

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 6036. 37/KU/MK.

327297 327297



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos derivados de la quinazolina".

=====

Solicitante: SANDOZ. A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====

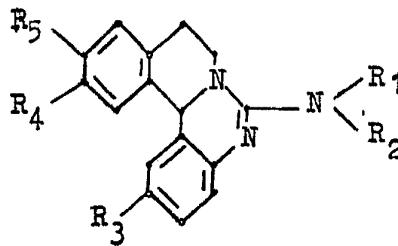
La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos y a un procedimiento para su obtención.

La presente invención suministra compuestos de fórmula general I

5.

327297

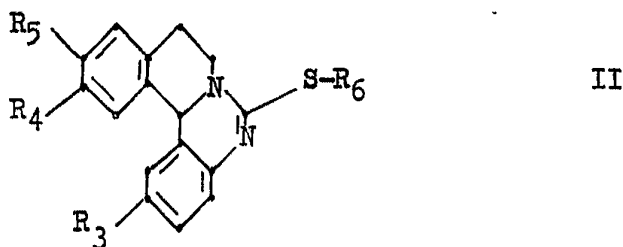
- 2 -



I

5. en la cual R_1 significa un átomo de hidrógeno, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical de alquilo inferior que, a opción, puede estar sustituido por un radical hidróxi o un radical amino, que, a su vez, puede estar también sustituido por uno o dos radicales de alquilo, o cuyo átomo de nitrógeno puede formar parte de un anillo heterocíclico saturado de 5 - 6 miembros, un radical aralquilo inferior, cicloalquilo inferior o un radical monocíclico heterocíclico conteniendo de 5 a 7
10. átomos de anillo, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 - 7 miembros, y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y cada uno de R_4 y R_5 significa un átomo de hidrógeno o el radical metoxi, así como
15. sus sales de adición de ácido.

La presente invención suministra además un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



en la cual R_3 a R_5 tienen el significado de arriba, y R_6 significa un radical alquilo inferior, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



5. en la cual R_1 y R_2 tienen el significado de arriba, o sus sales, y el compuesto I resultante se convierte, a opción en sus sales de adición de ácido.

10. Un método para la realización del procedimiento de la invención consiste en que el compuesto II se calienta a 140 hasta 160°C durante 2 hasta 40 horas junto con un compuesto III o una sal del mismo, bien en un disolvente orgánico adecuado, por ej. dimetilformamida, o sin disolvente, el compuesto I resultante se extrae de la mezcla de reacción, se aísla, por ej. purificándole por recristalización y después se convierte

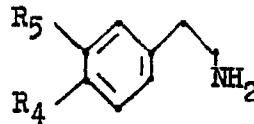
15. a opción en sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula general II, empleados como material de partida, son nuevos y estos compuestos,



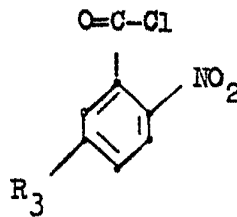
junto con el procedimiento para su obtención descrito más abajo, forman asimismo parte de la presente invención.

Una amina de fórmula general VI



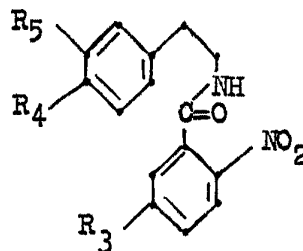
VI

5. en la cual R_4 y R_5 tienen el significado de arriba, se hace reaccionar con un cloruro o-nitro-benzóico de fórmula general VII



VII

10. en la cual R_3 tiene el significado de arriba según Schotten-Baumann en un medio de reacción alcalino, por ej. en una solución de hidróxido sódico en agua y tetrahidrofurano o en agua y dioxano entre 20 y 60°C y el compuesto resultante de fórmula general VIII



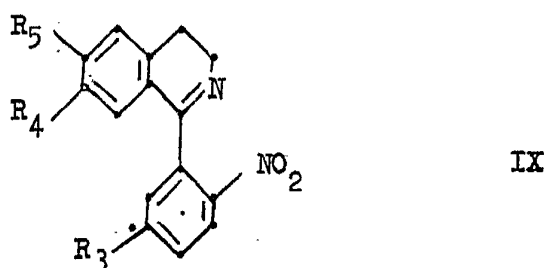
VIII

327297 - 5 -



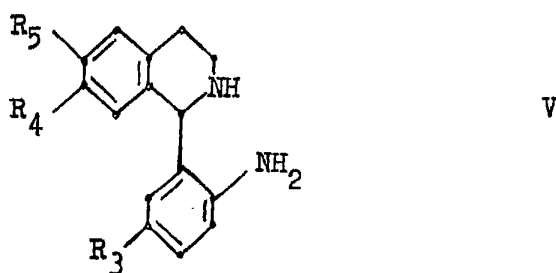
en la cual R_3 hasta R_5 tienen el significado arriba indicado, se somete a un cierre de anillo según Bischler-Napieralski, por ej. hirviendo en xileno y en presencia de pentóxido de fósforo o en oxiclорuro de fósforo.

