



ESPAÑA

19 ES	11 21	48 5973	10 A1
22		FECHA DE PRESENTACION	
		15-11-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente declaración y según el contenido de la Memoria adjunta.

CADUCADO

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
78-33438	27-11-78	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 239/46 // A61K 31/505	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE AMINO-3-SULFAMIDO-6-(1H-3H)-QUINAZOLIN-DIONAS-2,4"

71 SOLICITANTE (S)	(Dossier No. 561/78)
BERRI-BALZAC	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
11 bis, Rue Balzac, 75008 París, Francia

72 INVENTOR (ES)
René BARONNET y Raymond CALLENDRET

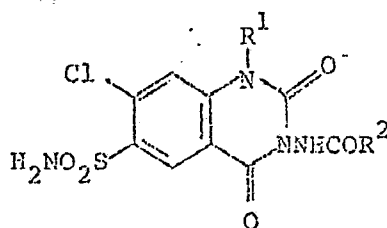
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 73.397)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de amino-3-sulfamido-6--(1H,3H)-quinazolin-dionas-2,4, utilizables en terapéutica, particularmente como diuréticos.

5 En Chemical Abstracts, Vol. 79 (1973), pág. 457, 18.752n y en la patente japonesa 7301674, se han descrito ya sulfonamidas de fórmula:

10



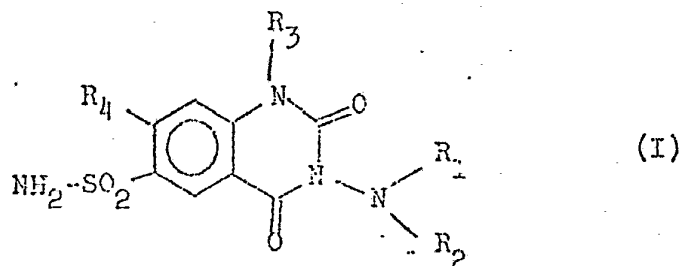
que poseen actividad diurética.

15

La presente invención tiene por objeto proporcionar nuevos derivados sulfamídicos que tienen propiedades mejoradas.

Estos nuevos compuestos responden a la fórmula:

20



25

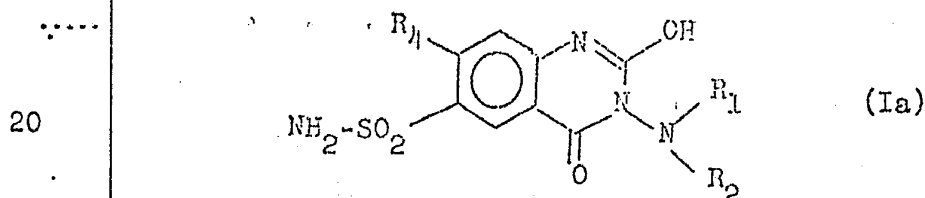
en la cual R₁ representa hidrógeno o un grupo alcohilo de.

C_1 a C_5 y R_2 representa un grupo alcohilo inferior, o bien R_1 y R_2 forman juntos y con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos un heterociclo de 5 ó 6 eslabones que puede contener otro heteroátomo (tal como el oxígeno o el nitrógeno); R_3 representa hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, y R_4 representa hidrógeno o un átomo de halógeno.

Los grupos alcohilo inferior contienen por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono.

La invención comprende también la preparación de sales de adición de los compuestos arriba indicados que contienen un grupo suficientemente básico con ácidos (particularmente el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, etc...).

En el caso en que R_3 representa hidrógeno, los nuevos derivados son susceptibles de existir en la forma tautómera de amino-3-hidroxi-2-(3,H)-quinazolina-4 de fórmula:



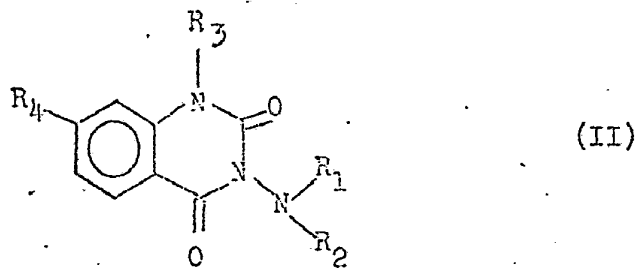
y la invención comprende también esta forma tautómera.

