



ESPAÑA

|       |   |       |
|-------|---|-------|
| 10 ES | 11 NUMERO<br>485.333                        | 12 A1 |
| 21    | 22 FECHA DE PRESENTACION<br>24 OCTUBRE 1979 |       |

Concedido el Registro de patentes  
con los datos que figuran en el  
presente documento y en el  
fondo de la memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

|   |                              |                    |
|---|------------------------------|--------------------|
| 30 PRIORIDADES:<br>31 NUMERO<br>CI-1864 | 32 FECHA<br>1 Noviembre 1978 | 33 PAIS<br>Hungria |
|---|------------------------------|--------------------|

|                        |  |   |
|------------------------|--|---|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D 239/91 // A61K 31/495 | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA<br>--- |
|------------------------|--|---|

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para preparar derivados 5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinónicos y sus sales"

71 SOLICITANTE (S)

CHINAIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMÉKEK GYARA R.T.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5, Tó-utca, 1045 Budapest, Hungria

72 INVENTOR (ES)

Zoltán Ecsery, Judit Hermann y Zoltán Török

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

26639-77 FG/Ny  
EX-HU-II  
UNE A-4 MOD. 3108

UTILÍCESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

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

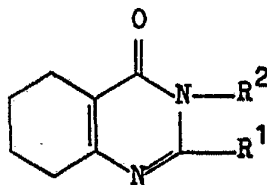
por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS  
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do-  
miciliada en 1-5, Tó-utca, 1045 Budapest, Hungría, por "Pro-  
cedimiento para preparar derivados 5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-  
quinazolinónicos y sus sales", con prioridad de la solicitud  
húngara CI-1864 de fecha 1 Noviembre 1978.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para  
preparar nuevos derivados 5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazoli-  
nónicos.

5      Según una característica de la presente invención,  
se provee a la preparación de nuevos compuestos de la fórmula



(I),

en la cual R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 5 áto-  
mos de carbono, y R<sup>2</sup> es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de  
carbono, arilo o arilo sustituido con alquilo que tiene de  
1 a 5 átomos de carbono y/o halógeno,  
10      y sus sales.

La expresión "alquilo", tal como se utiliza en to-

da la memoria, designa grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 5 y, preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

5 La expresión "arilo", tal como se utiliza en toda la memoria, designa fenilo o naftilo, preferentemente fenilo.

La expresión "halógeno" significa átomos de cloro, bromo, flúor y yodo; el cloro y el bromo son los halógenos preferidos.

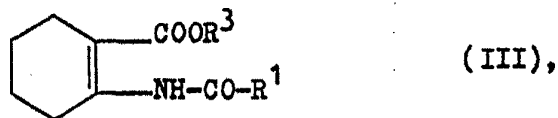
10 Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido fumárico.

15 Según el aspecto reivindicado de la presente invención se provee un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) y sus sales, el cual procedimiento comprende a) hacer reaccionar aminas de la fórmula (II)

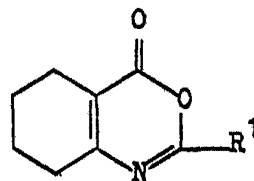


en la cual  $\text{R}^2$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

20 o sus sales, con derivados de ácido ciclohexencarboxílico de la fórmula (III)



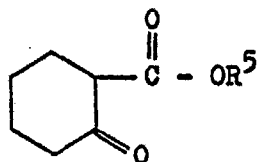
o con derivados benzoxacinónicos de la fórmula (IV)



(IV),

en las cuales R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente y R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; o

5 b) hacer reaccionar un 2-oxociclohexancarboxilato de alquilo de la fórmula (V)



(V),

en la cual R<sup>5</sup> es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

con derivados amidínicos de la fórmula (VI)



10 en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente, o con sus sales

y, si se desea, convertir los compuestos de la fórmula (I) en sus sales inorgánicas u orgánicas.

15 Los compuestos de la fórmula (I) no han sido específicamente descritos en la literatura pero la fórmula general revelada en la memoria de la patente belga 620.379 incluye algunos de ellos.

