



10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	471985		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			24 JUL 1978		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 27 33 681.8		26 de julio de 1.977		Rep. Federal Alemana
	P 27 58 875.6		30 de diciembre de 1.977	" "	" "

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D ; A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para preparar 6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a]- [1,4]-benzodiazepin-5,13-dionas.

71	SOLICITANTE (S)
	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Karl Heinrich Mayer, Dr. Helmut Heitzer, Prof.Dr. Friedrich Hoffmeister, Dr. Arend Heise, Dr. Stanislav Kazda.

73	TITULAR (ES)

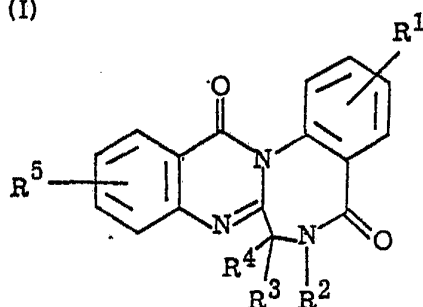
74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas 6,7-dihidro-5H-quinazolino-[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-dionas, útiles como medicamen-
5 tos preferiblemente como sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, particularmente como sustancias de acción antiisquémica en el cerebro, antiamnésica, mejoradora de la capacidad de aprender, de trabajar y de la memoria, tranquilizantes, analgésicas y antipiréticas.

El invento se refiere a nuevas 6,7-dihidro-5H, 13H-quinazolino-[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-dionas de fórmula general

10

(I)



(I)

en la cual

R¹ y R⁵ representan 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes del grupo formado por hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aciloxi, alcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, acilalquilamino, alcoxicarbonilamino, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilamino y dialquilaminocarbonilamino;

15

20

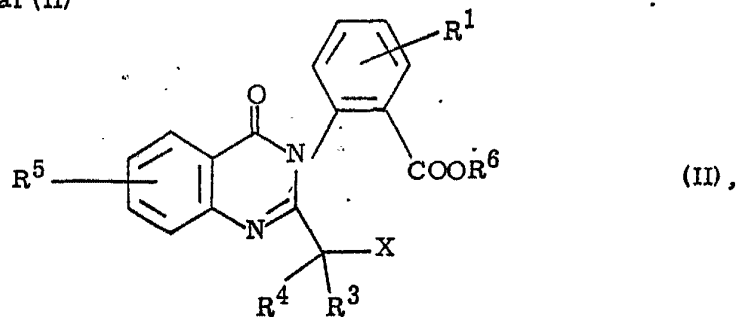
R²:

representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, aralqui-

lo, arilo o heterocicloalquilo, acilo o alcóxicarbonilo, y
R³ y R⁴ representan sustituyentes iguales o diferentes del grupo forma-
do por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, aralquilo
eventualmente sustituido en la parte arilo, arilo eventualmente
sustituido o heteroarilo,

y a sus sales inobjtables desde el punto de vista farmacológico con ácidos
inorgánicos u orgánicos.

Se ha encontrado que las 6,7-dihidro-5H,13H-
quinazolino[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-dionas de fórmula (I), se ob-
tienen haciendo reaccionar 2-alquil-3-aril-4H-quinazolin-4-onas de fórmula
general (II)



en la cual

R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados;

R¹ y R⁵ representan 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes del grupo formado por
hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aciloxi, alcoxi, nitro, dialquil-
amino, acilamino, acilalquilamino, alcóxicarbonilamino,
halógeno, trifluorometilo, ciano, alcóxicarbonilo, dialquil-
aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dial-
quilaminosulfonilo y dialquilamino-carbonilamino;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo, y

X, un grupo fácilmente sustituible por una reacción nucleófila, tal como halógeno o alquilsulfo, aralquilsulfo o arilsulfo, con amoníaco o con aminas primarias de fórmula general (III)



5 en la cual

R^2 representa alquilo eventualmente sustituido, aralquilo, heterocicloalquilo o arilo,

o con sus sales de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, en presencia de promotores de solubilidad orgánicos, inertes, y eventualmente en presencia de agentes ligadores de ácidos, a temperaturas de entre 20 y 250°C, transformándose eventualmente a continuación, en una etapa de reacción

10 ulterior y en forma en si conocida, grupos nitro o acilamino, sustituyentes en R^1 y/o R^5 , en grupos amino, o

grupos acilalquilamino, en grupos alquilamino;

15 grupos alcóxicarbonilo, en grupos carboxi;

grupos alcóxicarbonilo y/o ciano, en grupos aminocarbonilo o alquilaminocarbonilo;

grupos amino, en grupos alquilaminocarbonilamino;

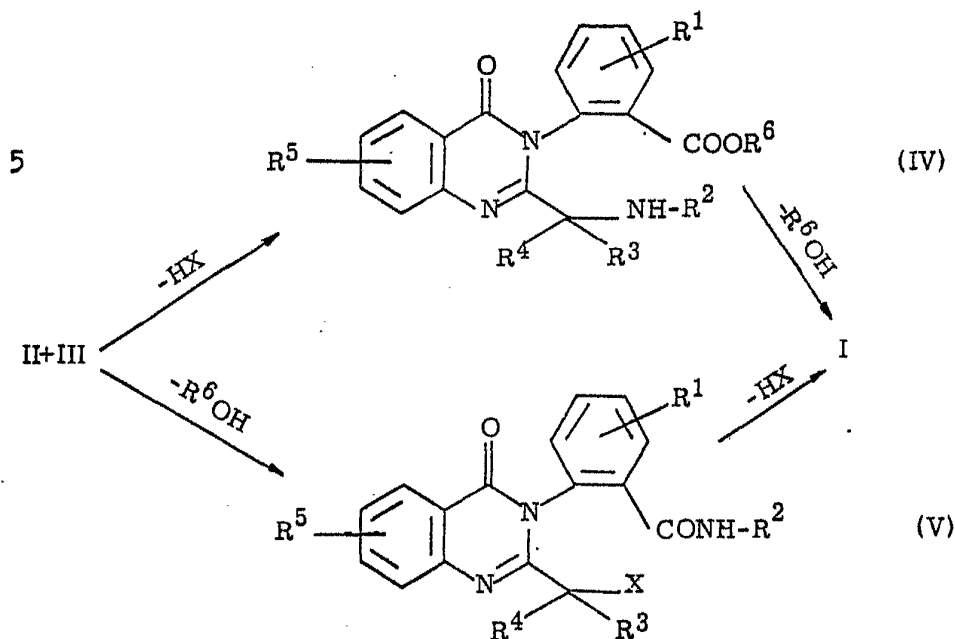
o,

20 en el caso de la reacción con amoníaco (R^2 =hidrógeno) acilando posteriormente el grupo NH con los cloruros de ácidos carboxílicos o sulfónicos, con cloruros-ésteres del ácido carbónico, con anhídridos de ácidos carboxílicos o con ésteres del ácido pirocarbónico.

La reacción de las 2-alkil-3-aril-4H-quinazolin-4-onas de fórmula (II) con amoníaco o con aminas primarias de