Estos nuevos derivados están dotados de propiedades salidiuréticas y pueden utilizarse como principios ac-

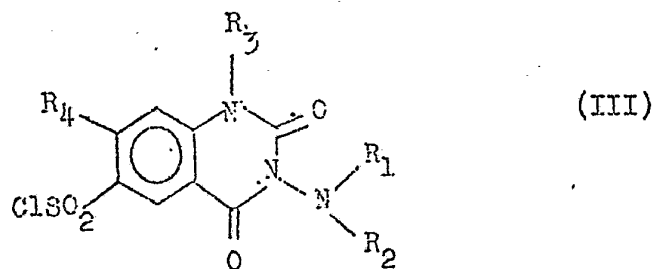
tivos de nuevos medicamentos diuréticos.

Entre los derivados de fórmula I, aquéllos en los que R_3 es un átomo de hidrógeno y R_4 un átomo de halógeno (particularmente de cloro) son particularmente interesantes por sus propiedades salidiuréticas.

El procedimiento de acuerdo con la invención de preparación de los compuestos antes citados, se caracteriza porque se hace reaccionar el ácido clorosulfónico sobre una amino-3-(1H,3H)-dioxo-2,4-quinazolina de fórmula



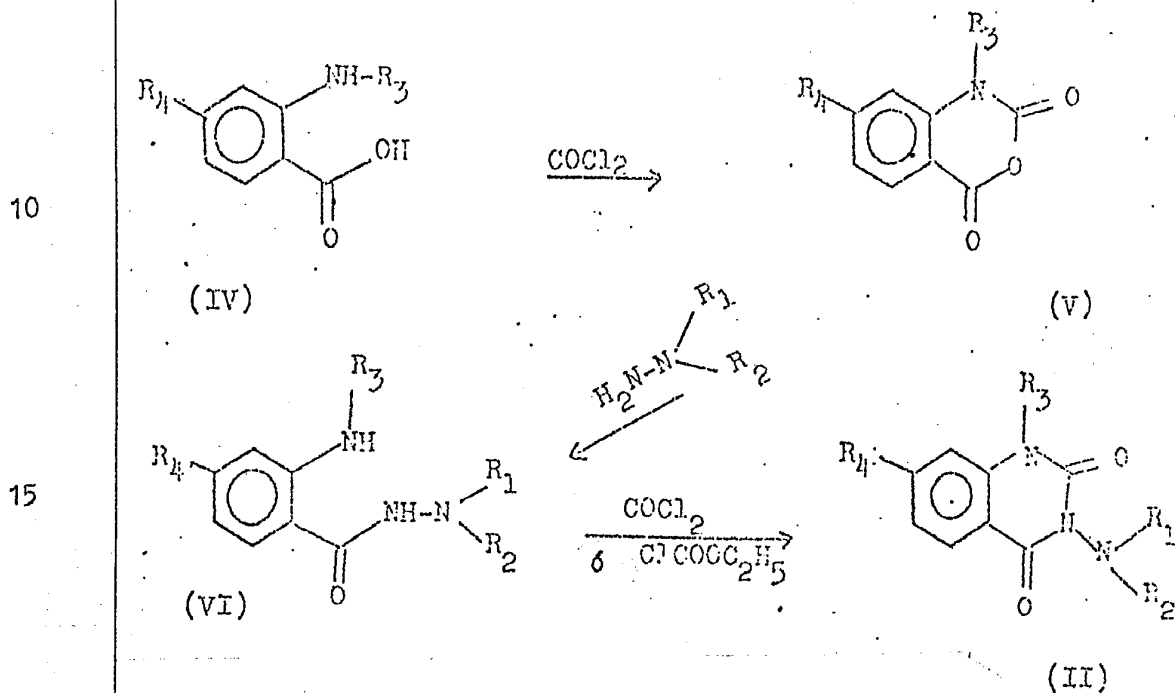
en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados antes citados, obteniéndose así un compuesto de la fórmula



en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados antes ci

tados, que se hace reaccionar a continuación con amoníaco para obtener el compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de partida de fórmula II pueden obtenerse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente, teniendo los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 los significados dados para la fórmula (I).



