

354560.15



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: WALLACE & TIERNAN INC.

RESIDENCIA: 91 South Harrison Street, East Orange,
New Jersey, U.S.A.

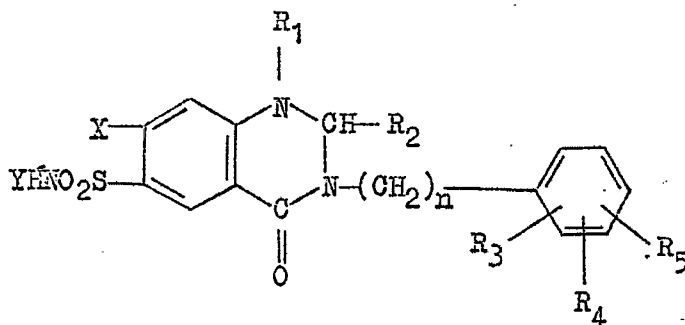
ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN COMPUESTO TETRAHIDRO-HALO-SULFAMIL-
QUINAZOLINONAS"

Prioridad: Patente estadounidense n. 517.995 del 3-1-66



1 Este invento se refiere a 1,2,3,4-tetrahidro-7-halo-
6-sulfamil-4-quinazolinonas y a sus análogos 7-trifluorme-
tilados. Más particularmente el invento se refiere a com-
puestos de fórmula:

5



10

donde X es halógeno o trifluormetilo, Y es hidrógeno o al-
quilo inferior, R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, R₂ es
hidrógeno, alquilo inferior, tioalquilo, alquilo halogenado,
15 aralquilo o aralquilo sustituido, R₃ es hidrógeno, alquilo
inferior, hidroxilo, alcoxi, NH₂, SO₂NH₂, halógeno o tri-
fluormetilo, R₄ y R₅ son uno cualquiera de los radicales R₃
y n es un número entero de 0 a 4.

En la fórmula anterior X es preferiblemente cloro o
20 trifluormetilo, pero no se excluyen el bromo y los otros
halógenos. R₁ es preferiblemente hidrógeno pero pueden usar-
se los alquilos inferiores tales como metilo, etilo, propi-
lo e isopropilo. R₂ es preferiblemente metilo o etilo. Cuan-
do se emplea el tioalquilo es preferiblemente un tioalquilo
25 inferior; el halógeno de alquilo halogenado es cloro u otro
halógeno. El aralquilo es preferiblemente un arilalquilo in-
ferior monocarbocíclico, por ejemplo bencilo, pero puede
usarse un aralquilo bicarbocíclico, por ejemplo 1 ó 2-naftil
metilo. R₃, R₄ y R₅ pueden ser cualquiera de los radicales
30 indicados en una o más de las posiciones orto, meta o para.



1 -Preferiblemente R₃ es metilo en la posición orto; también
cuando se usa sulfamilo preferiblemente está en la posición
meta o para con el metilo en la posición orto. R₂ puede ser
arilo y es preferiblemente igual a la porción arílica del
5 aralquilo de R₂. El arilo sustituido de R₂ y el aralquilo
sustituido de R₂ lo son adecuadamente con hidroxilo, alcoxi
(preferiblemente alcoxi inferior), alquilo inferior, halóge-
no, SO₂NH₂, trifluormetilo y NH₂.

10 Los compuestos específicos adecuados de la fórmula ci-
tada son:

2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetra-
hidro-4-quinazolinona;

2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;

15 3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-
quinazolinona;

2-etil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;

2-etil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-
20 dro-4-quinazolinona;

2-metil-3-o-tolil-6-metilaminosulfonil-7-cloro-1,2,3,
4-tetrahidro-4-quinazolinona;

2-metil-3-(p-clorofenil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;

25 2-metil-3-o-tolil-6-metilaminosulfonil-7-cloro-1,2,3,
4-tetrahidro-4-quinazolinona;

