

251905



P. 18.684

A 42813 BI/Case 17.395
LJR/LM

30 SEP. 1959

251905

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

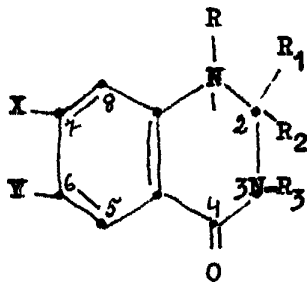
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en
30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4-QUINAZOLINONAS"

Esta invención se refiere a 4-quinazolinonas, que tienen la fórmula general



----- I

5

en la que

(f) R, R₁, R₂ y R₃, son hidrógeno o un radical alquilo, que tiene hasta 6 átomos de carbono.



251905

- (2) R_1 y/o R_2 , pueden ser también un radical aralquilo o aralquilo sustituido,
- (3) R_2 puede ser también un grupo OH, en cuyo caso R y R_1 están ausentes, formando los enlaces correspondientes un enlace insaturado entre átomos del anillo 1 y 2,
- (4) R y R_1 (o R_2) pueden estar ausentes, formando los enlaces correspondientes un enlace insaturado entre átomos del anillo 1 y 2; o R_3 y R_4 (o R_2) pueden estar ausentes, formando los enlaces correspondientes un enlace insaturado entre átomos 2 y 3,
- (5) y donde X es un halógeno, un alquilo o un sustituyente trihalometilo, e Y es un sustituyente sulfamilo de fórmula H_2NO_2S- ; o X y/o Y son sustituyentes distintos de hidrógeno capaces de transformación en dichos sustituyentes y que incluyen tautómeros de los compuestos anteriores.

Las quinazolinonas de la presente invención que tienen un grupo 7-halo o un grupo 7-trihalometil o 7-alquilo y un grupo 6-sulfamilo, son diuréticos y poseen la ventaja de que actúan predominantemente como agentes clorouréticos más que como excretores de bicarbonato. Por el hecho de que, en estas condiciones, no se desarrolla acidosis metabólica, puede mantenerse una diuresis mucho más larga. Al mismo tiempo, las quinazolinonas tienen poca toxicidad y no presentan las propiedades altamente indeseables de los diuréticos mercuriales que eran los agentes clorouréticos clásicos de otras épocas.

Las 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinonas de la presente invención que tienen un grupo 7-halo o un grupo 7-trihalometilo o 7-alquilo y un grupo 6-sulfamilo, son particularmente importantes y activas como diuréticos, y estas quinazolinonas reducidas son especialmente ventajosas porque causan solo una ligera "caluresis" como consecuencia de su uso.

Los compuestos quinazolinona de la presente invención que tienen un grupo 7-halo o un grupo 7-trihalometilo o 7-alquilo y un grupo 6-sulfamilo, poseen la ventaja de que excretan iones sodio y cloruro más que iones bicarbonato y, por



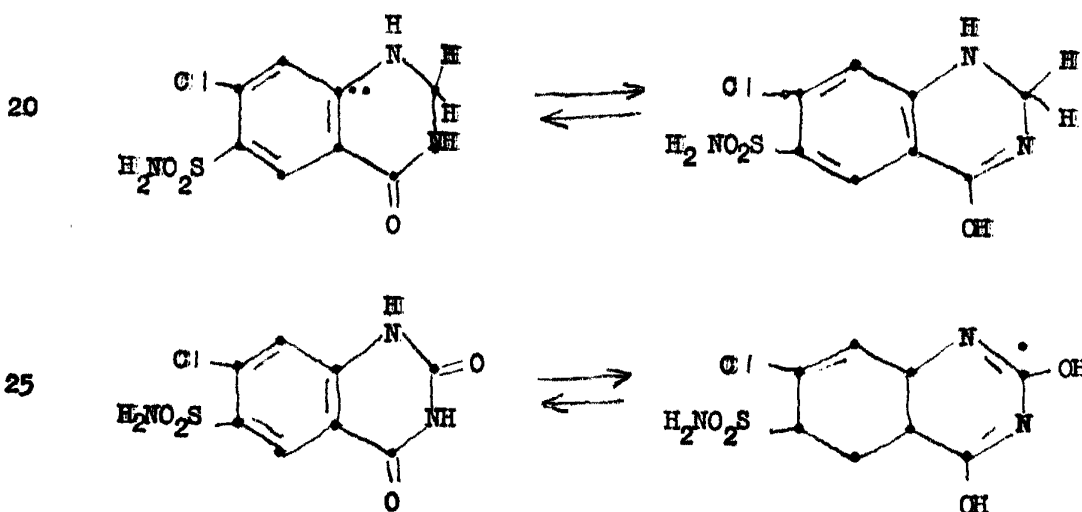
251905

lo tanto, no tienen el inconveniente de producir acidosis en los pacientes que toman estas drogas.

Algunos de los productos intermedios de la presente invención utilizados en la preparación de las 7-halo (o 7-trihalometil o 7-alkil) 6-sulfamil quina-
5 zolinonas, tienen también actividad diurética.

Quando las 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinonas de esta invención, tienen sus-
tituyentes desiguales sobre el átomo de carbono en posición 2 del anillo, el
compuesto resulta en forma del DL- racemato. Estas mezclas racémicas, pueden
desdoblarse en sus isómeros D y L por métodos bien conocidos, empleando sales
10 ópticamente activas. Puede esperarse que los isómeros D y L, así aislados, pue-
dan tener diferentes órdenes de actividades o tipos diferentes de actividad.
Los compuestos preferidos son las mezclas DL-racémicas. El gasto que ocasiona
la separación, hace que sea inconveniente el aislamiento de un isómero particu-
lar D o L.

15 Hay que advertir que las 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinonas, pueden existir
en forma tautómera. Se presentan para miembros típicos por las siguientes reac-
ciones de equilibrio



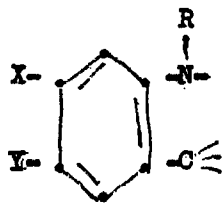


251905

Para mayor sencillez, en los ejemplos y en las reivindicaciones, los compuestos se han explicado en sus formas ceto en lugar de enol.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para preparar 4-quinazolinonas de la fórmula general I anterior, que comprende:

- 5 (a) Formar un derivado de ácido antranílico, que tiene el siguiente radical en su fórmula estructural.



- - - - II

y durante la formación o después de la misma, efectuar la reacción intramolecular o la reacción intermolecular con un agente apropiado, para formar la estructura anular 4-quinazolinonas; donde X, Y y R, tienen la misma significación anterior.

15

- (b) y, si se desea, reducir el compuesto producido en la operación (a) que tiene un centro de insaturación entre los átomos 1 y 2, o entre los átomos 2 y 3,
- (c) y, además, si se desea, alquilar los compuestos producidos en las operaciones (a) y/o (b) para convertir R de un átomo de hidrógeno en un radical alquilo,
- (d) y, en cualquier momento en la secuencia anterior, si se desea, convertir X en un grupo halo, alquilo o trihalometilo y/o Y en un grupo sulfamilo.

20

25

En los ejemplos A a J, se indican procedimientos típicos para la preparación de algunos de los productos intermedios empleados en el procedimiento de esta invención.

En los ejemplos 1 y siguientes, se indican procedimientos típicos del procedimiento de esta invención, Se sobrentenderá que estos ejemplos son so-



251905

lo representativos y que pueden hacerse variaciones de los ejemplos específicos que son lógicas para cualquier experto en esta técnica. Así, por ejemplo, cuando se eliminan los elementos de un alcohol en cualquiera de los cierrres de anillo, éstos se han explicado y descrito, generalmente en el ejemplo, como la eliminación de alcohol etílico. Esto se debe al hecho de que los compuestos precursores, se obtienen de modo fácil y barato. Por diferentes razones, según se necesite, pueden utilizarse otros grupos llegandose a resultados prácticamente idénticos, sin apartarse del alcance y/o espíritu de esta invención. Por ejemplo, en la reacción indicada en el Ejemplo 33, el derivado de ácido antranílico, podría ser igualmente un éster de ácido antranílico, en cuyo caso se eliminaría durante la condensación alcohol etílico en vez de agua. La tiourea en este ejemplo 33, podría estar simétricamente sustituida, en cuyo caso se eliminaría una amina, en vez de amoníaco y, por último, la quinazolinona formada tendría un grupo distinto de hidrógeno o del nitrógeno en posición 3 del anillo quinazolinona. Si se utilizase una tiourea, asimétricamente sustituida en el Ejemplo 33, se obtendría una mezcla de productos. Análogamente, en el ejemplo 31, si la acetamida se reemplazase por una acetamida N,N'-disustituida, la quinazolinona formada, tendría un sustituyente sobre el nitrógeno en posición 3. Si los dos átomos de nitrógeno de la tiourea en el Ejemplo 33, estuvieran asimétricamente sustituidos sobre la tiourea, entonces se obtendría una mezcla de quinazolinonas con sustituyentes sobre el nitrógeno de la posición 3.

Los datos ultravioleta en unidades m registrados en los ejemplos que se dan a continuación, se refieren a soluciones del compuesto particular en soluciones de hidróxido sódico 1/10N.

En los siguientes ejemplos en los que se alude a partes, se entiende que se trata de partes promedias en peso, mientras no se indique otra cosa.

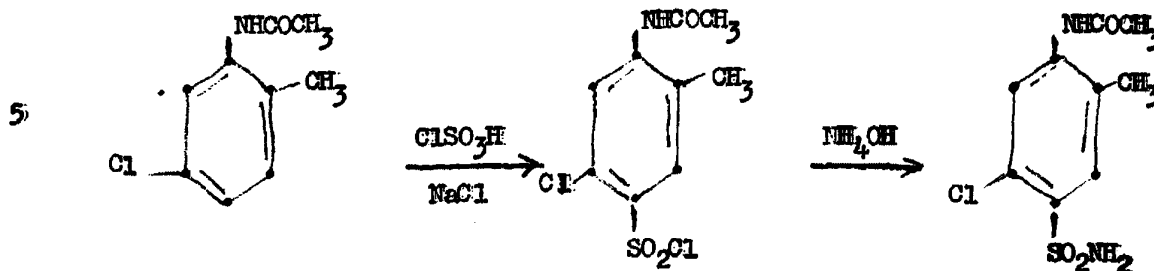


251905

PREPARACIONES DE PRODUCTOS INTERMEDIOS

EJEMPLO A

Preparación de 5-cloro-4-sulfamilo-N-acetiltoluidina



10 Se añaden gradualmente 17 partes de cloruro sódico sobre 100 partes de ácido clorosulfónico, enfriado con hielo. La reacción comienza con desprendimiento de HCl. Posteriormente, se agregan gradualmente 58 partes de N-acetil-5-clorotoluidina sobre la mezcla enfriada. Después de que la adición se ha terminado, se calienta la mezcla de reacción a 90-100° C. hasta que se completa.

15 El desprendimiento de HCl continúa durante una buena parte de este tiempo. Después se enfría la mezcla y se vierte lentamente sobre 500 partes de hielo, con buena agitación. Se obtiene un producto bruto que se separa por filtración y se lava dos veces con 50 partes de agua de hielo. La torta húmeda resultante se adiciona con 500 partes de una solución acuosa de amoníaco, agitando, elevándose la temperatura hasta 90-100° C. Después de terminada la reacción, la mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se deja en reposo hasta que se completa la precipitación. Entonces se filtra el precipitado y se trata la torta con 250 partes de NaOH IV, seguido de filtración y decoloración del filtrado con carbón activado. El filtrado se acidifica luego con

20 ácido clorhídrico concentrado y el compuesto sulfonamida precipita.

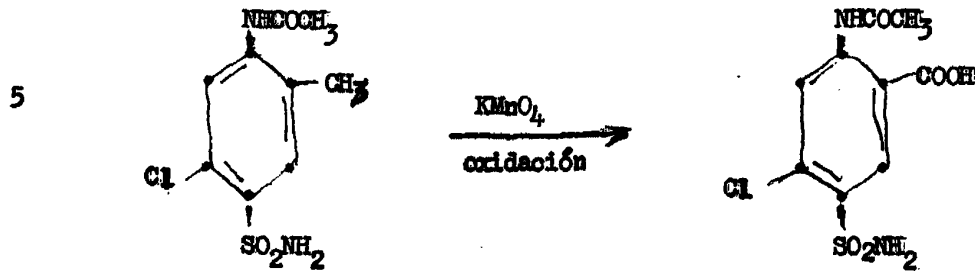
25



251905

EJEMPLO B

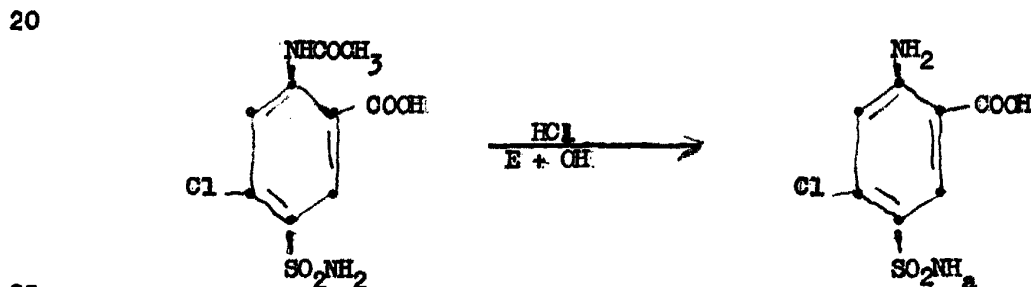
Preparación de ácido 4-cloro-5-sulfamilo-N-acetil-antraquinico



10 Se añaden gradualmente 40 partes del producto del Ejemplo A, sobre una solución de 50 partes de permanganato potásico en 400 partes de agua caliente. La mezcla se calienta luego a 90-100° C. hasta que la reacción es completa. Durante la reacción, se forma un precipitado pardo de MnO₂. Se filtra éste y se lava tres veces con porciones de 50 partes de NaOH IV. Los filtrados y los lavados reunidos se decoloran con carbón activado y el filtrado resultante, se acidifica a pH 2. Precipita un producto sólido que es el ácido 4-cloro-5-sulfamilo-N-acetil-antraquinico.

EJEMPLO C

Preparación de ácido 4-cloro-5-sulfamilo-antraquinico



Se disuelven 10 partes del producto del Ejemplo B, en una mezcla caliente de 200 partes de HCl y 200 partes en volumen de etanol. La mezcla se calienta a reflujo hasta reacción completa, luego se enfría y se evapora a sequedad bajo

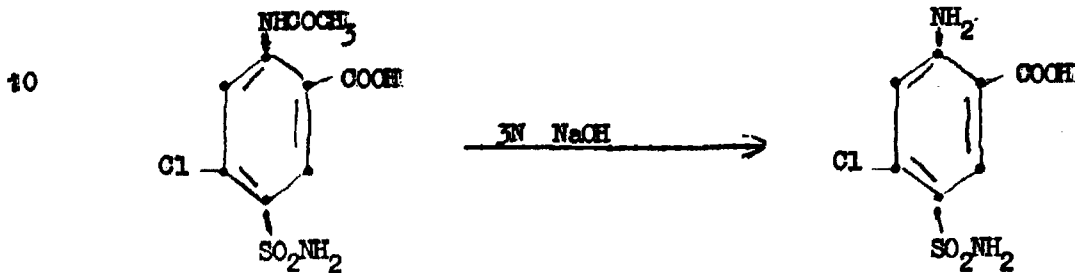


251905

presión reducida. El producto sólido obtenido, se toma con 200 partes de NaOH 1N, se decolora con carbón activado y el filtrado se acidifica al rojo congo. El producto que se separa es ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico y, si se desea, puede purificarse por recristalización aunque, si ha de utilizarse en la producción de quinazolonas, no es necesaria la purificación.

EJEMPLO D

Otro método para preparar ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico



Se dispersan 10 partes del producto del Ejemplo B, en 35 partes de NaOH acuosa 3N. Se calienta luego la mezcla a reflujo hasta que la reacción es completa. La solución se clarifica con carbón activado, se filtra, y luego se enfría el filtrado a 0° C. Se obtiene una sal sódica del ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico.

20 Para obtener el ácido libre, se acidifica la sal sódica con ácido mineral acuoso, empleando rojo congo como indicador. Se forma un precipitado de color blanco sucio y se filtra y se lava varias veces con pequeñas porciones de agua de hielo. El cloruro sódico coluido, se elimina así del mismo, pero hay que tener precaución para aumentar el lavado con cantidades muy pequeñas de agua de hielo, únicamente suficientes para disolver el cloruro sódico, ya que el ácido mismo es bastante soluble en agua y, si se empleasen cantidades excesivas de agua de lavado, se originarían pérdidas de producto.

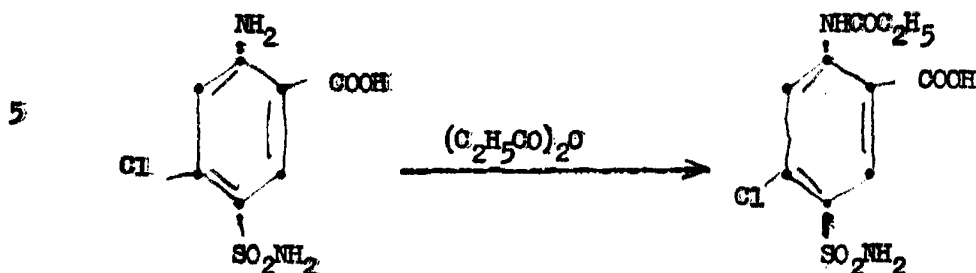
25



251905

EJEMPLO E

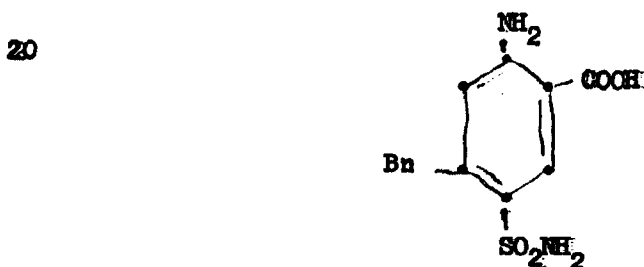
Preparación de ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-propionilantranílico



10 Se calienta una parte del ácido del Ejemplo C, con 50 partes de anhídri-
do propiónico a 90-100° C. hasta que la reacción es completa. La mezcla de
reacción, se vierte luego sobre 200 partes de agua de hielo con agitación, es-
tando constituida el agua de hielo por partes, aproximadamente iguales de hie-
lo y de agua. Se forman dos capas luego y se unen y precipitan. Se efec-
15 túa la filtración y el sólido se lava con agua fría, resultando ácido 4-clo-
ro-5-sulfamil-N-propionilantranílico.

EJEMPLO F

Preparación de ácido 4-bromo-5-sulfamilantranílico



25 Se repite el procedimiento del Ejemplo A, reemplazando la N-acetil-5-
clorotoluidina por un equivalente estequiométrico de N-acetil-5-bromotoluidi-
na, preparada por reacción de 5-bromo-o-toluidina de anhídrido acético.
Se obtienen 5-bromo-4-sulfamil-N-acetil toluidina y se utiliza en el proceso
del Ejemplo B, en lugar del correspondiente compuesto de cloro. Sin embar-



go, en lugar de 40 partes, se emplean 47 y media.

