

311 208

Clarke, Modet & C^o COLOMBIA	ESCOBAR, URIBE ASOCIADOS Intellectual Property
--	--

2615/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-001320-00006-0000

Fecha: 2007-10-29 13:54:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11: PATENTE(Y) Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Re: Expediente No. 04.001.320

Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53 piso 6, obrando como apoderada de **Novartis A.G.** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9348 notificado por fijación en lista el 3 de agosto de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1180, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza el originalmente presentado, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1. Para satisfacer el requerimiento de claridad se hace referencia en las reivindicaciones al grupo químico principal que es "derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolina".

1.2. La reivindicación dirigida al compuesto original de fórmula I y a los compuestos II y III fueron eliminadas y se limitó la invención al compuesto de la fórmula IV (reivindicación 1 nueva). Los compuestos VII', VII y VII" son compuestos intermedios que intervienen en la obtención de los compuestos de fórmula IV.

32 309

También, en la reivindicación original 7 (ahora la reivindicación 3 nueva) se han eliminado aquellos compuestos no abarcados por la reivindicación 1 nueva.

1.3. La reivindicación 2 original ha sido eliminada. De esta manera esta objeción debe ser retirada.

1.4. Las reivindicaciones relacionadas con un uso han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de modo que esta objeción debe ser retirada de igual modo.

1.5. Adicionalmente se han corregido algunos errores de mecanografía en algunas de las fórmulas y se agregó una nueva reivindicación 2 dirigida a ciertos compuestos de la fórmula IV. Es decir esta reivindicación 2 depende de la 1 y limita el número de compuestos de esa reivindicación.

Habiendo satisfecho las objeciones citadas por su Despacho, ruego que se continúe su trámite y se otorgue la patente solicitada para esta solicitud.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-87,110 de 23 de octubre de 2007, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación, la cual presento junto con este memorial.

Señor Superintendente,

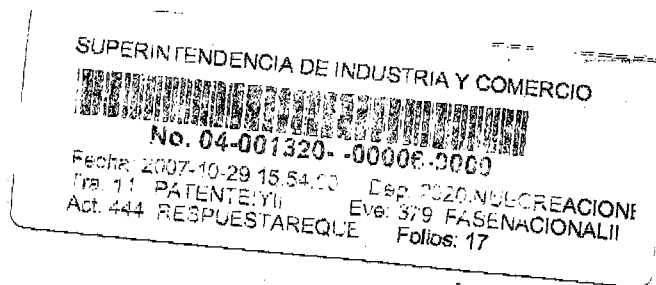

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

310
313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 87,110
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2007



***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	71030061	23/10/2007	26,261,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

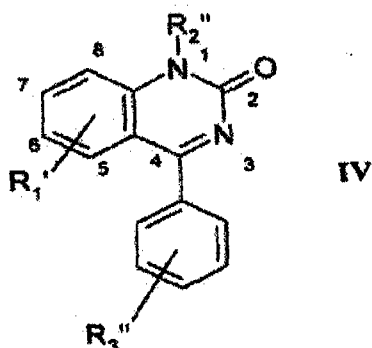
2634

3

REIVINDICACIONES

317
314

1. Derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolina de fórmula IV



en donde

R_1' representa 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre H, OH, halo, NO_2 , alquilo con 1 a 7 carbonos sustituido, alcoxi con 1 a 7 carbonos sustituido, alquenilo con 2 a 7 carbonos sustituido, alquenilo con 2 a 7 carbonos sustituido, alquinoxio con 2 a 7 carbonos sustituido, alquinoxio con 2 a 7 carbonos sustituido, alquinoxio con 2 a 7 carbonos sustituido, alquinoxio con 2 a 7 carbonos sustituido, o amino sustituido en donde los sustituyentes opcionales son 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo con 1 a 7 carbonos, alquenilo con 2 a 7 carbonos, alquinoxio con 2 a 7, cicloalquilo, o ciano;

R_2' es aril-metilo sustituido, los sustituyentes opcionales son hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos, tioalcoxi con 1 a 7 carbonos, alcoxycarbonilo con 1 a 7 carbonos, alquilsulfonilo con 1 a 7 carbonos, alcoxisulfonilo con 1 a 7 carbonos, alquilcarboniloxi con 1 a 7 carbonos, trifluorometilo. Arilo sustituido con halo, pirrolidinilo sustituido con oxo o $-\text{X}-\text{A}-\text{Z}$,

n donde

$-\text{X}-$ es $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-\text{NR}_5-$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-$, o $-\text{O}-\text{CO}-$, en donde R_5 es H o (alquilo con 1 a 7 carbonos, alquenilo con 2 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos- alquilo con

4

1 a 7 carbonos, aril- alquilo con 1 a 7 carbonos o mono- o di-amino sustituido con alquilo con 1 a 7 carbonos- alquilo con 1 a 7 carbonos),

-A- es alquilo con 1 a 10 carbonos ininterrumpido o interrumpido por 1, 2, o 3 entre -O-, -S- o -NR₅, y

Z es H, halo, alcoxi con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos- alcoxi con 1 a 7 carbonos, NR₅R₅', =N+R₅R₅'R₅'', -COOH, imidazolilo, piperazinilo sustituido con R₅, -CH(COOH)₂, -SO₃', -NR₅-(CH₂)_n-CH₂-NR₅R₅', -NR₅-(CH₂)_n-CH₂-OR₅, morfolino o tetrahidropiraniilo, en donde R₅, R₅' y R₅'' son independientemente H o (alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos- alquilo con 1 a 7 carbonos, aril-alquilo con 1 a 7 carbonos) sustituidos o no sustituidos, o

R₅, R₅' y R₅'' pueden estar ligados juntos en un anillo N-heterocíclico sustituido o no sustituido que contiene entre 3 a 8 átomos de anillo uno o más de los cuales puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o -NR₅-, en donde R₅ es según se definió antes.