2-metil-3-fenil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-
4-quinazolinona;

2-metil-3-(2'-metil-3'-clorofenil)-6-sulfamil-7-cloro-
30 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;



15 Q1

- 1 2-metil-3-(p-clorofenil)-6-metilaminosulfonil-7-cloro-
1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-metil-3-(2'-metilbencil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,
4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 5 2-fenil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-
dro-4-quinazolinona;
- 2-propil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetra-
hidro-4-quinazolinona;
- 2-butil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-
10 dro-4-quinazolinona;
- 2-propil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-butil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;
- 15 2-benciltiometil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-(2,2,2-trifluoretiltiometil)-3-o-tolil-6-sulfamil-
7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-etiltiometil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
20 tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-clorometil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-diclorometil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;
- 25 2-triclorometil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-bencil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetra-
hidro-4-quinazolinona;
- 2-(3'-sulfamil-4'-clorofenil)-3-o-tolil-6-sulfamil-
30 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;



15

- 1 - 2-(3'-sulfamil-4'-clorobencil)-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-metil-3-(o-hidroxiifenil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 5 2-metil-3-(o-metoxifenil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-metil-3-(p-aminofenil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-metil-3-(2'-metil-4'-aminofenil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 10 2-metil-3-(2'-metil-3'-sulfamilfenil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-metil-3-(2'-metil-3'-sulfamilfenil)-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 15 2-etil-3-(2'-metil-3'-clorofenil)-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-metil-3-(2'-metil-3'-clorofenil)-6-metilaminosulfonil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-etil-3-(2'-sulfamilfenil)-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 20 2-ciclopentilmetil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-ciclobutil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 25 2-ciclobutil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-ciclopropilmetil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 2-ciclopropil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;
- 30



1 2-metil-3-bencil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-
dro-4-quinazolinona;

2-pentametilen-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;

5 1,2-dimetil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;

1-bencil-2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona;

10 2-metil-3-(2'-metil-4' clorofenil)-6-sulfamil-7-cloro-
1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;

2-ciclobutilmetil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,
4-tetrahidro-4-quinazolinona;

2-metil-3-(2'-trifluormetil-4' aminofenil)-6-sulfamil-
7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona;

15 sal sódica de 2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-
1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona; y

sal potásica de 2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-
1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona.

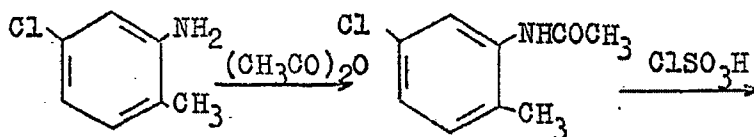
El siguiente ejemplo se da para ilustrar la invención:

20 EJEMPLO I

Preparación de: 2-Metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-
1,2,3,4-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona.

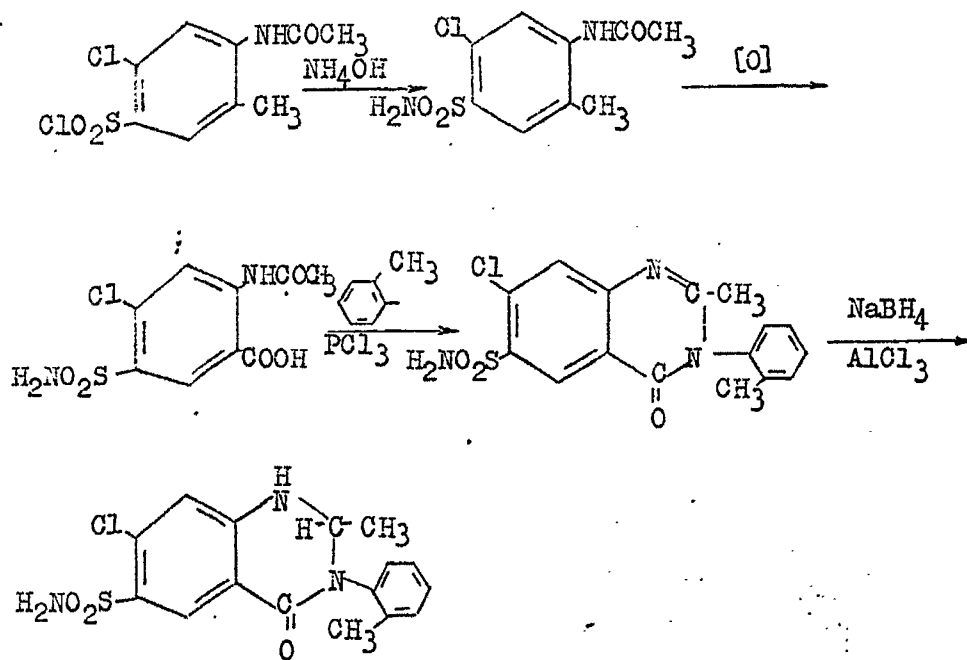
Esquema de síntesis:

25



30

15 DIC



Preparación de producto intermedio

N-acetil-5-cloro-2-metilanilina

Sobre una mezcla bien agitada de 1270 g (9 moles) de 5-cloro-2-metilanilina en 7,5 litros de agua a 34° se añaden de una sola vez 1710 ml (18 moles) de anhídrido acético. Se obtiene una solución y casi inmediatamente después comienza a cristalizar el producto. La temperatura sube a 60°. Se agita la mezcla hasta que la temperatura desciende a 30°. Se filtra el producto y se lava bien con agua. Rendimiento 97 % (1640 g), p.f. 134-138°. El producto se seca al aire y después a vacío sobre P₂O₅.

Preparación de producto intermedio

5-cloro-2-metil-4-sulfamilacetanilida

Aparato: Matraz de tres bocas de 3 litros provisto de agitador y termómetro.

Colocar 540 ml de ácido clorosulfónico en el matraz y



1 enfriar a 20° en baño de hielo. Añadir 300 g de acetanilida
en porciones mientras se agita y se mantiene la temperatura
a 20°. Esta adición dura aproximadamente 20 minutos. Reti-
5 rar el baño de hielo y añadir 88 g de cloruro sódico en por-
ciones (aproximadamente una cucharadita cada 10 minutos). Es-
ta adición dura aproximadamente 1 hora. Se forma algo de es-
puma. Utilizando una manta de calefacción elevar lentamente
la temperatura hasta 75° (aproximadamente en media hora). En
este momento se produce una cantidad considerable de espuma.
10 Continuar calentando lentamente (a lo largo de un período de
media hora) hasta que se alcanza una temperatura de 92°. En-
tre 75° y 92° se forma una considerable cantidad de espuma.
La formación de espuma puede controlarse interrumpiendo el
suministro de calor y con una buena agitación. Una vez que se
15 ha alcanzado la temperatura de 92° y ha cedido la formación
de espuma puede cesar la vigilancia de la reacción. Mantener
la mezcla de reacción a 92° durante 2½ horas en total.

Verter la mezcla de reacción caliente sobre 4 litros
de hielo machacado. Verter lentamente y agitar la mezcla con
20 hielo. Lo que queda en el matraz puede recogerse añadiendo
hielo y agitando el contenido haciendo girar el matraz. Des-
pués de ¾ de hora aproximadamente se filtra el sólido y se
lava con unos 600 ml de agua.

Romper la torta en pequeños trozos y añadir sobre 2,5
25 Litros de NH₄OH conc. en un vaso de 4 litros. Agitar. El sólido pa-
sa a la solución y después precipita la sulfonamida. Calentar
a 50°C y después interrumpir el suministro de calor. Al cabo
de media hora enfriar en baño de hielo y filtrar. Lavar la
torta con 600 ml de agua. Añadir la torta sobre 2 litros de
30 NaOH al 5 % (130 ml de NaOH al 50 % y agua hasta 2 litros).



