



327885

P-32.202

U.S. Serial Nº 269168

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 16 de junio de 1966 con el número 327.985

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC., entidad norteamericana, establecida en 1127 Myrtle Street, Elkhart, Indiana, Estados Unidos de América, por:

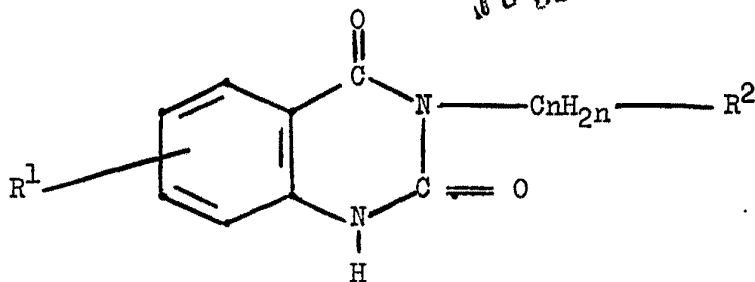
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE QUINAZOLINODIONA".

=====

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinazolinodiona. En uno de sus aspectos más particulares, la invención se refiere a 2,4-(1H,3H)-quinazolinodionas 3-sustituídas, y a nuevos métodos para su preparación.

5

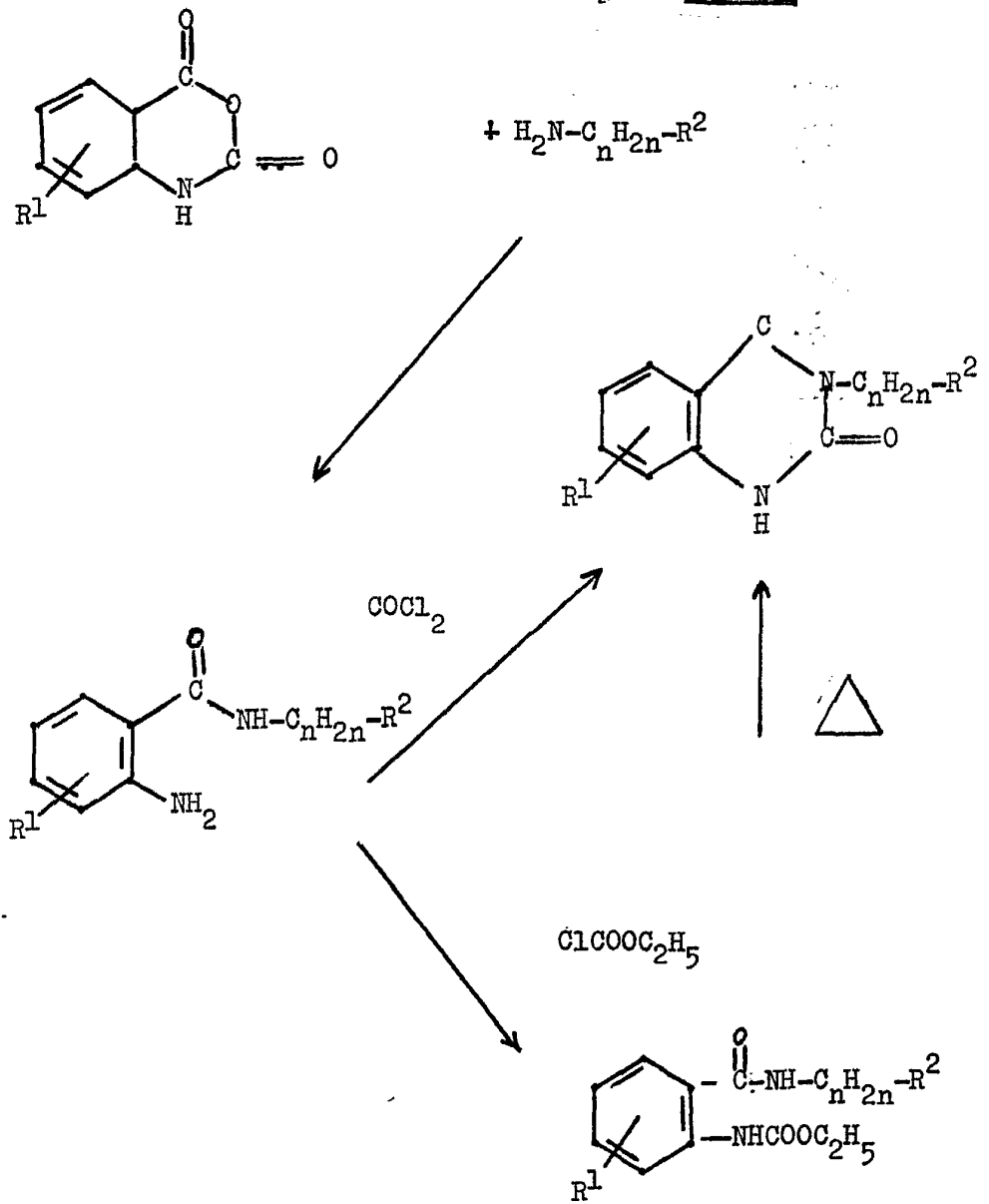
Los derivados de quinazolinodiona de la invención se pueden representar por la siguiente fórmula general:



En esta fórmula, R^1 representa uno o más grupos tales como hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro y amino; n es igual a de 0 a 6, inclusive; y R^2 representa di-alcoholo inferior-amino o un radical heterocíclico.

5 El radical heterocíclico puede estar sustituido o no sustituido, y puede contener uno o más átomos heterocíclicos de nitrógeno. Por ejemplo, en un subgrupo de compuestos especialmente preferido, R^2 puede representar 4-aril-1-piperazilo, y los radicales correspondientes en los que el arilo es un
 10 radical fenilo sustituido.

Los compuestos de la invención se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar las correspondientes o-aminobenzamidas, en un disolvente adecuado, con fosgeno o con cloroformato de etilo. Las o-aminobenzamidas usadas
 15 como materiales de partida se pueden preparar convenientemente a partir de una amina primaria y de anhídrido isatoico, o un derivado sustituido del mismo. Estas preparaciones se pueden ilustrar mediante la siguiente secuencia de ecuaciones:



donde R^1 , R^2 y n tienen los mismos significados que antes.

La reacción de una amina primaria con anhídrido isatoico es una reacción general para la preparación de o-aminobenzamidas, y ha sido descrita por R.H. Clark y E.C. Wagner, J. Org. Chem., 9, 55 (1944). La ciclación de la o-aminobenzamida con fosgeno se puede conseguir haciendo pasar fosgeno por una solución de la benzamida en un disolvent



16 JUN

5 te adecuado, en el punto de ebullición del disolvente. Un método especialmente preferido hace uso de clorobenceno en ebullición, como disolvente. Entre otros disolventes que se pueden usar para este fin se incluye, por ejemplo, el ácido acético.

10 La carbetoxilación del grupo amino aromático primario se puede efectuar fácilmente por reacción de la benzamida con cloroformato de etilo, seguida por calentamiento de la resultante sal de etoxicarbamofilo, hasta una temperatura por encima de su punto de fusión, para efectuar la ciclación a la quinazolinodiona deseada. Para la carbetoxilación se recomienda el uso de un disolvente adecuado para la benzamida, tal como clorobenceno. Entre otros disolventes que se pueden usar se incluyen el tetrahidrofurano y el cloroformo, por ejemplo. Las quinazolinodionas preparadas según el anterior esquema de reacción se pueden aislar como sales cristalinas, tal como los clorhidratos u otras sales de ácido adecuadas.

15 Los componentes de la invención son útiles como agentes anti-inflamatorios y sedantes.

20 La invención se entenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen para fines de ilustración, y que no se han de considerar en forma alguna como limitación del ámbito de la invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas.

25 Ejemplo 1

3-(4-fenil-1-piperazil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 1-(o-aminobenzamido)-4-fenilpiperazina

30 Una mezcla de 1-amino-4-fenilpiperazina (63,5 g, 0,39 moles) y anhídrido isatoico (58,1 g, 0,39 moles) dió un líquido pardo, con desprendimiento de dióxido de carbono



y luego se convirtió en una masa sólida, en pocos minutos. Se calentó en un baño de vapor durante 1 hora, y el sólido color canela claro se recrystalizó con dimetilformamida (DMF) acuosa, y se descoloró con carbón, dando un sólido cristalino de color canela claro, que se recogió por succión y se lavó con éter; rendimiento, 79,7 g (69,1%); p.f., 202-203°C. Se recrystalizó una muestra con DMF acuosa, dando un sólido de color de ante; p.f., 201-203°C (Nota: todas las temperaturas se expresan en grados centígrados, a no ser que se indique otra cosa).

Análisis.- Calc. para $C_{17}H_{20}N_4O$: N, 18,9

Hallado: N, 19,2

B. Diclorhidrato de 3-(4-fenil-1-piperazil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

En una solución hirviente de 1-(o-aminobenzamido)-4-fenilpiperazina (29,6 g, 0,1 moles) en 250 ml de clorobenceno, se introdujo una corriente lenta de fosgeno, con agitación enérgica, durante 45 min, dando un sólido gomoso de color canela claro. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua de hielo, y el sólido se recogió en un filtro. Se lavó con acetato de etilo y se secó al aire; rendimiento, 37,6 g; p.f., 250-260°C (desc.); el oscurecimiento empezó aproximadamente a 240°C. Se suspendió en DMF acuosa metanólica y se hizo burbujear cloruro de hidrógeno seco, dando una solución transparente que se filtró y se volvió a saturar con cloruro de hidrógeno seco, provocando la separación de un sólido incoloro. Se añadió acetato de etilo a la mezcla caliente, y el sólido se recogió por succión; rendimiento, 24,0 g; p.f., más de 260°C.

Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{18}N_4O_2 \cdot 2HCl$: N, 14,2

Hallado : N, 14,2



Ejemplo 2

3-(2-piridil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 3-(2-piridil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

En una solución hirviente de 2-(o-aminobenzamido)-
5 piridina (53,1 g; 0,25 moles), preparada según el método de
Clark y Wagner, en 250 ml de clorobenceno, se hizo burbu-
jear una corriente lenta de fosgeno durante 50 min, dando
un sólido amarillo. La mezcla se agitó a reflujo durante
otros 60 min, y luego se enfrió en un baño de agua de hielo.
10 El sólido amarillo se fragmentó y se recogió en un filtro;
rendimiento, 56,7 g; p.f., 210-220°C. Se disolvió en metanol
acuoso caliente, y se saturó con cloruro de hidrógeno seco,
dando un sólido amarillo claro que se recogió, se lavó con
acetato de etilo y se secó al aire; rendimiento, 48,0 g;
15 p.f., 220-225°C. Se volvió a recristalizar, dando un sólido
incoloro; p.f., 215-225°C (desc.); rendimiento 44,2 g. Se
disolvió en agua y se hizo básico con hidróxido amónico,
dando un sólido incoloro; p.f., 180-200°C; rendimiento,
33,2 g. Se recristalizó con DMF acuosa y metanol, dando un
20 sólido cristalino de color canela claro; p.f., 132-134°C;
rendimiento, 12,0 g (recuperación del 22,5% del material
de partida). Las aguas madres se evaporaron a sequedad, a
vacío, dando una masa sólida incolora que se recristalizó
con DMF acuosa, dando un sólido cristalino de p.f. mayor
25 de 260°C; rendimiento, 16,8 g (28%); ν $\frac{KCl}{max.}$, 1750 y 1680
 cm^{-1} (carbonilos de imida); no hubo banda de Amida II.