20 Los ácidos antranílicos de fórmula (IV) tratados por el cloruro de carbonilo dan ácidos isatoicos de fórmula (V), los cuales bajo la acción de las hidrazinas

$\text{H}_2\text{N} \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ dan las hidrazidas antranílicas de fórmula (VI)

25 que se ciclisan por la acción de COCl_2 ó $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ en las

quinazolin-dionas de fórmula (II).

Se puede poner en práctica el procedimiento de la manera siguiente:

1) Procedimiento de preparación de las dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolininas de fórmula (II):

5 a) Preparación del anhídrido isatoico de fórmula (V)

El ácido antranílico (IV) convenientemente sustituido se disuelve en una solución acuosa de ácido clorhídrico o eventualmente en el dioxano cuando este ácido no es soluble en medio ácido. Se hace pasar a través de esta solución una corriente de cloruro de carbonilo (fosgeno). El
10 anhídrido isatoico (V) precipita poco a poco. Después de 1 hora y media de contacto, el producto se filtra con succión, se enjuaga con agua y se seca en estufa a 100°C. Las aguas
15 madres pueden sufrir la acción de un segundo contacto con el fosgeno para proporcionar otra cosecha de cristalización.

b) Preparación de la hidrazida antranflica de fórmula (VI):

A una suspensión en un alcohol alifático, o mejor en un éter alcohílico de etilenglicol, particularmente el
20 éter dimetilico, de 1 mol de anhídrido isatoico (V), se añade 1 mol de hidrazina $H_2N \begin{matrix} \diagup R_1 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$. Se deja reaccionar la mezcla hasta que cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico. El disolvente se elimina parcialmente a presión reducida, y el producto de reacción se cristaliza
25 generalmente por adición de benceno. La pureza del producto

es suficiente para la etapa ulterior.

c) Ciclización de las hidrazidas antranílicas (VI) en dioxo-2,4(1H,3H)-quinazolinás de fórmula (II):

- Método A:

5 Se disuelve en la cantidad mínima de ácido clorhídrico 2N la hidrazida (VI). La solución se trata luego con cloruro de carbonilo. El producto de reacción precipita lentamente en el medio. Después de 1 hora de contacto, el producto se filtra con succión, se enjuaga y se seca. Se purifica por recristalización en etanol o isopropanol.

- Método B:

15 La hidrazida (VI) se cicliza a amino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolina (II) calentando a reflujo el producto en presencia de cloroformiato de etilo durante 3 a 4 horas. El exceso de cloroformiato de etilo se elimina por destilación y el residuo se cristaliza en etanol.

2) Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención:

20 a) Sulfonación de las dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolinás (II) a derivados clorosulfonados de fórmula (III):

La sulfonación de las dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolinás (II) se efectúa ventajosamente por calentamiento en presencia de ácido clorosulfónico durante 3 horas a 100°C. El derivado clorosulfonado (III) obtenido, después del enfriamiento de la mezcla, se precipita sobre hielo y se fil-

tra con succión. El producto bruto se utiliza directamente para la preparación de la sulfonamida.

b) Preparación de las dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolin-
as sulfonamidadas en la posición 6 de fórmula (I):

5 El derivado sulfonamidado se obtiene a partir del sulfocloruro anterior, por tratamiento con amoníaco, con preferencia una solución acuosa concentrada de amoníaco.

Las preparaciones y ejemplos no limitativos siguientes ilustran el procedimiento de la invención,

10 Preparación 1.- Preparación del anhídrido cloro-7-isatoico

15 15 g de ácido cloro-4-antranílico se disuelven en caliente en 300 cm³ de dioxano. Se hace pasar a través de la solución agitada y enfriada a 40°C una corriente de fosgeno durante 1 hora y 30 minutos; se purga el medio de reacción mediante una corriente de aire. El producto de reacción, aparecido por enfriamiento, se filtra con succión. Las aguas madres proporcionan una segunda cosecha por concentración. Punto de fusión (P.F.), con descomposición: 290°C.

