



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		12	FECHA DE RESERVA		
			<b>449570</b>		

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.407

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		594.765 653.250	10-7-75 28-1-76		EE.UU. " "

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COYD/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE TETRAZOLO <u>LA</u> <u>QUINA</u> ZOL-5-ONAS"

71	SOLICITANTE (S)
	PFIZER INC.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de America.

72	INVENTOR (ES)
	JASJIT SINGH BINDRA.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG

**POOR  
QUALITY**

Esta invención se refiere a tetrazolo[a]quinazol-5-ona y a derivados de la misma y a su empleo para el control de úlceras pépticas y reacciones alérgicas.

La tetrazolo[a]quinazol-5-ona, el compuesto original de la serie de compuestos descritos en la presente, es descrita por Postovskii y colaboradores, Zhur. Obsheei Khim., 33, 2334-2341 (1963) [C.A. 59, 13987a]. Varias tetrazolo[a]quinazol-5-onas 4-substituidas se describen por Vereshchagina y colaboradores., Zhur. Obsheei Khim., 34, 1745-8 (1964) [C.A. 61, 8307-8]. Sin embargo, estas referencias no reportan ninguna utilidad para los compuestos. Los Solicitantes han investigado la actividad de broncodilatación de la tetrazolo[a]quinazol-5-ona (descrita en el Artículo de

Postovskii y también el derivado 7-metoxi 8-propoxi de la misma, en conejillos de indias mediante el procedimiento de Van Arman y colaboradores, J. Pharm. Exptl. Therap. 153, 90-7 (1961) y encontraron que ninguno de los compuestos tiene tal actividad.

Se describe una serie de tetrazolo(1,5-c)-quinazolin-5(6H)-onas útiles como broncodilatadores en la Patente de los Estados Unidos 3,838,126, expedida el 24 de Septiembre de 1974.

Las reacciones alérgicas, los síntomas que resultan de una interacción de antígeno-anticuerpo, se manifiestan por sí mismas en una amplia variedad de formas y en diferentes órganos y tejidos. Las alteraciones alérgicas comunes, por ejemplo, son rinitis alérgica, un estado caracterizado por un estornudos en temporadas o perennes, flujo nasal, congestión nasal, con comezón y congestión de los ojos; fiebre de heno, una variedad de rinitis alérgica que resulta de la hipersensibilidad a los polenes del pasto; y asma bronquial, una de las mas incapacitantes y debilitantes de las reacciones alérgicas, una enfermedad caracterizada por una hiper-reactividad de los bronquios por exposición a varios estímulos inmunogénicos o no inmunogénicos, dando como resultado broncoespasmos con resuello difícil, paroxismos de poca duración y una constricción amplia de las vías respiratorias. La obstrucción mecánica al flujo de aire en los aviones, generalmente -

se invierte mediante el empleo de broncodilatadores, los cuales proporcionan un alivio sintomático. En contraste, los agentes antialérgicos evitan la liberación de mediadores de anafilaxis, de abastecimientos de tejido para evitar la inducción de la broncoconstricción de los mediadores.

Recientemente, Cox y colaboradores, Adv. in Drug Res., 5, 115 (1970), describieron la farmacología de un agente, el cromoglicato disódico [1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano, Intal]. Este no es un broncodilatador, sino que media sus efectos terapéuticos mediante un mecanismo de acción singular que involucra la inhibición de la liberación de mediadores de anafilaxis, y se administra profilácticamente. Sufre de la pérdida de la eficacia oral y, para resultados óptimos, se administra mediante inhalación como un inhalante sólido. Además, aunque es efectivo contra la anafilaxis debida a la inmunoglobulina E (IgE), es efectivo contra la anafilaxis debida a la inmunoglobulina G (IgG) únicamente en dosis elevadas (60-70% de protección a 100 y 300 mg/kg.).

Aunque los agentes mencionados con anterioridad representan contribuciones notables hacia el tratamiento del asma, muchos de ellos ejercen el efecto lateral indeseado de un estímulo cardíaco.

Las úlceras gástricas y duodenales crónicas, colectivamente conocidas como úlceras pépticas, son una aflicción común para la cual se ha desarrollado una variedad de trata-

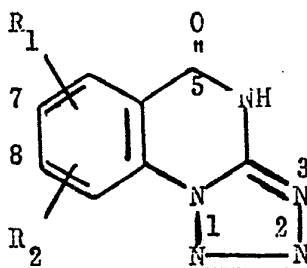
miento. El tratamiento depende de la severidad de la úlcera, y puede variar de un tratamiento dietético y médico, (con medicamento) al quirúrgico. Se ha utilizado para tratar las úlceras una variedad amplia de medicamentos; el más reciente de los cuales que ha obtenido una atención amplia es la carbenoxolona de sodio, la sal disódica del hemisuccinato del ácido glicirretínico. Se informa que evita la formación de, y acelera la cicatrización de, las úlceras gástricas en animales, incluyendo los seres humanos ("Carbenoxolona de sodio: Un Simposio" J.M. Robson y F. M. Sullivan., Eds., Butterworths, Londres, 1968). Sin embargo, su empleo está acompañado de efectos laterales similares a los de la aldosterona, indeseables, tales como una actividad de retención de sodio y antidiurética notable, y muy a menudo de pérdida de potasio, de manera que la terapia continuada con este agente a menudo conduce a una hipertensión, a debilidad muscular y finalmente a una falla cardíaca congestiva.

La carbenoxolona de sodio se absorbe casi totalmente en el estómago y no es efectiva contra las úlceras duodenales, excepto cuando se administra como una cápsula especialmente formulada que permite su transporte al lugar deseado.

Por lo tanto, es deseable un tratamiento más efectivo de las úlceras pépticas. Es especialmente deseable aquel que actuara efectivamente en las úlceras en el duodeno, así como también en las úlceras gástricas, sin la necesidad de una fo:

mulación especial y que disminuyera a un mínimo los efectos laterales similares a la aldosterona, de la carbenoxolona.