R₃' es alquilo con 1 a 7 carbonos;

o un ester, o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

2. Derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolina de fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R1' es según se definió en la reivindicación 1,

R2'' es bencilo que es sustituido o no sustituido por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos, tioalcoxi con 1 a 7 carbonos, alcoxycarbonilo con 1 a 7 carbonos, alquilsulfonilo con 1 a 7 carbonos, alcoxisulfonilo con 1 a 7 carbonos, alquilcarboniloxi con 1 a 7 carbonos, trifluorometilo, fenilo sustituido con halo, pirrolidinilo sustituido con oxo, y

R3'' es alquilo con 1 a 7 carbonos,

o un ester, o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

3. Derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolina de fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

6-amino-1-bencil-4-(4-tertbutil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona;
6-propargilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona;
6-alilamino-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona;
1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;
[1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinazolin-6-iloxi]-acetonitrilo;
1-(3-cloro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;
1-(3-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-naftalen-2-ilmetil-1.H.-quinazolin-2-ona;
4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
Metil ester de ácido 4-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-3-metoxi-benzoico;
Metil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;
4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1-(3-nitro-bencilo)-1.H.-quinazolin-2-ona;
Acido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;
3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzamida;
3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-N,N-dimetilbenzamida;
2-dimetilamino-etil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;
3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-N-metilbenzamida;
Isopropil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;
2-(2-dimetilamino-etoxi)-etil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;

313
316

344
317

2-(2-dimetilamino-etoxi)-etil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2H-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;

4-dimetilamino-butil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;

3-dimetilamino-propil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;

3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil ester de ácido 3-[4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;

1-(3-amino-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;

1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;

1-(2-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;

1-(4-fluoro-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;

(2-bencilamino-5-propargiloxi-fenil)-(4-isopropil-fenil)-metanona;

1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1.H.-quinazolin-2-ona;

4-{([2-(4-isopropil-benzoil)-4-propargiloxi-fenilamino]-metil)}-fenil ester de ácido acético;

6-aliloxi-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-1.H.-quinazolin-2-ona;

4-[6-aliloxi-1-bencil-4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-metil]-fenil ester de ácido acético;

4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil ester de ácido acético;

1-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilmetil-4-(4-isopropil-fenil)-6-propargiloxi-1H.-quinazolin-2-ona;

[2-(2-hidroxi-bencilamino)-4,5-dimetoxi-fenil]-(4-isopropil-fenil)-metanona;

1-(hidroxi-bencil)-4-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-(2-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6,7-dimetoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-(3-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-(4-hidroxi-bencil)-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-[2-(6-cloro-hexiloxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)-6-prop-2-iniloxi-1H.-quinazolin-2-ona;

7

315
318

1-[2-(6-dimetilamino-hexiloxi)-bencil] 4-(4-isopropil-fenil)- 6-prop-2-iniloxi-
1H.-quinazolin-2-ona;
1-[2-(6-imidazol-1-il-hexiloxi)-bencil]- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-prop-2-iniloxi-
1H.-quinazolin-2-ona;
Sal de ácido 4-(4-isopropil-fenil)-1-[3-(7-piperidin-1-il-heptiloxi)-bencil]- 6-
prop-2-iniloxi-1H.-quinazolin-2-ona-trifluoroacético;
4-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-prop-2-iniloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil
ester de ácido (3-dimetilamino-propil)-metil-carbámico;
4-(4-isopropil-fenil)-1-{3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencil}-6-prop-2-iniloxi-
1H.-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)- 1-[3-(2-metoxi-etoxi)-bencil]- 6-prop-2-iniloxi-1H.-
quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)- 1-(3-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-bencil)-6-prop-2-
iniloxi-1H.-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)- 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-bencil}-6-prop-2-iniloxi-
1H.-quinazolin-2-ona;
1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-bencil]-4-(4-isopropil-fenil)- 6-prop-2-iniloxi-1H.-
quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)- 6-prop-2-iniloxi-1-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-
bencil} 1H.-quinazolin-2-ona;
4-(4-isopropil-fenil)- 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-bencil)-6-prop-
2-iniloxi-1H.-quinazolin-2-ona;
2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-
propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida;
(4-isopropil-fenil)-[2-(3-nitro-bencilamino)-5-propargiloxi-fenil]-metanona;
4-(4-isopropil-fenil)-1-(3-nitro-bencil)- 6-propargiloxi- 1H.-quinazolin-2-ona;
1-(3-amino-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-propargiloxi- 1H.-quinazolin-2-ona;
4-bromo-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-
ilmetil]-fenil}-butiramida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-
fenil}-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-butiramida;
4-(4-isopropil-fenil)-1-{3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil}- 6-propargiloxi-1H.-
quinazolin-2-ona;

346
319

2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida;
2-cloro-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida;
2-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida;
2-(4-alil-piperazin-1-il)-N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)-2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-acetamida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo-6-propargiloxi-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetamida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il]- acetamida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]fenil}-2-[4-(2-metoxi-etil)- piperazin-1-il]-N-metil-acetamida;
N-[4-(3-dimetilamino-propil)- piperazin-1-il]- N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}- acetamida;
N-{3-[4-(4-ciclopropil-fenil)- 2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-2- (4-metil-piperazin-1-il)- acetamida;
4-[4-(3-dimetilamino-propil)- piperazin-1-il]- N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-butiramida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-fenil}-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-butiramida;
N-{3-[4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo- 6-propargiloxi- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil] --fenil}-4-morfolin-4-il- butiramida;
N-{3-[6-aliloxi- 4-(4-isopropil-fenil)- 2-oxo- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil] --fenil}-4-(4-metil- piperazin-1-il) butiramida;
4-(4-isopropil-fenil)-1-(4-nitro-bencil)- 6-propargiloxi- 1H.-quinazolin-2-ona;
1-(4-amino-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-propargiloxi- 1H.-quinazolin-2-ona;
1-(2-nitro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-propargiloxi- 1H.-quinazolin-2-ona;
1-(2-amino-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-propargiloxi-1H.-quinazolin-2-ona;
1-(4-cloro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)-6-metoxi-1.H.-quinazolin-2-ona;
1-(4-bromo-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;
1-(4-fluoro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

317
320

4-[4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil] -fenil ester de ácido acético;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;

1-(4-hidroxi-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-(4-trifluorometil-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-(4-nitro-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-(4-metilsulfanil-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;

1-(4-amino-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

Metil ester de ácido 4-[4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzoico;

4-(4-isopropil-fenil)- 1-(4-metanosulfonil-bencil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-[4-(2-cloro-etoxi)-bencil]- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

N-(2-dimetilamino-etil)-4-[4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzamida;

4-[4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi- 2-oxo- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-.N.-(2-pirrolidin-1-il-etil)- benzamida;

