

RAN 4021/9 cip II



298317

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

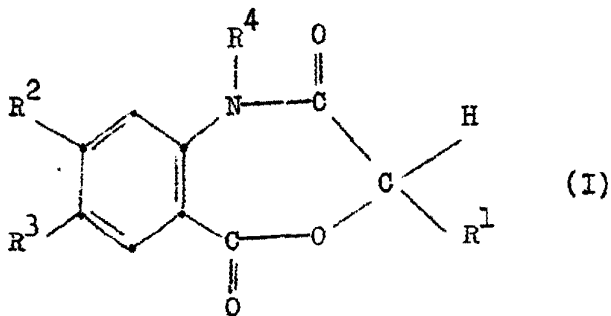
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE QUINAZOLONA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de quinazolona (o quinazolinona), el cual consiste en tratar un compuesto de la fórmula

5.



10.



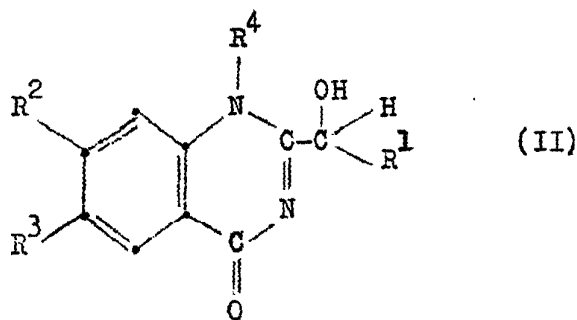
298317

donde R^1 representa hidrógeno o alquilo inferior, R^2 representa hidrógeno o halógeno, R^3 representa, hidrógeno, halógeno o sulfamilo y R^4 representa alquilo inferior, fenilo o alquilfenilo inferior,

5.

con amoníaco, para obtener un compuesto de la fórmula

10.



15.

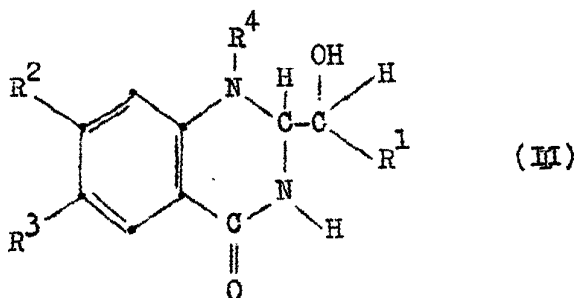
donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes,

en transformar, si se desea, el compuesto de la fórmula

20.

la II en un compuesto de la fórmula

25.





298317

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes,

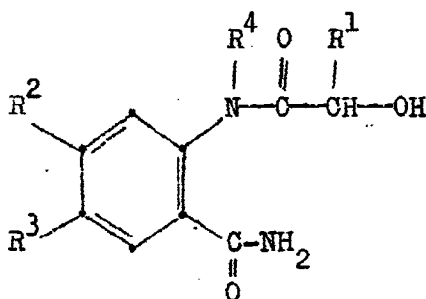
y, si se desea, en convertir el compuesto de la fórmula II o III en una sal.

5. La expresión "alquilo inferior" se aplica a designar porciones de alquilo inferior con cadena recta y ramificada, tales como metilo. La expresión "alquilfenilo inferior", tal como se usa en toda la exposición, se aplica a designar un anillo fenílico que tiene porciones de alquilo inferior substituidas en él.
- 10.

La conversión de los compuestos correspondientes a la fórmula I en compuestos correspondientes a la fórmula II anterior se desarrolla en dos etapas. La primera etapa consiste en abrir el anillo de siete miembros para formar un intermediario de la fórmula

15.

20.



25.

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes,



098317

- compuesto que en la segunda etapa de la conversión se somete a cierre del anillo para formar el sistema de anillo de seis miembros de la fórmula II anterior. La conversión de un compuesto de la fórmula I a compuesto
5. de la fórmula II puede, desde luego, efectuarse aislando o no el compuesto intermediario de la fórmula IV anterior. Así, puede tratarse con amoníaco un compuesto de la fórmula I anterior e interrumpirse la reacción cuando se ha obtenido un compuesto de la fórmula IV, y luego dicho
 10. compuesto de la fórmula IV puede hacerse reaccionar ulteriormente con amoníaco, para obtener un compuesto de la fórmula II. Por otra parte, puede tratarse con amoníaco un compuesto de la fórmula I hasta obtener un compuesto de la fórmula II sin interrumpir la reacción ni aislar
 15. ningún intermediario de la fórmula IV anterior.

