantidad depresiva eficaz de un compuesto de fórmula general I ó de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La dosificación de los compuestos de fórmula I ó de sus sales farmacéuticamente aceptables depende, naturalmente, del tipo y severidad de la excitabilidad a contra- - rrestar, así como de la vía de administración. Cuando se en- - saya en ratas espontáneamente hipertensivas para determinar la actividad hipotensiva, el compuesto del Ejemplo I, por - - ejemplo, resultó eficaz a una dosis de 10 mg/kg y el compues- - to del Ejemplo 3 resultó activo a una dosis de 30 mg/kg. -- Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son activos como hipotensivos en mamíferos cuando se administran oral, parentérica o intravenosamente en una gama de dosifi- - caciones de 1,0 a 100,0 mg/kg de peso corporal del mamífero y preferiblemente en la gama de 5,0 a 50,0 mg/kg. Además, - - estos compuestos parecen ejercer menos indeseable actividad alfabloqueadora que el Prazosin.

Se supone que quien posea una experiencia ordinaria en esta técnica, puede utilizar la presente invención en su más amplia extensión, haciendo uso de la anterior descrip- - ción. Por consiguiente, las específicas versiones que a con- - tinuación se exponen deberán considerarse simplemente como meras ilustraciones y no en modo alguno en un sentido limi- - tativo del resto de la descripción y de las reivindicaciones.

Ejemplo 1



30.

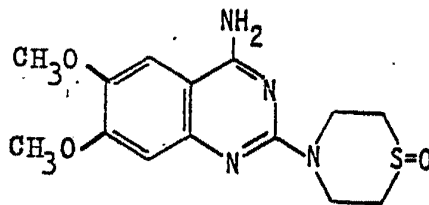
6,7-dimetoxi-2-(4-tiomorfolinil)-4-quinazolinamina

Se reflujo durante 18 horas una mezcla de 8,00 g de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-quinazolinamina y 6,90 g de tiomorfolina en 80 ml de clorobenceno. Se enfrio la mezcla de reaccion a temperatura ambiente y se recogio el precipitado. Se depositaron 8,00 g (70,2%) de polvo blanco, con p.f. de 267-269°, con descomposicion. El producto fue recristalizado a partir de metanol, para dar una muestra analitica con p.f. de 270-271°, con descomposicion.

10. Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_4O_2S \cdot ClH$: C, 49,05; H, 5,59; Cl, 10,34; N, 16,34; S, 9,35. Observado: C, 48,91; H, 5,59; Cl, 10,53; N, 16,18; S, 9,51.

Ejemplo 2

15.

S-óxido de 6,7-dimetoxi-2-(4-tiomorfolinil)-4-quinazolinamina

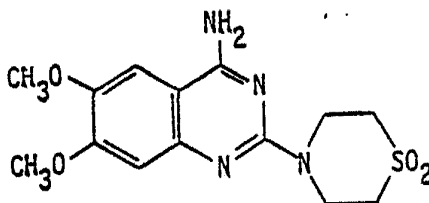
20. A una solución de 1,00 g de 6,7-dimetoxi-2-(4-tiomorfolinil)-4-quinazolinamina en 100 ml de cloruro de metileno a 0°, se añadio a gotas, durante 15 minutos, una solución de 0,66 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85% en 25 ml de cloruro de metileno. Después de 2 horas más a 0°, se lavó
25. la mezcla de reaccion con bicarbonato sódico diluido y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente. Quedó 0,75 g (71,4%) de polvo blanco, con p.f. de 278-280°, con descomposicion. La recristalización a partir de cloruro de metileno-isopropanol,
30. dio una muestra analitica, con p.f. de 283-285°, con descom

posición.

Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_4O_3S$: C, 52,16; — H, 5,63; N, 17,38; S, 9,95. Observado: C, 51,92; H, 5,82; — N, 17,04; S, 9,82.

5.

Ejemplo 3



10.

S,S-dióxido de 6,7-dimetoxi-2-(4-tiomorfolinil)-4-quinazolinamina.

Se reflujo durante 24 horas una mezcla de 9,40 g de 2-cloro-6,7-dimetoxi-4-quinazolinamina y 10,6 g de S,S-dióxido de tiomorfolina en 200 ml de clorobenceno. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se recogió el precipitado. Se depositaron 9,10 g (61,1%) de polvo blanco, con p.f. de 271-275°, con descomposición. La recristalización a partir de etanol acuoso dio un producto puro, con p.f. de 275-276°, con descomposición.

Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_4O_4S \cdot ClH$: C, 44,86; H, 5,11; Cl, 9,46; N, 14,95; S, 8,55. Observado: C, 44,93; H, 5,13; Cl, 9,19; N, 14,83; S, 8,49.

Como se indica anteriormente, los compuestos de esta invención son adecuada y generalmente administrados en forma de dosificación oral, tal como en tabletas o cápsulas, combinándolos en una cantidad eficaz con cualquier diluyente inerte oral farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, caolín, manitol y azúcar en polvo. Además, cuando se requiera, pueden añadir

30.

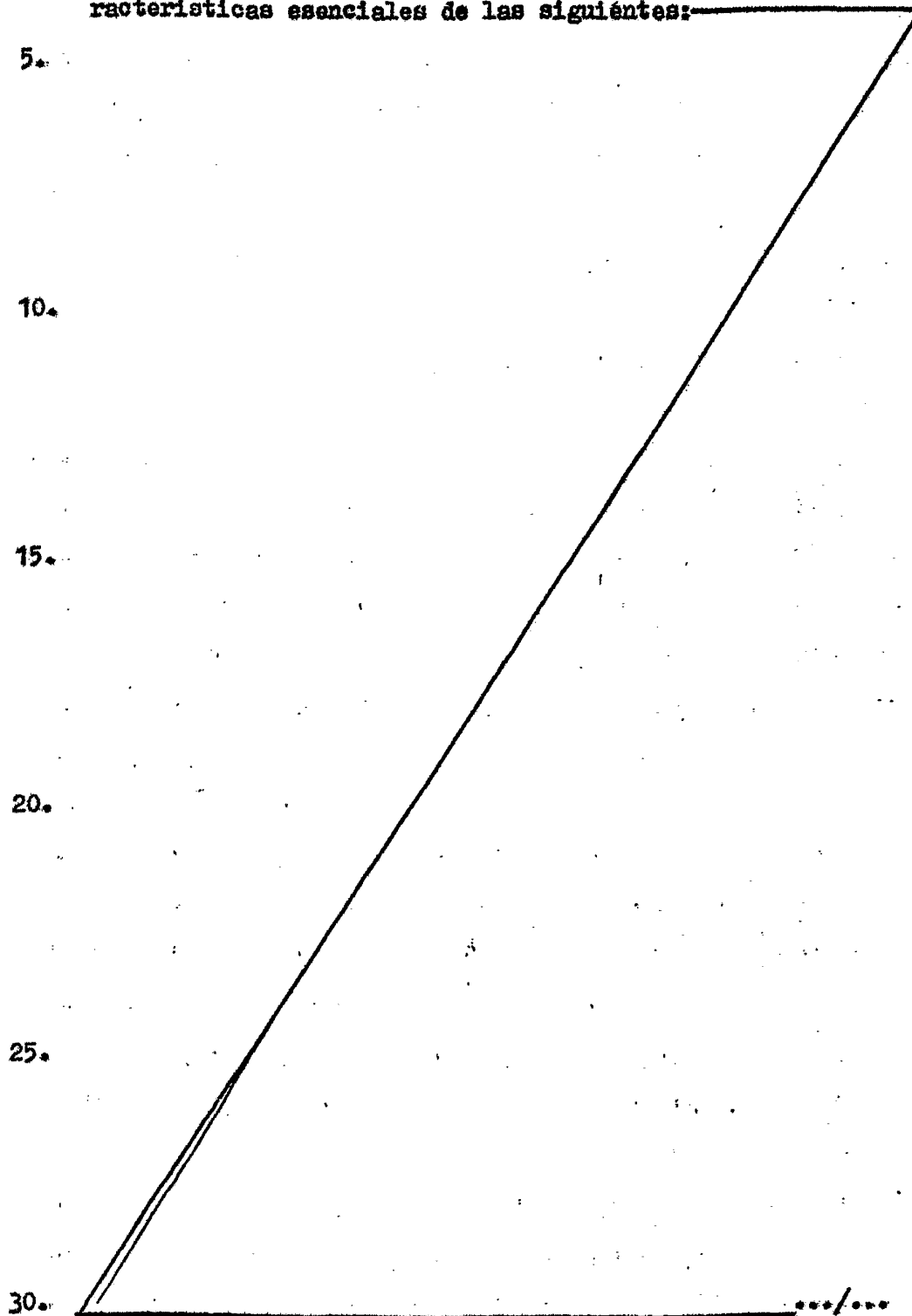
- se también adecuados aglutinantes, lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes. Aglutinantes típicos incluyen al almidón, gelatina, azúcares tales como sacarosa, melazas y lactosa, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato sódico, extracto de musgo irlandés, celulosa carboximetilica, celulosa metilica y polivinilpirrolidona, glicol polietiléntico, celulosa etilica y ceras. Lubricantes típicos utilizables en estas formas de dosificación pueden incluir, sin carácter limitativo, al ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, leucina y glicol polietilénico. Adecuados desintegradores pueden incluir, sin carácter limitativo igualmente, almidón, celulosa metilica, agar, bentonita, celulosa y productos de la madera, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítricos, celulosa carboximetilica y lauril-sulfato sódico. Si se desea, pueden incorporarse en la forma unitaria de dosificación tintes convencional y farmacéuticamente aceptables, tales como cualesquiera de los tintes FD & C standard.