20 Preparación 2.- Preparación de la amino-2-cloro-4-N-dimetilamino-benzamida

25 15 g de anhídrido cloro-7-isatoico se ponen en suspensión en 100 cm³ de etanol llevado a 60°C. Se añaden lentamente 5 g de dimetil-1,1-hidrazina. Después de la adición, la temperatura se mantiene hasta que cesa el desprendimien-

to de anhídrido carbónico. Se elimina luego el etanol a presión reducida y se recristaliza el producto de reacción en benceno, P.F.: 128-130°C.

5 Preparación 3.- Preparación de la cloro-4-N-dimetilamino-
-metilamino-2-benzamida

A 21 g de anhídrido cloro-7-metil-1-isatoico puestos en suspensión en 100 cm³ de dimetoxi-1,2-etano llevado a una temperatura de 40°C, se añaden lentamente 66 g de N,N-dimetilhidrazina. Se mantiene así en reacción hasta
10 que cesa el desprendimiento de anhídrido carbónico. La concentración a la mitad del volumen original permite cristalizar el producto de reacción que puede recristalizarse en una mezcla benceno-ciclohexano. P.F. = 146°C.

15 Preparación 4.- Preparación de la cloro-7-dimetilamino-3-
-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolina (ciclización con fosgeno)

Se disuelven 9 g de amino-2-cloro-4-N-dimetilamino-benzamida en 250 cm³ de ácido clorhídrico 2N. Se hace pasar a través de la solución una corriente de fosgeno durante 1 hora. Después de haber purgado el aparato, el producto que ha precipitado se filtra con succión y se lava con
20 agua. Se obtiene una segunda cosecha de producto haciendo pasar una nueva corriente de fosgeno a través de las aguas madres. Se purifica el producto por cristalización en etanol. P.F. = 300-302°C.

25 Preparación 5.- Preparación de la dimetilamino-3-dioxo-

-2,4-(1H,3H)-quinazolina (ciclización con fosgeno)

Se ponen en solución 25,6 g de amino-2-N-dimetil-amino-benzamida en 500 cm³ de ácido clorhídrico 2N. A través de la solución, se hace pasar una corriente de fosgeno durante 1 hora y media; después de haber purgado el aparato, el producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se purifica por recristalización en etanol. P.F. = 234°C.

Preparación 6.- Preparación de la dioxo-2,4-metil-1-piperidino-3-(1H,3H)-quinazolina (ciclización con fosgeno)

Se ponen en solución 10 g de metilamino-2-N-piperidino-benzamida en 200 cm³ de ácido clorhídrico 2N. Se hace pasar a través de la solución agitada una corriente de fosgeno durante 1 hora. Después de haber purgado el aparato, la solución se lleva a pH 4 por adición de lejía de sosa. El precipitado obtenido se filtra con succión y se purifica por recristalización en etanol. P.F. = 164°C.

Preparación 7.- Preparación de la cloro-7-etil-1-dioxo-2,4-morfolino-3-(1H,3H)-quinazolina (ciclización con cloroformiato de etilo).

6 g de cloro-4-etilamino-2-N-morfolinobenzamida se calientan a reflujo durante 3 horas en 20 cm³ de cloroformiato de etilo. Después de enfriamiento parcial, el exceso de cloroformiato de etilo se elimina por destilación a presión reducida. El residuo se toma luego con etanol para su

cristalización. P.F. = 240°C.

Ejemplo 1

a) Preparación del [cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolinil-6]-sulfocloruro

5 9,5 g de cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-
-quinazolina se añaden en pequeñas porciones a 35 cm³ de
ácido clorosulfónico. La mezcla se calienta a 100°C por me-
dio de un baño de aceite durante 3 horas. Después de enfriar,
la mezcla se vierte lentamente y con precaución sobre 200 g
10 de hielo machacado. El sulfocloruro precipitado se filtra
con succión y se enjuaga con 30 cm³ de agua. La pureza del
producto así obtenido es suficiente para la etapa ulterior.

b) Preparación de la cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-quinazolina

15 Se calientan 9,5 g de [cloro-7-dimetilamino-3-dio-
xo-2,4-(1H,3H)-quinazolinil-6]-sulfocloruro en 100 cm³ de
amoníaco concentrado durante 1 hora. El producto cristali-
za por concentración de la solución. Se filtra con succión,
se enjuaga con agua y se recristaliza en etanol. P.F. =
20 235-238°C (260-270°C).