Según un procedimiento revelado en la memoria de

la patente belga 620.379, se hacen reaccionar derivados de ácido beta-aminocrotónico con ácidos carboxílicos o con sus derivados iminoetéricos de los mismos y se obtienen derivados 4-pirimidónicos 2,3,6-trisustituidos.

5 De manera análoga, por medio de la reacción de derivados 1-carboxi-2-aminociclohexénicos con derivados iminoetéricos de ácidos carboxílicos, se obtienen compuestos de la fórmula (I).

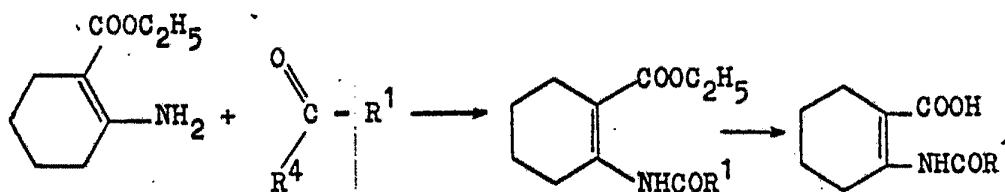
10 Los derivados 5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinónicos conocidos se preparan por reacción de carbetoxiciclohexanona con amidina, con un rendimiento de 38 a 54% (J. Am. Chem. Soc. 80, 6609 (1958)). Los nuevos derivados quinazolinónicos según la invención pueden también prepararse siguiendo este método general, al que responde la variante b) del procedimiento reivindicado.

15 Según una realización preferida de la variante a) del procedimiento, se preparan compuestos de la fórmula (I) haciendo reaccionar ácidos 2-acilaminociclohexencarboxílicos o derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula (III) con  
20 aminas de la fórmula (II). La principal ventaja de este método consiste en el hecho de que puede realizarse con un alto rendimiento (de unos 80%) y de que los sustituyentes de las posiciones 2 y 3 pueden elegirse a voluntad.

25 Los compuestos de la fórmula (III) son también nuevos y pueden prepararse acilando ésteres de ácidos 2-aminociclohexencarboxílicos (Libieg's Ann. 317, 100 (1901); Am. Chem. Soc. 78, 2873 (1956)) y sometiendo los ésteres de los

ácidos acilaminociclohexencarboxílicos obtenidos a hidrólisis selectiva, como se ilustra en el siguiente esquema A:

Esquema A



Según una realización más preferida de la variante a) del procedimiento, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (III) con compuestos de la fórmula (II) en presencia de un agente deshidratante ácido, tal como cloruro de tionilo, y preferentemente la reacción se acaba por medio de calentamiento.

La reacción puede realizarse en un disolvente o en ausencia de disolvente, por mezclado de los reaccionantes. Como disolvente se emplean preferentemente disolventes inmiscibles en agua, tales como benceno, tolueno, xileno, gasolina y cloroformo, pero la reacción puede también efectuarse en disolventes miscibles en agua tales como ácido acético y alcohol.

Según otra realización preferida de la variante a) del procedimiento se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (III) con aminas de la fórmula (II) en presencia de ácidos orgánicos o minerales, o se utilizan en la reacción sales de las aminas. La reacción puede realizarse en ausen-

cia de disolvente o en cualquiera de los disolventes indicados anteriormente.

Según otra realización de la variante a) del procedimiento se hacen reaccionar derivados 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzoxacín-4-ónicos de la fórmula (IV) con aminas de la fórmula (II) o con sus sales. Opcionalmente, la reacción puede lograrse en presencia de un agente de condensación en un disolvente adecuado o sin disolvente alguno, por fusión de los reaccionantes. Los derivados 5,6,7,8-tetrahidro-4H-3,1-benzoxacín-4-ónicos utilizados como compuestos de partida son nuevos y pueden prepararse, por ejemplo, a partir de ácidos 2-acilaminociclohexencarboxílicos por medio de agentes deshidratantes, tales como oxiclóruo de fósforo, anhídrido acético y dicitlohexilcarbodiimida.

