



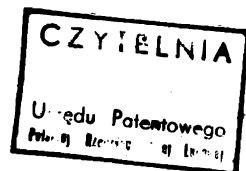
Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 18.07.75 (P. 193420)

Pierwszeństwo: 25.07.74 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.78

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1980



Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 401/04  
C07D 403/04

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Pfizer Corporation, Colon (Republika Panama)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R^2$  oznacza niższy rodnik alkilowy,  $R$  oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy,  $X$  oznacza grupę o wzorze  $-(CH_2)_p-$ , w którym  $p$  oznacza liczbę 1 lub 2, a  $Y$  oznacza grupę o wzorze  $-NR^3CONHR^6$ ,  $-NR^3CSNHR^6$ ,  $-OCONHR^6$  albo  $-OCSNHR^6$ , w których to wzorach  $R^3$  oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, albo niższy rodnik alkilowy podstawiony grupą aminową, grupą hydroksylową, rodnikiem arylowym lub heteroarylowym, a  $R^6$  oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik arylowy, rodnik heteroarylowy lub zestryfikowaną resztę kwasu octowego.

Związki te mają cenne właściwości farmakologiczne jako leki nasercowe.

Określenie „niższy rodnik alkilowy” oznacza rodnik zawierający najwyżej 6, a korzystnie najwyżej 4 atomy węgla, przy czym może to być rodnik prosty lub rozgałęziony. Określenia „rodnik arylowy” i „rodnik heteroarylowy” oznaczają rodniki aryłowe lub heteroaryłowe ewentualnie zawierające takie podstawniki jak niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, grupy hydroksylowe, atomy chlorowca lub grupy acetamidowe.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że pochodną chinazoliny o wzorze 2, w którym  $R$ ,  $R^2$  i  $X$

2

mają wyżej podane znaczenie, a  $Y'$  oznacza grupę hydroksylową lub grupę o wzorze  $-NHR^3$ , w którym  $R^3$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze  $R^7NCO$ , w którym  $R^7$  oznacza atom sodu lub potasu, niższy rodnik alkilowy, rodnik aryłowy, rodnik heteroaryłowy lub zestryfikowaną resztę kwasu octowego lub z izotiocyjanianem o wzorze  $R^7NCS$ , w którym  $R^7$  ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w addycyjną sól przez reakcję z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.

Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w ciągu kilku godzin, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. chloroformu. Produkt wyosobnia się przez odparowanie rozpuszczalnika i przekrystalizowanie pozostałości z odpowiedniego rozpuszczalnika. Przy wytwarzaniu związków o wzorze 1, w którym  $Y$  oznacza grupę o wzorze  $-NR^3CONHR^6$ ,  $-NR^3CSNHR^6$ ,  $-OCONHR^6$  lub  $-OCSNHR^6$ , w których to wzorach  $R^6$  oznacza atom wodoru, reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w środowisku rozpuszczalnika, np. uwodnionego etanolu i w obecności kwasu. Kwas ten może pochodzić z soli addycyjnej związku o wzorze 2 z odpowiednim kwasem. Jeżeli produkt wyjściowy o wzorze 2 zawiera grupy, które mogłyby w sposób niepożądany reagować z drugim składni-

kiem reakcji, wówczas grupy te przed reakcją chroni się w znany sposób, a po zakończeniu procesu odszczepia również znany sposób grup ochronne.

Związki o wzorze 1 mające środek lub środki asymetrii mogą występować w postaci enancjomerów, przy czym poszczególne izomery można rozdzielać w znany sposób metodami fizycznymi, np. przez frakcjonowaną krystalizację lub na drodze chromatograficznej.

Pochodne chinazoliny o wzorze 2, stosowane jako produkty wyjściowe, są związkami znanymi lub wytwarza się je sposobami analogicznymi do znanych, np. znanymi z brytyjskiego opisu patentowego nr 1199768.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku pobudzają działanie serca, a mianowicie zwiększają siłę skurczów mięśnia sercowego bez równoczesnego zwiększania tętna. Związki te mogą być stosowane profilaktycznie lub do leczenia schorzeń mięśnia sercowego, przy wadach ukrwienia serca, dusznicy bolesnej, arytmii i ostrych niedomogach serca.