5. El compuesto resultante de fórmula general IX



en la cual R_3 a R_5 tienen el significado de arriba se reduce entonces por ej. en ácido acético y en presencia de un catalizador de platino o con borohidruro sódico junto con un catalizador de paladio/carbón vegetal, para dar un compuesto de fórmula general V

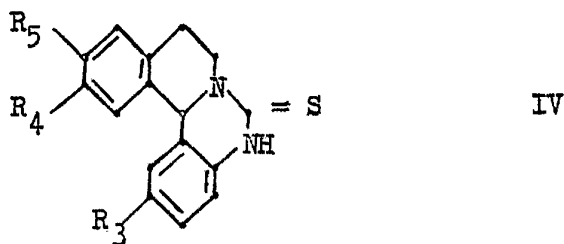
10.



en la cual R_3 a R_5 tienen el significado arriba indicado, que se transforma mediante reacción con disulfuro carbónico por ej. mediante ebullición de una solución



del compuesto V y disulfuro carbónico, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ej. piridina, bajo reflujo durante varias horas, en un compuesto de fórmula general IV



5. en la cual R_3 a R_5 tienen el significado arriba indicado, y éste se convierte a continuación mediante alquilización por ej. por reacción con un yoduro de alquilo inferior en un disolvente orgánico, que sea inerte bajo las condiciones de reacción, por ej. dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a temperatura ambiente, en un compuesto de fórmula general II.

Las sales de los compuestos III, preferentemente empleadas, son los acetatos.

15. Los compuestos de fórmula general I, producidos de acuerdo con la presente invención, tienen un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, se pueden obtener como racematos y también en una forma ópticamente activa. Los racematos producidos de acuerdo con el procedimiento de la invención se pueden separar en sus componentes individuales ópticamente activos.

327297-7 -



5. Los compuestos ópticamente activos de fórmula general I, sin embargo, se pueden obtener también produciéndolos de acuerdo con el proceso arriba indicado de sus compuestos intermedios ópticamente activos. Los compuestos ópticamente activos resultantes de fórmula general I pueden transformarse a opción en sus sales de adición de ácido.

10. Los compuestos I son compuestos cristalinos a temperatura ambiente y con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados se pueden transformar en sus sales de adición de ácido. Ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I son el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, metanosulfónico, succínico, cítrico, acético, 15. maleico, fumárico y bencenosulfónico.

20. Los compuestos I y sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, fisiológicamente tolerables se distinguen especialmente por un efecto reductor de la presión sanguínea e inhibidor de la inflamación. Además tienen un efecto estimulante o sedante sobre el sistema nervioso central, un efecto bradicardio y diurético, algunos efectos anestésicos y analgésicos y un efecto bloqueador sobre el sistema nervioso autónomo (especialmente sobre los ganglios).

25. Todos los compuestos I y sus sales, se pueden emplear por lo tanto como agentes reductores de la presión sanguínea e inhibidores de la inflamación.

Los compuestos:

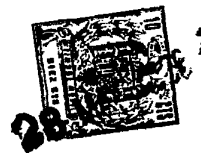
30. 6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina.



- 6-amino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 2-cloro-6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
5. 2-cloro-6-(2-dimetilamino-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 2-cloro-6-(N-metilpiperacino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
10. 6-metilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 2-cloro-6-amino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 6-ciclohexilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
15. 6-isopropilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 6-(γ-morfolino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
20. 6-amino-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- tienen además un efecto diurético, y los compuestos
- 2-cloro-6-(N-metilpiperacino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
25. 6-ciclohexilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 6-ciclohexilamino-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina, un efecto analgésico.
- Los compuestos
30. 6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,