Análisis.- Calc. para $C_{13}H_9N_3O_2$: N, 17,6

Hallado : N, 17,6

30 B. Clorhidrato de 3-(2-piridil)-2,4-(1H,3H)-qui-
nazolinodiona



5 La base libre se disolvió en metanol-DMF caliente, y luego se saturó con cloruro de hidrógeno seco, dando una solución transparente caliente que se diluyó con éter, dando un clorhidrato incoloro; p.f. mayor de 260°C, rendimiento, 14,4 g.

Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{10}ClN_3O_2$: HCl, 13,2

Hallado : HCl, 13,0

Ejemplo 3

3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazil)-etil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

10 A. 1- $\sqrt{2}$ -(o-aminobenzamido)-etil/-4-fenilpiperazina

Una mezcla de 1-(2-aminoetil)-4-fenilpiperazina (41,0 g, 0,2 moles) y anhídrido isatoico (29,8 g, 0,2 moles) se calentó en un baño de vapor de agua, durante 1 hora, dando una masa sólida. Se recrystalizó con DMF acuosa (carbono) dando un sólido de color canela claro; p.f., 139-142°C; rendimiento, 51,2 g (79%). Una muestra se recrystalizó dos veces con acetona acuosa, dando placas brillantes; p.f., 141-142°C.

Análisis.- Calc. para $C_{19}H_{24}N_4O$: N, 17,3

20 Hallado : N, 17,5

B. Clorhidrato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazil)-etil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

En una solución hirviente de la anterior amina (48,0 g, 0,15 moles) en 250 ml de clorobenceno, se introdujo una corriente lenta de fosgeno, durante 60 min, con agitación enérgica. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua de hielo, y el sólido se recogió en un filtro, se lavó con acetato de etilo-éter, y se secó al aire; rendimiento, 49,9 g; p.f. mayor de 270°C. Se recrystalizó dos veces con metanol-DMF acuosa, dando un sólido incoloro cristalino

30

16 JUL



que no fundió a temperatura de hasta 260°C.

análisis.- Calc. para $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$: N, 14,5

Hallado : N, 14,5

C. 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenil-1-piperazil)-etil $\sqrt{2,4}$ -(1H,3H)-quinazolinodiona.

5 El filtrado se concentró a vacío, dejando un jarabe pardo oscuro que solidificó por enfriamiento. Se trató con soluciones de hidróxido sódico, dando una goma de color canela claro que solidificó lentamente. Se recristalizó tres veces con DMF acuosa, dando una base libre pura;

10 p.f., 240-243°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{22}N_4O_2$: N, 16,0

Hallado : N, 16,0

Ejemplo 4

15 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil $\sqrt{2,4}$ -(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 1-fenil-4- $\sqrt{3}$ -(o-aminobenzamido)-propil $\sqrt{2,4}$ -piperazina

Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-4-fenilpiperzina (67,5 g, 0,31 moles) y anhídrido isatoico (50,3 g, 0,31 moles) se calentó a 200-210°C en un baño de cera, durante 3

20 horas, dando una masa fundida oscura que solidificó por reposo. Se destiló, dando un líquido viscoso de color ámbar claro; p.eb. 240-269°C (0,7-0,32 mm); rendimiento, 96,8 g (92,8%). Se disolvió en metanol caliente y se añadió agua, dando un aceite que pronto solidificó, al introducir gérmenes y rascar. Se recristalizó con etanol acuoso, dando una

25 muestra analítica, de p.f.121-123°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{26}N_4O$: N, 16,6

Hallado: N, 16,5, 16,6

30 B. Diclorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil $\sqrt{2,4}$ -(1H,3H)-quinazolinodiona monohidrato



En una solución hirviente de la anterior amina (33,8 g, 0,1 moles) en 300 ml de clorobenceno, se hizo burbujear fosgeno, con agitación enérgica, durante 30 min. La solución se enturbió en 5 min, y se separó una goma pesada. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua de hielo, y la goma solidificó. Se recogió en un filtro, se lavó con acetato de etilo-éter, dando un sólido incoloro de p.f. 230-237°C (desc.), con ablandamiento a 225°C; rendimiento, 32,5 g. Se disolvió en metanol acuoso, y se saturó con cloruro de hidrógeno seco. Se añadió éter, dando un sólido incoloro de p.f. 225-232°C; rendimiento, 23,8 g. Se volvió a recristalizar de la misma forma, dando una sal pura de p.f. 224-226°C (desc.), con ablandamiento a 196°C, y se volvió a solidificar; rendimiento 18,2g.

15 Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{24}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: N, 12,3; HCl, 16,0
Hallado : N, 12,2; HCl, 16,0

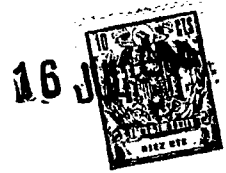
C. 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperázil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

5 g de la sal anterior se convirtieron en la base libre, y se recristalizaron con DMF acuosa, dando un sólido incoloro de p.f. 202-203°C; $\nu_{max}^{KCl} = 1720$ y 1660 cm^{-1} (carbonilos de amida).

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{24}N_4O_2$: C, 69,3; H, 6,60; N, 15,4
Hallado: C, 68,8; H, 6,96; N, 15,4,
15,6

25 D. Diclorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ -(o-carbetoxiaminobenzamido)-propil-4-fenilpiperazina.

A una solución hirviente de 1-fenil-4- $\sqrt{3}$ -(o-aminobenzamido)-propil-piperazina (20,3 g, 0,06 moles) en 150 ml de clorobenceno, se añadió gota a gota una solución de cloroacetato de etilo (6,5 g, 0,06 moles) en 50 ml de



clorobenceno, durante 10 min, dando una solución de color
ámbar claro. Se trató a reflujo, con agitación, duran-
te 1,5 horas, y se mantuvo a temperatura ambiente durante
la noche. El disolvente se separó a vacío, dando un jarabe
5 pardo rojizo oscuro. Se disolvió en metanol caliente, y se
saturó con cloruro de hidrógeno seco. Se añadió acetato
de etilo, dando un sólido de p.f. 201-203°C (desc.); ren-
dimiento, 25,0 g. Se recristalizó una vez con cloruro de
hidrógeno-acetato de etilo metanólicos acuosos, dando un
10 sólido incoloro de p.f. 203-204°C (desc.); rendimiento,
21,0 g; $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}} = 3330 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 1710 cm^{-1} (C=O de éster)
 1650 cm^{-1} (C=O de amida), 1520 cm^{-1} (amida II).
Análisis.- Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$: HCl, 15,1
Hallado: HCl, 15,0

15 E. Diclorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-
propil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona monohi-
drato.

El anterior diclorhidrato (21,0 g, 0,044 moles)
se calentó a 220-230°C durante 3 horas, en un baño de ce-
ra, dando una masa fundida parda oscura. Se disolvió en
20 metanol acuoso, se calentó con carbón, y se trató con clo-
ruro de hidrógeno seco. La solución caliente se diluyó con
acetato de etilo, dando un sólido amarillo claro, de p.f.
187-188°C (desc.); rendimiento 16,6 g. Se recristalizó con
cloruro de hidrógeno-acetato de etilo metanólicos acuosos,
25 dando un sólido amarillo claro de p.f. 223-233°C, con ablan-
damiento a 183-187°C; rendimiento, 14,2 g. El espectro in-
frarrojo (Disco KCl) fué idéntico al obtenido antes en B.
Análisis.- Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: HCl, 16,0
Hallado: HCl, 16,1

30 F. 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil/-2,4-(1H,3H)-
quinazolinodiona



Se obtuvo la base libre, y fundió a 192-194°C, rendimiento, 12,1 g. Se recristalizó con DMF acuosa (carbón), dando un sólido cristalino de p.f. 202-203°C; rendimiento 6,7 g. El p.f. mixto con una muestra auténtica (del anterior apartado C) no disminuyó.

Ejemplo 5

3- $\sqrt{3}$ -(4-o-clorofenil-1-piperazil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

A. 1-o-clorofenil-4- $\sqrt{3}$ -(o-aminobenzamido)-propil/-piperazina

Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-4-o-clorofenilpiperazina (56,4 g, 0,22 moles) y anhídrido isatoico (36,3 g 0,22 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante 5 horas. El jarabe viscoso oscuro se disolvió en 2-propanol, se saturó con cloruro de hidrógeno seco, y se diluyó con acetato de etilo y éter, dando 70 g de clorhidrato crudo. Se recristalizó con cloruro de hidrógeno-acetato de etilo metanólicos, dando 57,6 g del clorhidrato. Se convirtió en la base libre, se sometió a extracción con cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente del extrato, y el jarabe restante se usó para posterior reacción, sin purificación.

B. Clorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-o-clorofenil-1-piperazil)-propil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

En una solución hirviente de la anterior amina (43,5 g, 0,117 moles) en 250 ml de clorobenceno se introdujo una corriente lenta de fosgeno, durante 60 min, con agitación enérgica, dando una masa sólida de color canela claro. Se recogió por succión, se lavó con acetato de etilo-éter, y se secó al aire; rendimiento, 48,0 g; p.f., 265-269°C (desc.). Se recristalizó con etanol-acetato de



etilo acuoso (carbón), dando un sólido de color ante claro, de p.f. mayor de 260°C, rendimiento, 39,0 g.

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{24}Cl_2N_4O_2$: HCl, 8,40

Hallado: HCl, 8,48

5

Ejemplo 6

3-√3-(4-m-clorofenil-1-piperazil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 1-√3-(o-aminobenzamido)-propil-4-m-clorofenilpiperazina

Una mezcla de 1-m-clorofenil-4-(3-aminopropil)-
 10 piperazina (32,5 g, 0,128 moles) y anhídrido isatoico
 (20,9 g, 0,128 moles), después de cesar la reacción ini-
 cial, se calentó en un baño de cera a 190-200°C durante
 3 horas, dando una masa fundida de color pardo oscuro. Se
 trituró con metanol caliente, y el resultante polvo de
 15 color canela claro se recogió; rendimiento, 35,2 g (69%);
 p.f., 154-155°C. Se recristalizó con metanol-acetona acuo-
 sos (carbón), dando agujas de color ante claro, de p.f.
 154-155°C; rendimiento, 30,7 g

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{25}ClN_4O$: N, 15,0

20

Hallado : N, 15,1, 15,1, 14,9

B. Diclorhidrato de 3-√3-(4-m-clorofenil-1-pi-
 perazil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodio-
 na monohidrato

En una solución hirviente de la anterior amina
 (29,8 g, 0,08 moles) en 250 ml de clorobenceno, se hizo
 25 burbujear fosgeno durante 60 min, dando un sólido de color
 crema claro que se separó de la solución caliente. Se
 enfrió la mezcla de reacción, y se recogió el sólido en
 un filtro, se lavó con acetato de etilo-éter, y se secó
 al aire; rendimiento, 38,1 g; p.f., 239-240°C. Se disol-
 30 vió en dimetilformamida-metanol acuosos, se trató con clo-



ruro de hidrógeno seco, y se diluyó con acetato de etilo-
éter, dando un sólido incoloro de p.f. 233-234°C (burbu-
jeo a 190°C); rendimiento, 16,7 g.