N-(2-etilamino-etil)- 4-[4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi- 2-oxo- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]- benzamida;

1-(2-hidroxi-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-(2-cloro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-(2-metil-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-(2-nitro-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;

2-[4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-2-oxo-2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi- 1-(3-metoxi-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;

3-[4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi- 2-oxo- 2.H.-quinazolin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

1-(2,6-difluoro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi- 1H.-quinazolin-2-ona;

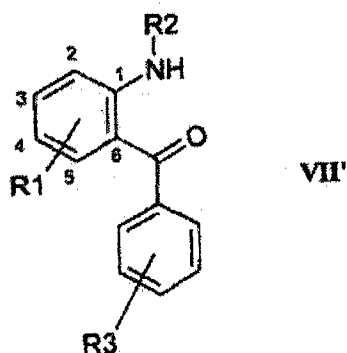
1-(2,4-difluoro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-(3,4-difluoro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

1-(3,4-dicloro-bencil)- 4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1H.-quinazolin-2-ona;

4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-(2,4,6-trifluoro-bencil)- 1H.-quinazolin-2-ona;
y
4-(4-isopropil-fenil)- 6-metoxi-1-pentafluoro fenilmetil-1H.-quinazolin-2-ona;
o un ester farmacéuticamente divisible, o una sal de adición de ácido de estos.

4. Un compuesto de fórmula VII'



en donde:

R₁ representa entre 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre OH, SH, halo, NO₂, (alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos, alquenilo con 2 a 7 carbonos, alqueniloxi con 2 a 7 carbonos, alquinilo con 2 a 7 carbonos, alquiniloxi con 2 a 7 carbonos, alcanoilo con 1 a 7 carbonos, alquilsulfona con 1 a 7 carbonos, alquilsulfóxido con 1 a 7 carbonos o amino) sustituidos;

R₂ es H, o (alquilo con 1 a 7 carbonos, arilo, aril- alquilo con 1 a 7 carbonos, cicloalquilo, cicloalquil- alquilo con 1 a 7 carbonos o carbonil-alquilo con 1 a 7 carbonos) opcionalmente sustituidos;

R₃ representa entre 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, (alquilo con 1 a 7 carbonos, cicloalquilo, alcoxi con 1 a 7 carbonos o amino);

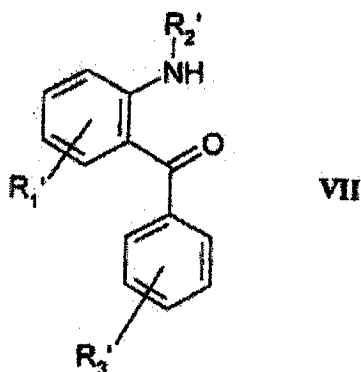
o R₁ como un sustituyente en la posición 2 está unido a R₂ para proveer un anillo de hidrocarbilo que contiene N opcionalmente sustituido que tiene entre 4 a 8 miembros de anillo y

opcionalmente incluye un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR₅ en donde R₅ es H o (alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos-

alquilo con 1 a 7 carbonos, o aril- alquilo con 1 a 7 carbonos) opcionalmente sustituidos;

o un ester farmacéuticamente divisible, o una sal de adición de ácido de estos.

5. Un compuesto de fórmula VII



en donde:

R_1' representa 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre H, OH, halo, NO_2 , (alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos, alquenilo con 2 a 7 carbonos, alqueniloxi con 2 a 7 carbonos, alquinilo con 2 a 7 carbonos, alquiniloxi con 2 a 7 carbonos, alcanoilo con 1 a 7 carbonos, o amino) opcionalmente sustituidos en donde los sustituyentes opcionales son 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo con 1 a 7 carbonos, alquenilo con 2 a 7 carbonos, alquinilo con 2 a 7, cicloalquilo, o ciano;

R_2' es H o (alquilo con 1 a 7 carbonos, arilo, aril- alquilo con 1 a 7 carbonos, cicloalquilo, cicloalquil- alquilo con 1 a 7 carbonos o carbonil-alquilo con 1 a 7 carbonos) opcionalmente sustituidos, que pueden ser sustituidos con hasta 5, usualmente 1, 2 o 3 sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo, nitro, ciano, amino, OH, SH, alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos, tioalcoxi con 1 a 7 carbonos, alcoxicarbonilo con 1 a 7 carbonos, alquilsulfonilo con 1 a 7 carbonos, alcoxisulfonilo con 1 a 7 carbonos, alquilcarboniloxi con 1 a 7 carbonos, trifluorometilo, arilo opcionalmente sustituido con halo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido con oxo o $-\text{X}-\text{A}-\text{Z}$,

en donde

319
322

320
323

-X- es $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}_5-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_5-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-\text{NR}_5-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_5-$, $-\text{NR}_5-\text{CO}-$, o $-\text{O}-\text{CO}-$, en donde R_5 es H o (alquilo con 1 a 7 carbonos, alquenilo con 2 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos- alquilo con 1 a 7 carbonos, aril- alquilo con 1 a 7 carbonos o mono- o di-amino opcionalmente sustituido con alquilo con 1 a 7 carbonos- alquilo con 1 a 7 carbonos) opcionalmente sustituidos,

-A- es alquilo con 1 a 10 carbonos opcionalmente interrumpido por 1 o más entre $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}_5$, y

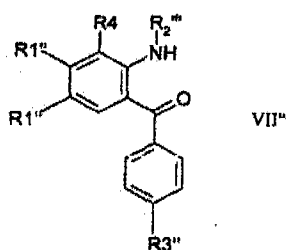
Z es H, halo, alcoxi con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos- alcoxi con 1 a 7 carbonos, $\text{NR}_5\text{R}_5'$, $-\text{N}^+\text{R}_5\text{R}_5'\text{R}_5''$, $-\text{COOH}$, imidazolilo, -piperazinilo opcionalmente sustituido con R_5 , $-\text{CH}(\text{COOH})_2$, $-\text{SO}_3^-$, $-\text{NR}_5-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{NR}_5\text{R}_5'$, $-\text{NR}_5-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{OR}_5$, morfolino o tetrahidropiraniilo, en donde R_5 , R_5' y R_5'' son independientemente H o (alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos- alquilo con 1 a 7 carbonos, o aril-alquilo con 1 a 7 carbonos) opcionalmente sustituidos, o

R_5 , R_5' y R_5'' pueden estar ligados juntos en un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene entre 3 a 8 átomos de anillo, uno o más de los cuales puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, o $-\text{NR}_5-$, en donde R_5 es según se definió antes;

R_5' representa 1 sustituyente, en la posición 4, seleccionado de (alquilo con 1 a 7 carbonos o amino) opcionalmente sustituidos;

o un ester farmacéuticamente divisible, o una sal de adición de ácido de estos.