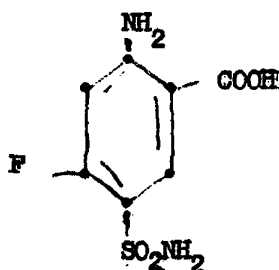
251905

El producto acetilado se hidroliza luego, según se describe en el Ejemplo C, con lo que resulta el ácido 4-bromo-5-sulfamylantranílico en forma de cristales blancos.

5

EJEMPLO G

Preparación de ácido 4-fluoro-5-sulfamylantranílico



10

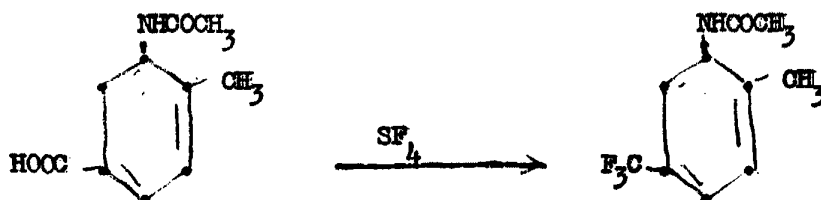
Se repite el procedimiento del Ejemplo A, sustituyendo la N-acetil-5-clorotoluidina, por un equivalente estequiométrico de N-acetil-5-fluorotoluidina, preparada por reacción de 4-fluoro-o-toluidina con anhídrido acético. Se obtiene 5-fluoro-4-sulfamil-N-acetil toluidina y se utiliza en el proceso de oxidación del Ejemplo B, en lugar del correspondiente compuesto de cloro. El producto acetilado se hidroliza luego según se describe en el Ejemplo C, resultando ácido 4-fluoro-5-sulfamylantranílico en forma de cristales blancos.

15

20

EJEMPLO H

N-acetil-5-trifluorometil-toluidina



25

La reacción de 10 partes de N-acetil-5-carboxytoluidina con un exceso de tetrafluoro de azufre a 120-150° C., en un tubo cerrado, siguiendo el método



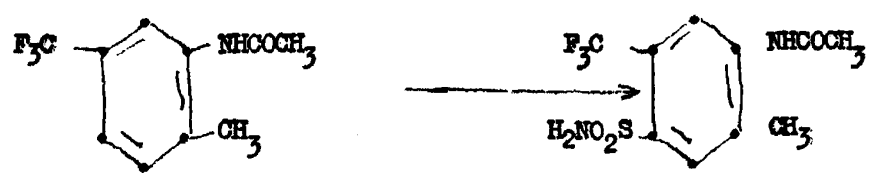
251905

de Smith y colaboradores (J.A.C.S., 81, 3165 (1959) de N-acetil-5-trifluorometiltoluidina como producto principal.

EJEMPLO I

Preparación de 4-sulfamil-5-trifluorometil-N-acetiltoluidina

5



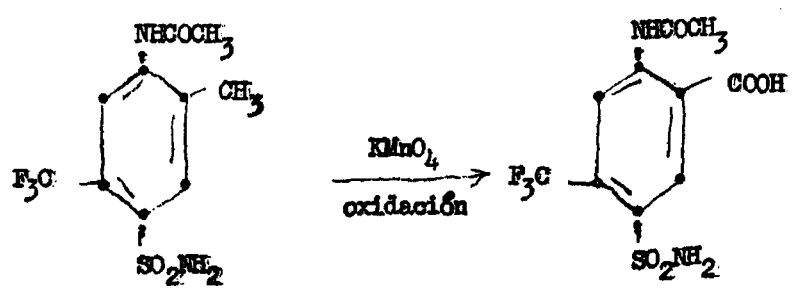
10

Reemplazando la N-acetil-5-cloro-toluidina del Ejemplo A por 50 partes de N-acetil-5-trifluorometil toluidina, el producto resultante es 4-sulfamil-5-trifluorometil-N-acetiltoluidina.

EJEMPLO J

Preparación de ácido 5-sulfamil-4-trifluorometil-N-acetilantranílico

15



20

Reemplazando la 5-cloro-4-sulfamil-N-acetiltoluidina del Ejemplo B por 40 partes de 4-sulfamil-5-trifluorometil-N-acetiltoluidina, el producto resultante es ácido 4-sulfamil-5-trifluorometil-N-acetilantranílico.



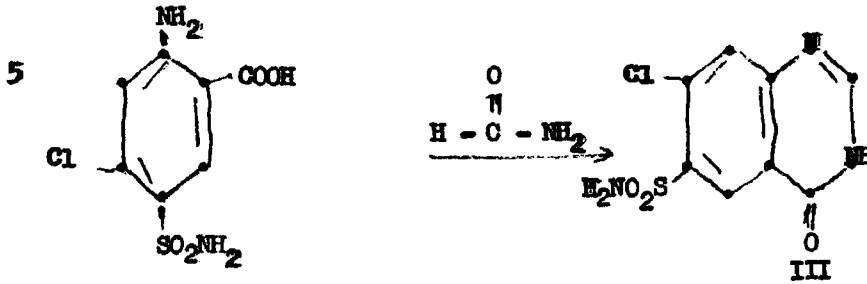
PREPARACION DE PRODUCTOS FINALES

251905

EJEMPLO I

Preparación de 7-cloro-6-sulfamid-4-quinazolinona

(III)



Se añaden 5 partes del ácido obtenido del Ejemplo C o del Ejemplo D sobre 5 partes de formamida y la mezcla se calienta con agitación a 170-175° C. hasta que la reacción es completa. Resulta una solución de color pardo que se enfría y se toma en 10 partes de metanol. La solución metanólica, se vierte luego sobre 100 partes de agua. Se forman cristales y una capa aceitosa. Después de separación, el aceite se tritura con metanol, con lo que se forma una nueva cantidad de cristales, separándose por filtración la totalidad de éstos. Se consigue una mayor pureza, disolviendo en NaCl acuoso 1N, clarificando con carbón activado y reprecipitando con ácido. Por este método, los cristales obtenidos tienen un color blanco solo ligeramente sucio y constituyen una 7-cloro-6-sulfamid-4-quinazolinona de gran calidad. P. de f. 310-315° C.

Análisis: Caloulado: C, 37,0; H, 2,34; N, 16,2; S, 12,3; Cl, 13,7.

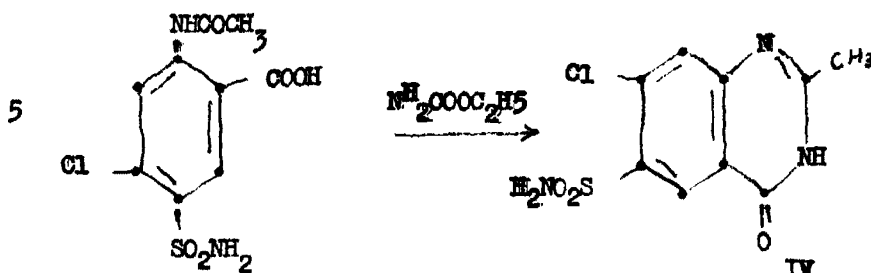
Encontrado : C, 37,4; H, 2,60; N, 15,8; S, 12,4; Cl, 13,6.

> máxi. 295 m μ .



251905

EJEMPLO 2

Preparación de 7-cloro-2-metil-6-sulfamilo-4-quinazolinona (IV)

Se mezcla una parte del ácido producido en el Ejemplo B y una parte igual de uretano y se calienta a 180-190° C. hasta que la reacción es completa, es decir, hasta que ya no se desprende CO₂. La mezcla de reacción se enfría después y se añaden 10 partes de bicarbonato sódico acuoso al 10%. Se continúa la agitación hasta que se solubiliza todo el ácido que no ha reaccionado y después se elimina por filtración la quinazolinona. El producto bruto se disuelve en 5 partes de NaOH acuoso 1N y luego se extrae primero con acetato de etilo y después con éter etílico. La capa acuosa se decolora con carbón activado y se filtra. Después de filtración, se precipita el producto blanco por adición lenta de ácido mineral concentrado. El producto es 7-cloro-2-metil-6-sulfamilo-4-quinazolinona. P.de f. mayor de 320°.

15

20

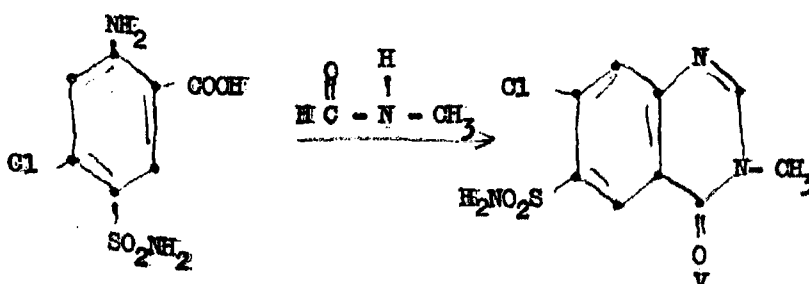
Análisis calculado: C, 39,6; H, 2,93; N, 15,3; S, 11,7; Cl, 13,0

Encontrado: C, 39,3; H, 3,26; N, 15,2; S, 11,5; Cl, 12,9

$\lambda_{m\acute{a}x.}$ 290.

25

EJEMPLO 3

Preparación de 7-cloro-3-metil-6-sulfamilo-4-quinazolinona (V)

251905

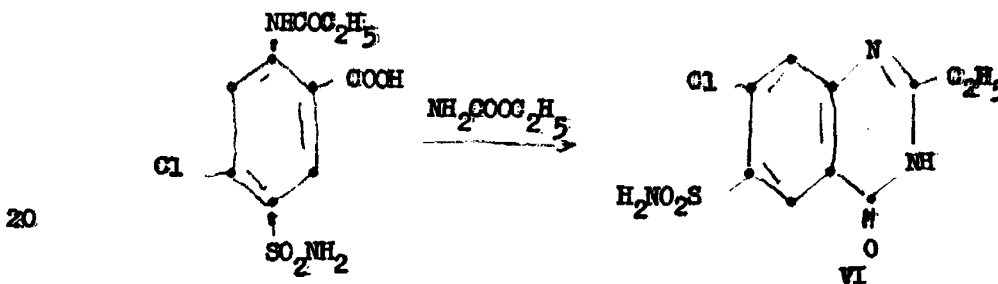


Se calienta una parte del ácido del Ejemplo C, con una parte igual de N-metilformamida a 175-180° C. hasta que la reacción es completa. El producto de reacción se enfría luego y se tritura con 5 partes de metanol seguido de filtración que da cristales de color blanco sucio. Los cristales se agitan con 5 partes de bicarbonato sódico acuoso al 10% para eliminar indicios del material de partida y se filtran de nuevo. El sólido se disuelve después en 5 partes de hidróxido sódico acuoso 1N, se clarifica con carbón activado y se precipita con ácido mineral. El precipitado es 7-cloro-3-metil-6-sulfamid-4-quinazolinona. P. de f. 238-40° C.

10 Análisis: Calculado (incluyendo un mol de agua): C, 37,0; H, 3,42; N, 14,4; S, 11,0; Cl, 12,2.
Encontrado: C, 36,7; H, 3,38; N, 14,1; S, 11,5; Cl, 13,6
 $\lambda_{\text{máx.}}$ 285.

EJEMPLO 4

15 Preparación de 7-cloro-2-etil-6-sulfamid-4-quinazolinona (VI)



25 Se muelen juntamente cinco partes del producto del Ejemplo E y un peso igual de uretano y se calienta a 190° C. hasta que se completa la reacción, lo cual puede reconocerse porque cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico del material fundido. La mezcla de reacción se enfría luego y se agita con 50 partes de bicarbonato sódico acuoso en solución al 10% para eliminar cualquier material de partida que haya quedado sin reaccionar. Después se filtra, con lo que resulta un producto bruto de color canela. Este producto se purifica luego por disolución en hidróxido sódico acuoso 1N, de coloración con carbón acti-



251905

vado y acidificación con ácido clorhídrico concentrado, resultando un precipitado sólido blanco que se filtra, se lava con agua y se seca.

Es 7-cloro-2-etil-6-sulfamil-4-quinazolinona. P. de f. mayor de 250° C.

Análisis: Calculado (incluyendo ½ mol de agua): C, 40,5; H, 3,71; N, 14,1;

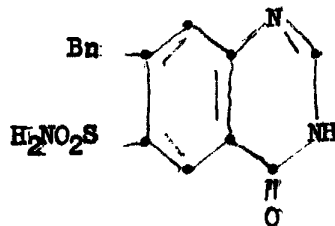
5 S, 10,8; Cl, 12,0. Encontrado: C, 40,0; H, 3,98; N, 13,7; S, 10,7;

Cl, 13,0. λ máx. 295.

EJEMPLO 5

Preparación de 7-bromo-6-sulfamil-4-quinazolinona.

10



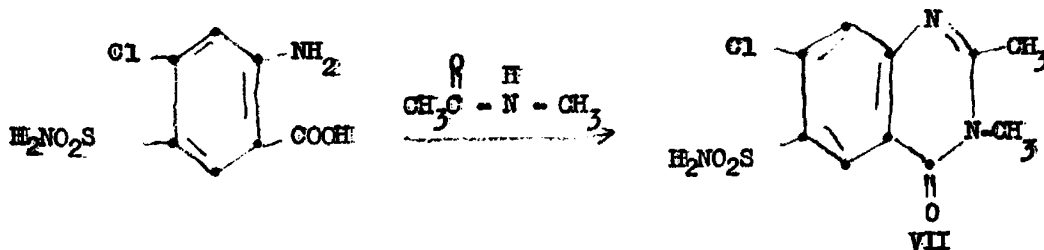
15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando las 5 partes del producto del Ejemplo C por 6 partes del producto del Ejemplo F. Se obtiene 7-bromo-6-sulfamil-4-quinazolinona en cristales de color blanco sucio.

EJEMPLO 6

Preparación de 7-cloro-2,3-dimetil-6-sulfamil-4-quinazolinona (VII)

20



25

Se calientan 500 partes del producto del Ejemplo D y una cantidad igual de N-metilacetamida a 195-200° C. hasta que la reacción es completa. Después se enfría la mezcla y el sólido resultante se tritura con metanol y se añade 10 volúmenes de agua. Se forma un aceite y, por reposo, a bajas temperaturas, cristaliza. Se separa el producto sólido por filtración y luego se agi-

251905

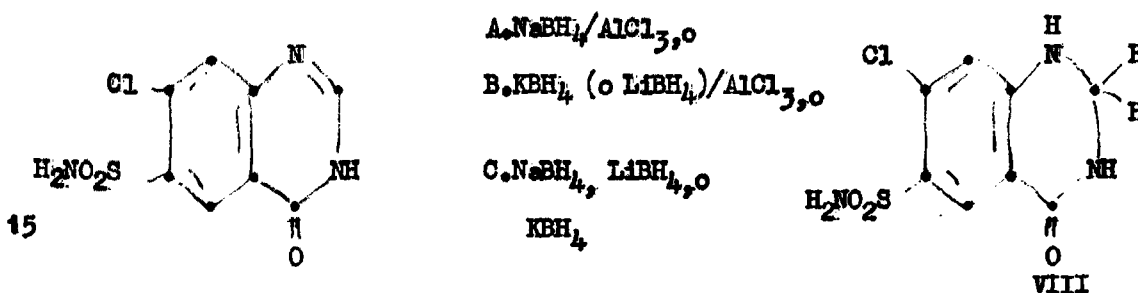


ta con bicarbonato sódico acuoso al 10% y el sólido se recupera por filtra-
ción en forma de cristales de color amarillo claro que se purifican más di-
solviendo en solución acuosa de hidróxido sódico 1N, clarificando con carbón
activo y precipitado por adición de ácido mineral. El producto es 7-cloro-
5 2,3-dimetil-6-sulfamil-4-quinazolinona. P. de f. 24,5°.

Análisis: Calculado (incluyendo tres moles de agua): C, 35,1; H, 4,57;
N, 12,3; S, 9,38; Encontrado: C, 35,1; H, 4,06; N, 12,3; S, 9,37.
 λ máx. 285.

EJEMPLO 7

10 Preparación de 7-cloro-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (VIII)



(A) Se añaden 103 partes de cloruro de aluminio sobre 25.000 partes en volu-
men de dietilenglicol dimetil éter enfriando en un baño de hielo. La mezcla
se agita después calentando y se añaden 200 partes de 7-cloro-6-sulfamil-4-qui-
nazolinona (ver Ejemplo 1). Se agrega gradualmente una solución de 140 par-
tes de borohidruro de sodio en 700 partes de dietilenglicol dimetiléter seco.
20 Resulta una mezcla de color naranja que se mantiene a 85° C. hasta que termi-
na la reacción. La mezcla de reacción se enfría luego a 0° C., aproximadamen-
te, y se añaden lentamente 4000 partes de agua. Se adiciona luego HCl dilui-
do para formar una solución clara fuertemente ácida que se evapora a sequedad.
25 El sólido se tritura con agua fría resultando 90 partes de un sólido que, re-
cristalizando de acetona acuosa al 50%, da cristales color amarillo pálido.
P. de f. 256-58° C.

Análisis: Calculado: C, 36,7; H, 3,06; N, 16,1; S, 12,3; Cl, 13,6.
Encontrado: C, 37,2; H, 3,30; N, 16,2; S, 12,2; Cl, 14,3.
 λ máx. 265.



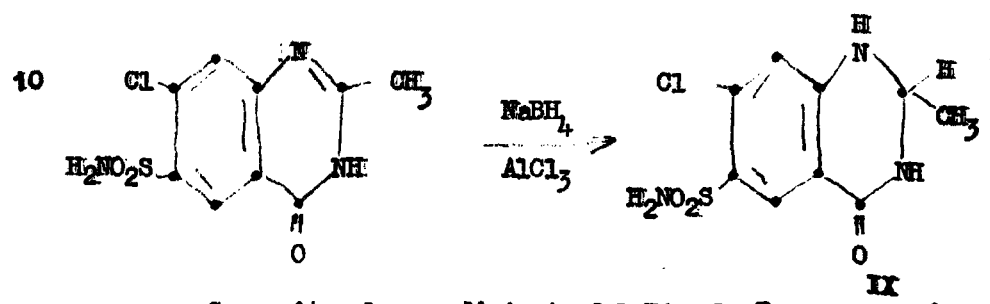
251905

(B) Se realiza la preparaci3n como se ha descrito en el apartado(A) anterior, a excepci3n de que se utilizan 140 partes de borohidruro de potasio (o de litio), en lugar de borohidruro de sodio.

(C) Se realiza la preparaci3n como se ha descrito en el apartado (A) o (B) anteriores, a excepci3n de que no se emplea AlCl₃ y se aisla el producto reducido.

EJEMPLO 8

Preparaci3n de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (IX)



15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 7, a excepci3n de que se utiliza una cantidad correspondiente de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona en lugar de 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona. El producto bruto obtenido se agita con soluci3n acuosa de bicarbonato s3dico, se filtra y el s3lido se disuelve en NaOH acuoso 1N y se reprecipita con 3cido cloh3drico diluido. Lo mismo que antes, la recristalizaci3n en acetona acuosa al 50% y etanol al

20 50%, da como resultado un producto bien cristalizado. P. de F. 285° C.