- El tratamiento con amoníaco puede efectuarse a temperatura ambiente o a temperatura superior o inferior a la ambiente. Cuando se realiza a temperatura ambiente, la temperatura debe ser tal, desde luego, que
20. no escape ninguna proporción importante del amoníaco que se usa. El tratamiento con amoníaco se lleva a cabo ventajosamente en un alcohol inferior, como metanol, etanol, propanol, etc., que puede servir por si solo como disolvente, o bien puede emplearse como medio disol-
 25. vente cualquier otro disolvente orgánico convencional,

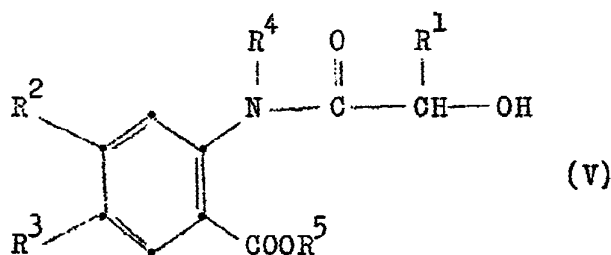


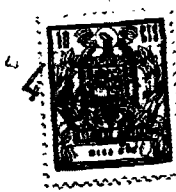
278317

por ejemplo una cetona como la acetona, un hidrocarburo como el benceno, etc.

- En un aspecto preferido, la reacción de los compuestos de la fórmula I anterior con amoníaco se
5. desarrolla en presencia de un alcohol inferior. El alcohol, como se ha señalado antes, se utiliza mejor empleándolo como medio disolvente. En alternativa, también como se ha señalado antes, el alcohol, el amoníaco y el compuesto de la fórmula I anterior puede añadirse sucesivamente o simultáneamente a cualquier disolvente orgánico convencional, como los detallados antes, y efectuarse en ellos el procedimiento de acuerdo con este invento. Por ejemplo, puede añadirse a cualquier disolvente orgánico convencional el alcohol y el compuesto correspondiente
 10. a la fórmula I. Luego puede efectuarse la reacción con el amoníaco utilizando como medio reaccional dichos disolventes orgánicos convencionales. En consecuencia, la apertura del anillo se efectúa, en este aspecto, por alcoholólisis. El proceso puede detenerse en esta fase,
 15. con lo que se obtienen compuestos de la fórmula

25.





298317

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes y R^5 representa un grupo de alquilo inferior.

5. Los compuestos de la fórmula III anterior pueden prepararse mediante reducción de los compuestos de la fórmula II anterior. Tal reducción puede realizarse tratando compuestos de la fórmula II anterior con procedimientos convencionales, por ejemplo con un agente reductor apropiado como el borohidruro sódico, hidrogenando con empleo de platino, etc.

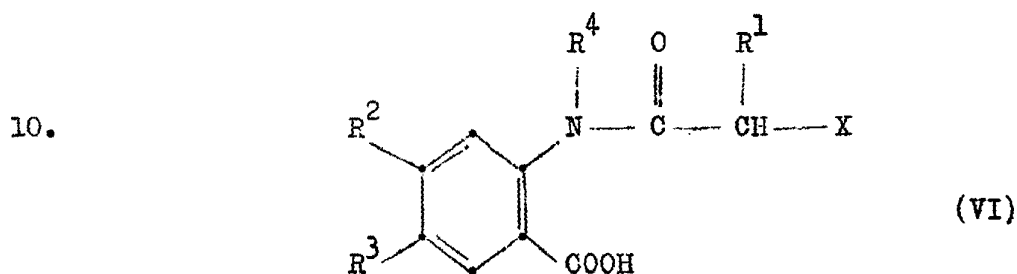
- El tratamiento se efectúa en presencia de disolventes orgánicos inertes apropiados, como tetrahydrofurano, etilenglicol, éter dimetílico, etc. De preferencia, durante la etapa de reducción está presente un catalizador como el $AlCl_3$ si se emplea para tal fin un agente reductor, por ejemplo borohidruro sódico.
- 15.