6. Un compuesto de formula VII''



en donde

13

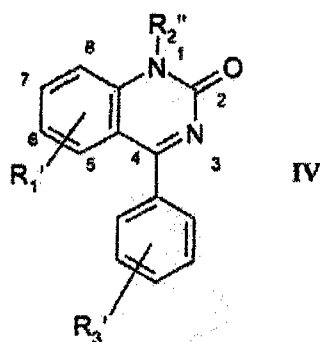
321
324

R₁ es independientemente H, alcoxi con 1 a 7 carbonos, alquenihoxi con 2 a 7 carbonos, alquinihoxi con 2 a 7 carbonos, alquilamino con 1 a 7 carbonos, alquenihamino con 2 a 7 carbonos, o alquinihamino con 2 a 7 carbonos;

R₂ es alquilo con 1 a 7 carbonos, arilmetilo, cicloalquilmetilo, o arilmetilo o cicloalquilmetilo sustituidos con hasta 5 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, nitro, ciano, OH, SH, alquilo con 1 a 7 carbonos, alcoxi con 1 a 7 carbonos, tioalcoxi con 1 a 7 carbonos, alcoxycarbonilo con 1 a 7 carbonos, alcoxisulfonilo con 1 a 7 carbonos, alquilcarboniloxi con 1 a 7 carbonos, trifluorometilo, fenilo o -X-A-Z, en donde -X-, -A-, -Z son según se definió antes;

R₃ es (alquilo con 1 a 7 carbonos o amino) opcionalmente sustituidos; o un ester farmacéuticamente divisible, o una sal de adición de ácido de estos.

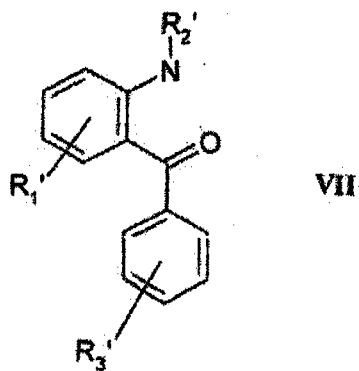
7. Un proceso para la preparación de un agente de la invención de fórmula IV



en donde los símbolos son según se definieron en la reivindicación 1, comprende

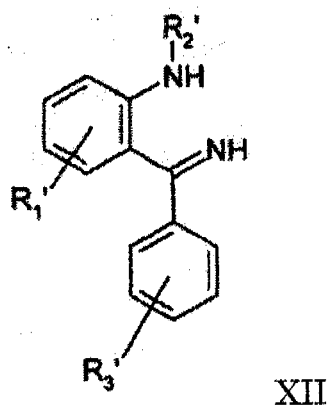
a) ciclisar un compuesto de fórmula VII

322
325



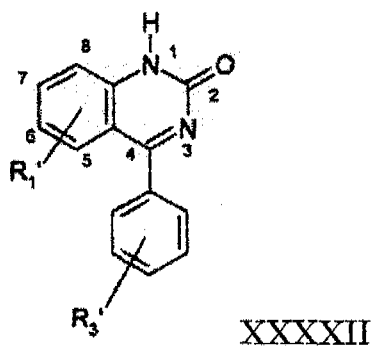
con un reactivo de condensación tal como isocianato de clorosulfonilo (ClSO_2NCO) o cianato de sodio o tiocianato de sodio; o

b) ciclisar un compuesto de fórmula XII



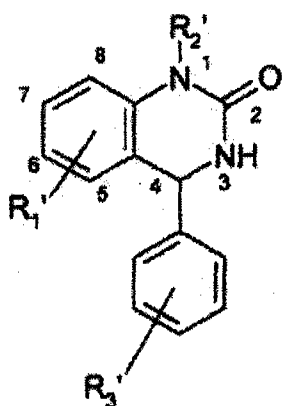
con fosgeno o tiofosgeno; o

b) alquilación de un agente de la invención de fórmula XXXXII



en la posición 1 con el bencilhaluro correspondiente opcionalmente sustituido;
o

c) oxidación de un compuesto de fórmula XVII;

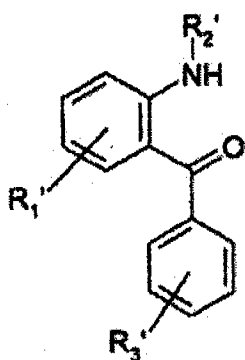


XVII

d) Por ejemplo, en la presencia de periodato de sodio y una traza de hidrato de tricloruro de rutenio;

Y de ahí en adelante, si se requiere convertir los residuos R_1' , R_2' , R_3' o R_4' en residuos alternativos R_1' , R_2' , R_3' o R_4' para dar un compuesto alternativo de fórmula II o III.

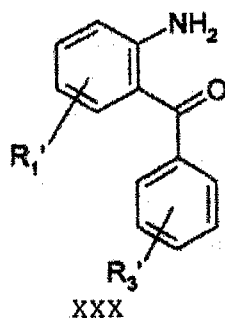
8. Un proceso para la preparación de un agente de la invención de fórmula IV



VII

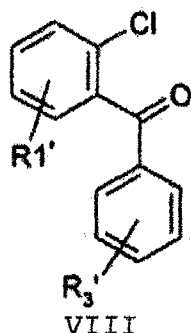
en donde R_1' , R_2' y R_3' son según se definieron anteriormente, que comprende

a) la alquilación del compuesto de aminobenzofenona correspondiente de fórmula XXX



en donde R_1' y R_3' son según se definieron anteriormente, o

b) aminación de un halo, por ejemplo, cloro, precursor de fórmula VIII



en donde R_1' y R_3' son según se definieron anteriormente con la correspondiente amina, R_2-NH_2 , y de ahí en adelante, si se requiere convertir los residuos R_1' , R_2' , o R_3' en residuos alternativos R_1' , R_2' , o R_3' para dar un compuesto alternativo de fórmula VII.

9. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar condiciones del hueso que están asociadas con pérdida o resorción de calcio incrementados o en las cuales la estimulación de la formación del hueso y la fijación del calcio es deseable, caracterizado en que este comprende un compuesto definido en la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3, o un ester rompible, o una sal de adición de los mismos, en mezcla con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 útil en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las condiciones del hueso que están asociadas con pérdida o resorción de calcio incrementados o en las cuales la estimulación de la formación del hueso y la fijación del calcio es deseable

325
328

L181570

PATENT SPECIFICATION

NO DRAWINGS

L181570



Date of Application (No. 55090/67) and filing Complete Specification: 4 Dec., 1967.

Application made in France (No. 85985) on 2 Dec., 1966.

Application made in France (No. 97203) on 2 March, 1967.

Application made in France (No. 106810) on 18 May, 1967.

Application made in France (No. 125422) on 23 Oct., 1967.

Complete Specification Published: 18 Feb., 1970.

Index at acceptance:—C2 C(1E6K4, 1E6K6, 1E7B1, 1E7B2, 1E7C1, 1E7C2, 1E7D2, 1E7E1, 1E7E2, 1E7F1, 1E7N5, 1K2A1, 1K2C3, 1Q4, 1Q6C, 1Q7A, 1Q8A, 1Q8C, 1Q9B, 1Q11G, 1Q11J, 2D6, 3A12A4A, 3A12B1, 3A12B2, 3A12C5, 3A12C6, 3A14A3A, 3A14A8A, 3A14A8C, 3C5A4, 3C5C7, 3C5E2, 3C6, 213, 22Y, 220, 226, 227, 25Y, 250, 252, 29Y, 29X, 31Y, 313, 32Y, 321, 323, 337, 338, 34Y, 342, 351, 352, 355, 36Y, 364, 591, 593, 62X, 650, 660, 662, 665, 761, 766, 79Y, 790, 176—270—277, KR, KS, LK, LL, LM)

International Classification:—C 07 d 51/48, 57/00, 99/04

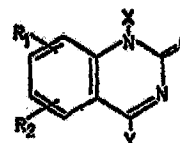
COMPLETE SPECIFICATION

Substituted Quinazolinones

We, ROUSSEL-UCIAP, a French Body Corporate of 35, Boulevard des Invalides, Paris VIIe, France, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

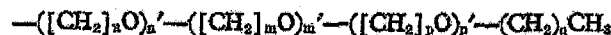
This invention relates to new substituted quinazolinones and to a process for their preparation.

According to the present invention we provide quinazolinones of the general formula



(I)

(in which X is a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, alkenyl group, or aralkyl group; the group —CH₂Z, wherein Z is a substituted or unsubstituted heterocyclic group or the group



wherein n, m', p' and q are 0, 1 or 2 and m and p are 1 or 2 and n' is 0 or 1.

Y is a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted monocyclic group with aromatic character or a substituted or unsubstituted monocyclic or polycyclic cycloalkyl group; and

R₁ and R₂, which may be the same or different are halogen or hydrogen atoms or substituted or unsubstituted alkyl, alkoxy, alkylthio or alkylsulphonyl groups) wherein the alkyl moieties contain 1 to 6 carbon atoms.

Preferred compounds according to the present invention are those in which the substituent X is a methyl, ethyl, propyl, butyl, β-chloroethyl, γ-chloropropyl, carboxymethyl,

methoxycarbonylmethyl, β-hydroxyethyl, γ-hydroxypropyl, β-dimethylaminoethyl, β-diethylaminoethyl, allyl, β(β'-ethoxy)-ethoxyethyl, benzyl or a furfuryl group; the substituent Y is a hydrogen atom or a phenyl, chlorophenyl, methoxyphenyl, ethoxyphenyl, tolyl, cyclohexyl or a pyridyl group; and the substituents R₁ and R₂ (which may be the same or different) are hydrogen atoms or chlorine, fluorine or bromine atoms or methyl, ethyl, propyl, butyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, methylthio, ethylthio, methanesulphonyl or ethanesulphonyl groups.

Particularly preferred compounds according to the present invention are:

1 - methyl - 4 - *o,o'* - dimethylphenyl - 6-chloro-2-[1 H]-quinazolinone;

1 - methyl - 4 - *o* - methoxycarbonylphenyl-6-chloro-2-[1 H]-quinazolinone;

5 1 - methyl - 4 - phenyl - 6 - bromo - 2-[1 H]-quinazolinone;

1 - methyl - 4 - *p* - fluorophenyl - 6-chloro-2-[1 H]-quinazolinone;

10 chloro-2-[1 H]-quinazolinone;

1 - methyl - 4 - *o* - fluorophenyl - 6-chloro-2-[1 H]-quinazolinone; and

1 - methyl - 4 - phenyl - 6 - methyl - 2-[1 H]-quinazolinone.

15 As far as is known, these compounds are not described in the literature.

25 $-(CH_2)_nO-[(CH_2)_mO]_{m'}-[(CH_2)_pO]_{p'}-(CH_2)_qCH_3$

wherein *n*, *m'*, *p'* and *q* are 0, 1 or 2 and *m* and *p* are 1 or 2, and *n'* is 0 or 1.

30 Y is a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted monocyclic group with aromatic character or a substituted or unsubstituted monocyclic or polycyclic cycloalkyl group; and

35 *R*₁ and *R*₂, which may be the same or different are halogen or hydrogen atoms or substituted or unsubstituted lower alkyl, alkoxy, alkylthio or alkylsulphonyl groups wherein the alkyl moieties contain 1 to 6 carbon atoms).

40 2. Compounds as claimed in Claim 1 in which the substituent X is a methyl, ethyl, propyl, butyl, *β*-chloroethyl, *γ*-chloropropyl, carboxymethyl, methoxycarbonylmethyl, *β*-hydroxyethyl, *γ*-hydroxypropyl, *β*-dimethylaminoethyl, *β*-diethylaminoethyl, allyl, *β*(*B'*-ethoxy)-ethoxyethyl, benzyl or a furfuryl group; the substituent Y is a hydrogen atom or a phenyl, chlorophenyl, methoxyphenyl, ethoxyphenyl, tolyl, cyclohexyl or a pyridyl group; and the substituents *R*₁ and *R*₂

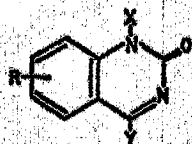
50 (which may be the same or different) are hydrogen atoms or chlorine, fluorine or bromine atoms or methyl, ethyl, propyl, butyl, trifluoromethyl, methoxy, ethoxy, methylthio, ethylthio, methanesulphonyl or ethanesulphonyl groups.