25

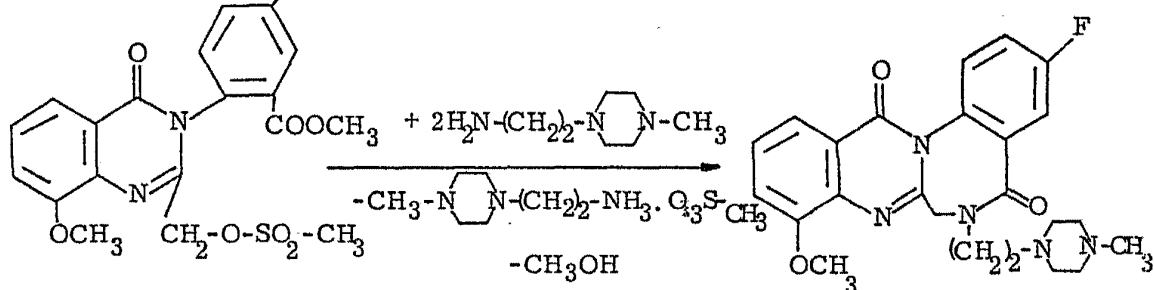
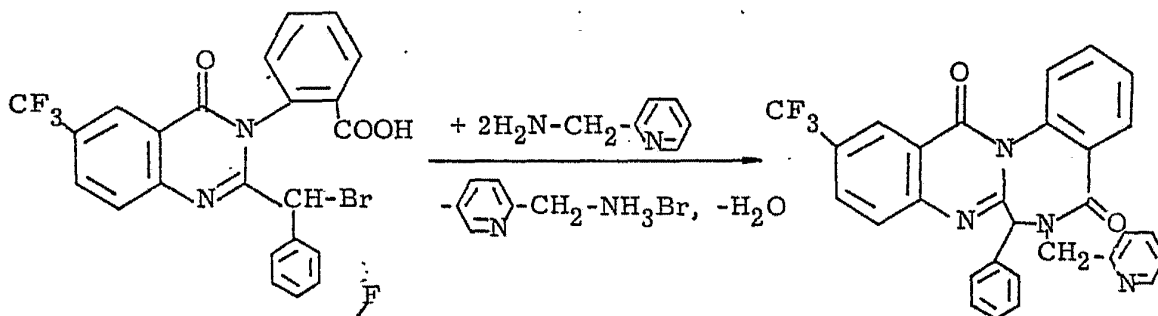
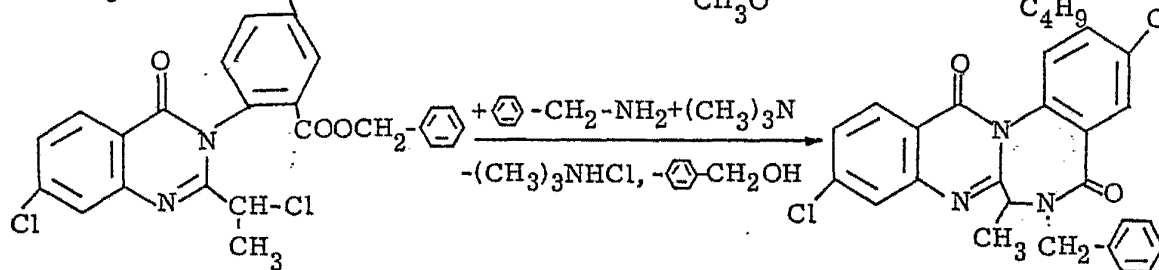
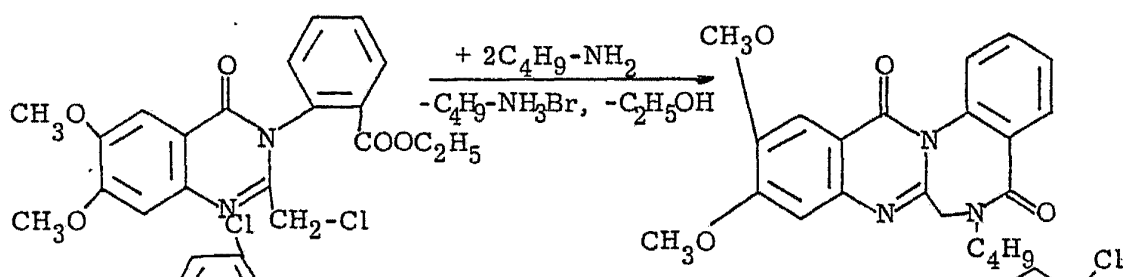
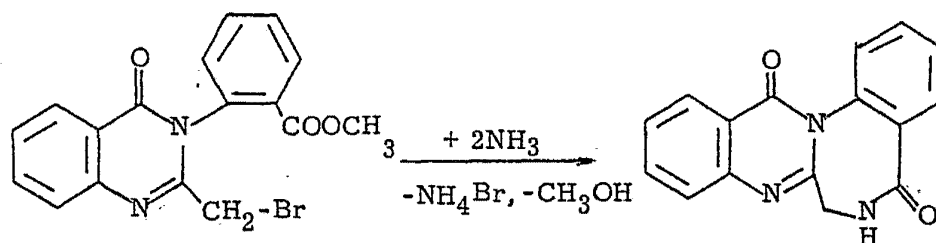
fórmula (III) para formar las 6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4] benzodiazepin-5,13-dionas de fórmula (I) se desarrolla en 2 etapas a través de las etapas intermedias IV y/o V que eventualmente pueden aislarse:



Los derivados de benzodiazepina de fórmula (I) según el invento, presentan sorprendentemente una acción muy fuerte sobre el sistema nervioso central y en particular muy buenas propiedades antiisquémicas en el cerebro, antiamnésicas, mejoradoras de la capacidad de aprender y trabajar y de la memoria, tranquilizantes, analgésicas y antipiréticas y, por consiguiente, representan un enriquecimiento de la farmacia.

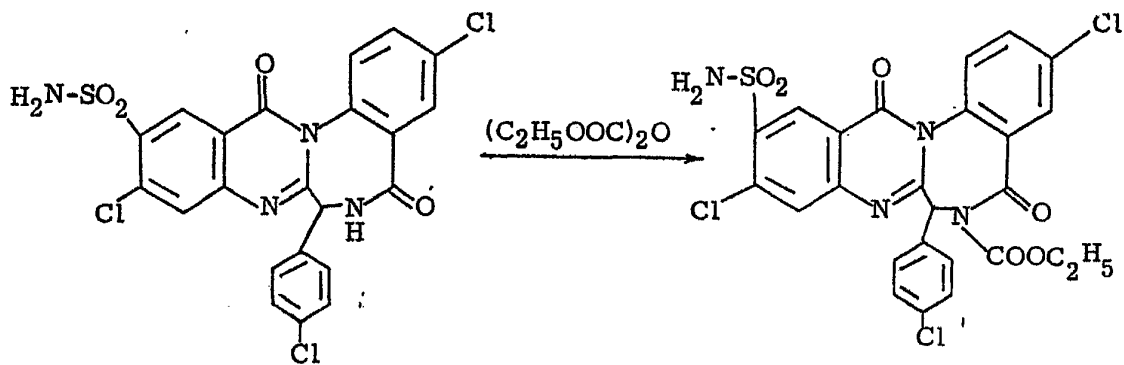
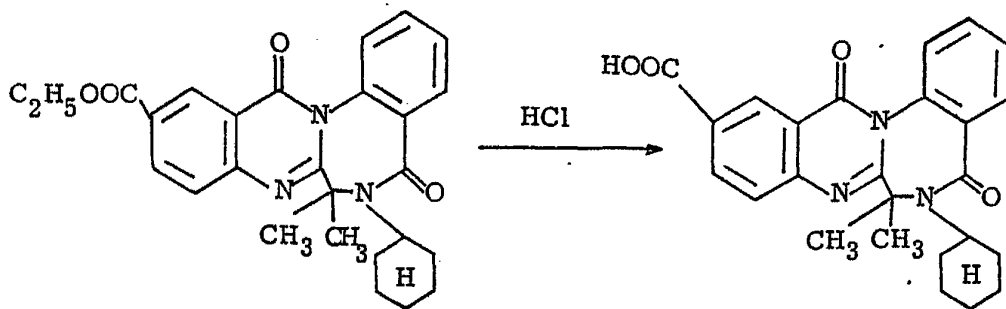
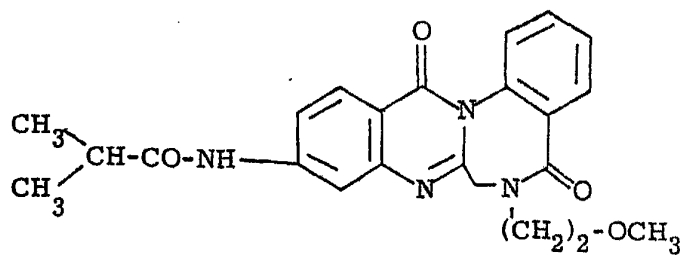
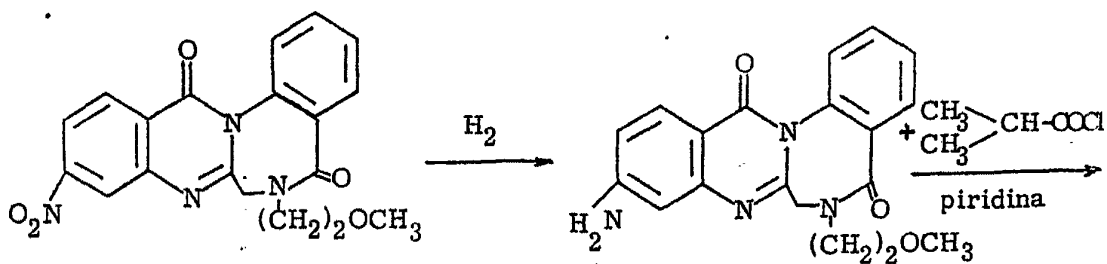
En el esquema de reacción siguiente se muestran, a título de ejemplo, reacciones de algunos reactantes utilizables de acuerdo con la invención:

15



Ejemplos de otras etapas de reacción que pue-

den seguir eventualmente:



5

En las fórmulas (I) Y (II), R^1 y R^5 representan preferiblemente uno o dos sustituyentes del grupo formado por hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, amino, dialquilamino, acilamino,

alcoxicarbonilamino, halógeno, trifluorometilo, carboxi, alcoxicarbonilo,
aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, dialquilaminosul-
fonilo, significando halógeno particularmente flúor, cloro y bromo y con-
teniendo los mencionados restos alquilo, alcoxi y acilo de 1 a 4 átomos
5 de carbono, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Los restos alquilo del dialquilamino pueden -
estar ciclados, pudiendo incluir un heteroátomo del grupo formado por
O y S o un grupo NH- ó N-alquilo formando un anillo de 4 a 7 miembros.

R^3 representa preferiblemente hidrógeno y R^4
10 representa preferiblemente hidrógeno, alquilo de 1 a 16, particularmente de
1 a 8 átomos de carbono, aralquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la parte
alquilo, particularmente bencilo o feniletilo; arilo en forma de fenilo y
heteroarilo en forma de un sistema heterocíclico de 5 a 6 miembros con
1 a 3 heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre.
15 Son sustituyentes posibles de la parte arilo del aralquilo y del arilo:
halógeno, particularmente bromo y cloro, trifluorometilo, hidroxilo, alco-
xi y nitro.

