

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES	NUMERO	10 A1
	475122	
	FECHA DE PRESENTACION	
	15-11-78	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO                      52 FECHA                      53 PAIS		
47583/77	16-11-77	GRAN BRETAÑA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 4-AMINO-2-PIPERIDINO-QUINAZOLINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER CORPORATION.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel - Colon - República de Panamá, cuya sociedad tiene un establecimiento comercial en: 102 Rue Leon Theodor, 1000 BRUSSELES - Bélgica.		
72 INVENTOR (ES)		
Simon Fraser Campbell; John Christopher Denilewicz y Colin William Greengrass, todos ellos de nacionalidad Británica.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

BAD ORIGINAL

1

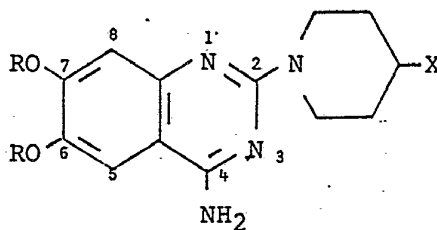
Esta invención se refiere a agentes terapéuticos que son nuevos derivados de 4-amino-2-piperidino-quinazolina y especialmente se refiere a derivados con un grupo alcoxil sustituido en la posición 4 del grupo piperidino. Estos

5 compuestos son útiles como reguladores del sistema cardiovascular en particular en el tratamiento de la hipertensión.

5

Los nuevos compuestos de esta invención son los de fórmula general:

10

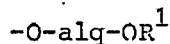


15

donde

R es alquilo inferior y

X es un grupo de fórmula:



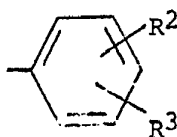
donde "alk" representa un grupo etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior y

20

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un grupo de fórmula:

25

---



1

5

donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, CF<sub>3</sub>, -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

10

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

15

En esta memoria, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El término "inferior" aplicado a un grupo alquilo o alcoxi indica que este grupo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y, cuando este grupo contiene de 3 a 6 átomos de carbono, puede ser de cadena lineal o ramificada.

20

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables son las formadas con ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, como hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos o bisulfatos, fosfatos o fosfatos ácidos, acetatos, maleatos, fumaratos, lactatos, tartratos, citratos, gluconatos, sacaratos o p-toluensulfonatos.

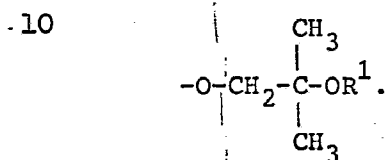
25

Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros asimétricos se presentan como una o más parejas

1 de enantiómeros y estas parejas o isómeros individuales  
pueden separarse por métodos físicos, v.g. por cristaliza-  
ción fraccionada de las sales adecuadas. La invención in-  
cluye las parejas separadas así como sus mezclas, como mez-  
5 clas racémicas o como formas isoméricas ópticamente acti-  
vas dextrógiras y levógiras separadas.

R es preferiblemente metilo.

X es preferiblemente  $-OCH_2CH_2OR^1$ ,  $-OCH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-OR^1$  o



$R^1$  es preferiblemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ ,  
15 ciclopentilo o fenilo opcionalmente sustituido con alqui-  
lo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo o  
carbamoilo.

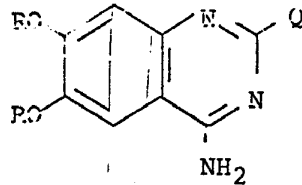
En un grupo preferido de compuestos,  $R^1$  es distinto  
de cicloalquilo  $C_3-C_6$  y  $R^2$  y  $R^3$  son distintos de trifluor-  
metilo.

20 Los dos compuestos individuales preferidos son aqué-  
llos donde (a) R es  $CH_3$ , "alq" es  $-CH_2CH_2-$  y  $R^1$  es  $C_2H_5$  y  
(b) R es  $CH_3$ , "alq" es  $-CH_2CH_2-$  y  $R^1$  es fenilo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse  
por diversos métodos, incluidos los siguientes:

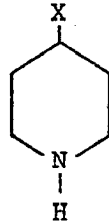
25 (1) Los compuestos pueden prepararse por reacción de

1 una quinazolina de fórmula:



(II)

5 donde Q representa un grupo fácilmente saliente como cloro, bromo, yodo, alcoxi inferior, (alquil inferior)tio o (alquil-inferior)sulfonilo, con una piperidina de fórmula:



(III)

10 Q es preferiblemente cloro o bromo.

15 Habitualmente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base como trietilamina o un exceso del reactivo de fórmula (III).

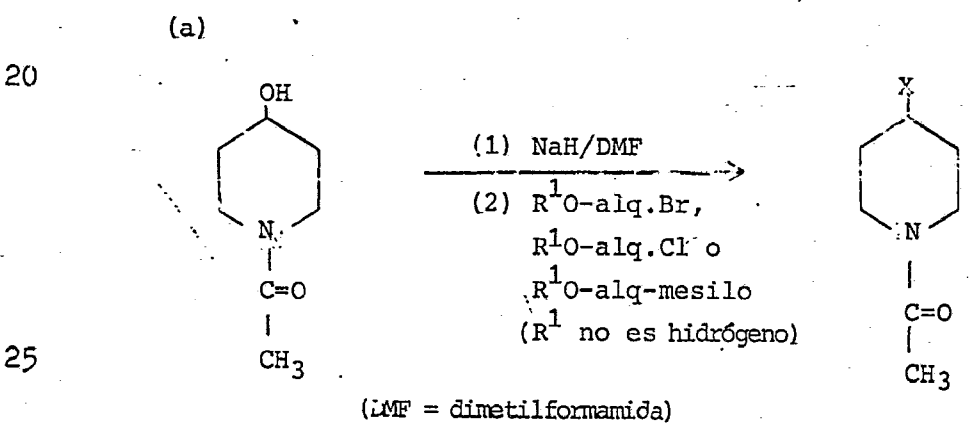
20 En un procedimiento típico, se calienta una mezcla de las sustancias reaccionantes, por ejemplo a una temperatura de 70 a 130°C y preferiblemente a reflujo, en un disolvente orgánico inerte, v.g. n-butanol, durante periodos de tiempo de hasta unas 48 horas. El producto puede ser aislado y purificado por procedimientos convencionales. Por ejemplo, habitualmente se obtiene el producto en forma cruda por evaporación de la mezcla de reacción a vacío y el producto crudo puede ser purificado por recristalización en un

25

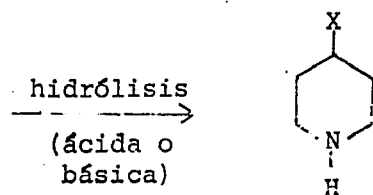
1 disolvente adecuado o por conversión, por ejemplo, en el  
 hidrocioruro por reacción con cloruro de hidrógeno, por  
 ejemplo en etanol, seguido de recristalización de la sal.  
 Naturalmente, en algunos casos el producto de la reacción  
 5 será sal hidrocioruro. En algunos casos también el produ-  
 to crudo puede ser purificado cromatográficamente, por ejem-  
 plo basificándolo y extrayendo con cloroformo, evaporando  
 los extractos clorofórmicos y cromatografiando el residuo,  
 por ejemplo sobre alúmina neutra, siendo eluido el produc-  
 10 to con cloroformo o con una mezcla de cloroformo y metanol.  
 El producto eluido puede ser purificado por conversión en  
 el hidrocioruro seguido de recristalización, como antes.

Los compuestos intermedios de fórmula (II) son en  
 general compuestos conocidos o pueden prepararse por mé-  
 15 todos análogos a los de la técnica anterior.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) son com-  
 puestos conocidos o pueden ser preparados por métodos con-  
 vencionales, por ejemplo los siguientes:



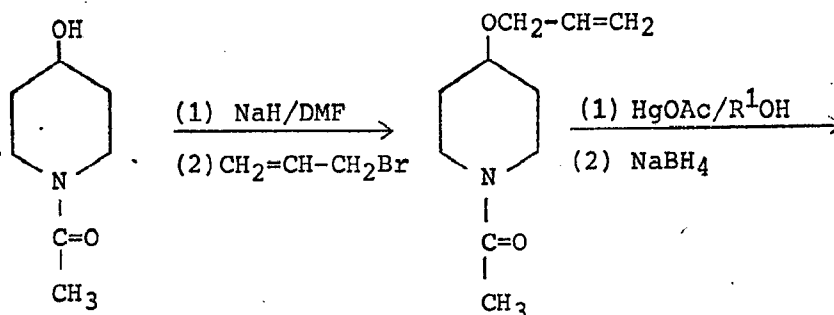
1



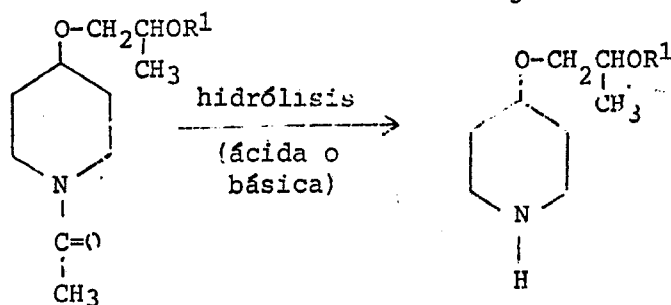
5

(b) Las piperidinas donde "alq" es un grupo etileno sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior también pueden prepararse a través de las correspondientes 1-acetil-4-alquenoxipiperidinas, por ejemplo como se indica a continuación ( $R^1$  puede ser hidrógeno en este método):

