



1968

3 3 9 3 9 4

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

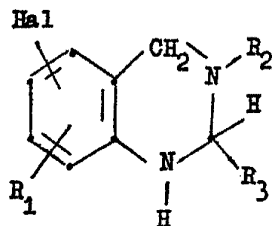
a favor de:

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 fórmula general





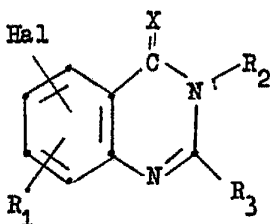
339394

en la que

- Hal representa un átomo de cloro o bromo,
- 10 R_1 representa hidrógeno o un átomo de cloro o bromo,
- R_2 representa un grupo alcohol inferior, recto o ramificado, un grupo hidroxialcohol, alcoxialcohol, dialcoholaminoalcohol, cicloalcohol, hidroxio-cicloalcohol, piridialcohol o aralcohol, y
- 15 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o arilo, y de sus sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, tolerables fisiológicamente.

Estas nuevas tetrahidro-quinalinas sustituidas por halógenos se obtienen conforme al procedimiento siguiente:

- 20 Reducción de un compuesto de la fórmula



II,

- 25 en la que X representa dos átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno, y Hal, R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados, con hidruros metálicos, por ejemplo, con hidruro de aluminio y litio.

- La reducción se lleva a cabo en disolventes orgánicos inertes, siendo apropiados como tales, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano. Por lo general suele discurrir la reacción de manera especialmente rápida a la temperatura de ebullición de los disolventes empleados. Una vez finalizada la reacción, se descompone el exceso de hidruro metálico y el producto de la reacción se aísla por los métodos corrientes.
- 30

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



339394

40 Los compuestos de partida de la fórmula II, en los que X representa
oxígeno, pueden ser obtenidos de acuerdo con los métodos conocidos por la
bibliografía. Para su preparación resulta apropiado, por ejemplo, el méto-
do descrito por B.R. Baker et al. en J. Org. Chem. 17, 48 (1952), a tra-
vés de amidas del ácido antranílico, que han sido ciclizadas con ácidos
45 carboxílicos en condiciones deshidratantes. Otro método ha sido descrito
por E. Marchetti et al. en Ann. Chim. (Roma) 52, 836 (1962). A este par-
ticular se hacen reaccionar 2-metil-3,1-benzoxacin-4-onas con aminas, ci-
clizándose los productos intermedios así formados con ayuda de agentes
deshidratantes.

50 Los compuestos de partida de la fórmula II, en los que X representa
dos átomos de hidrógeno, pueden ser obtenidos haciendo reaccionar 2-acil-
aminobenzilbromuros sustituidos por halógenos, con aminas primarias en un
disolvente, tal como alcohol. Otros procedimientos consisten en la acila-
ción ciclizante de 2-aminobenzilaminas con ácidos carboxílicos (Gabriel y
Colman, Ber. 37, 3643 (1904)), o en reducir N-acil-2-nitrobenzilaminas,
55 ciclizando espontáneamente las N-acil-2-aminobenzilaminas producidas (Ga-
briel y Hansen, Ber. 23, 2807 (1890), Ber, 24, 3091 (1891)).

Si se producen racematos, pueden éstos, eventualmente, ser separados
en sus antípodos ópticamente activos de la manera en sí conocida, por ejem-
plo, con ácidos ópticamente activos, por cristalización fraccionada; en el
60 caso de producirse mezclas de diastereómeros, pueden éstos, eventualmente,
ser separados, por ejemplo, por métodos cromatográficos.

Los compuestos obtenidos conforme al invento presentan valiosas pro-
piedades farmacológicas, mostrando además de un efecto antipirético, es-
pecialmente también una acción béquica y secretolítica muy buena.

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

Ejemplo 1.

7-cloro-2-metil-3-n-propil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

70 A una suspensión de 1,25 g de hidruro de aluminio y litio en 100 c.c.
de tetrahidrofurano absoluto se le agrega, agitando, una solución de 7,3 g.
de 7-cloro-2-metil-3-n-propil-3,4-dihidro-quinazolina (punto de fusión del
hidrocloruro: 271 -272° C) en 60 c.c. del mismo disolvente; la mezcla se
hierve a reflujo durante 3 horas, y después se deja reposar durante la
noche.



339394

75 Para su tratamiento ulterior, se mezcla la suspensión con acetato de etilo, después con 1,2 c.c. de agua, 1,2 c.c. de hidróxido sódico y de nuevo con 3,6 c.c. de agua; la papilla inorgánica de óxido se separa por filtración, y el producto filtrado se evapora; el residuo se distribuye entre éter y agua, y la solución etérica se lava entonces con agua, se
80 seca y se evapora. La solución de este residuo en alcohol, se mezcla con una solución de ácido clorhídrico anhidro en alcohol, justo hasta reacción ácida.