- 6-(2-dimetilamino-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina, y
- 6-morfolino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina, tienen un efecto sedante sobre el sistema nervioso central, mientras que los compuestos
5. 6-(N-metilpiperacino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 2-cloro-6-(N-metilpiperacino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
10. 6-ciclohexilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 6-(β -hidroxi-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
- 6-isopropilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina,
15. 6-(γ -morfolino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina, y
- 6-ciclohexilamino-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina tienen un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central.
20. Una dosis diaria adecuada del compuesto I es de 5 a 100 mg administrada oral o parenteralmente.
- Los compuestos de la invención se pueden emplear como productos farmacéuticos por sí solos o en forma de preparados medicinales adecuados para administración
25. oral o parenteral. Para obtener preparados medicinales adecuados se elaboran los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales adyuvantes son;
30. para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco y ácido



- estearínico;
- para jarabes: soluciones de azúcar de caña, invertosa y glucosa;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.
- 5.

Los preparados pueden contener además adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes y sustancias colorantes y sazonadoras.

10. Cada uno de los compuestos farmacológicamente activos arriba mencionados se puede usar por ejemplo para administración oral en forma de tabletas que tengan la composición siguiente:

- 1 - 3 % de material ligador (por ej. tragacant)
15. 3 - 10% de almidón,
- 2 - 10 % de talco,
- 0,25-1% de estearato de magnesio,
- la cantidad correspondiente de material activo y de relleno, por ej. lactosa para completar 100 %.

20. En los siguientes ejemplos, no limitativos, se indican todas las temperaturas en grados centígrados.

Ejemplo 1 6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina.

- a) 5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina-6-tion.
- 25.

- Una solución de 10 g de 1-(2-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en 40 cc de piridina se calienta hasta hervir en un condensador de reflujo junto con 32 cc de disulfuro carbónico y 2 cc de agua durante 15 horas. El exceso en disulfuro carbónico se retira a conti
- 30.



- nuación en vacío y el residuo se diluye con agua, con lo cual se precipita el 5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolino/2,1-c7quinazolina-6-tion, que tiene el punto de fusión 254-256^oC.
5. b) 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c7quinazolina.
- 50 g de 5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolino/2,1-c7quinazolina-6-tion se suspenden en 250 cc de sulfóxido dimetílico y 50 g de yoduro metílico se agregan a la suspensión resultante. A continuación se agita durante una hora con lo que se obtiene una solución rojo clara. Después de agregar 30 cc de una solución acuosa al 30 % de hidróxido sódico se diluye en un litro de agua, con lo que precipita la 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c7quinazolina. Después de separar por filtración y secar tiene el compuesto un punto de fusión de 134-135^o.
10. c) 6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c7quinazolina.
15. Una mezcla de 10 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c7quinazolina y 10 g de N,N-dimetil-propileno-diamina se calienta hasta hervir en un condensador de reflujo durante 15 horas. La solución resultante se diluye a continuación con agua y se extrae con éter dietílico. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se evapora hasta secar. El residuo aceitoso se recristaliza en éter dietílico/éter de petróleo. La 6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c7quinazolina obtenida tiene un punto de fusión de 106-107^o.
- 20.
- 25.
- 30.



Ejemplo 2 6-(N-metilpiperacino)-8,9-dihidro-13bH-
isoquinolo/2, 1-c/quinazolina.

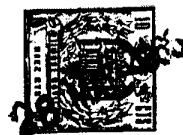
5. Una mezcla de 10 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina y 10 g de N-metil-piperacina se calienta hasta hervir en un condensador de reflujo durante 15 horas. La solución resultante se diluye en agua y a continuación se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se evapora hasta secar en vacío. El residuo aceitoso se recristaliza en acetona. La 6-(N-metilpiperacino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina tiene el punto de fusión 194-197°.

Ejemplo 3 Hidrocioruro de 6-(2-dimetilamino-etilami-
no-9,8-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quina-
zolina.

15. Una mezcla de 10 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina y 10 g de N,N-dimetil-etileno-diamina se calienta, hasta hervir, en un condensador de reflujo durante 15 horas. La solución resultante se diluye con agua y a continuación se extrae con éster dietílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se evapora en vacío hasta secar. El residuo aceitoso se disuelve en acetona. El hidrocioruro de 6-(2-dimetilamino-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina se precipita de la solución acetonica mediante adición de 1 Mol de cloruro de hidrógeno disuelto en metanol. El compuesto mencionado en el enunciado tiene el punto de fusión 210-218°.

Ejemplo 4 6-bencilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo
/2, 1-c/quinazolina.

30.