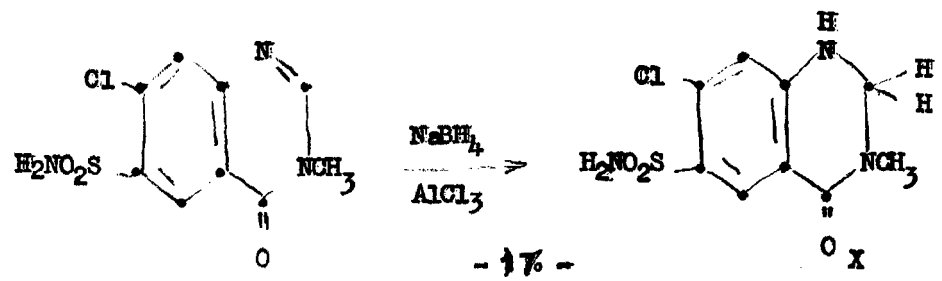
An3lisis: Calculado % C, 39,2; H, 3,63; N, 15,3; S, 11,7; Cl, 12,9.
 Encontrado: C, 39,1; H, 3,60; N, 15,1; S, 11,8; Cl, 12,7.

λ máx. 265.

25 La 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona, puede prepararse condensando uretano con 2-carboxi-5-cloro-4-sulfamilacetanilida. (Ejemplo 2)

EJEMPLO 9

Preparaci3n de 7-cloro-3-metil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (X)



251905



Se repite el procedimiento del Ejemplo 7, reemplazando la 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona, por una cantidad equivalente del 3-metil-derivado.

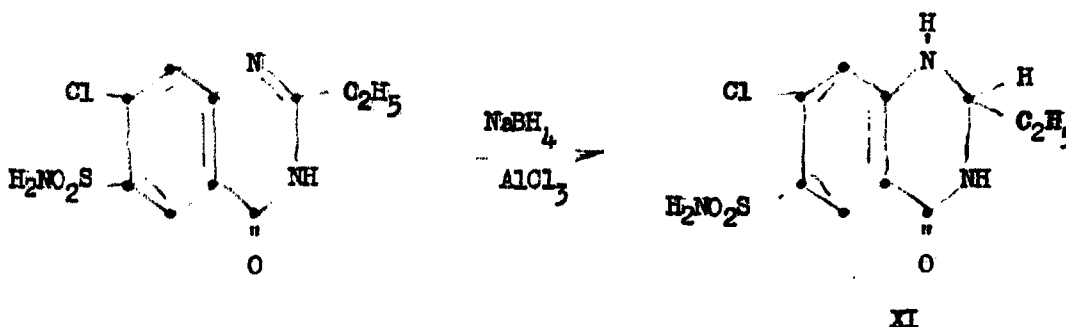
Se obtiene un buen rendimiento de cristales en forma de placas al recrystalizar de acetona al 50%. P. de f. 257-9° C.

5 **Análisis:** Calculado: C, 39,2; H, 3,63; N, 15,3; S, 11,7; Cl, 12,9.
 Encontrado: C, 39,1; H, 3,76; N, 15,4; S, 11,5; Cl, 12,9.
 λ máx. 265.

EJEMPLO 10

Preparación de 7-cloro-2-etil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XI)

10



15

Se repite el procedimiento del ejemplo 7, reemplazando la 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona, por el 2-etil derivado. Resultan cristales fibroso al recrystalizar de acetona al 50%. P. de f. 248-250° C.

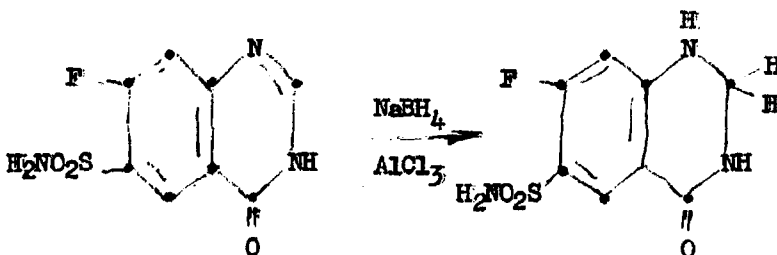
Análisis: Calculado: C, 41,4; H, 4,15; N, 14,5; S, 11,1; Cl, 12,3.
 Encontrado: C, 41,0; H, 4,52; N, 14,3; S, 11,1; Cl, 12,4.
 λ máx. 270.

20

EJEMPLO 11

Preparación de 7-fluoro-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona.

25



Se repite el procedimiento del Ejemplo 7, reemplazando la 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona, por la correspondiente 7-fluoro-6-sulfamil-4-quinazolinona.

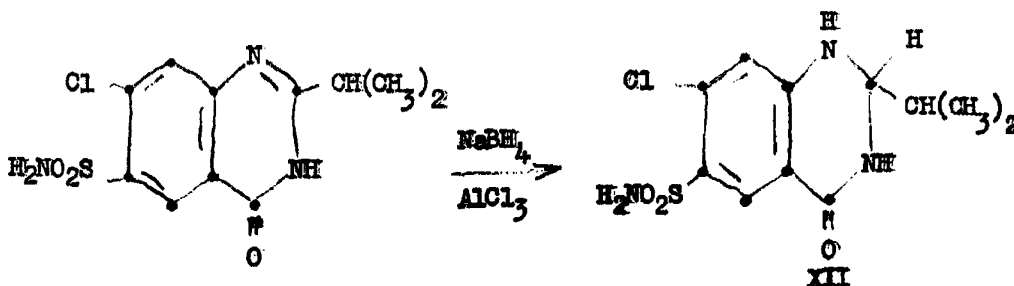
251905



EJEMPLO 12

Preparación de 7-cloro-2-isopropil-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XII)

5



10

Se repite el procedimiento del Ejemplo 7, reemplazando la 7-cloro-6-sulfamilo-4-quinazolinona, por el 2-isopropil derivado. Los cristales fibrosos se obtienen con buen rendimiento, recristalizando de acetona al 50%.

P. de f. 296-9° C.

Análisis: Calculado: (incluyendo $\frac{1}{2}$ mol de agua): C, 42,2; H, 4,79;

15

N, 13,4; S, 10,3; Cl, 11,4. Encontrado: C, 42,1; H, 4,64; N, 13,2; S, 10,2; Cl, 11,5. λ máx. 285.

La 7-cloro-2-isopropil-6-sulfamilo-4-quinazolinona, puede prepararse reemplazando la formamida en el Ejemplo 1, por una cantidad estequiométrica equivalente de isobutiramida. P. de f. 280° C.

20

Análisis: Calculado: C, 43,8; H, 3,98; N, 13,9; S, 10,6; Cl, 11,8.

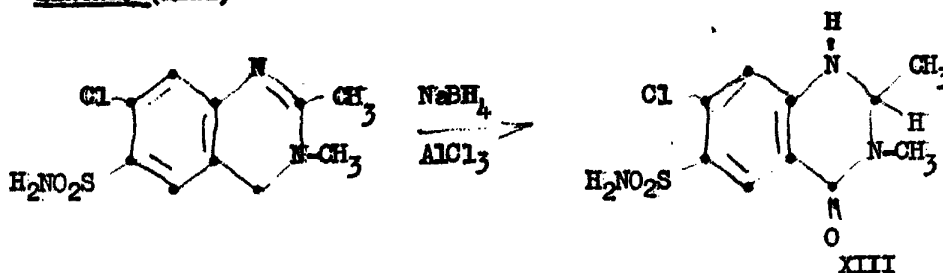
Encontrado: C, 43,9; H, 4,18; N, 14,2; S, 10,3; Cl, 12,1.

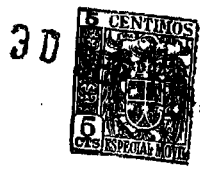
λ máx. 295 m

EJEMPLO 13

Preparación de 7-cloro-2,3-dimetil-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XIII)

25





251905

Se repite el procedimiento del ejemplo 7, reemplazando la 7-cloro-6-sulfamilo-4-quinazolinona por el 2,3-dimetil derivado. Se obtiene un buen rendimiento de cristales en forma de placas, reocrystalizando de acetona al 50%.

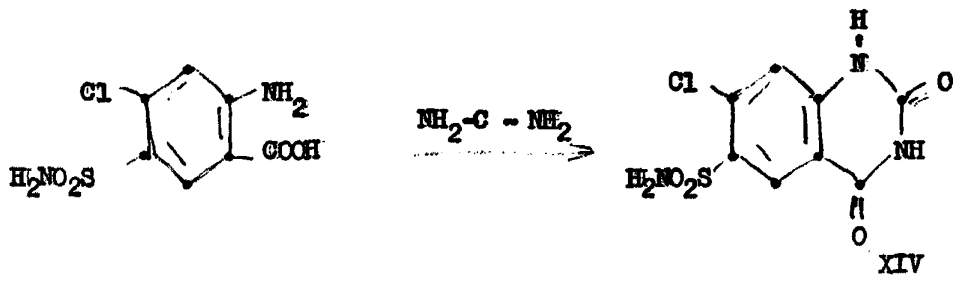
P. de f. 233-5° C.

5 Análisis: Calculado: C, 41,4; H, 4,14; N, 14,5; S, 11,1; Cl, 12,3.
Encontrado: C, 41,8; H, 4,42; N, 14,2; S, 11,0; Cl, 12,2.
λ_{máx.} 265.

EJEMPLO 14

Preparación de 7-cloro-2-oxo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XIV)

10



15

Se calienta una parte de ácido 4-cloro-5-sulfamiloantranílico con una parte de urea a 180° C. hasta que se completa la reacción, lo cual se reconoce porque cesa el desprendimiento de amoníaco. Después se enfría la mezcla, se disuelve el material de partida que no ha reaccionado en solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se filtra y el sólido que queda se reocrystaliza disolviendo en álcali, clarificando con carbón decolorante y precipitando por acidificación. P. de f. 275° C.

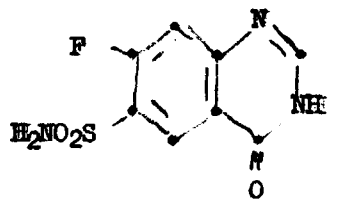
20

Análisis: Calculado: C, 33,8; H, 2,45; N, 14,9; S, 11,2.
Encontrado: C, 33,7; H, 2,89; N, 15,4; S, 11,4. λ_{máx.} 265.

EJEMPLO 15

25

Preparación de 7-fluoro-6-sulfamilo-4-quinazolinona



30 S
 5 CENTIMOS
 6 CTS ESPECIAL ROLLO

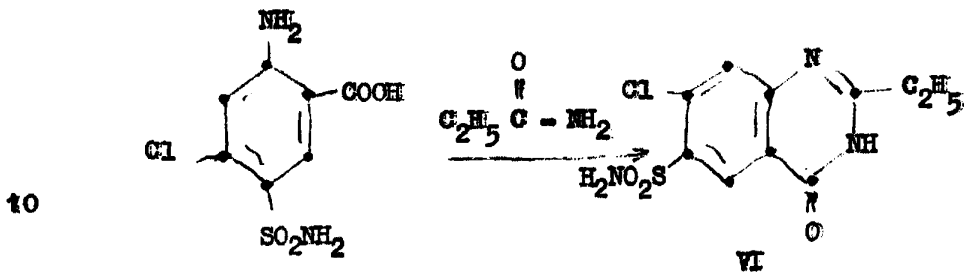
251905

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, reemplazando las 5 partes del producto del Ejemplo D, con cuatro partes del producto del Ejemplo G. Se obtiene 7-fluoro-6-sulfamil-4-quinazolinona en forma de cristales incoloros.

5

EJEMPLO 16

Otro método para preparar 7-cloro-2-etil-6-sulfamil-4-quinazolinona

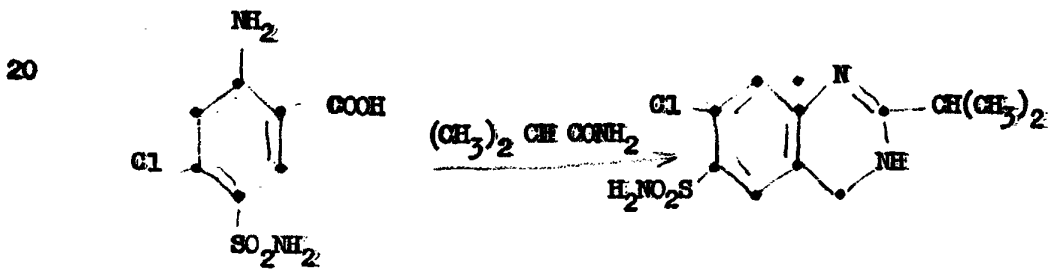


Se añaden 5 partes del ácido del Ejemplo C o del Ejemplo D, sobre 6 partes de propionamida y se calienta la mezcla con agitación a unos 180° C. hasta que se completa la reacción. Se aísla después el producto de la mezcla de reacción por el método descrito en el ejemplo 4, con lo que resulta 7-cloro-2-etil-6-sulfamil-4-quinazolinona en forma de sólido incoloro.

15

EJEMPLO 17

Preparación de 7-cloro-2-isopropil-6-sulfamil-4-quinazolinona



Se añaden 5 partes del ácido del Ejemplo C o del Ejemplo D, sobre 6 partes de isobutiramida y se calienta la mezcla a su temperatura de fusión hasta que la reacción es completa. El material aislado por el método del Ejemplo 4 es 7-cloro-2-isopropil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

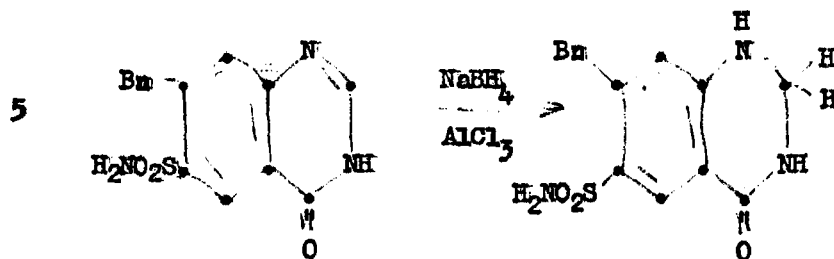
25



251905

EJEMPLO 18

Preparación de 7-bromo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona.



10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 7, reemplazando la 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona por la correspondiente 7-bromo-6sulfamil-4-quinazolinona. El producto se obtiene en forma de sólido incoloro al recristalizar de acetona acuosa.

EJEMPLO 19

Preparación de 7-trifluorometil-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

15



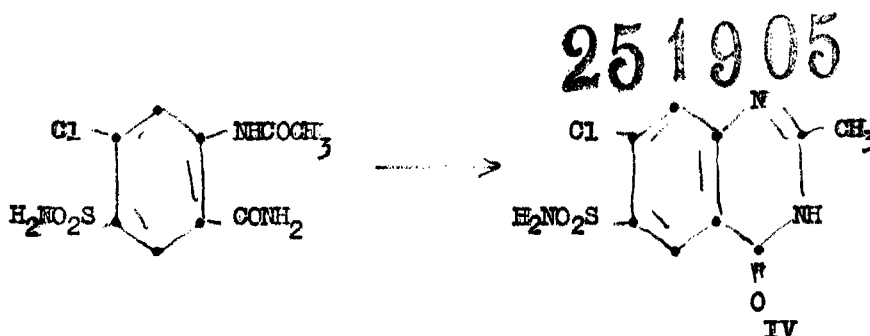
20

Se mezcla una parte de ácido N-acetil-4-trifluorometil-5-sulfamil antra-nílico y una parte igual de uretano y se hacen reaccionar como se ha descrito en el ejemplo 2. El producto que es 7-trifluorometil-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona, se obtiene en forma de sólido incoloro, de punto de fusión elevado.

25

EJEMPLO 20

Preparación de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona. (IV)



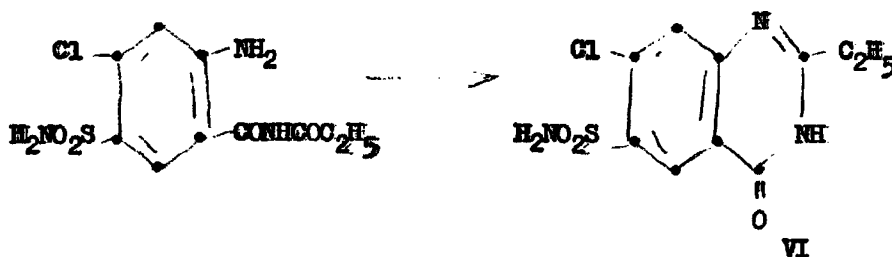
- 5 A. Se calientan 10 partes de N-acetil-4-cloro-5-sulfamylantranilamida a 170-190° C., durante 1-2 horas en un baño de aceite. Durante la operación se desprende vapor de agua. Enfriando, se obtiene un sólido que, después de cristalizar de alcohol-agua, da 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona en forma de cristales incoloros que tienen p. de f. mayor
- 10 de 320° C.
- B. Se prepara el producto intermedio N-acetil-4-cloro-5-sulfamil antranilamida, tal como se usa en este ejemplo, partiendo de ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-acetil-antranílico, (obtenido en el Ejemplo B) por calentamiento con PCl₅ en benceno a reflujo durante 1 hora. Los disolventes se eliminan por arrastre, seguido de calentamiento in vacuo y el residuo que
- 15 queda se trata con hidróxido amónico concentrado para dar la amida deseada, que puede emplearse en forma bruta en las reacciones posteriores. Otros reactivos que pueden emplearse en lugar de PCl₅, son: PCl₃, SOCl₂, SO₂Cl₂, POCl₃, cloruro de oxalilo y análogos.