1 gota, a lo largo de un período de 15 minutos, 21,7 ml (34,1 g)
(0,248 moles) de tricloruro de fósforo. La mezcla se calien-
ta a continuación a reflujo durante 10 horas. El sólido ad-
quiere cierta consistencia de goma hacia el final de la prime
5 ra hora. Después la mezcla se vuelve más fluida a medida que
prosigue la calefacción. Dejar en reposo durante la noche. Se
filtra el sólido amarillo, se lava con tolueno y se seca. El
filtrado de tolueno se desprecia.

El sólido seco se tritura con 1,5 litros de bicarbo-
10 nato sódico al 10 %, se filtra y se lava la torta con agua.
Acidulando el filtrado se obtienen 11,5 g del ácido de parti-
da.

El producto húmedo se disuelve en 4,5 litros de etanol
al 95 % y la solución se trata con carbón activo y se filtra.
15 Al enfriar el filtrado se obtienen 69,5 g (55,5 %) del com-
puesto del título, p.f. 271,5-274°C.

Preparación del compuesto final

2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4(3H)-
quinazolinona

20 Sobre 4 litros de diglima seca en un matraz de tres bo-
cas de 12 litros, provisto de agitador, termómetro y tubo de-
secador, se añaden 5,34 g (0,04 moles) de cloruro de aluminio,
agitando. Sobre la solución resultante se añaden 43,6 g (0,12
moles) de 2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-4(3H)-quinazo-
25 linona. A lo largo de un período de 1 hora, agitando la mez-
cla, se añade en porciones una solución de 4,56 g (0,12 mo-
les) de borohidruro sódico en 1 litro de diglima seca. A con-
tinuación se calienta la mezcla a 85°, con agitación, durante
1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a 25° en un
30 baño de hielo, se añaden 600 ml de agua y después suficiente

15 DIC



1 ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 100 ml) para po-
ner la solución ácida. A continuación se separa el disolven-
te a 60-70°C y presión reducida. El residuo, muy viscoso, so-
lidifica cuando se tritura con agua. Se filtra el sólido y se
5 lava con agua. Se disuelve el sólido en 400 ml aproximadamen-
te de etanol al 95 % y la solución se filtra a través de "ce-
lite". Enfriando la solución se obtienen 30 g de sólido in-
coloro, p.f. 253-259°C. Se concentra el filtrado a 200 ml
dando otros 4,6 g, p.f. 253-259°C.

10 El producto anterior se recristaliza a continuación en
900 ml de etanol al 95 % después de filtrar la solución ca-
liente a través de "celite". Se inicia la cristalización y
la mezcla se agita ocasionalmente mientras se mantiene en-
friándose en el frigorífico. Rendimiento de producto 29 g,
15 p.f. 253-259°C. Concentrado el filtrado a 125 ml se obtienen
otros 7,5 g de producto, p.f. 253-259°C.

Se recristalizan otra vez las masas cristalinas combi-
nadas de producto en la forma descrita anteriormente. Rendi-
miento total, primera y segunda cosecha cristalina, 28,8 g
20 (66 %), p.f. 250-255°C. El producto se seca a 80°C a vacío.

Los otros compuestos de esta invención pueden prepararse
se modificando los ingredientes y cantidades del ejemplo an-
terior como fácilmente entenderán los expertos en la técnica.
Por ejemplo, los derivados de quinazolinona no saturados de
25 los Ejemplos 1-6 de la patente japonesa nº 14.021 se pueden
convertir fácilmente en las correspondientes 1,2,3,4-tetra-
hidro-4(3H)-quinazolinonas por reducción con borohidruro só-
dico, como se ha indicado anteriormente para el Ejemplo I.

