



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	454.405	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	18-12-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 25 57 425.8	19-12-75	Rep.Fed.AL.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINAZOLONA"

71 SOLICITANTE (S)	Case 1/554
C.H. BOEHRINGER SOHN	

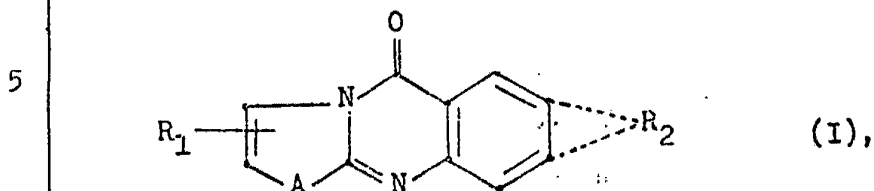
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth y Dr. Armin Fügner

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 64.691)
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

1 El invento concierne a derivados de quinazolona de la fórmula



10 incluso en forma de sales, a su preparación y utilización.

En la fórmula I, significan:

A: uno de los grupos -CH=CH-, -CH=N- y -S-;

R<sub>1</sub>: a) hidrógeno, un radical alcohilo o alcoxi inferior, el grupo acetilamino o un anillo bencénico adyacentemente condensado; o

15 b) tetrazol-5-ilo o -COOH;

R<sub>2</sub>: tetrazol-5-ilo ó -COOH o bien, caso de que R<sub>1</sub> tenga uno de los significados indicados en b), un radical alcohilo o alcoxi inferior, el grupo acetilamino, o bien un anillo bencénico adyacentemente condensado;

20

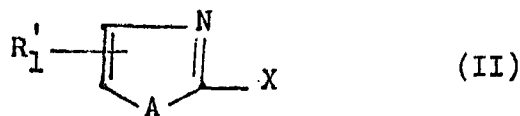
Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse como compuestos libres, pero también como sales con componentes básicos o ácidos.

25 A significa preferiblemente -S-, pero sobre todo -CH=CH-. Dentro del marco de las definiciones antedichas R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan preferiblemente hidrógeno, un anillo bencénico adyacentemente condensado, el radical tetrazol-5-ilo o el radical -COOH, pero además también el grupo hidroxilamino o el grupo tetrazol-5-ilamino. Si los radicales R<sub>1</sub> hasta R<sub>4</sub> contienen o representan alcohilo, estos radica-

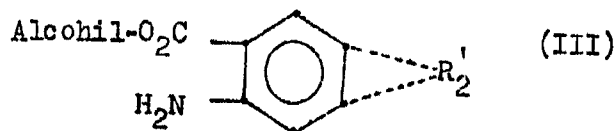
30

1 -les contienen preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono.

Los nuevos compuestos son preparados de manera en sí conocida haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



10 con un compuesto de la fórmula



15 a temperatura elevada, preferiblemente en el margen de temperaturas entre alrededor de 120 y 160°C.

X significa un átomo de halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo.

20 La reacción se puede efectuar sin disolvente o en un disolvente de elevado punto de ebullición, por ejemplo dimetilformamida o sulfolano. Convenientemente, se añade un agente colector de ácidos, por ejemplo un exceso del compuesto III.

25 Las sustancias de partida son conocidas o pueden ser obtenidas según procedimientos usuales.

Los productos obtenidos según el procedimiento son transformados a continuación en caso deseado en sales por adición de ácido o, caso de que contengan grupos carboxilo, también en sales con bases orgánicas o inorgánicas.

1 -A partir de sales que resulten de modo primario se pueden poner en libertad en caso deseado compuestos de la fórmula I.

