



266752

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 20 de Abril de 1961, con el Núm. 266.752.

e n

E S P A Ñ A

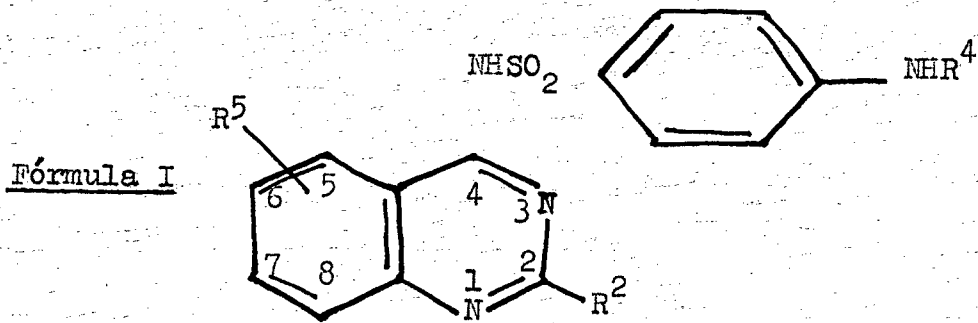
por VEINTE años

a nombre de MEAD JOHNSON & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Evansville, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE SULFANILAMIDOQUINALOLINA"

5 Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos, que tienen utilidad terapéutica en la prevención y tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos. Estas sustancias son 4-sulfanilamidoquinazolinas sustituidas en posición 2, de la fórmula siguiente, y sus sales farmacéuticamente utilizables. La invención incluye también, los procedimientos para la preparación de éstos útiles productos.

266 752



En la fórmula 1, R^2 es un grupo alcoholo inferior mercapto, un grupo alquenoxi inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi substituído por alcoxi inferior, o un grupo hidrocarburo alifático inferior monovalente, no substituído o llevando un substituyente alcoxi inferior. R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo de hidrocarburo alifático. Cada uno de éstos grupos, R^2 y R^4 , contiene un máximo de 6 átomos de carbono. R^5 es un metilo, metoxi ó cloro, y está unido al núcleo de quinazolina en una de sus posiciones 5, 6, 7 u 8. Para mayor claridad, se han numerado en la fórmula 1, las posiciones del núcleo de quinazolina. Las presentes sulfanilamidoquinazolininas, son una adición útil y valiosa, a la familia de sulfadrogas. Sin embargo, éstas tienen ventajas substanciales sobre los miembros afines de esta clase de drogas. Proporcionan mayores y más prolongadas concentraciones en la sangre de los mamíferos, con una administración por vía oral. Tienen más baja toxicidad. Se distribuyen ampliamente por diversos tejidos del cuerpo, excepto por el cerebro, y quedan retenidos durante períodos de tiempo substanciales. Solo, muy limitadas cantidades de estas drogas, se difunden por el tejido del cerebro. Las concentraciones de estos compuestos en la orina, des



266752

5
10
15
pues de su administración, son muy bajas, mientras las -
concentraciones en los tejidos del riñón y de otros órga-
nos, son elevadas. Se advierte que tiene lugar una rápi-
da circulación sobre o dentro de los glóbulos rojos de la
sangre, así como en el suero, después de la administra-
ción de estas sustancias, y se obtienen substanciales --
concentraciones fecales. Como resultado de ésta combina-
ción de propiedades farmacológicas, estas nuevas sulfa-
drogas poseen ventajas para la administración terapéuti-
ca, que residen, en parte, en la reducida extensión de -
efectos secundarios producidos por ellas, en el amplio -
margen de seguridad y en las dosis menores y menos fre-
cuentes, que se necesitan. Cierta número de miembros de
la serie, son más potentes terapéutica y profilácticamen-
te, que los productos afines anteriores.

20
25
30
Las presentes sulfanilamidoquinazolinás, se admi-
nistran en dosis comprendidas entre 5 y 250 mg./Kg de pe-
so del cuerpo por día, bien por vía oral o parenteral.
Se pueden formular convenientemente, en forma de table-
tas o cápsulas, etc. que contienen de 50 a unos 500 mg.-
de ingrediente activo, o en diversas preparaciones líqui-
das, como elixires, suspensiones, soluciones, etc. adap-
tadas para uso parenteral o por vía oral para uso en pe-
diatría. Para el último propósito, pueden formularse en
preparaciones, que contengan de 25 a 125 mg/ml. Pueden -
administrarse, también, en combinación con otras drogas,
como antibióticos, penicilinas, y tetraciclinas, o con -
drogas antiinflamatorias o antipiréticas, como salicila-
tos, etc. Las realizaciones, particularmente preferidas,
de la presente invención, son las sustancias que tienen

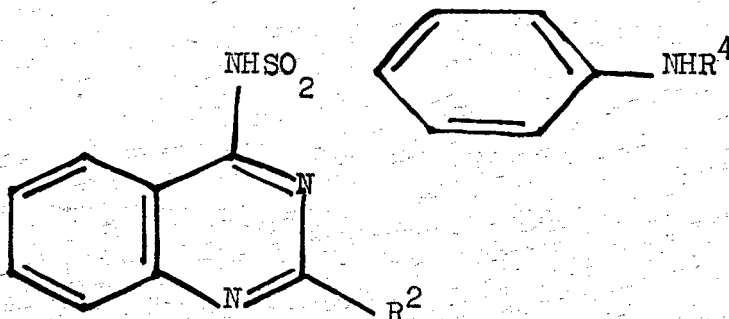


266752

la siguiente fórmula, y sus sales metálicas, aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5

Fórmula II



10

En la fórmula II, R^2 es un grupo metilo o metoxi, y R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, o un grupo propionilo.

15

Las sales metálicas, aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tanto de la amplia clase de sulfanilamidoquinazolinonas, de la presente invención, así como el subgrupo actualmente preferido, incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, cinc, magnesio y aluminio. Se consideran aceptables, desde el punto de vista farmacéutico, los metales, que no son tóxicos en las dosis requeridas para la administración de los presentes productos. Los productos de la fórmula II, son un subgrupo preferido, en virtud de su elevado grado de actividad antibacteriana, como se refleja en estudios de protección con animales, de su baja toxicidad, y del carácter generalmente acentuado de las propiedades farmacológicas anteriormente enumeradas.

