

P.- 22.175

A 59.596
Case 18267 LH(LJR)

273817



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 18 de Enero de 1962, con el Núm. 273.817

en

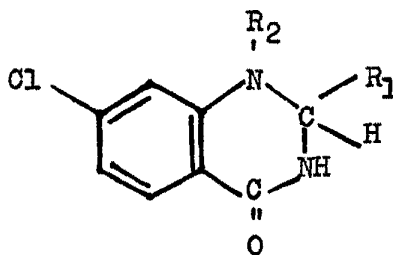
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteameri
cana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.
Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 4-OXO-6-SUL
FAMIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINAZOLINONA"

Este invento se refiere a nuevos compuestos orgáni-
cos y más particularmente a la preparación de nuevas 7-clo
ro-2-alcohol (bajo)-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxoquinazolinonas
que pueden representarse por la fórmula general siguiente:



10

donde R₁ es alcoholo bajo y R₂ es hidrógeno, -C-alcoholo -

273817

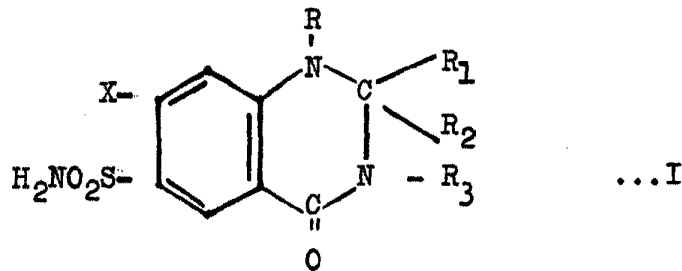


(bajo), $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C- arilo y $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-O-alcohilo(bajo).

5 Son radicales alcohilo bajo convenientes que entran dentro del presente invento los que tienen hasta cuatro átomos de carbono siendo los preferidos el metilo y el etilo. Como ejemplo de arilo puede servir el fenilo.

De acuerdo con este invento, se proporciona un procedimiento para preparar derivados de 4-oxo-6-sulfamil-1, 2,3,4-tetrahidroquinazolinona de la fórmula general:

10



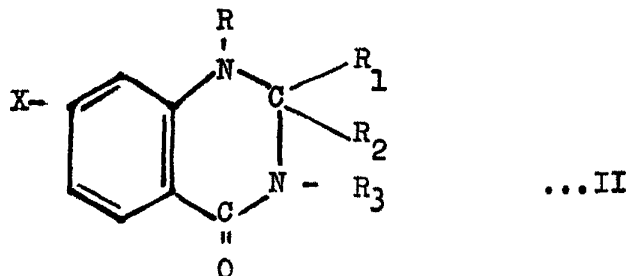
15

donde R y R₃ son hidrógeno o radicales alcohilo que contienen hasta 6 átomos de carbono, R₁ y R₂ son hidrógeno o radicales alcohilo que contienen hasta 6 átomos de carbono, o grupos aralcohilo, y X es halógeno o un grupo alcohilo, o un grupo trihalometilo, caracterizado por:

20

(a) tratar una quinazolinona de la fórmula:

25



30

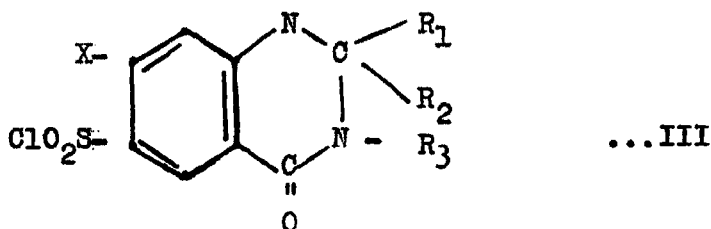
donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen la misma significación dada arriba, con ácido clorosulfónico para introducir el grupo clorosulfónico en la posi--

273817



ción 6, y formar un compuesto de la fórmula:

5

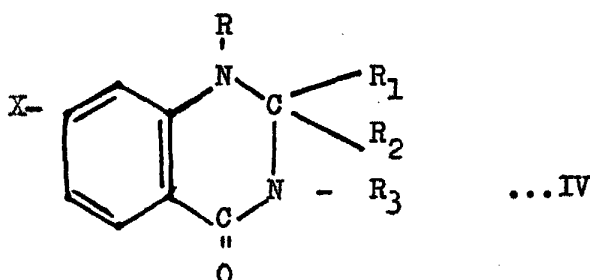


(b) y luego tratar la 6-clorosulfonoquinazolinona -
de la fórmula III con amoníaco para formar el -
compuesto de fórmula I.