Al enfriarse, cristaliza el hidrocloreuro de 7-cloro-2-metil-3-n-propil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina.

85 Punto de fusión: 179 - 180° C.

Ejemplo 2.

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

A una suspensión en ebullición de 4,5 g de hidruro de aluminio y litio en 100 c.c. de tetrahydrofurano absoluto, se le agrega gota a gota y agitando, en el transcurso de dos horas, una solución de 10 g de 6-cloro-3-ciclohexil-3,4-dihidro-quinazolona-(4). Después de seguir hirviendo entonces durante otra hora, se descompone el exceso de agente reductor mediante la adición de acetato de etilo. A continuación se incorporan
90 4,5 c.c. de agua, 4,5 c.c. de una solución de hidróxido sódico y de nuevo 14 c.c. de agua, se extrae el hidróxido inorgánico se separa mediante filtración y el producto filtrado se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en ciclohexano, del que precipita en forma cristalina la 2-metil amino-5-cloro-benzociclohexil-amida, producida en calidad de producto secundario (punto de fusión: 181° C). Las aguas madres de dicha amina
95 se vuelven a evaporar, y el residuo se divide entre ácido clorhídrico 2N y éter. De la fase clorhídrica cristaliza la 6-cloro-3-ciclohexil-1, 2,3,4-tetrahidro-quinazolina, que se purifica mediante recristalización en alcohol-éter.

100 Punto de fusión: 180° C.

105 Ejemplo 3.

3-etil-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina

Se prepara conforme al método del ejemplo 1., a partir de 3-etil-7-cloro-2-metil-3,4-dihidro-quinazolina (punto de fusión del hidrocloreuro: 280 - 281° C). Punto de fusión del hidrocloreuro de la tetrahidro-quinazolina: 173 - 176° C.
110



339394

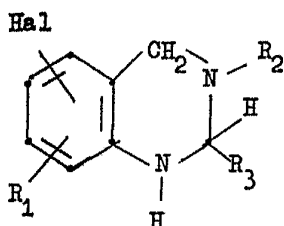
Conforme a los ejemplos 1 a 3, han sido producidos los compuestos siguientes:

- a) 3-ciclohexil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina,
punto de fusión del hidrocloreto: 246 - 248° C (descomposición).
- 115 b) 6,8-dibromo-3-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina,
punto de fusión del hidrobromuro: 198 - 199° C.
- c) 3-benzil-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina,
punto de fusión del oxalato: 180° C.
- d) 6,8-dibromo-3-γ-metoxipropil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina,
120 punto de fusión del hidrobromuro: 169 - 173° C.
- e) 3-γ-N,N-dietilaminopropil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina,
punto de fusión del dioxalato: 177,5 - 179° C (descomposición).
- f) 6,8-dibromo-3-(trans-p-hidroxil-ciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina,
125 punto de fusión: 219 - 221° C (descomposición).

Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día 20 de Abril de 1.966, bajo el número T 30 948 IVd/12 p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

- 130 1). Un procedimiento para la obtención de nuevos tetrahidro-quinazolinas sustituidas por halógenos, de la fórmula general



I,

135

en la que

Hal representa un átomo de cloro o bromo,

R₁ representa hidrógeno o un átomo de cloro o bromo,

R₂ representa un grupo alcohol inferior, recto o ramificado, un grupo hidroxialcohol, alcoxialcohol, dialcoholaminoalcohol,

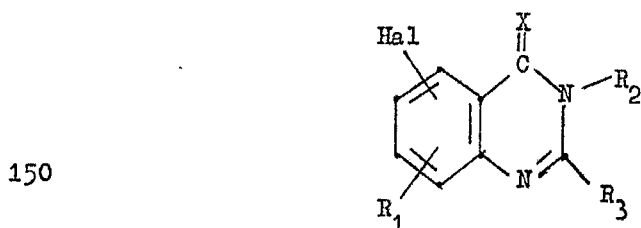
140



339394

cicloalcohilo, hidroxi-cicloalcohilo, pirilalcohilo o aralcohilo,
y,

145 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo o arilo,
así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, to-
lerables fisiológicamente, caracterizado por reducirse con hidruros me-
tálicos un compuesto de la fórmula



II,

en la que X representa dos átomos de hidrógeno o un átomo de oxígeno, y
los grupos Hal, R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados.
2). "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS TETRAHIDRO-QUINAZOLINAS
155 SUSTITUIDAS POR HALOGENOS".

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

Madrid, 17 de abril de 1967