- Dentro de la esfera de este invento se incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas anteriores designadas II y III. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula III son de naturaleza básica y por lo tanto forman sales con ácidos aceptables en farmacia. Representantes de tales ácidos son el ácido clorhídrico, el ácido cítrico, el ácido etansulfónico, el ácido maléico, etc.
- 20.
- 25.



298317

- Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse a partir de ácido antranílico N-sustituido. En esta preparación, la primera etapa consiste en haloacilar dicho ácido antranílico de material de partida para
5. formar un compuesto de la fórmula



15. donde X es halógeno y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes,

- La haloacilación puede efectuarse tratando
20. el ácido antranílico N-sustituido con un haluro de alfa-haloalcancilo inferior, como el cloruro de cloroacetilo, el bromuro de 2-bromopropionilo, etc., en presencia de piridina, dimetilformamida, etc. El tratamiento puede efectuarse en cualquier disolvente orgánico inerte,
25. como éter o similares, o bien la dimetilformamida, la piridina, etc., pueden servir de medio disolvente.



298317

- Los compuestos de la fórmula VI anterior pueden ser convertidos en los compuestos deseados de la fórmula I anterior mediante tratamiento con dos o más equivalentes de dimetilformamida. Este tratamiento puede efectuarse en disolventes orgánicos inertes convencionales, como éter, dioxano o análogos, o bien la propia dimetilformamida puede servir de disolvente. El tratamiento se efectúa convenientemente a temperatura elevada, pues se ha comprobado que la reacción depende de la temperatura y se acelera mediante el aumento de temperatura. De preferencia, la reacción debe realizarse por encima de unos 70°C. Es particularmente ventajoso efectuar la reacción entre unos 100°C y el punto de ebullición del medio disolvente (por ejemplo, 155°C, punto de ebullición de la dimetilformamida).
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula II anterior pueden designarse como 1,4-dihidro-2-(alfa-hidroxi-alquilo inferior)-4-quinazolinonas. Los compuestos de la fórmula III anterior son los derivados 2,3-dihidro de los compuestos de la fórmula II anterior y pueden designarse como 2-(alfa-hidroxi-alquilo inferior)-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinazolinonas.
- 20.

- Los compuestos de las fórmulas II y III son compuestos de utilidad farmacéutica. Más particularmente, aquellos en los que R^3 es sulfamilo y R^2 es halógeno son útiles como diuréticos. Los compuestos de las fórmu-
- 25.



298317

las II y III en que R^3 es hidrógeno o halógeno son útiles como dilatadores bronquiales. Además, los compuestos de las fórmulas II y III son útiles como hipotensores. Particularmente útiles son los compuestos de la fórmula II en que R^4 es fenilo, R^2 y R^3 son hidrógeno y R^1 es alquilo inferior, de preferencia metilo, porque estos compuestos tienen propiedades coleréticas.

Los compuestos de las fórmulas II y III anteriores y sus sales atóxicas pueden administrarse por vía interna, por ejemplo parenteral o enteral, con dosificación ajustada a los requerimientos individuales. Se los puede combinar en formas de dosificación farmacéutica convencionales, por ejemplo formas sólidas y líquidas como suspensiones, soluciones, comprimidos, cápsulas o similares.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento, sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

20. EJEMPLO 1.

A la solución de 15,1 g de ácido N-metilantranílico en 100 cc de dimetilformamida a 0°, se añadieron 13,4 g de cloruro de cloroacetilo y se agitó la mezcla reaccional durante 2 horas. Se agregó un gran exceso de agua y se extrajo con cloruro de metileno la suspensión resultante. El extracto fue lavado con agua, secado sobre