25

Las especies preferidas, incluyen la 2-metoxi-4-sulfanil-amidoquinazolinona, su sal de sodio, y su derivado N^4 -acetilo. La última, es única, entre las sulfamidas N^4 -acetiladas, ya que es completamente efectiva tera

30

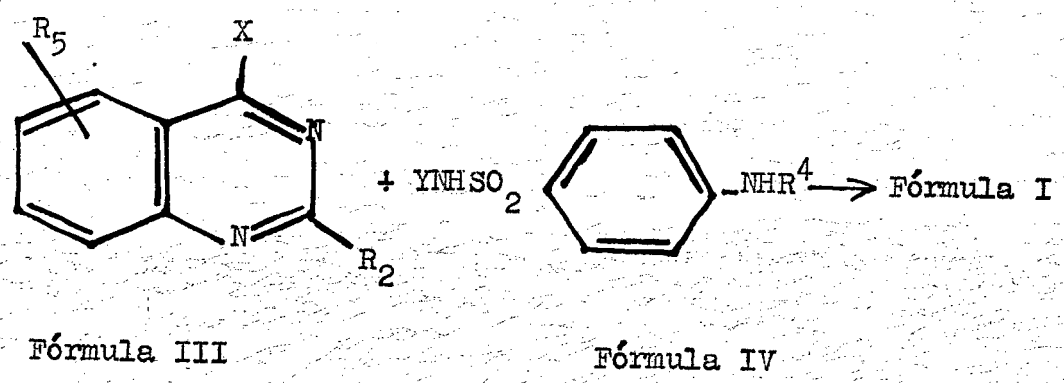


238752

péuticamente, y, en realidad puede tener actividad refor-
 zada. Parece ser rápidamente desacetilada in vivo, y, es
 soluble en agua, al pH fisiológico. La sal de sodio es -
 un producto muy deseable, en vista de su elevada solubi-
 lidad en agua, a pH 8 a 9, que la hace útil para ser ad-
 ministrada por vía intravenosa. Los derivados N⁴-acilo -
 de las sulfadrogas anteriores, son sustancias biológica-
 mente inactivas, y completamente inadecuadas para uso te-
 rapéutico. No deben confundirse los presentes derivados
 N⁴-acilo, con los derivados N¹-acetilo de ciertas sulfa-
 drogas, que han encontrado algún uso en terapéutica.

Las presentes sustancias, se preparan por reac-
 ción de compuestos intermedios, de la fórmula III, con -
 las sales de metal alcalino de la sulfanilamida (fórmula
 IV), de acuerdo con la siguiente ecuación:

Ecuación



En las fórmulas III y IV, X es un grupo alcoxi, al-
 coxi alcoxisustituído ó alcohol mercapto, y R², R⁴ y R⁵,
 tienen los significados previamente definidos. Y repre-
 senta un catión de metal alcalino, como sodio, potasio,-
 o litio, el metal, de la sal de metal alcalino, de la sul-
 fanilamida utilizada como reactivo.



266752

La reacción se lleva a cabo, a temperaturas de 80 a 155°C, durante períodos que varían desde una o más horas hasta varios días. La utilización de diluyentes, consistentes en líquidos orgánicos inertes, facilita grandemente la manipulación de la mezcla de reacción. A este propósito, se prefieren disolventes, que disuelvan los reactivos de la temperatura de reacción. Estos incluyen los líquidos orgánicos de carácter polar, como los alcanoles, glicoles, y alcoholes polivalentes y sus ésteres. Han resultado particularmente útiles, el metanol, etanol y el éter monometílico del etilenglicol.

Para la preparación de los productos de la presente invención, con la óptima eficacia, en los cuales R^2 es un grupo alcoxi o un grupo alcoxi alcoxisustituido, es preferible emplear, como materiales de partida, aquellas sustancias de la fórmula III, en las que X es un grupo alcoxi o un grupo alcoxi alcoxisustituido, como el metoxi, etoxi, propoxi, beta-metoxietoxi, etc. Los compuestos alcoxi alcoxisustituidos, de la presente invención, se han obtenido, también, por una reacción del tipo de cambio de un alcohol, en la cual se calienta un compuesto simple 2-alcoxi, en presencia de una base de metal alcalino, como etóxido potásico, o metóxido potásico, en un monoéter de etilenglicol, propilenglicol, etc, obteniéndose una sustitución del sustituyente 2-alcoxi, por un grupo alcoxi alcoxisustituido, correspondiente al disolvente. En algunos casos, estos productos alcoxi alcoxisustituidos, se aislan, como productos secundarios, en la fabricación de compuestos simples alcoxisustituidos, cuando se emplea un monoéter de glicol, como



266752

disolvente.

5 Para la preparación de 2-hidrocarburo sustituido
4-sulfanilamido quinazolinas y análogos hidrocarburos al
coxi-sustituídos, con la máxima eficacia y economía, se
prefieren como materiales de partida, las quinazolinas
4-alcoholmercapto-sustituídas, de fórmula III, en las
cuales X es un grupo alcoholmercapto. La reacción se con-
duce bajo casi las mismas condiciones, que se indicaron
para la preparación de los compuestos 2-alcoxi. Los com-
puestos 5, 6, 7, u 8 sustituidos, se preparan a partir
de materiales de partida, del tipo que lleva el substitu-
yente bencénico apropiado. Estos y otros compuestos in-
termedios, se preparan de acuerdo con procedimientos que
aparecen más adelante, y de acuerdo con los métodos cono-
cidos por los expertos en la técnica.

15 Los derivados N⁴-acilo (fórmula I R⁴=acetilo, pro-
pionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, etc), se pre-
paran bien, por los métodos anteriormente dichos, emplean-
do, como material de partida la sal de sulfanilamida ade-
cuadamente sustituida, o bien por acilación directa de
20 la 2-sustituída-4-sulfanilamidoquinazolina apropiada, -
producto de la presente invención.

25 El último método, es preferible, debido a los ele-
vados rendimientos que se obtienen, y a la facilidad re-
lativa de la operación. La acilación directa, se lleva a
cabo por tratamiento de la sulfanilamidoquinazolina, con
un agente de acilación, como el anhídrido o cloruro de -
ácido del ácido deseado, o con un anhídrido de éste, mez-
clado con un monoéster del ácido carbónico

66752



Compuestos intermedios

2,4- Dicloroquinazolina

5 A una mezcla de 39,2 g. de 2,4-dihidroxiquinazolina
y 80 g. de tri-n-propilamina (puede ser substituída la
N,N-dimetilanilina o N,N-dietilanilina) contenida en un
matraz de fondo redondo de 1 litro de capacidad, y prote-
10 gida de la humedad por un tubo de cloruro cálcico, se a-
ñade, en una porción, 314 g. de oxiclорuro de fósforo.
El matraz de reacción se agita a mano, con enfriamiento
intermitente en un baño de agua y hielo, para mantener -
la temperatura de reacción, entre unos 30-40°C. La solu-
ción es completa a los 10 minutos. Se coloca un condensa-
15 dor de reflujo, y se calienta la mezcla de reacción so-
bre un baño de vapor, agitando, durante 15 minutos. Se -
separa in vacuo, el exceso de oxiclорuro de fósforo so-
bre el baño de vapor, y se separan por destilación, 2 ---
porciones sucesivas de 250 ml. de tolueno, para asegurar
20 la completa separación del oxiclорuro de fósforo.