De los ensayos farmacológicos realizados sobre 2-metil-
30 3-o-tolil-6-sulfamyl-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4(3H)-quina



15

1 zolinona (compuesto S720-22) y otras indicaciones y analo-
gías se deduce que los compuestos de este invento son efica-
ces diuréticos, saluréticos y anti-hipertensores con baja toxi-
5 cidad. Como ejemplo damos el siguiente resumen de la farmaco-
logía del compuesto S720-22:

Resumen

a) Sintomatología y DL₅₀ aguda en ratones:

Vía oral DL₅₀ > 5000 mg/kg (48 horas)
ningún síntoma a 1000 mg/kg

10 Vía interperitoneal DL₅₀ > 1500 mg/kg (48 horas)
cierta hipotermia y actividad mo-
tora espontánea disminuida a
1000 mg/kg

b) Cardiovascular en perros:

15 Se administran dosis intravenosas de hasta 10 mg/kg. No
se producen cambios en el sistema cardiovascular.

c) Ensayo diurético en ratas:

20 Cuando se administra por vía oral en ensayos iniciales
midiendo la producción de orina (mL/kg), Na⁺, y Cl⁻
(meq/kg) a las 4 horas y a las 21 horas de la adminis-
tración de la droga, se encuentra que el S720-22 pro-
voca la pérdida de agua y sal, tiene una acción rápi-
da al principio y prolongada y parece tener una poten-
cia sobre el volumen de diuresis alrededor de diez ve-
25 ces mayor que la hidroclorotiazida y unas cien veces
mayor que la quinetazona.



157

ENSAYO DIURETICO EN RATAS

	Dosis mg/kg	Intervalo horas	Volumen ml/kg	Producción de orina valores medios		
				Na ⁺ meq/kg	Cl ⁻	
1						
5	Control	-	0 - 4	14,2	0,66	1,61
	Hidrocloro- tiazida	1,00	0 - 4	19,3 ^{##}	1,22	2,31
		0,10	0 - 4	13,2	0,72	3,42
10		0,01	0 - 4	15,7	0,81	1,76
	S720-22	10,00	0 - 4	24,9 ^{##}	1,34	3,02
		1,00	0 - 4	27,3 ^{##}	1,57 ^{##}	3,52 ^{##}
		0,10	0 - 4	20,2	1,31 ^{##}	3,09 ^{##}
		0,01	0 - 4	18,0	0,67	2,07
15	Control	-	4 - 21	24,8	1,66	2,41
	Hidrocloro- tiazida	1,00	4 - 21	22,5	1,16	1,76
		0,10	4 - 21	24,1	1,52	2,24
		0,01	4 - 21	25,0	1,60	2,31
	S720-22	10,00	4 - 21	28,7	2,23	3,22
20		1,00	4 - 21	25,9	2,11	2,87
		0,10	4 - 21	22,3	1,65	2,32
		0,01	4 - 21	24,5	1,67	2,57
	Control	-	0 - 21	39,0	2,12	4,02
	Hidrocloro- tiazida	1,00	0 - 21	41,8	2,29	3,96
25		0,10	0 - 21	37,3	2,25	5,66
		0,01	0 - 21	40,7	2,49	4,07
	S720-22	10,00	0 - 21	53,6 ^{##}	3,57 ^{##}	6,25
		1,00	0 - 21	53,2 ^{##}	3,47	6,40 ^{##}
		0,10	0 - 21	42,3	3,08	5,41
30		0,01	0 - 21	42,5	2,35	4,65