10



15

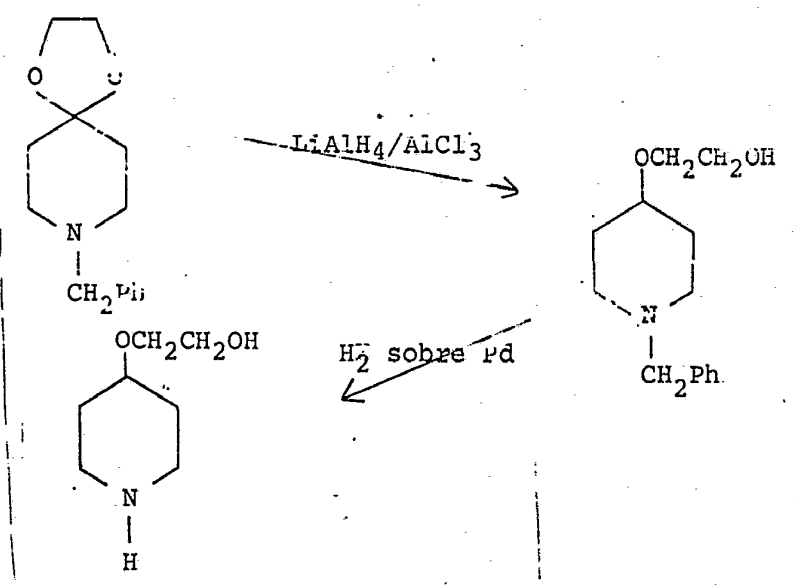


20

(c) La 4-(2-hidroxietoxi)piperidina puede prepararse por el método anteriormente descrito:

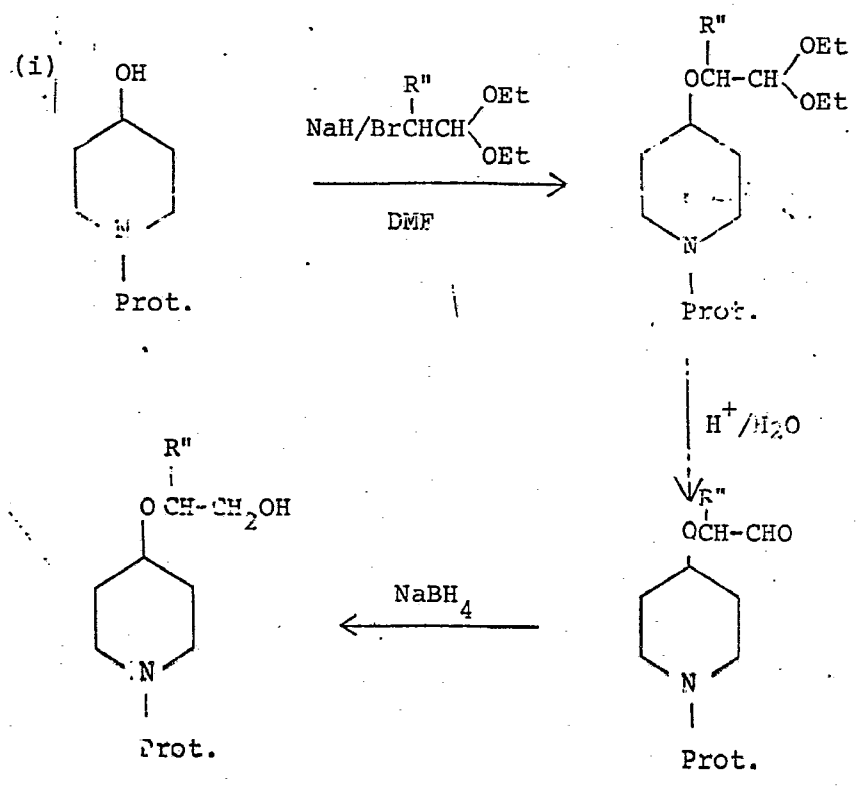
25

1  
5  
10

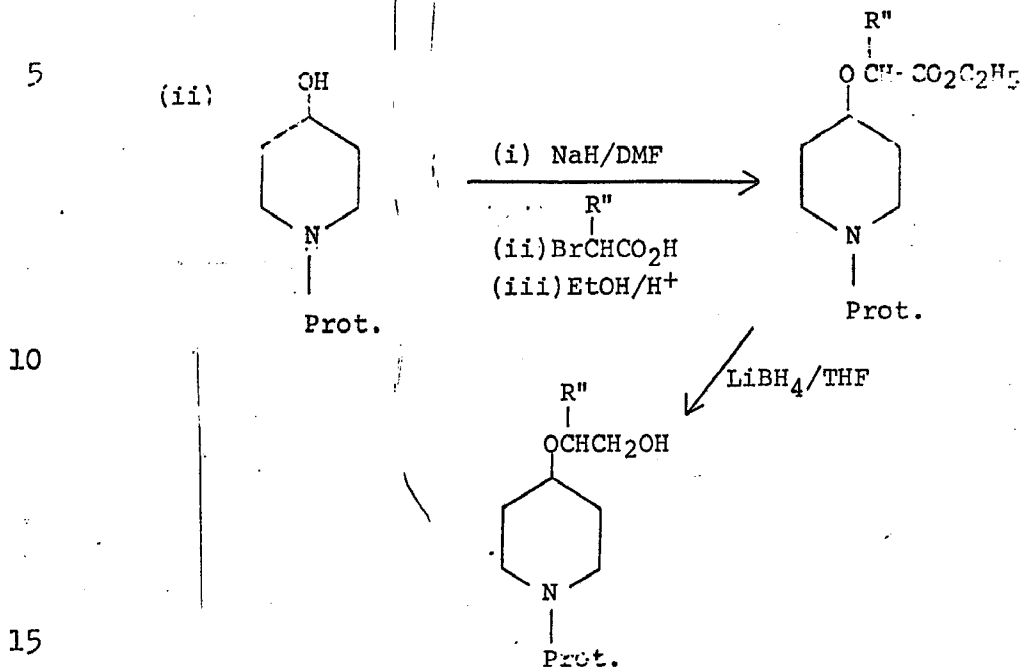


(d) Las 4-(2-hidroxi)alcoxi) piperidinas también pueden prepararse por los siguientes métodos convencionales:

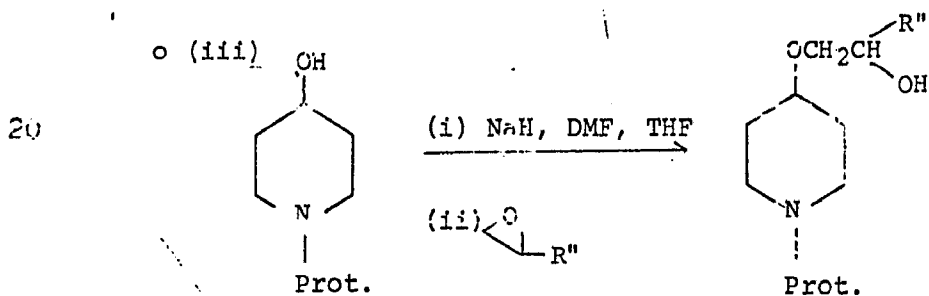
15  
20  
25



1 (donde Prot. es un grupo N-protector adecuado, por ejemplo  
acetilo o bencilo y puede ser separado por métodos conven-  
5 cionales en la fase final y R" es H o alquilo inferior):