El residuo obscuro, se extrae con 6 porciones de -
250 ml., de una mezcla caliente (1:10:89) de tri-n-propi-
lamina, benceno y n-heptano. Se añade a la mezcla de ex-
tractos enfriados, suficiente benceno, hasta completar -
25 un volumen de 2 litros, y la solución total, se lava con
dos porciones de 250 ml de NaOH 0,1 N, y con una porción
de 250 ml de agua destilada. Se separa la fase orgánica,
se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra in vacuo,
30 hasta que se separa la mayor parte del disolvente. El re-
siduo se recristaliza en 250 ml de una mezcla (1:10:89)



266 752

de tri-n-propilamina, benceno y n-heptano, obteniéndose 40,7 g. (84 %) de un producto cristalino amarillo, de P. F. 117-120°C.

5
2-Cloro-4-metoxiquinazolina

10 A una solución recientemente preparada, de 9,45 g. de sodio metálico en 500 ml. de metanol absoluto, contenida en un matraz Erlenmeyer de 1 litro, y protegida de la humedad con un tubo de CaCl₂, se añaden 19,2 g. de fe
15 nol. Se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se añaden, agitando, 40,7 g. de 2,4-dicloroquinazolina. Se calienta la mezcla de reacción justo hasta ebullición, y se la deja en reposo a la temperatura ambiente, duran
20 te una noche, precipitando 12,0 g. de cloruro sódico, que se separan por filtración. El filtrado de color amba
rino, se concentra a vacío, hasta un volumen de unos 2/3 del original, y se vierte sobre 2 litros de agua enfria
da. Se obtienen 33,3 g. de producto, por filtración, en forma de un sólido amorfo, de color blanco, de P.F. 74-
91°C.

25
2,4-Dimetoxiquinazolina

30 Se añaden 36,2 g. de 2-cloro-4-metoxiquinazolina, sobre una solución, recientemente preparada, de 4,92 g. de sodio metálico en 300 ml. de metanol absoluto, contenida en un matraz Erlenmeyer de 1 litro, y protegida de la humedad por medio de un tubo con cloruro cálcico. La mezcla se calienta suavemente, hasta aparición de un pre
cipitado de NaCl, y, a continuación, se calienta hasta ebullición. Después de un reposo a la temperatura ambien

266 752



5 te, durante un fin de semana, se separa por filtración, el precipitado de NaCl, y se concentra el filtrado a vacío, casi hasta sequedad. El residuo blanco y húmedo, se tritura bajo 150 ml. de agua destilada. El producto sin refinar, se presenta en forma de un sólido amorfo de color blanco, de P.F. 69-74°C. Después de una recristalización, en una mezcla de 150 ml. de etanol (95 %) y 225 ml. H₂O, se obtienen 32,5 g. de producto, cristalizado en agujas blancas, de P.F. 72-75°C.

10 2,4-Di(iso-propoxi)quinazolina

15 Se añaden cuidadosamente, 35,0 g. (0,176 moles) de 2,4-dicloroquinazolina, sobre una solución de isopropoxido de sodio, preparada, disolviendo 8,1 g. (0,35 átomogramos) de sodio en alcohol isopropílico absoluto. La solución se calienta a reflujo durante 15 horas, se separa por filtración el cloruro sódico precipitado, y se concentra el filtrado, hasta obtener un aceite oscuro y viscoso. El aceite se trata con 300 ml. de éter, formándose un precipitado coloreado, el cual se separa y se desecha. El filtrado etéreo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se separa el agente desecante por filtración, y se concentra el filtrado, hasta obtener 22,2 g. (51 %) de un aceite viscoso, de color pardo. Este material es apropiado para su conversión posterior, no siendo necesaria una purificación adicional.

25 Análogamente, puede emplearse el alcohol alílico, hexanol y otros alcoholes inferiores de tipo alifático, que contengan más de 6 átomos de carbono, en la preparación de 2,4-di(aliloxi)quinazolina, 2,4-di(n-hexi



loxi) quinazolina, y otras di-alcoxi, di-alcoxialcoxi, y di-alquenoxi quinazolinas.

2-metil-4-metiltioquinazolina

5 Leonard y Curtin, en el Journal of Organic Chemistry, 11, 349, (1946), describen un excelente procedimiento para la preparación del homólogo inmediato de esta --
10 substancia, 4-metiltioquinazolina, a partir de 4-mercaptoquinazolina y sulfato de dimetilo. Su procedimiento se adapta, fácilmente, a la preparación de 2-metil-4-mercaptoquinazolina por la substitución de 2-metil-4-mercaptoquinazolina, que se prepara como material de partida por el método de Tomisek y Christensen, J. Am. Chem. Soc., -
70, 2423, (1948).

15 2-Etil-4-mercaptoquinazolina, 2-n-propil-4-mercaptoquinazolina, y 2-(beta-metoxietil)-4-mercaptoquinazolina.

20 D. T. Zentmyer y otros, en el Journal of Organic Chemistry, 14, 967, (1949), describen un método para la preparación de 2-alcohol-4-quinazolonas. Se describen -- aquí los compuestos 2-etil y 2-n-propil, y otros. Este método se adapta de forma análoga, para la preparación -- del 2-(beta-metoxietil)-4-quinazolona, por substitución, en el método dado, del ácido N-(beta-metoxi-propionil)an
25 tranílico como material de partida.

30 Las 2-alcohol substituídas 4-quinazolonas, se convierten entonces, en 2-alcohol-4-mercaptoquinazolinas, -- por el siguiente método, que ilustra, específicamente, -- la preparación de 2-etil-4-mercaptoquinazolina. Se colocan 400 ml. de piridina anhidra (secada sobre sulfato --



752

cálcico anhidro), en un matraz de 1 litro provisto de un refrigerante de reflujo, rematado por un tubo con desecante, y se añaden 27,7 g. (0,159 moles) de 2-etil-4-quinazolina y 42 g. (0,190 moles) de pentasulfuro de fósforo. A continuación, se calienta la mezcla a temperatura de reflujo, durante hora y media, en enfria, y se vierte sobre una mezcla el doble de su volumen de hielo machacado y agua. La papilla acuosa, se agita a la temperatura ambiente, durante varias horas, durante las cuales se se para un sólido pardo, coloreado de amarillo. Se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca, obteniéndose 23,7 g. de producto crudo (78 %), de P.F. 190-192°C. El producto crudo se purifica, disolviéndolo en hidróxido de sodio 2 N, tratando la solución alcalina con carbón decolorante a la temperatura ambiente, filtrando el carbón, y ajustando el filtrado a pH 5, con ácido acético. El producto se separa como un sólido amorfo, ligero, y de color ámbar, el cual se recoge por filtración, se lava bien con agua, y se seca, obteniéndose, 20,4 (68 %) de 2-etil-4-mercaptoquinazolina.