5. Una mezcla de 2 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina y 2 g de bencilamina se mantiene a 160° durante 2 $\frac{1}{2}$ horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agrega éter dietílico con lo cual cristaliza la 6-bencilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión 144-145°.

Ejemplo 5 Hidrocioruro de 6-morfolino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina.

10. Una mezcla de 10 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina y 10 g de morfolino se calienta hasta hervir en un condensador de reflujo durante 17 horas. Después de evaporar las partes volátiles se obtiene un residuo cristalino, amarillo, que se disuelve en cloruro metilénico. El material insoluble se separa por filtración de la solución, el filtrado se evapora hasta secar y el residuo secado se disuelve en acetona.
15. Después de agregar 1 Mol de cloruro de hidrógeno cristaliza el hidrocioruro de 6-morfolino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión por encima de 300°.
- 20.

Ejemplo 6 6-amino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina.

25. 10 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina y 10 g de acetato amónico se calientan a 140° y la mezcla fundida se mantiene a esta temperatura durante aprox. 2 horas. El producto de reacción se reparte a continuación entre cloruro metilénico y solución acuosa diluida de sosa cáustica. La fase orgánica se seca y se evapora hasta secar con lo que se obtiene
- 30.



un residuo amorfo. Este se recristaliza en cloruro metilénico/éter dietílico.

La 6-amino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina obtenida tiene el punto de fusión 220-221°.

5. Ejemplo 7 6-metilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo
/2,1-c/quinazolina.

10. 1-g de 6-metilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo /2,1-c/quinazolina y 2 g de acetato metilamónico se calientan a 140° y la mezcla fundida obtenida se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se reparte a continuación entre cloruro metilénico y solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca y se evapora hasta secar, con lo que se obtiene un residuo amorfo. Este se recristaliza en acetato etílico. La 6-metilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo /2,1-c/quinazolina obtenida tiene un punto de fusión de 170-175°.

15. Ejemplo 8 Hidrocioruro de 6-ciclohexilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina.

20. 6 g de 6-metilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo /2,1-c/quinazolina y 10 g de acetato ciclohexilamónico se calientan a 160° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se reparte a continuación entre éter dietílico y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca y se evapora hasta secar, con lo que se obtiene un residuo amorfo. Este se disuelve en acetona y a la solución acetónica se agrega 1 Mol de cloruro de hidrógeno en etanol.

25. 30. El hidrocioruro de 6-ciclohexilamino-8,9-dihidro-

327297-15-



13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina, que cristaliza, tiene el punto de fusión 175-177°.

Ejemplo 9 6-(2-tiazolilamino)-8,9-dihidro-13bH-iso-
quinolo/2, 1-c/quinazolina.

5. 6 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo /2, 1-c/quinazolina y 9,6 g de acetato 2-tiazolil-amónico se calientan a 140° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se reparte a continuación entre cloruro metilénico y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca y después se evapora hasta secar, con lo que se obtiene un residuo amorfo. Esta se recristaliza en acetato etílico; la 6-(2-tiazolilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina resultante tiene el punto de fusión 170-171°.
- 10.
- 15.

Ejemplo 10 6-(β-hidroxi-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-
isoquinolo/2, 1-c/quinazolina.

20. 7 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo /2, 1-c/quinazolina y 8,5 g de acetato β-hidroxi-etilamónico se calienta a 140° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se reparte entonces entre cloruro metilénico y agua. El valor pH de la fase acuosa se ajusta a 6 mediante adición de una solución acuosa diluida de hidróxido sódico y producto secundario, que se precipita, se separa por filtración. El filtrado se pone fuertemente alcalino con hidróxido sódico, con lo cual cristaliza la 6-(β-hidroxi-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina. Después de recristalizar en metanol tiene el compuesto un punto de fusión
- 25.
- 30.



de 196-199°.

Ejemplo 11 6-isopropilamino-8,9-dihidro-13bH-isoqui-
nolo/2, 1-c/quinazolina.

5. 6 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo
/2, 1-c/quinazolina y 12 g de acetato isopropilamónico
se calientan a 140° y la mezcla fundida resultante se
mantiene a esta temperatura durante 6 horas. El produc-
to de reacción se reparte entre cloruro metilénico y
una solución acuosa de hidróxido sódico. La fase orgá-
nica se seca y se evapora hasta secar, con lo que se
10. obtiene un residuo amorfo. Este se recristaliza de éter
dietílico/éter de petróleo. La 6-isopropilamino-8,9-dih-
dro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina obtenida tiene el
punto de fusión 154-156°.

15. Ejemplo 12 6-ciclopentilamino-8,9-dihidro-13bH-isoqui-
nolo/2, 1-c/quinazolina.

20. 5 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo
/2, 1-c/quinazolina y 8 g de acetato ciclopentilamónico
se calientan a 140° y la mezcla fundida resultante se
mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El produc-
to de reacción se reparte a continuación entre cloruro
metilénico y una solución acuosa diluida de hidróxido
sódico. La fase orgánica se seca y se evapora hasta se
25. car con lo que se obtiene un residuo amorfo. Este resi-
duo se recristaliza en etanol/éter de petróleo. La 6-ci-
clopentilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quina-
zolina tiene el punto de fusión 89-90°.

Ejemplo 13 6-(γ-morfolino-propilamino)-8,9-dihidro-
13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina.

30. 5 g de 6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo

327297

- 17 -



5. $\underline{2,1-c}$ quinazolina, 5 g de N- γ -aminopropil-morfolino y 4,2 g de ácido acético glacial se calientan a 150° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se reparte a continuación entre cloruro metilénico y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca y se evapora hasta secar, con lo que se obtiene un residuo amorfo. Este se recristaliza en acetato etílico. La 6-(γ -morfolino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo $\underline{2,1-c}$ quinazolina tiene el punto de fusión $199-200^{\circ}$.
- 10.

Ejemplo 14 Hidrocioruro de 6-cicloheptilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo $\underline{2,1-c}$ quinazolina.

15. 6 g de 6-metiltilio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo $\underline{2,1-c}$ quinazolina y 12 g de acetato cicloheptilamónico se calientan a 140° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 8 horas. El producto de reacción se disuelve a continuación en etanol y a la solución se agrega ácido clorhídrico. El hidrocioruro de 6-cicloheptilamino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo $\underline{2,1-c}$ quinazolina cristalizado tiene el punto de fusión $167-170^{\circ}$.
- 20.

Ejemplo 15 2-cloro-6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo $\underline{2,1-c}$ quinazolina.

25. a) N-(β -fenetil)-2-nitro-5-cloro-benzamida.

30. Una solución de 60 g de cloruro 2-nitro-5-cloro-benzóilico en 60 cc de dioxano se gotea a $35-50^{\circ}$, agitando vigorosamente, en el transcurso de 30 minutos a una mezcla de 30 g de amina β -fenética y 10 g de hidróxido sódico en 150 cc de agua y 50 cc de dioxano.



- El producto de reacción resultante se sigue agitando a continuación durante unos 30 minutos y después se diluye con agua, con lo que se obtiene una precipitación. Esta se separa por filtración y se recrystaliza en acetato etílico/éter dietílico. La N-(β -fenetil)-2-nitro-5-cloro-benzamida, obtenida en forma de prismas blancos, tiene un punto de fusión de 102-104°.
5. b) 1-(2-nitro-5-clorofenil)-3,4-dihidro-isoquinolina.
20 g de pentóxido de fósforo se agregan a una solución caliente de 10 g de N-(β -fenetil)-2-nitro-5-clorobenzamida en 50 cc de xileno y la mezcla obtenida se calienta en el condensador de reflujo durante 5 horas. El disolvente orgánico se evapora a continuación en vacío y el residuo pegajoso se descompone en agua de hielo.
10. Los materiales de partida sin reaccionar se retiran extrayendo la fase acuosa con éter dietílico. La fase acuosa resultante como residuo se pone alcalina con una solución acuosa concentrada de hidróxido sódico, obteniéndose una precipitación. Después de filtrar y recrystalizar en éter dietílico/pentano se obtiene la 1-(2-nitro-5-clorofenil)-3,4-dihidro-isoquinolina en forma de prismas amarillos del punto de fusión 124-125°.
15. c) 1-(2-amino-5-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.
Una solución de 10 g de 1-(2-nitro-5-clorofenil)-3,4-dihidro-isoquinolina en 50 cc de ácido acético se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 0,2 g de catalizador de platino. Después de filtrar y evaporar el disolvente en vacío se recrystaliza el residuo en acetato etílico/éter dietílico. La 1-(2-am
20. 25. 30.



no-5-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina obtenida en forma de cristales blancos tiene el punto de fusión 128-130°.

5. d) 2-cloro-5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina-6-tion.
Una solución de 100 g de 1-(2-amino-5-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en 400 cc de piridina, 300 cc de disulfuro carbónico y 200 cc de agua se calientan hasta hervir en un condensador de reflujo durante 15 horas. El disulfuro carbónico en exceso se evapora a continuación en vacío y el residuo se diluye con agua, con lo que se precipita el 2-cloro-5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina-6-tion, que tiene el punto de fusión 236-238°.
10. e) 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina.
100 g de 2-cloro-5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina-6-tion se suspenden en 450 cc de sulfóxido dimetílico y a la suspensión resultante se agregan 100 g de yoduro metílico. El producto de reacción se agita a temperatura ambiente (20°) durante una hora, con lo que se obtiene una solución clara. 60 cc de solución acuosa al 30 % de hidróxido sódico se agregan a esta solución clara. Después de diluir la solución en agua se precipita la 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión 162-163°.
15. f) 2-cloro-6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina.
Una mezcla de 10 g de 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión 162-163°.
20. g) 2-cloro-6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina.
Una mezcla de 10 g de 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión 162-163°.
25. h) 2-cloro-6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina.
Una mezcla de 10 g de 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión 162-163°.
30. i) 2-cloro-6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina.
Una mezcla de 10 g de 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2,1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión 162-163°.



- dro-13bH-isoquinolo/2, 1-c7quinazolina y 20 g de N,N-dimetil-propileno-diamina se calienta a 160° en un condensador de reflujo durante 12 horas. La solución resultante se diluye con agua y a continuación se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se evapora hasta secar en vacío. El residuo aceitoso se recristaliza en éter dietílico/éter de petróleo. La 2-cloro-6-(3-dimetilamino-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c7quinazolina obtenida tiene el punto de fusión 117-118°.

10. Ejemplo 16 Hidrocioruro de 2-cloro-6-(2-dimetilamino-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c7quinazolina.

- Una mezcla de 10 g de 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c7quinazolina y 20 g de N,N-dimetil-etileno-diamina se calienta a 160° en un condensador de reflujo durante 40 horas. La solución resultante se diluye con agua y a continuación se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se evapora en vacío hasta secar. El residuo aceitoso se disuelve en acetona y a esta solución se agrega 1 Mol de cloruro de hidrógeno disuelto en metanol. El hidrocioruro de 2-cloro-6-(2-dimetilamino-etilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c7quinazolina resultante tiene el punto de fusión 235-238°.

25. Ejemplo 17 2-cloro-6-(N-metilpiperacina)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c7quinazolina.

- Una mezcla de 10 g de 2-cloro-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c7quinazolina y 20 g de N-metil-piperacina se calienta hasta hervir en el condensador de

30.

327297 - 21 -



28 MAY

5. reflujo durante 40 horas. La solución resultante se diluye con agua y a continuación se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y después se evapora en vacío hasta secar. El residuo aceitoso se recristaliza en metanol. La 2-cloro-6-(N-metil-piperacino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina tiene el punto de fusión 202-205°.

Ejemplo 18 2-cloro-6-amino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino
/2, 1-c/quinazolina.

10. 5 g de 2-cloro-6-metiltio-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina y 10 g de acetato amónico se calientan a 150° y la mezcla fundida resultante se mantiene a la misma temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se reparte entre cloruro metilénico y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca y se evapora hasta secar con lo que se obtiene un residuo amorfo. Este se recristaliza de etanol. La 2-cloro-6-amino-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina resultante tiene el punto de fusión 228-230°.

15. Ejemplo 19 Acetato de 6-amino-11, 12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2, 1-c/quinazolina.

a) 11, 12-dimetoxi-5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolino
/2, 1-c/quinazolina-6-tion.

25. Una solución de 5 g de 1-(2-aminofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina en 20 cc de piridina, 13 cc de disulfuro carbónico y 2 cc de agua se calienta hasta hervir en el condensador de reflujo. Después de retirar en vacío el disulfuro carbónico en exceso se diluye la restante mezcla de reacción en agua, con lo que se precipita el 11,12-dimetoxi-5,6,8,9-tetrahidro-

30.



-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina-6-tion- que tiene el punto de fusión 217-221°.

b) 6-metiltio-11, 12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoqui-
nolo/2, 1-c/quinazolina.

5. 64 g de 11, 12-dimetoxi-5,6,8,9-tetrahidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina-6-tion se suspenden en 400 cc de ^{dimetílico} sulfóxido y se agregan 57 g de yoduro metílico a la suspensión resultante. Agitando a continuación durante 2 horas se obtiene una solución clara. Después de agregar 35 cc de solución acuosa al 30 % de hidróxido sódico se efectúa la dilución con un litro de agua con lo que precipita la 6-metiltio-11, 12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina. Después de separar por filtración y secar tiene el compuesto el punto de fusión 157-160°.

c) Acetato de 6-amino-11, 12-dimetoxi-8,9-13bH-isoqui-
nolo/2, 1-c/quinazolina.

10. 10 g de 6 metiltio-11, 12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina y 25 g de acetato amónico se calientan a 160° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se disuelve a continuación en 50 cc de agua. Después de agregar otros 100 cc de agua se precipita el acetato de 6-amino-11, 12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina que tiene el punto de fusión 228-229°.

Ejemplo 20 6-ciclohexilamino-11, 12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina.

20. 10 g de 6-metiltio-11, 12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolo/2, 1-c/quinazolina y 20 g de acetato

327297

- 23 -



- ciclohexilamónico se calientan a 160° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se reparte entre cloruro metilénico y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca y a continuación se evapora hasta secar con lo que se obtiene un residuo amorfo. Este residuo se recristaliza en acetona/éter de petróleo. La 6-ciclohexilamino-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c/quinazolina resultante tiene un punto de fusión de $114-117^{\circ}$.
5. Ejemplo 21 6-(3-dimetilamino-propilamino)-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c/quinazolina.
- 10 g de 6-metiltio-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c/quinazolina, 7 g de N,N-dimetilpropileno-diamina y 8 g de ácido acético glacial se calientan a 160° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante $1\frac{1}{2}$ horas. El producto de reacción se reparte entre cloruro metilénico y una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La fase orgánica se seca y después se evapora hasta secar, con lo que se obtiene un residuo amorfo. Este residuo se recristaliza de acetato etílico/éter de petróleo. La 6-(3-dimetilamino-propilamino)-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c/quinazolina obtenida tiene el punto de fusión $126-128^{\circ}$.
15. Ejemplo 22 6-morfolino-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c/quinazolina.
- 10 g de 6-metiltio-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino/2,1-c/quinazolina y 20 g de acetato morfolini
- 20.
- 25.
- 30.



- co se calientan a 150° y la mezcla fundida resultante se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El producto de reacción se disuelve en 50 cc de agua y la solución se deja reposar durante 30 minutos. El producto secundario resultante se separa por filtración y el filtrado se pone alcalino con hidróxido sódico. La solución alcalina se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y a continuación se evapora hasta secar. El residuo amorfo resultante se recristaliza en éter. La 6-morfolino-11,12-dimetoxi-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino $\overline{2}$,1- \overline{c} quinazolina tiene el punto de fusión $209-211^{\circ}$.

Ejemplo 23 Composición de tabletas

6-(3-dimetil-propilamino)-8,9-dihidro-13bH-isoquinolino $\overline{2}$,1- \overline{c} quinazolina	35 g
Tragacanto	2 g
Lactosa	54,5 g
Fécula de maiz	5 g
Talco	3 g
Estearato de magnesio	0,5 g
Alcohol SD-30	} las cantidades necesarias
Agua destilada	

- El peso de las tabletas producidas depende de las dosis de compuesto activo a administrar

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle

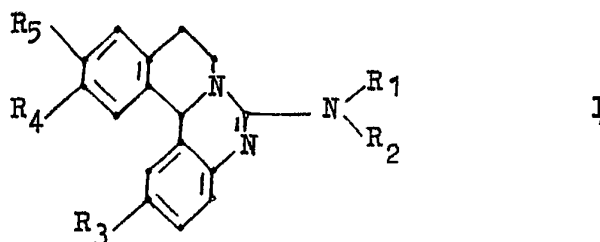
327297

- 25 -



- en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica, con fecha 28 de mayo de 1965, nº 459.920; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA"; caracterizándose por lo siguiente:

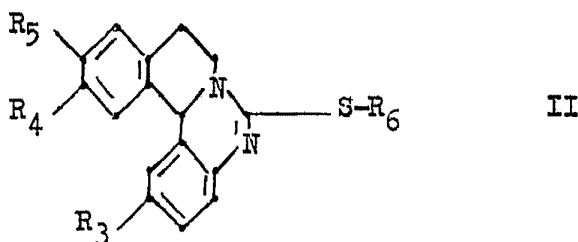
1ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos derivados de la quinazolina" de fórmula general I



- en la cual R_1 significa un átomo de hidrógeno, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical de alquilo inferior que, a opción puede estar sustituido por un radical hidroxilo o un radical amino, que, a su vez, puede estar también sustituido por uno o dos radicales de alquilo, o cuyo átomo de nitrógeno puede formar parte de un anillo heterocíclico saturado de 5 - 6 miembros, un radical aralquilo inferior, cicloalquilo inferior o un



5. radical monocíclico heterocíclico conteniendo de 5 a 7 átomos de anillo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico saturado de 5 - 7 miembros y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y cada uno de R_4 y R_5 significa un átomo de hidrógeno o el radical metoxi, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



10. en la cual R_3 a R_5 tienen el significado arriba indicado y R_6 significa un radical de alquilo inferior, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III



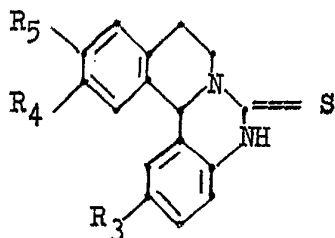
en la cual R_1 y R_2 tienen el significado de arriba.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a 140-160°C durante 2 - 40 horas.

3ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se obtiene alquilizando un compuesto de fórmula general IV

327297

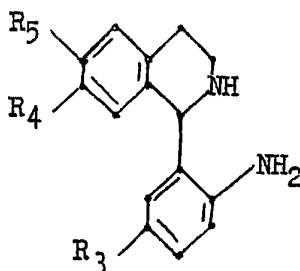
- 27 -



IV

en la cual R_3 hasta R_5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

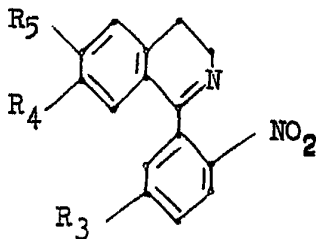
5. 4a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula IV se obtiene reaccionando con disulfuro carbónico un compuesto de fórmula general V



V

en la cual R_3 a R_5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

10. 5a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula V se obtiene reduciendo un compuesto de fórmula general IX

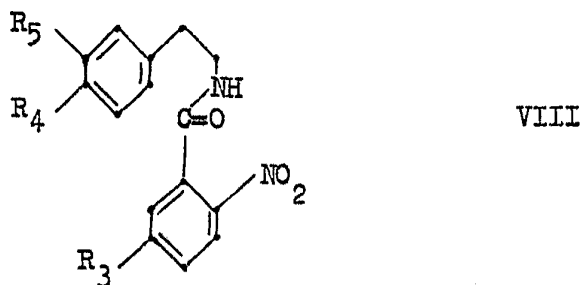


IX



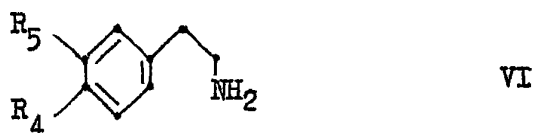
en la cual R_3 a R_5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

5. 6a.- Procedimiento según la reivindicación 5, ca-
racterizado porque el compuesto IX se obtiene sometien-
do un compuesto de fórmula general VIII

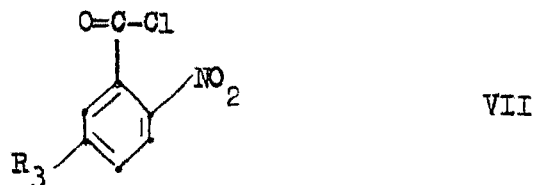


en la cual R_3 a R_5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, a un cierre de anillo según Bischler-Napieralski.

10. 7a.- Procedimiento según la reivindicación 6, ca-
racterizado porque el compuesto VIII se obtiene reaccio-
nando una amina de fórmula general VI



en la cual R_4 y R_5 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, con un cloruro o-nitro-benzóico de fórmula general VII



327297

- 29 -



en la cual R_3 tiene el significado indicado en la reivin-
dicación 1, según Schotten-Baumann en un medio de reac-
ción alcalino.

5. 8ª.- "Procedimiento para la obtención de compues-
tos derivados de la quinazolina"; tal y como queda sus-
tancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

10.

Madrid

SANDO A. A. G.

GOMEZ AREBO Y MODET
P. P. Firmado: F. Hernández Ruiz

28 MAY. 1966