298317

- sulfato sódico y evaporado en vacío. Se disolvió el residuo en 600 cc de dimetilformamida y se sometió a reflujo esta solución durante 4 1/2 horas. Se evaporó la solución en vacío hasta sequedad y se disolvió el residuo en 500 cc
5. de cloruro de metileno. Luego se lavó sucesivamente con agua, con bicarbonato sódico al 10% y con agua, se secó y se evaporó. El residuo sólido fue cristalizado a partir de metanol y dió 1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5-(1H,3H)-diona.
10. Se saturó con amoníaco, a temperatura ambiente, una suspensión de 16 g de 1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona en 1000 cc de metanol. La solución resultante se dejó en reposo durante 1 semana y luego se la evaporó en vacío. El residuo sólido fue recristalizado a partir
15. de metanol y dió 2-hidroximetil-1-metil-4(1H)-quinazolinona, de punto de fusión 178-180°.

EJEMPLO 2.

- A una solución de 9,2 g de ácido 5-cloro-N-
20. -metilantranílico en 50 cc de dimetilformamida a 0°, se añadieron 6 g de cloruro de cloroacetilo y se agitó la mezcla reaccional durante 2 horas. Se añadió un gran exceso de agua y se extrajo con cloruro de metileno la suspensión resultante. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó.
25. El residuo fue disuelto en 150 cc de dimetilformamida,



298313

- sometido a reflujo durante 2 horas y luego evaporado en vacío. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y luego se lavó la solución, sucesivamente, con agua, con solución al 10% de bicarbonato sódico y con agua. Se secó
5. la mezcla resultante y se la evaporó. El residuo sólido fue recristalizado a partir de metanol y dió 7-cloro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 147-149°.
- Se saturó con amoníaco a temperatura ambiente
10. la suspensión de 11,3 g de 7-cloro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona en 500 cc de metanol y se dejó en reposo durante 1 semana la solución resultante. El precipitado que se formó en este tiempo fue recogido, hervido en metanol y filtrado. Dio 6-cloro-2-hidroximetil-1-
15. -4(1H)-quinazolinona, que fundió gradualmente por encima de 205°.

EJEMPLO 3.

- Se enfrió hasta 0° una solución agitada de 15,1
20. g de ácido N-metilantranílico y 9,6 g de piridina en 1.000 cc de éter anhidro y luego se la añadió a gotas una solución de 25,9 g de bromuro de alfa-bromopropionilo. Se agitó la mezcla reaccional durante 2 horas más y a ello siguió la adición de éter saturado con cloruro de hidróge-
25. no, hasta que ya no se produjo precipitación. Se filtró



298317

- el clorhidrato de piridina y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo no cristalino, ácido N-metil-N-(alfa-bromopropionil)-antranílico, fue disuelto en 1.000 cc de dimetilformamida, sometido a reflujo durante
5. 4 horas y luego evaporado. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y esta solución se lavó sucesivamente con agua, con bicarbonato sódico al 10% y con agua, se secó y se evaporó. El residuo cristalino fue recristalizado por dos veces a partir de metanol y dió dl-1,3-
10. -dimetil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 143-144°.

- Se saturó con amoníaco, a temperatura ambiente, la suspensión de 10,2 g de 1,3-dimetil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona en 500 cc de metanol y se dejó en reposo
15. durante 1 semana la solución resultante. Luego se la evaporó hasta sequedad y se recristalizó el residuo a partir de metanol, para obtener dl-2-(1-hidroxietil)-1-metil-4(1H)-quinazolinona, de punto de fusión 155-157°.

20. EJEMPLO 4.

- A la solución agitada de 7,4 g de ácido 5-cloro-N-metil-antranílico, en 25 cc de dimetilformamida a 0°, se añadieron 10,6 g de bromuro de bromopropionilo y se agitó durante 3 horas la mezcla resultante. Luego se la
25. virtió en un gran exceso de agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó y evaporó el extracto, se disolvió