Ejemplo 2

Preparación de la metil-1-cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-
-sulfonamido-6-(1H,3H)-quinazolina

25 Se introducen 5 g de metil-1-cloro-7-dimetilamino-
-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolina en pequeñas porciones y ba-
07119

jo agitación en 20 cm³ de ácido clorosulfónico. Después del final de la adición, la solución obtenida se calienta a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la solución se vierte lentamente y con precaución sobre 100 g de hielo machacado. El producto de reacción precipita, se filtra con succión, se enjuaga con 10 cm³ de agua helada. El producto bruto así obtenido se calienta en 50 cm³ de amoníaco concentrado durante 1 hora. El producto de reacción precipita completamente por enfriamiento. Se filtra luego con succión y se purifica por cristalización en etanol. P.F. = 292°C.

Ejemplo 3

Preparación de la dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-quinazolina

Se añaden 6 g de dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolina en pequeñas porciones a 25 cm³ de ácido clorosulfónico. La mezcla se calienta a 100°C por medio de un baño de aceite durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se vierte lentamente y con precaución sobre 200 g de hielo triturado. Precipita el (dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolinil-6)-sulfocloruro. Se filtra con succión y se enjuaga con 20 cm³ de agua. El producto así obtenido se calienta en 50 cm³ de amoníaco concentrado durante 1 hora. El producto cristaliza por neutralización. Se filtra con succión, se enjuaga con agua y se cristaliza en etanol. P.F. = 305°C.

25

07119

Ejemplo 4Preparación de la metil-1-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-
-sulfonamido-6-quinazolina

5 Se añaden 6 g de metil-1-dimetilamino-3-dioxo-2,4-
-(1H,3H)-quinazolina en pequeñas porciones a 30 cm³ de áci-
do clorosulfónico. La mezcla se calienta a 100°C por medio
de un baño de aceite durante 3 horas. Después del enfriamien-
to, la mezcla se vierte lentamente y con precaución sobre
200 cm³ de hielo triturado. Precipita el (metil-1-dimetil-
10 amino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolinil-6)-sulfocloruro. Se
filtra con succión y se enjuaga con 20 cm³ de agua. El pro-
ducto así obtenido se calienta en 50 cm³ de amoníaco concen-
trado durante 1 hora. Después del enfriamiento, el producto
obtenido se filtra con succión. Se purifica por recristali-
15 zación en agua. P.F. = 263-265°C.

Por modos operatorios análogos a los descritos en
los ejemplos anteriores se han preparado:

la cloro-7-morfolino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-qui-
nazolina, P.F. = 312°C

20 la metil-1-cloro-7-morfolino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonami-
do-6-quinazolina, P.F. = 280°C

la etil-1-cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfona-
mido-6-quinazolina, P.F. = 237°C

25 la cloro-7-dietilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-
-quinazolina, P.F. = 150°C

la cloro-7-piperidino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-
-quinazolina, P.F. = 277°C

la metil-1-cloro-7-piperidino-3-dioxo-2,4-sulfonamido-6-
-quinazolina, P.F. = 295°C

5 y la cloro-7-N-metilpiperazino-3-dioxo-2,4-sulfonamido-6-
-quinazolina, P.F. = 316°C.

Los resultados de ensayos toxicológicos y farma-
cológicos que se exponen a continuación ilustran las acti-
vidades de los compuestos preparados de acuerdo con la in-
vención.

A - Toxicidad

Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) son sustancias
cuya toxicidad aguda en el ratón es pequeña: es superior a
1 g/kg por vía intraperitoneal y superior a 2,5 g/kg por
vía oral.

Estos productos, en aplicación subaguda, no pro-
ducen alteración alguna de la nefrona.