Análisis.- Calc, para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: HCl, 14,9
hallado: HCl, 14,7

5

C. 3- $\sqrt{3}$ -(4-m-clorofenil-lopiperazil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

El filtrado se concentró a vacío, dando un só-
lido blanco que se separó de la solución caliente; rendi-
miento, 17,7 g; p.f., 234-236°C (desc.). Se trató con so-
lución de hidróxido sódico, dando una goma que se solici-
ficó lentamente. Se recogió en un filtro y se secó al aire,
rendimiento, 15,6g; p.f., 190-195°C. Se recristalizó una
vez con DMF acuosa, dando un sólido incoloro de p.f.

10

15 195-196°C; $\nu_{max}^{KCl} = 1710$ y 1670 cm^{-1} (carbonilos de imi-
da), nada de banda amida II.

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$: C, 63,3; H, 5,76; N,14,0
Hallado: C, 63,3; H, 6,17; N, 14,2

Ejemplo 7

20 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenetil-1-piperazil)-propil-2,4-(1H,3H)-
quinazolinodiona.

A. Triclorhidrato de 1-fenetil-4- $\sqrt{3}$ -(o-amino-
benzamido)-propil-piperazina.

Una mezcla de 1-fenetil-4-(3-aminopropil)-pi-
perazina (36,1 g, 0,146 moles) y anhídrido isatoico (21,8 g
0,146 moles) se mantuvo a temperatura ambiente durante la
noche, una vez terminada la reacción inicial. El sólido
oscuro se disolvió en metanol caliente, y se saturó con clo-
ruro de hidrógeno seco. Se añadió acetato de etilo, dando
al rascar un sólido de color ante claro; rendimiento,
30 46,4 g; p.f., 264-266°C (desc.). Se recristalizó una mues-



tra con metanol-acetato de etilo acuosos, dando un sólido de color ante claro, de p.f. mayor de 250°C.

Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{30}N_4O \cdot 3HCl$: HCl, 23,0

Hallado: HCl, 22,6

5

B. 1-fenetil-4- β -(o-aminobenzamido)-propil- γ -piperazina.

Se trató el clorhidrato con solución de hidróxido sódico, dando una base libre de p.f. 112-113°C; rendimiento, 31,4 g. Se recristalizó una vez con metanol acuoso, y se secó en una estufa a 75°C; rendimiento, 25,0 g; p.f., 112-113°C. Del filtrado se obtuvieron otros 5,0 g del producto; p.f., 111-112°C. Se analizó la primera tanda recogida.

10

Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{30}N_4O$: N, 15,3

Hallado: N, 15,5.

15

C. Diclорhidrato de 3- β -(4-fenetil-1-piperazil)-propil- γ -2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

En una solución hirviente de la anterior amina (29,0 g, 0,079 moles) en 150 ml de clorobenceno se hizo burbujear una corriente lenta de fosgeno, durante 50 min, con agitación enérgica, dando un sólido incoloro. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua de hielo, y el sólido se recogió en un filtro, se lavó con acetato de etilo-éter, y se secó; rendimiento 36,6 g; p.f. mayor de 260°C (99,5%). Se disolvió en metanol acuoso caliente, se saturó con cloruro de nitrógeno seco, y el clorhidrato se separó de la solución caliente; rendimiento, 33,6 g; p.f. mayor de 260°C.

20

25

Análisis.- Calc. para $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O$: HCl, 15,7

Hallado: HCl, 15,7

30

D. 3- β -(4-fenetil-1-piperazil)-propil- γ -2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.



El anterior clorhidrato (9,5g) se convirtió en la base libre con solución de hidróxido sódico, y la base libre aceitosa solidificó pronto; rendimiento 7,0 g. Se recritalizó con DMF acuosa, dando un sólido incoloro de p.f. 166-167°C; CHCl_3 max. = 3390 cm^{-1} (N-H), 1720 y 1670 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de banda de amida II. Análisis.- Calc. Para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$: N, 14,3 Hallado: N, 14,5

Ejemplo 8

10 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperidil)-propil-7-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 1- $\sqrt{3}$ -(o-aminobenzamido)-propil-7-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-4-fenilpiperidina (38,8 g, 0,178 moles) y anhídrido isateico (29,0 g, 0,178 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante 1 hora, dando un semisólido oscuro.

B. 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperidil)-propil-7-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

El semisólido oscuro se disolvió en 150 ml de clorobenceno, y se hizo reaccionar con una corriente lenta de fosgeno, al punto de ebullición del disolvente, durante 60 min, dando un aceite oscuro que se separó de la solución caliente. Tras reposar durante la noche a temperatura ambiente, el semisólido oscuro resultante se trató con dihidróxido sódico-cloroformo acuosos, y la capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron rápidamente mientras estaban aún calientes, y se filtraron. La solución dió 20,1 g de la base libre, por enfriamiento, como primera tanda; p.f., 168-172°C. Las aguas madres dieron una segunda tanda, por enfriamiento



en un baño de agua de hielo; p.f., 166-168°C; rendimiento, 10,2 g. Los sólidos combinados se recrystalizaron con DMF acuosa, dando un sólido de color canela claro, de p.f. 168-175°C; rendimiento 23,8 g. La segunda recrystalización dió un producto puro de p.f. 172-176°C; rendimiento, 21,9 g; $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}} = 1720$ y 1650 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de banda de amida II.

Análisis.- Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: N, 11,6
Hallado : N, 11,9

10 C. Maleato de 3-(3-(4-fenil-1-piperidil)-propil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

La base libre (21,5 g, 0,06 moles) se suspendió en acetato de etilo, y se hizo reaccionar con ácido maleico (6,95 g, 0,06 moles), dando un polvo incoloro de p.f. 192-194°C (desc.); rendimiento, 27,0 g. Se recrystalizó con metanol-acetato de etilo-éter, dando un maleato puro, de p.f. 201-202°C (desc.); rendimiento, 20,7 g; $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}} = 1720$ y 1660 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de banda de amida II.

20 Análisis.- Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 65,2; H, 6,05; N, 8,77
Hallado: C, 65,0; H, 5,66; N, 8,88

Ejemplo 9

25 Clorhidrato de 3-(3-dietilaminopropil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

Una mezcla de 3-dietilaminopropilamina (65,2 g, 0,4 moles) y anhídrido isatoico (52,0 g, 0,4 moles) dió un jarabe oscuro, con desprendimiento de dióxido de carbono. Se calentó en un baño de vapor de agua durante 1 hora y se abandonó durante la noche. Se disolvió en 200 ml de cloro-



benceno, y se introdujo una corriente lenta de fosgeno, al punto de ebullición del disolvente durante 2 horas, dando un aceite oscuro. Se añadió acetato de etilo, y la mezcla se enfrió en un baño de agua de hielo, dando un sólido de color canela claro, de p.f. 211-214°C; rendimiento, 124,8 g. Se recristalizó dos veces con metanol, dando un sólido poco solvatado, que se secó a vacío en un desecador; rendimiento, 87,3 g; p.f., 227-228°C.

5
10
Análisis.- Calc. para $C_{15}H_{22}ClN_3O_2$: C, 57,7; H, 7,06; N, 13,5
Hallado: C, 58,0; H, 7,52; N, 13,7

Ejemplo 10

3-6-(4-fenil-1-piperazil)-hexil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

A. 1-fenil-4-6-(o-aminobenzamido)-hexil-7-piperazina

15 Una mezcla de 1-fenil-4-(6-aminohexil)-piperazina (68,1 g, 0,261 moles) y anhídrido isatoico (42,5 g, 0,261 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante 3 horas, dando una masa fundida oscura. Se disolvió en 200 ml de metanol caliente, y se añadió a 250 ml de 2-propanol saturado de cloruro de hidrógeno (86,6 g; 2,36 moles), dando una solución caliente oscura. Se diluyó con acetato de etilo, y se enfrió en un baño de agua de hielo, dando un sólido de color canela claro, que se recogió en un filtro, y se secó a vacío en un desecador; rendimiento, 127,6 g (99%). Se suspendió en agua y se trató con solución de hidróxido sódico, dando un sólido de color canela claro. Se recristalizó tres veces con DMF acuosa, dando un sólido cristalino de color canela claro, de p.f. 83-91°C; rendimiento, 66,5 g. Una muestra se recristalizó otras dos veces más con DMF acuosa, dando una muestra analítica de p.f. 98-101°C; $n_{D}^{20}(\text{CHCl}_3)_{\text{max}} = 3450$ y

20
25
30



3330 cm^{-1} (NH y NH_2), 1640 cm^{-1} (C=O de amida), 1520 y 1500 cm^{-1} (amida II).

Análisis.- Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: N, 14,7

Hallado: N, 15,1

5 B. Clorhidrato de 3- $\overline{6}$ -(4-fenil-1-piperázil)-hexil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

En una solución hirviente de la anterior amina (47,9 g, 0,162 moles) en 250 ml de clorobenceno, se hizo burbujear una corriente lenta de fosgeno, durante 50 min. con agitación enérgica, dando un sólido decolor canela claro, de la solución caliente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua de hielo, y el producto sólido se recogió en un filtro, se lavó con acetato de etilo, y se secó al aire; rendimiento, 55,5 g; p.f., 256-259°C. Se recristalizó con metanol - DMF acuosos, que contenían cloruro de hidrógeno, dando un sólido de ligero color ante, de p.f. 231-234°C; rendimiento, 46,5 g. Se volvió a recristalizar de la misma forma, dando un producto que fundía a 259-261°C (desc.), con ablandamiento a 226°C; rendimiento, 32,1 g.

20 Análisis.- Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$: N, 8,25; HCl, 12,7

Hallado : N, 8,40; HCl, 13,0

Ejemplo 11

3-(3-piridilmetil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 3-(o-aminobenzamidometil)-piridina

25 Se añadió anhídrido isatoíco (48,9g, 0,3 moles) a 3-aminometilpiridina (32,4 g, 0,3 moles), para provocar desprendimiento de calor y dióxido de carbono. Se añadió una pequeña cantidad de benceno a la mezcla, que pronto solidificó. Se calentó en un baño de vapor de agua durante la noche, y se recristalizó una vez con DMF acuosa, dando un

30



sólido de color canela; rendimiento 53,7 g (79,0%). Se recristalizó una vez una muestra, con acetona acuosa (carbón), dando un sólido incoloro de p.f. 127-128°C.

Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{13}N_3O$: N, 18,5

5

Hallado :N, 18,6

B. 3-(3-piridilmetil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

En una solución hirviente de la anterior amina (51,1 g, 0,248 moles) en 400 ml de clorobenceno, se introdujo una corriente lenta de fosgeno durante 30 min, con agitación, dando un sólido de color canela amarillento, que se separó de la solución caliente e hizo imposible la agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se decantó el clorobenceno. El sólido se disolvió en metanol caliente (carbón), y se diluyó con acetato de etilo, dando un clorhidrato cristalino de p.f. 229-232°C (desc.); rendimiento, 29,9 g (41,5%). Otra recristalización más dió un sólido de p.f. igual a 238°C (desc.), con ablandamiento a 221-224°C; rendimiento, 26,8 g. Se disolvió en agua, y se hizo básico con hidróxido amónico concentrado, dando una goma blanca que pronto solidificó al rascar; rendimiento, 21,9 g. Se recristalizó con DMF acuosa, dando un polvo incoloro de p.f. 238-239°C; rendimiento, 15,0 g; $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}} = 1720$ y 1670 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de amida II.