80 $-(CH_2)_m-O-[(CH_2)_m'O]_{m''}-(CH_2)_m'''CH_3$

where *m'*, *m''*, *m'''* are 0, 1 or 2 and *m* is 1 or 2).

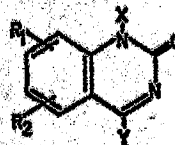
12. 4-Aryl-quinazolinones of general formula:

85



WHAT WE CLAIM IS:—

1. Quinazolinones of the general formula



(in which X is a substituted or unsubstituted 20 alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, alkenyl group, or aralkyl group; the group $-CH_2Z$, wherein Z is a substituted or unsubstituted heterocyclic group or; the group

3. 1 - methyl - 4 - phenyl - 6 - chloro - 2-[1 H]-quinazolinone.

4. 1 - methyl - 4 - ortho - tolyl - 6-chloro-2-[1 H]-quinazolinone.

5. 1 - methyl - 4 - phenyl - 6 - methoxy- 2-[1 H]-quinazolinone. 60

6. 1 - methyl - 4 - phenyl - 7 - chloro-2-[1 H]-quinazolinone.

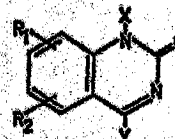
7. 1 - ethyl - 4 - phenyl - 6 - chloro-2-[1 H]-quinazolinone. 65

8. 1 - methyl - 4 - para - chloro - phenyl-6-chloro-2-[1 H]-quinazolinone.

9. 1 - methyl - 4 - meta - chloro - phenyl-6-methoxy-2-[1 H]-quinazolinone.

10. 1 - ethyl - 4 - ortho - tolyl - 6-chloro-2-[1 H]-quinazolinone. 70

11. Compounds of the formula



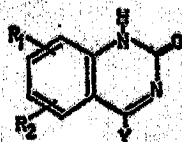
(in which *R*₁, *R*₂ and Y are as defined in Claim 1 and X is a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, alkenyl group or aralkyl group, or the group $-CH_2Z$, wherein Z is a substituted or unsubstituted heterocyclic group, or the group 75

(in which X represents an alkyl radical containing 1 to 6 carbon atoms, Y is a substituted or unsubstituted phenyl radical and R is a halogen atom or an alkoxy radical in the 6- or 7-position). 90

13. Compounds as claimed in Claim 1, with the exception of those claimed in any of Claims 3 to 10, substantially as described herein.

14. A process for the preparation of compounds as claimed in Claim 1 comprising re- 95

action of a quinazolinone of the general formula



II

- 5 (in which R₁, R₂ and Y are as defined above for formula I) with a basic agent followed by reaction with a compound of the general formula



- 10 (in which X is as defined for formula I; X' is a radical convertible in the product into a radical X as defined for formula I; and Q is a reactive ester radical) followed by subsequent conversion of the radical X' into X where required.

- 15 15. A process as claimed in Claim 14, in which Q is a halogen atom, a sulphate group or a substituted or unsubstituted hydrocarbon sulphonate group.

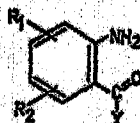
- 20 16. A process as claimed in Claim 14, in which the basic agent which is reacted with the quinazolinone of formula II is an alkali metal hydride, sodamide, sodium ethoxide or sodium hydroxide.

- 25 17. A process as claimed in Claim 16 in which the basic agent is sodium hydride.

18. A process as claimed in Claim 16 in which the quinazolinone of formula II is reacted with an alkali metal hydride in dimethylformamide at room temperature.

- 30 19. A process as claimed in Claim 14 in which the reaction of X—Q or X'—Q with the quinazolinone salt is effected at room temperature.

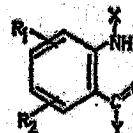
- 35 20. A process as claimed in any of Claims 14 to 19 in which the compound of the formula II, as defined in Claim 14, is prepared by the condensation at an elevated temperature of an amino aldehyde or amino ketone of general formula



III

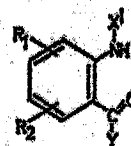
- 45 (in which R₁, R₂ and Y are as defined for formula I) with a reagent containing an N—C—O linkage, selected from the group consisting of urea, cyanic acid, a carbamate and carbamyl chloride.

21. A process for the preparation of compounds of the formula I, as claimed in Claim 1, comprising condensation at an elevated temperature of an aminoaldehyde or amino-ketone of the general formula



IV

or



IVa

(in which R₁, R₂, Y and X are as defined in Claim 1 and X' is a radical convertible into the radical X) with a reagent containing the linkage N—C—O, selected from urea, cyanic acid, a carbamate and carbamyl chloride, followed by subsequent conversion of the radical X' into X where required.

22. A process as claimed in Claim 20 or Claim 21 in which cyanic acid is formed *in situ* by using an alkali metal cyanate and operating in an acid medium at a temperature of from 50° C to 60° C.

23. A process as claimed in Claim 22 in which the alkali metal cyanate is potassium cyanate.

24. A process as claimed in Claim 20 or Claim 21 in which condensation with urea is effected by admixture with urea and heating.

25. A process as claimed in Claim 20 or Claim 21 in which condensation with urea is effected at a temperature of about 200° C.

26. A process for the preparation of compounds as claimed in Claim 1 substantially as described herein.

27. A Process as claimed in any of Claims 14, 20 and 21 substantially as described herein with reference to any of Examples I to IX, Table A or Table B.

28. Compounds as claimed in Claim 1 whenever prepared by a process as claimed in any of Claims 14, 20 or 21.

29. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound as claimed in Claim 1 in association with a pharmaceutical carrier or excipient.

30. Compositions as claimed in Claim 29 prescribed in a form suitable for oral, rectal topical or parenteral administration.

31. Compositions as claimed in Claim 30 in the form of granules, tablets, coated tablets, capsules, syrups, emulsions, suspen-

United States Patent [19]

Ishizumi et al.