R^6 representa preferiblemente alquilo de 1 a 2
átomos de carbono, bencilo y fenilo, y

20 X representa preferiblemente halógeno, parti-
cularmente bromo y cloro, y metilsulfo, fenilsulfo y H-metilfenilsulfo.

Las 2-alquil-3-aril-4H-quinazolin-4-onas de
fórmula II a emplear como sustancias de partida son conocidas o pueden
ser preparadas según procedimientos conocidos (véanse: J. Amer. Chem.
25 Soc. 68 (1946), 542 / J. org. Chem. 14 (1949), 967 / J. Gen. Chem. (ver-

sión en inglés) 30 (1960), 2333 y 34 (1964), 848 / Chem. Abstr. 52 (1958),
9147 / J. pr. Chem. (4) 14 (1961), 84 / Arzneimittelforschung 13 (1964)
688 / J. Med. Chem. 20 (1977), 379 / Synthesis 1977, 309).

Como ejemplos pueden mencionarse en detalle:

- 5 la 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona,
la 2-bromometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona,
la 2-clorometil-3-(2-etoxicarbonil-fenil)-6-cloro-4H-quinazolin-4-ona,
la 2-bromometil-3-(2-carboxi-fenil)-4H-quinazolin-4-ona,
la 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil)-5-cloro-fenil)-7-cloro-4H-quinazolin-
10 4-ona,
la 2-metilsulfometil-3-(2-etoxicarbonil-fenil)-6-trifluometil-4H-quinazolin-
4-ona,
la 2-fenilsulfometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-metoxi-4H-quinazolin-
4-ona,
15 la 2-fluorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-6-fluoro-4H-quinazolin-4-ona,
la 2-clorometil-3-(2-etoxicarbonil-fenil)-6,7-dimetoxi-4H-quinazolin-4-ona,
la 2-bromometil-3-(2-butoxicarbonil-fenil)-6,7,8-tricloro-4H-quinazolin-
4-ona,
la 2-(1-cloroetil)-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-6-dimetilamino-4H-quinazolin-
20 4-ona,
la 2-(α -bromobencil)-3-(2-carboxi-fenil)-6-aminosulfonil-7-cloro-4H-
quinazolin-4-ona,
la 2-(α -bromofurfuril)-3-(2-benciloxicarbonil-4,6-dicloro-fenil)-4H-
quinazolin-4-ona,
25 la 2-(2-bromopropil)-3-(2-metoxicarbonil-4-trifluorometil-fenil)-6-nitro-

4H-quinazolin-4-ona.

En las fórmulas (I) y (III), R^2 representa preferiblemente un resto alquilo de 1 a 10, particularmente 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido; un resto aralquilo, eventualmente sustituido, de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo, particularmente bencilo o fenetilo; un resto fenilo eventualmente sustituido; un resto heterocicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la parte alquilo y de 4 a 8 miembros en el anillo y 1 a 3 heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en la parte heteroarilo, a la que puede estar condensado también un anillo fenilo.

Posibles sustituyentes para R^2 =alquilo son los grupos hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarbonilamino, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilamino y sulfo, pudiendo existir los grupos carboxi y sulfo también en forma de sales de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los restos alquilo en los grupos dialquilamino también pueden formar un ciclo o un heterociclo de 4 a 8 miembros incluyendo un heteroátomo del grupo formado por oxígeno y azufre o uno de los grupos NH, N-alquilo, N-acilo o N-alcoxicarbonilo. Los restos alquilo, alcoxi y acilo mencionados como posibles sustituyentes contienen preferiblemente de 1 a 4, particularmente de 1 a 2 átomos de carbono.

Son posibles sustituyentes para R^2 =aralquilo y fenilo en su parte arilo: halógeno, particularmente cloro y bromo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi, nitro y alquilo,

Las aminas primarias de fórmula (III) que se han de emplear como sustancias de partida son conocidas o pueden ser preparadas según procedimientos conocidos.

Como ejemplos de las mismas pueden mencionarse en detalle:

5 Metilamina, isobutilamina, 2-etilhexilamina, 4-metilciclohexilaminas, 2-norbornilamina, alilamina, propargilamina, propilendiamina, 1-amino-2-dietilaminoetano, etanolamina, 3-etoxipropilamina, éster etílico del ácido aminoacético, aminopropionitrilo, sal sódica del ácido aminoetanosulfónico, trifluorometiletilamina, 2, 4-diclorobencilamina, 4-clorofeniletilamina,
10 3-etoxianilina, 4-dietilaminoanilina, 2-aminometilfurano, 4-aminometilpiridina, N-aminoetil-N'-metil-piperazina, 1, 1-dióxido de N-aminobutil-tiomorfolina, 1-aminometilisoquinolina, 1-aminopropil-1, 2, 3-triazol.

En las fórmulas (I), (II) y (III) y correspondientemente también en las fórmulas (IV) y (V), el resto alquilo es, por ejemplo: metilo, etilo,
15 n- e iso-propilo, n-, iso- y ter-butilo, n- e iso-hexilo, decilo, hexadecilo, alilo, propargilo, ciclohexilo.

El resto alcoxi es, por ejemplo: metoxi, etoxi, n- e iso-propoxi, n-, iso- y ter-butoxi, aliloxi, ciclobutiloxi.

Los restos alquilamino y dialquilamino son, por ejemplo: metil-
20 amino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, metiletilamino, n- e iso-propilamino, n-, iso- y ter-butilamino, di-, n- e iso-propilamino, di-, n-, iso- y ter-butilamino, alilamino, dialilamino, representando dialquilamino también pirrolidino, piperidino, ciclohexilimino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N-metilpiperazino, tetrahydroquinolino, 2-metilindolino.

25 El resto acilamino representa, por ejemplo:

formilamino, acetilamino, propionilamino, n- e iso-butirilamino, valeroilamino, iso-valeroilamino, pivaloilamino.

El resto alcoxicarbonilo representa, por ejemplo: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- e iso-propoxicarbonilo, n-, iso- y ter-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo.

El resto aralquilo representa, por ejemplo: bencilo, 4-clorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3-bromobencilo, 2-metoxibencilo, 3-hidroxibencilo, 2,4,6-trimetilobencilo, feniletilo, 4-clorofeniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo.

El resto arilo representa, por ejemplo: fenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-nitrofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 4-etilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2,5-dietoxifenilo, 4-aminosulfonilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etilaminofenilo, 3-etilamino-4-metilfenilo.

El resto heteroarilo representa, por ejemplo: furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, pirazol, imidazol, triazol, piridina, pirimidina, tiazina, indol, benzimidazol, benzoxazol, benzctiazol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, benzotriazina, ftalazina.

Como agentes promotores de solubilidad entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes frente a los reactivos en cuestión. Entre ellos se cuentan preferiblemente los alcoholes alifáticos tales como el metanol, el etanol, el isopropanol o el butanol; los éteres, tales como el tetrahidrofurano, el dioxano, el etilenglicol-

monometil-éter, el etilenglicol-dietil-éter; los glicoles, tales como el etilenglicol, el propilenglicol, el dietilenglicol y sus éteres con alcoholes alifáticos, tales como el dietilenglicol-dimetiléter; los hidrocarburos tales como la ligroina, el tolueno, el xileno, la tetralina; los hidrocarburos halogenados tales como el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el clorobenceno, los diclorobencenos; los nitrilos, tales como el acetonitrilo y el propionitrilo; las amidas de ácidos carboxílicos tales como la dimetilformamida y la dimetilacetamida; las bases heterocíclicas tales como la piridina, las pícólinas, las colidinas, la quinolina o la isoquinolina; además, las mezclas comerciales técnicas de estos disolventes.

La reacción puede llevarse a cabo a la presión normal, pero también a una presión más elevada. Especialmente en caso de emplearse como reactantes el amoníaco o las aminas primarias de bajo punto de ebullición puede ser necesario usar presión más elevada en la reacción.

Las temperaturas de la reacción pueden variarse dentro de un margen amplio. Por lo general se trabaja a una temperatura de entre 20 y 250°C, preferiblemente de entre 20 y 180°C, particularmente de entre 40 y 150°C.

Como agentes ligadores de ácidos pueden usarse todos los ligadores de ácidos habituales. A éstos pertenecen las bases inorgánicas, tales como los hidróxidos alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo los hidróxidos de sodio, potasio, calcio y bario; los carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, tales como los carbonatos de sodio, potasio, de calcio, sodio e hidrógeno, potasio e hidrógeno; las amidas, tales como

la amida sódica, así como las bases orgánicas, tales como las aminas terciarias, por ejemplo las trietilamina, la N,N-dimetilanilina, las piridinas, las quinolínas y las isoquinolínas. En lugar de uno de los ligadores de ácidos habituales, puede también emplearse ventajosamente en la reacción, un exceso del componente del reactante amoníaco o amina primaria.