15
20
25

Análisis.- Calc. para $C_{14}H_{11}N_3O_2$: N, 16,6

Hallado: N, 16,7

C. Clorhidrato de 3-(3-piridilmetil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

La base libre (13,8 g) se suspendió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno seco, dando una solución

30



transparente caliente que se diluyó con acetato de etilo, obteniendo un sólido esponjoso incoloro, de p.f. 245-247°C, rendimiento, 13,0 g; $\frac{KCl}{max} = 1710$ y 1660 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de amida II.

5 análisis.- Calc. para $C_{14}H_{12}ClN_3O_2$: N (básico), 4,83; HCl, 12,7
Hallado: N (básico, 4,72; HCl, 12,3

Ejemplo 12

10 3-75-(4-fenil-1-piperazil)-pentil7-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 1-75-(o-aminobenzamido)-pentil7-4-fenilpiperazina

Una mezcla de anhídrido isatoico (31,7 g, 0,194 moles) y 4-fenil-1-(5-aminpentil)-piperazina (48,0 g, 0,194 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante 1 hora. El producto sólido se recristalizó tres veces con metanol acuoso (carbón), dando un sólido de p.f. 112-116°C

15 Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{30}N_4O$: N, 15,3
Hallado : N, 15,9

20 B. Diclorhidrato de 3-75-(4-fenil-1-piperazil)-pentil7-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

En una suspensión hirviente de la anterior amina (57,4 g, 0,157 moles) en 250 ml de clorobenceno, se hizo burbujear una corriente lenta de fosgeno, durante 60 min, dando un sólido de color canela claro. Tras reposar durante la noche, la mezcla de reacción se filtró para recoger el producto sólido; rendimiento, 70,2 g. Se recristalizó tres veces con metanol-éter acuosos, dando un diclorhidrato puro, de p.f. 211-213°C (desc.); rendimiento, 28,5 g;

30 $\frac{KCl}{max} = 1710$ y 1660 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de



banda de amida II.

Análisis.- Calc. para $C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_2$: N, 12,0; HCl, 15,7

Hallado: N, 11,8; HCl, 15,8

5 C. 3-5-(4-fenil-1-piperazil)-pentil7-2.4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

El clorhidrato (5,0 g) se trató con hidróxido amónico concentrado, dando una base libre que fundía a 169-173°C. Se recristalizó una vez con acetona-DMF acuosos, dando un sólido cristalino incoloro, de p.f. 172-173°C; $\lambda_{max}^{KCl} = 1720$ y 1670 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de banda de amida II.

10

Análisis.- Calc. para $C_{23}H_{28}N_4O_2$: N, 14,3

Hallado: N, 14,2

Ejemplo 13

3-4-(4-fenil-1-piperazil)-butil7-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

15 A. 1-4-(o-aminobenzamido)-butil7-4-fenilpiperazina

Una mezcla de 1-fenil-4-(4-aminobutil)-piperazina (24,8 g; 0,107 g) y anhídrido isatoico (17,4 g, 0,107 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante la noche, y la masa sólida resultante se recristalizó con acetona acuosa, dando un sólido amarillo claro de p.f. 107-110°C; rendimiento, 26,2 g (69,9%).

20

B. 3-4-(4-fenil-1-piperazil)-butil7-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

En una solución hirviente de la anterior amina (26,2 g, 0,0754 moles) en 160 ml de clorobenceno, se hizo burbujear una corriente lenta de fosgeno, durante 30 min, dando un sólido de color canela claro; rendimiento, 35,8 g; p.f. 270-274°C (desc.). Se trató con hidróxido amónico concentrado, dando una base libre que se recristalizó con acetona-DMF acuosos, dando 22,9 g de un sólido que fundía a 195-198°C. Se vol-

30



vió a recrystalizar con DMF acuosa, dando un sólido de color ligeramente canela, de p.f. 196,5-197, 5°C; $\sqrt{\frac{KCl}{max}} = 1720$ y 1660 cm^{-1} (carbonilos de imida).

Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{26}N_4O_2$: C, 69,9; H, 6,88; N, 14,8

5

Hallado: C, 70,1; H, 6,99; N, 15,0

C. Diclorhidrato de 3- $\sqrt{4}$ -(4-fenil-1-piperazil)-butil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

La base libre se suspendió en metanol caliente, y se trató con cloruro de hidrógeno seco. Se añadió el agua suficiente, hasta que se disolvió todo el sólido. Se añadió acetato de etilo a la solución caliente, dando un sólido de p.f. 276-277°C (masa fundida oscura); rendimiento, 20,9 g.

10

Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_2$: N (básico), 3,11; HCl, 16,2

15

Hallado: N(básico), 3,11; HCl, 16,1

Ejemplo 14

3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

A. 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

20

Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-4-fenilpiperazina (30,0 g, 0,14 moles) y anhídrido 6-cloroisatoico (27,5 g, 0,14 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante 1 hora, y se disolvió en metanol-cloroformo caliente. El producto se obtuvo cuando se enfrió la solución, y fundió a 143-148°C; rendimiento, 44,0 g. Una suspensión del sólido (44 g) en 250 ml de clorobenceno hirviente se trató con fosgeno durante 1 hora, dando un material aceitoso que se separó de la mezcla de reacción caliente. Cristalizó cuando estuvo frío, y se recogió por succión. La base libre se obtuvo cuando el clorhidrato se trató con solución de hidróxido sódico y se

25

30

16 JUL



recristalizó dos veces con metanol acuoso, dando la quina-
zolinodiona de p.f. 227-230°C; rendimiento, 41,0 g (71,4%)
Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$: N, 14,0
Hallado : N, 13,7

5 B. Maleato de 3- β -(4-fenil-1-piperazil)-propil-
6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

Al producto anterior (30,0 g, 0,075 moles) se aña-
dió una solución de ácido maleico (8,7 g, 0,075 moles) en
30 ml de metanol, y la solución resultante se calentó en un
10 baño de vapor de agua durante unos pocos minutos, y luego
se enfrió en un baño de agua de hielo, dando el maleato,
que se recogió por succión y se recristalizó dos veces con
metanol acuoso; p.f., 213,216 C.

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$: N, 10,9; N (bási-
15 co), 2,73
Hallado: N, 10,7; N (bási-
co), 2,76

Ejemplo 15

20 Maleato de 3- β -(4-fenil-1-piperazil)-butil-6-clo-
ro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

Una mezcla de 1-(4-aminobutil)-4-fenilpiperazina
(20,0 g, 0,085 moles) y anhídrido 6-clorocisatoico (10,7 g,
0,085 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante
1 hora. La masa sólida se disolvió en metanol caliente y se
25 diluyó con éter, dando un producto crudo: 1- β -(2'-amino-5'-
clorobenzamido)-butil-4-fenilpiperazina. Se disolvió en clo-
robenceno hirviente (250 ml) y se trató con una corriente len-
ta de fosgeno durante 1 hora. Se separó un aceite espeso
que solidificó al enfriar. El clorhidrato se agitó con una
30 mezcla de solución de hidróxido sódico al 20% y cloroformo,



y el sólido insoluble se recogió por succión. Se recristalizó con metanol acuoso, dando 10 g (rendimiento del 30%) de la quinazolinodiona, p.f. 210-215°C. Se convirtió en el maleato, y se recristalizó para dar 2,0 g de maleato puro, de p.f. 227-229°C.

Análisis.- Calc. para $C_{26}H_{29}ClN_4O_6$: N, 10,6; N (básico), 2,65
Hallado: N, 10,4; N(básico), 2,65

Ejemplo 16

A. 3-5-(4-fenil-1-piperazil)-pentil-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

Una mezcla de anhídrido 6,7-cloroisatoico (30,0 g, 0,15 moles) y 1-(5-aminopentil)-4-fenilpiperazina (37,0 g, 0,15 moles) se calentó en un baño de vapor durante 1 hora, y la masa sólida resultante se disolvió en metanol caliente. La solución se diluyó en éter, precipitando una 1-5-(2'-amino-5'-clorobenzamido)-pentil-4-fenilpiperazina cruda, que se recristalizó con metanol-éter, dando 32, g de producto, que fundía a 115-120°C. Se disolvió en 500 ml de clorobenceno hirviente, y se introdujo fosgeno lentamente, durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción y el producto sólido se recogió en un filtro y luego se trató con solución de hidróxido sódico, generando la base libre, que se recristalizó con metanol acuoso, dando un sólido de p.f. 185-187°C; rendimiento, 30,0 g.

Análisis.- Calc. para $C_{23}H_{27}ClN_2O_2$: N, 13,1
Hallado : N, 13,6

B. Diclорhidrato de 3-5-(4-fenil-1-piperazil)-pentil-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

El sólido anterior se disolvió en metanol y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno seco, dando un precipitado de clorhidrato que se recogió y recristalizó tres

16 JUL



veces con metanol acuoso; p.f., 226-230°C; rendimiento, 13,0 g.

Análisis.- Calc. para $C_{23}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl$: N, 11,2; N (básico), 5,61

5

Hallado: N, 11,2; N (básico), 5,84

Ejemplo 17

Monoclorhidrato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazil)-propil/-2,4-(1H-3H)-quinazolinodiona.

10 En una solución hirviente de 1- $\sqrt{3}$ -(ϵ -aminobenzamido)-propil/-4-m-clorofenilpiperazina, el producto del Ejemplo 6A (365 g), en 2 litros de clorobenceno, se hizo burbujear una corriente lenta de fosgeno (105 g) durante un período de 1 hora, y luego se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió en un baño de
15 agua de hielo, y el producto sólido se recogió en un filtro, se lavó con 2-propanol-éter, y la torta húmeda se recristalizó con una mezcla de 750ml de DMF y 2 litros de agua. El producto, de color ligeramente canela, se volvió a recristalizar con una mezcla de 500 ml de ácido acético y 1500 ml
20 de agua (carbón), y el producto puro se recogió por succión, se lavó con acetona, y se secó en una estufa a 50°C; p.f., 240-241°C; rendimiento, 292 g (70,5%, basado en la amida).