[11] 3,926,993

[45] Dec. 16, 1975

[54] PROCESS FOR PRODUCTION OF QUINAZOLINE DERIVATIVES

[75] Inventors: Kikuo Ishizumi, Toyonaka; Kazuo Mori, Kobe; Michihiro Yamamoto, Nishinomiya; Masao Koshiba, Amagasaki; Shigeo Inaba, Takarazuka; Hisao Yamamoto, Nishinomiya, all of Japan

[73] Assignee: Sumitomo Chemical Company, Ltd., Osaka, Japan

[22] Filed: Sept. 5, 1973

[21] Appl. No.: 394,542

[30] Foreign Application Priority Data

Sept. 7, 1972 Japan..... 47-90225

[52] U.S. Cl. 260/251 QB; 260/256.4 Q; 260/256.R; 260/294.8 R; 260/294.8 G; 260/295 AM; 260/332.2 R; 260/345.7; 260/347.2; 260/347.3; 260/516; 260/518 R; 260/518 A; 260/519; 260/562 K; 260/999

[51] Int. Cl.²..... C07D 239/82

[58] Field of Search 260/251 QB, 256.4 Q, 256.5 R

[56]

References Cited

UNITED STATES PATENTS

3,712,892 1/1973 Inaba et al..... 260/251 QB

Primary Examiner—Raymond V. Rush
Attorney, Agent, or Firm—Stevens, Davis, Miller & Mosher

[57]

ABSTRACT

2(1H)-quinazoline derivatives, which are useful as anti-inflammatory, antiviral and uricosuric agents or intermediates for production of other medicines, are prepared by reacting an oxamyl halide derivative sodium azide.

4 Claims, No Drawings

and 20 minutes. After cooling, deposited crystals were collected by filtration to give 1.52 g of 1-methyl-4-phenyl-6-chloro-2(1H)-quinazolinone having a melting point of 221° - 223°C.

EXAMPLE 2

2-Methylamino-5-chlorobenzophenone (2.0 g) with 5.0 g of oxalyl chloride was stirred at room temperature for 2 hours. After removing the excess oxalyl chloride by distillation under reduced pressure, the obtained oxamyl chloride derivative was dissolved in 30 ml of acetone and 4 ml of an aqueous solution containing 1.2 g of sodium azide was added thereto with stirring under cooling. After stirring for further 1 hour under cooling, 50 ml of ice water was added to the reaction mixture to separate oily matter. After stirring the mixture for 1 hour, the oily matter became rubber-like matter. The rubber-like matter was separated and washed with water to become crystals with evolving heat. The crystals were collected by filtration and washed with water to give 1.47 g of 1-methyl-4-phenyl-6-chloro-2(1H)-quinazolinone having a melting point of 218° - 223°C. From the filtrate, there were obtained additional 0.8 g of crystals of 1-methyl-4-phenyl-6-chloro-2(1H)-quinazolinone having a melting point of 221° - 223°C.

EXAMPLE 3

2-Methylamino-5-nitrobenzophenone (2.0 g) with 5.0 g of oxalyl chloride was stirred at room temperature for 2 hours. After removing the excess oxalyl chloride by distillation under reduced pressure, the obtained oxamyl chloride derivative was dissolved in 30 ml of acetone and 4 ml of an aqueous solution containing 1.2 g of sodium azide was added thereto with stirring under cooling. After stirring for further 1.5 hours under cooling, 50 ml of ice water was added to the reaction mixture. Deposited crystals were collected by filtration and washed with water to give 1.43 g of 1-methyl-4-phenyl-6-nitro-2(1H)-quinazolinone having a melting point of 259° - 264°C. From the filtrate, there were obtained additional 0.11 g of crystals of 1-methyl-4-phenyl-6-nitro-2(1H)-quinazolinone having a melting point of 255° - 264°C.

EXAMPLE 4

2-(2-Acetoxyethyl)amino-5-nitrobenzophenone (1.5 g) with 2.9 g of oxalyl chloride was stirred at room temperature for 1 hour. After removing the excess oxalyl chloride by distillation under reduced pressure, the obtained oxamyl chloride derivative was dissolved in 20 ml of acetone and 4 ml of an aqueous solution containing 0.7 g of sodium azide was added thereto with stirring under cooling. After stirring for 0.5 hours under cooling and for 3.5 hours at room temperature, 4 ml of an aqueous solution containing 0.7 g of sodium azide was added to the reaction mixture and stirring was continued for 1 hour at 50°C. The organic layer was separated and the water layer was extracted with ether. The organic layers were combined, washed with a saline solution, and dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was removed by distillation under reduced pressure. The residue was treated with ether to give 1.36 g of crystals of 1-(2-acetoxyethyl)-4-phenyl-6-

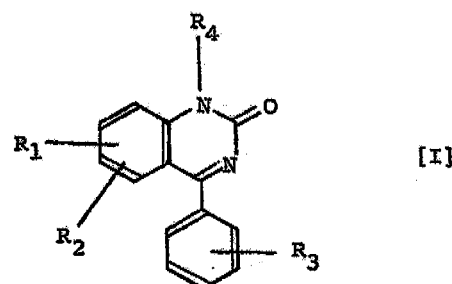
nitro-2(1H)-quinazolinone having a melting point of 148° - 155°C. Recrystallization from an alcohol gave crystals having a melting point of 154° - 155°C.

EXAMPLE 5

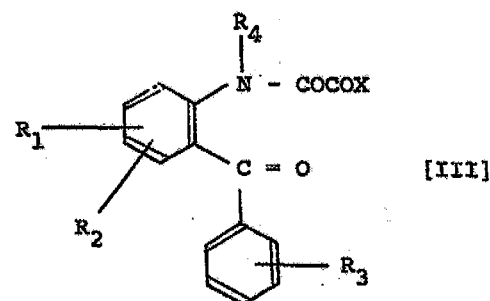
Using a similar procedure to that described in Example 2, 1.7 g of 1-cyclopropylmethyl-4-phenyl-6-chloro-2(1H)-quinazolinone having a melting point of 175° - 176°C was obtained from 2.0 g of 2-cyclopropylmethylamino-5-chlorobenzophenone.