B - Actividad farmacológica

Los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) presentan
esencialmente una acción salidiurética y están desprovistos
de acciones secundarias susceptibles de contrarrestar su
utilización.

Algunos de entre ellos pueden utilizarse, no sólo
por vía oral, sino también por vía inyectable, en cuyas con-
diciones son capaces de provocar una abundante diuresis in-

mediata.

Dichos compuestos se han comparado con dos sustancias testigo: la furosemida (ácido cloro-4-furfurilamino-2-sulfamoil-5-benzoico) y la hidroclorotiazida (dioxo-1,1-cloro-6-dihidro-3,4-sulfamoil-7-(1,2,4)H-benzotiadiazina).

El estudio de la actividad diurética se ha efectuado como sigue:

La experiencia se ha realizado utilizando la técnica de LIPSCHITZ y colaboradores (J. Pharm. Exp. Ther. 1943, 72, pág. 97) modificada para las presentes circunstancias.

Lotes de 6 ratas macho, con un peso aproximado de 150 g, en ayunas y privadas de bebida la víspera del ensayo, se han introducido por pares en cámaras de metabolismo durante un período de 6 horas.

Los productos a ensayar se han administrado por vía oral, mediante sonda, al mismo tiempo que una sobrecarga hídrica (agua del grifo a 37°C), a razón de 5 ml por cada 100 g de peso corporal.

Se han recogido los volúmenes de orina y se han medido cada hora, y la cantidad de orina excretada se da en ml por hora y por rata.

Las determinaciones del cloro, del sodio y del potasio se efectúan sobre muestras tomadas cada 6 horas, y se expresan en miliequivalentes por litro de orina y por

25

07119

100 g de peso de la rata.

A partir de estas cifras y por relación con los testigos se han podido calcular los porcentajes de aumento o de disminución de la diuresis.

5 La excreción urinaria se calcula mediante la relación:

$$\text{E.U.} = \frac{\text{Volumen de orina recogido} \times 100}{\text{Volumen medio de agua administrado}}$$

10 La actividad diurética se obtiene haciendo la relación:

$$\frac{\text{E.U. tratados}}{\text{E.U. testigos}}$$

15 Los resultados obtenidos figuran en las tablas I a III siguientes; dichos resultados permiten constatar que los compuestos A, B y C de acuerdo con la invención, del mismo modo que la hidroclorotiazida y la furosemida, aumentan la diuresis.

20 En la tabla I figura la acción diurética con sobrecarga hídrica para los compuestos A, B y C, y para la furosemida y la hidroclorotiazida.

En la tabla II figura la acción diurética con sobrecarga hidrosodada para el compuesto A y la furosemida.

25 A título de ejemplo, a la dosis de 10 mg/kg, el compuesto A tiene una actividad diurética sensiblemente igual a la de 25 mg/kg de furosemida, lo que corresponde a una acción diurética sensiblemente doble.

Por otra parte, a las dosis equivalentes anteriores, la pérdida de potasio para el compuesto A (19%) es muy significativamente inferior a la correspondiente a la furose-
mida (30,3%).

5

La diuresis se ha confirmado por otra parte en el perro Beagle, por vía intraperitoneal. La diuresis observa-
da al cabo de 1 hora en función de la dosis inyectada se
representa en la tabla III en la que se comprueba que, pa-
ra el compuesto A, la diuresis máxima al cabo de 1 hora se
alcanza con una dosis de 2 mg/kg y que la diuresis se ha
multiplicado por 600/100. En tanto que el sodio eliminado
en el volumen de orina emitido está próximo a 10 veces el
del testigo, la tasa de potasio se ha multiplicado sólo por
1,2.