20

EJEMPLO 21

Preparación de 7-cloro-2-etil-6-sulfamil-4-quinazolinona. (VI)

25



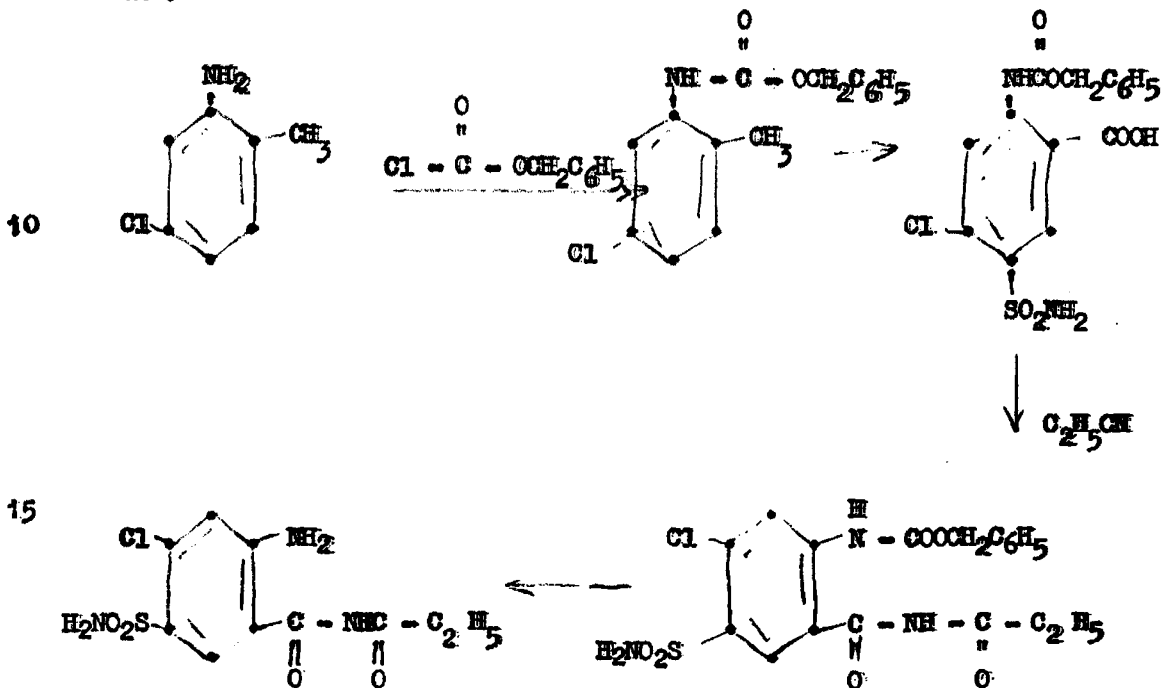
- A. Se calientan 15 partes de N-propionil-2-amino-4-cloro-5-sulfamilbenzamida a 170-190° C. hasta que se completa el desprendimiento de agua.



251905

La 7-cloro-2-etil-6-sulfamilo-4-quinazolinona formada, se cristaliza después de alcohol acuoso, con lo que resulta un sólido incoloro que tiene p. de f. mayor de 250° C.

5 E. El producto intermedio N-propionil-2-amino-4-cloro-5-sulfamylbenzamidá utilizado arriba, se prepara de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones.



20 En la última fase, una solución saturada de HBr en ácido acético glacial, a unos 25° C., separa de un modo uniforme y cuantitativo el grupo carbobensoxo en 5-5 minutos. La reacción está terminada cuando cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico. El producto precipita en forma de su hidrobromuro, diluyendo la mezcla de reacción con éter. La neutralización con álcali dá N-propionil-2-amino-4-cloro-5-sulfamylbenzamidá, que puede utilizarse en la operación siguiente sin necesidad de más purificación.

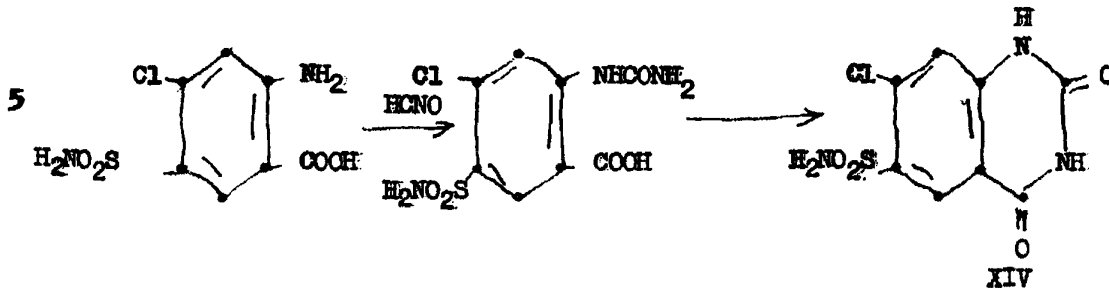
25



251905

EJEMPLO 22

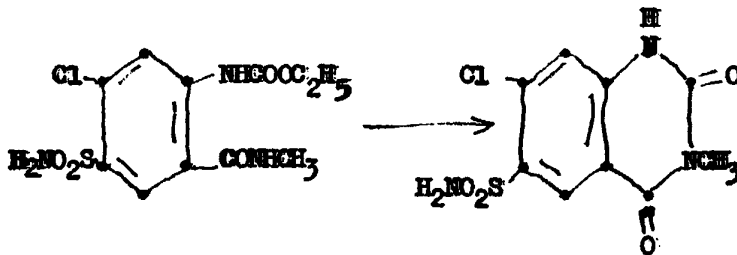
Preparación de 7-cloro-2-oxo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XIV)



Una solución acuosa de 10 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamiloantranílico en exceso de ácido cianúrico, se calienta a 35° C. hasta que la reacción es completa. El ureido intermediario formado se calienta luego a reflujo en solución acuosa de hidróxido sódico, resultando 7-cloro-2-oxo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona, que tiene punto de fusión 275° C.

EJEMPLO 23

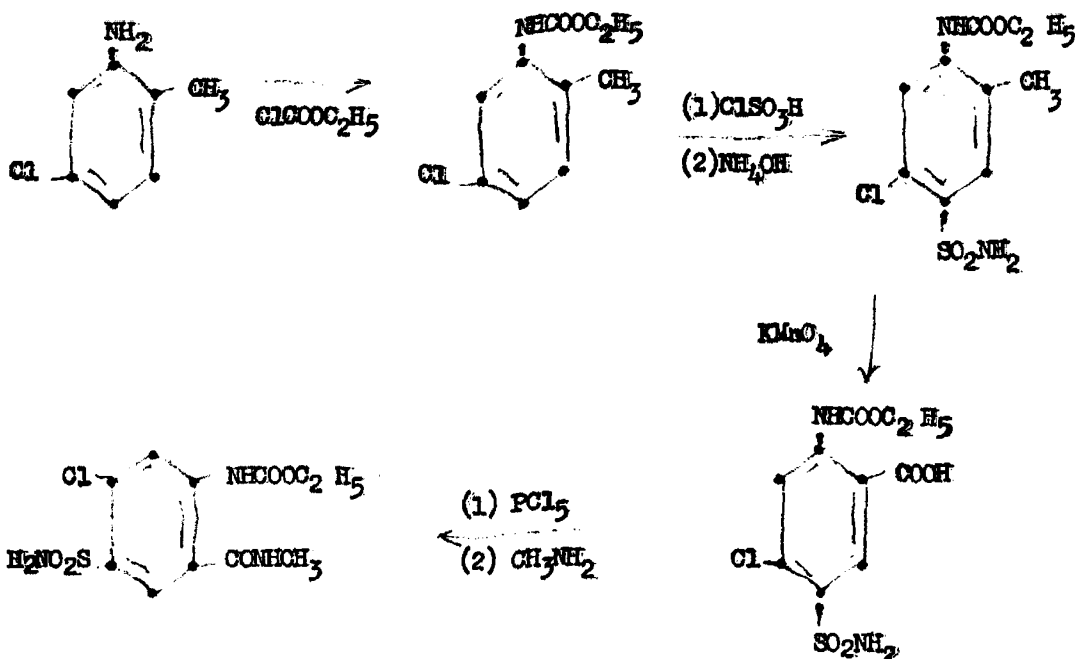
Preparación de 7-cloro-3-metil-2-oxo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona



A. Se calientan 25 partes de N-metil-2-carboetoxi amino-4-cloro-5-sulfamilo benzamida a 170-190° C. hasta que se completa el desprendimiento de etanol. El producto formado se cristaliza de acetona acuosa en forma de sólido incoloro de punto de fusión alto.

B. Se prepara el producto intermedio N-metil-2-carboetoxiamino-4-cloro-5-sulfamilo benzamida, de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones:

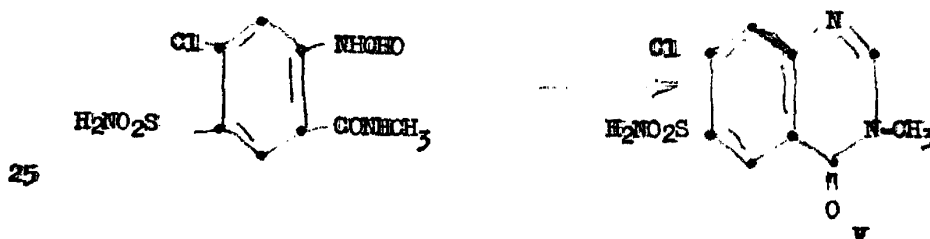
251905



Las condiciones para la conversión a ácido 4-cloro-5-sulfamilo-N-carboxiantranílico, son prácticamente idénticas a las de la preparación del ácido 4-cloro-5-sulfamilo-N-acetilantranílico (Ejemplos A y B). La conversión final, con PCl_5 y metilamina, se realiza bajo las mismas condiciones explicadas para la preparación del producto intermedio N-acetil-4-cloro-5-sulfamilantranilamida en el Ejemplo 20, a excepción de que se emplea metilamina en lugar de amoníaco.

EJEMPLO 24

20 Preparación de 7-cloro-3-metil-6-sulfamilo-4-quinazolinona (V)



A. Se calientan 15 partes de N-metil-4-cloro-2-formilamino-5-sulfamilo-benzamida a 170-190° C. hasta que termina el desprendimiento de agua.



251905

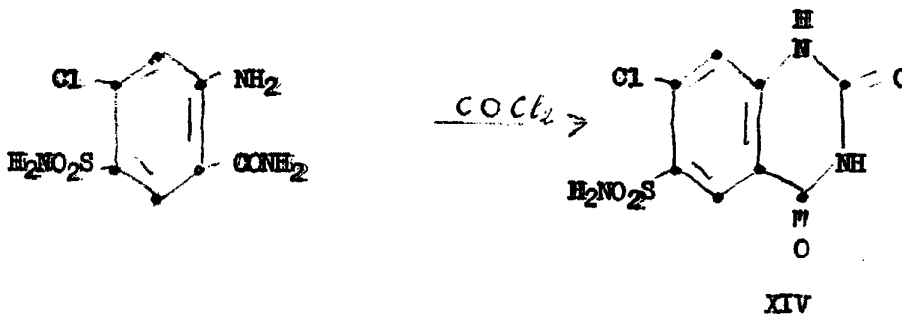
El producto formado se cristaliza luego de etanol acuoso dando 7-cloro-3-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona en forma de cristales incoloros de p. de f. 238-240° C.

5 B. Se prepara el producto intermedio N-metil-4-cloro-2-formilamino-5-sulfamilbenzamida por formilación de 5-cloro-o-toluidina con ácido fórmico. La N-formil-5-cloro-o-toluidina así obtenida, se somete luego a la misma serie de reacciones que la N-carbetoxi-5-cloro-o-toluidina del Ejemplo 23, con lo que resulta N-metil-4-cloro-2-formilamino-5-sulfamilbenzamida.

EJEMPLO 25

Preparación de 7-cloro-2-oxo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XIV)

10



15

A. Se disuelven 15 partes de 4-cloro-5-sulfamil-antranilamida del ácido clorhídrico diluido y se burbujea gas fosgeno a través de la solución, a la temperatura ambiente, durante 1-2 horas. El producto formado, que precipita, se separa por filtración y se cristaliza de alcohol acuoso dando 7-cloro-2-oxo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona en forma de cristales incoloros, p. de f. 275° C.

20 B. Se prepara el producto intermedio 4-cloro-5-sulfamil-antranilamida a partir de ácido 4-cloro-5-sulfamilantranílico (Ejemplo C) por tratamiento primero con un ester de ácido cloro fórmico, preferiblemente, cloroformiato de etilo, en presencia de una amina terciaria a baja temperatura, de menos de unos 15° C. y preferiblemente a temperatura comprendida entre 0 y -100° C., y el producto formado se trata luego con hidróxido amónico. La 4-cloro-5-sulfamil antranilamida funde a 282-284° C.

25

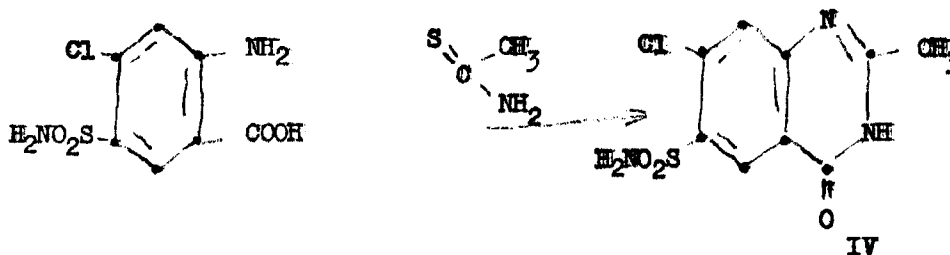


EJEMPLO 26

251905

Preparación de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona (IV)

5



10

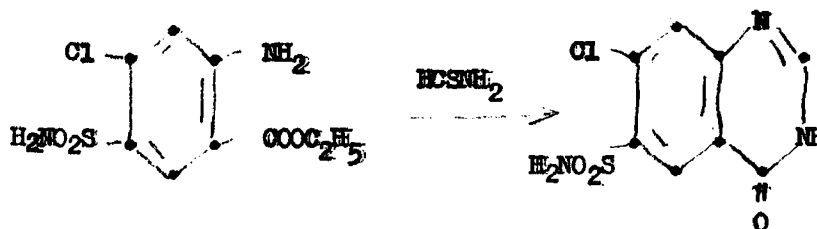
Se mezclan intimamente 10 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamil-antranílico y 10 partes de tioacetamida y se calienta a 170-190° C. durante 1-2 horas. El producto formado que se obtiene como sólido amarillo, se cristaliza de alcohol acuoso, dando 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona en forma de cristales perfectos que tienen p. de f. 285° C.

EJEMPLO 27

15

Preparación de 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona (III)

20



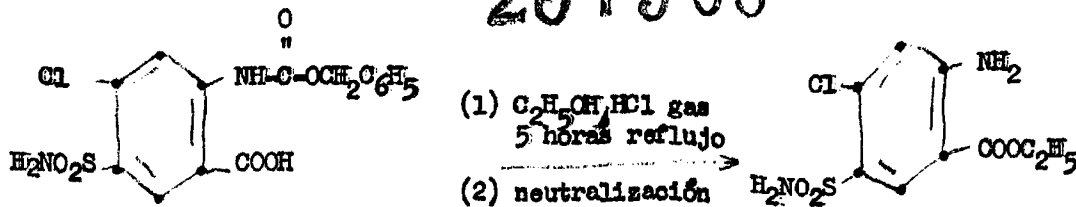
25

A. Se mezclan intimamente 10 partes de 4-cloro-5-sulfamylantranilato de etilo y 10 partes de tioformamida y se calienta a 170-190° C. durante 1-2 horas sustancialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se obtiene 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona en forma de cristales con p. de f. 310-315° C.

B. Se prepara el producto intermedio 4-cloro-5-sulfamil antranilato de etilo, por la secuencia siguiente, en la que la esterificación del ácido y la descarboxilación de la amina son simultáneas.



251905

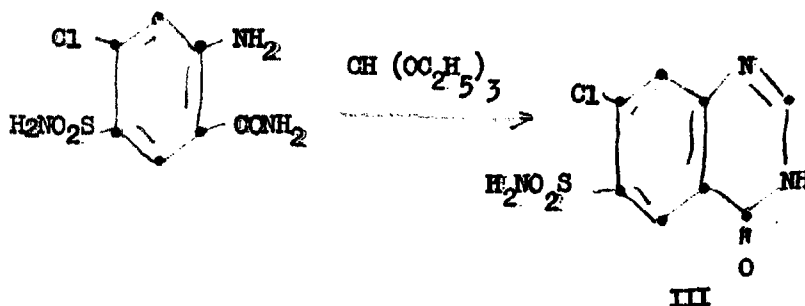


5 El material de partida para la preparación del producto intermedio, se describe en la parte B del Ejemplo 21.

EJEMPLO 28

Preparación de 7-cloro-6-sulfamilo-4-quinazolinona (III)

10



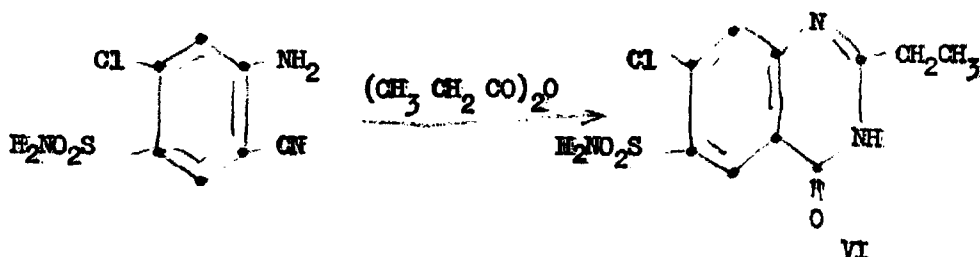
15

Se mezclan 10 partes de 4-cloro-5-sulfamilo-2-nitrobenzamo con 20 partes de ortoformiato de etilo y se añade una cantidad catalítica de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2-3 horas y luego se evapora a sequedad in vacuo. El residuo sólido que queda al recristalizar de alcohol acuoso da 7-cloro-6-sulfamilo-4-quinazolinona en forma de cristales incoloros de p. de f. 310-315° C.

EJEMPLO 29

Preparación de 7-cloro-2-etil-6-sulfamilo-4-quinazolinona (VI)

25





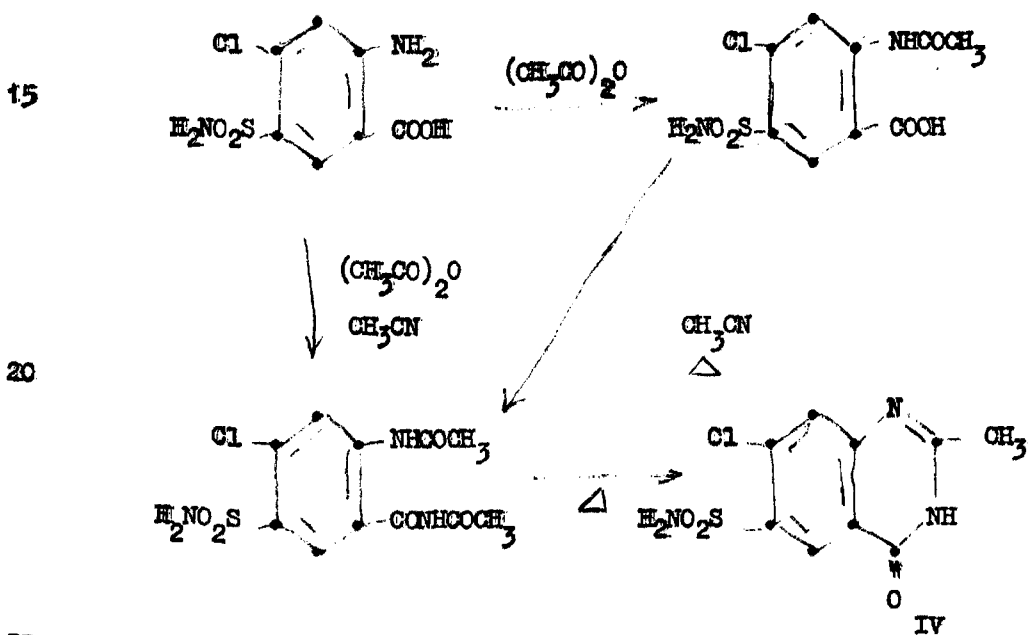
1050

251905

A. Se calientan 10 partes de 2-ciano-4-sulfamil-5-cloroanilina en 20 partes de anhídrido propiónico en un tubo cerrado a 175-180° C. durante 5 horas. Después de enfriar, se abre cuidadosamente el tubo y el residuo se disuelve en hidróxido sódico 1N. Después de acidificar, se filtra el sólido amarillo resultante. Recristalizando de alcohol etílico-agua, resultan cristales blancos que funden a 250 ° C.