10

Esta invención proporciona igualmente un proce-
dimiento para preparar

15



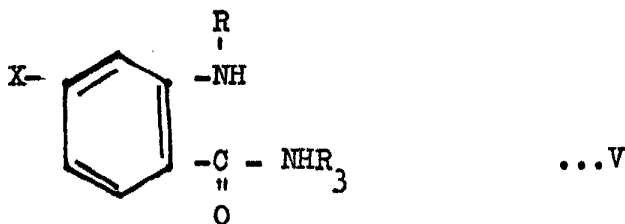
20

donde X es un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o un -
grupo trihalometilo, R es un átomo de hidrógeno, un grupo
alcoholo, o un grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -alcoholo bajo, $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -arilo, o $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ -O-
alcoholo bajo, y R_1 , R_2 y R_3 son átomos de hidrógeno o ra-
dicales alcoholo que contienen hasta 6 átomos de carbono,
caracterizado porque

25

se condensa una antranilamida 4-sustituída de la --
fórmula general

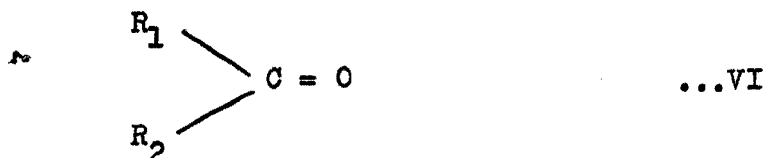
30



273817



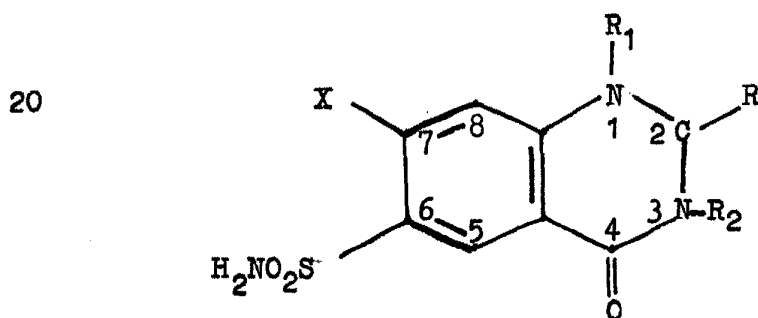
con un aldehído o cetona de la fórmula



5 o el acetal o cetal de dicho aldehído o dicha cetona.

Los nuevos compuestos de este invento son útiles como relajadores musculares y como diuréticos, y pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral. Han presentado actividad diurética a 5-10 mg./kg. y actividad depresora del sistema nervioso central a 500-750 mg./kg.

Una aplicación de la máxima importancia para los nuevos compuestos es como productos intermedios en la preparación de 7-halo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxoquinazolinas, que son diuréticos y saluréticos útiles de considerable potencia. Estos compuestos no se reivindican en esta solicitud. Estos compuestos tienen la siguiente fórmula:



25 donde R es $\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ H \end{array}$, $\begin{array}{c} H \\ \diagdown \\ H \end{array}$ u oxo, R₁ es hidrógeno o alcoholo bajo, R₂ es hidrógeno o alcoholo bajo y X es halógeno o trifluorometilo.

30 El uso de los nuevos compuestos del presente inven-



273817

to como productos intermedios en la preparación de diuréticos descrita en la solicitud de Cohen y Vaughan de EE. UU. nº. 823.806 se discutirá con mayor detalle más adelante.

5 Los compuestos del presente invento se preparan de modo muy fácil y sencillo a partir de 4-haloantranilamidas. Basta con hacer reaccionar estas sustancias con un alcohol (bajo)-aldehído o un alcohol(bajo)-acetal. Esta reacción se efectúa en presencia de ácidos, tal como sulfúrico, y preferiblemente en un medio de reacción orgánico, tal como un alcohol, éteres de glicoles, etc. También constituye una ventaja el hecho de que las condiciones de reacción no son críticas y la reacción es bastante rápida. Las temperaturas son moderadas, por ejemplo, de unos 30°C

10

15 a 130°C., obteniéndose óptimos resultados alrededor de 80°C - 100°C. Esto permite controlar la temperatura muy fácilmente. Lo único que se necesita es emplear un disolvente orgánico, tal como un alcohol, que hierve a una temperatura a la cual se quiere realizar la reacción. La reacción puede efectuarse a reflujo, con control automático de temperatura y en condiciones operatorias muy sencillas.