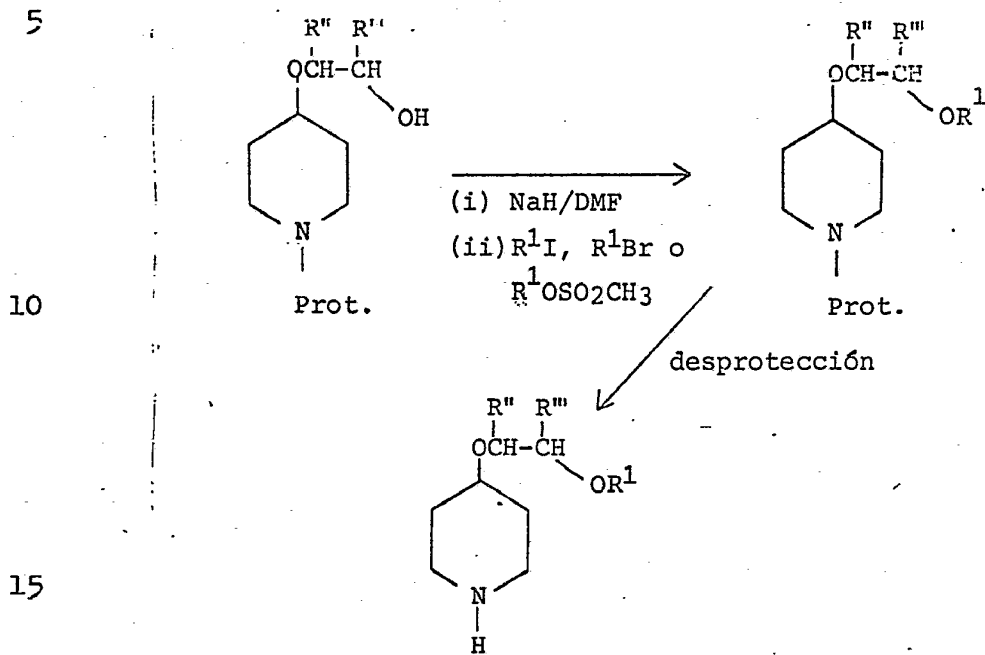
(Prot. y R" son los definidos anteriormente)



(Prot. y R" son los definidos anteriormente)

25 (c) Las 4 (2-alcoxi)alcoxi)piperidinas pueden prepararse

1 por reacción de una 4-(2-hidroxialcoxi)piperidina N-prote-  
gida, obtenida por uno de los métodos anteriores, con un  
haluro o mesilato de alquilo en presencia de una base fuerte,  
por ejemplo:

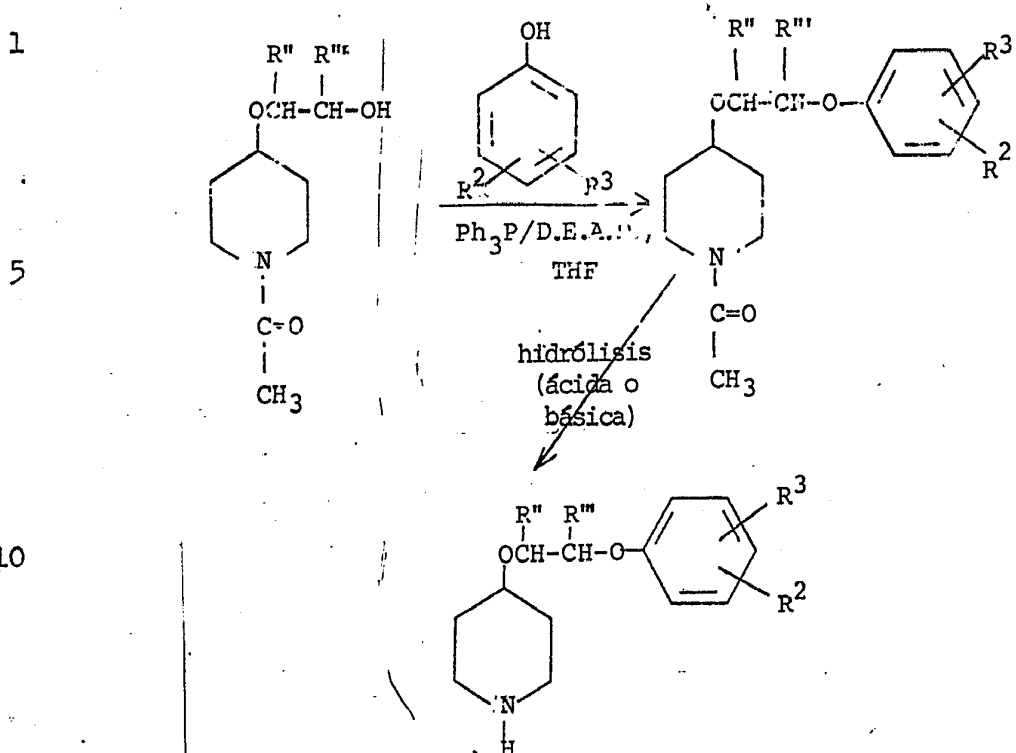


(Prot. y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente; R<sup>2</sup> es  
H o alquilo inferior)

20 y (f) Las 4-(2-ariloxialcoxi)piperidinas pueden prepa-  
rarse por los siguientes métodos:

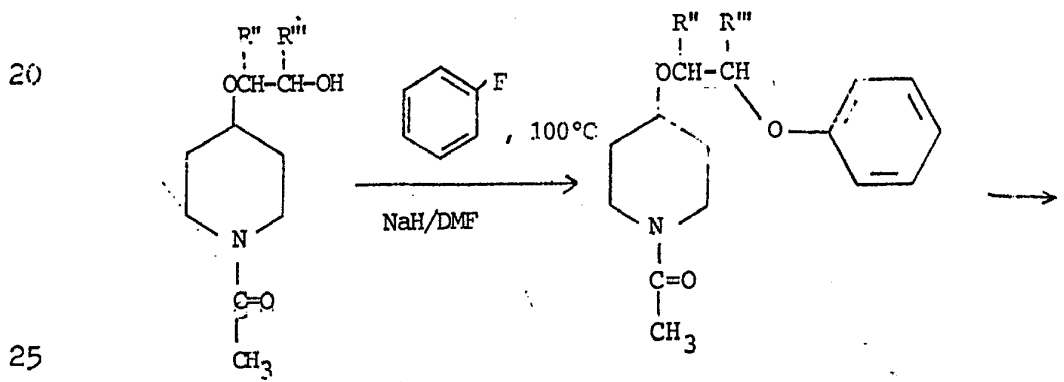
(i) Reacción de una N-acetil-4-(2-hidroxialcoxi)piperi-  
dina obtenida como antes, con un fenol apropiadamente sus-  
tituido en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato  
de dietilo ("D.E.A.D"):

25

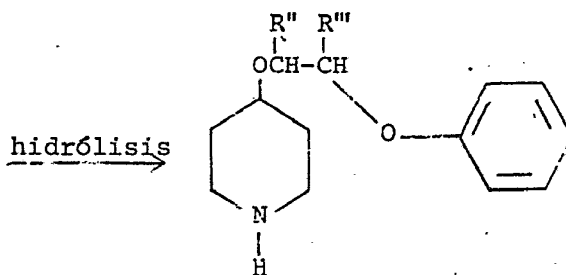


(R'' y R''' son los definidos anteriormente).

15 (ii) Las 4-(2-arioloxialcoxi)piperidinas también pueden prepararse a partir de una 4-(2-hidroxialcoxi)piperidina N-protegida, obtenida como antes, y fluorbenzeno o fluorbenzeno sustituido en presencia de NaH y dimetilformamida:



1



(R'' y R''' son los definidos anteriormente).

10

(2) Las sales de adición de ácidos farmacéutica-  
mente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también  
pueden prepararse por procedimientos convencionales, por  
ejemplo mezclando la base libre con el ácido apropiado en  
un disolvente adecuado, v.g. isopropanol, filtrando y, si  
es necesario, recristalizando la sal así producida para pu-  
rificarla. Naturalmente, frecuentemente el producto del  
método (1) se encuentra en forma de una sal de adición de  
ácido.

15

La invención también incluye los bioprecusores  
farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula  
(I) y de sus sales.

20

El término "bioprecursor farmacéuticamente acepta-  
ble" requiere cierta explicación. Naturalmente, es prácti-  
ca común en química farmacéutica superar alguna propiedad  
física o química indeseable de una droga, convirtiendo es-  
ta última en un derivado químico que no presente esa propie-  
dad indeseable pero que, por administración a un animal o

25

1 al hombre, se convierta en la droga de origen. Por ejemplo,  
si la droga no es bien absorbida cuando se administra al  
animal o al paciente por la vía oral, puede ser posible  
convertir la droga en un derivado químico que sea bien  
5 absorbido y que en el suero o en los tejidos se reconvierta  
en la droga de origen. Asimismo, si una droga es inestable  
en solución, también puede ser posible preparar un derivado  
químico de la droga que sea estable y pueda ser administra-  
do en solución pero que se reconvierta en el cuerpo para  
10 formar la droga de origen. El químico farmacéutico conoce  
bien la posibilidad de superar las deficiencias intrínsecas  
de una droga mediante modificaciones químicas que son solo  
temporales y son reversibles cuando se administran al animal  
o al paciente.

15 Para los fines de esta memoria, el término "bio-  
precursor farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de  
fórmula (I) significa un compuesto con una fórmula estruc-  
tural diferente de la de los compuestos de fórmula (I) pe-  
ro que, no obstante, por administración a un animal o al  
20 hombre, se convierte en el cuerpo del paciente en un com-  
puesto de fórmula (I).