Se ha encontrado que las tetrazolo[a]quinaol-5-ona de la fórmula:

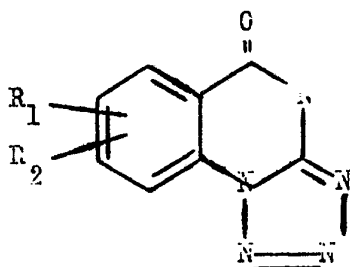


en donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcanoiloxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, benciloxi, hidroxil, trifluorometilo, sulfonamido y halógeno; y  $R_1$  y  $R_2$  cuando se toman juntos son alquilendioxi y se seleccionan del grupo que consiste de metilendioxi y etilendioxi, son agentes antialérgicos valiosos; esto es, agentes que inhiben la liberación de mediadores de la anafilaxis, en mamíferos, incluyendo al hombre, y en esta forma evitan la inducción de la broncoconstricción por los mediadores. Ellos no son broncodilatadores. Son, en contraste con el Intal, de valor práctico - tanto contra la anafilaxis medida por IgG y por IgE a través de las rutas de administración oral, intranasal e intraperito-

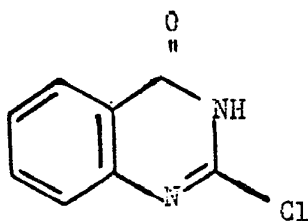
neal, y mediante inhalación. Adicionalmente, son agentes antiulcerososefectivos que no requieren de formulación especial para el tratamiento de úlceras pépticas.

Los compuestos de la fórmula anterior, excepto para aquellos, en donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno, son compuestos nuevos.

Consecuentemente, desde un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto farmacéuticamente activo de la fórmula:

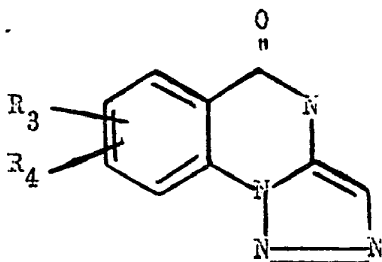


en donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanciloxi de 1 a 4 átomos de carbono, benciloxi, hidroxilo, trifluorometilo, sulfonamido o halógeno, y  $R_2$  se selecciona de los mismos grupos que  $R_1$  o es hidrógeno, o  $R_1$  y  $R_2$  juntos son  $-OCH_2O-$  o  $-OCH_2CH_2O-$ , en donde el compuesto se prepara mediante reacción de



con una azida.

Desde un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica y métodos para prepararla, mezclando un compuesto de la fórmula



en donde cada uno de  $R_3$  y  $R_4$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 4 átomos de carbono, benzoiloxi, hidroxí, trifluorometilo, sulfonamido, o halógeno, o  $R_3$  y  $R_4$  - juntos son  $-OCH_2O-$  o  $-O-CH_2CH_2-O-$ , se mezcla con un solvente, llenador, o portador o diluyente inerte, farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula anterior, de especial interés debido a su actividad oral significativa en la prueba de PCA tanto contra el IgG como el IgE son aquellos en donde cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es alcoxi inferior que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y particularmente aquellos en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se localizan en las posiciones 7 y 8 de la molécula.

Los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> son benciloxi, son intermediarios para la preparación de compuestos en donde R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es hidroxilo o alcanoiloxi.

La efectividad de estos compuestos como agentes antiulcerosos se determina mediante el análisis de la rata en esfuerzo, descrito a continuación. La propiedad antialérgica de los compuestos de esta invención se valora mediante la prueba de anafilaxis (PCA) cutánea pasiva (Ovary, J. Immun. 81, 355, 1958). En la prueba PCA se inyectan intradérmicamente (i.d.) animales normales con anticuerpos contenidos en el suero obtenido de animales activamente sensibilizados. Los animales se contaron por exposición intravenosamente con antígeno mezclado con un colorante tal como azul de Evans. La permeabilidad capilar incrementada provocada por la reacción de antígeno-anticuerpo provoca que el colorante se fugue del lugar de la inyección de anticuerpo. Los animales de prueba se asfixian entonces y se determina la intensidad de la reacción, midiendo el diámetro y la intensidad de la coloración azul en la superficie interna de la piel de los animales.

Los compuestos de esta invención se preparan convenientemente mediante la reacción de una azida de metal, preferiblemente una azida de metal alcalino, con la 2-cloro-4-(3H)-quinazolinona apropiada en cantidades aproximadamente equimolares. En la práctica ordinaria, sin embargo, se prefiere emplear un exceso, generalmente un exceso de 5 a 20%, de la azida de metal para lograr una conversión máxima de la 2-cloro-4-(3H)-quinazolinona a la azida.

La reacción se lleva a cabo en un medio solvente adecuado tal como etanol acuoso o N,N-dimetilformamida acuosa a una temperatura de aproximadamente 50°C. a aproximadamente 100°C. Las temperaturas superiores o inferiores no parecen ofrecer ventajas.

Las 2-cloro-4(3H)-quinazolinonas requeridas a su vez, se preparan mediante una secuencia de reacción que empieza con el ácido o-aminobenzóico apropiadamente substituido. El reactivo de ácido aminobenzoico se convierte al derivado ureido mediante tratamiento con un cianato de metal alcalino (v.gr. KOCN, NaOCN), se cicliza después el derivado ureido bajo condiciones de base o de ácido acuoso, como se describe en la Patente de los Estados Unidos 3,511,836, expedida el 12 de mayo de 1970.

Alternativamente, el ácido o-aminobenzoico puede hacerse reaccionar con urea de conformidad con el procedimiento de Curd y colaboradores, J. Chem. Soc., 1947, página 777, para

proporcionar el mismo compuesto. Se hace reaccionar después la 2,4-(1H,3H)-quinazolinodionacomo se describe en la Patente de los Estados Unidos 3,511,836, con un agente de halogenación tal como oxiclорuro de fósforo o una mezcla del mismo para dar la 2,4-dicloroquinazolina. El compuesto 2,4-diclorado se convierte después a la 2-cloro-4(3H)-quinazolinona mediante hidrólisis de conformidad con procedimientos conocidos, con un metal alcalino acuoso o un hidróxido alcalinotérreo y preferiblemente con hidróxido de potasio o de sodio. La conversión se lleva a cabo convenientemente haciendo reaccionar el compuesto diclorado con hidróxido de sodio o de potasio en tetrahidrofurano u otro solvente inerte a la reacción.