2-Etil-4-metiltioquinazolina

El método anteriormente descrito, para la preparación de la 2-metil-4-metiltioquinazolina, se adapta a la preparación de esta substancia. Se obtiene en forma de un sólido aceitoso, de color ámbar oscuro, de P.F. 30-35°C. Este material es satisfactorio para su posterior transformación, sin necesidad de más purificaciones.

Este procedimiento es adaptable, de manera semejante, a la preparación de 2-n-propil-4-metiltioquinazolina,



752
y a la preparación de 2-(beta-metoxietil) -4-metiltioqui
nazolina.

2,4-dimetoxi-6-cloroquinazolina.

5 Se añaden 19,7 g. (0,084) de 2,4,6-tricloroquinazo
lina (Curd, y otros, J. Chem. Soc., (1948), 1762), sobre
una solución de 0,20 moles de metóxido sódico en 310 ml.
de metanol absoluto, y la mezcla se pone a reflujo duran
10 te 3,5 horas, en condiciones anhidras. A continuación, -
se concentra la solución bajo presión reducida, hasta su
primir la mayor parte del metanol. La mezcla residual ---
cristaliza, tratándola con 1500 ml. de agua. El producto
cristalino se recoge, se lava y se seca, obteniéndose ---
15 16,59 g. (87,7 %) del compuesto intermedio deseado, de -
P.F. 116-120°C.

Acido 4-metoxiantranílico

Esta substancia, se utiliza en la presente inven-
ción, como un compuesto intermedio para la preparación -
20 de las 7-metoxiquinazolininas. Siguiendo el orden que se -
dá a continuación, se consigue una preparación convenien
te de éstas, en cuyo orden se denominan los diversos com
puestos intermedios, de acuerdo con una referencia bi---
bliográfica, que describe su preparación.

25 2-Nitro-4-metoxiacetanilida (Fanta y
Tarbell, Organic Syntheses, 25, 78 (1945)).

2-Nitro-4-metoxianilina (A.H. Cook, y otros,
J. Chem. Soc., (1945), 861).

Acido 2-Nitro-4-metoxibenzoico (N. D. Chapman, y
otros, L. Chem. Soc., (1947), 890).

30 Acido 4-metoxiantranílico (L. Katz, y otros,
J. Org. Chem. 18, 1380, (1953)).



152

7-metoxiquinazolina-2,4-diona

Se agita una suspensión de 29 g. (0,48 moles) de ácido acético glacial y 65 g. (0,39 moles) de ácido 4-metoxiantranílico, en 1,6 litros de agua a la temperatura ambiente, mientras se añade, gota a gota, una solución de 38 g. (0,47 moles) de cianato potásico en 380 ml/ de agua. Se enfría por medio de un baño de hielo, y se trata la mezcla con 530 g. (13,25 moles) de hidróxido sódico en lentejas, que se añade de manera que la temperatura de reacción no exceda de 30°C. Se requieren aproximadamente dos horas y media, para la adición de las lentejas de hidróxido sódico. Resulta una solución de color ámbar, la cual se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas, y, a continuación, se enfría a 4°C, durante 24 horas más. Precipita la sal sódica de la 7-metoxi-2,4-quinazolinadiona, y se recoge, se lava y se seca, obteniéndose un peso de 83 g. de 7-metoxi-quinazolina-2,4-diona, por disolución de la sal sódica en 750 ml. de agua hirviente, filtración del material insoluble, y acidificación del filtrado transparente hasta pH 4, con ácido sulfúrico diluido. El producto precipitado se recoge con un filtro, se lava primero con agua y, después, con acetona, y se seca, obteniéndose 46,5 g. (62 %) de la substancia deseada, con un P.F. 312-320°C (P.F. 300-301°C según la bibliografía), (F. Curd. y otros, J. Chem. Soc., (1948), 1759).

2,4-Dicloro-7-metoxiquinazolina

Se calienta sobre baño de vapor y durante 15 minutos, una mezcla de 40 g. (0,207 moles) de 7-metoxiquina-



266752

5 zolina-2,4-diona, 89,5 g. (0,625 moles) de tri-n-propilamina y 320 ml. (2,07 moles) de oxiclорuro de fósforo. A continuación, se separa el exceso de oxiclорuro de fósforo, por concentración a presión reducida, sobre un baño de vapor, añadiendo varias pequeñas porciones de tolueno y destilando éste a presión reducida, para asegurar la separación de las últimas trazas de oxiclорuro de fósforo. El residuo se extrae a continuación, con una mezcla disolvente, en proporción de 8:2:0,1 de n-heptano:benceno:tri-n-propilamina, se diluyen los extractos con benceno, y se extrae la mezcla disolvente diluida, con hidróxido sódico 1N, se lava con agua, y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro.

15 El agente de secado, se separa por filtración, y el filtrado se concentra a presión reducida, hasta sequedad, obteniéndose el compuesto intermedio deseado, en forma de agujas amarillas cristalinas, que alcanzaron un peso de 49,5 g. (87 %), de P.F. 117-120°C.

20 2,4,7-trimetoxiquinazolina

25 Se añade, con agitación, una solución de 10,0 g. (0,44 átomo-gramos) de sodio, en 650 ml. de metanol absoluto, sobre 41,5 g. (0,182 moles) de 2,4-dicloro-7-metoxiquinazolina. La suspensión resultante se calienta, a continuación, a temperatura de reflujo durante 3 horas, se vierte sobre 2 litros de agua, y se recoge el precipitado sólido, lavándolo y secándolo. El sólido seco, se recrystaliza enseguida en etanol acuoso, obteniéndose 34 g. (85 %) del compuesto intermedio deseado, en forma de cristales blancos semejantes a agujas, de P.F. 102-104°C.

266752



6-metilquinazolina-2,4-diona.