20

25 La 4-haloantranilamida puede obtenerse fácilmente por una reacción de Sandmeyer a partir de una 4-halo-2-nitro-anilina con cianuro cuproso, dando como producto intermedio un 4-halo-2-nitrobenzocitrilo, que se reduce e hidroliza para pasar a la 4-haloantranilamida.

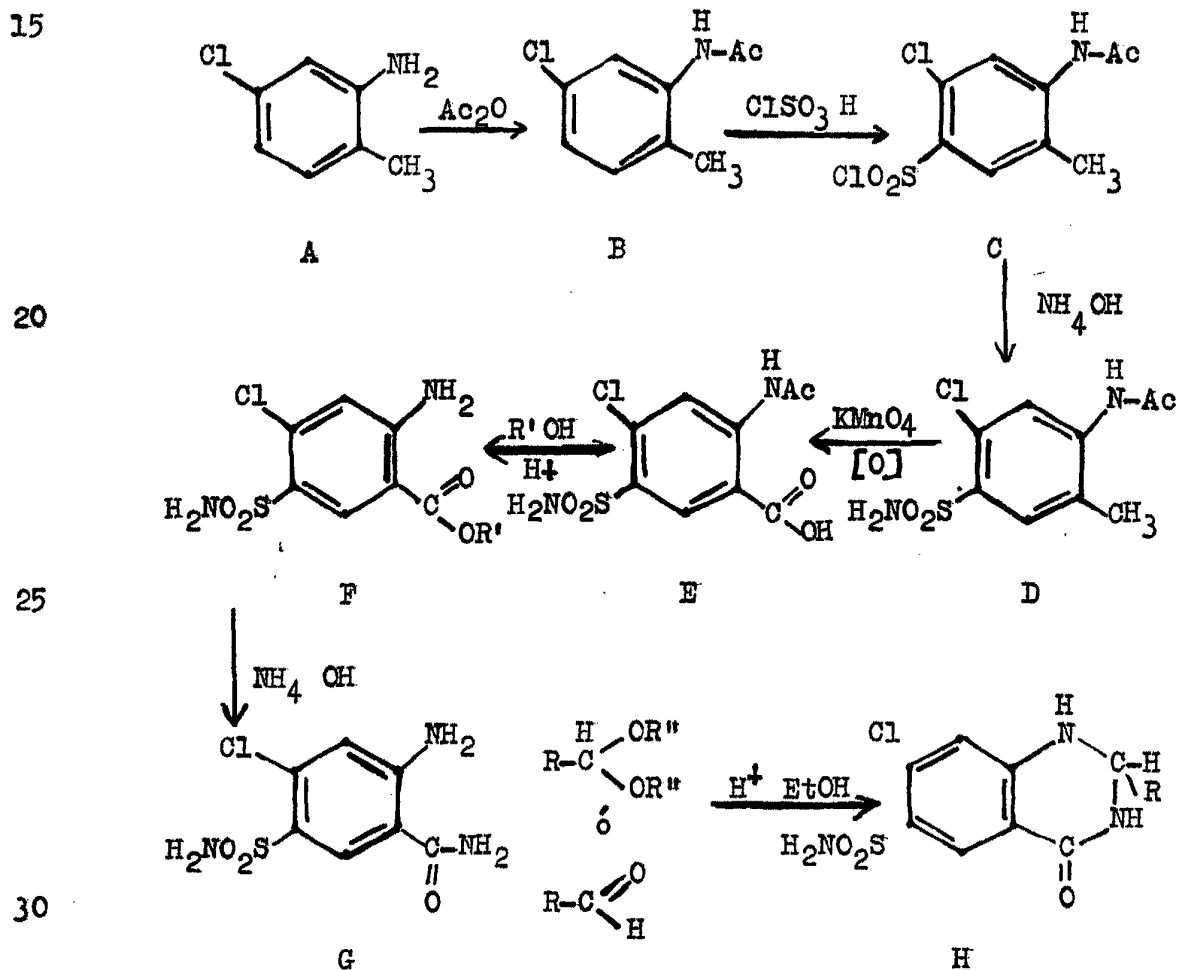
30 Como se ha señalado anteriormente, los compuestos del presente invento pueden prepararse por reacciones que utilizan aldehídos o acetales. Aun cuando pueden usarse ambos tipos de compuestos, los rendimientos son mejores -

273817



cuando se emplean acetales, y, en realidad, casi se duplican. Esto es particularmente cierto para el caso en que se introduce el grupo etilo.