Los reactivos de ácido o-aminobenzoico necesarios, si no son compuestos conocidos, son obtenibles mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Los productos de esta invención y sus sales catiónicas farmacéuticamente aceptables son útiles para el control (tratamiento profiláctico y terapéutico) de úlceras pépticas y como agentes profilácticos para inhibir o evitar la liberación de mediadores de la anafilaxis (alergia, reacciones de hipersensibilidad inmediata) y la aparición de síntomas alérgicos en mamíferos, y puede administrarse para dichos empleos individualmente o como mezclas con otros agentes, por ejemplo, con teofilina o amina simpatomimética. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administran con un portador farma-

céutico seleccionado de la base de la ruta de administración - seleccionada y de la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden combinarse con varios portadores inertes farmacéuticamente aceptables, en la forma de tabletas, cápsulas, pastillas, trociscos, dulces duros, polvos, aspersiones en aerosol, suspensiones o soluciones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Dichos portadores incluyen llenadores o diluyentes sólidos, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos no tóxicos. Además, las composiciones farmacéuticas orales de esta invención pueden endulzarse y sazonarse adecuadamente por medio de varios agentes del tipo comúnmente utilizado para este propósito.

El portador particular seleccionado y la proporción de ingrediente activo a portador, están influenciados por la solubilidad y la naturaleza química de los compuestos terapéuticos, la ruta de administración seleccionada y las necesidades de la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, cuando los compuestos de esta invención se administran oralmente en forma de tableta, pueden utilizarse excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, y fosfato dicálcico. - Pueden utilizarse varios desintegrantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos junto con agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, en la producción de tabletas para la administración oral de estos compuestos. Para la administración -

oral en forma de cápsulas, la lactosa y los polietilenglicoles de peso molecular elevado, se encuentran entre los materiales preferidos para utilizarse como portadores farmacéuticamente aceptables. En donde van a utilizarse suspensiones acuosas para administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes de emulsificación o suspensión. Pueden emplearse diluyentes tales como etanol, propilenglicol, glicerina y cloroformo y sus combinaciones, así como también otros materiales.

Para el propósito de administración parenteral e inhalación, pueden emplearse soluciones o suspensiones de estos compuestos en aceite de ajonjolí o de cacahuato o soluciones acuosas de propilenglicol, así como también soluciones acuosas estériles de las sales solubles farmacéuticamente aceptables descritas aquí. Estas soluciones particulares son especialmente adecuadas para los propósitos de inyección intramuscular y subcutánea, si se desea dicho método de administración. Las soluciones acuosas, incluyendo aquellas de las sales disueltas en agua pura destilada, son también útiles para los propósitos de inyección intravenosa, con la condición de que su pH se ajuste apropiadamente con anterioridad. Dichas soluciones deben también regularse en su pH adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido hacerse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa.

Teniendo en consideración los factores anteriores,

se considera que una dosis efectiva oral, o intraperitoneal, diaria, de los compuestos de la presente invención, en los seres humanos, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1500 mg. por día, prefiriéndose una escala de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 mg. por día en dosis individuales o divididas, o de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 12 mg/kg. de peso del cuerpo, inhibirá o evitará en forma efectiva la liberación de mediadores del anafilaxis en los seres humanos. Estos valores son ilustrativos y, por supuesto, puede haber casos individuales en donde se ameriten escalas de dosis superiores e inferiores. Con una supervisión cuidadosa, el nivel de dosis puede variar hasta tan alto como aproximadamente 2 gramos por día.

Cuando se administra intravenosamente o mediante inhalación, la dosis diaria efectiva es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 400 mg. por día, y preferiblemente de aproximadamente 0.25 a 200 mg. por día, o de aproximadamente 0.005 a 4 mg/kg. de peso del cuerpo en dosis individuales o divididas.

Cuando se utilizan como agentes profilácticos para evitar la liberación de mediadores de anafilaxis, los compuestos pueden administrarse mediante inhalación. Las composiciones adecuadas para inhalación pueden comprender (1) una solución o suspensión del ingrediente activo en un medio líquido del tipo mencionado anteriormente para la administración a través de un nebulizador; (2) una suspensión o solución del ingrediente activo en un propulsor líquido tal como diclorodifluorometano o clorotrifluoroetano para administración a partir de un recipiente sometido a presión interna; o (3) una mezcla del ingrediente activo y un diluyente sólido (v.gr., lactosa) para administración a partir de un dispositivo de inhalación de polvo. Las composiciones adecuadas para inhalación por medio de un nebulizador convencional comprenderán de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% del ingrediente activo; y aquellos para emplearse en recipientes sometidos a presión interna comprenderán de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2% de ingrediente activo. Las composiciones para utilizarse como inhaladores de polvo pueden comprender relaciones de ingrediente activo a diluyente de aproximadamente 1:0.5 a aproximadamente 1:1.5.

Es necesario que el ingrediente activo forme una proporción de la composición de manera que se obtendrá una forma de dosis adecuada. Obviamente, pueden administrarse varias formas de unidad de dosis aproximadamente al mismo tiem-

po. Aunque pudieran utilizarse en ciertos casos composiciones con menos de 0.005% en peso de ingrediente activo, se prefiere emplear composiciones que no contengan menos de 0.005% del ingrediente activo; de otra manera, la cantidad de portador se hace excesivamente grande. La actividad se incrementa con la concentración de ingrediente activo. La composición puede contener 10, 50, 75 o 95 o aun un porcentaje más elevado en peso del ingrediente activo.