5 Se añaden 6,1 g. (0,405 moles) de ácido 5-metilan-
tranílico (B.R. Baker, y otros, Journal of Organic Che-
mistry, 17, 141 (1952)), sobre 1940 ml. de agua, conte-
niendo 30 ml. (0,525 moles) de ácido acético glacial. Se
deja enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, y se
la añade gota a gota, y durante un período de 3 horas, -
una solución que contiene 41,5 g. (0,512 moles) de ciana-
10 to potásico, disuelto en 138 ml. de agua. Se agita la --
mezcla durante media hora más, a la temperatura ambiente.
Se coloca un baño refrigerante debajo del recipiente de
reacción, y se añaden, en porciones, 553,2 g. (13,8 mo-
les) de hidróxido sódico en escamas, sobre la mezcla de
15 reacción y durante un período de hora y cuarto. La tempe-
ratura se mantiene durante la adición, por debajo de 30°
C. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente, durante
15 horas, y se refrigera, a continuación, hasta 4°C du-
rante 48 horas. La sal sódica del compuesto intermedio -
20 deseado, cristaliza de la solución, durante este período
de tiempo. Se recoge por filtración, se disuelve en 2770
ml. de agua caliente (95-90°C), se separan los materia-
les insolubles, por filtración, y se acidifica el filtra-
do con una solución de ácido sulfúrico en agua (1:1), --
25 hasta que el papel tornasol muestra reacción ácida. Pre-
cipita la 6-metilquinazolina-2,4-diona, y se recoge, se
lava sobre el filtro, y se seca, obteniéndose 63,7 g. --
(89 %), con un P.F. de 315-340°C.

2,4-dicloro-6-metilquinazolina

30 Se añaden 70,0 g. (0,456 moles) de oxiclورو de -

266752



fósforo, de una sola vez, y se mezclan con 10,0 g. (0,057 moles) de 6-metil-quinazolina-2,4-diona y 18,9 g. (0,132 moles) de tri-n-propilamina anhidra. Al mezclarse, tiene lugar una reacción exotérmica. Una vez que ésta ha cesado, se calienta la mezcla a 100°C durante hora y media. Se destila a vacío el exceso de oxiclорuro de fósforo, y se separan las últimas trazas de él, por adición sucesiva de 3 porciones de 100 ml. de tolueno al matraz, y destilación de éste. Después, se extrae el residuo con una mezcla disolvente, constituida por tri-n-propilamina: benceno:n-heptano, en proporción de 1:15:84. Los extractos de disolvente mezclados, se diluyen con 150 ml. de benceno, y se lavan con una porción de 200 ml. de hidróxido sódico 0,3 N, seguida por otro lavado con 2 porciones de 150 ml. de agua. A continuación, se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se destila el disolvente, y se obtiene el compuesto intermedio deseado, que alcanza un peso de 11 g., en forma de un residuo sólido, el cual es adecuado para sufrir una transformación posterior, como se describe más adelante.

2,4-dimetoxi-6-metilquinazolina

Una solución de 6,48 g. (0,12 moles) de metóxido de sodio en metanol, se añade a un matraz de tamaño apropiado, que contiene 11 g. (0,05 moles) de 2,4-dicloro-6-metilquinazolina. Seguidamente, se calienta la mezcla a reflujo en condiciones anhidras, durante 3 horas, se evapora la solución casi hasta sequedad, y se mezcla el residuo con 350 ml. de agua. El producto deseado, se separa en forma de un precipitado sólido, que se recoge, se la-



266752

5 va, y se seca, obteniéndose 10,4 g. (92 %), de P.F. 70°C. Se purifica por recristalización en una mezcla de agua-metanol, obteniéndose un rendimiento de 8,78 g. de la 2, 4-dimetoxi-6-metilquinazolina purificada, de P.F. 73-74°C.

10 Alguno de los compuestos, que son de utilidad como compuestos intermedios en el procedimiento de la presente invención, son conocidos en la técnica química. Estos -- compuestos se relacionan a continuación, junto con una -- referencia bibliográfica que los divulga.

2,4-Dietoxiquinazolina Lange y otros, J. Am. Chem. Soc., 52, 3696 (1930).

2,4-Di(n-Propoxi) quinazolina Bogert y May, J. Am. Chem. Soc., 31, 513 (1909).

15 2,4-bis(Metiltio) quinazolina Meerwein y otros, Chem. Ber., 89, 209, (1956).

20 Los siguientes ejemplos, se presentan como ilustración de varias realizaciones específicas de la presente invención. Sin embargo, no debe considerarse que limitan el objeto de dicha invención.

25 El uso de sulfanilamida sódica, se ha ilustrado es pecíficamente, en la reacción de las 4-alcoxi ó 4-alco--hilmercaptoquinazolinas, apropiadamente substituídas, -- con sales de metales alcalinos de sulfanilamida, de acuerdo con los ejemplos I-XV, los cuales se indican a continuación. En estos procedimientos, se pueden utilizar indistintamente, la sulfanilamida de litio y la sulfanilamida de potasio. La preparación de estos reactivos, cae dentro de los conocimientos de los expertos en la técnica, por ejemplo la reacción de etóxido de potasio, t-bu-

30

266752



toxido de potasio, o amida de litio, con sulfanilamida, en un disolvente anhidro para los reactivos.

EJEMPLO I

2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina

5 Se añaden 29,4 g. de sulfanilamida, sobre una solución, recientemente preparada, de 3,93 g. de sodio metálico en 100 ml. de metanol absoluto, contenida en un matraz de fondo redondo, de 500 ml. (provisto de un condensador de reflujo y protegido de la humedad por medio de un tubo desecante con cloruro cálcico). Se calienta la mezcla sobre baño de vapor, durante 15 minutos, y, a continuación se evapora la solución a vacío, hasta sequedad. El residuo blanco de sulfanilamida de sodio, se disuelve en 200 ml. de metil cellosolve, se añaden 32,5 g. de 2,4-dimetoxiquinazolina, y la solución se pone a reflujo seguidamente, agitando, durante 6 horas y cuarto. A continuación, se enfría y se concentra a vacío hasta un volumen de 125 ml., se enfría a baja temperatura, y se vierte sobre 500 ml. de agua destilada. La solución resultante, de color ámbar transparente, se neutraliza con HCl 1N. Se deja reposar el precipitado amorfo, de color pardo, que se forma, se separa el líquido sobrenadante por decantación, y se forma con el residuo una suspensión en 150 ml. de etanol de 95 %. Por filtración, se obtienen 11,3 g. de un sólido amorfo de color blanco, de P.F. 225-230°C. Después de una recristalización en metil cellosolve, y dos recristalizaciones en N,N-dimetilformamida acuosa, se obtienen 5,8 g. del producto deseado, en forma de agujas débilmente coloreadas de amarillo, de P.F. —



266752

249-251°C.

5 El procedimiento puede, también, llevarse a cabo - satisfactoriamente, con etanol a reflujo como disolvente. Se necesita un período de reacción algo más dilatado, pa
ra obtener un rendimiento equivalente de producto.