W celu określenia właściwości związków o wzorze 1 jako środków pobudzających działanie serca wykonano szereg prób, a mianowicie próbę zwiększenia siły skurczów w wyisobnionym, samorzutnie bijącym preparacie serca świnki morskiej, próbę zwiększenia skurczliwości mięśnia sercowego lewej komory serca u uśpionego psa z wszczepionym do lewej komory cewnikiem i próbę zwiększenia skurczów mięśnia sercowego u psa przytomnego, z wszczepionym do lewej komory transduktorem. We wszystkich tych próbach prowadzono również próby porównawcze, porównując działanie badanych związków z działaniem izoprenaliny.

Wolne związki o wzorze 1 lub ich sole z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, np. z kwasem solnym, bromowodorowym, jodowodorowym, siarkowym, fosforowym, octowym, maleinowym, szczawiowym, mlekowym, winowym, cytrynowym, glikonowym, cukrowym lub p-toluenosulfonowym, podaje się znanymi sposobami, w postaci preparatów doustnych lub do stosowania pozajelitowego, np. wstrzykiwanie. Preparaty te wytwarza się znanymi sposobami. Dzienna dawka doustna dla osoby dorosłej wynosi 20–1000 mg związku o wzorze 1. Korzystnie podzielona na 2–4 dawki zaś przy wstrzykiwaniu dożylnym pojedyncza dawka wynosi 1–300 mg.

**Przykład I. A. Wytwarzanie 4-[4-(2-pirydylo-metyloamino)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny.**

2,9 g 1-(6,7-dwumetoksychinazolino-4(piperydynonu-4 i 1,19 g 2-aminometylopiperydyny w 50 ml benzenu utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin w kolbie zaopatrzonej w aparat Dean'a i Stark'a. Do ochłodzonego roztworu dodaje się 50 ml etanolu i powoli, stale mieszając 0,76 g borowodoru sodu. Po dodaniu, mieszanie kontynuuje się w ciągu 2 godzin i dodaje nadmiar kwasu octowego, mieszaninę wlewa do wody, alkalizuje 5 n wodorotlenkiem sodu i ekstrahuje chloroformem. Po odparowaniu war-

stwy chloroformowej otrzymuje się substancję oleistą barwy żółtej, zestalającą się przy rozcieraniu z eterem. Po rekrystalizacji z octanu etylu otrzymuje się 2 g 4-[4-(2-pirydylo-metyloamino)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny o temperaturze topnienia 151–155°C.

**B. Wytwarzanie 4-[4-(3-N-butylo-1-(2-pirydylo-metylo)ureido)-piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny według schematu 1.**

Do roztworu 1,4 g 4-[4-(2-pirydylo-metyloamino)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny (część A) w bezwodnym chloroformie dodaje się mieszając 1 g izocyjanianu n-butylo i pozostawia do odstania w temperaturze pokojowej na 30 minut. Roztwór odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem otrzymując substancję oleistą barwy żółtej, krystalizującą po roztarciu z eterem. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się 1,2 g 4-[4-(3-n-butylo-1-(2-pirydylo-metylo)ureido)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny w postaci kryształów barwy jasno żółtej, o temperaturze topnienia 162–164°C.