Siguiendo la variante b) del procedimiento según la invención se hacen reaccionar 2-oxociclohexancarboxilatos de alquilo de la fórmula (V) con amidinas de la fórmula (VI). La reacción puede realizarse en un disolvente, tal como alcohol, benceno, tolueno, tetrahidrofurano y dioxano, o sin disolvente, por mezclado de los reaccionantes. La reacción puede completarse por medio de calentamiento. Las amidinas de la fórmula (VI) pueden utilizarse en forma de bases o de sales. Si se utilizan sales de las amidinas, pueden también hallarse presentes bases para eliminar los ácidos que se han utilizado para la preparación de las sales. Las bases preferidas son los alcoholatos de alcalino.

La mezcla de reacción obtenida siguiendo cualquier

ra de las variantes del procedimiento según la invención se alcaliniza con hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos y el disolvente se elimina por destilación o la mezcla se somete a destilación con vapor de agua. La  
5 destilación con vapor de agua es especialmente ventajosa si deben eliminarse aminas no reaccionadas inmiscibles en agua. Cuando se ha acabado la destilación con vapor de agua, los productos, si se obtienen en forma no cristalina, se separan por extracción con un disolvente y por evaporación subsi-  
10 guiente.

Si se desea, los productos se purifican por cristalización.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse en sus sales inorgánicas u orgánicas por métodos conocidos en sí. Ciertos ácidos que pueden emplearse o que forman  
15 sales se han indicado anteriormente a título de ejemplo.

Los compuestos de la fórmula (I) poseen útiles propiedades terapéuticas y presentan un efecto espasmolítico.

Según otro aspecto de la presente invención se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingre-  
20 diente activo, un compuesto de la fórmula (I) o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con adecuados vehículos o diluyentes sólidos o líquidos. Las composiciones pueden acabarse en forma sólida (por ejemplo  
25 tabletas, supositorios y mezclas de polvos) o líquida (por ejemplo disoluciones y suspensiones).

Como vehículos pueden utilizarse los vehículos con-

vencionales.

Las composiciones pueden contener, a voluntad, los aditivos usuales, tales como lubricantes y agentes de carga.

5 La administración puede efectuarse oral, parenteral o enteralmente.

El efecto espasmolítico de los compuestos de la fórmula (I) no va acompañado de efecto sedante o narcótico. La 2-metil-3-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, por ejemplo a una dosis de 100 mg/kg, inhibe los espasmos provocados por Tetracor sin ejercer efecto narcótico. Por 10 el contrario, por ejemplo el ácido feniletilbarbitúrico (Se-venal) y la difenilhidantoína (Diphedan) que son preparados comerciales espasmolíticos bien conocidos tienen un fuerte efecto narcótico a la misma dosis.

15 Otra utilidad de los compuestos de la fórmula (I) es que pueden convertirse en derivados 4(4H)-quinazclínónicos por deshidrogenación y entre los últimos compuestos se hallan muchos compuestos conocidos, terapéuticamente activos (por ejemplo la 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona que 20 se vende bajo la marca "Mathaqualone" como narcótico).

Otros detalles de la invención se hallarán en los Ejemplos, sin que el alcance de la invención quede limitado por los Ejemplos.

Ejemplo 1

25 Se suspenden 9,3 g de ácido 2-acetamidociclohexen-carboxílico en 90 ml de tolueno y, después de la adición de 12,5 ml de anilina, se añaden a la mezcla obtenida, gota a

gota y con agitación, 3,43 g de tricloruro de fósforo en 20 ml de tolueno. La mezcla de reacción se refluje durante otras 3 horas con agitación. Después de enfriar, se añaden 100 ml de una disolución acuosa al 20% de carbonato sódico y la mezcla se somete a destilación con vapor de agua. La destilación con vapor de agua prosigue hasta que se observan gotas de aceite en el destilado. Como residuo de destilación se obtiene una disolución acuosa alcalina de un producto resinoso cristalizable. Después de enfriar, el producto se separa por filtración, se lava hasta la neutralidad con agua y se trata con gasolina para eliminar las trazas de resina. Entonces se seca hasta peso constante para dar 9,71 g de un producto bruto que funde a 138-142°C.