La actividad antihipertensora de los compuestos  
de esta invención se pone de manifiesto por su capacidad  
para reducir la presión sanguínea de ratas conscientes es-  
25 pontáneamente hipertensas y de perros conscientes renalmen-

1 te hipertensos, cuando se administran por vía oral a dosis  
de hasta 5 mg/kg.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse  
se solos pero generalmente se administran en mezcla con un  
vehículo farmacéutico seleccionado teniendo en cuenta la  
vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica  
habitual. Por ejemplo, puede administrarse por vía oral en  
forma de tabletas que contienen excipientes como almidón  
o lactosa, o en cápsulas solos o en mezclas con excipientes  
10 o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes  
aromatizantes o colorantes. Pueden inyectarse parenteralmen-  
te, por ejemplo por vía intramuscular, intravenosa o subcu-  
tánea. Para la administración parenteral, lo mejor es utili-  
zarlos en forma de una solución acuosa estéril que puede  
15 contener otros solutos, por ejemplo sales o glucosa sufi-  
cientes para que la solución resulte isotónica.

Por lo tanto, la invención también proporciona una  
composición farmacéutica que comprende un compuesto de fór-  
mula (I) ó una sal de adición de ácido farmacéuticamente acep-  
table del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuti-  
camente aceptable.  
20

Los compuestos de la invención pueden administrarse  
al hombre para el tratamiento de la hipertensión por vía oral  
o parenteral y pueden administrarse por vía oral a dosis com-  
25 prendidas aproximadamente entre 1 y 20 mg/día para un pacien-

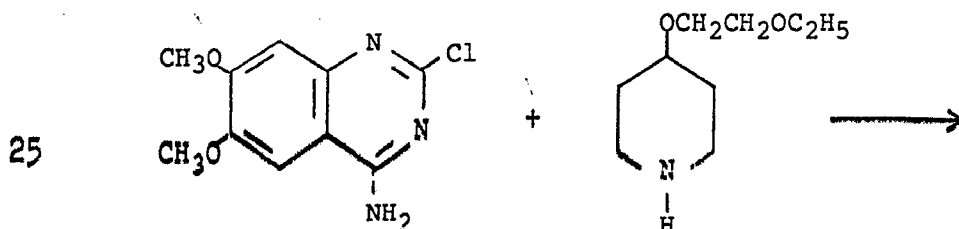
1 te adulto medio (70 kg), administrada en una sola dosis  
o hasta en tres dosis fraccionadas. Es de esperar que las  
dosis intravenosas sean alrededor de la quinta a la décima  
5 parte de la dosis diaria por vía oral. Así, para un paciente  
adulto medio, la dosis oral individual en forma de tabletas  
o cápsulas será aproximadamente del orden de 5 a 100 mg del  
compuesto activo. Necesariamente hay variaciones que depen-  
den del peso y del estado del paciente en tratamiento así  
como de la vía particular de administración seleccionada,  
10 como saben los expertos en este campo.

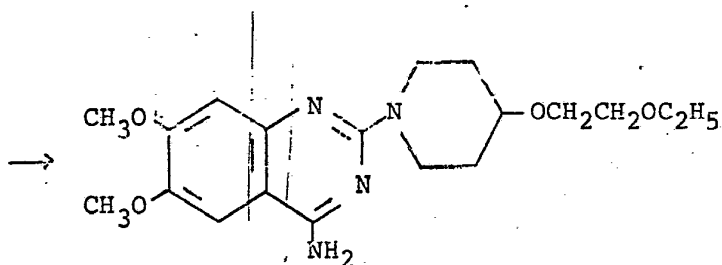
La invención proporciona además un método de trata-  
miento de un animal, incluido el hombre, que padece de hiper-  
tensión, cuyo método consiste en administrar al animal una  
cantidad antihipertensora de un compuesto de fórmula (I) o  
15 de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable  
del mismo o de una composición farmacéutica como la definida  
anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

20 Preparación de hidrocloreuro de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(4-(2-  
etoxietoxi)piperidino)quinazolina





10

15

20

Se calienta a reflujo durante la noche, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4,3 g de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, 3,2 g de 4-(2-etoxietoxi)piperidina y 10 ml de trietilamina en 400 ml de n-butanol. Después se enfría la mezcla, se evapora a vacío y el residuo se basicifica con carbonato sódico acuoso y se extrae tres veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se evaporan y el residuo se cromatografía sobre 150 g de alúmina neutra (Grado I, desactivada con 5 ml de agua). Por elución con cloroformo se obtienen 3,6 g del producto crudo que se convierte en el hidrocloreuro por tratamiento con cloruro de hidrógeno en etanol. Después se recristaliza el hidrocloreuro de etanol/isopropanol para dar 3,4 g de hidrocloreuro de 4-amino-6,7-dimetoxi-2-{4-(2-etoxietoxi)piperidino}quinazolina, p.f. 219-220°C.

Análisis, %:

Encontrado : C, 55,4; H, 7,2; N, 13,5

Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·HCl: C, 55,3; H, 7,1; N, 13,6

25

EJEMPLOS 2-7

1

Las siguientes quinazolinas se preparan de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, a partir de 4-amino-6-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina y la piperidina adecuadamente sustituida y se aislan en la forma indicada.

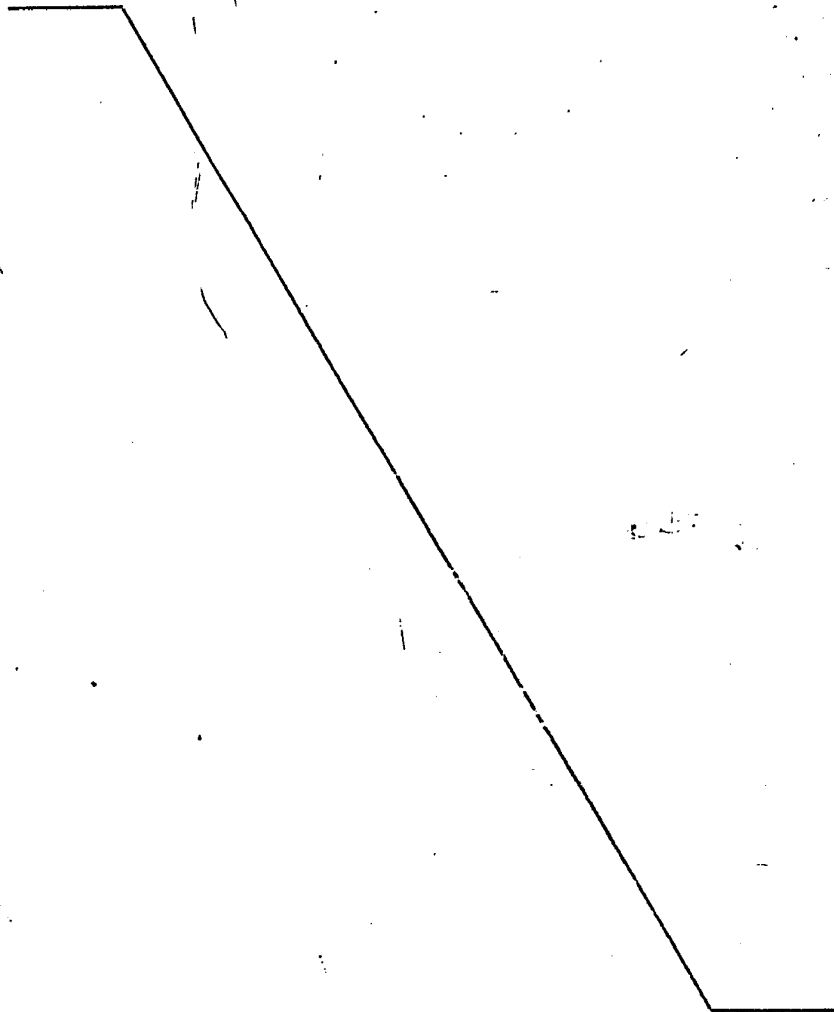
5

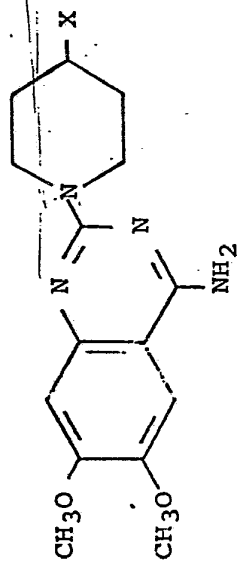
10

15

20


25





Análisis, %  
(Teórico entre paréntesis)

Ej. n°	X	Forma aislada y p.f. (°C)	C	H	N
2	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_5$	hidrocloruro, 199-201°	57,5 (57,2)	7,6 7,5	12,7 12,7
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{OCH}_2-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	base libre, 204-205°	61,0 (60,6)	7,7 7,5	14,9 14,9
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{OCH}_2-\text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	hidrocloruro, monohidrato, 244-246°	54,7 (55,0)	7,5 7,7	12,1 12,2

Ej. n°	X	Forma aislada Y.P.F. (°C)	Análisis, % (Teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
5	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	base libre, 130-134°	60,9 (61,5)	7,7 7,7	13,8 14,4
6	$-\text{OCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{OC}_6\text{H}_5$	hidrocloruro, 222-223°	60,1 (60,7)	6,4 6,6	12,0 11,8
7	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 	hidrocloruro, 210-211°	57,9 (58,3)	7,2 7,4	12,4 12,4



EJEMPLOS 9-22

1

Las siguientes quinazolinas se preparan de forma similar a la descrita en el Ejemplo 8, a partir de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina y la piperidina adecuadamente sustituida y se aislan en la forma indicada.