5 Las sustancias de partida pueden ser sintetizadas de acuerdo con procedimientos en sí conocidos.

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados en terapéutica o sirven como productos intermedios para la preparación de medicamentos. Ha de hacerse resaltar su efecto antialérgico. Este puede ser  
10 aprovechado para la profilaxia y el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como asma o también en los casos de fiebre de heno, conjuntivitis, urticaria, eczemas, dermatitis atópica. Los compuestos manifiestan además efectos relajadores de los músculos (broncodilatatorios) y vasodilatatorios. En el caso de la utilización más importante,  
15 la profilaxia del asma, se han de mencionar como ventajas en comparación con el producto comercial ácido cromoglicínico la duración de efecto, más larga, y sobre todo la actividad por vía oral.

20 Para la administración, los compuestos de acuerdo con el invento son transformados de modo usual con sustancias auxiliares y excipientes en preparados galénicos habituales, por ejemplo en cápsulas, tabletas, grageas, soluciones, suspensiones para la administración por vía oral;  
25 en aerosoles para la administración por vía pulmonar; en soluciones acuosas isotónicas estériles para la administración por vía parenteral; y en cremas, pomadas, lociones, emulsiones o aerosoles de pulverización para la administración por vía local.

30 La dosis individual depende de la indicación, por

1 ejemplo de la clase del estado alérgico. En general la dosis por kilogramo de peso corporal en el caso de la administración por vía pulmonar es de 20-500  $\mu\text{g}$ , en el caso de la administración por vía intravenosa es de aproximadamente 0,2 - 10 mg y en el caso de la administración por vía oral es de aproximadamente 1-50 mg. Por vía nasal u ocular se administran alrededor de 0,5 - 25 mg.

A continuación se indican ejemplos de preparados farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el invento.

Tabletas:

Composición:

a) Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-

-quinazolin-2-carboxílico 0,100 g

Acido esteárico 0,010 g

Glucosa 1,890 g

2,000 g

b) Sustancia activa de acuerdo con

el invento. 0,200 g

Acido esteárico 0,020 g

Glucosa 1,780 g

2,000 g

Los componentes son transformados de modo usual en tabletas con la composición precedentemente indicada.

Pomadas

Composición:

g/100 g de pomada

Sustancia activa según el invento 2,000

Acido clorhídrico fumante 0,011

1	Composición:	g/100 g de pomada
	Pirosulfito de sodio	0,050
	Mezcla de partes iguales de alcohol cetílico y alcohol estearílico	20,000
5	Vaselina blanca	5,000
	Aceite de bergamota artificial	0,075
	Agua destilada, hasta	100,000

Los componentes son transformados de modo usual en una pomada.

10 Aerosol para inhalación

Composición:

	Sal sódica del ácido 11-oxo-11-H-pirido	
	$\left[2,1-b\right]$ -quinazolin-2-carboxílico	1,00 partes
15	Lecitina de soja	0,20 partes
	Mezcla de gases propulsores (Frigen 11, 12 y 114) hasta	100,00 partes

20 El preparado es envasado preferiblemente en recipientes para aerosoles con válvula dosificadora; la pulsación individual es dosificada de manera tal que se entregue una dosis de 5 mg de sustancia activa. Para las dosificaciones más elevadas dentro del margen indicado se utilizan preparados con un contenido más elevado de sustancia activa.

25 Ampollas (soluciones para inyección)

Composición:

	Acido 13-oxo-13-H-benzo $\left[g\right]$ -pirido-	
	$\left[2,1-b\right]$ -quinazolin-10-carboxílico	10,0 partes en peso
30	Pirosulfito de sodio	1,0 partes en peso

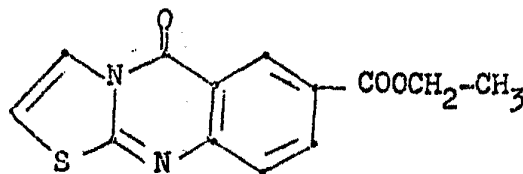
1	Sal disódica del ácido etilendia-	
	minotetraacético	0,5 partes en peso
	Cloruro de sodio	8,5 partes en peso
	Agua doblemente destilada hasta	1000,0 partes en peso