La cristalización a partir de una mezcla al 1:1 (v/v) de benceno y gasolina proporciona 2-metil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, que funde a 154-155°C.

Análisis:

Calculado: C 75,0% H 6,67% N 11,7%  
Hallado: C 74,8% H 6,60% N 11,7%

Ejemplo 2

Se disuelven 9,3 g de ácido 2-acetamidociclohexen-carboxílico en 25 ml de ácido acético y a la disolución obtenida se le añaden 5,5 ml de *o*-toluidina y 1 ml de tricloruro de fósforo. La mezcla de reacción se refluje con agitación durante 3 horas. Se separa ácido acético por destilación al vacío y el residuo se alcaliniza con una disolución acuosa

al 20% de carbonato sódico. La resina separada se extrae con benceno y la disolución en benceno se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 8,42 g de residuo. La recristalización a partir de una mezcla al 1:1 de benceno y gasolina y la decoloración con alúmina proporciona 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona, que funde a 150-153°C.

Análisis:

Calculado: C 75,7% H 7,09% N 11 %

Hallado: C 75,87% H 7,14% N 10,7 %.

10 Ejemplo 3

Siguiendo el proceso del Ejemplo 2, pero partiendo de 8 g de ácido 2-acetamidociclohexencarboxílico, 5,1 ml de p-aminoetilbenceno, 21,5 ml de ácido acético y 0,86 ml de tricloruro de fósforo, se obtienen 9,9 g de 2-metil-3-p-etilfenil-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-quinazolinona, que funde a 128-131°C (después de recristalización a partir de gasolina).

Análisis:

Calculado: C 76,3 % H 7,46% N 10,42%

Hallado: C 76,44% H 7,70% N 10,64%.

20 Ejemplo 4

Siguiendo el proceso del Ejemplo 1, pero haciendo reaccionar 9,3 g de ácido 2-acetamidociclohexencarboxílico y 16 g de o-cloroanilina en 90 ml de tolueno con una mezcla de 2,18 g de tricloruro de fósforo y 20 ml de tolueno, se obtienen 10,86 g de 2-metil-3-o-clorofenil-5,6,7,8-tetrahydro-4(3H)-quinazolinona, que funde a 123-128°C. Después de recristalización a partir de una mezcla al 1:1 de benceno

y gasolina, el punto de fusión asciende a 130-132°C.

Análisis:

Calculado: C 65,7 % H 5,46% N 9,82 % Cl 12,95%

Hallado: C 65,71% H 5,20% N 10,10% Cl 12,77%.

5

Ejemplo 5

10

Siguiendo el proceso del Ejemplo 1, pero haciendo reaccionar 18,3 g de ácido 2-acetamidociclohexencarboxílico y 35,4 g de 5-cloro-2-metilanilina en 180 ml de tolueno con una mezcla de 4,36 ml de oxicloriguro de fósforo y 40 ml de tolueno se obtienen 22,42 g de 2-metil-3-(2-metil-5-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, que funde a 126-128°C (después de recristalización a partir de una mezcla al 1:1 de benceno y gasolina).

Análisis:

15

Calculado: C 67,0 % H 5,96% N 9,76% Cl 12,4%

Hallado: C 67,20% H 6,45% N 9,97% Cl 12,4%

Ejemplo 6

20

Siguiendo el proceso del Ejemplo 1, pero haciendo reaccionar 18,3 g de ácido 2-acetamidociclohexencarboxílico y 35,4 g de 4-cloro-2-metilanilina en 180 ml de tolueno con una mezcla de 4,36 ml de tricloruro de fósforo y 40 ml de tolueno se obtienen 16,48 g de 2-metil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, que funde a 151-153°C (después de recristalización a partir de una mezcla al 1:1 de benceno y gasolina).