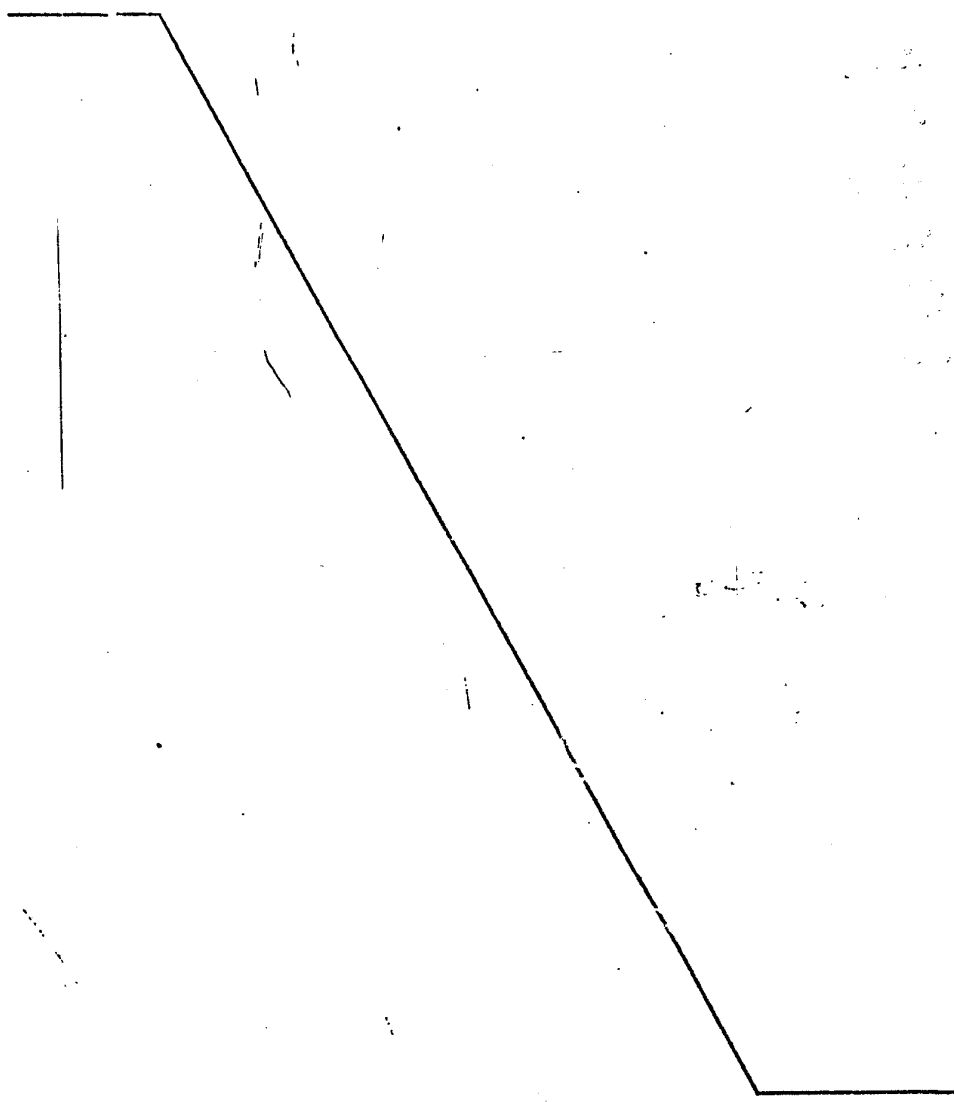
5

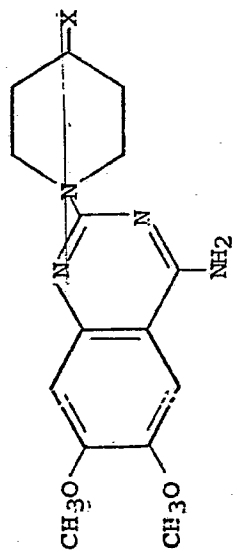
10

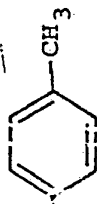
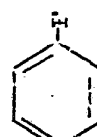
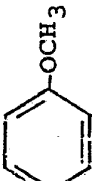
15

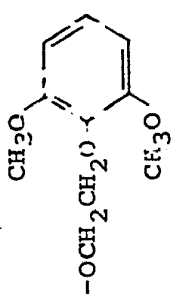
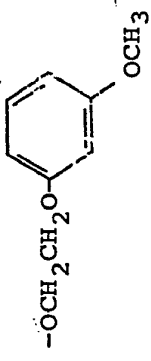
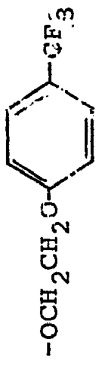
20

25





Ej. n°	X	Forma aislada Y.P.F. (°C)	Análisis, % (Teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
9	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	hidrocloruro, hemihidrato, 252-253°	51,8 (51,8)	6,3 6,7	14,1 14,2)
10	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- 	Hidrocloruro, hemihidrato, 216-217°	60,0 (59,6)	5,4 6,7	11,8 11,6)
11	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- 	Hidrocloruro, 226-227°	57,6 (57,7)	5,9 5,9	12,0 11,7)
12	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- 	Hidrocloruro, hidrato, 195-196°	56,8 (56,6)	6,2 6,5	11,1 11,0)

Ej. n°	X	Forma aislada y p.f. (°C)	Análisis, % (Teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
13		hidrocloruro, 203-204°	57,5 (57,6)	6,3 6,4	10,7 10,8)
14		hidrocloruro, hemihí- drato, 207-209°	57,4 (57,7)	6,3 6,4	11,0 11,2)
15		hidrocloruro, 259-261°	54,0 (54,5)	5,4 5,3	10,9 10,8)

Ej. n.º	X	Forma aislada Y P.f. (°C)	Análisis, % (Métrico entre paréntesis)		
			C	H	N
15	$\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	hidrocloruro, hemihidrato, 272-273°	56,4 (56,2)	5,9 6,1	14,0 13,7
17	$\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	hidrocloruro, hidrato, 167-169°	55,2 (55,2)	6,2 6,2	13,4 13,4
18	$\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	hidrocloruro, 220-222°	53,8 (54,2)	7,0 6,8	14,1 14,0
19	$\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$	hidrocloruro, 232-233°	59,5 (59,9)	6,6 6,3	12,3 12,2
20	$\text{-OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$	hidrocloruro, hemihidrato, 245-246°	52,8 (53,0)	6,7 6,7	13,7 13,7
21	$\text{-OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$	hidrocloruro, hemihidrato, 217-218°	55,6 (55,1)	7,2 7,4	12,5 12,8

Ej. n°	X.	Forma aislada y p.f. (°C)	Análisis, % (Teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
22	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{OCH}_2\text{C}-\text{OCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	hidrocloruro, 239-242°	56,0 (56,3)	7,5 7,3	12,8 13,1

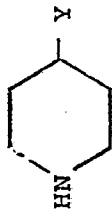
1 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de  
alguno de los materiales de partida empleados en los ejem-  
plos anteriores:

EJEMPLO A

5 Preparación de 4-(2-metoxietoxi)piperidina

Una solución de 30,5 g de N-acetil-4-hidroxipiperidina  
en 200 ml de dimetilformamida se agrega gota a gota a una  
suspensión agitada de 11,26 g de hidruro sódico (dispersión  
al 50 % en aceite mineral) en 300 ml de dimetilformamida ba-  
10 jo atmósfera de nitrógeno. La temperatura de reacción se man-  
tiene por debajo de 30°C mediante refrigeración externa y  
una vez completada la adición, se continúa agitando durante  
1 hora y 15 minutos más. Después se agrega gota a gota una  
solución de 32,6 g de 1-bromo-2-metoxietano en 100 ml de  
15 dimetilformamida con enfriamiento externo y la solución trans-  
parente resultante se agita a la temperatura ambiente duran-  
te la noche. Después la mezcla de reacción se evapora a va-  
cío, el residuo se reparte en agua y cloroformo y los extrac-  
tos orgánicos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan  
20 para dar 16,1 g de un residuo crudo. La fase acuosa ante-  
rior se satura de cloruro sódico, se extrae de nuevo con  
cloroformo y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico  
y se evapora para dar 9,2 g de otro residuo. Este residuo  
se combina con el primero y se calienta en un baño de vapor  
25 durante la noche con 243 ml de ácido clorhídrico 2N. La mez-





Ejemplo	Y	Forma aislada Y p.f. (°C)	Análisis, % (Teórico entre paréntesis)		
			C	H	N
B	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	oxalato, 144-145°	58,5 (57,9)	6,8 6,8	4,3 4,5
C	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	oxalato, hemihidra- to, 86-88°	52,4 (52,0)	8,4 8,7	4,8 4,7
D	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	oxalato, 93-95°	50,5 (50,2)	8,2 8,0	5,2 5,3

1  
2  
3

1

EJEMPLO E

Preparación de N-acetil-4-aliloxipiperidina

Se añade gota a gota una solución de 100 g de N-acetil-4-hidroxipiperidina en 250 ml de dimetilformamida a  
5 38 g de hidruro sódico (dispersión al 50 % en aceite mineral) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 2 horas y después se agregan lentamente 93 g de bromuro de alilo mientras se mantiene la temperatura de reacción a 25°C mediante refrigeración externa. Después la mezcla se  
10 agita a la temperatura ambiente durante la noche, se diluye con 20 ml de isopropanol y 500 ml de éter, se filtra y se evapora a vacío. Por destilación del residuo se obtienen 108,8 g de N-acetil-4-aliloxipiperidina, p.f. 128°C/2 mm, identificada espectroscópicamente.