5 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son disueltas en una cantidad suficiente de agua y llevadas hasta la concentración deseada con la cantidad necesaria de agua. La solución es filtrada y envasada en condiciones asépticas en ampollas de 1 ml. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

15 Para la administración como aerosol, las sustancias activas de acuerdo con el invento pueden ser envasadas también en cápsulas de gelatina dura en forma reducida a tamaño de micras (tamaño de partículas en lo esencial alrededor de 2-6  $\mu\text{m}$ ), eventualmente con adición de sustancias de vehículo reducidas a tamaño de micras, por ejemplo lactosa. Para la administración sirven aparatos usuales para la inhalación de polvos. En cada cápsula se envasan por ejemplo alrededor de 2 a 40 mg de sustancia activa y 0 a 40 mg de lactosa.

Ejemplo 1.

25 Ester etílico de ácido 5-oxo-5-H-tiazolo[2,3-b]-quinazolin-7-carboxílico.



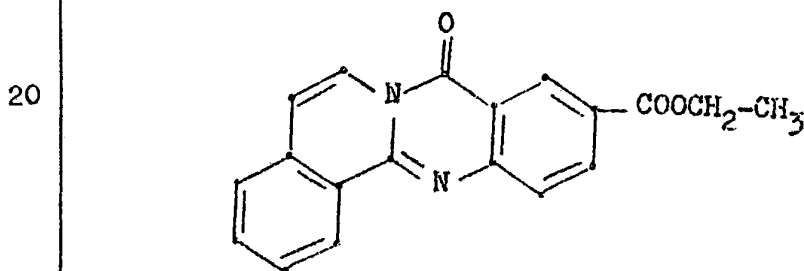
1 2,4 g de 2-clorotiazol son calentados a 150°C durante 8 ho-  
 ras en un baño de aceite junto con 5,6 g de éster etílico  
 de ácido 4-amino-isoftálico. El aceite de color pardo os-  
 5 curo es luego puesto en ebullición a reflujo durante 1 ho-  
 ra con 10 ml de acetonitrilo, es bien enfriado y los cris-  
 tales formados son filtrados con succión. Por recristaliza-  
 ción en un poco de metanol se obtiene el compuesto del tí-  
 tulo; punto de fusión 148-155°C, (agujas de color amarillo  
 pálido).

10

Análisis:	$C_{13}H_{10}N_2SO_3$			
	C%	H%	N%	S%
Calc.:	56,93	3,65	10,22	11,68
enc.:	56,87	3,82	10,21	11,82

15 Ejemplo 2.

Ester etílico de ácido 8-oxo-8-H-isoquinol[1,2-b]-  
-quinazolin-10-carboxílico



25 4,97 g de 1-cloroisoquinoleína son mezclados con  
 14,4 g de éster etílico de ácido 4-aminoisoftálico y calen-  
 tados lentamente a 150°C. La mezcla fundida solidifica des-  
 pués de alrededor de 45 minutos. Tras añadir 50 ml de eta-  
 nol se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora, se en-  
 30 fría y se filtra con succión. Se obtiene el clorhidrato, a

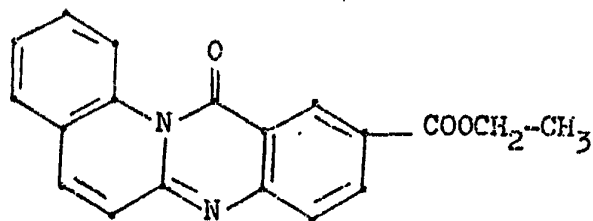
1 partir del cual se pone en libertad la base en agua con la  
 cantidad calculada de bicarbonato de sodio, y se extrae  
 con cloroformo. Tras la concentración por evaporación y la  
 5 purificación del compuesto sobre una columna de gel de sí-  
 lice se obtienen cristales de color amarillo limón (punto  
 de fusión: 205-210°C).