Al considerar la utilidad de los compuestos del presente invento como productos intermedios para la producción de las 7-halo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxoquinazolininas a partir de ellos, es interesante comparar el número de operaciones necesario y su naturaleza, y particularmente el número de operaciones partiendo de materias primas disponibles en el comercio. El procedimiento de Cohen y Vaughan descrito en la solicitud antes mencionada, y en la patente 251905 partiendo de 5-cloro-ortotoluidina, se ilustra esquemáticamente a continuación. Abarca siete fases:

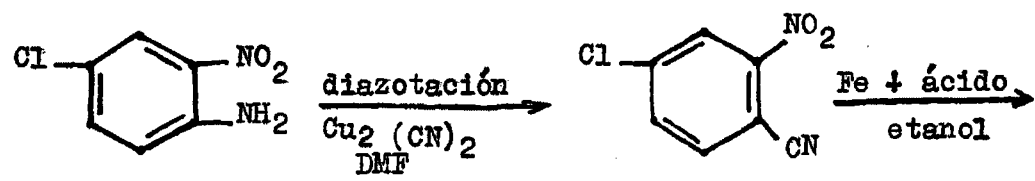


13317

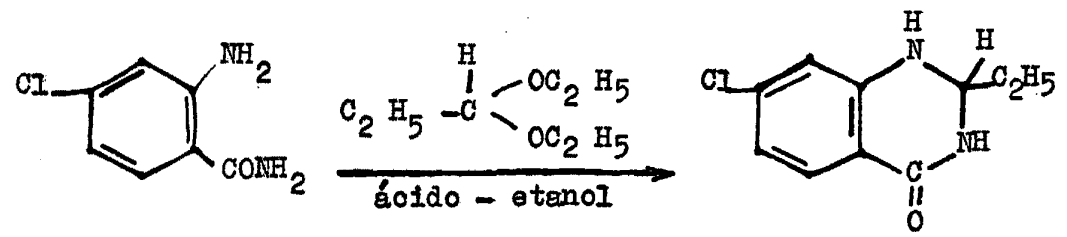


El nuevo procedimiento de este invento abarca sólo cinco fases para producir el compuesto final partiendo de materiales, asequibles en el comercio, del modo siguiente:

5



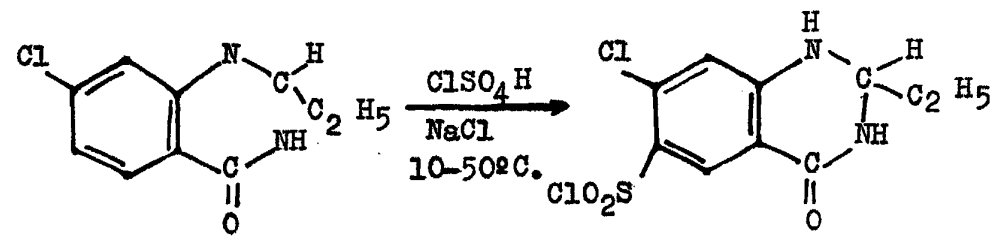
10



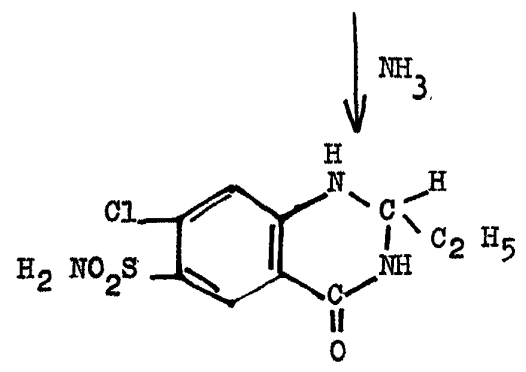
15

Partiendo de los productos intermedios del presente invento, sólo se necesitan dos fases; esto se representa por el siguiente esquema:

20



25



30

Se observará en conjunto que este camino desde los



273817

materiales asequibles en el comercio y utilizando los nuevos productos intermedios de este invento, elimina dos fases del procedimiento que hasta ahora se venía utilizando y representa una gran economía.

5 La primera fase del procedimiento en dos fases partiendo de los nuevos productos intermedios abarca también un nuevo perfeccionamiento operatorio en la fase misma.

10 Se ha encontrado que la clorosulfonación no da rendimientos útiles a menos que haya presente una cantidad bastante grande de una sal haluro, que puede ser un haluro de metal alcalino, haluro de metal alcalino térreo, etc. Por su baratura y sus excelentes propiedades, se prefiere con mucho el cloruro sódico. La presencia de cloruro sódico en la fase de clorosulfonación no es de tipo catalítica.