En la realización del procedimiento según la invención, por cada mol de 2-alkil-3-aryl-4H-quinazolin-4-ona de fórmula (II) se agregan por lo menos 1 mol de amoníaco o amina primaria de fórmula (III) y por lo menos 1 mol de uno de los ligadores de ácidos citados.

En el desarrollo de la reacción según el invento, las sustancias de partida generalmente entran total o parcialmente en solución, mientras que los productos finales se separan cristalizados. La precipitación de los productos finales puede acelerarse por enfriamiento y/o por adición de agentes precipitadores tales como agua, éteres alifáticos inferiores tales como el éter dietílico y el éter dibutílico, o hidrocarburos alifáticos inferiores tales como el éter de petróleo o la nafta liviana.

Son de particular interés las 6,7-dihidro-5H, 13H-quinazolino[3,2-a][1,4]-benzodiazepin-5,13-dionas de fórmula (I) en la cual

R¹ y R⁵ son iguales o diferentes y representan cada uno 1 ó 2 sustituyentes del grupo formado por hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

R² representa hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo el grupo alquilo estar eventualmente sustituido con fenilo,

piridilo, halógenos, alcoxi o dialquilamino y teniendo los sustituyentes alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o representa un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en el resto alcoxi, y

5 R³ y R⁴, iguales o diferentes representan hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo.

Entre las nuevas sustancias activas pueden mencionarse en detalle: la 6,7-dihidro-5H;13H-quinazolino[3,2-a][1,4]-
10 benzodiazepin-5,13-diona, la 1-cloro-, la 2-cloro-, la 3-cloro-, la 4-cloro-, la 9-cloro-, la 10-cloro-, la 11-cloro-, la 12-cloro, la 1,3-dicloro-, la 1,4-dicloro-, la 9,11- dicloro-, la 9,12-dicloro-, la 1,2,3-tricloro-, la 9,10,11-tricloro-, la 1,2,3,4-tetracloro-, la 9,10,11,12-tetracloro-, la 3-bromo-, la 11-bromo-, la 1,3-dibromo-, la 9,11-dibromo-, la 3-fluro-, la 11-fluro-, la 1,3-diyodo-, la 9,11-diyodo-, la 1-trifluorometil-,
15 la 2-trifluorometil-, la 3-trifluorometil-, la 4-trifluorometil-, la 9-trifluorometil-, la 10-trifluorometil-, la 11-trifluorometil-, la 12-trifluorometil-, la 1-metil-, la 2-metil-, la 3-metil-, la 9-metil-, la 10-metil-, la 11-metil-, la 2,4-dimetil-, la 10,12-dimetil-, la 1-etil-, la 9-etil-, la 1-metoxi-, la 3-metoxi-, la 4-metoxi-, la 9-metoxi-, la 11-metoxi-,
20 la 12-metoxi-, la 2,3-dimetoxi-, la 10,11-dimetoxi-, la 2-etoxi-, la 10-etoxi-, la 1-hidroxi-, la 2-hidroxi-, la 9-hidroxi-, la 10-hidroxi-, la 1-nitro-, la 2-nitro-, la 3-nitro-, la 4-nitro-, la 9-nitro-, la 10-nitro-, la 11-nitro-, la 12-nitro-, la 1,3-dinitro-, la 9,11-dinitro-, la 1-nitro-3-cloro-, la 9-nitro-11-cloro-, la 9,11-dinitro-12-cloro-, la 1-bromo-3
25 nitro-, la 9-bromo-11-nitro-, la 1-amino-, la 2-amino-, la 3-amino-,

la 4-amino-, la 9-amino-, la 10-amino-, la 11-amino-, la 12-amino-,
la 1,3-diamino-, la 9,11-diamino-, la 10-acetilamino-, la 11-acetilamino-,
la 2-etoxicarbonilamino-, la 3-etoxicarbonilamino-, la 11-etoxicarbonil-
amino-, la 10-dimetilamino-, la 10-N-etil-N-formil-amino, la 10-
5 pirrolidino-, la 10-piperidino-, la 10-morfolino-, la 10-N-metil-piperazino-,
la 10-etilamino-, la 10-isopropoxicarbonilamino-, la 2-carboxi-, la 3-
carboxi-, la 4-carboxi-, la 2-metoxicarbonil-, la 3-etoxicarbonil-, la 4-
butoxicarbonil-, la 2-aminocarbonil-, la 3-butilaminocarbonil-, la 4-mor-
folinocarbonil-, la 10-aminosulfonil-, la 11-aminosulfonil-, la 10-cloro-
10 11-aminosulfonil-, la 11-metilaminosulfonil-, la 11-dietilaminosulfonil-,
la 9-metoxi-11-cloro-12-metil-, la 9-cloro-12-etil-, la 3,10-dicloro-,
la 3,11-dicloro-, la 2-cloro-11-trifluorometil-, la 4-cloro-10-trifluorome-
til-, la 3,11-bis-trifluorometil-, la 6-metil-, la 6-butil-, la 6-(2-etoxi-
metil)-, la 6-(3-dimetilaminoetil)-, la 6-(2-dietilaminoetil)-, la 6-(2-
15 dietilaminopropil)-, la 6-etoxicarbonilmetil-, la 6-piperidinoetil-, la 6-
(4-metilpiperidinoetil)-, la 6-(N-metilpiperazinopropil)-, la 6-morfolino-
etil-, la 6-bencil-, la 6-(4-clorobencil)-, la 6-(2,4-diclorobencil)-, la
6-(3-hidroxibencil)-, la 6-feniletil-, la 6-(4-metoxifeniletil)-, la ϵ -acetil-,
la 6-etoxicarbonil-, la 6-(picolil-2)-, la 6-(picolil-4)-, la 7-metil-, la 7-
20 fenil-, la 7-(3-clorofenil)-, la 7-tienil-, la 7-metil-7-(4-clorofenil)-,
la 7-(fural-2)-10-cloro-, la 3-cloro-6-bencil-7-metil- y la 4-cloro-6-etil-
7-fenil-11-trifluorometil- 6,7-dihidro-6H,13H-quinazolino $\overline{[3,2-a] [1,4]}$ -
benzodiazepin-5,13-diona.

Los nuevos compuestos según la invención son
25 sustancias utilizables como medicamentos. Pueden ser administrados, se-

gún la forma en que se utilizan, por ejemplo por vía endovenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intravaginal.

Las nuevas sustancias activas pueden ser llevadas en forma conocida a las formulaciones habituales, tales como comprimidos, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando vehículos o disolventes inertes atóxicos apropiados desde el punto de vista farmacéutico, debiendo estar presente el compuesto con actividad terapéutica en cada caso en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para estar dentro de los límites de dosificación indicados.

Las formulaciones se preparan, por ejemplo por dilución de las sustancias activas con disolventes y/o vehículos, eventualmente utilizando emulgentes y/o dispersantes, pudiendo emplearse eventualmente, en caso de usarse p.ej. agua como diluyente, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Entre las sustancias auxiliares, pueden citarse a título de ejemplo, el agua, disolventes orgánicos atóxicos tales como las parafinas (p.ej. fracciones de petróleo), los aceites vegetales (p.ej. los aceites de maní/sésamo); los alcoholes (p.ej. el alcohol etílico, la glicerina); los glicéres (p.ej. el propilenglicol, el polietilenglicol); vehículos sólidos, tales como por ejemplo los minerales naturales molidos (p.ej. caolines, arcillas, talco, creta); los minerales sintéticos molidos (p.ej. el ácido silícico fuertemente disperso y los silicatos); los azúcares (p.ej. el azúcar de caña, la lactosa y la glucosa); los emulgentes, tales como

emulgentes no ionógenos y aniónicos (p. ej. los ésteres de polietileno-ácidos grasos, los éteres de polioxietileno-alcoholes grasos, los alquil-sulfonatos y arilsulfonatos); los agentes dispersantes (p. ej. la lignina, la metilcelulosa, el almidón y la polivinilpirrolidona) y los lubricantes (p. 5 ej. el estearato de magnesio, el talco, el ácido esteárico y el laurilsulfato de sodio).

La aplicación se realiza en la forma habitual, de preferencia, por vía oral o parenteral.

En caso de administración oral, los comprimidos 10 pueden contener naturalmente, además de los excipientes mencionados, otros aditivos tales como el citrato de sodio, el carbonato de calcio y el fosfato de calcio junto con cargas varias, tales como el almidón, preferiblemente el de papa, la gelatina y sustancias similares. Además pueden agregarse lubricantes de moldeo, tales como el estearato de magnesio, el 15 laurilsulfato de sodio y el talco. En caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados a la administración oral, las sustancias activas pueden ser mezcladas, además con diversos mejoradores del gusto o con colorantes.