298317

- el residuo no cristalino, ácido N-metil-N-(alfa-bromo-propionil)-5-cloroantranílico, en 300 cc de dimetilformamida y se sometió la solución a reflujo durante 2 horas. Luego se evaporó la solución, se recogió el residuo en
5. cloruro de metileno, se lavó esta solución sucesivamente con agua, con bicarbonato sódico al 10% y con agua, se secó y se evaporó. La cristalización a partir de metanol dió dl-7-cloro-1,3-dimetil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 126-128°.
10. Se saturó con amoníaco, a temperatura ambiente, la suspensión de 12 g de 7-cloro-1,3-dimetil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona en 750 cc de metanol. Se dejó en reposo durante 1 semana la solución resultante, luego se la evaporó hasta sequedad y se recristalizó el residuo
15. 2 veces a partir de agua, lo que dió dl-6-cloro-2-(1-hidroxi-til)-1-metil-4(1H)-quinazolinona, de punto de fusión 175,5-177,5°.
- EJEMPLO 5.
20. Se añadieron 19 g de cloruro de cloroacetilo a una solución de 27 g de ácido 4-cloro-N-metilantranílico en 100 cc de dimetilformamida a 0° y se agitó la mezcla reaccional durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó un gran exceso de agua y se extrajo con cloruro de
25. metileno la suspensión resultante. El extracto se lavó



208317

con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó en vacío. El residuo sólido fué recriсталizado a partir de una mezcla de cloruro de metileno y hexano, para obtener ácido 4-cloro-N-cloroacetil-N-metilantranílico, 5. de punto de fusión 162-165°.

Se hirvió en reflujo durante 2 horas una solución de 28 g de ácido 4-cloro-N-cloroacetil-N-metilantranílico en 1.000 cc de dimetilformamida y luego se la evaporó en vacío. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó la solución sucesivamente con agua, con solución al 10% de bicarbonato sódico y con agua. Se secó la solución y se la evaporó. El residuo fue recriсталizado a partir de metanol y dió 8-cloro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 15. 216-218°.

Se saturó con amoníaco una suspensión de 10 g de 8-cloro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5-(1H,3H)-diona, en 1.000 cc de metanol y se dejó en reposo durante 4 días la solución resultante. Luego se evaporó la solución y se 20. disolvió el residuo en cloruro de metileno. La adición de hexano precipitó 7-cloro-2-hidroximetil-1-metil-4(1H)-quinazolinona, que funde por encima de 225°.

EJEMPLO 6.

25. A una solución agitada de 21,3 g de ácido N-fenil-antranílico y 9,6 g de piridina en 1.500 cc de



298317

éter anhidro a 0°, se añadieron a gotas 13,4 g de cloruro de cloroacetilo. Se prosiguió la agitación durante 2 horas más y se precipitó el exceso de piridina por adición de una solución etérea de cloruro de hidrógeno gaseoso.

5. Se separó por filtración el clorhidrato de piridina y se evaporó el filtrado en vacío hasta sequedad. La recristalización del residuo a partir de etanol dió ácido N-cloroacetil-N-fenilantranílico, de punto de fusión 183-184°.

- Se sometió a reflujo durante 4 horas una solución de 17 g de ácido N-cloroacetil-N-fenilantranílico en 500 cc de dimetilformamida y luego se la evaporó en vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y esta solución se lavó sucesivamente con agua, con solución al 10% de bicarbonato sódico y con agua. Se secó y evaporó la solución y el residuo, recristalizado a partir de metanol, dió 1-fenil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 136-138°.
- 10.
- 15.

- Se saturó con amoníaco una suspensión de 12,6 g de 1-fenil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona en 500 cc de metanol y se dejó en reposo durante 3 días la solución resultante. Luego se evaporó la solución, y la cristalización del residuo a partir de etanol dió 2-hidroxi-metil-1-fenil-4(1H)-quinazolinona, de punto de fusión 203-208°.
- 20.

25.

EJEMPLO 7.