What is claimed is:

1. A process for preparing a quinazolinone of the formula,



wherein R₁, R₂ and R₃ are independently hydrogen, halogen, trifluoromethyl, nitro, lower alkylsulfonyl, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkylthio; and R₄ is hydrogen, lower alkyl, phenyl C₁-C₃ alkyl, chlorobenzyl, fluorobenzyl, (C₂-C₃ alkanoyl)-C₁-C₄ alkyl, (C₁-C₄ alkoxy)C₁-C₄ alkyl, polyhalo C₁-C₃ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, (C₃-C₆ cycloalkyl)C₁-C₄ alkyl, tetrahydrofurfuryl, tetrahydropyranylmethyl, pyridylmethyl, furylmethyl or thienylmethyl, which comprises the step of reacting an oxamyl halide of the formula,



wherein R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined above; and X is a halogen atom, with sodium azide.

2. A process according to claim 1, wherein the reaction of an oxamyl of the formula with sodium azide is carried out in a solvent under cooling or up to the reflux temperature of said solvent.

3. A process according to claim 2, wherein the solvent is methanol, ethanol, propanol, water, chloroform, acetone, dioxane, tetrahydrofuran, or a mixture thereof.

4. A process according to claim 1, wherein sodium azide is used as an aqueous solution.

* * * * *

333

325

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 28 de diciembre de 2007

Abogada

JIMENA ESCOBAR URIBE

(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 04001320

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Oficio 351

Folios 010

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/EP02/06606

Fecha de Presentación Internacional 14-06-02

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 7 a 240) como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: 1 a 12 (Folios: 241 a 259) como se radicó inicialmente.
1 a 10 (folios: 311 a 324).

1.3. Prioridad: (15-06-2001, GB 0114702.4 y GB 0114701.6).

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolina".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos bicíclicos, en particular a derivados de 4-aril-2-(1H)-quinazolinona y derivados de 4-aril-quinazolina 2-sustituida y a nuevos usos farmacéuticos de los mismos.

Según la descripción, los derivados de 4-aril-2-(1H)-quinazolinona se han descrito para uso terapéutico como agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos; de manera similar, se han descrito las 4-aril-quinazolinonas 2-sustituidas para utilizarse como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de 4-aril-2-(1H)-quinazolinona y derivados de 4-aril-quinazolinona 2-sustituida, con actividad para promover la liberación de la hormona paratiroidea.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 3 (folios: 311 a 318): Derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolinona de fórmula IV, o un éster o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 4 (folios: 318 y 319): Un compuesto de fórmula VII' o un éster o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 5 (folios: 319 y 320): Un compuesto de fórmula VII o un éster o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 6 (folios: 320 y 321): Un compuesto de fórmula VII'' o un éster o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Reivindicaciones 7 y 8 (folios: 321 a 324): Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV y VII.

Reivindicación 9 (folio: 324): Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación: 1, 2 o 3.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que promuevan la liberación de la hormona paratiroidea.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en el uso de compuestos derivados de quinazolinona y quinazolinona de fórmula IV, VII, VII', VII''.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/517; C07D 239/0.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con lo revelado en la descripción, se acepta el nuevo título de la solicitud (ver folio: 308).

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, los grupos R2'' y R3'' no aparecen sus respectivos significados, en cambio aparecen para R2' y R3', los cuales no están en la estructura del compuesto de fórmula IV.

5. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)

Según lo anterior la (s) reivindicación (es) 4 a 6 y 8 (folios: 318 a 324), que se refiere(n) a compuestos de fórmula VII, VII' y VII'', no guarda(n) unidad de invención con las reivindicaciones 1 a 3, que se relacionan con compuesto de fórmula I.

6. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 15-06-2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	GB 1181570	Substituted quinazolinones	18 de febrero de 1970
D2	US 3926993	Process for production of quinazoline derivatives	16 de diciembre de 1975

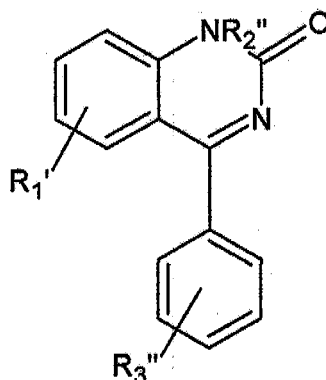
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

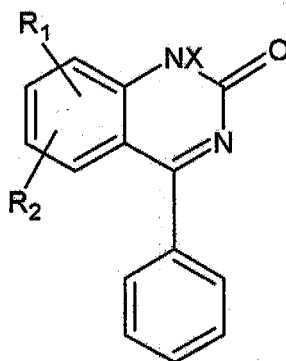
Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 0401320, se refiere a:

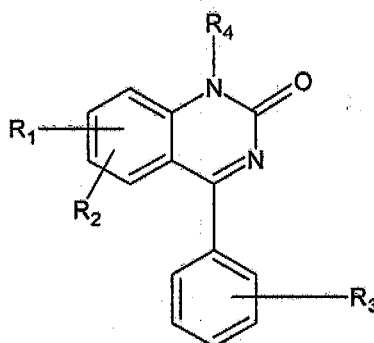
Derivados de 4-aril-2-(1H)-quinazolina de fórmula IV:



La anterioridad: GB 1181570 (folios: 325 a 327), se relaciona con: quinazolinonas sustituidas:



La anterioridad: US 3926993 (folios: 328 y 329), trata sobre: derivados de quinazolina:



El elemento característico de los derivados de quinazolina reivindicados, ya era conocido en los documentos GB 1181570 y US 3926993; por lo cual los derivados de quinazolina de las reivindicaciones 1 a 3, 7, 9 y 10 no pueden considerarse nuevos.

7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: 04001320, se relaciona con derivados de quinazolinona de fórmulas: IV, VII, VII', VII''.

La anterioridad GB 1181570 (folios: 325 a 327) menciona compuestos derivados de quinazolinona y que tienen actividad como antiinflamatorios.

El documento US 3926993 (folios: 328 y 329) menciona compuestos derivados de quinazolina y que son usados como anti-inflamatorios, antivirales y uricosúricos.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos que promuevan la liberación de la hormona paratiroidea se había resuelto previamente mediante derivados de quinazolina ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de quinazolina reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Las reivindicaciones 1 a 10 de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a los compuestos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente derivados de quinazolina (folios: 325 a 329), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud derivados de 4-aril-2(1H)-quinazolina; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	GB 1181570	1 a 10	Novedad y Nivel Inventivo
D2	US 3926993	1 a 10	Novedad y Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 11 ENE 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2778	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
---------------------------	---