15 Dicho con otras palabras, cantidades muy pequeñas de sal no darán los buenos resultados apetecidos. La sal tiene que estar presente en cantidades bastante sustanciales, que se aproximan a las de los otros reaccionantes.

20 Aunque no se han establecido de modo definitivo las condiciones operatorias, pueden obtenerse rendimientos útiles de los compuestos deseados, utilizando, para una parte de la quinazolina, de 3 a 10 partes en peso de ácido clorosulfónico, 0,5-4 partes de sal y 0,1-1 parte de metabisulfito sódico. Si se desea, el cloruro de sulfonilo puede purificarse por cristalización de un disolvente, tal como cloruro de metileno, y luego tratarse con amoníaco para formar el producto final. La amidación puede efectuarse con amoníaco acuoso o con amoníaco anhidro a una temperatura de -80 °C. a 30° C.

30 La temperatura a que se realiza la clorosulfonación



231714

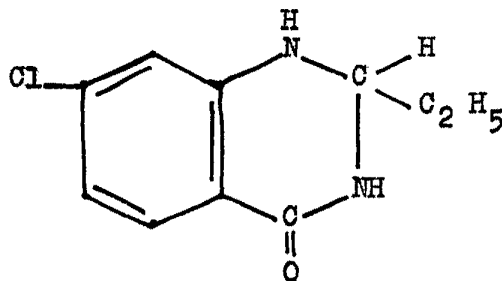
no es crítica y puede variar desde por debajo de la temperatura ambiente o algo mayor hasta 70 u 80°C. Aun cuando la temperatura no es crítica, ejerce alguna influencia y los mejores resultados se obtienen, en general, entre 10 y 50°C., que, por tanto, pueden considerarse como límites preferidos, aunque no limitan el invento en un aspecto más amplio.

En lo que se refiere a la naturaleza de la sal empleada en la fase de clorosulfonación, los ejemplos específicos que siguen describirán el uso de cloruro sódico, pero debe sobreentenderse que esta elección está dictada por razones de orden económico, y que pueden obtenerse buenos resultados con otras sales haluro, tal como cloruro potásico, cloruro cálcico, etc.

El invento se describirá con más detalle en unión de los siguientes ejemplos específicos en los que las partes son en peso, a no ser que se especifique otra cosa.

EJEMPLO I

Preparación de 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxoquinazolina



Se preparó una mezcla de 200 partes de metanol en volumen, 4,7 partes de propionaldehído, 9,8 partes de 4-cloroantranilamida y 0,1 partes de ácido sulfúrico. La



3817

mezcla se calentó a reflujo durante varias horas hasta --
que se había completado la reacción, y se enfrió y neutra-
lizó luego con 0,3 partes de bicarbonato sódico y se deco-
loró con 1 parte de carbón activado. El filtrado se con-
5 centró hasta dar un jarabe y se diluyó con un volumen muy
pequeño de acetato de etilo. Después de enfriamiento com-
pleto, precipitó un producto cristalino, que se separó --
por filtración y se lavó con una mezcla fría de alcohol,-
acetato de etilo y éter de petróleo. Se obtuvieron 3,7 --
10 gramos. El rendimiento fué justamente por encima de 30 --
por ciento. El material se purificó luego por recristali-
zación de acetato de etilo y dió un producto que fundía a
130-132°C.

15

EJEMPLO 2

Se preparó el compuesto del Ejemplo 1 formando una
mezcla de 500 partes de etanol anhidro, 29 partes de 4-
cloroantranilamida, 33 partes de dietilacetal de propio-
naldehido, y 0,15 partes de ácido sulfúrico concentrado.
20 La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo, 80-81°C.,
durante seis horas. Después se separó por destilación en
vacío la mayor parte del alcohol anhidro y el acetal que
había quedado sin reaccionar. Después de enfriar, se obtu-
vo 76 por ciento de un producto que tenía una pureza lige-
25 ramente mayor que la del Ejemplo 1. Se observará que el -
empleo del acetal en lugar del aldehido duplica sustan-
cialmente el rendimiento y, por esta razón, se prefiere.