A una solución agitada de 42,6 g de ácido



298317

- N-fenilantranílico y 19,2 g de piridina en 3 litros de éter anhidro a 0°, se añadieron cuidadosamente 51,8 g de bromuro de alfa-bromopropionilo. Se prosiguió la agitación durante 2 horas más y se precipitó el exceso de piridina por adición de una solución etérea de cloruro de hidrógeno gaseoso. Se separaron por filtración las sales piridínicas y se evaporó el filtrado en vacío hasta sequedad. El producto no cristalino resultante, ácido N-fenil-N-(alfa-bromopropionil)-antranílico, fue disuelto en 1.000 cc de dimetilformamida y esta solución se sometió a reflujo durante 4 horas y luego se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se lavó la solución con solución al 10% de bicarbonato sódico y con agua, se secó y se evaporó. La cristalización a partir de metanol dió 3-metil-1-fenil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona, de punto de fusión 186-187,5°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- Se saturó con amoníaco una suspensión de 13,4 g de 3-metil-1-fenil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona en 500 cc de metanol y se dejó en reposo durante 4 días la solución resultante. Luego se evaporó la solución hasta sequedad y se recristalizó el residuo a partir de agua, lo que dió 2-(1-hidroxietil)-1-fenil-4(1H)-quinazolinona, de punto de fusión 169-170°



298317

EJEMPLO 8.

Se prepararon de manera convencional comprimidos que contenían cada uno:

5.	2-(1-hidroxietil)-1-fenil-4(1H)- -quinazolona	5,1 mg
	Lactosa	114,5 mg
	Almidón de maíz	47,9 mg
	Almidón de maíz prehidrolizado	10,0 mg
10.	Estearato cálcico	<u>2,5 mg</u>
	Peso total	180,0 mg

EJEMPLO 9.

15. Se prepararon de manera convencional supositorios que contenían cada uno:

	2-(1-hidroxietil)-1-fenil-4(1H)- -quinazolona	0,010 g
	Aceite de coco hidrogenado	1,245 g
20.	Cera de carnaúba	<u>0,045 g</u>
	Peso total	1,3 g

EJEMPLO 10.

25. Se preparó una solución para aplicación parenteral, que contenía por oc:



298317

	2-(1-hidroxietil)-1-fenil-4(1H)-	
	-quinazolona	1,0 mg
	Benzoato sódico	50,0 mg
	Alcohol bencílico	0,015 cc
5.	Propilenglicol	0,4 cc
	Etanol	0,1 cc
	Agua para inyección hasta	1,0 cc

La solución anterior se obtuvo disolviendo el
10. compuesto quinazolónico en el alcohol bencílico, añadiendo
el propilenglicol y el etanol, mezclando, disolviendo
el benzoato sódico en un mínimo de agua para inyección,
añadiendo esta solución a la solución del medicamento,
mezclando, ajustando hasta el volumen final con agua para
15. inyección y mezclando hasta homogeneidad.

EJEMPLO 11.

Se prepararon de la manera ordinaria cápsulas
de gelatina de cáscara dura que contenían cada una:

20.	2-(1-hidroxietil)-1-fenil-4(1H)-	
	-quinazolona	10 mg
	Lactosa	165 mg
	Almidón de maiz	30 mg
25.	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total del contenido	210 mg



283171

EJEMPLO 12.

Se prepararon por un método convencional supositorios que contenían cada uno:

5.	6-cloro-2-(1-hidroxi-etil)-1-	
	-metil-4(1H)-quinazolona	0,020 g
	Aceite de coco hidrogenado	1,235 g
	Cera de carnauba	0,045 g
		<hr/>
	Peso total del contenido	1,3 g

10.

EJEMPLO 13.

Se preparó, de manera análoga a la expuesta en el ejemplo 10, una solución para aplicación parenteral que contenía por cc:

15.

	6-cloro-2-(1-hidroxi-etil)-1-metil-	
	-4(1H)-quinazolona	1,0 mg
	Benzato sódico	50,0 mg
	Alcohol bencílico	0,015 cc
20.	Propilenglicol	0,4 cc
	Etanol	0,1 cc
	Agua para inyección hasta	1,0 cc.



298317

EJEMPLO 14.

Se prepararon de manera convencional cápsulas de gelatina de cáscara dura que contenían cada una:

5.	6-cloro-2-(1-hidroxi-etil)-1-metil-	
	-4-(1H)-quinazolona	10 mg
	Lactosa	165 mg
	Almidón de maiz	30 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
10.	Peso total del contenido	210 mg

EJEMPLO 15.