Para el caso de aplicaciones parenterales se pueden emplear soluciones de las sustancias activas en vehículos líquidos 20 apropiados. Para el caso de la aplicación parenteral se ha determinado el hecho de que los compuestos según la invención son capaces de formar sales de buena solubilidad en agua. Estas sales se obtienen poniendo en contacto los compuestos según la invención, disueltos en un disolvente apropiado, con la cantidad equimolar de una base atóxica, inorgánica u 25 orgánica. Como ejemplos pueden mencionarse: la solución de hidróxido

de sodio ; la solución de hidróxido de potasio, la etanolamina, la dietanol-
amina, la trietanolamina, el amino-tris-hidroximetil-metano, la glucosa-
mina, la N-metilglucosamina. Tales sales pueden tener mayor importan-
5 cia para la administración oral en el sentido de poder acelerar o retar-
dar la resorción a voluntad. Además de las sales ya mencionadas arriba,
pueden citarse las de magnesio, de calcio, de aluminio y de hierro.

Se ha comprobado en general que resulta ven-
tajoso para obtener resultados efectivos, administrar por aplicación pa-
renteral cantidades de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg, preferible-
10 mente de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg de peso del cuerpo por día,
siendo la dosificación en la aplicación oral de aproximadamente 0,1 a
500 mg/kg, preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg del peso del cuerpo por día.

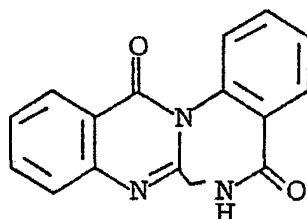
No obstante puede eventualmente resultar
necesario apartarse de las cantidades indicadas ya sea en relación con
15 el peso del cuerpo del animal de ensayo o con la forma de aplicación,
pero también en relación con la clase de animal y de su reacción individual
frente al medicamento, o en relación con el tipo de formulación y el
momento de su administración o del intervalo entre las administraciones.
Así, en unos pocos casos puede ser suficiente dar menos que la cantidad
20 mínima citada mientras que en otros casos ha de sobrepasarse el límite
superior indicado. En el caso de aplicarse cantidades mayores puede
ser recomendable distribuir las mismas en varias administraciones du-
rante el día.

Estas indicaciones valen para la aplicación de
25 los compuestos según la invención tanto en la medicina veterinaria, como

en la medicina humana.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1



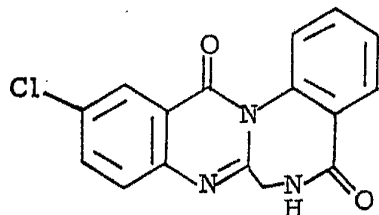
5 14,7 g (0,05 mol) de 2-bromometil-3-(2-metoxycarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 25 ml de amoníaco líquido disueltos en 100 ml de etilenglicol-monometil-éter se calientan en un autoclave a 100°C durante 5 horas. Después de enfriar, se recogen por succión los cristales incoloros y se lavan varias veces con metanol. Se
10 obtienen 6,1 g (44% de la teoría) de 6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino [3,2-a][1,4] benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 313-315°C (de dimetilformamida).

a) El producto de reacción del ejemplo 1 puede ser obtenido también por reacción de 32,9 g (0,1 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxycarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 80 ml de amoníaco líquido disueltos en 200 ml
15 de etilenglicol-monometiléter en autoclave a 120°C durante 5 horas, con un rendimiento del 69%.

La 2-clorometil-3-(2-metoxycarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona (punto de fusión: 197-199°C, recristalizada en tolueno)
20 se preparó según J. pr. Chem. (4) 14 (1961), 84 a partir del ácido cloroacetil-antranílico y el éster metílico del ácido antranílico.

b) El producto de la reacción del ejemplo 1 se obtiene también introduciendo amoníaco gaseoso durante 2 horas en una solución de 0,05 mol de 2-clorometil-2-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona en 250 ml de dimetilformamida a 20-25°C, y dejando la mezcla de la reacción en reposo durante 12 horas, con un rendimiento del 81%.

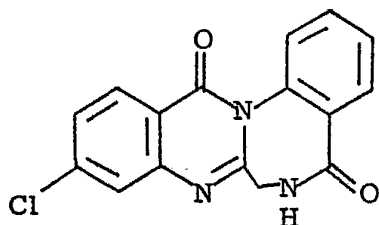
Ejemplo 2



18,9 g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-etoxicarbonil-fenil)-6-cloro-4H-quinazolin-4-ona y 50 ml de amoníaco líquido, disueltos en 150 ml de etilenglicol-monometil-éter se calientan en un autoclave a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar, se recogen por succión los cristales incoloros y se lavan varias veces con metanol. Se obtienen 13g (83% de la teoría) de 11-cloro-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolin-4-ona [3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 286-288°C (de dimetilformamida/etanol(1:1)).

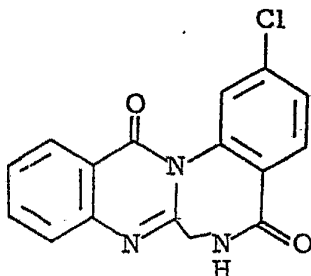
La 2-clorometil-3-(2-etoxicarbonil-fenil)-6-cloro-4H-quinazolin-4-ona (punto de fusión: 195-197°C, recristalizada en tolueno), fue preparada de acuerdo con J. Amer. Chem. Soc. 68 (1946), 542, a partir del ácido N-cloroacetil-5-cloroantranílico y el éster etílico del ácido antranílico.

Ejemplo 3.



En forma análoga al ejemplo 1, a partir de 18g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-7-cloro-4H-quinazolin-4-ona (punto de fusión: 150-152°C, de etanol) y 50 ml de amoníaco líquido, disueltos en 150 ml de etilenglicol-monometil-éter, a 80°C durante 5 horas, se obtienen 10g (85% de la teoría) de 10-cloro-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 290-292°C (de dimetilformamida).

Ejemplo 4.

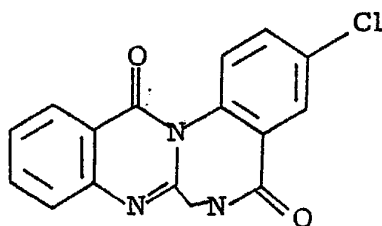


10

En forma análoga al ejemplo 1a, a partir de 18 g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-5-clorofenil)-4H-quinazolin-4-ona (punto de fusión: 151-152°C, de etanol) y 50g de amoníaco líquido disueltos en 150 ml de etilenglicol-monometiléter, a 80°C, durante 5 horas se obtienen 9,5 g (81% de la teoría) de 2-cloro-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 330-333°C (de dimetilformamida).

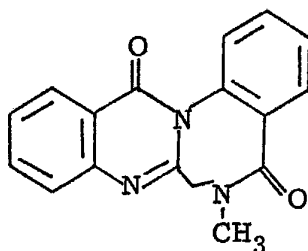
15

Ejemplo 5



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 18g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-4-cloro-fenil)-4H-quinazolin-4-ona (punto de fusión: 135-136°C de tolueno) y 50 ml de amoníaco líquido, disueltos en 150 ml de etilenglicol-monometiléter, a 80°C durante 5 horas, se obtienen 13g (84% de la teoría) de 3-cloro-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 294-296°C (de dimetilformamida).

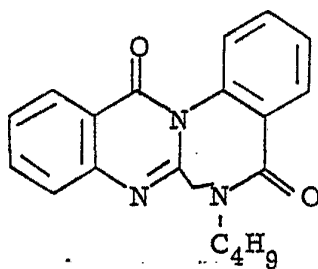
10 Ejemplo 6.



15 16,4 g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 10 ml de metilamina líquida, disueltas en 100 ml de etilenglicol-monometiléter se calientan en autoclave a 40°C durante 2 horas. Después de enfriar, se recogen por succión los cristales incoloros y se lavan varias veces con etanol. Se obtienen 12g (82,5% de la teoría) de 6-metil-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]-

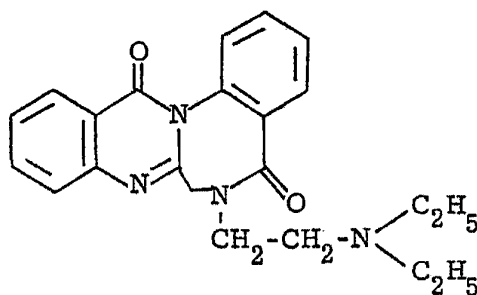
benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 204-206°C (de etanol).

Ejemplo 7.



5 En forma análoga al ejemplo 6, a partir de 32,9 g (0,1 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 75 ml de n-butilamina, disueltas en 200 ml de etilenglicol-monometiléter a 120°C durante 5 horas, se obtienen 7 g (21% de la teoría) de 6-n-butil-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]-benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 125-127°C (de etanol).

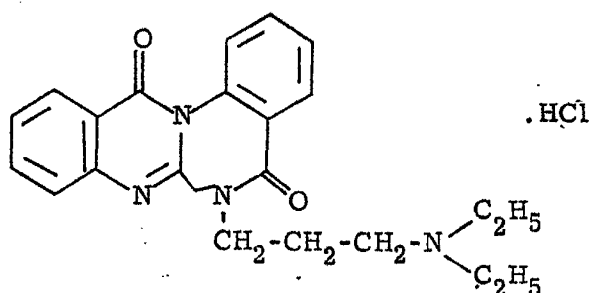
10 Ejemplo 8.