B. El producto intermedio 2-ciano-4-sulfamil-5-cloroanilina se prepara a partir de 2-amino-4-clorobenzonitrilo por clorosulfonación y amidación de modo análogo a como se ha explicado en el Ejemplo A, a excepción de que en la última operación, el filtrado se pone simplemente neutro y no se acidifica.

EJEMPLO 30

Preparación de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona (IV)

Una mezcla de 10 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamil-antranílico, 10 partes de anhídrido acético y 10 partes de acetonitrilo, se calienta a 150-170° C. hasta que termina la reacción. Los productos de reacción intermedios pueden aislarse, si se desea, pero el procedimiento preferido consiste en aislar el

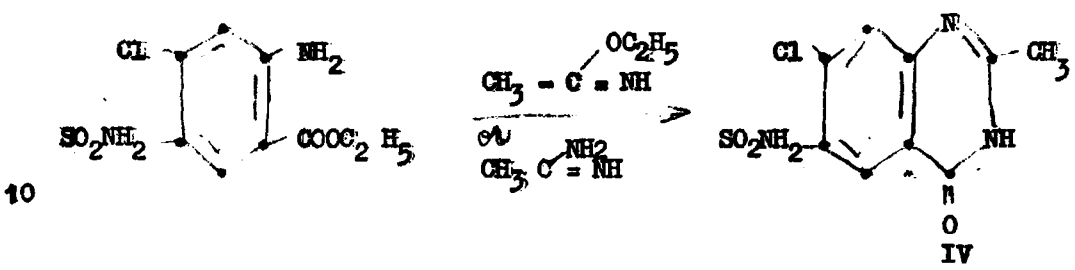


251905

producto final sin aislar los productos intermedios. Así, pues, el producto final aislado es 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona que tiene punto de fusión mayor de 320° C.

EJEMPLO 31

5 Preparación de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona (IV)



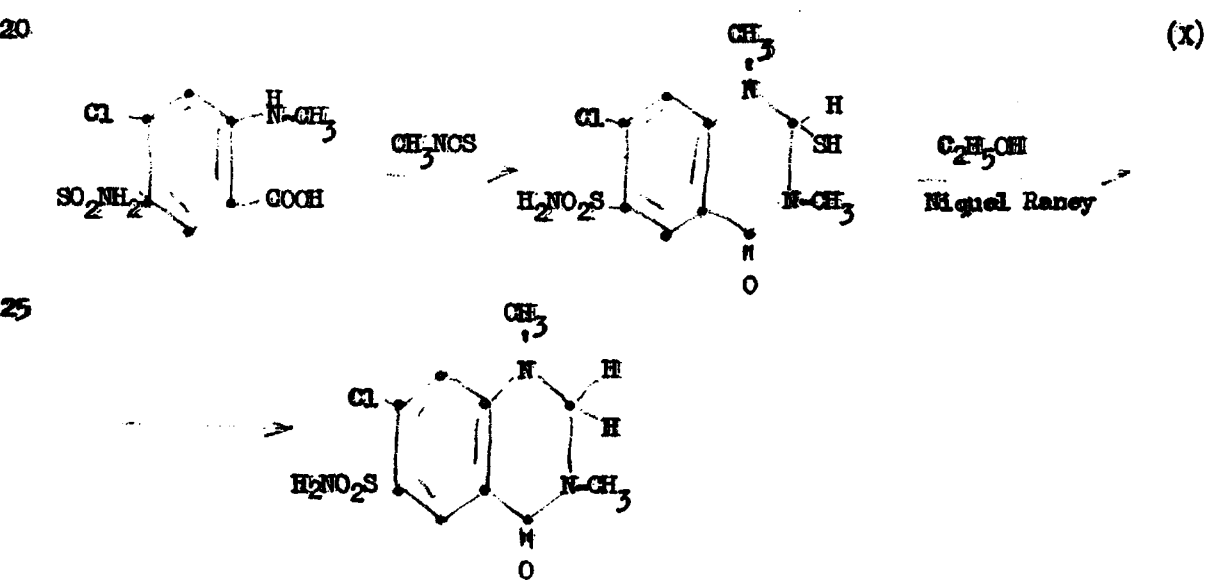
15 Se hacen reaccionar 10 partes de 4-cloro-5-sulfamil antranilato de etilo con 10 partes de etil acetonitrilo iminoéster con lo que resulta un buen rendimiento de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona en forma de cristales in-

20 coloros, p. de f. mayor de 320° C. De manera análoga, se obtiene también el mismo producto con buen rendimiento, sustituyendo las 10 partes de etil aceto-

25 nitrilo iminoéster por 10 partes de acetamidina.

EJEMPLO 32

Preparación de 7-cloro-1,3-dimetil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona

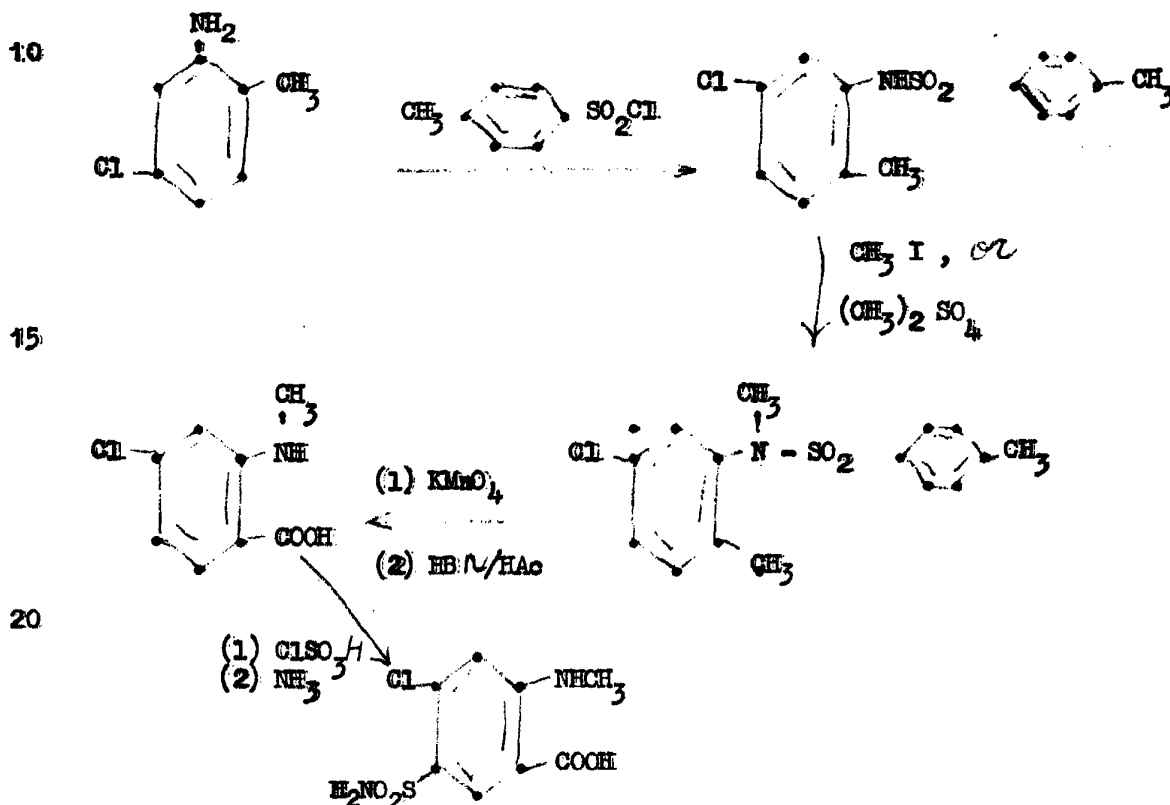


251905



A. Se calientan a reflujo durante 6 horas, 3 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamilo-N-metilantranílico en 20 partes de ácido acético y 3 partes de isotiocianato de metilo. Después de separar el ácido acético, el sólido bruto obtenido se disuelve en 50 partes de etanol y se reduce con exceso de níquel Raney. El compuesto obtenido es 7-cloro-1,3-dimetil-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona, que es un sólido incoloro, de punto de fusión elevado.

B. Se prepara el ácido 4-cloro-5-sulfamilo-N-metil-antranílico de partida por la siguiente secuencia de reacciones.



La 5-cloro-o-toluidina se convierte en el derivado toluenosulfonamida y se alquila con yoduro de metilo o sulfato dimetilico (realizándose ambas reacciones por los procedimientos corrientes). La oxidación a ácido 4-cloro-N-metil-N-toluenosulfonilantranílico, se realiza como en el ejemplo B. La eliminación del grupo toluenosulfonilo se efectúa por ácido bromhídrico en ácido

251905

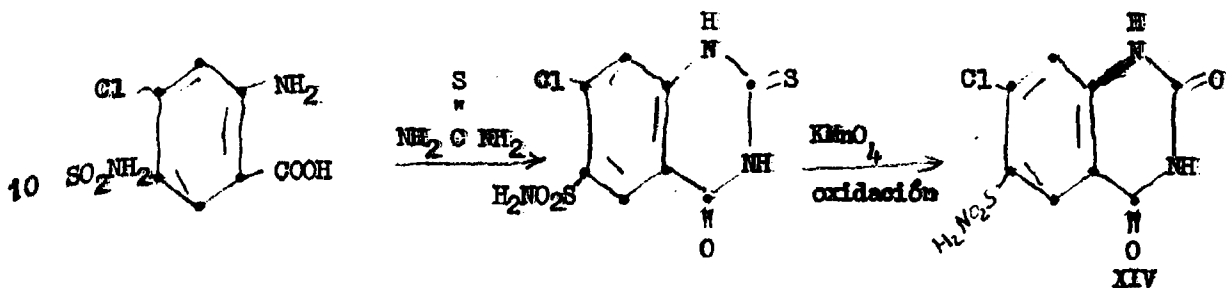


acético. La conversión de ácido 4-cloro-N-metilantranílico en ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-metilantranílico se efectúa por el procedimiento del Ejemplo A, a excepción de que en la última etapa el filtrado se acidifica únicamente hasta el punto de neutralidad.

5

EJEMPLO 33

Preparación de 7-cloro-2-oxo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XIV)



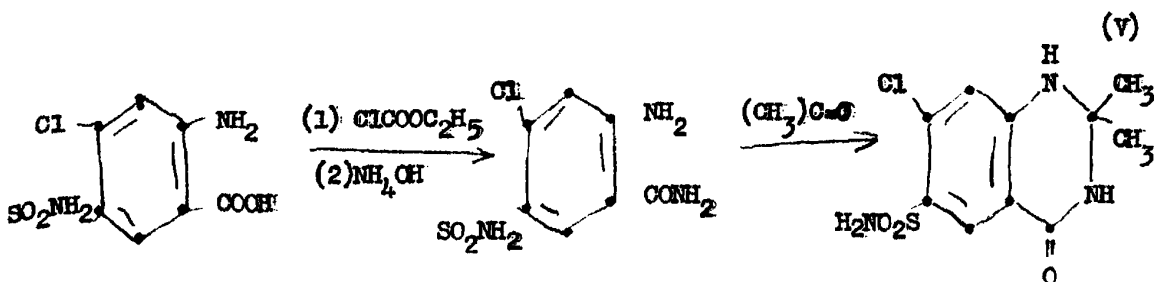
15

Se funden 10 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamilantranílico y 10 partes de tiourea a 185-190° durante 3 horas. Después de enfriar, el 2-tiocompuesto bruto se oxida con permanganato en exceso en solución neutra para formar la 7-cloro-2-oxo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona deseada. Recristaliza de alcohol etílico acuoso dando p. de f. 275° C.

EJEMPLO 34

Preparación de 7-cloro-2,2-dimetil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (v)

20



25

Se tratan 3 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamilantranílico en 30 partes de dimetil formamida con 3 partes de trietilamina. Sobre la solución enfriada con hielo, bien agitada, se añaden 3 partes de clorocarbonato de etilo. Al cabo de 10 minutos, se añaden 24 partes de amoníaco acuoso concentrado y la mezcla se



1958

251905

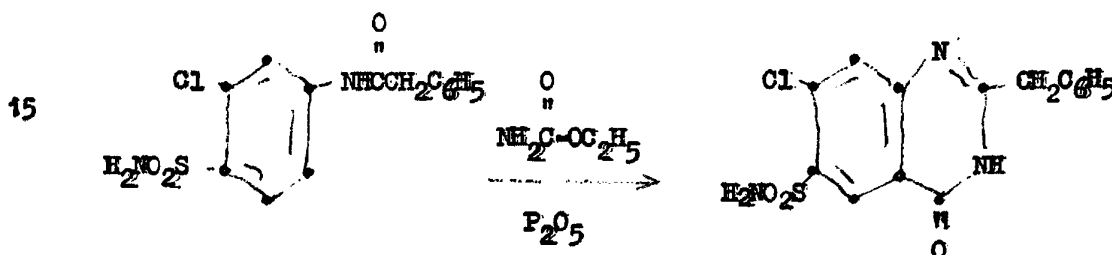
calienta a 80° C. sobre un baño de vapor. La solución se concentra in vacuo hasta consistencia de jarabe espeso y se añaden 60 partes de agua. Los cristales blancos de 2-carbamil-5-cloro-4-sulfamilanilina, se filtran y se reocris- talizan de alcohol acuoso.

5 La 2-carbamil-5-cloro-4-sulfamilanilina, se disuelve en 60 partes de dietilenoglicol dimetiléter, se añade un exceso de acetona y luego 4 partes de ácido clorhídrico concentrado. Después de calentar a reflujo durante 3 horas, la solución se arrastra a sequedad y el sólido resultante se disuelve en álcali y se precipita por ácido mineral. Se forman cristales blancos de 7-cloro-2,2-dimetil-6-sulfamil-4,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona.

10

EJEMPLO 35

Preparación de 7-cloro-2-bencil-6-sulfamil-4-quinazolinona



A. Se calientan a reflujo durante 10 horas, 10 partes de 3-cloro-4-sulfamilfenacetil-anilina, 10 partes de uretano y 5 partes de pentóxido de fósforo en 50 ml. de xileno. Después de separar el xileno por destilación, el sólido resultante se reocris- taliza de base y ácido y se obtiene 7-cloro-2-bencil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

20

B. La 3-cloro-4-sulfamilfenacetil-anilina de partida, se prepara tratando m-cloro-anilina con cloruro de fenilacetilo para obtener m-clorofenilacetil-anilina. Esta se trata luego (como en el Ejemplo A) con ácido clorosulfónico para obtener cloruro de 2-cloro-4-fenacetilaminobenceno sulfonilo y éste se convierte en 3-cloro-4-sulfamilfenacetil-anilina por tratamiento con hidróxido am- moniacal.

25

251905

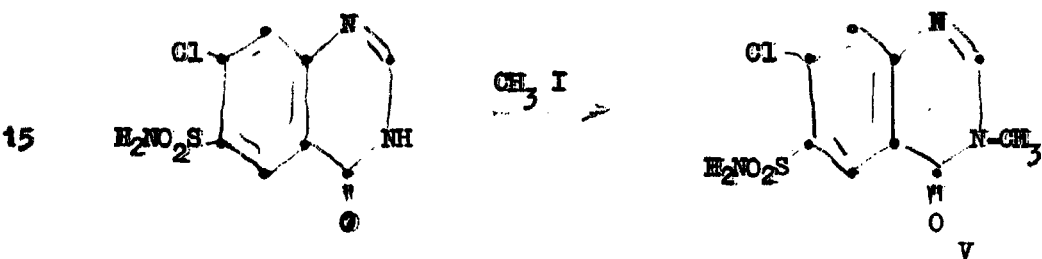


C. Utilizando 3-cloro-4-sulfamil-(p-cloro)fenacetilamnilina en la fase A, en lugar de 3-cloro-4-sulfamil fenacetilamnilina, se obtiene 7-cloro-2-(p-clorobencil)-6-sulfamil-4-quinazolinona. Análogamente, el empleo de 3-cloro-4-sulfamil-(p-metoxi-)fenilacetilamnilina en la fase A, dá lugar a 7-cloro-2-(p-metoxi-bencil)-6-sulfamil-4-quinazolinona.

Se prepara 3-cloro-4-sulfamil-(p-cloro)-fenilacetilamnilina a partir de m-cloro-(p-clorofenilacetil) anilina, lo mismo que en la fase B. Se prepara 3-cloro-4-sulfamil-(p-metoxi-) fenilacetilamnilina a partir de m-cloro-(p-metoxifenilacetil)anilina lo mismo que en la fase B.

10. EJEMPLO 36

Preparación de 7-cloro-3-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona (V)



A. Se disuelven 20 partes de 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona en 20 ml. de hidróxido sódico y se calienta sobre baño de vapor mientras se añaden gradualmente 10 partes de yoduro de metilo. Después de 2 horas, se enfría la solución, se neutraliza y el sólido resultante se recristaliza de etanol para dar 7-cloro-3-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona, p. de f. 238-400 C.

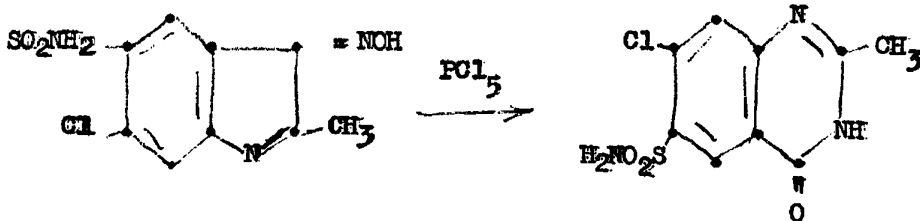
B. Se repite el procedimiento descrito en el párrafo A, anterior, utilizando 18 partes de sulfato de metilo en lugar de 10 partes de yoduro de metilo, obteniéndose también ahora 7-cloro-3-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

EJEMPLO 37

Preparación de 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona (IV)



251905



5

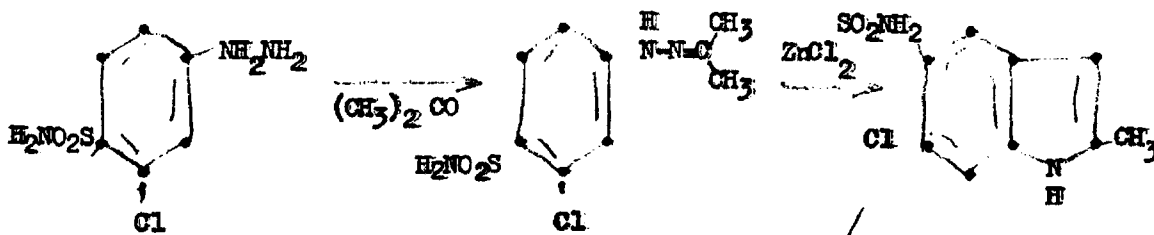
(reagrupación de Beckmann)

A. Se calientan a reflujo durante 3 horas, 10 partes de 6-cloro-2-metil-3-oximino-5-sulfamil indolina, con 10 partes de pentacloruro de fósforo en benceno y luego se concentra hasta sequedad, se disuelve en álcali y se precipita de ácido. El producto recristaliza de etanol acuoso, 7-cloro-2-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona, con p. de f. mayor de 320° C.