La efectividad de los productos de esta invención como agentes antiulcerosos, se determina mediante el análisis de rata sometido a esfuerzo como sigue:

Rata sometida a esfuerzo reprimida-en frío

A ratashembra que no se han sometido a ayuno (raza - Charles River C-D) que pesan 70-140 g. se les administra el medicamento o el portador (animales de control) en forma intraperitoneal (en solución salina que contiene 1% de carboximetilcelulosa y 0.1% de Tween 80) o en forma oral (en agua) tres horas antes de ser anestesiadas ligeramente con éter y se unen en la posición supina a láminas individuales de plexiglass. Después de la recuperación de la anestesia, los animales reprimidos se colocan horizontalmente en un refrigerador mantivo a de 10° a 12°C. y tres horas después se sacrifican mediante dislocación cervical. Se abre el abdomen de cada rata, se sujeta el píloro, el estómago se infla con solución salina a través de un tubo oral, el esófago se sujeta y el estómago se extirpa. Los estó-

magos se colocan en una solución de formaldehído al 0.4% durante aproximadamente 30 segundos para endurecer las capas externas y facilitar el exámen. Cada estómago se corta después - abriéndolo a lo largo de la curvatura mayor y se examina en cuanto a daño en la porción glandular (estómago posterior). Se registra el número de erosiones gástricas, su severidad y el color de los estómagos. Se utiliza la prueba de suma de clasificación de Mann-Whitney-Wilcoxon para comparar el número promedio de erosiones gástricas en el grupo de control - con el número promedio de erosiones gástricas en cada grupo - tratado con medicamento, para determinar si son estadísticamente diferentes. (Dixon y otros., "introduction to Statistical Analysis", 3a. Ed. McGraw-Hill Book Company, Nueva York, páginas 344-347, 1969).

Su efecto sobre la expulsión de ácido gástrico en el piloro ligado (esto es, ratas Shay, se determina mediante el siguiente procedimiento).

#### Rata Shay

Se enjaulan individualmente ratas hembra (raza Charles River C-D; 100-140 g.) 48 horas antes de la cirugía y se les quita el alimento normal. Se le proporciona a cada animal dos cubos de azúcar y agua ad libitum para efectuar - el vaciado del estómago. Se administramedicamento o portador en forma intraperitoneal y tres horas después, bajo anestesia con éter, se corta el abdómen y se abre a lo largo de la línea

alba. Después de exponer y ligar el píloro, se cierra la incisión y el animal se regresa a su jaula y se le deja volver en sí. Tres horas después el animal se sacrifica mediante dislocación cervical, se vuelve a abrir el abdomen, se sujeta el esófago distal y se extirpa el estómago. El estómago se corta y los contenidos se lavan en un vaso con 1 ml. de agua desionizada. El volumen de jugo gástrico se registra después de la centrifugación. Se desechan las muestras excesivamente sucias (mayor que 0.5 ml. de sólidos) o sanguinolentas. Se determina la acidez de un ml. de jugo gástrico mediante titulación con una solución NaOH normalizada (0.1 normal) utilizando fenol-ftaleína como indicador y se calcula la expulsión de ácido total (miliequivalente  $H^+$ /100 g. de peso del cuerpo/3 horas). Se utiliza una prueba, no impar para comparar los medios de control y los grupos probados (Dixon y otros, *Technometrics*, X, 83-98, 1968). La carbenoxolona a 40 mg/kg. de peso del cuerpo redujo consistentemente la expulsión de ácido gástrico en la rata Shay en tres horas. A 80 mg/kg. la carbenoxolona disminuyó significativamente la expulsión de ácido en la rata Shay.

Los mismos dos cambios básicos están presentes en los casos de choque anafiláctico: (1) un incremento en la permeabilidad de los capilares, y (2) en la contracción del músculo no estriado. La permeabilidad capilar incrementada, es el resultado de la interacción de antígeno-anticuerpo. Esto,

y la contracción del músculo no estriado, puede observarse y medirse fácilmente. Este incremento en la permeabilidad capilar forma la base de la prueba PCA.

La prueba PCA es una medida de la actividad anti-alérgica (especialmente antiasmática de un compuesto). Los compuestos que inhiben una prueba de PCA positiva inducida por una contraparte inmunoquímica de rata, de inmunoglobulina humano E (IgE), o reagina, se considera que tienen actividad antialérgica (C. Mota, Ann. N.Y. Acad. Sci., 103, 264, 1963). (La reagina es fundamentalmente inmunoglobulina E [IgE] y es la inmunoglobulina principal responsable de la asma alérgica, la anafilaxis, la fiebre de heno, las sensibilidades al alimento y ciertas manifestaciones de sensibilidades al medicamento). Dichos compuestos, cuando se administran a un sujeto sensibilizado, ser humano o animal, antes del tiempo - cuando el sujeto entra en contacto con los antígenos o sustancias a las cuales es alérgico, evitará la reacción alérgica y que de otra manera ocurriría. Por lo tanto, proporcionan un método para el tratamiento profiláctico de la alergia o - las reacciones anafilácticas de una naturaleza mediada por - la reagina.

Dicho de otra forma, dichos compuestos bloquean la liberación de los mediadores que resultan de la reacción de antígeno-anticuerpo (alérgica) como se ilustra en la prueba de PCA utilizando el anticuerpo homocitotrópico de la rata -

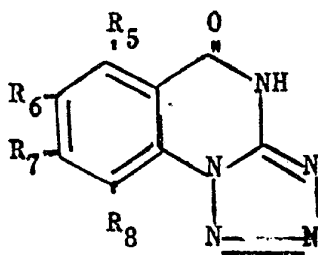
--un correlativo conocido del anticuerpo reagínico humano. --  
La inhibición de las reacciones reagínicas de antígeno-anticuerpo en las ratas, el animal de prueba de la prueba de PCA, es considerada como representativa de la inhibición de las reacciones reagínicas de antígeno-anticuerpo humanas que ocurren durante los episodios alérgicos.

El procedimiento de prueba de la reacción de PCA empleado para valorar los compuestos de la presente invención, demuestra una correlación excelente entre la actividad para los compuestos en esta prueba y su utilidad en el tratamiento del asma alérgica. La capacidad de los agentes para interferir con las reacciones de PCA se miden en ratas macho Charles River Wistar, de 170 a 210 g. El antisuero reagínico, rico en anticuerpo IgE se prepara de conformidad con Petillo y otros, Int. Arch. Allergy, 44, 309 (1973). El antisuero hiperinmune rico en anticuerpos IgG a albúmina de huevo de gallina se prepara de conformidad con Orange, y otros. J. Exptl. Med. 127, 767, (1968). Cuarenta y ocho horas antes de la revisión del antígeno, se inyecta antisuero reagínico intradérmicamente (i.d.) a la piel rasurada de el lomo de la rata normal; cinco horas antes de la revisión, se inyectan similarmente antisueros hiperinmunes. En un tercer lugar, se inyectan 60 mcg. de clorhidrato de histamina y 0.5 mcg. de creatinina de serotonina intradérmicamente, justamente antes de la revisión del antígeno como una comprobación de antihistamínico, de antiseroto-