15 16,4 g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 12,8 g (0,11 moles) de 1-amino-2-dimetilamino-etano, disueltos en 100 ml de etilenglicol-monometiléter se calientan a 120°C durante 5 horas. El disolvente se evapora en evaporador rotatorio y al residuo aceitoso se le agregan 50 ml de etanol. Se forma una

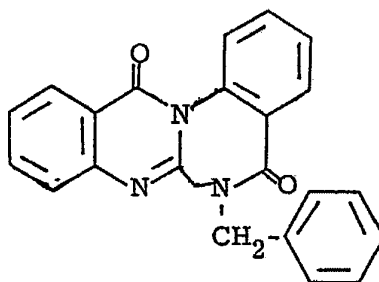
solución clara y al cabo de poco tiempo precipitan cristales incoloros. Por filtración al vacío, y lavado con etanol y agua se obtienen 12,4 g (66% de la teoría) de 6-dietilaminoetil-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino [3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-diona, analíticamente pura. Punto de fusión: 117-119°C.

Ejemplo 9.



16,4 g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxi-carbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 14,3 g (0,11 mol) de 1-amino-3-dietilamino-propano, disueltos en 100 ml de etilenglicol-monometiléter, se calientan a 120°C durante 5 horas. El disolvente se evapora en evaporador rotatorio y al residuo aceitoso se le agregan 50 ml de agua y 100 ml de cloroformo. Después de separar la fase clorofórmica en ampolla de decantación, se extrae con agua, con solución diluída de hidróxido de sodio y nuevamente con agua, se seca con sulfato de sodio y se evapora el cloroformo en evaporador rotatorio. El residuo aceitoso se disuelve en etanol y se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso hasta saturación. Así cristaliza el hidrocloreuro de 6-dietilaminopropil-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino [3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-diona analíticamente puro (15,1 g, 71% de la teoría). Punto de fusión: 237-238°C.

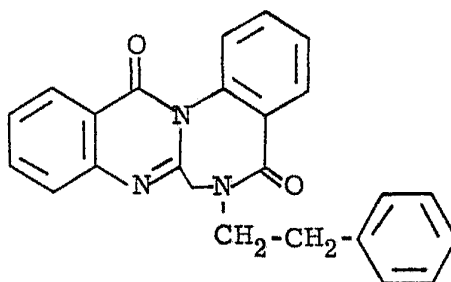
Ejemplo 10.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 30 g (0,091 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 50 ml de bencilamina, disueltas en 200 ml de etilenglicol-monometiléter a 120°C durante 5 horas, se obtienen 29,5 g (88% de la teoría) de 6-bencil-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 171-173°C.

Ejemplo 11.

10

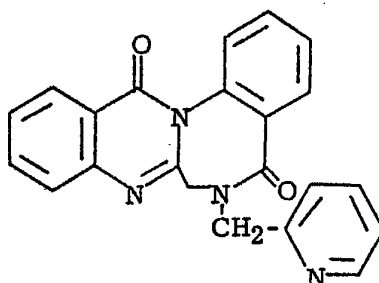


15

16,4 g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 12,1g (0,1 mol) de 2-feniletilamina, se calientan en 100 ml de etilenglicol-monometiléter a 100°C durante 5 horas. El disolvente se evapora en evaporador rotatorio y al residuo semisólido se le agregan 100 ml de agua. Los cristales incoloros se recogen por succión y se lavan con metanol caliente. Se obtienen 5,8 g (30,5% de la

teoría) de 6-(2-feniletíl)-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4] benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 208-210°C.

Ejemplo 12.



5

16,4 g (0,05 mol) de 2-clorometil-3-(2-metoxi-

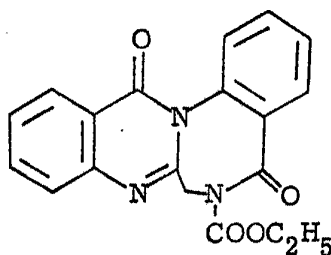
carbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 12g (0,11 mol) de 2-aminometilpiridina, disueltas en 100 ml de etilenglicol-monometiléter, se calientan

durante 5 horas a 120°C. El disolvente se evapora en evaporador retatorio y el residuo sólido se recristaliza en metanol. Después de filtrar al vacío

10

se lava con metanol y agua, obteniéndose 10 g (54,5% de la teoría) de 6-(piridil-(2)-metil)-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4] benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 202-203°C.

Ejemplo 13.



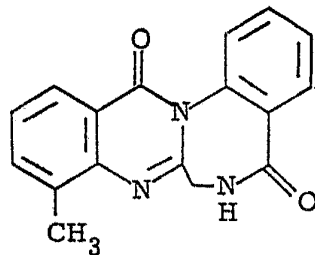
15

8 g (0,029 moles) del producto de la reacción

del ejemplo 1 se calientan a 120°C en 30 ml de éster dietílico del ácido pirocarbónico durante 15 minutos, destilándose el etanol que se forma por

un refrigerante descendente en forma continua. El etanol y el exceso de pirocarbonato de dietilo se evaporan en evaporador rotatorio y al residuo aceitoso se le reintegran 50 ml de etanol. Se forman cristales incoloros que, después de filtrar al vacío, se lavan con etanol. Se obtienen 6,4 g
5 (63,5% de la teoría) de 6-etoxicarbonil-6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino [3,2-a][1,4] benzodiazepin-5,13-diona. Punto de fusión: 185-187°C.

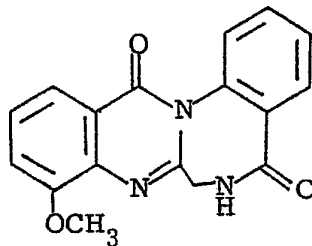
Ejemplo 14.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de
10 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metóxicarbonil-fenil)-8-metil-4H-quinazolin-4-ona (P. fus. 206-208°C) y 50 ml de amoníaco líquido, disueltos en 150 ml de etilenglicol-dietiléter, a 60°C durante 3 horas, se obtiene un 76% del rendimiento teórico de 9-metil-A*, de p. fus. 273-274°C (de n-butanol).

15 *) La abreviatura A empleada en la mayoría de los ejemplos, significa: 6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino [3,2-a][1,4] benzodiazepin-5,13-diona.

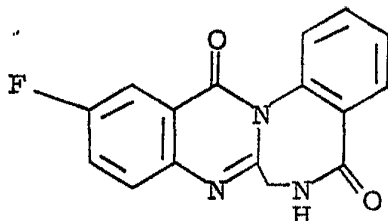
Ejemplo 15.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de

0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-metoxi-4H-quinazolin-4-ona (P.fus. 208-210°C) y 50 ml de amoníaco líquido disueltos en 150 ml de n-butanol, a 60°C durante 3 horas, se obtiene un 52% del rendimiento teórico de 9-metoxi-A*. P.fus.: 290-292°C (de n-butanol).

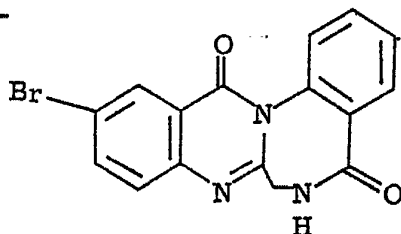
5 Ejemplo 16.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-6-fluoro-4H-quinazolin-4-ona (P.fus. 213-215°C), disuelta en 400 ml de etilenglicol, y 140 ml de amoníaco líquido, a 60°C durante 3 horas, se obtiene un 85% del rendimiento teórico de 11-fluoro-A. P.fus. 275-277°C (de etilenglicolmonometiléter).

10

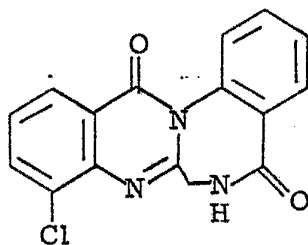
Ejemplo 17.



15

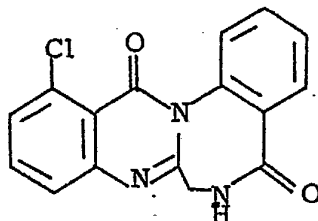
En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-6-bromo-4H-quinazolin-4-ona (P.fus. 235-237°C) y 50 ml de amoníaco líquido, disueltos en 150 ml de piridina, a 60°C, durante 5 horas, se obtiene un 88% del rendimiento teórico de 11-bromo-A. P.fus. 300-303°C.

20 Ejemplo 18.



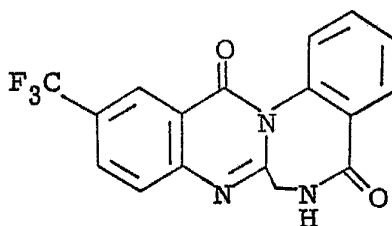
En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,025 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-cloro-4H-quinazolin-4-ona (P.fus. 205-208°C) y 20 ml de amoníaco líquido disueltos en 50 ml de etilenglicol-monometiléter, a 50°C, durante 3 horas se obtiene un 71% del rendimiento teórico de 9-cloro-A. P.fus. 255-258°C.

Ejemplo 19.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-5-cloro-4H-quinazolin-4-ona (P.fus. 177-178°C) y 50 ml de amoníaco líquido disueltos en 150 ml de etilenglicol-dimetiléter a 60°C durante 3 horas, se obtiene un 60% del rendimiento teórico de 12-cloro-A. P.fus. 308-310°C. (de dimetilformamida).