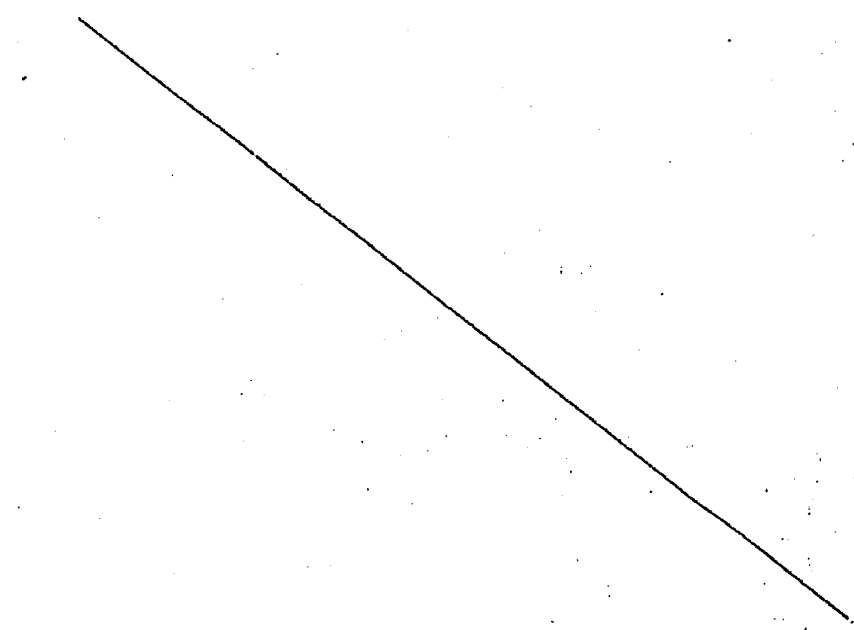
10

15

20

25

07119



ACCION DIURETICA EN SOBRECARGA HIDRICA SOBRE LA RATA

TABLA I

Dosis admini- stra- da mg/kg	Compuesto A			Compuesto B			Compuesto C			Furosemida			Hidroclor- otiazida		
	dV	Na	K	dV	Na	K	dV	Na	K	dV	Na	K	dV	Na	K
0,1	+ 4,4	+ 84,4	+19	+ 4	+ 73	+ 8	+ 8	+ 57	+15	-	-	-	+ 1	+5,9	+ 1
1	+ 8,8	+139,4	+18	+ 5	+160	+15	+15	+141	+17	-	-	-	+38	+374	+29
10	+33,3	+551	+71	+30	+582	+35	+35	+513	+47	-	-	-	+40	+430	+22
25	+39,7	+672	+67	+35	+671	+33	+33	+583	+42	+18	+ 2	+ 2	+46	+504	+44
50	+23,6	+606	+20	+31	+550	+21	+21	+531	+57	+76	+84	+84			

dV = porcentaje del volumen de orina emitido con relación al lote testigo y llevado a 100 g de peso corporal

Na = número de miliequivalentes/litro para 100 g de animal

K = número de miliequivalentes/litro para 100 g de animal

Compuesto A = Cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-quinazolina

Compuesto B = Cloro-7-dietilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-quinazolina

Compuesto C = Cloro-7-piperidino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-quinazolina.

ACCION DIURETICA EN SOBRECARGA HIDROSODADA SOBRE LA RATA

TABLA II

Dosis adminis- trada en mS/kg	Compuesto A			Furosemina		
	dV	Na	K	dV	Na	K
1	- 11	- 1	- 13			
5	-	-	-	- 30	- 24	- 15
10	+ 27	+ 43	+ 18	+ 23	+ 23	+ 30
25	+ 56	+ 64	+ 38			
50	+ 73	+ 75	+ 30			

dV = porcentaje del volumen de orina emitido con relación al lote testigo y llevado a 100 g de peso corporal

Na = número de miliequivalentes/litro para 100 g de animal

K = número de miliequivalentes/litro para 100 g de animal

5

10

15

20

25

07119

DIURESIS EN EL PERRO BEAGLE

=====

TABLA III

Dosis intrave- nosa mg/kg	Emisión de orina en ml										TOTAL		
	0,5 mn	5-10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60mn						
Testigo	2,0	2,0	1,0	1,5	3,5	3,5	3,5	3,0					16,5
1	3,5	5,0	8,5	7,0	9,0	9,0	8,0	9,0					50,0
2	8,0	14,5	20,5	18,5	15,5	11,5	8,5	7,0					97,0
5	9,5	10,5	10,0	8,0	9,0	5,5	7,0	7,5					59,5
10	A.O.	8,0	9,0	10,0	4,0	8,0	7,5	7,5					50,5

Los compuestos de fórmula (I) ó (Ia) son particularmente administrables por vía oral y parenteral.