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2 \cdot HCl$: N (básico), 3,22; HCl, 8,38

25

Hallado: N (básico), 3,17; HCl, 8,45

Ejemplo 18

Metosulfato de 4-m-clorofenil-1-metil-1- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$,4-dioxo-3-(1H,3H)-quinazolinil/-propil/-piperazinio

30 A una solución caliente de 3- $\sqrt{3}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazil)-propil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (27,6 g,

16 JUL 1954

0,069 moles), en una mezcla de acetona (150 ml) y DMF (100 ml), se añadieron 20 ml de sulfato de dimetilo, y la solución transparente se trató a reflujo durante 1 hora. La solución se concentró a vacío, y se añadió acetato de etilo-éter, dando un aceite que pronto solidificó, dando un sólido incoloro. Se recogió en un filtro, se lavó con acetato de etilo-éter, y se secó al aire; rendimiento, 18,2 g. Se-
 5
 10
 g; $\left. \begin{array}{l} \text{KCl} \\ \text{max} \end{array} \right\} = 3280 \text{ (N-H), } 1725 \text{ y } 1640 \text{ cm}^{-1} \text{ (carbonilos de imida), nada de banda de amida II.}$

15
 Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2(CH_3)_2SO_4$: C, 52,3; H, 6,22
 N, 10,2
 Hallado: C, 52,6; H, 5,54
 N, 10,3

Ejemplo 19

3-(3-morfolinopropil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. N-3-(o-aminobenzamido)-propilmorfolina

Se añadió anhídrido isatoico (65,2 g, 0,4 moles)
 20 a N-(3-aminopropil)-morfolina (57,6 g, 0,4 moles), dando una suspensión con desprendimiento de calor y de dióxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor de agua durante 45 min, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió un gran exceso de éter, dando una solución
 25 lechosa de la que pronto se depositó un sólido incoloro, al rascar; rendimiento, 95,4 g; p.f., 98-100°C. Al diluir el filtrado con Skelly B se obtuvieron otros 3,8 g del producto. El rendimiento total fué de 99,2 g. Una muestra se
 30 recristalizó con acetona y Skelly B, dando un sólido incoloro de p.f. 99-101°C.



Análisis.- Calc. para $C_{14}H_{21}N_3O_2$: N (básico), 5,21
Hallado: N (básico), 5,24 (titulación).

5 B. 3-(3-morfolinopropil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

En una solución hirviente de la anterior amina (46,3 g, 0,172 moles) en 250 ml de clorobenceno, se hizo burbujear fosgeno durante un período de 45 min, con agitación enérgica, dando una goma de color ámbar que hizo difícil agitación. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua de hielo, dando una masa sólida dura que se disolvió en metanol caliente, se trató con carbón, y se diluyó con acetato de etilo-éter, dando un jarabe pegajoso, de color canela claro, que solidificó gradualmente por rascado; rendimiento, 52,7 g. Se recristalizó dos veces con 2-propanol y acetato de etilo acuosos, y luego se obtuvo la base libre, por tratamiento con amoníaco acuoso; rendimiento, 18,2 g; p.f., 165-168°C. Una muestra se recristalizó con acetona-DMF acuosas, dando un sólido incoloro de p.f. 168-168°C.

15
20 Análisis.- Calc. para $C_{15}H_{18}N_3O_3$: N, 14,6
Hallado: N, 14,7

C. Clorhidrato de 3-(3-morfolinopropil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

La anterior base libre (15,1 g) se suspendió en metanol, se saturó de cloruro de hidrógeno seco, y se diluyó con éter, dando un sólido incoloro de p.f. 242-243°C; rendimiento, 14,4 g; $KCl_{max} = 1720$ y 1665 cm^{-1} (carbonilos de imida), 1120 cm^{-1} (éter alifático), nada de banda de amida II.

25
30 Análisis.- Calc. para $C_{15}H_{18}N_3O_3.HCl$: N, 12,9; HCl, 11,3
Hallado : N, 12,8; HCl, 11,4



Ejemplo 20

3-(3-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-(1H)-benzodiazepin-4-il)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

A. 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina

5 Se añadió lentamente N-metil-N'-feniletiléndiami-
na (166,2g, 1,1 moles) a 250 ml de ácido fórmico del 90%,
aproximadamente a 10°C. Se añadió formalina (37%, 90 ml)
a la solución, que luego se calentó a un baño de vapor de
10 agua durante 60 horas. Luego se enfrió la solución, y se
vertió sobre hielo, y se hizo básica con solución concentra-
da de hidróxido sódico. La base libre se recogió en cloro-
formo, y el extracto se secó. Tras separar el disolvente a
vacío, la base libre se calentó en ácido clorhídrico al
20 20%, durante la noche. Se evaporó el agua, y la base libre
se generó con solución de hidróxido sódico, y luego se ex-
15 trajo con éter. El extracto se secó, se separó el disolven-
te, y se destiló la base libre, dando un líquido que hervía
a 87-93°C (0,43 mm); rendimiento, 45 g (25%).

Análisis.- Calc. para C₁₀H₁₄N₂: N (básico), 8,64

20 Hallado: N (básico), 8,63

B. Clorhidrato de 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina.

El clorhidrato del anterior producto fundió a
148-152°C.

25 Análisis.- Calc. para C₁₀H₁₄N₂.HCl: N (básico), 7,05; HCl,
18,4

Hallado: N (básico), 6,96; HCl,
19,3

C. 4-(3-aminopropil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina

30



16 JUN

Se trataron a reflujo durante 2 horas la anterior amina (15 g, 0,093 moles) y acrilonitrilo (5,4 g, 0,102 moles) en 20 ml de benceno seco. Se separó el disolvente, y se destiló el residuo, dando 4,5 g de la amina de partida y 11,5 g (rendimiento del 75%) del nitrilo, que se redujo con catalizador de níquel Raney, en metanol saturado de amoniaco, a 68 atm de hidrógeno y 100°C, dando la amina de p.eb. 107-114°C (0,025 mm); rendimiento, 6,4 g (55%).
Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{22}N_3$: N (básico), 6,36

10

Hallado: N (básico), 6,35

D. Diclorhidrato de 3- β -I-metiltetrahidro-1,4-(1H)-benzodiazepin-4-il/-propil)-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

Una mezcla de la anterior amina (6,4 g, 0,029 moles) y anhídrido isatoico (4,8 g, 0,029 moles) en 25 ml de benceno se trató a reflujo durante 1 hora, y luego se separó el disolvente. El aceite que quedó se disolvió en 75 ml de clorobenceno, y se hizo burbujear fosgeno, bajo reflujo, durante un período de 30 min, dando un sólido gomoso. Solidificó por enfriamiento, y se recristalizó con metanol que contenía cloruro de hidrógeno, dando un sólido amarillo. Se recogió y suspendió en 2-propanol caliente; rendimiento, 7,5 g (59%); p.f., 217-218°C.

15

20

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{24}N_4O_2 \cdot 2HCl$: N, 12,8; N (básico)

3,20

25

Hallado: N, 12,8; N(básico),

3,12

Ejemplo 21

3- β -I-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-(1H)-benzodiazepin-4-il/-etil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

30

A. 4-cianometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina.

16 JUL. 1948



A una solución de bisulfito sódico (10,4 g, 0,1 moles) en 35 ml de agua, se añadieron 8,1 ml (0,1 moles) de formalina al 37%. Se añadió a la solución 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina (16,2 g, 0,1 moles), y se calentó a 70°C durante 2 horas. Luego se añadieron 6,5 g (0,1 moles) de cianuro potásico, y la mezcla se calentó a 70°C durante otras 3 horas más. La capa acuosa se separó y se sometió a extracción con éter. El extracto en éter se añadió a la capa orgánica, y se secó. La destilación dió 15,7 g (rendimiento del 78%) del derivado 4-cianometílico, que hervía a 139-144°C (0,5 mm).

Análisis.- Calc. para $C_{12}H_{15}N_3$: N, 21,0

Hallado : N, 20,7

15 B. 4-aminoetil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzodiazepina.

El derivado cianometílico se redujo con catalizador de níquel Raney en metanol saturado de amoníaco, a 68 atm de hidrógeno y a 100°C, dando el compuesto 4-aminoetilico, con rendimiento del 67%, 10,7 g; p.eb., 113°C (0,025 mm).

Análisis.- Calc. para $C_{12}H_{19}N_3$: N (básico), 13,6

20 Hallado : N (básico), 13,3

C. Monometanolato del diclorhidrato de 3- $\bar{2}$ -1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-(1H)-benzodiazepin-4-il/-etil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

La anterior amina (10,5 g, 0,051 moles) y anhídrido isatoico (8,3 g, 0,051 moles) se hicieron reaccionar como se ha descrito antes. El producto se disolvió en clorobenceno hirviente, y se trató con fosgeno, dando un sólido que se calentó en metanol, dando un monometanolato de diclorhidrato; rendimiento, 3,5 g; p.f., 210°C (desc.)

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_3$: N, 12,3; N (básico),

30 3,08; HCl, 16,1

16 JUL.

Hallado: N, 12,2; N (básico), 3,12;

HCl, 16,0

Ejemplo 22

5

A. 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperidil)-propil-7-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

Una mezcla de anhídrido 6-cloroisatoico (39,5 g, 0,2 moles), y una pequeña cantidad de dimetilformamida, se calentó en un baño de vapor durante 2 horas. El disolvente se separó a vacío, y el concentrado se disolvió en 250 ml de clorobenceno caliente. Esta solución se calentó hasta hervir, y se hizo burbujear fosgeno lentamente en la solución agitada, durante 2,5 horas. El sólido que se formó se recogió, lavó con éter y secó. Se suspendió el sólido en hidróxico sódico diluido, y la base libre se extrajo con cloroformo. El sólido que se separó de la capa de cloroformo se recogió, lavó con agua y secó. Este sólido se recrystalizó con una solución acuosa de metanol; p.f., 198-199, 5°C; rendimiento, 10,2 g (14,4%).

análisis.- Calc. para $C_{22}H_{24}ClN_3O_2$: N, 10,56

Hallado : N, 10,70

20

B. Maleato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperidil)-propil-7-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

La base libre (10 g, 0,026 moles) se suspendió en metanol, y se añadió una solución de ácido maleico en metanol (11,6 g, 0,1 moles), con calentamiento. La solución que se formó se diluyó con éter, dando un sólido blanco que se recogió y recrystalizó con una solución de metanol-acetato de etilo-éter; rendimiento, 10,3 g (78%); p.f., 221,5-222,5°C (desc.).

Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{24}ClN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$: C, 60,8; H, 5,45

N, 8,18

Hallado : C, 61,1; H, 5,94,

30



N, 8,08

Ejemplo 233- $\sqrt{3}$ -(4-p-clorofenil-1-piperazil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodionaA. 4-(p-clorofenil)-1- $\sqrt{3}$ -(e-aminopropil)-piperazina

Una mezcla de anhídrido asatoico (32,6 g, 0,2 moles), 4-(p-clorofenil)-1-(3-aminopropil)-piperazina (50,6 g, 0,2 moles) y una pequeña cantidad de dietilformamida se calentó en el baño de vapor de agua durante 1 hora. Se añadió acetona, y la solución caliente se diluyó con agua, formando un sólido blanco. Este sólido se recogió y recristalizó con dimetilformamida-acetona acuosas; rendimiento, 64,3 g (86,3%); p.f., 155,5-156,5°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{25}ClN_4O$: N, 15,0

Hallado : N, 14,6

15 B. 3-(3-(4-p-clorofenil)1-piperazil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

La 4-(p-clorofenil)-1- $\sqrt{3}$ -(o-aminobenzamindo)-propil- $\sqrt{3}$ -piperazina (64,3 g, 0,172 moles) se disolvió en 300 ml de clorobenceno hirviente. Se hizo burbujear lentamente fosgeno en la solución agitada caliente, durante 2,5 horas. El sólido se suspendió en agua, y se hizo básico con hidróxido amónico concentrado. La base libre se extrajo con cloroformo. El disolvente se separó a vacío, y el concentrado sólido se recristalizó dos veces con dimetilformamida-acetona acuosas, y una vez más con acetona-dimetilformamida; rendimiento, 12 g (17,5%); p.f., 228,5-230,0°C.