25

Análisis:

Calculado: C 67,0 % H 5,96% N 9,76% Cl 12,4%

Hallado: C 66,53% H 6,03% N 9,99% Cl 11,99%.

Ejemplo 7

A una mezcla de 9,3 g de ácido 2-acetamidociclohexencarboxílico y 3,65 g de isobutilamina en 90 ml de tolueno se le añade, gota a gota y con agitación, una mezcla de 2,18 ml de tricloruro de fósforo y 20 ml de tolueno. La mezcla de reacción se refluje durante otras 3 horas con agitación y luego se somete a destilación con vapor de agua. El aceite separado se extrae luego con tres porciones de 50 ml de benceno y la disolución en benceno obtenida se seca sobre carbonato potásico y se evapora.

Residuo: 6,8 g de un producto resinoso.

El producto resinoso se disuelve en 40 ml de acetona y la disolución se acidula con una disolución acuosa de ácido bromhídrico al 40%. A la mezcla se le añade éter hasta que surge turbidez. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con éter y se secan hasta peso constante. Se obtienen 4,5 g de 2-metil-3-isobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, que funde a 218-221°C.

Ejemplo 8

Se hierven, a 150-160°C y durante 5 horas, 4,98 g de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzoxacín-4-ona (que se ha preparado a partir de ácido 2-acetamidociclohexencarboxílico por ebullición con anhídrido acético y que se ha purificado por destilación al vacío) y 3,3 ml de o-toluidina. Después de cristalización a partir de una mezcla al 1:1 de benceno y gasolina se obtienen 4,1 g de 2-metil-3-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, que tiene las mismas propie-

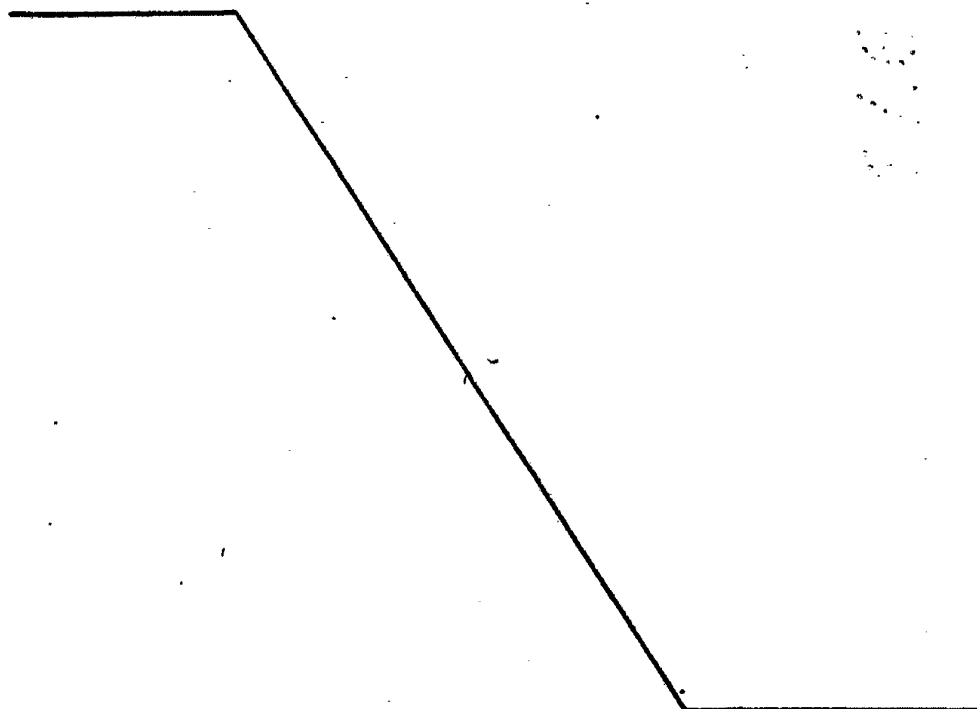
dades físicas y químicas que el producto del Ejemplo 2. Punto de fusión: 150-153°C.