nina y tipos no específicos de bloqueo; se administran después los compuestos de la presente invención en solución salina, intravenosamente y seguidos inmediatamente por la observación de 5 mg. de albúmina de huevo y 2.5 mg. de Colorante Azul de Evans en solución salina. En el caso de la administración oral de colorante Azul de Evans y albúmina de huevo se dan cinco minutos después de la administración del medicamento, treinta minutos después los animales se asfixian utilizando cloroformo y la piel del lomo se separa y se invierte para observación. Se asigna una marca a cada lugar de inyección igual al producto del diámetro del lugar en mm. y una clasificación de 0.1, 0.5, 1, 2, 3 o 4, proporcional a la intensidad de la coloración del tejido. Las marcas para una lugar de inyección dado, se suman para cada grupo de 5 animales y se comparan a los controles tratados con solución salina. La diferencia se expresa como un porcentaje de bloqueo debido al compuesto empleado.

Los compuestos, representativos de aquellos de la presente invención, se prueban en cuanto a actividad antialérgica mediante el procedimiento descrito anteriormente, y las actividades resultantes se reportan como el grado (%) de protección. El Intal, el cromoglicato disódico, un agente anti-alérgico comercial, se incluye para comparación.

Los compuestos probados son de la fórmula:



La actividad intravenosa y oral de los compuestos de esta invención, se presentan en los Cuadros I y II, respectivamente.

CUADRO I

R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	I.G. I.V. (mg/kg.)					I.g. I.V. (mg./kg.)							
				0.03	0.1	0.3	1	3	10	0.03	0.3	1	3	10	30	
H	H	H	H	0	35	68	100					8	9	77	91	100
K	CCH <sub>3</sub>	H	H			0	96						20			46
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	37	33	82	69					19	63	94	100	
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	1	32	52					9	34	83	89	
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	45		72						11		83		
H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H	56		76						29	53	93		
H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H				75							90		
H	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	67	86	85						14	100	98		
H	OCH <sub>3</sub>	O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	65		77						0	78	100		
K	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	43		62						0	73	100		
H	H	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0		63						0	18	100		
H	H	Cl	H	37	6	78						0	55	86		
H	Cl	H	H				11							0	35	

CUADRO I (Continuación)

	IgC I.V. (mg./kg.)					IgE I.V. (mg./kg.)					
	0.03	0.1	0.3	1	3	0.03	0.3	1	3	10	30
R5											
H	H				36				11		
H	CH <sub>3</sub>			32					77		
H	H	CH <sub>3</sub>		35					22		
H	H	H		41					10		
CH <sub>3</sub>	H	H		38					28		T
H	H	CH <sub>3</sub>		40					28		T
H	H	H	13	43					77		T
Intal								29	56	78	89
											99

\*Tóxico.

CUADRO II

		IgC oral (mg/kg.)					IgE oral (mg/kg.)								
R5	R6	R7	R8	0.3	1	3	10	30	100	0.3	1	3	10	30	100
H	H	H	H	19	33	42	66	73	89	10	10	23	48	62	73
H	OCH <sub>3</sub>	H	H						56					78	
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	5	5	31	58	71		36	36	52	83	85	
H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H			50	67						15	85	
H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H				11							67	
H	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	21	47	58	68	60		35	63	82	85	81	
H	OCH <sub>3</sub>	O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0	21	50	49			0	33	79	81		
H	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H			44						90			
H	H	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0	0		71				0		32		
H	CF <sub>3</sub>	H	H					76							64

La 8,9-dimetoxitetrazolo[1,5-c]quinazol-5(6H)-ona un compuesto descrito en la Patente de los Estados Unidos 3,838,126, cuando se ensaya en la prueba de PCA, exhibe a través de la ruta de administración intravenosa, un 18, 83 y 70% de protección contra la anafilaxis debida a la inmunoglobulina G (IgG) a niveles de dosis de 0.3, 3 y 30 mg/kg. respectivamente; y un 21, 84 y 85% de protección contra la anafilaxis debida a la inmunoglobulina E (IgE) a niveles de dosis de 0.3, 3 y 30 mg/kg. La administración oral de este compuesto produjo 35 y 57% de protección contra la anafilaxis debida a la IgG a niveles de 30mg/kg. y 100 mg/kg. respectivamente; y un 52 y 59% de protección contra la anafilaxis debida a la IgE a intervalos de 30 y 100 mg/kg., respectivamente.

#### EJEMPLO 1

##### 6-Metoxi-7-propoxi-2,4(1H,3H)-quinazolinodiona

Se suspendió ácido 3-propoxi-4-metoxi-2-amino-benzoico (6.2 g., 27 mmoles) en agua (180 ml.) que contiene ácido acético (3 ml.) y se agregó gota a gota solución de isocianato de potasio (6.2 g. en 20 ml. de agua). La reacción se agitó a 30°-40°C. durante dos horas. Después, se agregaron lentamente píldoras de hidróxido de sodio (55 g.), manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. Después de que la adición fue completa, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 90°C. durante 0.5 horas. Se enfrió des-

pués, se concentró y se agregó ácido clorhídrico gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. Rendimiento = 5.0 g. (73%); p.f. 259°-261°C.

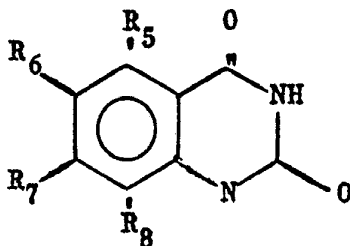
EJEMPLO 2

8-Metil-2,4(1H,3H)quinazolinodiona

Se mezclaron entre sí ácido 3-metilantranílico - (15 g., 0.1 moles), urea (36 g., 0.6 moles) y fenol (86 g.) y se calentó a reflujo durante tres horas. La reacción se dejó después enfriar a 100°C. y se agregó gota a gota etanol (75 ml.). El sólido resultante se filtró y se lavó dos veces con etanol frío para producir 13.2 g. (75% de rendimiento); p.f. 170°C.

EJEMPLO 3

Se prepararon los siguientes compuestos de conformidad con los procedimientos de los ejemplos 1 y 2; a partir de los reactivos apropiados.