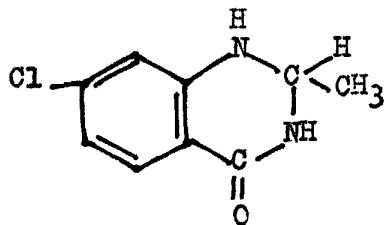
30

EJEMPLO 3

Preparación de 7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-
quinazolina



273817



5

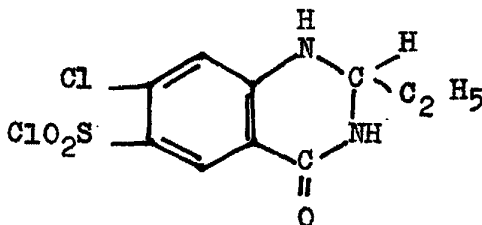
Sobre 130 partes de alcohol, en volumen, se añadieron, agitando, 9,44 partes de dietilacetal, 8,6 partes de 4-cloroantranilamida y 0,09 partes de ácido sulfúrico concentrado, respectivamente. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, se concentró a presión reducida hasta unas 30 partes en volumen y se enfrió para cristalizar. El producto se separó por filtración, se lavó con 20 partes en volumen de alcohol frío, y se secó al aire a 50° C. La primera cosecha dió 3,3 gr. Se aislaron de los líquidos madre otros 3,2 gramos más de producto. El rendimiento total fué de 6,2 gramos (63,10 % de la teoría), p.f. 140-3. Se purificó el producto bruto por recristalización de acetato de etilo dando un producto de p.f. 143°-147° C.

15

EJEMPLO 4

20

Clorosulfonación del producto del Ejemplo 1 para pasar a cloruro de quinazolinsulfonilo



25

Sobre una mezcla agitada que contenía 46,5 partes de ácido clorosulfónico y 12 gramos del producto del Ejemplo 1, se añadieron, por porciones, 17,1 gramos de cloruro sódico

30

273817



5 dico a lo largo de un período de 35 minutos, mientras se
 mantenía una temperatura de 34 a 41°C. La mezcla se calen
 tó luego a una temperatura de 41 a 44°C. durante un perio
 do adicional de 1- $\frac{1}{2}$ horas. Luego se inundó en 400 partes
 de una mezcla de hielo-agua manteniendo una temperatura -
 de 0 a 4°C. El producto granular formado se separó por -
 filtración, se lavó a fondo con agua y se prensó hasta --
 dar una torta húmeda. Una porción de 15 gramos del produc
 to húmedo se seco eliminando el agua por destilación azeo
10 trópica usando cloruro de metileno, dando 1,5 gramos (25,5
 %) de producto que tenía un punto de fusión de 180°C. El
 tratamiento de este producto con amoníaco según se descri
 be en el Ejemplo 6, dió la sulfonamida buscada.

15 Una mezcla constituida por 11,6 partes de ácido clo
 rosulfónico y 4,0 partes de 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetra
 hidro-4-oxoquinazolina, pero que no contenía cloruro sódi
 co, se calentó durante un período de 2 horas a una tempe
 ratura de 40°C- 65°C. El fundido se inundó en 75 partes -
 de una mezcla de hielo-agua a una temperatura de 2°C-5°C.
20 Se recogió el producto por filtración, se lavó con tres -
 porciones de agua de 100 mililitros, y se secó durante la
 noche en un desecador que contenía ácido sulfúrico, en va
 cío. El producto bruto pesaba 2,5 gramos (42,7%). Se puri
 ficó por trituración sucesivamente con un pequeño volumen
25 de cloroformo y acetato de etilo, dando 2,0 gramos (34,3%)
 de producto. Tratando con amoníaco una muestra de cloruro
 de sulfonilo preparado de esta manera, no se obtuvo 7-clo
 ro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-quinazolinsulfonami
 da.



317

14

EJEMPLO 5

Se enfriaron 46,5 partes de ácido clorosulfónico y se trataron con 1 parte de metabisulfito sódico. Se agitaron lentamente 6,7 partes de 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxoquinazolina sobre la mezcla resultante mientras se mantenía una temperatura de 15^o-25^oC. Se calentó a 40^o C. durante un período de 1/3 horas y se añadió una mezcla que contenía 17,1 partes de cloruro sódico y 1 parte de metabisulfito sódico, en pequeñas porciones, a lo largo de un período de 3/4 de hora a una temperatura de 40-46^o C. Luego se calentó durante 3 horas más a dicha temperatura y se inundó en 250 partes de una mezcla de agua-hielo a una temperatura de, aproximadamente, 0^oC. El producto se recogió sobre un filtro, se lavó con tres porciones de 250 mililitros de agua fría y se separó el agua por destilación azeotrópica con cloruro de metileno seguido de un secado con aire a 45^oC. dando 4,7 gramos (47,8%) de producto, punto de fusión 179^o(desc.).

El producto se purificó por disolución en cloruro de metileno, clarificando la solución para eliminar la porción insoluble, concentrando casi hasta sequedad, antes de dejar cristalizar el producto.