10 La 2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina, es un sólido cristalino de color blanco, y desprovisto de sabor. Su solubilidad en agua, a la temperatura ambiente, en -- una solución tampón de fosfato en agua, que tiene un pH 7,4, es de 5,5 mg. por 100 ml. En una solución tampón de fosfato en agua, que tiene un pH 5,5, su solubilidad es de 4,5 mg. por 100 ml. Su solubilidad en cloroformo es - de 3 a 4 veces mayor, que su solubilidad en agua. En so-
luciones acuosas no tamponadas, de pH 2,5 a 6,0, en las
15 cuales se ha ajustado el pH por adición de ácido clorhídrico o hidróxido sódico, la substancia muestra una solu- bilidad comprendida entre 1,5 y 2,0 mg. por 100 ml. Su - solubilidad, medida de manera semejante, a un pH 7,2, es de 3,9 mg. por 100 ml., y a pH 7,7, de 9,3 mg. por 100 -
20 ml.

EJEMPLO II

2-metoxi-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)quinazolina

25 Se prepara una suspensión de 6,60 g. (0,02 moles) de 2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina en 30 ml. de ácido acético acuoso al 75 %. Se agita, y se le añaden, en una sola porción, 6,15 g. (0,06 moles) de anhídrido acético. Se produce una reacción suavemente isotérmica. A - continuación, se deja la mezcla en reposo a la temperatu-
30 ra ambiente, durante 45 minutos, y, después, se calienta



25

en un baño maría a 45-50°C, con agitación, durante 30 minutos. Después de una agitación durante 30 minutos más, a la temperatura ambiente, se enfría con hielo el matraz, y se recoge el sólido por filtración. Se prepara una suspensión de la torta en 50 ml. de agua, y se recoge otra vez sobre el filtro, se lava con agua, y a continuación, con éter. Este producto se recristaliza en una mezcla de etanol-agua, obteniéndose el producto deseado, como monohidrato, de P.F. 240-242°C.

La 2-metoxi-4-(N⁴-acetilsulfanilamido)quinazolina, es considerablemente más soluble en agua, que la 2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina. Su solubilidad en agua, ajustada a pH 4,0 con ácido clorhídrico, es de 7,1 mg. por 100 ml., y a pH 6,6 de 8,9 mg. por 100 ml. Su solubilidad en soluciones acuosas, ajustadas a pH 7,35 con hidróxido sódico, es de 31 mg. por 100 ml. Su coeficiente de distribución entre cloroformo y agua, es 1, en el intervalo de pH de 1 a 2, y a pH 7,6.

EJEMPLO III

2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina de sodio.

Se prepara una solución de metóxido de sodio, disolviendo 3,165 gramos (0,1377 átomo-gramo) de sodio, en 250 ml. de metanol. Se le añaden 45,5 g. (0,1377 moles) de 2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina, obteniéndose una solución ligeramente coloreada de ámbar, la cual se agita para mezclarla, a la temperatura ambiente, durante 1 hora, se filtra para separar el material insoluble, y se diluye, mientras se agita, con 1500 ml. de éter anhidro. La sal sódica deseada, precipita en forma de un sólido -



26675

5 granular coloreado de ámbar. Este material se purifica, volviéndolo a disolver en 200 ml. de metanol, tratando la solución con carbón decolorante, filtrando el carbón, y diluyendo el filtrado de metanol, con 750 ml. de éter anhidro. Precipita una pequeña cantidad, de un aceite de color ambarino. Se decanta el líquido sobrenadante, y se deja que cristalice el producto en dicho líquido sobrenadante. Se forma la sal monosódica cristalina, se recoge, se lava y se seca, obteniéndose un peso de 36,3 g. (35%), de P.F. 287-289°C.

10

Otras sales metálicas se preparan de forma análoga, substituyendo el metóxido sódico de este procedimiento, por bases apropiadas. Como ejemplos de bases adecuadas, se incluyen el etóxido de potasio, hidruro cálcico, isopropóxido de aluminio, etc. Se pueden preparar, alternativamente, éstas y otras sales, como de magnesio y de zinc, por un procedimiento metatético a partir de la sal sódica en solución, seleccionando un disolvente, como el agua o un alcohol, en el cual sea soluble la sal deseada.

15

20

EJEMPLO IV

2-n-propoxi-4-sulfanilamidoquinazolina

Se prepara una solución conteniendo 22,8 g. (0,1174 moles) de sulfanilamida sódica en 150 ml. de 2-metoxietanol, a la cual se añaden 28,83 g. (0,117 moles) de 2,4-di-n-propoxiquinazolina. Se pone a reflujo, con agitación, durante 27 horas, mientras se protege de la atmósfera. Seguidamente, se concentra la solución a vacío, hasta un volumen mitad del original, y, a continuación, se diluye con 300 ml. de agua. La 2,4-di-n-propoxiquina-

25

30



260752

zolina que no ha reaccionado, así como otros contaminantes, se separan, a continuación, por extracción de la solución acuosa, con 3 porciones de éter, de 200 ml. cada una. El refinado acuoso, se neutraliza a continuación --
5 con ácido clorhídrico diluido, y el producto que precipita, que pesa 16 g. (38 %), se recoge, se lava, y se seca, dando un P.F. de 204-208°C. Se recristaliza en una mezcla de metanol-agua. para obtener la sustancia pura en forma cristalina, con un P.F. de 216-217°C.

10

EJEMPLO V

2-metoxi-4-(N⁴-butirilsulfanilamido)quinazolina.

A una suspensión de 13,2 g. (0,04 moles) de 2-metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina, en 60 ml. de una mezcla
15 de ácido butírico:agua en proporción de 3:1, se añaden - 19,0 g. (0,12 moles) de anhídrido butírico. Se produce - un efecto ligeramente exotérmico. La mezcla se agita a 45-50°C (temperatura del baño) durante 20 minutos, y, a continuación, durante hora y media a la temperatura ambiente.
20 El sólido precipitado, se recoge por filtración, y se lava con agua. El producto crudo, así obtenido, se recristaliza dos veces en una mezcla de dimetilformamida-agua en proporción de 1:1, para obtener el producto - purificado, de P.F. de 248-250°C.

25

EJEMPLO VI

2-(beta-metoxietoxi)-4-sulfanilamidoquinazolina.

Se prepara una solución, conteniendo 0,1 moles de 2,4-di-(beta-metoxietoxi)quinazolina y 0,10 moles de sal
30 sódica de sulfanilamida, en 200 ml., aproximadamente de

266752



metil cellosolve, y se pone a reflujo durante 96 horas. A continuación, se concentra la solución a vacío hasta unos 100 ml., y se diluye con 500 ml. de agua. El concentrado diluido, se extrae, a continuación, con 3 porciones de éter de 100 ml. cada una. El refinado acuoso, se acidifica hasta pH 6, se enfría en un baño de hielo, y se recoge una cierta cantidad de un sólido ligeramente coloreado de émbar. Este material, se recristaliza en una mezcla de 2-metoxi-etanol - agua, obteniéndose la 2-(beta-metoxi-etoxi)4-sulfanilamidoquinazolina pura en forma cristalina, al estado de monohidrato, con un P.F. de 182-185°C.