15

EJEMPLO F

Preparación de 4-(2-etoxi-n-propoxi)piperidina

Se agrega gota a gota una solución de 6,4 g de N-acetil-4-aliloxipiperidina en 10 ml de etanol absoluto a una suspensión agitada de 11,5 g de acetato mercurico en 50 ml  
20 de etanol a la temperatura ambiente. Al cabo de 20 minutos se ha disuelto el acetato mercurico y la mezcla se agita durante 40 minutos más, se enfría en agua de hielo y después se agregan 20 ml de hidróxido sódico 5N. Durante la adición se forma un precipitado amarillo. Después se agrega  
25 una solución de 1,3 g de borohidruro sódico en 20 ml de

1 hidróxido sódico 5N, se agita la mezcla durante 10 minutos  
y se añade ácido acético para llevar el pH a 6. La mezcla  
se filtra para separarla del mercurio precipitado, el eta-  
nol se evapora a vacío y la fase acuosa resultante se ex-  
5 trae con cloroformo. Los extractos orgánicos se secan sobre  
sulfato sódico, se evaporan a vacío y el residuo crudo re-  
sultante (7,5 g) se recoge en 50 ml de etanol y se calienta  
a reflujo durante la noche con 20 ml de hidróxido sódico 5N  
y 20 ml de agua. Después se separa la mayor parte del eta-  
10 nol a vacío, se extrae la capa acuosa con éter y los extrac-  
tos etéreos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para  
dar 5 g de un residuo. La cromatografía en capa fina indica  
que se ha producido una hidrólisis incompleta de la función  
acetilo de manera que el residuo se trata con 20 ml de áci-  
15 do clorhídrico 2N y se calienta en un baño de vapor duran-  
te 10 horas. Después la mezcla se lava con éter, la fase  
acuosa se basicifica con carbonato sódico y se extrae con  
éter y el extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico y  
se evapora para dar 4,3 g de un residuo. Por destilación del  
20 residuo se obtienen 3,0 g de 4-(2-etoxi-n-propoxi)piperidina,  
p.e. 112-116°C/10 mm, a partir de la cual se prepara el ses-  
quióxalato haciendo reaccionar una solución etérea de la pi-  
peridina con ácido oxálico etéreo, seguido de recristaliza-  
ción en acetato de etilo, teniendo el oxalato un punto de  
25 fusión de 68-70°C.

1 Análisis, %:

Encontrado: C, 48,3; H, 7,5; N, 4,7

Calculado para  $C_{10}H_{21}NO_2 \cdot 1,5(CO_2H)_2$ : C, 48,4; H, 7,5; N, 4,4

EJEMPLO G.

5 Preparación de 4-(2-hidroxil-n-propoxi)piperidina

Se añaden gota a gota 18 g de N-acetil-4-aliloxipiperidina en 30 ml de tetrahidrofurano a una suspensión amarilla agitada de 34 g de acetato mercúrico en una mezcla de 120 ml de agua y 120 ml de tetrahidrofurano. La suspensión se disuelve durante la adición y la solución transparente resultante se agita a la temperatura ambiente durante 20 minutos y después se agregan 70 ml de hidróxido sódico 5N mientras se enfría con una mezcla de agua y hielo. El compuesto intermedio así obtenido se reduce después por adición de 2 g de borohidruro sódico en 40 ml de hidróxido sódico 5N y el exceso de hidruro se destruye al cabo de 10 minutos con ácido acético glacial. La fase líquida se separa por decantación, se satura de cloruro sódico, se separa la fase orgánica y la capa acuosa residual se extrae cuatro veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a vacío para dar 23 g de un aceite incoloro.

20 Este aceite se agita con hidróxido sódico 5N a la temperatura ambiente durante 16 horas y después a 100°C durante 25 2 horas. Después la solución se extrae cuatro veces con clo-

1 roformo y los extractos combinados se secan sobre sulfato  
sódico y se evaporan a vacío para dar 16,1 g de un produc-  
to cristalino puro. Este último se recoge en cloruro de me-  
tileno, se filtra y se evapora y el residuo se tritura con  
5 éter de petróleo (p.e. 40°/60°C) para dar 11,0 g de 4-(2-  
hidroxi-n-propoxi)piperidina, p.f. 55-57°C. El oxalato de  
este compuesto se prepara como en el Ejemplo F y se recris-  
taliza de isopropanol, p.f. 104-105°C.

Análisis, %:

10 Encontrado: C, 48,2; H, 7,7; N, 5,6  
Calculado para  $C_8H_{17}NO_2 \cdot (CO_2H)_2$ : C, 48,2; H, 7,7; N, 5,6

EJEMPLO H

Preparación de N-acetil-4-(2-metilaliloxi)piperidina

15 Este compuesto se prepara de forma similar a la des-  
crita en el Ejemplo E, a partir de N-acetil-4-hidroxipipe-  
ridina y cloruro de 2-metilalilo y se destila y emplea di-  
rectamente en la siguiente etapa. Tiene un punto de ebulli-  
ción de 128°C a 1 mm Hg.

EJEMPLO I

20 Preparación de 4-(2-metoxi-2-metil-n-propoxi)piperidina

Este compuesto se prepara de forma similar a la des-  
crita en el Ejemplo F, a partir de N-acetil-4-(2-metilalil-  
oxi)piperidina y acetato mercúrico/metanol. El compuesto se  
caracteriza como hemioxalato, p.f. 208-210°C.

25 Análisis, %:





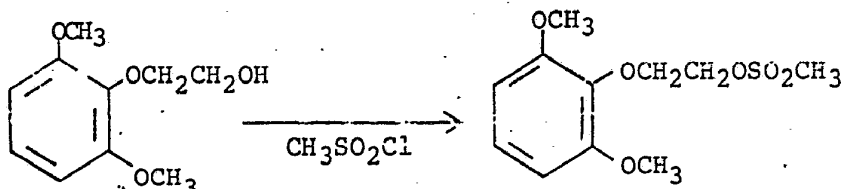
1        benceno en 50 ml de dimetilformamida y la suspensión se agi-  
ta a 100°C durante 50 horas. La solución enfriada se trata  
con 20 ml de isopropanol y después con 200 ml de agua y se  
extrae tres veces con 200 ml cada vez de éter de petróleo  
5        y tres veces con 200 ml cada vez de cloroformo. Los extrac-  
tos clorofórmicos combinados se secan sobre sulfato sódico  
y el disolvente se evapora a vacío. El residuo (9,0 g) en  
20 ml de solución de hidróxido sódico 5N y 20 ml de metanol  
se calienta a reflujo durante 5 horas para producir la diso-  
10        lución. Se evapora el metanol y el residuo se diluye con  
agua y después se extrae tres veces con 50 ml cada vez de  
cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se lavan  
tres veces con 30 ml cada vez de HCl 2N y los extractos acuo-  
15        sos combinados se basifican a pH 12 con una solución de hidró-  
xido sódico y se extraen tres veces con 50 ml cada vez de  
cloroformo. Las capas clorofórmicas combinadas se secan so-  
bre sulfato sódico , se evapora el disolvente a vacío y des-  
pués el residuo se tritura con éter y se filtra. El filtrado  
se concentra y a continuación se destila para dar 0,5 g de  
20        4-(2-fenoxi-n-propoxi)piperidina, p.e. 118-122°C/0,3 mm,  
caracterizada espectroscópicamente.