Analiza  $C_{27}H_{34}N_6O_2$ .

|             | C %   | H % | N %  |
|-------------|-------|-----|------|
| obliczono:  | 65,25 | 7,2 | 17,6 |
| znaleziono: | 65,2  | 7,2 | 17,4 |

**Przykład II. A. Wytwarzanie octanu 4-[4-(metyloamino)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny.**

14,35 g 1-(6,7-dwumetoksychinazolino-4)-piperydynonu-1 miesza się w 150 ml bezwodnego etanolu w ciągu nocy, po czym chłodząc, w atmosferze azotu dodaje się powoli 2,0 g borowodoru sodu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, chłodzi do temperatury pokojowej i traktuje nadmiarem kwasu octowego, rozcieńcza wodą, alkalizuje 5 n roztworem NaOH i ekstrahuje chloroformem. Po oddzieleniu fazy chloroformową suszy się ( $MgSO_4$ ) i odparowuje, otrzymując 10 g surowego produktu oleistego, który krystalizuje przy rozcieraniu z mieszaniną octanu etylu i eteru.

Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu, a następnie z octanu etylu otrzymuje się czysty octan 4-[4-(metyloamino)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny o temperaturze topnienia 169–172°C.

Analiza  $C_{21}H_{28}N_4O_2 \cdot C_4H_8O_2$ .

|             | C %  | H % | N %  |
|-------------|------|-----|------|
| obliczono:  | 59,7 | 7,2 | 15,5 |
| znaleziono: | 59,2 | 7,5 | 15,7 |

**B. Wytwarzanie 4-[4-(1-metylo-3-n-propyloureido)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny według schematu 2.**

W 10 ml chloroformu rozpuszcza się 1,7 g 4-[4-(metyloamino)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny i dodaje 0,5 g izocyjanianu n-propylu. Po odstaniu przez noc w temperaturze pokojowej, mieszaninę odparowuje się do sucha i stałą pozostałość rozciiera z octanem etylu. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 0,4 g czystej 4-[4-(1-metylo-3-n-propyloureido)piperydyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny o temperaturze topnienia 209–211°C.

Analiza  $C_{10}H_{12}N_2O_3 \cdot 1/4 H_2O$ 

|             |      |     |      |
|-------------|------|-----|------|
|             | C%   | H%  | N%   |
| obliczono:  | 61,3 | 7,6 | 17,9 |
| znaleziono: | 61,3 | 7,6 | 17,4 |

W tablicy 1 podano związki o wzorze 1 wytwarzane w sposób analogiczny do opisanego w przy-

kładach I i II z odpowiednich 4-piperydynochinazolin i izocyjanianów lub tioizocyjanianów. W przykładzie IX stosuje się izocyjanian sodu. W związkach tych oba podstawniki  $R^2$  oznaczają rodniki metylowe, X oznacza grupę  $-(CH_2)_4-$ , a znaczenie R i Y podano w tablicy.