EJEMPLO VII

2-metil-4-sulfanilamidoquinazolina

Una mezcla de 14,1 g. (0,074 moles) de 2-metil-4-metiltioquinazolina y 15,8 g. (0,0815 moles) de sulfanilamida de sodio, se calienta, con agitación, en 200 ml. de dimetilformamida en ebullición. La mezcla de reacción, se protege de la humedad atmosférica, por medio de un tubo desecante con cloruro cálcico. Se continúa el calentamiento durante 6 horas. A continuación, se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluye con 3 litros de agua, y se separa, por filtración, el material de aspecto gomoso y color obscuro, que precipita. Se diluye el filtrado con agua hasta un volumen de 4 litros, se neutraliza con ácido clorhídrico 1N, y se deja en reposo a la temperatura ambiente, durante una hora, para permitir la cristalización del producto. El producto se separa como un sólido amarillo, el cual se recoge, se la

266752



5 va, y se seca, obteniéndose 14,5 g. (62 %) de 2-metil-4-sulfanilamidoquinazolina de P.F. 245-249°C. Este producto se recristaliza en metil cellosolve caliente, que contiene agua hasta el punto de cristalización incipiente, y se recristaliza otra vez, en dimetilformamida, que contiene agua hasta el punto de cristalización incipiente. El material puro, cristalino, se separa enfriando la solución de la cristalización, se lava, se seca, y se obtienen 5,3 g. (23 %), con un P. F. 282-284°C.

10 EJEMPLO VIII

2-metoxi-4-sulfanilamido-6-cloroquinazolina

15 Se añaden 16,58 g. (0,074 moles) de 2,4-dimetoxi-6-cloroquinazolina, sobre una solución de 14,35 g. (0,074 moles) de sulfanilamida de sodio, disuelta en una mezcla de disolvente, constituida por 64 ml. de 2-metoxietanol y 35 ml. de metanol absoluto. Seguidamente, se protege la mezcla de la atmósfera, y se pone a reflujo durante 47 horas (temperatura de reacción 85°C). Después, se coloca en posición un dispositivo condensador para la destilación, y se reduce, por destilación, el volumen de la solución hasta aproximadamente 1/2 de su valor original. Se enfría el concentrado en un baño de hielo, y se vierte sobre 250 ml. de agua. Se separan las impurezas por extracción de esta solución, con dos porciones de éter de 150 ml. cada una, y se neutraliza el refinado acuoso, con ácido clorhídrico diluido, produciéndose una precipitación de 21,4 g. (79,5 %) de producto crudo, de P.F. 210-227°C. Este material, se recristaliza en dimetilformamida caliente, que contiene suficiente cantidad de

20

25

30

266752



agua para inducir una cristalización incipiente, y se deja la solución en reposo para que cristalice. El producto purificado, se recoge con un rendimiento total de un 32 %, y con un P. F. de 259-261°C.

5

EJEMPLO IX

2,7-dimetoxi-4-sulfanilamidoquinazolina

10

Se prepara una solución de metóxido de sodio, disolviendo 3,56 g. (0,155 átomo-gramo) de sodio en 95 ml. de metanol absoluto. Se añaden a esta solución, con agitación, 25,5 g. (0,155 moles) de sulfanilamida, produciéndose una formación de una pasta espesa. Se añaden a esta mezcla 230 ml. de metil cellosolve, y se la agita, a continuación, hasta formar una solución transparente.

15

A continuación, se añade a la solución, 34,0 g. (0,155 moles) de 2,4,7-trimetoxiquinazolina, se calienta dicha mezcla hasta su temperatura de ebullición (85°C), durante 72 horas, con agitación. Seguidamente, se coloca en posición un dispositivo condensador para destilación, y se deja destilar el disolvente, hasta que la temperatura de la solución alcanza los 100°C. A continuación, se pone la mezcla a reflujo, durante 24 horas más. Seguidamente, se vierte la mezcla de reacción, en un vaso grande, que contenga, aproximadamente, 100 g. de hielo machacado, y se diluye la masa resultante, con 1 litro de agua fría.

20

25

La papilla resultante, se ajusta a pH 5 con ácido acético glacial. El producto precipita en forma de un aceite, que se separa por decantación del líquido sobrenadante.

30

A continuación, se trata el aceite con 200 ml. de metanol absoluto, lo cual provoca su solidificación. El pro-

266752



ducto crudo, se recoge, se lava y se seca, obteniéndose un peso de 7,5 g. (13,3 %), con un P.F. 225-230°C. El material puro cristalino, se obtiene por una doble recristalización de este material en dimetilformamida acuosa, dando un P.F. de 230-232°C.

5

EJEMPLO X

2-metoxi-6-metil-4-sulfanilamidoquinazolina.

Una solución de 8,78 g. (0,043 moles) de 2,4-dimetoxi-6-metilquinazolina en 8,37 g. (0,043 moles) de sulfanilamida sódica, en una mezcla disolvente, constituida por 70 ml. de 2-metoxietanol y 40 ml. de metanol, es puesta a reflujo durante 66 horas (temperatura de reacción 83-84°C). Seguidamente se destila una porción del disolvente, para proporcionar una temperatura de reacción más elevada (92°C), y se pone a reflujo la mezcla de reacción, durante 104 horas más. A continuación, se destila la mitad del disolvente, y se diluye el residuo con 100 ml. de agua. Los productos neutros y ácidos, se separan por extracción con 2 porciones de éter, de 100 ml. cada una, y se neutraliza la fase acuosa, con ácido clorhídrico acuoso diluido. Después de un completo enfriamiento a baja temperatura, de la solución acuosa neutralizada, se recoge el producto crudo sobre un filtro, se lava, y se seca, obteniéndose 7,32 g. (49 %), con un P.F. de 231-238°C. Se puede obtener el producto purificado, por recristalización en dimetilformamida acuosa, para obtener un producto con un P.F. de 243-244,5°C.

10

15

20

25

EJEMPLO XI

2-metiltio-4-sulfanilamida-quinazolina

30



256752

5 Se pone a reflujo (temperatura de reacción 83°C),
durante 24 horas, una solución que contiene 0,031 moles
de 2,4-bis(metiltio)quinazolina y otros tantos de sulfanilamida de sodio, en 50 ml. de 2-metoxietanol y 30 ml.
10 de metanol. Seguidamente, se eleva la temperatura de
reacción hasta 100°C, por destilación de una porción de
disolvente, y se mantiene a un reflujo continuó durante
96 horas. A continuación, se recoge el producto, concen-
trando la mezcla de reacción hasta unos 30 ml., diluyen-
do ésta con un volumen igual de agua, y separando los ma-
teriales básicos y neutros, por extracción con éter. El
refinado acuoso, se neutraliza a continuación, con ácido
clorhídrico diluído, y se recoge por filtración, el pro-
15 ducto que precipita, obteniéndose 2,13 g. (20 %). El pro-
ducto se recristaliza en dimetilformamida acuosa, para
obtener el material purificado, con un P.F. de 219-221°C.

