

31



339432

339432

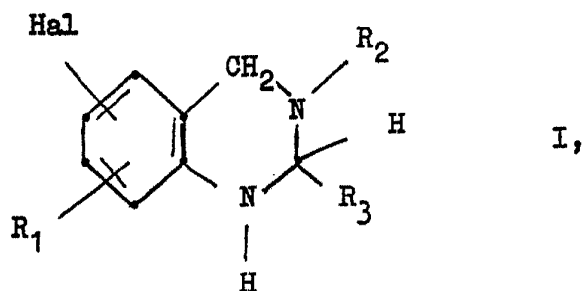
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (Republica 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 halogenos de la formula general



en la que

Hal representa un átomo de cloro o bromo,



1963

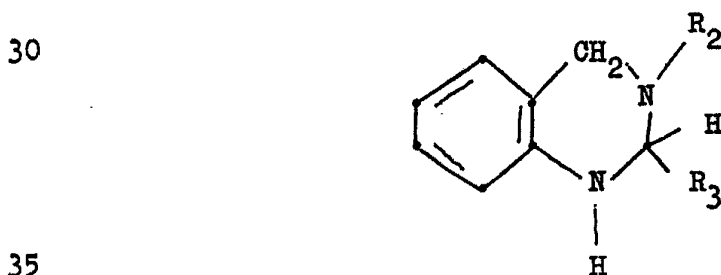
339432

- 15 R<sub>1</sub> representa un átomo de cloro o bromo,  
R<sub>2</sub> representa un grupo alcoholo inferior, recto o  
ramificado, un grupo hidroxialcoholo, alcoxi-  
alcoholo, dialcoholaminoalcoholo, cicloalcoholo,  
hidroxi-cicloalcoholo, piridilalcoholo o aral-  
alcoholo, y  
20 R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrogeno, o un grupo al-  
coholo,

y de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,  
tolerables fisiologicamente.

25 Estas nuevas tetrahidro-quinazolininas sustituidas por  
halogenos, de la formula general I, se obtienen conforme al  
procedimiento siguiente:

Cloración o bromación de una 1,2,3,4-tetrahidro-  
quinazolina de la formula



II,

35 en la que el grupo R<sub>2</sub> tiene el significado antes indicado y R<sub>3</sub>  
representa hidrogeno o un grupo alcoholo inferior. La cloración  
o bromación se llevan a cabo conforme a los métodos usuales, con-  
venientemente en un disolvente orgánico inerte, y ventajosamente  
40 en ácido acético glacial o cloroformo.

Los compuestos obtenidos pueden ser transformados, de  
la manera conocida, en sus sales de adición tolerables fisiolo-  
gicamente, con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos. Acidos  
apropiados han demostrado ser, por ejemplo, clorhídrico, brom-  
hídrico, sulfurico, fosforico, lactico, citrico, tartarico,  
45 maleico, y oxalico.

Los compuestos de partida de la formula II pueden ser  
obtenidos, por ejemplo, mediante la reacción de la correspondien-  
te o-aminobenzilamina con formaldehido (vease la solicitud de

339432



50 Patente nº 339.371)

Si se producen racematos, pueden estos, eventualmente ser separados en sus antipodas ópticamente activos de la manera en sí conocida, por ejemplo, con ácidos ópticamente activos, por cristalización fraccionada; en el caso de producirse mezclas de diastereómeros, pueden estos, eventualmente, ser separados, por  
55 ejemplo, por métodos cromatograficos.

Los compuestos obtenidos conforme al invento presentan valiosas propiedades farmacologicas, mostrando además de un efecto antipiretico, especialmente también una acción béquica y se-  
60 cretolitica muy buena.

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

Ejemplo 1

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

65 4,2 g. de 3-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina (punto de fusión: 79 - 82° C.) se disuelven en 15 c.c. de ácido acetico glacial, y se mezclan con 1,9 c.c de bromo en 15 c.c. de ácido acetico glacial. Los cristales precipitados al cabo de poco tiempo, son filtrados y se lavan con ácido acetico glacial. Agre-  
70 gando una solución de hidroxido sodico, se obtiene la 3-ciclohexil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina, cuyo hidrocioruro tiene un punto de fusión de 246 - 248° C.(bajo descomposición),

Los compuestos siguientes fueron obtenidos de la misma manera:

75 a).- 3-etil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina; punto de fusión del hidrobromuro: 197 - 201° C.

b).- 6,8-dibromo-3-β-hidroxietil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina; punto de fusión del hidrobromuro: 175 - 180° C. (descomposición).

80 c).- 3-γ-N,N-dietilaminopropil-6,8-dibromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina; punto de fusión del dioxalato: 177,5 - 179° C. (descomposición).

d).- 6,8-dibromo-3-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina; punto de fusión del hidrobromuro: 198 - 199° C.

85 e).- 6,8-dibromo-3-(trans-p-hidroxi-ciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina; punto de fusión: 219 - 221° C.(descomposición).

3394323



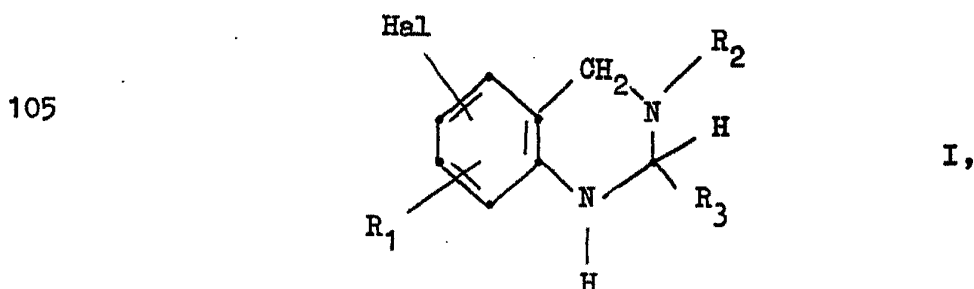
90 f).- 6,8-dibromo-3-(cis-m-hidroxi-ciclohexil)1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina; punto de fusión: 223,5 - 225° C. (descomposición).

g).- 6,8-dibromo-3-(trans-m-hidroxi-ciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina; punto de fusión: 214 - 216° C. (descomposición).

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

REIVINDICACIONES

100 1).- Un procedimiento para la obtención de nuevas tetrahidro-quinazolinias sustituidas por halogenos de la formula general



110 en la que

Hal representa un átomo de cloro o bromo,

R<sub>1</sub> representa un átomo de cloro o bromo,

115 R<sub>2</sub> representa un grupo alcohol inferior, recto o ramificado, un grupo hidroxialcohol, alcóxialcohol, dialcoholaminoalcohol, cicloalcohol, hidroxí-cicloalcohol, piridilalcohol, o aralcohol, y

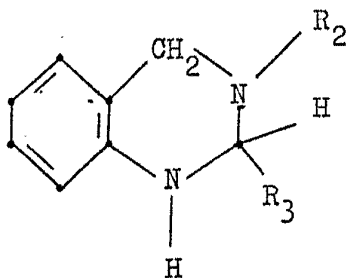
R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrogeno o un grupo alcohol,

120 así como de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, tolerables fisiológicamente, caracterizado por la cloración o bromación de una tetrahidro-quinazolina de la formula



339432

125



(II)

130

en la que  $R_2$  tiene el significado antes indicado y  $R_3$  representa hidrógeno o un grupo alcohol inferior,

2).- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS TETRAHIDRO-QUINAZOLINAS SUSTITUIDAS POR HALOGENOS"

Esta Memoria consta de 5 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 18 de Abril de 1967

-----