Tablica 1

| Numer przykładu | R | Y                          | Położenie X i R w pierścieniu piperydynowym | Sól (wolna zasada) w dziedzinie temperatury topnienia °C | Analiza (w nawiasach podane wartości znalezione) |              |                |
|-----------------|---|----------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|----------------|
|                 |   |                            |                                             |                                                          | C %                                              | H %          | N %            |
| 1               | 2 | 3                          | 4                                           | 5                                                        | 6                                                | 7            | 8              |
| III             | H | $—NHCONHCH_3$              | 4-pozycja                                   | maleinian<br>205—207°C                                   | 54,66<br>(54,95)                                 | 5,90<br>5,76 | 15,18<br>14,78 |
| IV              | H | $—NHCSNH(CH_2)_3CH_3$      | 4-pozycja                                   | maleinian<br>195—198°C                                   | 55,47<br>(55,35)                                 | 6,40<br>6,36 | 13,48<br>13,10 |
| V               | H | $—NHCONH(CH_2)_3CH_3$      | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>212—214°C                             | 61,10<br>(61,25)                                 | 7,29<br>7,33 | 18,75<br>19,22 |
| VI              | H | $—NHCONHCH_2CH_3$          | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>214—216°C                             | 60,15<br>(59,88)                                 | 7,01<br>7,07 | 19,49<br>19,45 |
| VII             | H | $—NHCONH$ . fenyl          | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>225—227°C                             | 64,85<br>(64,61)                                 | 6,18<br>6,32 | 17,19<br>16,86 |
| VIII            | H | wzór 3                     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>202—204°C                             | 65,25<br>(65,06)                                 | 7,16<br>7,20 | 17,56<br>17,33 |
| IX              | H | $—NHCONH_2$                | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>237,5—240°C                           | 57,99<br>(57,57)                                 | 6,39<br>6,43 | 21,13<br>20,68 |
| X               | H | $—NHCONH(3\text{-pirydl})$ | 4-pozycja                                   | półwodnian dwumeleinianu<br>132—144°C                    | 53,61<br>(53,31)                                 | 5,12<br>5,14 | 12,94<br>12,98 |
| XI              | H | wzór 4                     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>167—169°C                             | 65,25<br>(64,04)                                 | 7,16<br>7,17 | 17,56<br>17,69 |
| XII             | H | wzór 5                     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>196—198°C                             | 67,90<br>(67,55)                                 | 7,39<br>7,47 | 14,66<br>14,72 |
| XIII            | H | wzór 6                     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>175—177°C                             | 64,63<br>(64,57)                                 | 6,94<br>7,22 | 18,09<br>18,09 |
| XIV             | H | wzór 7                     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>140—142°C                             | 62,85<br>(62,95)                                 | 8,35<br>8,40 | 18,33<br>18,31 |
| XV              | H | $—NHCONHCH_2COOC_2H_5$     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>209—211°C                             | 57,54<br>(57,70)                                 | 6,52<br>6,56 | 16,78<br>16,50 |
| XVI             | H | wzór 8                     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>178—181°C                             | 62,82<br>(62,65)                                 | 7,78<br>7,79 | 17,44<br>17,39 |
| XVII            | H | wzór 9                     | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>121—124°C                             | 68,72<br>(68,63)                                 | 8,39<br>8,07 | 14,57<br>14,27 |
| XVIII           | H | wzór 10                    | 4-pozycja                                   | wolna<br>zasada<br>196—198°C                             | 62,82<br>(62,51)                                 | 7,78<br>7,91 | 17,44<br>17,03 |

Tablica 1 (ciąg dalszy)

| 1      | 2 | 3       | 4         | 5                                                     | 6                | 7            | 8               |
|--------|---|---------|-----------|-------------------------------------------------------|------------------|--------------|-----------------|
| XIX    | H | wzór 11 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>151—153°C                          | 64,98<br>(64,58) | 8,41<br>8,51 | 15,79<br>15,58) |
| XX     | H | wzór 12 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>232—235°C                          | 63,98<br>(63,87) | 6,71<br>6,85 | 18,65<br>18,45) |
| XXI    | H | wzór 13 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>186—188°C                          | 61,99<br>(61,25) | 7,54<br>7,59 | 18,08<br>18,19) |
| XXII   | H | wzór 14 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>204—207°C                          | 61,99<br>(61,23) | 7,54<br>7,63 | 18,08<br>17,83) |
| XXIII  | H | wzór 15 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>174—176°C                          | 62,82<br>(62,01) | 7,78<br>7,28 | 17,44<br>17,49) |
| XXIV   | H | wzór 16 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>169—172°C                          | 65,83<br>(65,80) | 7,37<br>7,38 | 17,06<br>17,23) |
| XXV    | H | wzór 17 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>174—175°C                          | 62,82<br>(63,13) | 7,78<br>7,75 | 17,44<br>17,08) |
| XXVI   | H | wzór 18 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>161—162°C                          | 63,59<br>(63,37) | 8,00<br>8,13 | 16,86<br>16,60) |
| XXVII  | H | wzór 19 | 4-pozycja | półwo-<br>dzian wol-<br>nej zasa-<br>dy,<br>130—133°C | 64,64<br>(64,48) | 7,44<br>7,44 | 16,78<br>16,80) |
| XXVIII | H | wzór 20 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>155—159°C                          | 63,59<br>(63,03) | 8,00<br>7,89 | 16,85<br>16,56) |
| XXIX   | H | wzór 21 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>192—194°C                          | 61,11<br>(61,46) | 7,29<br>7,29 | 18,75<br>18,62) |
| XXX    | H | wzór 22 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>173—175°C                          | 62,82<br>(63,04) | 7,78<br>7,95 | 17,44<br>17,38) |
| XXXI   | H | wzór 23 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>182—184°C                          | 61,99<br>(62,08) | 7,54<br>7,59 | 18,07<br>17,99) |
| XXXII  | H | wzór 24 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>212—220°C                          | 57,58<br>(57,18) | 6,71<br>6,79 | 18,65<br>18,70) |
| XXXIII | H | wzór 25 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>161—165°C                          | 60,41<br>(60,10) | 7,48<br>7,63 | 16,77<br>16,81) |
| XXXIV  | H | wzór 26 | 4-pozycja | wolna<br>zasada<br>229—231°C                          | 59,53<br>(59,28) | 7,25<br>7,20 | 17,36<br>17,58) |