EJEMPLO XII

2-(n-hexiloxi)-4-sulfanilamidoquinazolina.

20 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo V, se
dejan reaccionar, durante 120 horas, en 200 ml. de metil
cellosolve a ebullición, 0,1 moles respectivamente de
2,4-di(n-hexiloxi)quinazolina y sulfanilamida de sodio.
25 La 2-(n-hexiloxi)-4-sulfanilamidoquinazolina, se recupe-
ra de la mezcla de reacción, de una manera muy semejante
a como se describió antes, por concentración de la mez-
cla de reacción, dilución con agua, separación de los ma-
teriales insolubles, y neutralización del filtrado.

30 Con el fin de caracterizar, más, las substancias -
descritas, se proporcionan en la tabla 1, los datos so-



bre solubilidades de algunas de ellas. La tabla 1, contiene también información, relativa a la distribución de estas sustancias entre cloroformo y agua, según se determinó en experimentos sobre coeficientes de repartición.

5

266752

TABLA I

SOLUBILIDADES

(2) SOLUBILIDAD (mg/ml) (1) PARTICION CLOROFORMO-AGUA

NOMBRE DEL COMPUESTO	Número del ejemplo	Tempón de fosfato		PARTICION CLOROFORMO-AGUA				
		CHCl ₃	CHCl ₃	pH	pH	pH		
2-Metoxi-4-sulfanilamidoquinazolina	I	0,19	0,045	0,055	78	89	58	36
2-Metil-4-sulfanilamidoquinazolina	VII	0,118	0,023	0,024	84	783	78	23
2-Metoxi-6-cloro-4-sulfanilamidoquinazolina	VIII	0,09	0,01	0,06	95	89	31	74
2,7-Dimetoxi-4-sulfanilamidoquinazolina	IX	0,45	0,03	0,05	89	85	70	ca. 57

(1) Medido por equilibrio de un exceso de soluto en disolvente a 25°C, durante 2 horas; analizado el contenido en soluto del líquido sobrenadante.

(2) Solución acuosa del soluto, equilibrada, frente a cloroformo; expresado como tanto por ciento en cloroformo.

(3) pH 4.7

266752



266 752

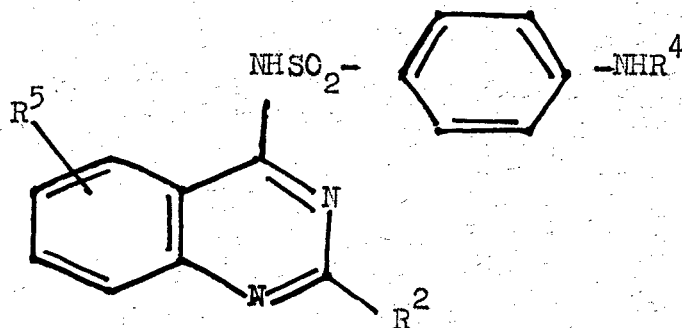


La presente solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el 12 de Mayo de 1960, bajo el número 28.522 y 3 de Marzo de 1961, número 93.035, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

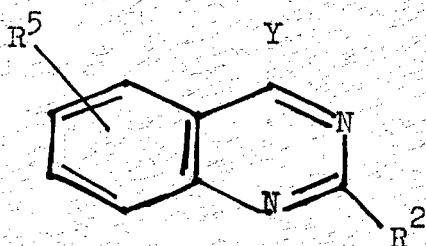
1º.- Un procedimiento para la preparación de un derivado de sulfanilamidoquinazolina de la fórmula general



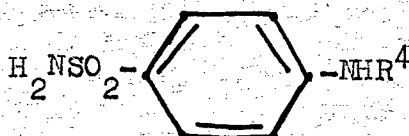
donde R^2 contiene hasta 6 átomos de carbono y es un radical alcohol mercapto, alquenoxi, alcoxi, alcoxi sustituido por alcoxi, alifático monovalente o alifático monovalente sustituido por alcoxi, R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alifático acílico que contiene hasta 6 átomos de carbono, R^5 es un grupo metilo o metoxi o un átomo de cloro; y sales metálicas farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado por (A) hacer reaccionar un compues



to que tiene la fórmula general



10 donde X es un grupo alcoxi, alquenoxi, alcoxi sustituido por alcoxi o alcohol mercapto, y R^2 y R^5 son como antes se ha definido, con una sal de metal alcalino de un compuesto que tiene la fórmula general



20 donde R^4 es como se ha definido antes, en presencia de un diluyente orgánico polar a una temperatura de 80 a 155°C; y, si se desea, (B), hacer reaccionar el derivado de sulfanilamido pirazolina producido por la reacción (A) - con una base elegida para dar una sal farmacéuticamente aceptable de dicho derivado de sulfamilamidoquinazolina; alternativamente, (C) hacer reaccionar un producto de -- las reacciones (A) o (B) donde R^4 es un átomo de hidrógeno con un agente acilador, para dar el correspondiente - derivado de sulfanilamidoquinazolina N^4 -acil sustituido.

25 2º.- El procedimiento del punto 1º, caracterizado porque el agente acilante es un anhídrido de ácido o un haluro de ácido, de un ácido que tiene hasta 6 átomos de carbono o un anhídrido mixto del mismo con un monoéster de ácido carbónico.

30

266752



3º.- Un procedimiento según los puntos 1º o 2º, ca-
racterizado porque el producto de la reacción (A) o (C)
es hecho reaccionar con hidróxido o alcóxido sódico en -
presencia de agua o de un alcohol para dar una sal sódi-
ca del derivado de sulfanilamidoquinazolina.

5

4º.- El procedimiento de cualquiera de los puntos
1º a 3º, caracterizado porque X y R² contienen cada una
hasta 6 átomos de carbono y son grupos alcoxi, alquenoxi
o alcoxi sustituido por alcoxi, y R⁵ es un grupo metilo o
metoxi o un átomo de cloro.

10

5º.- El procedimiento según cualquiera de los pun-
tos 1º a 3º, caracterizado porque X es un grupo alcohol-
mercapto y R² contiene hasta 6 átomos de carbono y es un
radical alifático monovalente o un radical alifático mo-
novalente sustituido por alcoxi.

15

6º.- Un procedimiento para la preparación de un de-
rivado de sulfanilamidoquinazolina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y para los fines que se han especificado.

20

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 JUN 1951
[Handwritten signature]