Ejemplo 9

5 Una disolución de 17 g de 2-oxociclohexancarboxilato de etilo y 13,4 g de N-fenilacetamida en 75 ml de alcohol absoluto se deja reposar durante 15 horas. Entonces se evapora y el residuo se cristaliza a partir de una mezcla de benceno y gasolina. Se obtienen 17,1 g de 2-metil-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, que funde a 138-10 142°C.

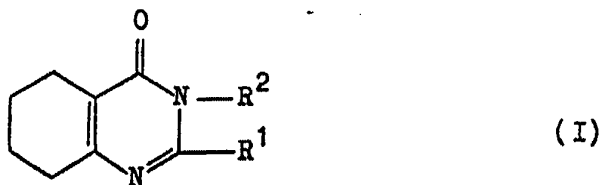
Las propiedades físicas y químicas del anterior producto son idénticas a las del producto del Ejemplo 1.

15 A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados 5,6,7,8-tetrahidro-4(3H)-quinazolinónicos y sus sales y, más particularmente, compuestos de la fórmula (I)



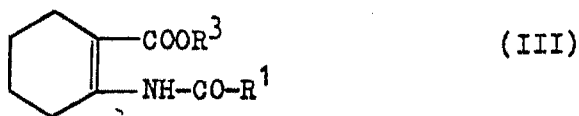
5 en la cual R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y R<sup>2</sup> es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, arilo o arilo sustituido con alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y/o halógeno, caracterizado porque comprende

10 a) hacer reaccionar aminas de la fórmula (II)

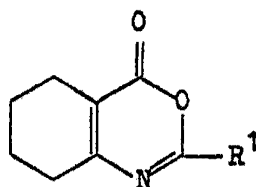


en la cual R<sup>2</sup> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

o sus sales, con derivados de ácido ciclohexencarboxílico de la fórmula (III)



15 o con derivados benzoxacínónicos de la fórmula (IV)



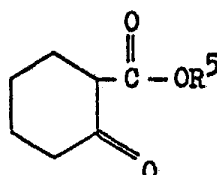
(IV)

en las cuales R<sup>1</sup> es como se ha definido anteriormente y R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

o

b) hacer reaccionar un 2-oxociclohexancarboxilato de alquilo de la fórmula (V)

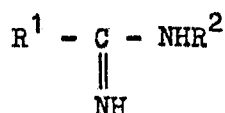
5



(V)

en la cual R<sup>5</sup> es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

con derivados amidínicos de la fórmula (VI)



(VI)

en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente,

10

o con sus sales

y, si se desea, convertir los compuestos de la fórmula (I) obtenidos en sus sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la variante a) se hacen reaccionar aminas de la fórmula (II) -en la cual R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente- o sales de las mismas con derivados de ácidos

carboxílicos de la fórmula (III) en presencia de un agente deshidratante ácido y tolueno o ácido acético.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la variante a) se hacen reaccionar aminas de la fórmula (II) -en la cual  $R^2$  es como se ha definido anteriormente- o sales de las mismas con derivados benzoxacínicos de la fórmula (IV) -en la cual  $R^1$  es como se ha definido anteriormente- en fusión.

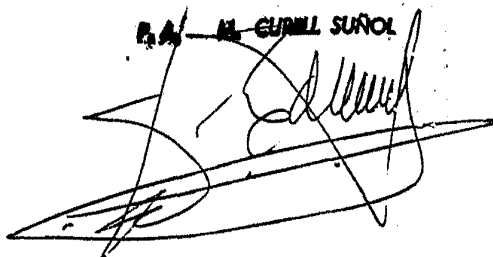
10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la variante b) la reacción se efectúa en una disolución alcohólica.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS 5,6,7,8-TETRAHIDRO-4(3H)-QUINAZOLINONICOS Y SUS SALES".

15 Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 4 OCT. 1979

P.A. M. GUIL SUÑOL



maf.