Análisis:  $C_{19}H_{14}N_2O_3$

	C%	H%	N%
10 calc.:	71,70	4,40	8,81
enc.:	71,58	4,40	8,68

Ejemplo 3:

Ester etílico de ácido 12-oxo-12-H-quinolizino[2,1-b]-  
-quinazolin-10-carboxílico



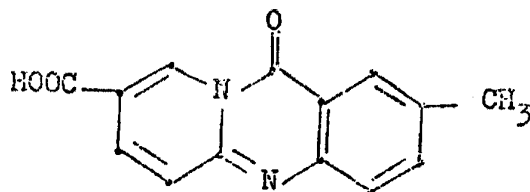
4,1 g de 2-cloroquinoleína son tratados y trans-  
 formados junto con 11,9 g de éster etílico de ácido 4-ami-  
 noisoftálico, como en el Ejemplo 2. El compuesto así obte-  
 25 nido funde a 157-163°C.

Análisis:  $C_{19}H_{14}N_2O_3$

	C%	H%	N%	O%
30 calc.:	71,70	4,40	8,81	15,09
enc.:	71,70	4,17	8,67	15,95

Ejemplo 4:

Acido 11-oxo-11-H-2-metil-pirido/2,1-b/-quina-  
zolin-8-carboxílico



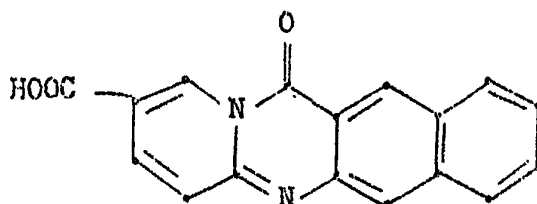
4,37 g de ácido 6-cloronicotínico son calentados a 150°C con 4,53 g de ácido 5-metil-antranílico. Después de algunos minutos el producto de reacción solidifica, es extraído por ebullición con una cantidad 5 veces mayor de ácido clorhídrico concentrado, es enfriado, filtrado con succión, y lavado con agua y con acetonitrilo. El clorhidrato obtenido es suspendido en agua y llevado a disolución con la cantidad de bicarbonato de sodio calculada para la sal sódica. Al acidificar esta solución con ácido acético precipita el ácido arriba mencionado.

Análisis:  $C_{14}H_{10}N_2O_3$

	C%	H%	N%
calc.:	66,14	3,94	11,02
enc.:	66,19	4,09	11,11

Ejemplo 5

Acido 13-oxo-13-H-benzo/7-pirido/2,1-b/-quina-  
zolin-10-carboxílico



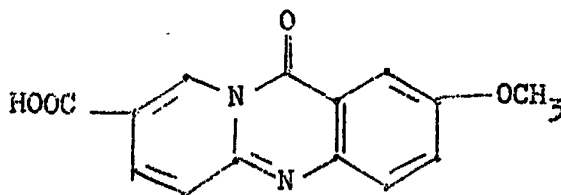
1,32 g de ácido 6-cloronicotínico son calentados a 160°C con 1,8 g de éster etílico de ácido 2,3-aminonaf-  
toico. La masa fundida solidificada después de breve tiempo es extraída por ebullición con 100 ml de etanol y los  
cristales obtenidos son calentados durante 2 horas en lejía de sosa al 20%. Tras añadir etanol se filtra la solución, se acidifica con ácido acético glacial y los cristales son filtrados con succión. A partir de la base, con ácido clorhídrico concentrado, se obtiene el clorhidrato (cristales amarillos).

Análisis:  $C_{17}H_{10}N_2O_3 \cdot HCl$

	C%	H%	N%	Cl%
calc.:	62,48	3,37	8,58	10,87
enc.:	62,62	3,50	8,33	10,02

Ejemplo 6.

Acido 11-oxo-11-H-2-metoxi-pirido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico



1,58 g de ácido 6-cloronicotínico son calentados a 160°C con 3,9 g de éster etílico de ácido 5-metoxi-

1 — antranílico y tratados como en el Ejemplo 5. El compuesto aislado como clorhidrato funde por encima de 300°C.