1

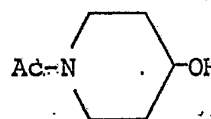
EJEMPLO 0

4-[2-(2,6-Dimetoxifenoxi)etoxi]piperidina

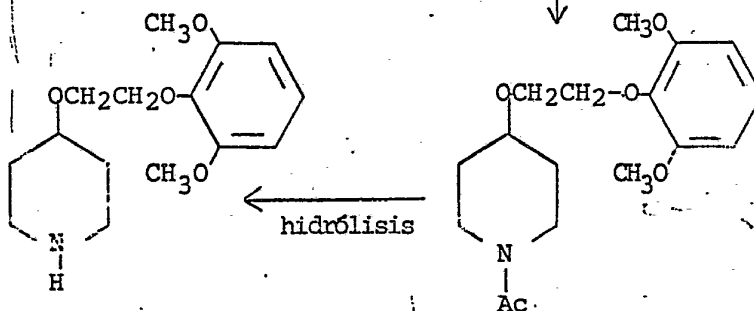
5



10



15



(Ac = CH<sub>3</sub>CO-)

20

Se añaden gota a gota 23 g de cloruro de metanosulfoni-  
lo a una solución agitada de 20 g de 2-(2,6-dimetoxifenoxi)-  
etanol (J.Med.Chem. 1969, 12, 326) en 50 ml de piridina. La  
solución se deja a la temperatura ambiente durante 60 horas  
y después se evapora el disolvente a presión reducida. El  
residuo se recoge en cloroformo, se lava tres veces con  
100 ml de agua cada vez y tres veces con 100 ml cada vez de

25

1 una solución de bicarbonato sódico al 5 %, se seca y se  
evapora el disolvente. El residuo se tritura con n-hexano  
y se recoge el sólido obteniéndose 11,3 g de mesilato de  
2-(2,6-dimetoxifenoxi)etilo, caracterizado espectroscópi-  
5 camente.

Se añaden gota a gota 4,3 g de N-acetil-4-hidroxipipe-  
ridina en 50 ml de dimetilformamida a una suspensión agita-  
da de 3,0 g de hidruro sódico (dispersión al 50 % en aceite  
mineral) en 50 ml de dimetilformamida, bajo atmósfera de  
10 nitrógeno. Después de agitar durante 3 horas a la tempera-  
tura ambiente, se añaden gota a gota 9,0 g de mesilato de  
2-(2,6-dimetoxifenoxi)etilo en 50 ml de dimetilformamida y  
se continúa agitando durante 20 horas a la temperatura  
ambiente. Se evapora el disolvente a vacío, se recoge el re-  
15 siduo en agua y se extrae tres veces con 100 ml cada vez  
de cloroformo, la capa orgánica se seca sobre sulfato só-  
dico y se evapora el disolvente. Por destilación se obtienen  
6,0 g de N-acetil-4-{2-(2,6-dimetoxifenoxi)etoxi}piperidina,  
p.e. 200°C a 1 mm Hg. Se calienta a reflujo durante 20 ho-  
20 ras una mezcla de 6,0 g de este producto en 40 ml de metanol  
y 20 ml de solución de hidróxido sódico 5N. El metanol se  
evapora a presión reducida y el residuo acuoso se extrae  
tres veces con 30 ml de éter de petróleo y tres veces con  
30 ml de éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato  
25 sódico y se evapora el disolvente. El residuo en éter se

1 trata con cloruro de hidrógeno etéreo y el sólido precipitado se recrystaliza de isopropanol para dar 1,4 g de hidrocioruro de 4-{2-(2,6-dimetoxifenoxi)etoxi}piperidina, p.f. 143-145°C.

5 Análisis, %:

Encontrado: C, 56,4; H, 7,6; N, 4,3

Calculado para  $C_{15}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ : C, 56,7; H, 7,6; N, 4,4

EJEMPLO P

(A) Preparación de N-acetil-4-(2,2-dietoxietoxi)piperidina

10 Se añaden gota a gota 57,2 g de N-acetil-4-hidroxipiperidina en 250 ml de dimetilformamida seca a una suspensión agitada de 23,2 g de hidruro sódico (dispersión al 50 % en aceite mineral) en 200 ml de dimetilformamida seca bajo atmósfera de nitrógeno y con refrigeración externa mediante un  
15 baño de agua y hielo. Se deja que la suspensión se caliente a la temperatura ambiente y después se agita durante 5 horas. Se añaden lentamente 94,7 g del dietilacetal de bromoacetaldehído a la mezcla de reacción agitada y enfría y después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 18 ho-  
20 ras. Se agregan poco a poco 23,2 g más de hidruro sódico y se continúa agitando hasta que ha cesado la efervescencia. Se añaden otros 100 ml de dimetilformamida seca y la mezcla se enfría en un baño de agua y hielo mientras se agregan lentamente otros 94,7 g de dietilacetal de bromoacetaldehído. La  
25 mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y

1 después se añaden 150 ml de isopropanol para destruir el  
exceso de hidruro sódico. Se filtra la suspensión, se con-  
centra el filtrado a presión reducida y después el residuo  
se recoge en agua y se extrae con cloroformo. El extracto  
5 cloroformico se seca sobre sulfato sódico, se evapora el  
disolvente a vacío y se destila el residuo para dar 61,5 g  
de N-acetil-4-(2,2-dietoxietoxi)piperidina, p.e. 142-145°C/  
3 mm, caracterizada por RMN.

(B) Preparación de N-acetil-4-(2-hidroxietoxi)piperidina

10 Se agita a la temperatura ambiente durante la noche una  
mezcla de 12 g de N-acetil-4-(2,2-dietoxietoxi)piperidina en  
50 ml de ácido clorhídrico 0,5N. La solución se satura de  
cloruro sódico y se extrae varias veces con cloroformo  
(500 ml en total). El extracto cloroformico se seca sobre  
15 sulfato sódico y el disolvente se evapora a vacío y a una  
temperatura del baño inferior a 30°C. El aldehído interme-  
dio resultante (9,8 g) se reduce inmediatamente con 0,75 g  
de borohidruro sódico en 75 ml de etanol a pH 6. Después  
de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, la re-  
20 ducción es completa. Entonces se agrega agua a la solución  
agitada y el disolvente orgánico se separa a vacío. El re-  
siduo se recoge en 30 ml de agua, se extrae diez veces con  
30 ml cada vez de cloroformo, se secan los extractos cloro-  
fórmicos combinados sobre sulfato sódico y el disolvente se  
25 evapora a vacío. El residuo se recoge en 70 ml de agua y se

1 lava dos veces con 10 ml cada vez de éter de petróleo. La  
fase acuosa se concentra para dar 6,9 g de N-acetil-4-(2-  
hidroxietoxi)piperidina, caracterizada espectroscópicamente.  
Se destila una muestra que presenta un punto de ebullición  
5 de 139-140°C/0,3 mm.

Análisis, %:

Encontrado: C, 57,5; H, 9,1; N, 7,6

Calculado para  $C_9H_{17}NO_3$ : C, 57,8; H, 9,1; N, 7,5

(C) 4-(2-Ciclopentiloxietoxi)piperidina

10 Se añaden gota a gota 5,0 g de N-acetil-4-(2-hidroxi-  
etoxi)piperidina en 25 ml de dimetilformamida a una suspen-  
sión agitada de 1,28 g de hidruro sódico (dispersión al  
50 % en aceite mineral) en 50 ml de dimetilformamida seca,  
en atmósfera de nitrógeno. Cuando ha cesado la efervescen-  
15 cia, se agregan lentamente 4,4 g de mesilato de ciclopenti-  
lo (Tetrahedron 1972, 28, 2469) en 10 ml de dimetilforma-  
mida y la mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-  
te 40 horas. Se agregan cantidades adicionales de hidruro  
sódico (0,64 g) y después mesilato de ciclopentilo (2,2 g)  
20 y la mezcla se agita a 60°C durante 7 horas y después a la  
temperatura ambiente durante 64 horas. Se añade isopropanol,  
se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a vacío. El  
residuo en 30 ml de etanol y 30 ml de solución de hidróxi-  
do sódico 5N se calienta a reflujo durante 3 horas. El eta-  
25 nol se separa a vacío y el residuo se diluye con agua y se

1 extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca  
sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y  
después el residuo en cloroformo se trata con cloruro de  
5 hidrógeno etéreo. Se decanta el disolvente y el residuo  
se tritura con éter para dar hidrocioruro de 4-(2-ciclo-  
pentiloxietoxi)piperidina en forma de una goma. El produc-  
to contiene algo de 4-(2-hidroxietoxi)piperidina como impu-  
reza pero se utiliza directamente.