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2$: N, 14,1

Hallado: N, 13,8

30 C. Maleato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-p-clorofenil-1-piperazil)-propil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

Una mezcla de la base libre (11,5 g, 0,029 moles)



y ácido maleico (10 g, 0,086 moles) en metanol, se calentó hasta que se formó una solución. La solución se filtró y diluyó con éter, formando un sólido blanco. Este sólido se recogió y recristalizó con una solución de metanol-éter; rendimiento, 13,2 g (88,7%); p.f., 195-197°C (desc.)

5 Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{23}ClN_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$: N, 10,9; N (básico), 2,72

Hallado: N, 10,7; N(básico) 2,73.

10

Ejemplo 24

A. 3- $\sqrt{3}$ -(4-p-clorofenil-1-piperazil)-propil/7-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A 24,6 g(0,1 moles) de 4-p-clorofenil-1-(3-amino-propil)-piperazina se añadieron 22,4 g (0,1 moles) de anhídrido 6-cloroisatoico. La mezcla se calentó durante 2 horas en un baño de cera a 180-200°C. Luego se enfrió la masa fundida, y se añadió metanol a la mezcla. Se obtuvo un sólido que se filtró y secó. Sin más purificación, el material se disolvió en clorobenceno caliente, y se hizo burbujear fosgeno en la mezcla de reacción, durante 2 horas, mientras la solución se trataba a reflujo y se agitaba. Precipitó un sólido mientras la reacción estaba aún caliente. El material se filtró y trató con una mezcla de cloroformo e hidróxido amónico. Se obtuvo una base libre sólida que se filtró y secó. La base libre se recristalizó dos veces con DMF acuosa; rendimiento, 25 g; p.f., 259-262°C.

15

20

25

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$: N(Básico), 3,24

Hallado: N(básico), 3,25

30

B. Maleato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-p-clorofenil-1-piperazil)-propil/7-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona



La sal maleato se preparó suspendiendo en metanol 25 g (0,057 moles) de la base libre, y añadiendo 6,6 g (0,057 moles) de ácido maleico. La solución se calentó en el baño de vapor de agua 15 min. Se obtuvo un sólido blanco que se filtró y recristalizó dos veces con una mezcla acuosa de metanol-éter; rendimiento, 12,0 g; p.f., 203-205°C. Analisis.- Calc. para $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_6$: N (básico), 2,55; N (total), 10,21

Hallado: N (básico), 2,50; N (total), 10,01

Ejemplo 25

A. 3-(3-(4-m-clorofenil-1-piperazil)-propil)-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

Una solución de 23,7 g (0,12 moles) de anhídrido 6,-cloroisatoico y 30 g (0,12 moles) de 4-m-clorofenil-1-(3-aminopropil)-piperazina en DMF, se calentó en el baño de vapor de agua durante 30 min. Luego se enfrió la mezcla de reacción, y se diluyó con agua. Se obtuvo un sólido que se filtró y secó. Sin más purificación, el material se disolvió en clorobenceno caliente y se hizo burbujear fosgeno en la mezcla de reacción durante 2 horas, mientras la mezcla se trató a reflujo y se agitaba. Luego se enfrió la solución y se obtuvo un precipitado que se filtró y trató con una solución de cloroformo e hidróxido amónico. La capa de cloroformo se separó y se evaporó a vacío. Se obtuvo un sólido que se recristalizó dos veces con una solución de cloroformo-metanol; rendimiento, 17,6 g; p.f., 198-199°C. Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_2$: N (básico), 3,24

Hallado: N (básico), 3,21

B. Maleato de 3-(3-(4-m-clorofenil-1-piperazil)-

16 JUL



butil7-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

La sal maleato se preparó suspendiendo 33 g (0,08 moles) de la base libre en metanol, y añadiendo 9,28 g (0,08 moles) de ácido maleico. La mezcla se calentó durante 15 min, y se obtuvo un precipitado que se filtró y re-
5 cristalizó con una mezcla de metanol-cloroformo-éter; rendimiento, 15g; p.f., 220-222°C.

Análisis.- Calc. para $C_{26}H_{29}ClN_4O_6$: N (básico), 2,65; N (total), 10,59

10 Hallado: N (básico), 2,69; N (total), 10,39

Ejemplo 27

A. 3-(2-(4-fenil-1-piperazil)-etil)-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

15 A 17,9 g (0,09 moles) de 4-fenil-1-(2-aminoetil)-piperazina en aproximadamente 150 ml de DMF se añadieron 17,8 g (0,09 moles) de anhídrido 6-cloroisatoico, y la mezcla se calentó en el baño de vapor de agua durante 30 min. Luego se añadió agua para precipitar la amida, que se filtró y se secó. La amida cruda se disolvió en clorobenceno
20 caliente, y se hizo burbujear fosfogeno en la mezcla, durante una hora, mientras la solución se trataba a reflujo y se agitaba. Tras enfriar la mezcla de reacción, se obtuvo un sólido que se filtró y trató con una mezcla de cloroformo e hidróxido amónico, obteniendo la base libre. Se separaron
25 las capas, y el cloroformo se evaporó a vacío. El residuo que se obtuvo se recristalizó tres veces con metanol; rendimiento, 18 g; p.f., 251-253°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$: N(básico), 3,64

Hallado: N(básico), 3,64

30 B. Maleato de 3-2-(4-fenil-1-piperazil)-etil7-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.



La sal maleato se preparó suspendiendo 18 g (0,046 moles) de la base libre en metanol, y añadiendo 5,3 g (0,046 moles) de ácido maleico. La sal precipitó casi inmediatamente, y se recristalizó tres veces con una mezcla de metanol-cloroformo-éter; rendimiento, 8,5 g; p.f., 230-231°C.

Análisis.- Calc. para $C_{24}H_{25}ClN_4O_6$: N (total) 11,39; N (básico), 2,80

Hallado: N (total), 11,19; N (básico), 2,85

10 Ejemplo 28

A. 3-(3-morfolinopropil)-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A 30 g (0,21 moles) de N-(3-aminopropil)-morfolina en aproximadamente 100 ml de DMF, se añadieron 41,5 g (0,21 moles) de anhídrido-6-cloroisatoico. La mezcla se calentó durante 30min. en el baño de vapor de agua. Se añadió agua para precipitar la amida. El sólido se filtró y secó. Luego se disolvió el materia crudo en clorobenceno caliente, y se hizo burbujear fosgeno en la mezcla de reacción, durante 1 hora, mientras la solución se trataba a reflujo y se agitaba. Tras enfriar la mezcla, se obtuvo un sólido que se filtró y trató con una mezcla de cloroformo-hidróxido amónico. Se separó la capa de cloroformo, y se evaporó el cloroformo a vacío. El residuo se recristalizó tres veces con una mezcla de cloroformo-éter; rendimiento, 41 g; p.f., 173-174°C.

25 Análisis.- Calc. para $C_{15}H_{18}ClN_3O_3$: N (básico), 4,34

Hallado: N (básico), 4,33

B. Maleato de 3-(3-morfolinopropil)-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

La sal maleato se preparó suspendiendo los 41 g (0,135 moles) de base libre en metanol, y añadiendo 15,6 g



(0,135 moles) de ácido maleico. La mezcla se calentó durante unos pocos minutos en el baño de vapor de agua, y tras enfriar se obtuvo un precipitado que se filtró y recristalizó tres veces con una mezcla de metanol-éter; 52 rendimiento, 25 g; p.f., 181-184°C.

Análisis.- Calc. para $C_{19}H_{22}ClN_3O_7$: N (total), 9,57; N (básico), 3,19

Hallado: N (total), 9,55; N (básico), 3,23

10

Ejemplo 29

A. 3-(2-(4-m-clorofenil-1-piperazil)-etil)-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

A 23,7 g (0,12 moles) de anhídrido 6-cloroisatoico se añadieron 25 g (0,12 moles) de 4-m-clorofenil-1-(2-aminoetil)-piperazina, en 150 ml de DMF. La mezcla se calentó 15 en el baño de vapor de agua durante 30 min, y luego se añadió agua para precipitar la amida. La amida se filtró y secoó, y luego, sin más purificación, se disolvió en clorobenceno caliente. Se hizo burbujear fosgeno en la mezcla, mientras 20 tras la solución se trataba a reflujo y se agitaba durante 2 horas. Se separó un residuo aceitoso marrón, mientras la mezcla estaba aún caliente. Tras enfriar, el aceite solidificó y se filtró por succión. El sólido se trató con una solución de cloroformo e hidróxido amónico, para obtener la 25 base libre. Se separó la capa de cloroformo, y se evaporó el cloroformo a vacío. Se aisló un residuo que se recristalizó tres veces con una mezcla de metanol-DMF-agua; rendimiento, 9,0 g; p.f., 228-230°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_2$: N (básico), 3,34

30

Hallado : N (básico), 3,36



B. Maleato de 3- $\sqrt{2}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazil)-etil/-6-cloro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

La sal maleato se preparó suspendiendo la base libre en metanol, y añadiendo 2,5 g (0,021 moles) de ácido maleico. La mezcla se calentó en el baño de vapor de agua durante 15 min. Se obtuvo un sólido que se filtró y recristalizó dos veces, con carbón, con una mezcla de metanol-DMF-éter; p.f., 220-222°C.

Análisis.- Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_4O_6$: N (básico), 2,26; N (total), 10,46

Hallado: N (básico), 2,65; N (total), 10,28

Ejemplo 30

Clorhidrato de 3- $\sqrt{4}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazil)-butil/-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

Una mezcla de 1-(4-aminobutil)-4-m-clorofenilpiperazina (53,5 g, 0,2 moles) y anhídrido isatoico (32,6 g, 0,2 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante la noche, después de haber cesado la reacción inicial. El jarabe ámbar se disolvió en 250 ml de clorobenceno. Se hizo burbujear una corriente lenta de fosgeno durante un período de 60 min, al punto de ebullición del disolvente, dando un sólido de color canela que resultó de la mezcla caliente de reacción. Se enfrió en un baño de agua de hielo, y el sólido se recogió por succión, se lavó con acetato de etilo, y se secó a vacío, en un desecador; rendimiento, 132,2 g; p.f., 230-238°C (desc.). Se recristalizó una vez con metanol-acetato de etilo acuosos, dando un sólido cristalino de p.f. 243-245°C; rendimiento, 51,2 g; $\chi_{max}^{KCl} = 1710$ y 1660 cm^{-1} (carbonilos de imida), nada de banda de amida II.