R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	Método	Rend. (%)	P.F., °C.
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	1	82	317°
H		-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	H	2	66	348°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	88	269°
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	2	76	255°
H	H	CH <sub>3</sub>	H	2	36	320°
H	CH <sub>3</sub>	H	H	1	96	316°(d)
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	1	90	287°
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	38	290°
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	85	328°
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2	90	290°
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	50	300°
H	H	H	Cl	2	68	321°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	76	228°-230°
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	63	261-263°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	69	279°-281°
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	46	240°-243°

EJEMPLO 4

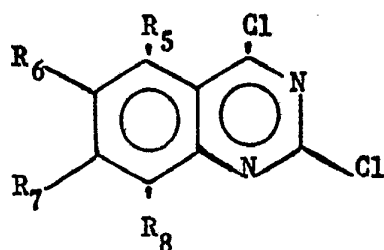
6-Metoxi-7-propoxi-2,4-dicloroquinazolina

Se suspendió 6-metoxi-7-propoxi-2,4(1H,3H)quinazolinodiona (4.95 g., 19.7 mM) en oxidloruro de fósforo (60 ml.). La reacción se calentó bajo reflujo durante 5 horas, - después se enfrió y se vertió lentamente en 800 ml. de hielo. El precipitado anaranjado-café resultante, se filtró, y se lavó dos veces con agua y se secó. Rendimiento = 4.8 g. (86%);

p.f. 118°-120°C.

EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, se convirtieron las quinazolinodionas apropiadas a las 2,4-dicloroquinazolininas tabuladas a continuación.



R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	Rend. (%)	P.F., °C.
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	72	125°
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	45	153°
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	33	142°
H	H	H	Cl	40	125°
H	H	CH <sub>3</sub>	H	90	107°
H	H	H	CH <sub>3</sub>	80	137°
H	CH <sub>3</sub>	H	H	65	144°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	92	190°
H		-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	H	50	225°
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	65	118°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	73	161°
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	90	156°
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	80	55°

Ejemplo 5 Tabulación (continuación)

$R_5$	$R_6$	$R_7$	$R_8$	Rend. (%)	P.F. °C.
H	$OCH_3$	$OCH_2CH_2CH_2CH_3$	H	82	118°-120°
H	$OCH_3$	$OCH_2C_6H_5$	H	34	160°-162°
H	$OCH_2C_6H_5$	$OCH_3$	H	38	188°-191°

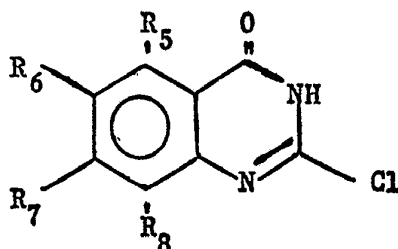
EJEMPLO 6

6-Metoxi-7-propoxi-2-cloro-4(3H)quinazolinona

Se suspendió 6-metoxi-7-propoxi-2,4-dicloroquinazolina (4.5 g., 15.6 mmoles) en hidróxido de sodio y tetrahydrofurano (30 ml.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, hasta que resultó una solución clara. Se agregó agua (20 ml.) a la mezcla que se acidificó después con ácido acético a un pH de 5. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, para producir 3.8 g. (90% de rendimiento) del compuesto monoclorado del título; p.f. 246-248°C.

EJEMPLO 7

Se convirtieron las 2,4-dicloroquinazolinonas apropiadas a las 2-cloro-4-(3H)-quinazolinonas correspondientes, mediante el procedimiento del ejemplo 6. Se preparan de esta manera los siguientes compuestos:



R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	Rend. (%)	P.F., °C.
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	75	247°
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	85	235°
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90	225°
H	H	H	Cl	77	141°
H	H	H	CH <sub>3</sub>	71	221°
H	H	CH <sub>3</sub>	H	88	235°
H	CH <sub>3</sub>	H	H	95	225°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	47	233°-235°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	H	88	247°
H		-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	H	88	282°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	83	269°
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	95	180°
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	85	240°
H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	89	221°
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	88	254°-256°
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	87	195°-197°

EJEMPLO 8

7-Metoxi-8-propoxi-tetrazolo/a/quinazol-5-ona

Se suspendió 6-metoxi-7-propoxi-2-cloro-4-(3H)-quinazolinona (30 g., 11 mmoles) en una mezcla de N,N-dimetilformamida (60 ml.), agua (40 ml.) con azida de sodio (0.8 g. 12 mmoles) y la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento, se agregó agua (20 ml.) y el producto que cristalizó se filtro, se lavó con agua y se secó. La re-cristalización de N,N-dimetilformamida/agua produjo 1.0 g. (33%) del tetrazol, p.f. 244°-245°C.

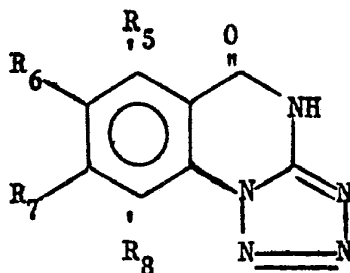
análisis:

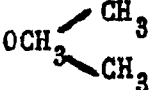
Calculado para  $C_{12}H_{13}N_5O_3$ : C, 52.36; H, 4.76; N, 25.44

Encontrado: C, 52.66; H, 4.96; N, 25.60.

EJEMPLO 9

Por medio del procedimiento del ejemplo 8, las tetrazolo/a/quinazol-5-onas enumeradas a continuación, se preparan a partir de las 2-cloro-4(3H)-quinazolinonas apropiadas.