Se prepararon de manera convencional comprimidos que contenían cada uno:

15.	6-cloro-2-(1-hidroxi-etil)-1-metil-	
	-4-(1H)-quinazolona	10,10 mg
	Lactosa	109,50 mg
	Almidón de maiz	47,90 mg
20.	Almidón de maiz prehidrolizado	10,00 mg
	Estearato cálcico	<u>2,50 mg</u>
	Peso total	180,00 mg



298317

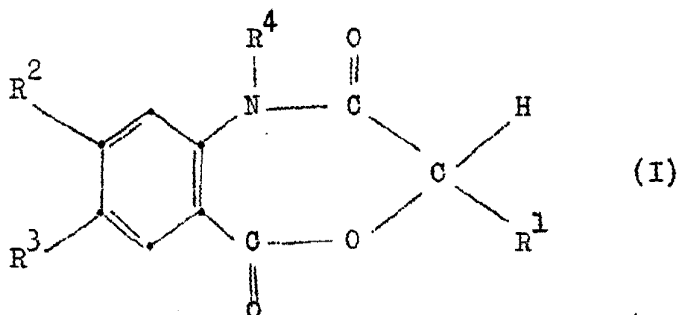
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense N° 270.786 del 5 de abril de 1963.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de quinazolona, caracterizado porque consiste en tratar un compuesto de la fórmula

10.



15.

20.

donde R¹ representa hidrógeno o alquilo inferior, R² representa hidrógeno o halógeno, R³ representa hidrógeno, halógeno o sulfamilo y R⁴ alquilo inferior, fenilo o alquilfenilo inferior,

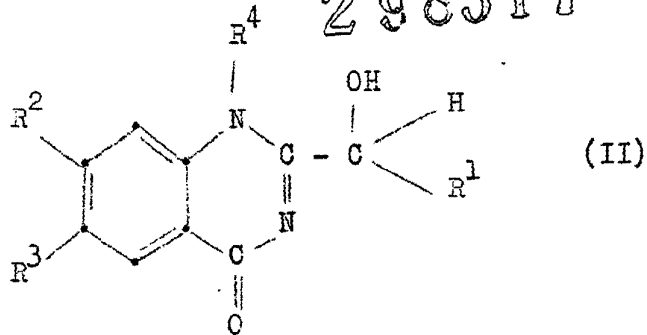
25.

con amoníaco, para obtener un compuesto de la fórmula



298317

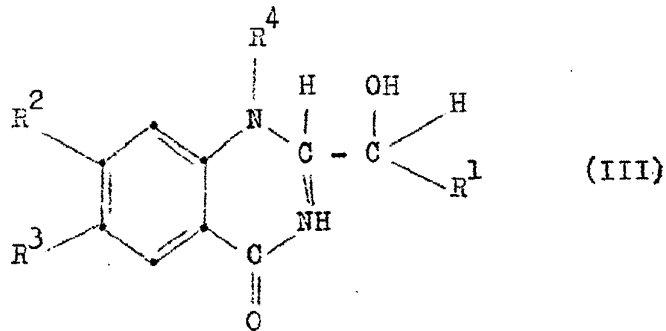
5.



10.

donde R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen el mismo significado de antes,
en transformar, si se desea, el compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula

15.



20.

donde R^1, R^2, R^3 y R^4 tienen el mismo significado que antes,
y, si se desea, en convertir el compuesto de la fórmula II o III en una sal.

25.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación



208317

ción 1, caracterizado por efectuarse la reacción en presencia de un alcohol inferior.

5. 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por usarse como material de partida 3-metil-1-fenil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona.
10. 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por emplearse como material de partida la 7-cloro-1,3-dimetil-4,1-benzoxazepin-2,5-(1H,3H)-diona.
15. 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por emplearse como material de partida 1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona.
20. 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por usarse como material de partida 7-cloro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona.
25. 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por usarse como material de partida 1,3-dimetil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona.



298317

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por usarse como material de partida 8-cloro-1-metil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona.
- 5.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por usarse como material de partida 1-fenil-4,1-benzoxazepin-2,5(1H,3H)-diona.
10. 10. Un procedimiento para la preparación de compuestos de quinazolona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 páginas foliadas y

15. escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de abril de 1964.

p. a.

JAI ME ISERN

P. P.