Para estos modos de administración, dichos compuestos se formulan ventajosamente en dosis unitarias tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, soluciones inyectables, etc... en las cuales el principio activo está asociado a los excipientes y vehículos farmacéuticos usuales apropiados.

Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de 5 mg a 30 mg de principio activo.

A continuación se dan, a título de ejemplo, dos formulaciones de medicamentos:

Comprimidos:

Cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-sulfamido-6-(1H,3H)quinazolina 15 a 20 mg

Excipiente, para un comprimido.

Solución inyectable:

- Cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-sulfamido-6-(1H,3H)quinazolina 10 mg

- Cloruro de sodio 15 mg

- Agua destilada: cantidad suficiente para una ampolla de 2 ml.

25

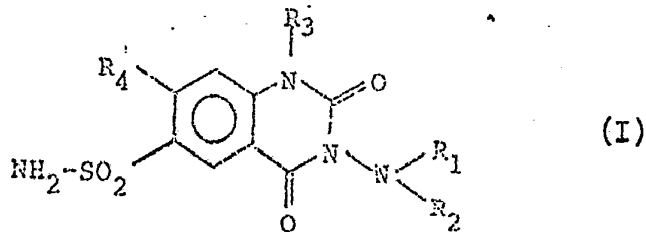
07119

REIVINDICACIONES

5

1ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de amino-3-sulfamido-6-(1H,3H)-quinazolin-dionas-2,4 de fórmula:

10

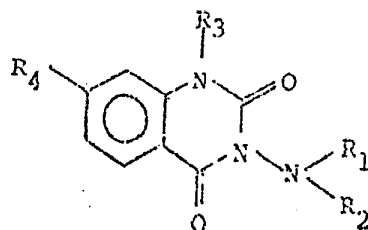


15

en la cual R_1 representa hidrógeno o un grupo alcoholo de C_1 a C_5 y R_2 representa un grupo alcoholo inferior, o bien R_1 y R_2 forman juntos y con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo con 5 ó 6 eslabones que puede contener otro heteroátomo; R_3 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, y R_4 representa hidrógeno o un átomo de halógeno; la forma tautómera de tipo amino-3-hidroxi-2-(3,H)-quinazolina-4 de los compuestos de fórmula I en los cuales R_3 es hidrógeno; y las sales de adición con ácidos de los compuestos anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido clorosulfónico con una amino-3-(1H,3H)-dioxo-2,4-quinazolina de fórmula:

25

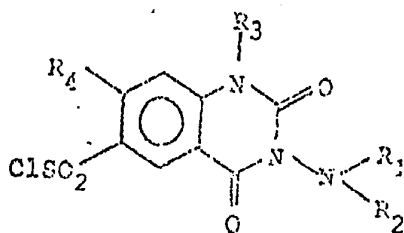
07119



(II)

5

en la cual R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados dados arriba, obteniéndose así un compuesto de fórmula:



(III)

10

en la cual R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados dados arriba, que se hace reaccionar a continuación con amoníaco para obtener el compuesto de fórmula (I).

15

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción con el amoníaco se efectúa en caliente por medio de una solución acuosa concentrada de amoníaco.

20

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a ó 2^a, caracterizado porque se hace reaccionar la cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolina con ácido clorosulfónico y se hace reaccionar el [cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolinil-6]-sulfocloruro

25

07119

así obtenido con amoníaco, obteniéndose así la cloro-7-dimetilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-quinazolina.

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque se hace reaccionar la cloro-7-dietilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolina con el ácido clorosulfónico y se hace reaccionar el cloro-7-dietilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-quinazolinil-6-sulfocloruro así obtenido con amoníaco, obteniéndose así la cloro-7-dietilamino-3-dioxo-2,4-(1H,3H)-sulfonamido-6-quinazolina.

10 5ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ANILINO-3-SULFAMIDO-6-(1H-3H)-QUINAZOLIN-DIONES-2,4.

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

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

Madrid. 15. NOV. 1979

P.A.

20

Fernando de Elizaburu
Por Poder

25 07119

VAL