EJEMPLO 6

Preparación de 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-quinazolinsulfonamida

Se añadió una porción de 1,4 partes de cloruro de 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-quinazolinsulfonilo sobre 40 partes de amoníaco líquido, en volumen, y se agitó durante una hora. El amoníaco residual se elimi-



273317A

nó en vacío y la mezcla de reacción se añadió sobre suficiente ácido acético diluido frío para obtener un pH de - 5,92 mientras se mantenía una temperatura de 0° C. El pro-
5 ducto se recogió sobre un filtro, se lavó con agua y se -
secó al aire a 100° C. El rendimiento de material con un
punto de fusión de 222-8° C fué de 1,0 gramos (76,4%). La
purificación de acetona acuosa dió un material con un pun-
to de fusión de 232-235° C. El punto de fusión de una --
muestra auténtica preparada a partir de 2-amino-4-cloro-5
10 -sulfamilbenzamida fué 234° - 8° C. El punto de fusión de
una mezcla de los dos fué 233-238° C. El espectro infrarro-
jo del producto purificado corresponde al de la muestra -
auténtica.

EJEMPLO 7

15

Preparación de 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-
-quinazolinsulfonamida

20

25

30

Se agitaron 4 partes de cloruro de 7-cloro-2-etil-1,
2,3,4-tetrahidro-4-oxo-6-quinazolinsulfonilo sobre una --
mezcla de 8 partes en volumen de agua y 125 partes en vo-
lumen de amoníaco líquido a una temperatura de -38° C. a -
-45° C. La reacción se dejó que prosiguiera a esta tempe-
ratura durante 2 horas y el exceso de amoníaco se eliminó
en vacío hasta un volumen de unos 40 mililitros. Este se
añadió sobre una solución diluida fría de ácido mineral y
la mezcla final se llevó a pH 5,4. El producto resultante
se recogió sobre un filtro, se lavó con agua, y se secó -
al aire a 50° C. dando 2 gramos de producto bruto (53,4%).
Este material se purificó nuevamente de acetona acuosa --
dando un producto con punto de fusión 230-2° C. El punto



273317

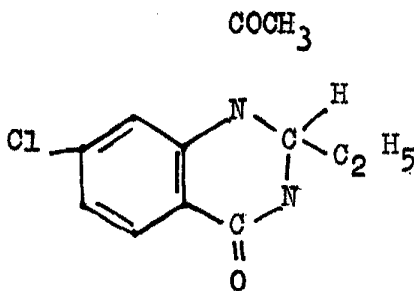
de fusión de una muestra auténtica es 230- 2°C. El punto de fusión de la mezcla es 230-233°C. El espectro infrarrojo del producto purificado fué idéntico al de una muestra auténtica.

5

EJEMPLO 8

Preparación de 1-acetil-7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxoquinazolina

10



15

Una mezcla constituida por 5 gramos de 7-cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxoquinazolina, 10 gramos de anhidrido acético y 0,1 gramo de ácido clorhídrico, se calentó a una temperatura de unos 98° durante un periodo de una hora. Luego se enfrió a 90°C. y se diluyó con 75 gramos de agua. El producto se recogió sobre un filtro, se lavó con agua y se secó al aire a 60°C. dando 5,2 gramos (87,5%) de producto bruto, p.f. 188-198°C. Puede purificarse por recristalización de una mezcla que contenga 3 partes de dimetilformamida y 10 partes de agua, dando un producto que funde a 200- 217° C.

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 18 de Enero de 1961, bajo el número 83.387 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30



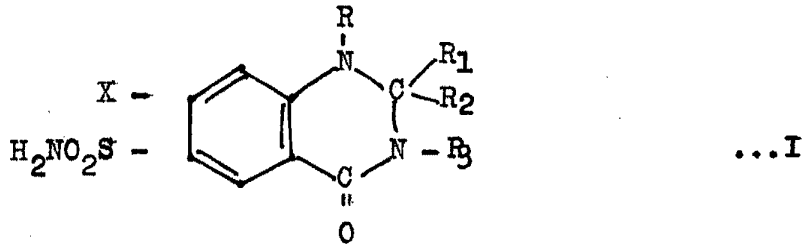
N O T A

273817

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

1º.- Un procedimiento para preparar derivados de 4-oxo-6-sulfamil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinona de la fórmula general