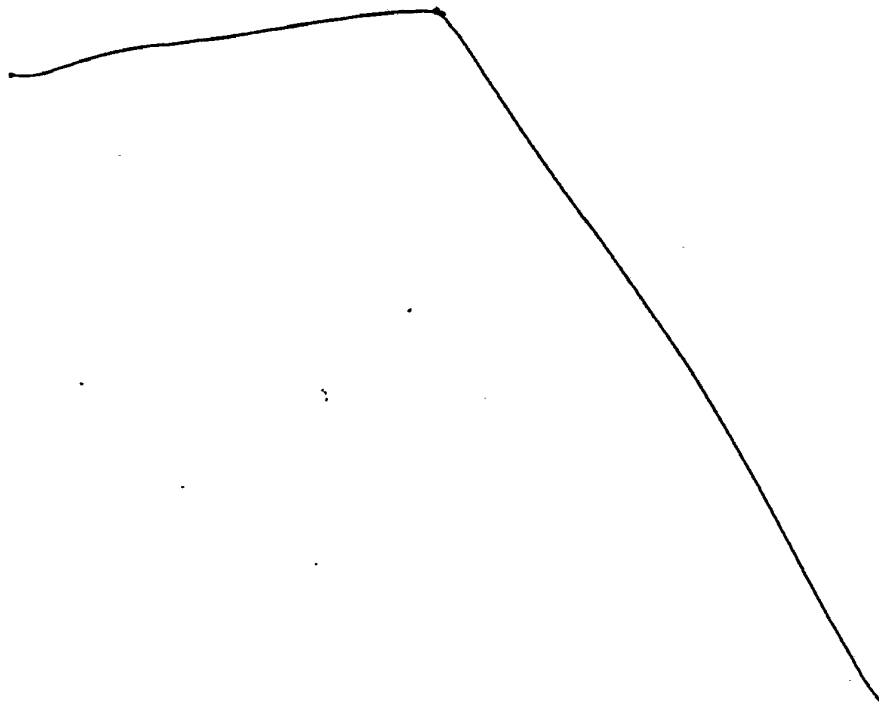
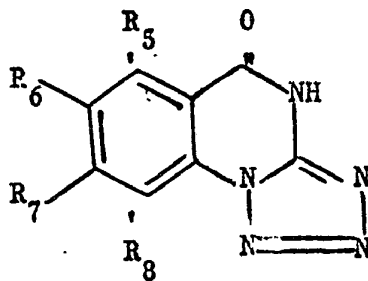


R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	Rend. (%)	P.F., °C.
H	H	H	H	98	243°
H	CH <sub>3</sub>	H	H	50	284°-285°
H	H	CH <sub>3</sub>	H	45	283°-284°
H	H	H	CH <sub>3</sub>	44	229°-230°
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	30	214°-215°
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	17	251°-252°
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10	252°-258°
H	H	H	Cl	40	264°-265°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub> 	H	33	264°-265°(d)
H		-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	H	80	291°-292°(d)
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	42	281°-282°
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	67	271°-272°
H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	76	245°-246°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	25	264°-265°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	57	249°-250°
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	57	233°-234°
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	60	264°-265°
H	Cl	H	H	75	268°-269°(d)
H	H	Cl	H	80	340°
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	13	260°-261°(d)

EJEMPLO 10

Los siguientes compuestos se preparan a partir de los ácidos benzoicos apropiadamente substituidos, mediante -

los procedimientos de los ejemplos 1, 4, 6 y 8.



<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>R<sub>7</sub></u>	<u>R<sub>8</sub></u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>R<sub>7</sub></u>	<u>R<sub>8</sub></u>
H	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H	I
H	H	Sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-	
H	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	F	F	H
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
H	0-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	H
Br	H	H	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	H
H	Br	H	H	H	H	OH	I
H	H	Br	H	H	H	H	OH
H	H	H	Br	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
Cl	H	H	H	H	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
Br	Br	H	H	H	H	H	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
Br	H	Br	H	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H

$\underline{R_5}$	$\underline{R_6}$	$\underline{R_7}$	$\underline{R_8}$	$\underline{R_5}$	$\underline{R_6}$	$\underline{R_7}$	$\underline{R_8}$
H	H	Br	Cl	$\text{OC}_3\text{H}_7$	H	$\text{OC}_3\text{H}_7$	H
I	H	H	H	H	H	$\text{CF}_3$	H
H	I	H	H				
I	H	I	H				
$\text{OCOCH}_3$	H	$\text{OCOCH}_3$	H				
H	$\text{CF}_3$	H	H				
H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H				
H	$\text{OC}_3\text{H}_7$	$\text{CCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H				

EJEMPLO 11

7-Hidroxi-8-metoxitetrazolo[*a*]quinazol-5-ona

Se disuelve 7-benciloxi-8-metoxitetrazolo[*a*]quinazol-5-ona (0.05 g.) en ácido trifluoroacético (2 ml.) y la solución se pone a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega éter (4 ml.). El sólido resultante se filtra, se lava con éter (2 x 4 ml.) y se seca al aire. El producto se recristaliza en N,N-dimetilformamida-agua (1-1). Rendimiento = 0.025 g. (48%). P.F. >400°C.

En una forma similar, se debencila la 7-metoxi-8-benciloxitetrazolo[*a*]quinazol-5-ona al compuesto 8-hidroxi correspondiente como la sal trifluoroacetato.

La neutralización de las sales anteriores con hidróxido de sodio o de potasio en agua, produce la forma de base.

EJEMPLO 12

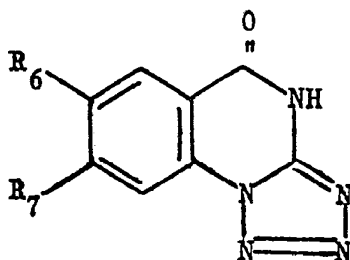
Tosilato de 7-acetoxi-8-metoxitetrazolo[*a*]quinazol-5-ona

Se calienta a 100°C. durante 4 horas una mezcla de trifluoroacetato de 7-hidroxi-8-metoxitetrazolo[*a*]quinazol-5-ona (0.01 g.), anhídrido acético (3 ml.) y ácido p-toluen-sulfónico (0.005 g.). La mezcla de reacción se enfría y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo, se decolora, se filtra y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo cris

taliza por la adición de éter.

La neutralización en NaOH acuosa produce la base.

En una forma similar, se preparan los siguientes -  
compuestos a partir de los anhídridos de ácido alcohólico apropiados y los productos del ejemplo 11.



<u>R<sub>6</sub></u>	<u>R<sub>7</sub></u>	<u>R<sub>6</sub></u>	<u>R<sub>7</sub></u>
OCOH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOH
OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
OCOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

EJEMPLO 13

Preparación inyectable.