EJEMPLO Q

10 Preparación de 4-(2-p-fluorfenoxietoxi)piperidina

Una solución de 5,0 g de N-acetil-4-(2-hidroxietoxi)-  
piperidina, 8,4 g de trifenilfosfina, 5,6 g de azodicarbo-  
xilato de dietilo y 3,36 g de p-fluorfenol en 75 ml de te-  
trahidrofurano recién destilado, se agita en un baño de  
15 hielo durante 2 horas y después se deja a la temperatura  
ambiente durante 48 horas. Se evapora el disolvente a va-  
cío y el residuo se recoge en cloroformo y se lava dos  
veces con solución de hidróxido sódico 1N y dos veces con  
agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disol-  
20 vente a vacío. El residuo se recoge en el menor volumen  
posible de éter a reflujo y después se deja enfriar en un  
frigorífico. Se recoge el sólido precipitado, se evapora  
el filtrado y el residuo se recoge en éter y se deja en-  
fríar. De nuevo se separa el sólido precipitado, se evapora  
25 el filtrado y el residuo se extrae cinco veces con 100 ml

1 cada vez de éter de petróleo (60-80°) a reflujo. Se evapora  
el disolvente a vacío y el residuo en 50 ml de etanol  
y 50 ml de solución de hidróxido sódico se calienta a re-  
flujo durante 5 horas, después se neutraliza con ácido  
5 clorhídrico 2N y se evapora el disolvente orgánico. El re-  
siduo acuoso se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico 2N y  
se extrae dos veces con éter. La fase acuosa se basifica  
a pH 12 con una solución de hidróxido sódico 2N y después  
se extrae tres veces con 100 ml cada vez de cloroformo. Los  
10 extractos clorofórmicos combinados se secan sobre sulfato  
sódico y el disolvente se evapora a vacío para dar 1,3 g  
de 4-(2-p-fluorfenoxietoxi)piperidina.

Una muestra de este producto en cloroformo se convier-  
te en el hidrocloreuro por tratamiento con cloruro de hidró-  
15 geno etéreo y tiene un punto de fusión de 144-145°C.

Análisis, %:

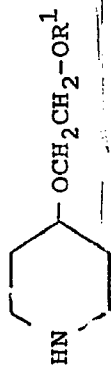
Encontrado: C, 56,1; H, 6,8; N, 5,5

Calculado para  $C_{13}H_{18}FNO_2 \cdot HCl$ : C, 56,6; H, 6,9; N, 5,1

EJEMPLOS R a U

20 Los siguientes derivados de piperidina se preparan por  
un procedimiento similar al del Ejemplo Q, a partir de N-  
acetil-4-(2-hidroxietoxi)piperidina y el fenol apropiado.

25

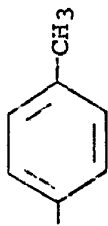


Ej.  
n.º

R<sup>1</sup>

Forma aislada  
y p.f. (°C)

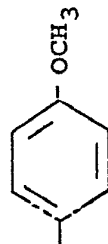
Análisis, %  
(Teórico entre paréntesis)  
C H N



R

hidrocloruro,  
145-146°

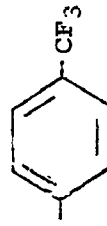
61,4  
(61,9) 8,1  
8,2 5,1  
5,2



S

hidrocloruro,  
197-198°

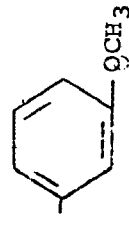
58,3  
(58,4) 7,8  
7,7 4,6  
4,9



T

oxalato, 122-  
123°

50,4  
(50,7) 5,3  
5,3 3,7  
3,7



U

oxalato, 151-  
153°

56,2  
(56,3) 6,9  
6,8 4,2  
4,1

1

EJEMPLO V

Preparación de 4-{2-(4-piperidiloxi)etoxi}benzamida

5

Se agita a la temperatura ambiente durante 66 horas una mezcla de 1,0 g de N-acetil-4-(2-hidroxi)etoxi)piperidina, 0,82 g de 4-hidroxibenzamida, 1,12 g de azodicarboxilato de dietilo y 1,68 g de trifenilfosfina en 30 ml de tetrahidrofurano. Se recoge el sólido precipitado y se seca para dar 0,72 g de 4-{2-(N-acetil-4-piperidiloxi)etoxi}benzamida, p.f. 154-155°C.

10

Análisis, %:

Encontrado: C, 62,7; H, 7,1; N, 9,1

Calculado para  $C_{16}H_{22}N_2O_4$ : C, 62,7; H, 7,2; N, 9,2

15

20

25

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 4,3 g de 4-{2-(N-acetil-4-piperidiloxi)etoxi}benzamida en 60 ml de etanol, 30 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico 2N y después se evapora el disolvente a vacío. El residuo se recoge en agua y se extrae tres veces con cloroformo; la fase acuosa se ajusta a pH 12 con solución de carbonato sódico y se extrae tres veces con cloroformo. Se desprecian los extractos clorofórmicos combinados, la fase acuosa se satura de cloruro sódico y se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío para dar 0,36 g de 4-{2-(4-piperidiloxi)etoxi}benzamida. Se concentra la fase acuosa a vacío y el sólido residual se extrae con 200 ml de acetato de etilo a

1       reflujo. El sólido se separa por filtración y el filtrado  
se evapora a vacío para dar 0,30 g más de 4-{2-(4-piperidil-  
oxi)etoxi}benzamida idéntica a la obtenida anteriormente.  
Una muestra de este producto en cloroformo/metanol se con-  
5       vierte en el hidrocioruro por tratamiento con cloruro de hi-  
drogeno etéreo y después se recristaliza de acetato de etil-  
lo/isopropanol, p.f. 244-246°C, caracterizándolo espectroscó-  
picamente.

EJEMPLO W

10       Preparación de 3-{2-(4-piperidiloxi)etoxi}benzamida

Se agita a 0°C durante 2 horas y después a la tempera-  
tura ambiente durante 64 horas una mezcla de 5,0 g de N-ace-  
til-4-(2-hidroxietoxi)piperidina, 4,4 g de 3-hidroxibenzami-  
da, 5,6 g de azodicarboxilato de dietilo y 8,4 g de trife-  
15       nilfosfina en 100 ml de tetrahidrofurano seco. El disolvente  
se evapora a vacío, se trata el residuo tres veces con 100 ml  
de éter a reflujo y se decantan las aguas madres. El aceite  
residual se recoge en cloroformo y se lava con 40 ml de una  
solución diluida de hidróxido sódico y 40 ml de agua. La ca-  
20       pa clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico y después se  
evapora el disolvente a vacío. El aceite residual se trata  
con 30 ml de éter y se deja aparte en el frigorífico. Se re-  
coge el sólido resultante, se suspende en 30 ml de éter y  
se filtra y el sólido se lava con 30 ml de éter para dar  
25       3,7 g de 4-{2-(N-acetil-4-piperidiloxi)etoxi}benzamida que

1 contiene algo de óxido de trifenilfosfina (aproximadamente  
25 % por RMN). El producto se calienta a reflujo durante  
24 horas en 48 ml de etanol, 24 ml de agua y 8 ml de ácido  
clorhídrico 2N y después se evapora el etanol a vacío. El  
5 residuo acuoso se extrae dos veces con 100 ml cada vez de  
éter y después una vez con 100 ml de cloroformo y a continua-  
ción la fase acuosa se ajusta a pH 2 con solución de hidró-  
xido sódico y se extrae dos veces con 100 ml cada vez de clo-  
roformo. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico  
10 y el disolvente se evapora a vacío para dar 0,55 g de 3-(2-  
(4-piperidiloxi)etoxi)benzamida. La fase acuosa se satura  
de cloruro sódico y se extrae tres veces con 100 ml cada vez  
de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se se-  
can sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a  
15 vacío para dar una segunda masa de 0,26 g de 3-(2-(4-pipe-  
ridiloxi)etoxi)benzamida, idéntica a la obtenida anterior-  
mente. Esta muestra se caracteriza en forma de hidrocioruro  
por tratamiento de una solución etanólica de la misma con  
cloruro de hidrógeno etéreo, p.f. 144-146°C.

20

Análisis, %:

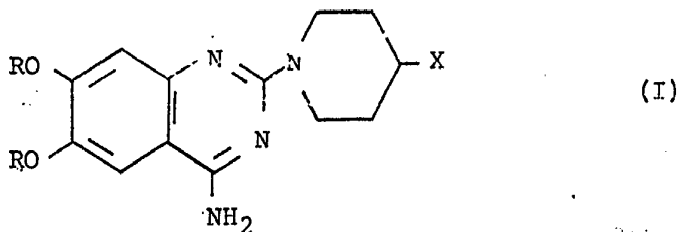
Encontrado: C, 56,0; H, 7,2; N, 9,2

Calculado para  $C_{14}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$ : C, 55,9; H, 7,1; N, 9,3

25

REIVINDICACIONES

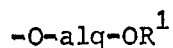
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4-amino-2-piperidino-quinazolina de fórmula:



donde

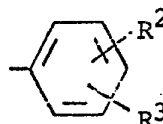
10 R es alquilo inferior y

X es un grupo de fórmula:



donde "alq" representa un grupo etileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior y

15  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo  $C_3-C_6$  o un grupo de fórmula:



donde  $R^2$  y  $R^3$  representan cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno,  $CF_3$ ,  $-CONR^4R^5$  o  $-SO_2NR^4R^5$ , donde  $R^4$  y  $R^5$  representan cada uno de ellos independientemente

25



1 te sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, haló-  
geno, trifluormetilo o carbamilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de R es CH<sub>3</sub>; "alq" es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y R<sup>1</sup> es C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

5 4. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la patente de invención que se solici-  
ta por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
DERIVADOS DE 4-AMINO-2-PIPERIDINO-QUINAZOLINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y  
nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 noviembre 1.978

15

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25