Análisis.- Calc. para $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_2$: N, 12,5; HCl, 8,13



Hallado: N, 12,2; HCl, 8,12

Ejemplo 31

3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-7-6-nitro-2,4-
-(1H, 3H)-quinazolinodiona

5

A. N- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-7-N'-(2-car-
boxil-4-nitrofenil)-urea.

10

Una mezcla de 1-(3-aminopropil)-4-fenilpiperazina (70,9 g, 0,325 moles) y anhídrido 6-nitroisatoico (67,5 g 0,325 moles) se calentó en un baño de vapor de agua durante 1 hora, después de cesar la reacción inicial, dando una masa sólida amarilla oscura. Se disolvió en DMF caliente, se trató con carbono, se filtro y se diluyó con acetona y un gran exceso de éter, dando 13,4 g (9,7%) de un sólido amarillo claro, de p.f. igual a 242°C (desc.). Era N- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-7-N'-(2-carboxil-4-nitrofenil)-urea.

15

Análisis.- Calc. para $C_{21}H_{25}N_5O_5$: C, 59,0; H, 5,85; N, 16,4
Hallado : C, 58,8; H, 5,76; N, 16,5

B. 1- $\sqrt{3}$ -(2'-amino-5'-nitrobenzamido)-propil-7-4-fe-
nilpiperazina

20

El filtrado se concentró por calentamiento en una placa de calentamiento, y se añadió un exceso de agua, dando un aceite oscuro que solidificó lentamente al rascar. El rendimiento fué 97,0 g (77,8%): p.f., 143-145°C, con ablandamiento a 138°C. Se disolvió en DMF caliente, y se añadió a un gran exceso de agua, dando un polvo amarillo de p.f. 140-144°C. Se volvió a recrystalizar, dando una muestra analítica de p.f. 141-144°C; $\nu_{\max}^{CHCl_3} = 3500$ y 3330 cm^{-1} (NH_2 y NH), 1645 cm^{-1} (carbonilo de amida), 1550 cm^{-1} (amida II), 1505 y 1330 cm^{-1} (NO_2).

25

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{25}N_5O_3$: N, 18,30; N (básico), 3,66
Hallado: N, 18,24; N (básico), 3,60

30

C. 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-7-6-nitro-2,4

16 JUN



-(1H,3H)-quinazolinodiona. Método 1

En una solución hirviente de 1- $\sqrt{3}$ -(2'-amino-5'-nitrobenzamido)-propil $\sqrt{7}$ -4-fenilpiperazina (95,2 g, 0,249 moles) según B, en 400 ml de clorobenceno, se hizo burbujear una corriente lenta de fosgeno, durante un período de 90 min, dando un sólido color canela. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche, y el sólido se recogió en un filtro, rendimiento, 112,5 g; p.f., 245-250°C (desc.), con ablandamiento a 210°C. Se suspendió en agua y se hizo básico con amoníaco acuoso, dando un sólido pardo amarillento; rendimiento, 99,1 g; p.f., 170-210°C, con ablandamiento a 120°C. Se recristalizó dos veces con metanol-DMF acuoso, dando un sólido amarillo intenso, de p.f. 208-210°C; rendimiento, 50,0 g; $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 1725$ y 1670 cm^{-1} (carbonilos de imida), 1540 y 1340 cm^{-1} (NO_2).

Análisis.- Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$: N, 17,14

Hallado: N, 17,26

Método 2. Se recristalizó dos veces N- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil $\sqrt{7}$ -N'-(2-carboxi-4-nitrofenil)-urea, según A (13,4 g), con DMF-metanol acuosos, dando un sólido amarillo de p.f. 208-210°C; rendimiento, 8,0 g. El p.f. mixto con el producto según el método 1, no disminuyó. Los espectros infrarrojos fueron idénticos.

Análisis.- Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$: N, 17,14

Hallado: N, 17,07

La N- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil $\sqrt{7}$ -N'-(2-carboxi-4-nitrofenil)-urea, aislada en el Ejemplo 31 como producto secundario de la reacción entre anhídrido 6-nitroisatoico y 1-(3-aminopropil)-4-fenilpiperazina, proporciona otra vía sintética útil para las nuevas quinazolinodionas de la in-



vención. Como se muestra en el ejemplo, el calentamiento del correspondiente derivado de urea, con eliminación de agua, produce la quinazolinodiona con buen rendimiento.

Ejemplo 32.

5 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-6-acetamido-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

A. 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-6-amino-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

La 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-6-nitro-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona (50,0 g, 0,123 moles), compuesto del Ejemplo 31, se hidrógeno con 10 g de paladio sobre carbón (5% en peso), en 400 ml de ácido acético glacial, bajo una presión inicial de hidrógeno igual a 3,4 atm, a temperatura ambiente. La cantidad calculada de hidrógeno fué captada en 30 min. Se separó el catalizador, y se separó el disolvente a vacío, dejando un jarabe viscoso pardo que se trató con amoniaco líquido, dando un sólido de p.f. 229-235°C; rendimiento, 46,9 g. Se recristalizó una vez con metanol-DMF acuosos (carbón), dando un polvo pardo de p.f. 234-238°C; rendimiento, 37,9 g. El derivado amino es inestable en el aire, y la sal se oscureció durante la purificación.

B. Malcato de 3- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-1-piperazil)-propil-6-acetamido-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona.

El anterior derivado amino (30,2 g) se hidrogenó de nuevo, en una mezcla de ácido acético glacial (200 ml) y anhídrido acético (50 ml), con 5 g de paladio sobre carbono (5% en peso) para reducir cualquier material oxidado. Se obtuvo el producto antes descrito; rendimiento, 27,2 g; p.f., 258-262°C (abandamiento a 252°C). Se recristalizó con metanol-DMF acuosos, dando un polvo de color canela, de p.f.

16 JUN



257-261°C (desc.); rendimiento, 18,1 g. Se suspendió en metanol y se añadió ácido maleico (5,8 g, 0,05 moles), dando una suspensión que se disolvió en metanol-DMF acuosos, se trató con carbón y se concentró. Se hirvió con acetato de etilo, dando un maleato puro, de p.f. 245-246°C (desc.)
5 rendimiento 19,7 g; $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}} = 1710$ y 1650 cm^{-1} (carbonilos de imida), 1650 cm^{-1} (AcNH).

Análisis.- Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 60,3; H, 5,77;
N, 13,0
10 Hallado: C, 60,0; H, 5,56;
N, 13,0

Ejemplo 33

3- $\overline{2}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazil)-etil $\overline{7}$ -2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

15 A. 4-m-clorofenil-1- $\overline{2}$ -(o-aminobenzamido)-etil $\overline{7}$ -piperazina

Una mezcla de anhídrido isatoico (32,6 g, 0,2 moles), 4-m-clorofenil-1-(2-aminoetil)-piperazina (47,9 g, 0,2 moles), y una pequeña cantidad de dietilformamida, se calentó en el baño de vapor de agua durante 1 hora; el producto de reacción se disolvió en acetona caliente, y se diluyó con agua, formando un sólido que se recogió y recristalizó con una solución acuosa de acetona; rendimiento, 40 g (55,8%)
20 p.f., 125,5-126,5°C.

Análisis.- Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$: N, 15,62

25 Hallado: N, 16,08

B. 3- $\overline{2}$ -(4-m-clorofenil-1-piperazil)-etil $\overline{7}$ -2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

Una suspensión de 4-m-clorofenil-1- $\overline{2}$ -(o-aminobenzamido)-etil $\overline{7}$ -piperazina (40 g, 0,111 moles) en 200 ml de clorobenceno, se calentó a ebullición, y se hizo burbujear
30



lentamente fosgeno en la solución, durante 45 min. El sólido que se formó se recogió, se lavó con éter y se secó. El sólido se agitó en solución de cloroformo e hidróxido amónico, y la capa de cloroformo se recogió y concentró a vacío, hasta obtener un sólido. Este sólido se recristalizó dos veces con una solución acuosa de DMF- acetona; rendimiento, 13 g (30,5%); p.f., 212,5-214,5°C.

Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$: N, 14,56

Hallado: N, 14,54

10 C. Maleato de 3- β -(4-m-clorofenil-1-piperazil)-etil-2,4-(1H,3H)-quinazolinodiona

Una suspensión de esta base libre (13 g, 0,034 moles) y ácido maleico (8 g, 0,07 moles), en metanol, se calentó para formar una solución que inmediatamente solidificó. Se añadió agua, y se filtró la solución caliente. El filtrado se diluyó con éter y se enfrió, formando un sólido cristalino. Este sólido se recogió, se lavó con éter y se secó; rendimiento, 12,5 g (74%); p.f., 210,5-211,5°C (desc.)

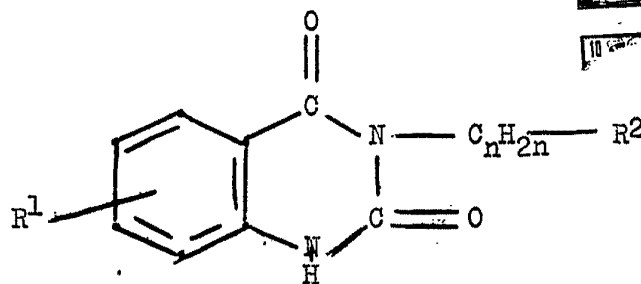
15 Análisis.- Calc. para $C_{20}H_{21}ClN_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$: N, 11,19; N (básico), 2,80

20

Hallado: N, 11,25; N (básico), 2,89

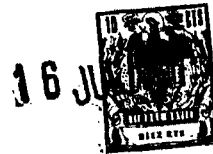
En resumen, la invención proporciona una serie de nuevas quinazolinodionas que tienen útiles propiedades sedantes y anti-inflamatorias, y métodos convenientes para prepararlas. Estos compuestos corresponden a la fórmula general:

25



donde R^1 representa uno o más grupos tales como hidrógeno
 halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro y ami-
 no, incluyendo acilamino; n es igual a de 0 a 6, inclusi-
 ve; y R^2 representa un radical di-alcoholo inferior-amino,
 5 o un radical heterocíclico tal como piperazilo, piridilo, pi-
 perazinio, morfolinilo, benzodiazepinilo, y diversos deri-
 vados sustituidos de estos y otros heterociclos que contie-
 nen nitrógeno. En un subgrupo preferido de estos compues-
 tos se incluyen el di-alcoholo inferior-amino, piperazilo,
 10 piperazilo fenil-sustituido, fenilo sustituido-piperazilo
 sustituido, piperazilo fenalcohol-sustituido, piridilo, pi-
 peradilo, piperidilo fenil-sustituido, piperazinio, piper-
 razinio fenil-sustituido, piperazinio sustituido por fenilo
 sustituido, morfolinilo, benzodiazepinilo y benzodiazepinilo
 15 sustituido. Los diversos sustituyentes pueden ser aquellos
 relacionados para R^1 , y también se puede incluir cualquier
 otro radical de los que se encuentran corrientemente en la
 química orgánica. Un subgrupo especialmente preferido de ta-
 les compuestos son aquellos que contienen el radical piperaza-
 20 zilo.

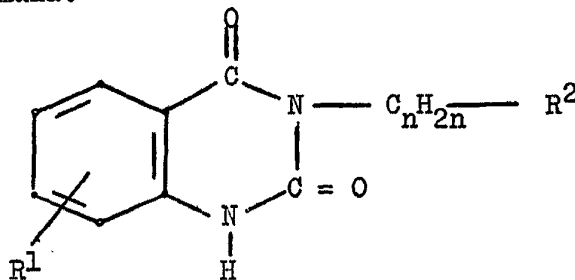
Estos compuestos se proporcionan generalmente en
 forma de sus sales, por razones de estabilidad y solubili-
 dad. Son especialmente importantes las sales tales como el
 clorhidrato y maleato, y otras sales farmacológicamente acep-
 25 tables.