ENSAYO DIURETICO EN RATAS

	Dosis mg/kg	Intervalo horas	Volumen ml/kg	Producción de orina valores medios		
				Na ⁺ meq/kg	Cl ⁻	
1						
5	Control	-	0 - 4	15,3	1,15	2,08
	Quinetazona	1,00	0 - 4	21,4 [±]	2,30 [±]	3,23
		0,10	0 - 4	17,0	1,26	2,60
		0,01	0 - 4	15,6	1,08	2,18
10	S720-22	1,00	0 - 4	30,9 [±]	3,45 [±]	5,87 [±]
		0,10	0 - 4	33,5 [±]	3,59 [±]	6,81 [±]
		0,01	0 - 4	23,4 [±]	2,17 [±]	4,07 [±]
	Control	-	4 - 21	23,7	2,42	3,29
15	Quinetazona	1,00	4 - 21	26,4	2,04	3,09
		0,10	4 - 21	31,7 [±]	2,52	4,96
		0,01	4 - 21	28,1	2,54	4,13
	S720-22	1,00	4 - 21	36,0 [±]	2,62	4,57 [±]
		0,10	4 - 21	32,9	2,62	4,21
		0,01	4 - 21	33,6	2,56	4,52
20	Control	-	0 - 21	39,0	3,57	5,53
	Quinetazona	1,00	0 - 21	47,8 [±]	4,36	6,41
		0,10	0 - 21	48,9 [±]	3,79	8,02 [±]
		0,01	0 - 21	43,7	3,50	6,93
	S720-22	1,00	0 - 21	66,2 [±]	6,07 [±]	10,48 [±]
25		0,10	0 - 21	66,4 [±]	6,21 [±]	11,27 [±]
		0,01	0 - 21	57,0 [±]	4,74 [±]	7,65

Nota: Dosis = administración por vía oral

Intervalo = intervalo de tiempo después de la
administración de la droga durante

15



1

el cual se recoge la orina; es decir, primeras 4 horas, de la 4 a la 21 horas y durante las 21 horas totales.

5

meq/kg = miliequivalentes por kilogramo de electrolito.

K^+ = los valores del potasio se están volviendo a calcular.

Nota adicional:

10

* = diferencia estadísticamente importante ($p > 0,05$) del valor del control.

En la memoria precedente las temperaturas se dan siempre en grados centígrados.

15

Pueden introducirse varias modificaciones en la fórmula estructural de la página 2 de la memoria tal como se ha hecho por ejemplo en otras tetrahidro-7-halo-6-sulfamil-4-quinazolinonas conocidas en la técnica, sin apartarse del espíritu de la invención que se refiere particularmente al grupo arilo y alcarilo en la posición 3. R_1 , por ejemplo, puede ser un aralquilo tal como bencilo o β -fenetilo o aralquilo sustituido tal como orto-clorobencilo o similares, así como hidrógeno o alquilo inferior. R_2 , por ejemplo, puede ser alquenilo tal como alilo, butenilo y similares; también alcoxi como metoxi, etoxi y similares; y arilo tal como fenilo o naftilo; y arilo sustituido en la misma forma que el aralquilo sustituido.

20

25

También debe entenderse que cualquiera de los grupos de R_2 puede estar sustituido en el hidrógeno 2 del heterociclo.

30

Análogamente, pueden prepararse sales terapéuticamente efectivas de los compuestos de la invención según métodos



1 -conocidos en la técnica y son útiles como diuréticos. Por
ejemplo, el grupo sulfamilo reaccionará con las bases para
dar sales sódicas, potásicas o amónicas del derivado de qui-
nazolinona. El nitrógeno básico de la quinazolinona puede ha
5 cerse reaccionar con ácidos tales como clorhídrico, maleico,
tartárico y las resinas ácidas cambiadoras de ión tales como
resinas cambiadoras de catión de ácido carboxílico, ácido
fosfónico y ácido sulfónico, para dar las sales terapéutica-
mente efectivas y no tóxicas del derivado de quinazolinona.
10 Otros compuestos específicos adecuados no mencionados antes
son: 2-ciclopropil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinazolinona; 1-metil-2-metoxi-3-o-tolil-6-
sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinona; 1-metil-
3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazoli-
15 nona y 3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-
quinazolinona.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:



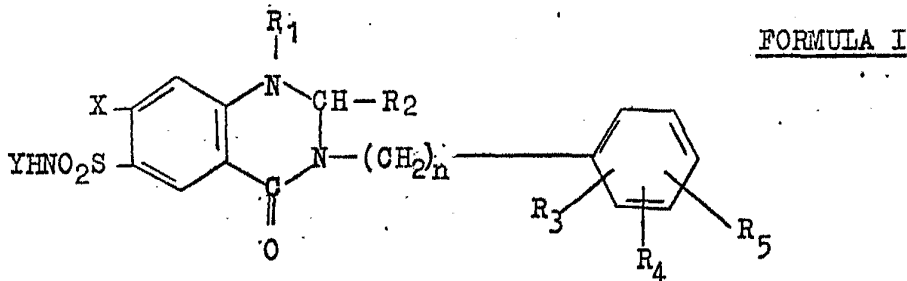
15

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de un compues
to tetrahidro-halo-sulfamil-quinazolinonas de formula:

5

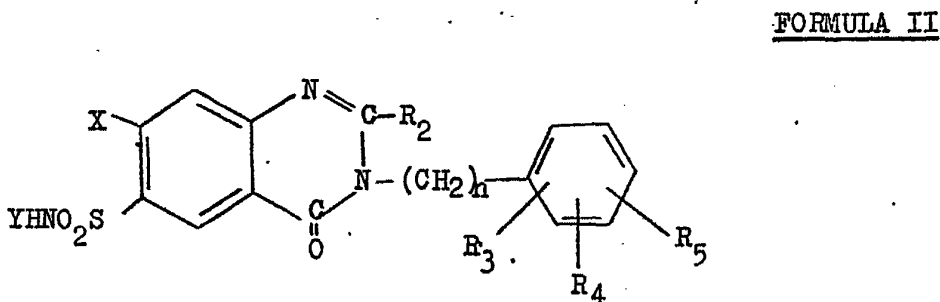


10

y sales de eficacia terapéutica del mismo, donde X es haló-
geno o trifluormetilo, Y es hidrógeno o alquilo inferior,
R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, R₂ es hidrógeno, alqui-
lo inferior, tialquilo inferior, alquilo halogenado, aral-
quilo o aralquilo sustituido, R₃ es hidrógeno, alquilo infe-
rior, hidroxilo, alcoxi inferior, NH₂, sulfamilo, halógeno o
trifluormetilo, R₄ y R₅ son cualquiera de los miembros de
R₃ y n es un número entero de 0 a 4; estando caracterizado
dicho procedimiento por reducir un compuesto de fórmula:

15

20



25

donde R₂, R₃, R₄, R₅, X e Y son los definidos anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-
terizado porque la reducción se realiza con borohidruro só-
dico en presencia de cloruro de aluminio.

30

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, carac-
terizado porque el cloruro de aluminio se disuelve en digli-



15

1 -ma, se añade sobre la solución resultante un compuesto de
Fórmula II, sobre dicha solución se añade en porciones, con
agitación, otra solución de borohidruro sódico en diglima y
se calientan las soluciones combinadas.

5 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 3 para la preparación de 2-metil-3-o-tolil-6-
sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4(3H)-quinazolinona, ca-
racterizado por disolver, con agitación, cloruro de aluminio
en diglima seca, añadir 2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-
10 4(3H)-quinazolinona sobre la solución resultante, añadir so-
bre dicha solución, en porciones y con agitación, una solu-
ción de borohidruro sódico en diglima seca y calentar las so-
luciones combinadas.

15 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 4, caracterizado por hacer reaccionar el deri-
vado de quinazolinona así obtenido con un ácido, una base,
o una resina cambiadora de ión ácido seleccionados para pro-
porcionar una sal no tóxica y de eficacia terapéutica.

20 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO TETRAIDRO-HALO-
-SULFAMIL-QUINAZOLINONAS"

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas me-
canografiadas.

Madrid, 15 diciembre 1.966
BERNARDO UNGRIA
P.P.

30