- Por la anterior descripción, un experto en la materia puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu y ámbito de la misma, puede efectuar varios cambios y/o modificaciones en ella para adaptarla a varios usos y condiciones. En consecuencia, tales cambios y modificaciones estarán probablemente destinados a incluirse en el amplio espectro de equivalentes de las siguiente reivindicaciones.

N O T A

- La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVA-

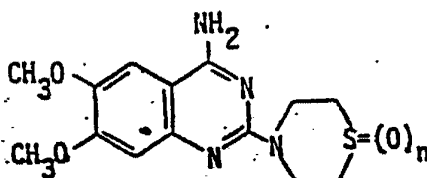
DOS DE LA QUINAZOLINA", con Prioridades de las solicitudes de Patente en U.S.A. nº 759.695, de fecha 17 de Enero 1.977, y nº 844.755 de fecha 25 de Octubre de 1.977, según las características esenciales de las siguientes:



REIVINDICACIONES

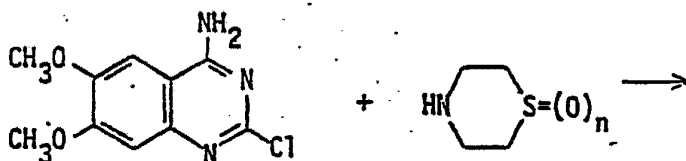
1ª.- Procedimiento de preparacion de derivados de la quinazolina que responden a la fórmula general:

5.

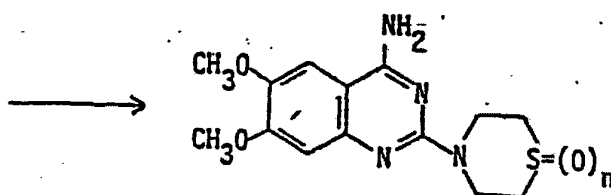


en la que n puede ser 0, 1, ó 2 y caracterizado porque para n cero ó dos se hace reaccionar cloroquinazolina V con tiomorfolina ó S,S-dióxido de tiomorfolina respectivamente según la siguiente reacción:

15.



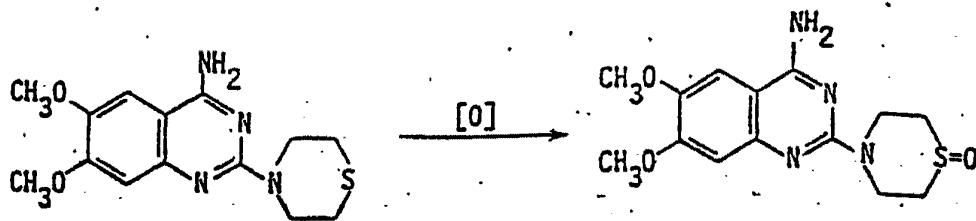
20.



2ª.- Procedimiento de preparacion de derivados de la quinazolina según reivindicación 1ª y en el que para n=1 se hace reaccionar 6,7-dimetoxi-2-(4-tiomorfolinil)-4-quinazolinamina con un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico, según la siguiente reacción:

30.

.../...



3ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA".

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 ENE. 1978

WARNER-LAMBERT COMPANY.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera