



3 3 9 3 7 1

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

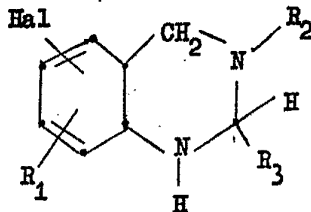
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach
an der Riss (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS TETRAHIDRO-QUINAZOLINAS
SUSTITUIDAS POR HALOGENOS".

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención
de nuevas tetrahidro-quinazolininas sustituidas por halógenos, de la fór-
mula general



I,

en la que

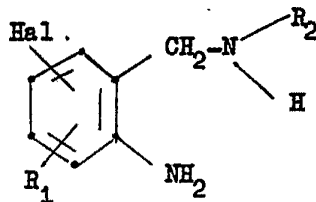


339371

- 10 Hal representa un átomo de cloro o bromo,
R₁ representa hidrógeno o un átomo de cloro o bromo,
R₂ representa un grupo alcoholo inferior, recto o ramificado, un grupo hidroxialcoholo, alcoxialcoholo, dialcoholaminoalcoholo, cicloalcoholo, hidroxí-cicloalcoholo, piridilalcoholo o aralcoholo, y
15 R₃ representa un átomo de hidrógeno, y de sus sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, fisiológicamente tolerables.

Estas nuevas tetrahidro-quinazolinas sustituidas por halógenos, de la fórmula general I, se obtienen conforme al procedimiento siguiente:

- 20 Reacción de una 2-amino-halógenobencilamina, preferentemente en forma de su sal ácida de adición, de la fórmula



II,

25

en la que los radicales Hal, R₁ y R₂ tienen los significados antes indicados, con formaldehído.

- 30 La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente, pudiendo servir como disolventes, por ejemplo, alcoholes o mezclas de alcohol y agua. Las reacciones pueden realizarse a temperaturas de hasta el punto de ebullición del disolvente empleado.

- 35 Los compuestos obtenidos pueden ser transformados, de la manera conocida, en sus sales ácidas de adición tolerables fisiológicamente, con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos. Han demostrado ser ácidos apropiados, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico, cítrico, tartárico, maleico y oxálico.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden ser obtenidos de acuerdo con los procedimientos descritos en las patentes españolas n.ºs.: 282.499 y 298.045.



30 339371

40 Si se producen racematos, pueden éstos, eventualmente, ser separados en sus antípodos ópticamente activos de la manera usual, por ejemplo, con ácidos ópticamente activos, por cristalización fraccionada; en el caso de producirse mezclas de diasterómeros, pueden éstos, eventualmente ser separados, por ejemplo, por métodos cromatográficos.

45 Los compuestos obtenidos conforme al invento presentan valiosas propiedades farmacológicas, mostrando además de un efecto antipirético, especialmente también una acción béquica y secretolítica muy buena.

Los ejemplo siguientes servirán para ilustrar el invento, sin por ello restringirlo.

50 Ejemplo 1.

6,8-dibromo-3-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

1,5 g de cloruro N-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico se disuelven en 20 c.c. de metanol y, después de agregar 4 c.c. de una solución de formaldehido al 40%, se hierven a reflujo durante 2 horas. Después de dejar enfriar, se diluye la solución con algo de éter, después de lo cual cristaliza la 6,8-dibromo-3-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina en forma de hidrocloreuro. Después de recristalizada en éter-metanol, presenta un punto de fusión F. = 219 - 221° C (descomposición).

60 Ejemplo 2.

6,8-dibromo-3-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de cloruro N-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.
65 Punto de fusión del hidrocloreuro: 223,5 - 225° C (descomposición).

Ejemplo 3.

6,8-dibromo-3-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de cloruro N-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.
70 Punto de fusión del hidrocloreuro: 214 - 216° C (descomposición).

Ejemplo 4.

3-etil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de bromuro N-



30 339371

75 etil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.

Punto de fusión del hidrobromuro: 197 - 201^o C.

Ejemplo 5.

6,8-dibromo-3-n-propil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

80 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de bromuro N-propil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.

Punto de fusión del hidrobromuro: 197 - 200^o C.

Ejemplo 6.

6,8-dibromo-3-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

85 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de bromuro N-isopropil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.

Punto de fusión del hidrobromuro: 208 - 210^o C.

Ejemplo 7.

3-n-butil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

90 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de bromuro N-butil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.

Punto de fusión del hidrobromuro: 189 - 191^o C.

Ejemplo 8.

6,8-dibromo-3-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

95 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de bromuro N-isobutil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.

Punto de fusión del hidrobromuro: 206 - 207^o C.

Ejemplo 9.

3-sec-butil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

100 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de bromuro N-sec.butil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehido.

Punto de fusión del hidrobromuro: 206 - 207 C.

Ejemplo 10.

6-cloro-3-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

105 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de N-isopropil-(2-amino-5-cloro-bencil)-amina y formaldehido, en presencia de ácido clorhídrico. Punto de fusión: 89 - 90^o C.

Ejemplo 11.

6-cloro-3-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de N-isobutil-



339371

110 N-(2-amino-5-cloro-bencil)-amina y formaldehído, en presencia de ácido clorhídrico. Punto de fusión del oxalato: 188 - 189° C.

Ejemplo 12.

3-bencil-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

115 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de N-bencil-(2-amino-5-cloro-bencil)-amina y formaldehído, en presencia de ácido clorhídrico. Punto de fusión del oxalato: 180° C.

Ejemplo 13.

6,8-dibromo-3- χ -metoxipropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

120 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de cloruro N- χ -metoxipropil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehído. Punto de fusión del hidrobromuro: 169 - 173° C.

Ejemplo 14.

6,8-dibromo-3- β -hidroxietil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

125 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de bromuro N- β -hidroxietil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehído. Punto de fusión del hidrobromuro: 175 - 180° C (descomposición).

Ejemplo 15.

3- β -N,N-dietilaminoetil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

130 Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de tartrato N- β ,N',N'-dietil-aminoetil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehído. Punto de fusión del dihidrocloruro: 217 - 219,5° C (descomposición).

Ejemplo 16.

3- χ -N,N-dietilaminopropil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

135 Preparado conforme al método del ejemplo 1., a partir de oxalato N- χ -N',N'-dietilaminopropil-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-amónico y formaldehído. Punto de fusión del dioxalato: 177,5 - 179° C (descomposición).

Ejemplo 17.

6,8-dibromo-3- χ -picolil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

140 Preparado conforme al método del ejemplo 1., a partir de cloruro N-(2-amino-3,5-dibromo-bencil)- χ -picolil-amónico y formaldehído. Punto de fusión del hidrocloreuro: 189 - 192° C (descomposición).

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 20 de Abril de 1.966, bajo del número T 30 948 IVd/12p, se acoge a los beneficios



339371

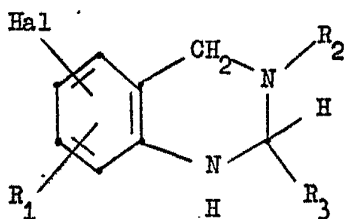
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

145

REIVINDICACIONES

1). Un procedimiento para la obtención de nuevas tetrahydro-quinazolininas sustituidas por halógenos, de la fórmula general

150



I,

en la que

Hal representa un átomo de cloro o bromo,

R₁ representa hidrógeno o un átomo de cloro o bromo,

155

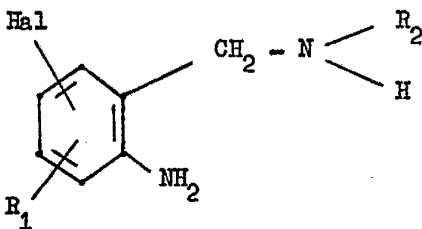
R₂ representa un grupo alcohilo inferior, recto o ramificado, un grupo hidroxialcohilo, alcoxialcohilo, dialcoholaminoalcohilo, cicloalcohilo, hidroxí-cicloalcohilo, piridilalcohilo o aralcohilo, y

R₃ representa un átomo de hidrógeno,

160

y de sus sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, tolerables fisiológicamente, caracterizado por hacerse reaccionar una 2-amino-halógenobencilamina, preferentemente en forma de su sal ácida de adición, de la fórmula

165



II,

170

en la que los grupos Hal, R₁ y R₂ tienen los significados antes indicados, con formaldehído, llevándose a cabo la reacción preferentemente en un disolvente y a temperaturas de hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, pudiendo servir como disolventes, por ejemplo, alcoholes o mez-



339371

clas de alcohol y agua.

175

2). Un procedimiento para la obtención de nuevas tetrahidro-quinazolininas sustituidas por halógenos, de conformidad con la reivindicación 1), caracterizado porque eventualmente, los compuestos obtenidos son transformados a continuación por métodos usuales en sus sales ácidas de adición fisiológicamente tolerables, con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos, siendo ácidos apropiados, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico, cítrico, tartárico, maleico y oxálico.

180

3). UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS TETRAHIDRO-QUINAZOLINAS SUSTITUIDAS POR HALOGENOS.

Esta Memoria consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 15 de Abril de 1967

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Cba' with a long horizontal flourish extending to the right.