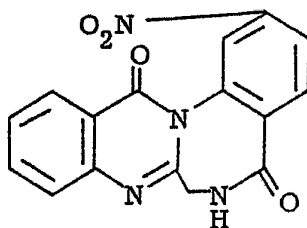
15 Ejemplo 20.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-6-trifluorometil-4H-quinazolin-4-ona (P. fus. 169-170°C) y 50 ml de amoníaco líquido, disueltos en 150 ml de dioxano, a 50°C durante 3 horas, se obtiene un 36% del rendimiento teórico de 11-trifluorometil-A. Punto de fusión: 190-192°C (de tolueno).

5

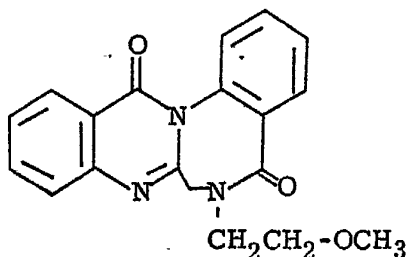
Ejemplo 21.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-5-nitro-fenil)-4H-quinazolin-4-ona (P. fus. 158-159°C) y 50 ml de amoníaco líquido, disueltos en 150 ml de o-diclorobenceno, a 60°C durante 3 horas, se obtiene un 35% del rendimiento teórico de 2-nitro-A. P. fus. 276-277°C con descomposición (de ácido acético glacial).

10

Ejemplo 22.



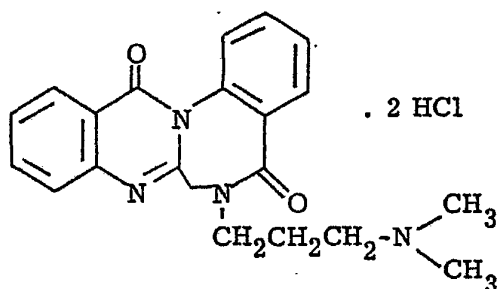
15

En forma análoga al ejemplo 8, a partir de 0,05 mol de 2-metoximetil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona (P. fus. 134-137°C), preparada con 2-bromometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y metanol de acuerdo con J. Med. Chem. 20,

379 (1970), y de 20 ml de 2-metoxietilamina, disueltos en 100 ml de etanol, a 50°C durante 3 horas, se obtiene un 40% del rendimiento teórico de 6-metoxietil-A. P.fus. 127-130°C (de etanol).

Ejemplo 23.

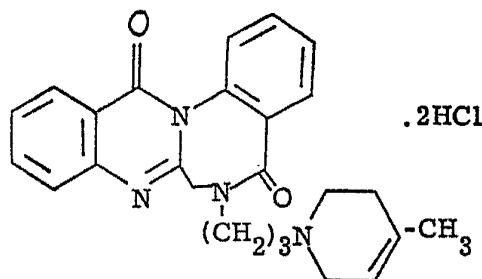
5



En forma análoga al ejemplo 9, a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-etoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 10 g de 3-dimetilaminopropilamina, disueltas en 100 ml de etilenglicol-monoetiléter a 120°C durante 5 horas, se obtiene un 67% del rendimiento teórico de dihidrocloruro de 6-dimetilaminopropil-A. P.fus. 198-200°C (de etanol).

10

Ejemplo 24.

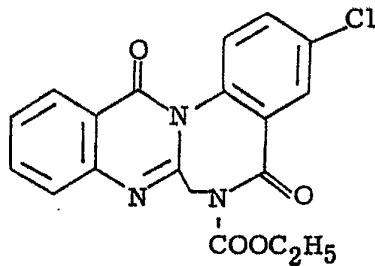


En forma análoga al ejemplo 9, a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-etoxicarbonil-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 17 g de N-aminopropil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina, disueltas en 100 ml de tetralina, a 120°C durante 5 horas, se obtiene un 45% del rendimiento teórico de dihidrocloruro de 6-(4-metil-1,2,4,6-tetrahidro-

15

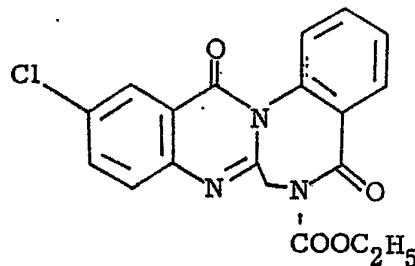
piridino-propil)-A. P.fus. 112-115°C. (de etanol).

Ejemplo 25.



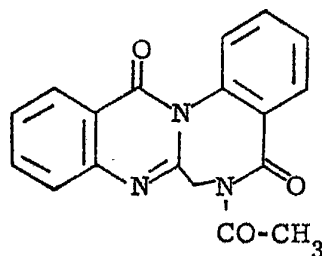
5 En forma análoga al ejemplo 13, a partir de 0,05 mol del producto de la reacción del ejemplo 5 y 60 ml del éster dietílico del ácido pirocarbónico, a 120-130°C durante 20 minutos, se obtiene un 80% del rendimiento teórico de 6-etoxicarbonil-3-cloro-A. P.fus. 189-191°C (de etanol).

Ejemplo 26.



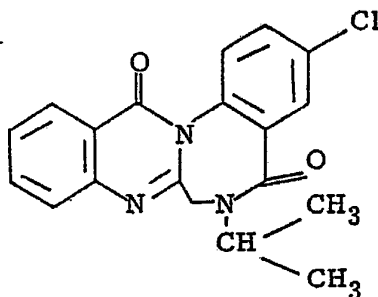
10 En forma análoga al ejemplo 13, a partir de 0,015 mol del producto de la reacción del ejemplo 2 y 20 ml de éster dietílico del ácido pirocarbónico, a 130-135°C durante 30 minutos, se obtiene un 94% del rendimiento teórico de 6-etoxicarbonil-11-cloro-A. P.fus. 15 258- 260°C (de etanol).

Ejemplo 27.



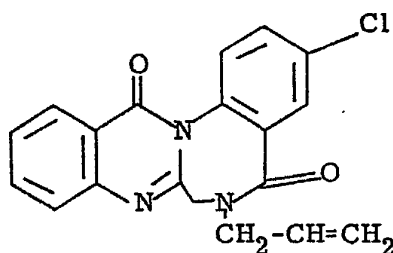
0,05 moles del producto de la reacción del ejemplo 1 se calientan en 100 ml de anhídrido acético y 10 ml de piridina a 120°C durante 8 horas. Después de enfriar se vierte la solución límpida en agua y los cristales precipitados se separan por filtración al vacío. Se obtiene un 44% del rendimiento teórico de 6-acetil-A. P. fus. 189-191°C. (de etanol).

Ejemplo 28.



En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,03 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-5-cloro-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 25 ml de isopropilamina (solución al 65% en agua), disueltas en 100 ml de isopropanol, a 50°C durante 3 horas, se obtiene un 48% del rendimiento teórico de 2-cloro-6-isopropil-A. P. fus. 193-195°C (de etanol).

Ejemplo 29.

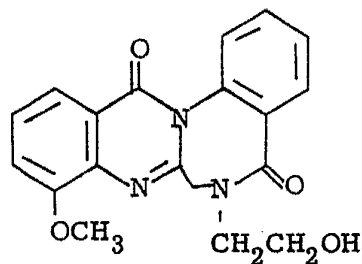


15

En forma análoga al ejemplo 1a), a partir de 0,03 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-5-cloro-fenil)-4H-quinazolin-4-ona y 15 ml de alilamina, disueltas en 100 ml de tolueno, a 50°C durante 3 horas, se obtiene un 89% del rendimiento teórico de 6-alil-2-cloro-A.

P.fus. 155-157°C.

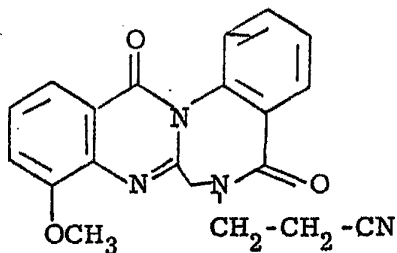
Ejemplo 30.



5 En forma análoga al ejemplo 8, a partir de
0,035 moles de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-metoxi-4H-quina-
zolin-4-ona y 15 ml de etanolamina, disueltas en 100 ml de propilenglicol,
a 80°C durante 5 horas, se obtiene un 80,5% del rendimiento teórico de
6-hidroxietil-9-metoxi-A. P.fus. 233-235°C.

Ejemplo 31.

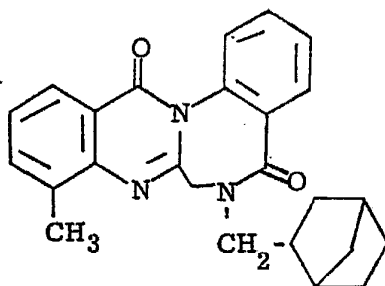
10



15

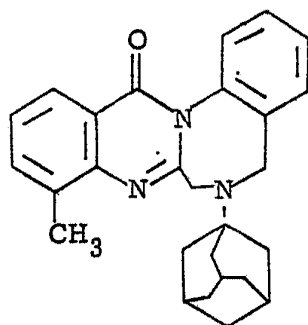
En forma análoga al ejemplo 8, a partir de
0,035 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-metoxi-4H-quina-
zolin-4-ona y 15 ml de cianoetilamina, disueltas en 100 ml de etanol, a
80°C durante 5 horas, se obtiene un 51% del rendimiento teórico de 6-ciano-
etil-9-metoxi-A. P.fus. 198-200°C.