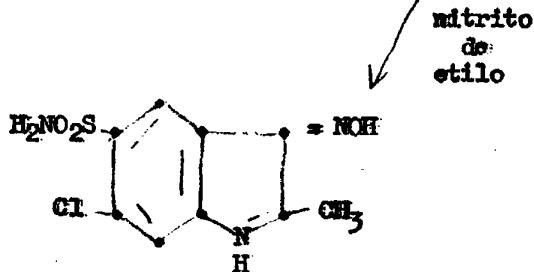
10

B. Se prepara la 6-cloro-2-metil-3-oximino-5-sulfamil-indolenina por el siguiente procedimiento clásico, a partir de 3-cloro-4-sulfamil-fenil hidrazina

15



20

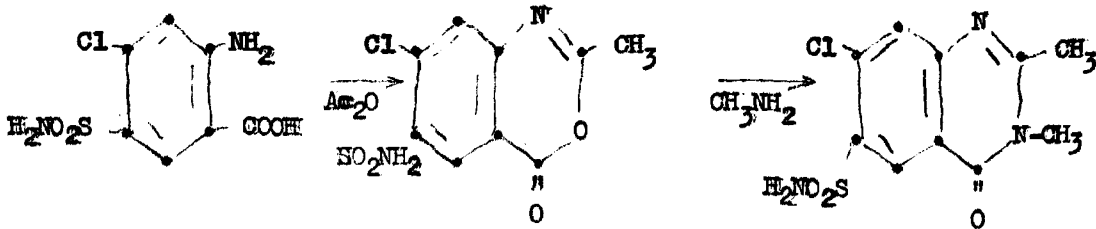


25

EJEMPLO 38

Preparación de 7-cloro-2,3-dimetil-6-sulfamil-4-quinazolinona

251905



5

A. Se calientan a reflujo 10 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamilo antra-
nílico en 50 partes de anhídrido acético durante 3 horas. La solución se con-
centra a sequedad y al acetantranilo resultante, se añaden 10 partes de meti-
lamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente (en una vasija cerrada).
Después de diluir con agua, se recristaliza el sólido resultante de acetona/agua
dando 7-cloro-2,3-dimetil-6-sulfamilo-4-quinazolinona cristalina blanca, de p. de
f. 245° C.

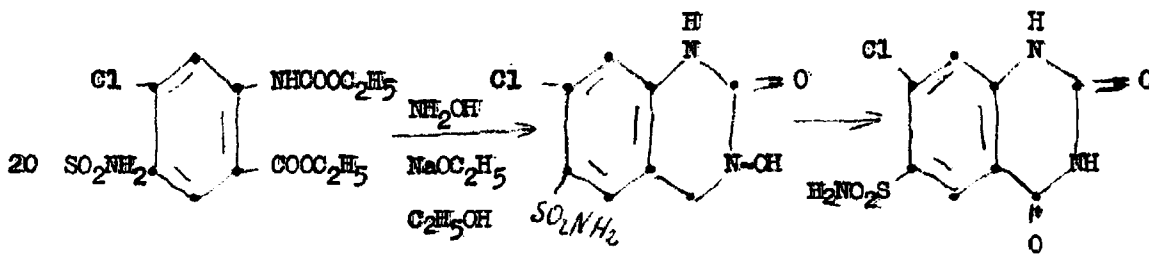
10

B. Reemplazando la metilamina por amoníaco, se produce 7-cloro-2-metil-
6-sulfamilo-4-quinazolinona.

15

EJEMPLO 39

Preparación de 7-cloro-2-oxo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona (XIV)



20

25

A. Se calientan a reflujo durante 3 horas, 20 partes de 2-carboxilamino-
4-cloro-5-sulfamilo-benzoato de etilo, y 10 partes de hidroxilamina, en 50
partes de etanol que contienen 10 partes de óxido de sodio. Después de en-
friar, se concentra la solución a sequedad y el sólido bruto se reduce con un
exceso de amalgama de sodio, resultando 7-cloro-2-oxo-6-sulfamilo-1,2,3,4-te-
trahidro-4-quinazolinona. La recristalización da el producto de p. de f. 275° C.



251905

B. Se prepara el producto intermedio 2-carbetoxi-amino-4-cloro-5-sulfamil benzoato de etilo a partir de ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-carbetoxi-antranílico calentando a reflujo en alcohol etílico durante un periodo de 4 horas, en cuyo tiempo se burbujea HCl gaseoso a través de la solución.

5 Después de terminado el reflujo, la mezcla de reacción se calienta a unos 50° C. in vacuo, para eliminar el exceso de ácido clorhídrico y el alcohol, y el residuo seco bruto, puede utilizarse después en la reacción siguiente.

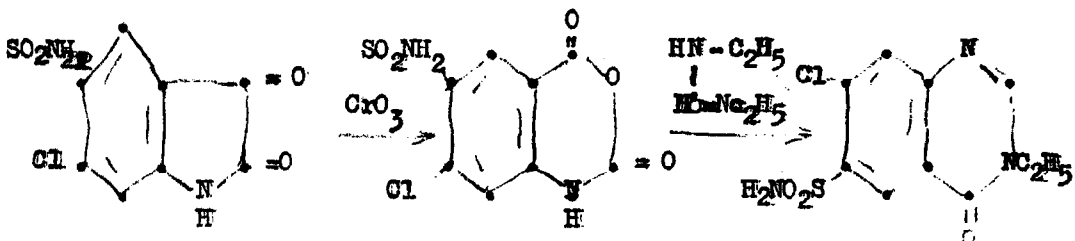
Se prepara ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-carbetoxi antranílico de acuerdo con la secuencia indicada en la parte B. del Ejemplo 23.

10

EJEMPLO 40

Preparación de 7-cloro-3-etil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

15



20

A. Se agitan 10 partes de 6-cloro-5-sulfamil isatina en 50 partes de acetona y se añaden 10 partes de anhídrido crómico en H_2SO_4 5N, sobre la solución agitada fría. Después de neutralizar con bicarbonato sódico, se separa la acetona y el anhídrido isatoico sin aislar, se hace reaccionar con 10 partes de N,N'-etilamida a 130-140° C. en dimetilformamida para formar 7-cloro-3-etil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

25

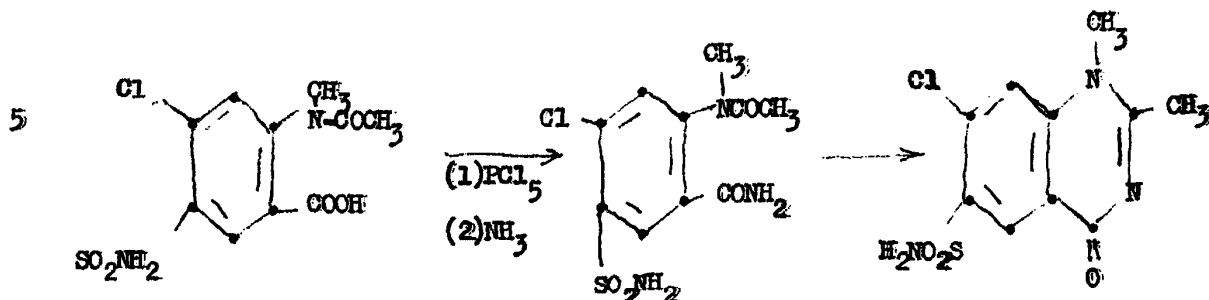
B. Se prepara el producto intermedio 6-cloro-5-sulfamilisatina a partir de 6-cloroisatina, de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo A, por reacción con ácido clorosulfónico en presencia de cloruro sódico para formar la correspondiente isatina con un grupo cloruro de sulfonilo en la posición 5, seguido de tratamiento con hidróxido amónico, para convertir el grupo cloruro de 5-sulfonilo en un grupo 5-sulfamilo.



251905

EJEMPLO 41

Preparación de 7-cloro-1,2-dimetil-6-sulfamil-4-quinazolinona



10 A. Una suspensión de 30 partes de 2-carboxil-5-cloro-4-sulfamil-N-metilacetanilida y 20 partes de pentacloruro de fósforo en 300 partes de benceno, se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezola se filtra, se lava con benceno caliente y los extractos bencénicos reunidos se enfrían y se añaden sobre 50 partes de amoniaco líquido. Después de separar

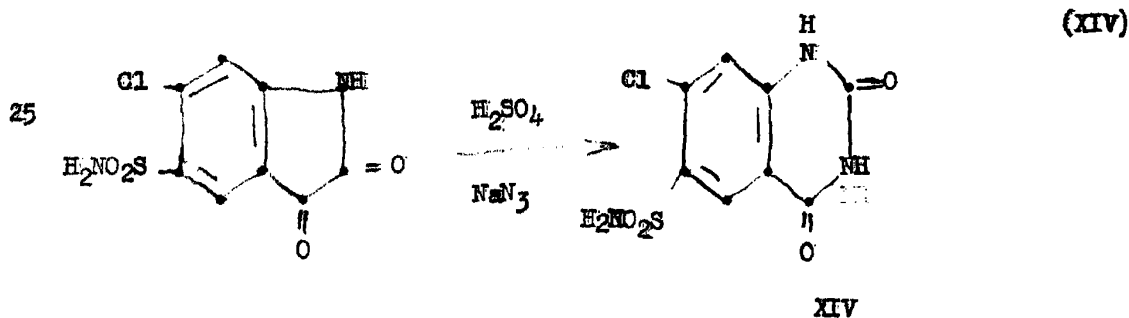
15 el exceso de benceno y amoniaco, se calienta el sólido bruto a 200-210° C., se enfría y se recrystaliza de alcohol acuoso, dando 7-cloro-1,2-dimetil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

B. Se prepara el producto intermedio 2-carboxil-5-cloro-4-sulfamil-N-metilacetanilida reemplazando la N-acetil-5-clorotoluidina del Ejemplo A, con

20 N-acetil-N-metil-5-clorotoluidina.

EJEMPLO 42

Preparación de 7-cloro-2-oxo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona



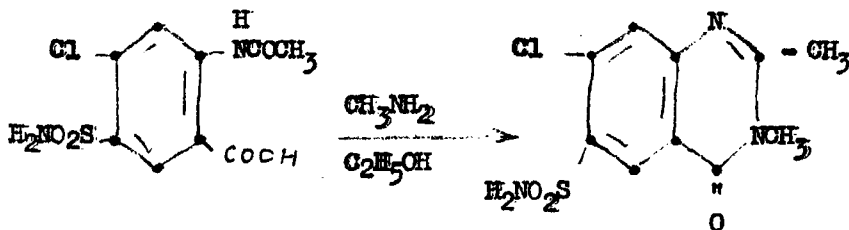


251905

Se hacen reaccionar 10 partes de 6-cloro-5-sulfamilsatina en una reagrupación de Schmidt, con 10 partes de azida de sodio en ácido sulfúrico concentrado a temperatura del hielo durante media hora. Después de neutralización, el sólido resultante se recrystaliza de etanol acuoso, dando 7-cloro-2-oxo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona, p. de f. 275° C. El subproducto de esta reacción es 2-carbamil-5-cloro-4-sulfamil-anilina.

EJEMPLO 43

Preparación de 7-cloro-2,3-dimetil-6-sulfamil-4-quinazolinona (VII)



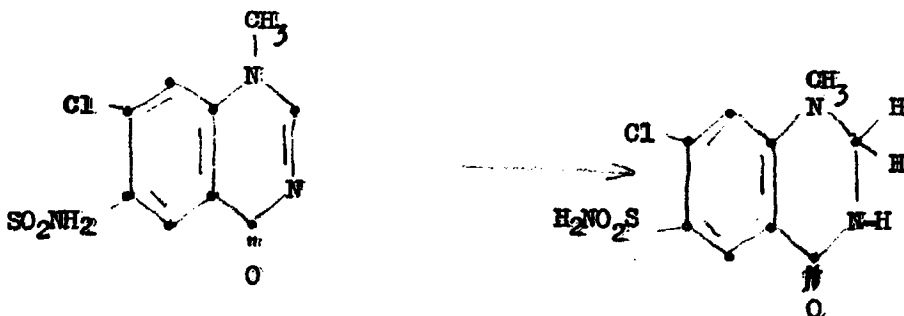
15

Se calientan en un tubo cerrado a 150-170° C. durante 4 horas, 20 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamil-N-acetil-antranílico y 20 partes de metilamina en 100 partes de etanol. Después de eliminar el exceso de disolvente, el sólido bruto se extrae con álcali, se acidifica con ácido mineral y se recrystaliza de etanol acuoso. El producto, 7-cloro-2,3-dimetil-6-sulfamil-4-quinazolinona, funde a 245° C.

20

Ejemplo 44

Preparación de 7-cloro-1-metil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona.



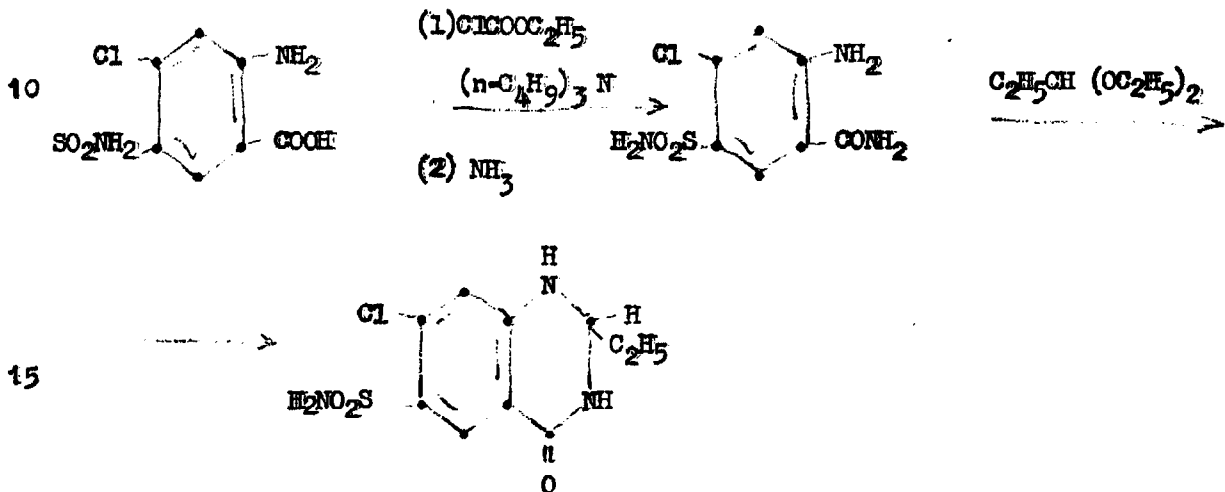


251905

Se emplean los procedimientos de reducción del Ejemplo 7, partes A, B y C, a excepción de que se reemplaza la 7-cloro-6-sulfamid-4-quinazolinona por 7-cloro-1-metil-6-sulfamid-4-quinazolinona. Se obtiene como resultado de la reducción, 7-cloro-1-metil-6-sulfamid-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona.

EJEMPLO 45

Preparación de 2-etil-7-cloro-6-sulfamid-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona



Se disuelven dos partes de ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico y 2 partes de tributilamina normal en 100 partes de tetrahidrofurano seco y la solución se enfría a -5° C. en un baño de hielo-álcohol. Se añade después una parte de clorocarbonato de etilo de una vez, con agitación. Después de 10 minutos a esta temperatura, se añade un exceso de NH_3 líquido y la mezcla se calienta brevemente a unos 60° C. y luego se concentra in vacuo, para dar un residuo sólido. Se lava éste con NaHCO_3 diluido y con agua, y se seca al aire para dar 4-cloro-5-sulfamylantranilamida.

B. Una mezcla de 5 partes del producto A, dos partes de propionacetal y 50 partes de dietilenglicol dimetiléter, que contenga una parte de HCl gaseoso disuelto, se calienta sobre el baño de vapor, agitando durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se concentra después a sequedad in vacuo, y el residuo

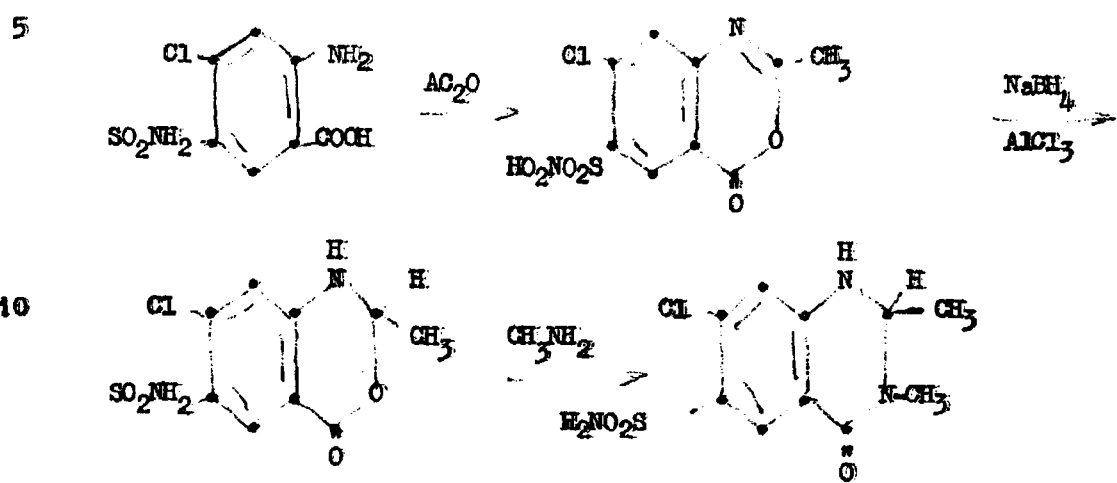
251905



sólido se recristaliza de acetona acuosa para dar 2-metil-7-cloro-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona, p. de f. 248-250° C.

EJEMPLO 46

Preparación de 7-cloro-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona

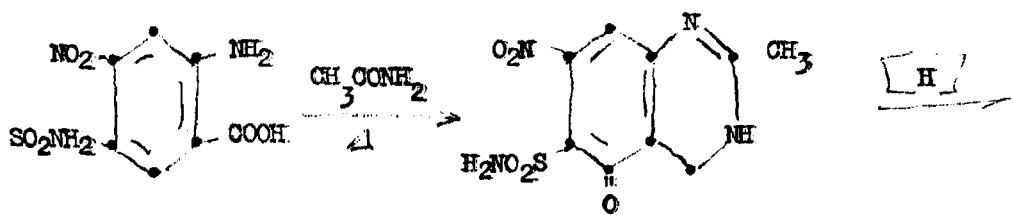


Se calientan a reflujo 8 partes de ácido 4-cloro-5-sulfamiloantranílico en 50 partes de anhídrido acético, durante 3 horas. La solución se concentra después a sequedad in vacuo, y el acetantranilo resultante, se reduce luego por el procedimiento del Ejemplo 7, utilizando 5 partes de cloruro de aluminio en 1000 partes en volumen de dietilenoglicol dimetil éter seco y 7 partes de borohidruro de sodio en 350 partes en volumen de dietilenoglicol dimetiléter seco. El producto reducido preparado de esta manera, se trata luego con 10 partes de metalamina por el procedimiento del Ejemplo 38, resultando 7-cloro-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona en forma de sólido incoloro. Después de purificación de acetona/agua, se obtiene el producto en forma de cristales blancos de p. de f. 233-235° C.