Przykład XXXV. Schemat 3.

2,9 g 4-[4-hydroksypiperidyno]-6,7-dwumetoksy-  
chinazolinu i 1,3 g izocyjanianu 3-pirydyłu w 40  
ml bezwodnego dioksanu ogrzewa się w tempera-  
turze 150°C w bombie ze stali nierdzewnej w cią-  
gu 24 godzin, po czym chłodzi i odparowuje pod  
obniżonym ciśnieniem, otrzymując substancję stałą  
barwy brązowej. Produkt ten rozciera się z eterem  
i przesącza, a osad przekrystalizowuje się z aceto-

nitrylu. Otrzymuje się 1,4 g 4-[4-(3-pirydylokarba-  
moiloksy)piperidyno]-6,7-dwumetoksychinazolinu  
o temperaturze topnienia 180—183°C.

Analiza:  $C_{21}H_{23}N_5O_4$

|             |      |     |      |
|-------------|------|-----|------|
|             | C%   | H%  | N%   |
| obliczono:  | 61,6 | 5,7 | 17,1 |
| znaleziono: | 61,3 | 5,5 | 17,5 |

Postępując w sposób analogiczny do opisanego

w przykładzie XXXV z odpowiedniej 4-(4-hydroksypiperydino)-chinazoliny lub 4-(3-hydroksypirrolidino-1)-6,7-dwumetoksychinazoliny (w przykładzie XLIV) i izocyjanianu sodu (w przykładzie XLII) otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym oba podstawniki R<sup>2</sup> oznaczają rodniki mety-

lowe, X oznacza grupę  $-(CH_2)_p-$ , a R i Y mają znaczenie podane w tablicy 2. W związku opisanym w przykładzie XLIII jeden z podstawników, R<sup>2</sup> oznacza rodnik metylowy, a drugi etylowy, zaś w związku opisanym w przykładzie XLIV podstawnik X oznacza grupę  $-CH_2-$ .