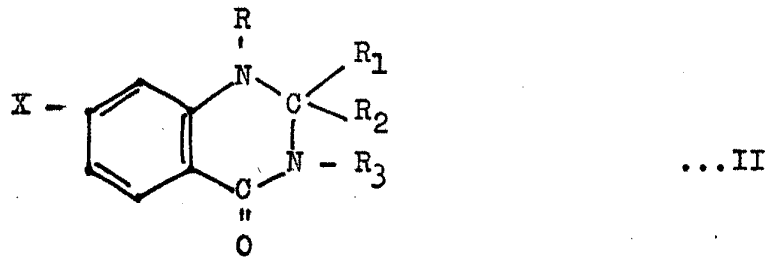
10



15

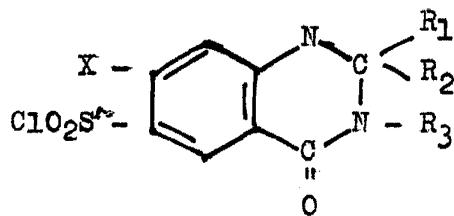
donde R y R₃ son radicales alcohilo o hidrógeno que contienen hasta 6 átomos de carbono, R₁ y R₂ son hidrógeno o radicales alcohilo que contienen hasta 6 átomos de carbono o grupos aralcohilo y X es halógeno o un grupo alcohilo o un grupo trihalometilo, caracterizado por (a) tratar una quinazolinona de la fórmula

20



25

donde R, R₁, R₂ y R₃ son como se han definido antes, con ácido clorosulfónico, para introducir el grupo de ácido clorosulfónico en la posición 6 y formar un compuesto de la fórmula



273817.III

5

(b) y tratando luego la 6-clorosulfonoquinazolinona de la fórmula III con amoníaco para formar el compuesto de la fórmula I.

10

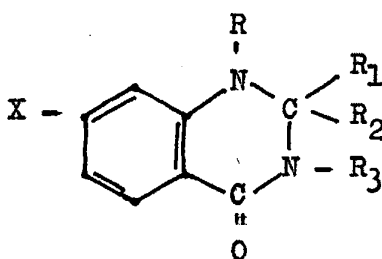
2^a.— Un procedimiento según el punto 1^a, caracterizado porque X es un átomo de halógeno, de preferencia cloro.

15

3^a.— Un procedimiento según los puntos 1^a o 2^a, caracterizado porque la sulfonación se lleva a cabo en presencia de un haluro de un metal alcalino, con preferencia cloruro sódico, y el haluro está presente de preferencia en cantidad de 0,5 a 4 partes en peso por parte en peso de compuesto de la fórmula II.

4^a.— Un procedimiento para preparar

20



...IV

25

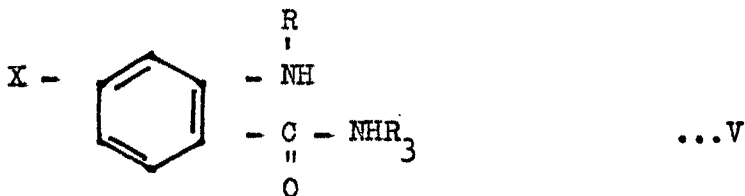
donde X es un átomo de halógeno, un grupo alcoholo o un grupo trihalometilo, R es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, o un grupo alcoholo inferior-C₀, arilo-C₀, o un grupo alcoholo inferior -C₀-C₀-C₀ y R₁, R₂ y R₃ son átomos de hidrógeno o radicales alcoholo que contienen hasta 6 átomos de carbono, caracterizado por condensar una an-

30

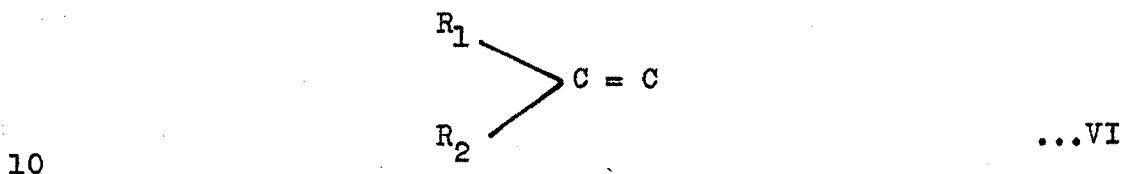
273817



tranilemida 4-sustituída de la fórmula general



con un aldehído o cetona de la fórmula



o el acetal o cetal de dicho aldehído o cetona.

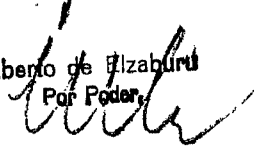
5^a.- Un procedimiento para preparar derivados de -
4-oxo-6-sulfamilo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinona.

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

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 FEB. 1962

Alberto de Elizaburu
Por Poder



G.D.S.