Ejemplo 32.



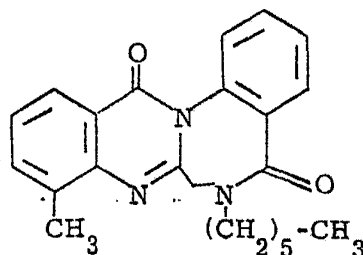
En forma análoga al ejemplo 8, a partir de 0,03 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-metil-4H-quinazolin-4-ona y 15 ml de 2-norbornilamina, disueltas en 100 ml de etilenglicol-monometiléter a 80°C durante 5 horas, se obtiene un 62% del rendimiento teórico de 6-norbornil-(2)-9-metil-A. P.fus. 168-169°C (de metanol).

Ejemplo 33.



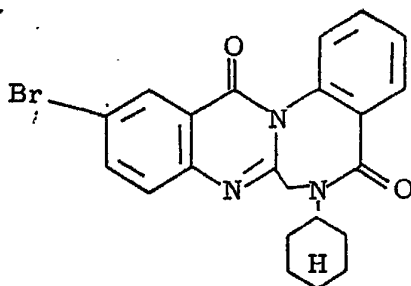
En forma análoga al ejemplo 8, a partir de 0,03 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-metil-4H-quinazolin-4-ona y 0,07 moles de 1-aminoadamantano, disueltos en 100 ml de etilenglicol-monoetiléter a 125-130°C durante 5 horas, se obtiene un 90% del rendimiento teórico de 6-adamantil-(1)-9-metil-A. P.fus. 204-206°C.

Ejemplo 34.



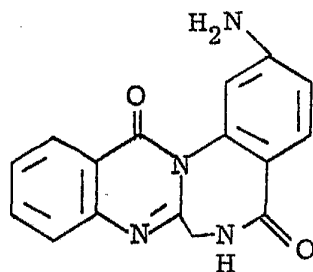
En forma análoga al ejemplo 8, a partir de 0,03 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-8-metil-4H-quinazolin-4-ona y 15 ml de n-hexilamina, disueltas en 100 ml de n-butanol, a 80°C durante 5 horas, se obtiene un 88,5% del rendimiento teórico de 6-hexil-9-metil-A. P. fus. 138-139°C.

Ejemplo 35.



En forma análoga al ejemplo 8, a partir de 0,05 mol de 2-clorometil-3-(2-metoxicarbonil-fenil)-6-bromo-4H-quinazolin-4-ona y 20 ml de ciclohexilamina disueltas en 100 ml de etilenglicol, a 125°C durante 5 horas, se obtiene un 43% del rendimiento teórico de 11-bromo-6-ciclohexil-A. P. fus. 276-279°C.

Ejemplo 36.

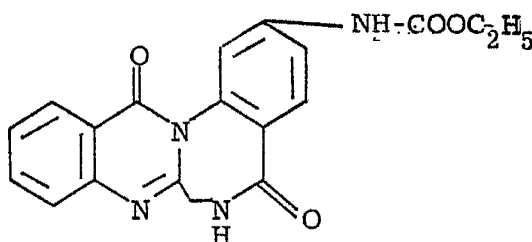


0,06 moles del producto de la reacción del ejemplo 21, disueltos en 150 ml de dimetilformamida, se hidrogenan a 60°C en presencia de 5 g de níquel de Raney. Después de separar el catalizador por filtración, la solución se evapora en evaporador rotativo y el residuo se extrae en caliente con etilenglicol-monometiléter. Durante el enfriamiento

cristaliza la 2-amino-A, analíticamente pura.

Rendimiento: 50% del teórico, -P.fus. > 340°C.

Ejemplo 37.



5

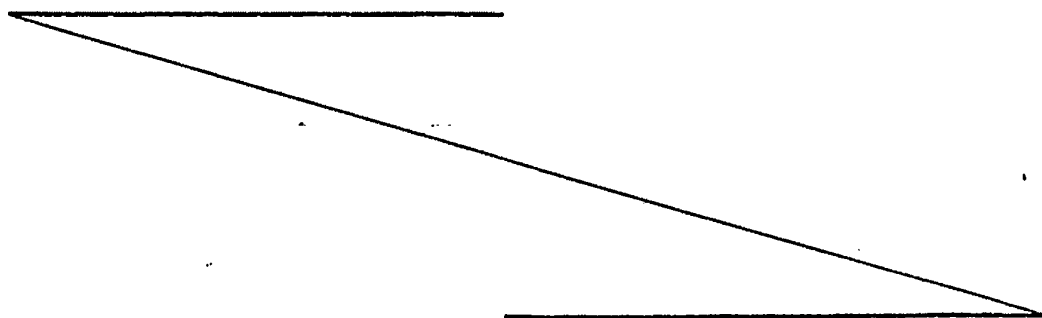
0,015 moles del producto de la reacción del ejemplo 36, disueltos en 100 ml de etanol, se calientan a 80°C durante 12 horas con 10 g de éster dietílico del ácido pirocarbónico. Después de enfriar, de la filtración al vacío y de lavar con etanol, se obtiene un 89% del rendimiento teórico de 2-etoxicarbonilamino-A. P.fus. 335°C

10

(con descomposición).

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

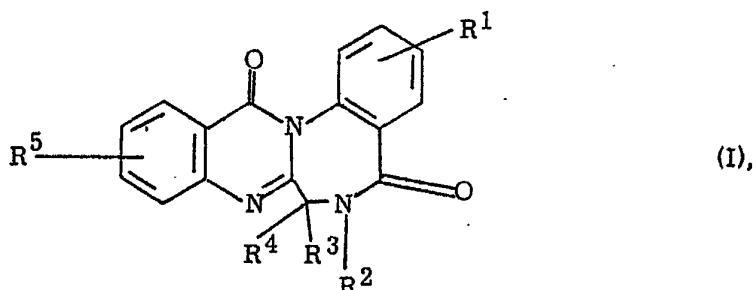
15



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar 6,7-dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]-benzodiazepin-5,13-dionas de fórmula general (I)

5



en la cual

R¹ y R⁵ representan 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes del grupo formado por hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aciloxi, alcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, acilalquilamino, alcoxycarbonilamino, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilamino y dialquilaminocarbonilamino;

10

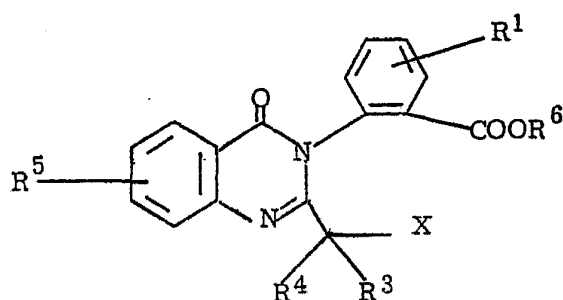
R² representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, aralquilo, arilo o heterocicloalquilo, acilo o alcoxycarbonilo, y

R³ y R⁴ representan sustituyentes iguales o diferentes del grupo formado por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, aralquilo eventualmente sustituido en la parte arilo, arilo eventualmente sustituido o heteroarilo,

20

y sus sales inobjetables desde el punto de vista de ácidos inorgánicos u

orgánicos; caracterizado porque se hacen reaccionar 2-al-
quil-3-aril-4H-quinazolin-4-onas de fórmula general (II)



(II),

en la cual

- 5 R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados;
 R^1 y R^5 representan 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes del grupo formado por
hidrógeno, alquilo, hidroxilo, aciloxi, alcoxi, nitro, dialquil-
amino, acilalquil-amino, alcóxicarbonilamino, halógeno,
trifluorometilo, ciano, alcóxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo,
10 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo,
y dialquilaminocarbonilamino;
 R^6 representa hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo, y
 X , un grupo fácilmente sustituible por una reacción nucleófila,
tal como halógeno o alquilsulfo, aralquilsulfo o arilsulfo,
15 con compuestos de fórmula general III:



en la cual

R² representa alquilo eventualmente sustituido,
aralquilo, heterocicloalquilo o arilo,
o con sus sales de ácidos o bases inorgánicos y orgánicos,
en presencia de promotores de solubilidad, orgánicos, iner
5 tes, y eventualmente en presencia de agentes ligadores de
ácidos, a temperaturas de entre 20 y 250°C.

2.- Procedimiento para preparar 6,7-
dihidro-5H,13H-quinazolino[3,2-a][1,4]-benzodiazepin-5,13-
dionas, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre
10 sente Memoria.

Esta Memoria consta de 40 hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 de Julio 1979

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GONZÁLEZ Y PONDO

p. p. Firmado: J. Suarez-Diaz