N O T A

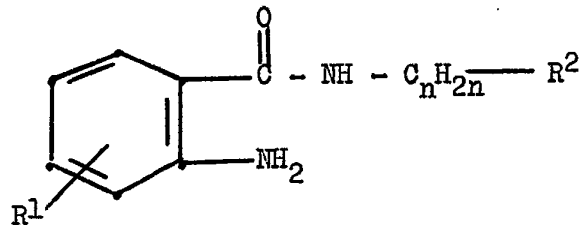
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



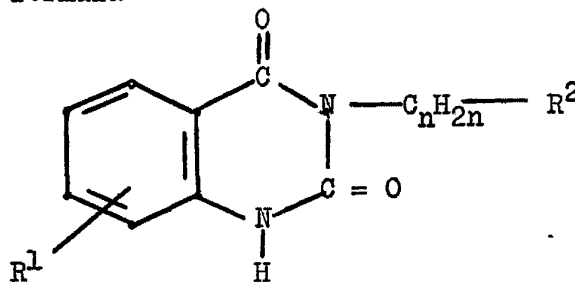
en la cual R^1 es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcohol inferior, alcoxil inferior, nitro, amino y acilamino; n es un número de
10 0 a 6 inclusive; y R^2 es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en di-alcohol inferior amino, piperacilo, piperacilo fenil-sustituído, piperacilo sustituído por fenilo sustituído, piperacilo fenalcohol-sustituído, piridilo, piperidilo, piperidilo fenil-sustituído, piperacina-
15 nio, piperacina fenil-sustituído, piperacina sustituído por fenilo sustituído, morfolinilo, benzodiazepinilo y benzodiacetaminilo sustituído; que comprende hacer reaccionar con fosgeno una o-aminobenzamida de fórmula:

16 JUL



en la cual R^1 , n y R^2 tienen el mismo significado que se indica más arriba.

2.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

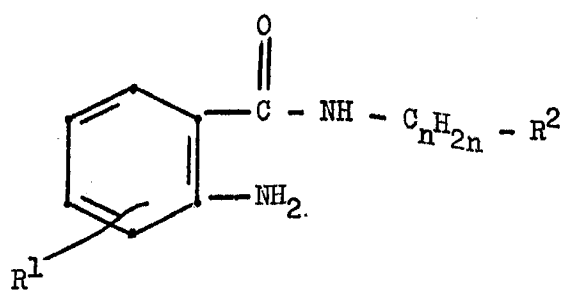


5 en la cual R^1 es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino y acilamino; n es un número de 0 a 6 inclusive; y R^2 es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en dialcoholo inferior amino, piperacilo, piperacilo fenil-sustituído, piperacilo sustituido por fenilo sustituido, piperacilo fenalcoholil-sustituído, piperidilo, piperidilo, piperidilo fenil-sustituído, piperacino, piperacino fenil-sustituído, piperacino sustituido por fenilo sustituido, morfolinilo, benzodiacetipinilo y benzodiacetipinilo sustituido; que comprende hacer reaccionar

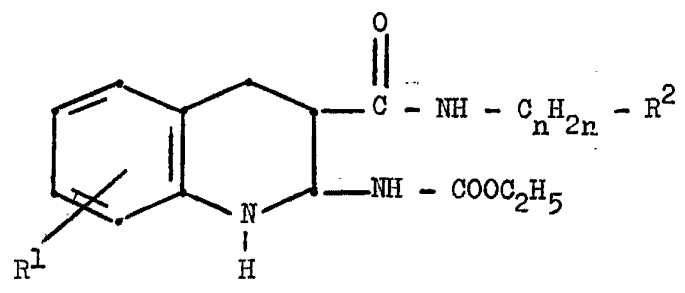
10

15 una o-aminobenzamida de fórmula

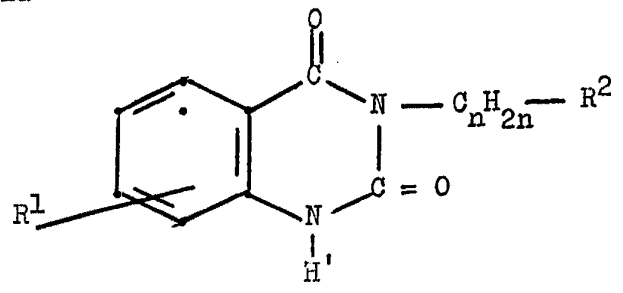
16 JUL 1955



en la cual R^1 , n y R^2 tienen el mismo significado que se indica más arriba, con cloroformato de etilo para producir el correspondiente derivado de etoxicarbamoilo de fórmula

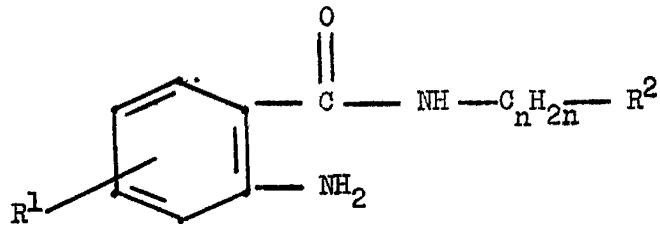


5 y calentar el derivado de etoxicarbamoilo para efectuar la ciclización de la quinazolinodiona correspondiente de fórmula

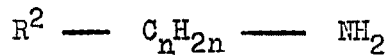


3.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

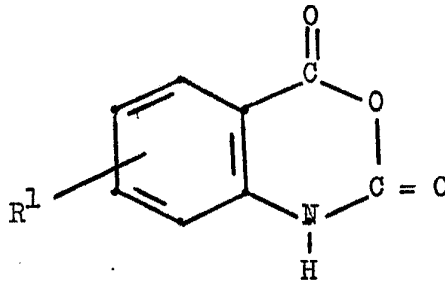
16 JUL 1954



en la cual R^1 es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro amino y acilamino; n es un número de 0 a 6 inclusive; y R^2 es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en dialcoholo inferior amino, piperacilo, piperacilo fenil-sustituído, piperacilo sustituido por fenilo sustituido, piperacilo fenalcoholo-sustituído, piridilo, piperidilo, piperidilo fenil-sustituído, piperacino, piperacino fenil-sustituído, piperacino sustituido por fenilo sustituido, morfolinilo, benzodiacetopinilo y benzodiacetopinilo sustituido que comprende hacer reaccionar una amina de fórmula

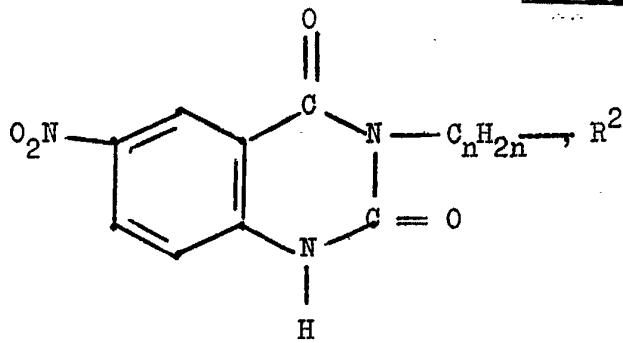


en la cual R^2 y n son como se han definido más arriba con un anhídrido isatoico de fórmula

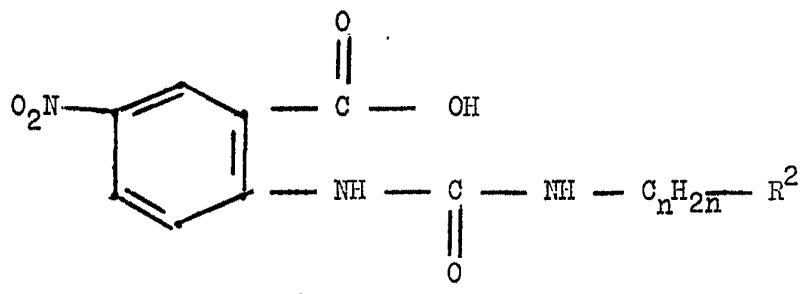


15 en la cual R^1 es como se ha definido más arriba.

4.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

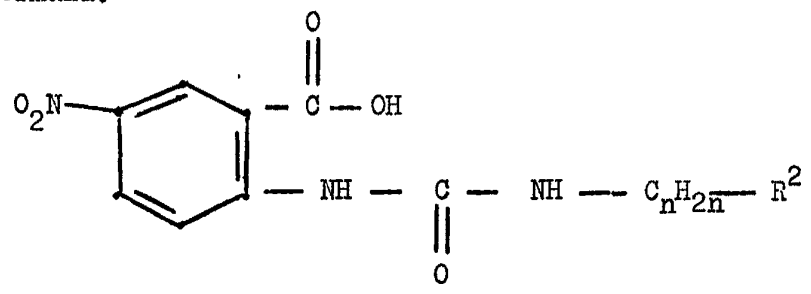


5 en la cual n es un número de 0 a 6 inclusive y R² es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en di-alcoholo inferior amino, piperacilo, piperacilo fenil-sustituído, piperacilo sustituido por fenilo sustituido, piperacilo fenalboñilo-sustituido, piridilo, piperidilo, piperidilo fenil-sustituido, piperacinio, piperacinio fenil-sustituido, piperacinio sustituido por fenilo sustituido, morfolinilo, benzodiacepinilo y benzodiacepinilo sustituido; que comprende deshidratar una urea de fórmula



10 en la cual n y R² son como se han definido más arriba.

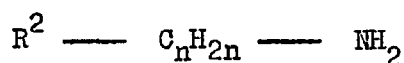
5.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula.



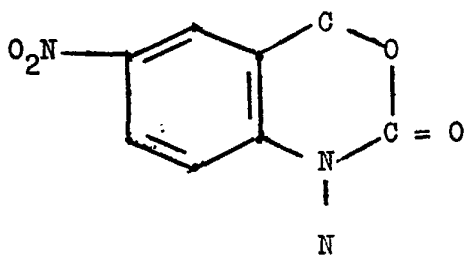
en la cual n es un número de 0 a 6 inclusive; y R² es un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste en



di-alcoholo inferior amino, piperacilo, piperacilo fenil-
 sustituido, piperacilo sustituido por fenilo sustituido,
 piperacilo fenalcoholo-sustituido, piridilo, piperidilo,
 piperidilo fenil-sustituido, piperacinio, piperacinio fe-
 5 nil-sustituido, piperacinio sustituido por fenilo sustitui-
 do, morfolinilo, benzodiazepinilo y benzodiazepinilo sus-
 tituido; que comprende hacer reaccionar una amina de fór-
 mula



en la cual R^2 y n son como se han definido más arriba,
 10 con anhídrido 6-nitro isatoico de fórmula



6.- Un procedimiento para la preparación de
 compuestos derivados de quinazolinodiona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
 tecede y para los fines que se han especificado

15 La presente Memoria consta de 50 hojas escri-
 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 JUL 1966

P.A.

Alberto de Elizaburu
 Por Poder

RM