25

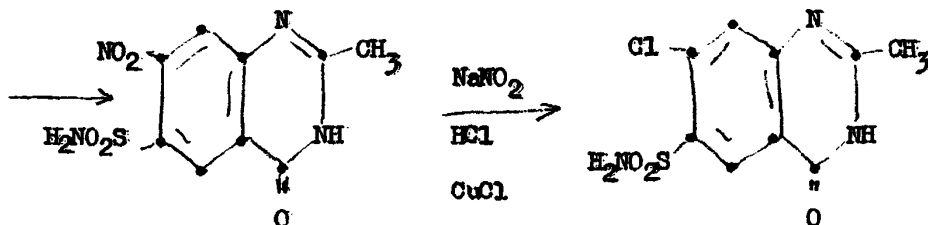
EJEMPLO 47

Preparación de 7-cloro-2-metil-6-sulfamilo-4-quinazolinona





251905



5 Se mezclan íntimamente 10 partes de ácido 4-nitro-5-sulfamylantrenílico y 10 partes de acetamida y se calienta a 170-180° C., hasta que ya no se desprende más vapor de agua y la reacción se ha completado. La mezcla se enfría después y el sólido resultante se muele finamente y se lava bien con solución diluida de bicarbonato sódico. El sólido se disuelve luego en 100 partes de NaOH 1 N y la solución se clarifica con Darco, se filtra y se acidifica con HCl para precipitar la 2-metil-7-nitro-6-sulfamyl-4-quinazolinona, así formada como sólido incoloro.

15 Se colocan 5 partes del producto anterior en 200 partes de etanol y se añaden 0,5 partes de níquel Raney. La mezcla se agita después bajo una presión de 3,50 kg./cm² de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1/2-1 hora, para reducir el grupo nitro a grupo amino. Se filtra el catalizador y el filtrado se concentra a sequedad in vacuo, resultando 7-amino-2-metil-6-sulfamyl-4-quinazolinona en forma de residuo sólido.

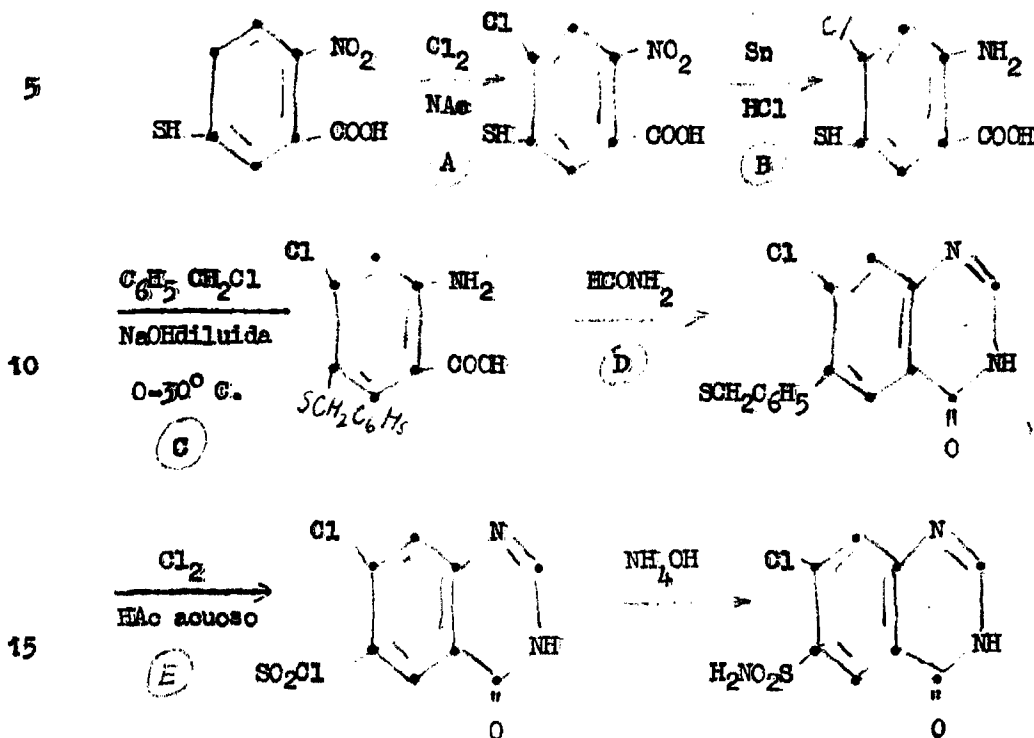
20 Se colocan 5 partes del producto anterior en 50 partes de ácido clorhídrico concentrado y la solución se enfría a 0° C. Se añaden luego lentamente 5 partes de nitrito sódico en 15 partes de agua, agitando, a lo largo de un periodo de 15-20 minutos. Esta solución se agrega luego sobre una segunda solución, enfriada con hielo de 5 partes de cloruro cuproso en 25 partes de HCl. Después de 15 minutos, se deja que la mezcla se caliente a la temperatura ambiente y se neutraliza con bicarbonato sódico para precipitar el producto. 25 La 7-cloro-2-metil-6-sulfamyl-4-quinazolinona así formada se recristaliza de acetona acuosa, con p. de f. mayor de 320° C.



251905

EJEMPLO 48

Preparación de 7-cloro-6-sulfamidil-4-quinazolinona



A. Se disuelven 10 partes de ácido 3-mercapto-6-nitrobenzico en 75 partes de ácido acético glacial y se burbujea gas cloro a través de la solución agitando y calentando a 30-40° C. durante 40 minutos. La solución se concentra luego in vacuo, dando ácido 4-cloro-3-mercapto-6-nitrobenzico en forma de residuo cristalino.

B. Se suspenden 10 partes del producto de A en 60 partes en volumen de HCl 6N y se añaden 3 partes de estaño musgoso en porciones a lo largo de un periodo de 30-40 minutos. El sólido se disuelve a medida que transcurre la reacción. La solución se decanta del estaño que no ha reaccionado, y se concentra in vacuo hasta aproximadamente 20-25 partes en volumen. Añadiendo un volumen igual de etanol a esta solución, se separa ácido 4-cloro-5-mercapto-antranílico en forma de su clorhidrato, cristalino, incoloro.

251905

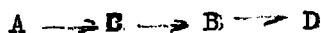


C. Se disuelven 10 partes del producto de B, en 75 partes de NaOH 2N y se añaden lentamente 10 partes de cloruro de bencilo, agitando, a la temperatura ambiente. Después de 15-20 minutos más, la mezcla se neutraliza cuidadosamente con ácido acético para precipitar ácido 5-bencilmercapto-4-cloroantranílico en forma de sólido incoloro. Se separa éste por filtración, se lava con agua y se seca al aire.

D. Una mezcla íntima de 10 partes del producto de C y 10 partes de formamida, se calientan a 170-180° C. hasta que la reacción ha terminado, lo cual se reconoce porque cesa el desprendimiento de vapor de agua. La mezcla se enfría después y el sólido se muele finamente, se lava bien con solución diluida de NaHCO₃ y con agua. La cristalización de etanol acuoso da, 6-benciltio-7-cloro-4-quinazolinona en forma de sólido incoloro.

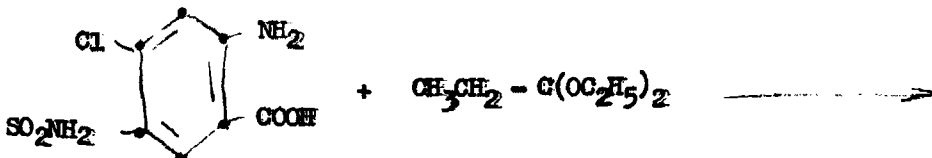
E. Se suspenden 5 partes del producto de D en 75 partes de ácido acético acuoso al 50% y la mezcla se enfría en un baño de hielo. Se burbujea luego gas cloro por la mezcla con agitación durante 45 minutos. Durante este tiempo, el sólido se disuelve parcialmente y reprecipita como cloruro de sulfonilo. Se filtra éste y se lava rápidamente con dos porciones pequeñas de agua de hielo. La torta húmeda se añade luego inmediatamente en porciones sobre 150 partes de NH₄OH concentrado. Esta solución se calienta brevemente y luego se concentra in vacuo, para dar el producto como residuo sólido. La cristalización de este residuo de acetona acuosa da 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona, en forma de placas incoloras de p. de f. 310-315° C.

La secuencia de algunas de estas operaciones anteriores, puede cambiarse así:



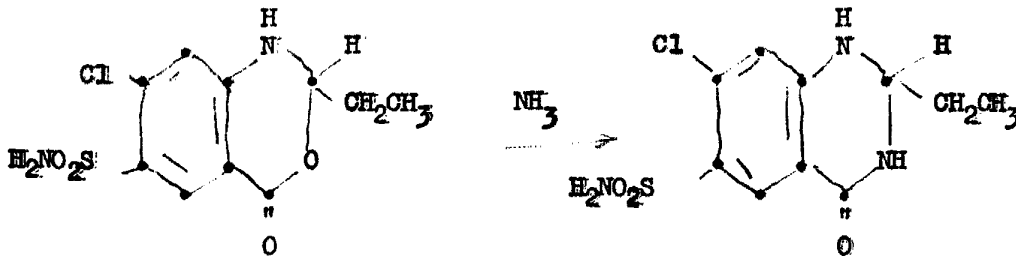
EJEMPLO 49

Preparación de 7-cloro-2-etil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona





251905



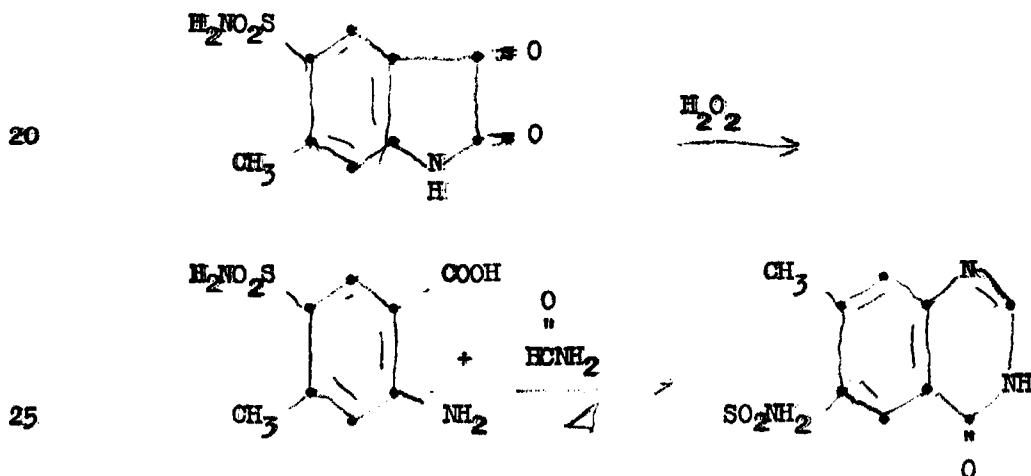
5 Se disuelve una parte de ácido 4-cloro-5-sulfamylantranílico, una parte de dietilacetal del aldehído propiónico y 0,5 partes de ácido clorhídrico concentrado en 60 partes de dietilenglicol dimetiléter. La mezcla se calienta luego sobre el baño de vapor durante 1 a 3 horas. La solución resultante se enfría y se añade un exceso de hidróxido amónico concentrado y se continúa ca-

10 lentando a reflujo durante 3 a 4 horas. La mezcla resultante se evapora a sequedad in vacuo, y el residuo sólido se lava con agua. El producto final se purifica disolviendo en hidróxido sódico diluido y reprecipitado por ácido mineral. Lavando con agua y secando al aire, se obtiene el producto con p. de f. 248-250° C.

15

EJEMPLO 50

7-metil-6-sulfamyl-4-quinazolinona.



Se calientan sobre el baño de vapor durante 1 hora, 10 partes de 6-metil-5-sulfamylisatina en 100 partes de NaOH al 5% y 3 partes de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de decolorar con carbón y acidificar a pH 4, se



251905

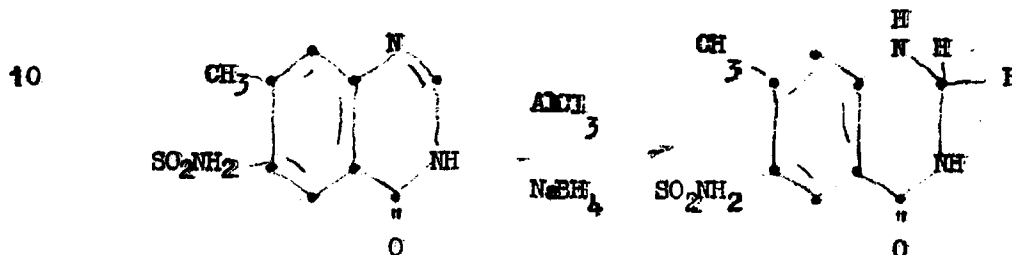
precipita el sólido blanco.

Este material se funde con formamida a 170° durante 4 horas para dar 7-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona.

El material de partida se prepara por clorosulfonación y aminación de la 6-metil-isatrina conocida por los procedimientos usuales según se ha descrito en el Ejemplo A.

EJEMPLO 51

7-metil-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona.



15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 a excepción de que se usa una cantidad correspondiente de 7-metil-6-sulfamil-4-quinazolinona, en lugar de 7-cloro-6-sulfamil-4-quinazolinona. El producto se sigue tratando de la misma manera.

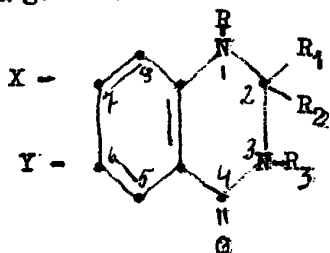
20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 24 de Diciembre de 1958, bajo el número 782.681, el 7 de Abril de 1959, número 804.657, y en Gran Bretaña, el 21 de agosto de 1959, número 28.757/59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial.



251905

Los puntos de invención, propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 I. Un procedimiento para preparar 4-quinazolinonas de la siguiente fórmula general



----- I

en la que

- (1) R , R_1 , R_2 y R_3 , son hidrógeno o un radical alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono,
- 15 (2) R_1 y/o R_2 , pueden también ser un radical aralquilo o aralquilo sustituido.
- (3) R_2 puede también ser un grupo OH, en cuyo caso R y R_1 están ausentes, con los enlaces correspondientes, formando un enlace insaturado entre átomos anulares 1 y 2.
- 20 (4) R y R_1 (o R_2) pueden estar ausentes, con los enlaces correspondientes formando un enlace insaturado entre átomos anulares 1 y 2; o R_3 y R_1 (o R_2) pueden estar ausentes, con los enlaces correspondientes formando un enlace insaturado entre átomos anulares 2 y 3.
- (5) y donde X es un halógeno, un alquilo o un sustituyente trihalometilo,
- 25 e Y es un sustituyente sulfamilo de la fórmula H_2NO_2S- ; o X y/o Y son sustituyentes distinto de hidrógeno capaces de transformarse en dichos sustituyentes,

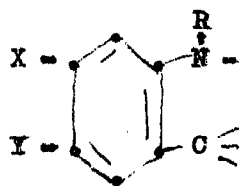


251905

e incluyendo tautómeros de los compuestos anteriores, estando caracterizado dicho procedimiento por:

- (a) formar un derivado de ácido antranílico, que tiene el siguiente radical en su fórmula de estructura

5



II

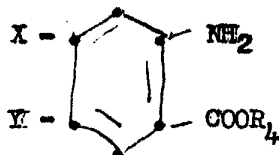
10 y, durante la formación o después de la misma, efectuar una reacción intramolecular o una reacción intermolecular con un agente apropiado, para formar la estructura del anillo 4-quinazolinona; en donde X, Y y R, tienen la misma significación dada arriba,

15 (b) y si se desea, reducir el compuesto producido en la operación (a) que tiene un centro de insaturación entre los átomos 1 y 2 o entre los átomos 2 y 3,

(c) y, además, si se desea, alquilar los compuestos producidos en las operaciones (a) y/o (b) para convertir R de un átomo de hidrógeno en un radical alquilo,

20 (a) y, en todo momento deseado en la secuencia anterior, si se quiere convertir X en un grupo halo, un alquilo o un trihalometilo, y/o Y en un grupo sulfamilo.

25 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a), se condensa un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente



IIIA



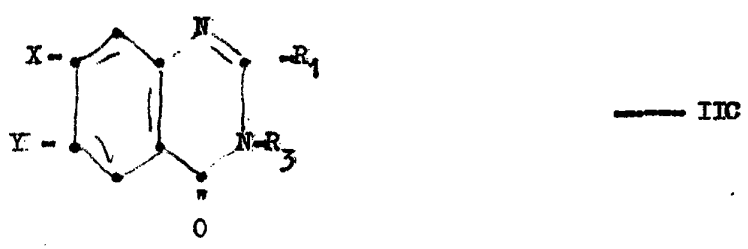
251905

con una amida de la siguiente fórmula general



para formar un compuesto quinazolinona de la siguiente fórmula general

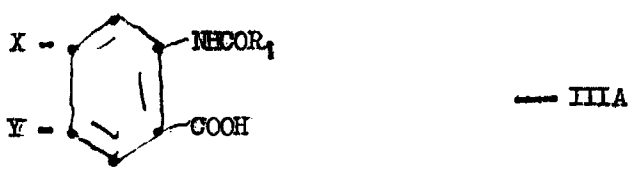
5



10 donde R_1 , R_3 , X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R_4 , es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado, preferiblemente un radical alquilo inferior.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a), se condensa un derivado de ácido antranílico de la siguiente fórmula general

15

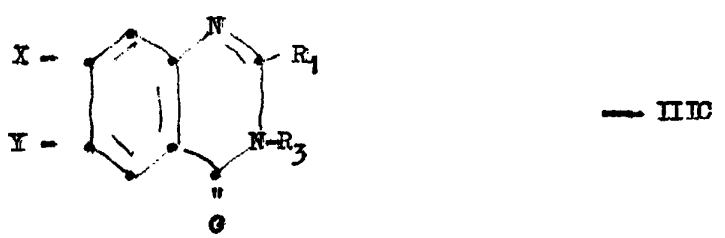


20 con un derivado uretano, de la siguiente fórmula general



para producir un compuesto quinazolinona de la siguiente fórmula general

25

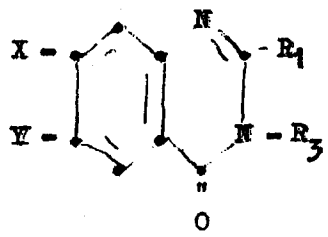




251905

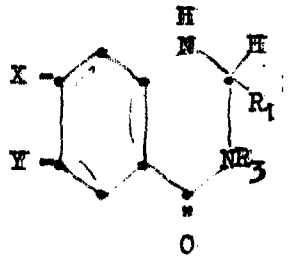
donde R_1, R_2, X e Y , tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R_3 , es un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo inferior.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (b) se reduce una quinazolinona de la siguiente fórmula general



--- IVA

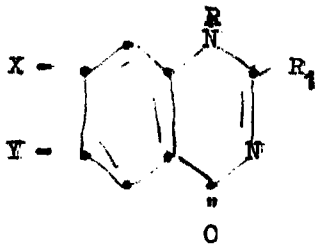
10 para formar una 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinona de la siguiente fórmula general



--- IVB

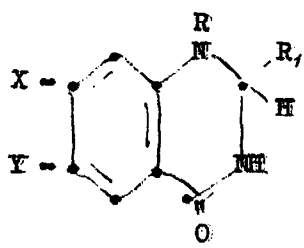
15 donde X, Y, R_1 y R_2 , tienen la misma significación que en la reivindicación 1,

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (b) se reduce una quinazolinona de la fórmula general siguiente



--- VA

20 para formar una 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinona de la fórmula general siguiente



--- VB

251905



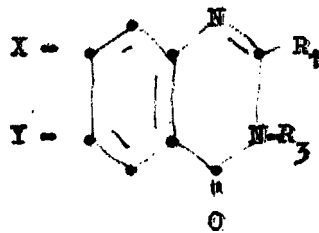
donde X, Y, R y R₁, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se cicliza un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente



— VIA

10 para eliminar agua y formar una quinazolinona de la siguiente fórmula general



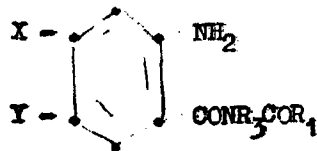
— VIIB

15

donde X, Y, R₁ y R₃, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antranílico de la siguiente fórmula general.