Se mezclan íntimamente, y se muelen mil gramos de 7-metoxi-8-n-propoxi-tetrazolo[a]quinazol-5-ona con 2500 g. de ascorbato de sodio. La mezcla seca, molida se coloca en ampollitas y se esteriliza con óxido de etileno, después de lo cual las ampollitas se tapan en forma estéril. Para inyección intravenosa, se agrega suficiente agua, a los materiales en las ampollitas para formar una solución que contiene 5.0 mg

de ingrediente activo por ml. de solución inyectable.

EJEMPLO 14

Tabletas

Se prepara una base de tableta mezclando los siguientes ingredientes en las proporciones en peso indicadas:

Sacarosa, F.E.U.A.	80.3
Almidón de tapioca	13.2
Estearato de magnesio	6.5

A esta base de tableta se le revuelve suficiente 7-metoxi-8-n-propoxitetrazolo[a]quinazol-5-ona para proporcionar tabletas que contienen 20, 100 y 250 mg. de ingrediente activo por tableta. Las composiciones se comprimen cada una a tabletas pesando cada una 360 mg., por los medios convencionales.

EJEMPLO 15

Cápsulas

Se prepara una mezcla que contiene los siguientes ingredientes:

Carbonato de calcio, F.E.U.A.	17.6
Fosfato dicálcico	18.8
Trisilicato de magnesio, F.E.U.A.	5.2
Lactosa, F.E.U.A.	5.2
Almidón de papa	5.2
Estearato demagnesio A	0.8
Estearato de magnesio B	0.35

A esta mezcla se agrega suficiente 7-metoxi-8-iso-propoxitetrazolo[a]quinazol-5-ona para proporcionar cápsulas que contienen 10, 25 y 50 mg. de ingrediente activo por cápsula. Las composiciones se introducen en cápsulas de gelatina dura convencionales en la cantidad de 350 mg. por cápsula.

En una forma similar, se preparan cápsulas que contienen 2.0 mg. y 6.0 mg. de ingrediente activo, y que tienen 300 mg. de las siguientes mezclas por cápsula:

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso, mg/cápsula</u>
Medicamento	2.00
N-metilglucamina	18.00
Lactosa, anhidra	241.20
Almidón de maíz, anhidro	30.00
* Talco	8.80

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso, mg/cápsula</u>
Medicamento	6.00
N-metilglucamina	18.00
Lactosa, anhidra	237.20
Almidón de maíz, anhidro	30.00
* Talco	8.80

\* El talco se agrega antes de la encapsulación.

#### EJEMPLO 16

#### Solución

Se prepara una solución de 8-n-propoxitetrazolo[a]quinazol-5-ona con la siguiente composición:

Ingrediente efectivo	6.04 g.
Hexahidrato de doruro de magnesio	12.36 g.
Monoetanolamina	8.85 ml.
Propilenglicol	376.00 g.
Agua, destilada	94.00 ml.

La solución resultante tiene una concentración de ingrediente efectivo de 10 mg/ml. y es adecuada para administración parenteral y, especialmente para administración intramuscular.

#### EJEMPLO 17

Se coloca una solución acuosa de 7-metoxi-8-n-propoxitetrazolo[a]quinazol-5-ona (que contiene 3 mg. de medicamento por ml. de solución), en un nebulizador normal tal como es disponible de la Vaponephrine Co., Edison, N.J. La solución se rocía bajo una presión de aire de 0.42 kg por cm<sup>2</sup> en un recipiente de plástico cerrado de 20 cm. x 20 cm. x 30 cm. durante seis minutos. El recipiente tiene cuatro aberturas para acomodar las cabezas de cuatro ratas. Las cuatro ratas se exponen al medicamento en forma simultánea, únicamente sus cabezas entrando en contacto con el aerosol. Los resultados se valoran como para el procedimiento de prueba de reacción de PCA descrito antes.

#### EJEMPLO 18

##### Suspensión de aerosol

Se microniza una mezcla de 7-metoxi-8-n-propoxite-

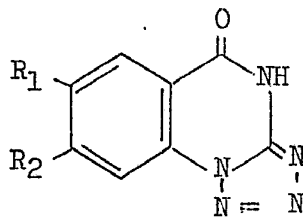
trazolo[a]quinazol-5-ona (agente antialérgico) y los otros -  
ingredientes bajo (a) en los ejemplos siguientes , a un tamaño  
de partícula de 1 a 5 micras en un molino de bolas. La suspen-  
sión resultante se coloca después en un recipiente equipado -  
con una válvula y un propulsor (b) introducido mediante llena-  
do a presión a través de la boquilla de la válvula, a una pre-  
sión manométrica de aproximadamente 2.45-2.8 kg/cm<sup>2</sup> a 20°C.

<u>Suspensión A</u>	<u>Por Ciento</u>
(a) Agente antialérgico	0.25
Miristato de isopropilo	0.10
Etanol	26.40
(b) Mezcla de 60-40% de 1,2-dicloro- tetrafluoroetano-1-cloropenta- fluoroetano	73.25
<u>Suspensión B</u>	
(a) Agente antialérgico	0.25
Etanol	26.50
(b) Una mezcla de 60-40% de 1,2-diclo- ro-tetrafluoroetano-1-cloropenta- fluoroetano	73.25

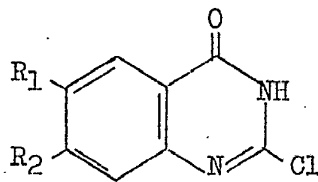
- REIVINDICACIONES -

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

1ª.- Un procedimiento para la producción de tetrazolo[a]quinazol-5-onas, de la fórmula



en donde cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona, independientemente, del grupo consistente en alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y  $R_1$  y  $R_2$ , cuando se toman juntos, son  $-O-CH_2-CH_2-O-$ , en el que el compuesto se prepara por la reacción de



con una azida.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la azida empleada es una azida de metal alcalino.

3ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la azida se emplea en un exceso molar de 5-20%.

4ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se efectúa a una temperatura de 50-100°C.

5ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente de etanol acuoso o de N,N-dimetilformamida acuosa.

6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es alcoxi.

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, en el que  $R_1$  es metoxi.

8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, en el que  $R_2$  es n-propoxi.

9ª.- Un procedimiento para la producción de tetrazolo[a]quinazol-5-onas.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 02.AGO.1977

P.A. **Alberto de Bizaburu**  
Por Poder.