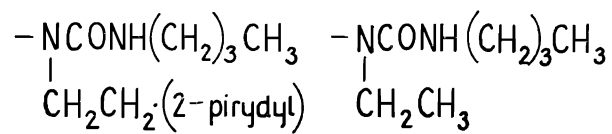
Tablica 2

| Przykład nr | R               | Y                    | Położenie w pierścieniu piperydiny | Sól (wolna zasada) wodnian temperatura topnienia °C | Analiza (wartości znalezione podano w nawiasach) |             |               |
|-------------|-----------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------|---------------|
|             |                 |                      |                                    |                                                     | C %                                              | H %         | N %           |
| 1           | 2               | 3                    | 4                                  | 5                                                   | 6                                                | 7           | 8             |
| XXXVI       | H               | $-OCONHCH_3$         | 4-pozycja                          | wolna zasada 195—198°C                              | 58,95 (59,05)                                    | 6,40 (6,47) | 16,17 (16,19) |
| XXXVII      | H               | $-OCONH(CH_2)_2CH_3$ | 4-pozycja                          | wolna zasada 127—129°C                              | 61,84 (62,09)                                    | 7,27 (7,30) | 14,42 (14,08) |
| XXXVIII     | H               | $-OCONH(CH_2)_2CH_3$ | 4-pozycja                          | wolna zasada 164—167°C                              | 60,95 (61,00)                                    | 7,00 (6,98) | 14,96 (15,29) |
| XXXIX       | CH <sub>3</sub> | $-OCONH(CH_2)_2CH_3$ | 4-pozycja                          | wolna zasada 161—165°C                              | 61,84 (61,46)                                    | 7,27 (7,19) | 14,42 (14,07) |
| XL          | H               | $-OCONHCH_2CH_3$     | 4-pozycja                          | wolna zasada 168—170°C                              | 59,98 (59,98)                                    | 6,71 (6,76) | 15,55 (15,45) |
| XLI         | CH <sub>3</sub> | $-OCONHCH_3$         | 4-pozycja                          | wolna zasada 199—207°C                              | 59,98 (59,56)                                    | 6,71 (6,76) | 15,55 (15,20) |
| LXII        | H               | $-OCONH_2$           | 4-pozycja                          | chlorowodorek 232—235°C                             | 52,11 (51,90)                                    | 5,74 (5,78) | 15,19 (15,00) |
| XLIII       | H               | $-OCONHCH_2CH_3$     | 4-pozycja                          | wolna zasada 286—288°C                              | 60,95 (60,71)                                    | 7,00 (7,12) | 14,96 (14,71) |
| XLIV        | H               | $-OCONH(CH_2)_2CH_3$ | 4-pozycja                          | wolna zasada 186—189°C                              | 60,00 (59,97)                                    | 6,71 (6,94) | 15,55 (15,66) |

## Zastrzeżenie patentowe

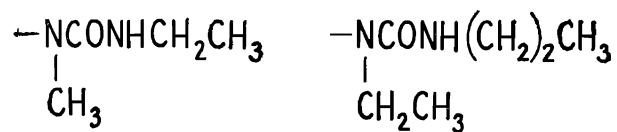
Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R<sup>2</sup> oznacza niższy rodnik alkilowy, R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, X oznacza grupę o wzorze  $-(CH_2)_p-$ , w którym p oznacza liczbę 1 lub 2, a Y oznacza grupę o wzorze  $-NR^3CONHR^6$ ,  $-NR^3CSNHR^6$ ,  $-OCONHR^6$  albo  $-OCSNHR^6$ , w których to wzorach R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, albo niższy rodnik alkilowy podstawiony grupą aminową, grupą hydroksylową, rodnikiem arylowym lub heteroarylowym, a R<sup>6</sup> oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik arylowy, rodnik heteroarylowy, lub zestryfi-

kowaną resztę kwasu octowego, znamienny tym, że pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R, R<sup>2</sup> i X mają wyżej podane znaczenie, a Y' oznacza grupę hydroksylową lub grupę o wzorze  $-NHR^3$ , w którym R<sup>3</sup> ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze R<sup>7</sup>NCO, w którym R<sup>7</sup> oznacza atom sodu lub potasu, niższy rodnik alkilowy, rodnik arylowy, rodnik heteroarylowy lub zestryfikowaną resztę kwasu octowego lub z izotiocyanianem o wzorze R<sup>7</sup>NCS, w którym R<sup>7</sup> ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w addycyjną sól przez reakcję z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.



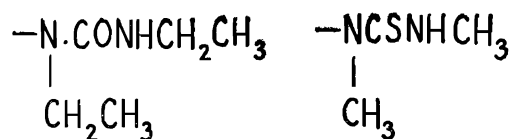
Wzor 19

Wzor 20



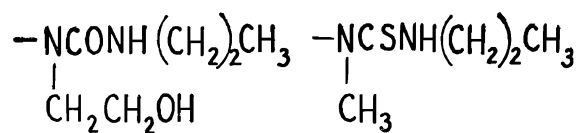
Wzor 21

Wzor 22



Wzor 23

Wzor 24



Wzor 25

Wzor 26