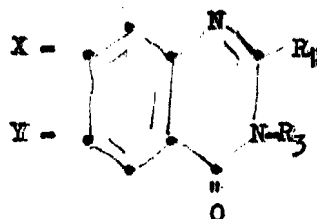
20



— VIIA

25

para eliminar los elementos de agua y formar una quinazolinona de la siguiente fórmula general



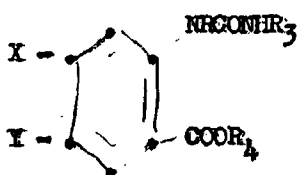
— VIIB



251905

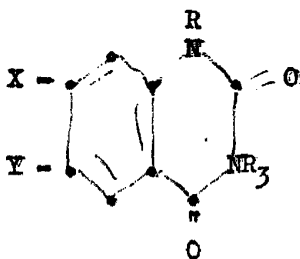
donde X, Y, R₁ y R₃, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho en que la operación (a) se ciclista un derivado de ácido antra-
5 nílico que tiene la fórmula general siguiente



— VIII A

10 para formar un compuesto de quinazolinona de la siguiente fórmula general



— VIII B

15

donde X, Y, R y R₃, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R₄ es hidrógeno o un grupo hidrosarbonado, preferiblemente un radical alquilo inferior.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por
20 el hecho de que en la operación (a) se ciclista un derivado de ácido antra-
nílico de la fórmula general siguiente



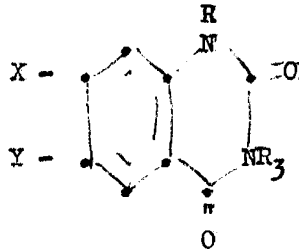
— IX A

25

para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente



251905



donde X, Y, R₃ y R₂ tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

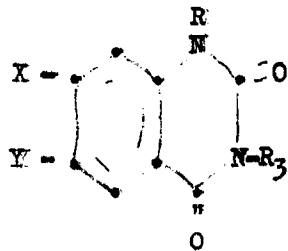
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a), se hace reaccionar un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente

10



15 con fosgeno para formar una 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinona de la siguiente fórmula general

20



donde R, R₃, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

25

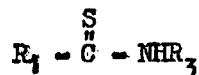
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se hace reaccionar un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente



251905



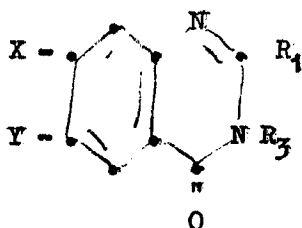
con una tioamida de la fórmula general siguiente



— XIB

para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente

5



— XIC

10 donde R_1 , R_3 , X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R_4 , es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un radical alquilo inferior.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se hace reaccionar un derivado de ácido antranílico de la siguiente fórmula general

15



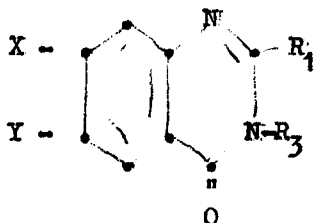
— XIIA

20 con un ester de ácido ortofórmico de la fórmula general siguiente



para formar una quinazolinona de la siguiente fórmula general

25



— XIIB

donde R_1 , R_3 , X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R_4 , es un radical hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alqui-



251905

lo inferior.

13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se hace reaccionar un derivado de ácido antrafílico de la siguiente fórmula general.

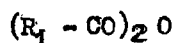
5



--- XIII A

con un anhídrido de la siguiente fórmula general

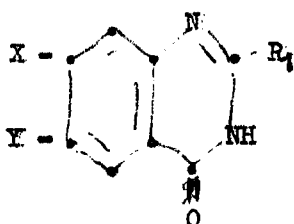
10



--- XIII B

para formar un derivado de quinazolinona de la siguiente fórmula general

15



--- XIII C

donde X, Y y R₁, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antrafílico de la siguiente fórmula general

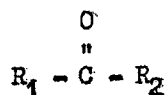
20



--- XIV A

25

con un compuesto carbonilo o un derivado acetal o cetal del mismo, de la siguiente fórmula general

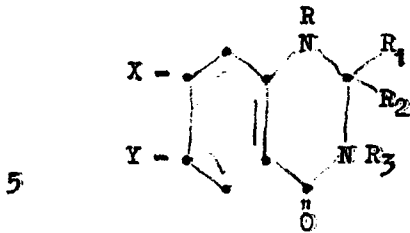


--- XIV B



251905

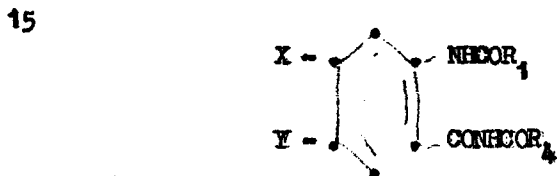
para formar un derivado 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinona de la siguiente fórmula general



— XIVC

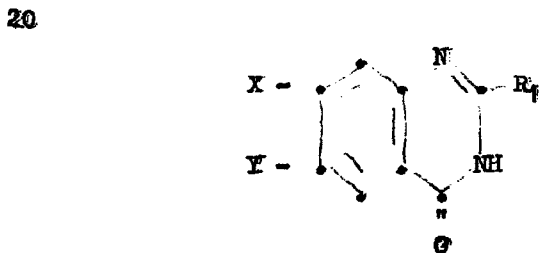
10 donde R, R₁, R₂ y R₃, son hidrógeno o un radical alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono y R₁ y/o R₂, pueden ser también un radical aralquilo o un radical aralquilo sustituido, y X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

15 15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (A) se cicliza un derivado de ácido antranílico de la siguiente fórmula general



— XVA

para formar una quinazolinona de la fórmula siguiente



— XVB

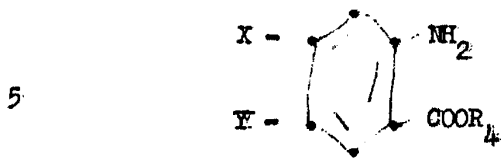
25 donde R₄, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y donde R₄, es un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo inferior.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado



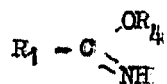
251905

por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido an-
tranílico de la fórmula general siguiente



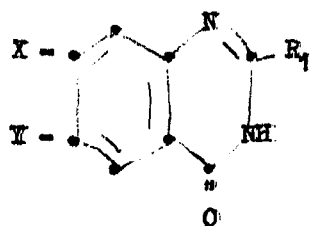
XVIA

con un iminoéster de la fórmula general siguiente



XVIB

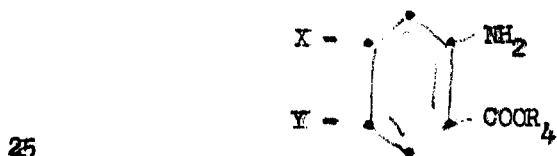
10 para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente



XVIC

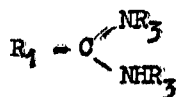
donde R₁, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y
R₄, es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo
inferior.

17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado
20 por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido an-
tranílico de la fórmula general siguiente



XVIA

con una amidina de la fórmula general siguiente

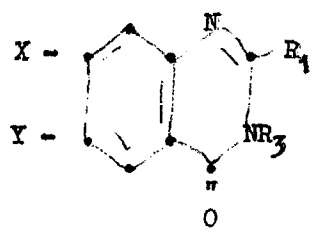


XVID



251905

para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente



XVII

5

donde R₁, R₂, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R₄ es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo inferior.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa primero un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente



XVIII

15

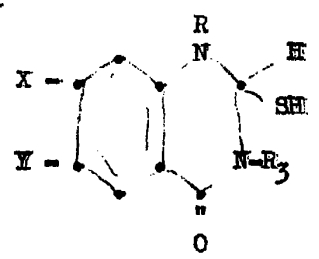
con un isocianato de la fórmula general siguiente



XVIII

20

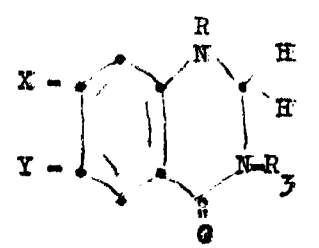
para formar una 2-tia-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinona de la siguiente fórmula general



XIX

25

que se trata luego con un agente reductor para formar una 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinona de la siguiente fórmula general



XX

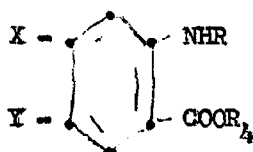


251905

donde R, R₃, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antranílico de la siguiente fórmula general

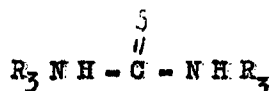
5



--- XVIIIA

con una tiourea de la siguiente fórmula general

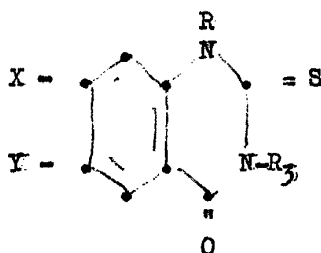
10



--- XVIIIB

para formar una quinazolinona 2-tia-sustituida de la siguiente fórmula general

15



--- XVIIIIC

que luego se oxida a la correspondiente 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinona, donde R, R₃, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R₄ es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo inferior.

20

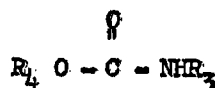
20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se trata de una anilida de la fórmula general siguiente

25



--- XIXA

con un uretano de la fórmula general siguiente

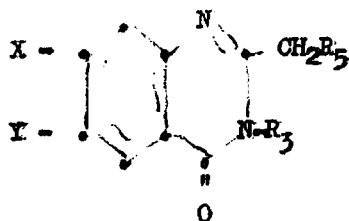


--- XIXB

251905



para producir una quinazolinona de fórmula general siguiente

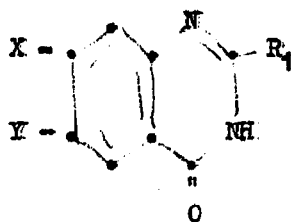


— XIXC

5

donde R_3 , X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, R_4 es un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo inferior y R_5 es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (c) se alquila una quinazolinona de la siguiente fórmula general



— XXA

15

con un haluro de alquilo o un sulfato de alquilo que contenga hasta 6 átomos de carbono en el grupo alquilo, para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente



— XXB

20

donde R_3 es un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono y R_4 tiene la misma significación dicha en la reivindicación 1.

25

22. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se reajusta una beta-isatinoxima de la fórmula general siguiente



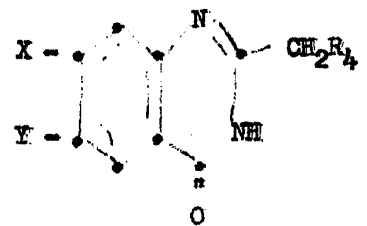
251905



--- XXIA

para pasar a una quinazolinona de la fórmula general siguiente

5

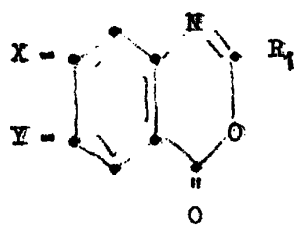


--- XXIB

10 donde X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene hasta 5 átomos de carbono, o un grupo fenilo o fenilo sustituido.

23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente

15



--- XXIIA

20

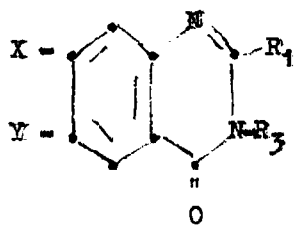
con una amina de la fórmula general siguiente



--- XXIIB

para producir una quinazolinona de la fórmula general siguiente

25



--- XXIIIC



251905

donde X, Y, R₁ y R₂ tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a), se trata un derivado de ácido antra-nílico de la fórmula general siguiente

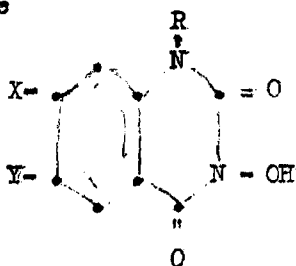
5



--- XXIIIA

con hidroxilamina en presencia de un catalizador básico, tal como etóxido de sodio para formar una 3-N-hidroxiquinazolinona de la estructura general siguiente

10

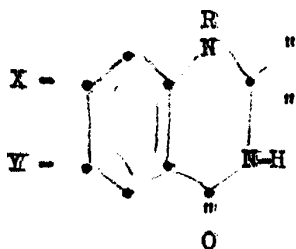


--- XXIIIB

15

que se trata luego con un reductor tal como amalgama de sodio, para formar una 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinona de la estructura general siguiente

20

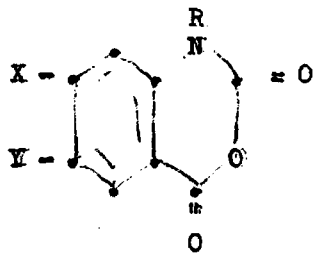


--- XXIIIC

donde X, Y y R, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R₄, es un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo inferior.

25

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antra-nílico de la fórmula general siguiente



251905

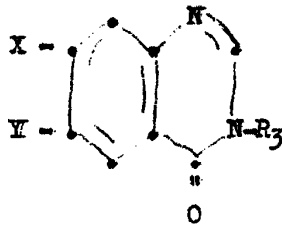
XXIV

con una dialquilamidiua de la fórmula general siguiente



XXIVB

para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente



XXIVC

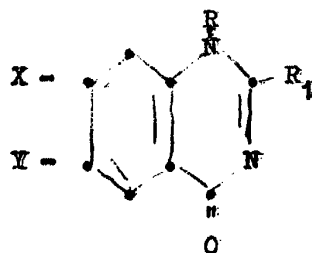
donde R, R₃, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

15 26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se cicliza un derivado de ácido antra-nílico de la fórmula general siguiente



XXVA

para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente



XXVB



251905

donde R, R₁, X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se reajusta un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente

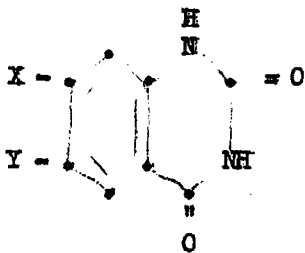
5



--- XXVIA

por tratamiento con azida de sodio y ácido para formar una quinazolinona de la fórmula general siguiente

10



--- XXVIB

15

donde X e Y tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente

20



--- XXVIA

25

con una amina de la fórmula general

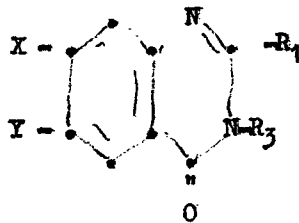


--- XXVIB

para producir una quinazolinona de la fórmula general siguiente



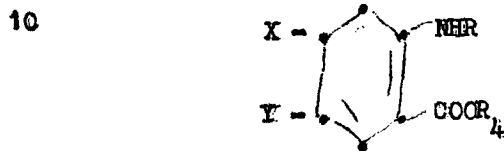
251905



— XVIII

5 donde R_1 , R_3 , X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

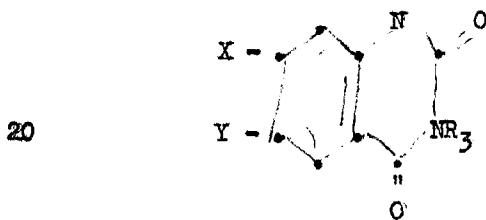
29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente



con una urea de la fórmula general siguiente



para formar una 4-quinazolinona de la fórmula general siguiente

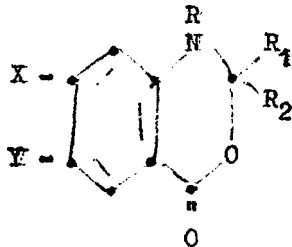


donde R, R_3 , X e Y, tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1, y R_4 es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado, preferiblemente un grupo alquilo inferior.

30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la operación (a) se condensa un derivado de ácido antranílico de la fórmula general siguiente



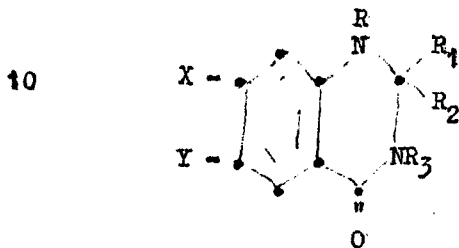
251905



5 con una amina de la fórmula general siguiente



para producir una quinazolinona de la fórmula general siguiente



15 donde R, R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno o un radical alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono; y R₁ y/o R₂ pueden ser también un radical aralquilo o aralquilo sustituido y X e Y tienen la misma significación dicha en la reivindicación 1.

31. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que en la operación (d) X es un grupo amino que se diazota y copula para transformar X en halógeno.

20 32. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que en la operación (d) Y es un grupo benoilmercapto que se trata primero con cloro en condiciones oxidantes, y el cloruro de sulfonilo resultante, se trata después con amoníaco para transformar Y en un grupo sulfamilo.

25 33. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la operación (d) es la última operación en la secuencia de reacciones.

30



251905

34. Un procedimiento para preparar 4-quinazolinonas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y siete hojas y la presente, escritas a máquina por una sola de sus caras.

20 SEP. 1959

Alberto de Elzaburu
Por Poder,