Análisis:  $C_{14}H_{10}N_2O_4 \cdot HCl$

	C%	H%	N%	Cl%
5 calc.:	54,81	3,59	9,14	11,58
enc.:	54,78	3,66	8,94	11,56

De modo correspondiente a los Ejemplos 1 hasta 6 se pueden obtener:

10 Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico,  
 Acido 6-oxo-6-H-pirimidio[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico,  
 Acido 12-oxo-12-H-quino[2,1-b]-quinazolin-10-carboxílico,  
 Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-3-carboxílico,  
 Acido 3-acetamido-11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2-  
 15 -carboxílico.

20

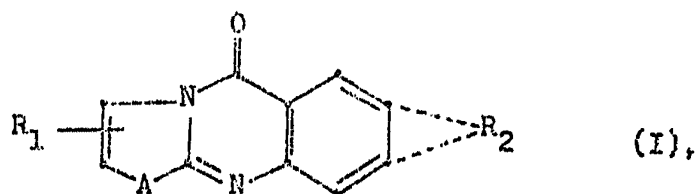
25

30

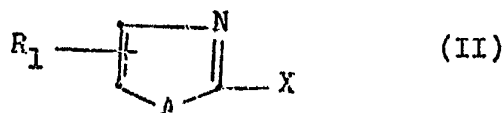
## - REIVINDICACIONES -

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:

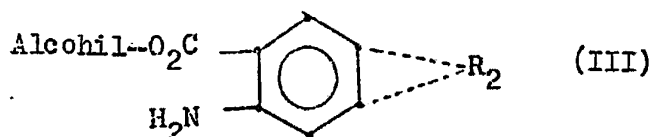
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de quinazolona de la fórmula



en la que A significa uno de los grupos  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-$  ó  $-\text{S}-$ ;  $\text{R}_1$  significa a) hidrógeno, un radical alcoholilo o alcoxi inferior, el grupo acetilamino o un anillo bencénico adyacentemente condensado o b) tetrazol-5-ilo o  $-\text{COOH}$ ;  $\text{R}_2$  significa tetrazol-5-ilo o  $-\text{COOH}$ , o, caso de que  $\text{R}_1$  tenga uno de los significados indicados en b), también hidrógeno, un radical alcoholilo o alcoxi inferior, el grupo acetilamino o un anillo bencénico adyacentemente condensado; en forma de compuestos libres o como sales con ácidos o eventualmente con bases, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



1 en la que  $R_1$  significa hidrógeno, un radical alcoholo o al  
 coxi inferior, el grupo acetilamino, un anillo bencénico  
 adyacentemente condensado o el grupo carboxilo o tetrazol-  
 5-ilo y X significa un átomo de halógeno, con un compues-  
 5 to de la fórmula



10 en la que  $R_2$  significa el grupo carboxilo o tetrazol-5-ilo  
 o, caso de que  $R_1$  sea el grupo carboxilo o tetrazol-5-ilo,  
 significa además un radical alcoholo o alcoxi inferior, el  
 grupo acetilamino o un anillo bencénico adyacentemente con-  
 15 densado; y porque los productos obtenidos según el proce-  
 dimiento se transforman a continuación en caso deseado en  
 sales por adición de ácido o productos que contienen gru-  
 pos ácidos se transforman, con bases, en sales, o porque  
 a partir de sales obtenidas en primer término se ponen en  
 20 libertad los compuestos de la fórmula I.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de deriva-  
 dos de quinazolona.

25

30

1

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

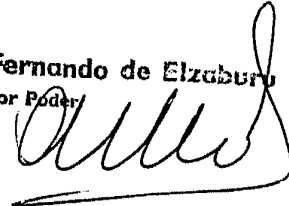
Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 15. NOV. 1977

P.A.

**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder



10

15

20

25

DHM 30

21097