

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 JUL. 1978
CONCEDIDA

19 ES

11

21

22

NUM. ROJ.	452441
FECHA DE PRESENTACION	

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	620.471	7-10-75	U.S.A.

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

64 TITULO DE LA INVENCION
"METODO DE PREPARACION DE PIRIDO [2,1-b]QUINAZOLIN-ONAS".

71 SOLICITANTE (S)
La Compañia norteamericana: WARNER-LAMBERT COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
201 Tabor Road MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950 (U.S.A.).

72 INVENTOR (ES)
1.- Charles F. Schwender, norteamericano. 2.- Brooks R. Sunday, norteamericano.

73 TITULAR (ES)

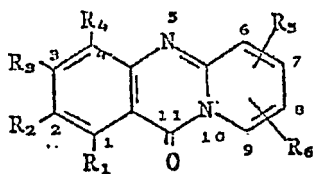
74 REPRESENTANTE
D. Francisco GARCIA CABRERIZO.

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

"METODO DE PREPARACION DE PIRIDO [2,1-b]QUINAZOLIN-ONAS".

La presente invención se refiere a la siguiente serie genérica:



5.

- donde se selecciona R_1-R_4 a partir del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi, alquilo, alquenilo, aminoalcoxi, hidroxialcoxi, hidroxilo, aralquiloxi, trifluorometilo, -
10. nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilamino, acilamino, sulfonilamino, carboxi, carboalcoxi, carboxamido o carboxamido N-sustituido, metilsulfinilo, metilsulfonilo, aril
15. sulfinilo, arilsulfonilo, sulfonamido, ácido sulfónico, ácido acrílico, ácido oxiacético, tetrazolilo, N-(tetrazolil)-carboxamido y tetrazoliletileno, o mezclas de los mismos. R_5 es seleccionado de un grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, carboalcoxi, carboxamido y carboxamido N-sustituido, tetrazolilo, N-tetrazolil-carboxamido, tetrazoliletileno, sulfonamido y ácido sulfónico, -
20. ácido acrílico, ciano, ácido oxiacético y oximetiltetrazolilo que aparece opcionalmente en las posiciones 6-9 del anillo pirido. R_6 es seleccionado de un grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y grupos alquilo.

- Se prefiere las especies estructurales que contienen
25. al menos una función ácida (tal como carboxilo, sulfonilo y tetrazolilo, etc) ciano o sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables en R_5 y/o en R_1-R_4 . Es decir, si R_1-R_4 es un grupo ácido o éster, entonces R_5 puede ser como se ha indicado más arriba. Si R_5 es un grupo ácido o éster, entonces R_1-R_4
30. puede ser como se ha indicado más arriba.

150



Además, R_5 y R_1-R_4 pueden ser ambos grupos ácidos o sus ésteres.

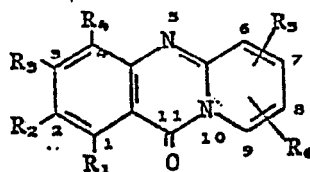
5. Es ya conocido un análogo, ($R_1-R_4 = H$, $R_5 = 6-COOH$ y $R_6 = H$), y el mismo es excluido específicamente del alcance de esta invención. Este compuesto conocido posee acción anti-inflamatoria. Véase la patente holandesa nº 6.414.717, concedida el 21/6/65. Sus datos biológicos han sido facilitados en la Tabla I para poner de manifiesto que este isómero conocido (799) es menos activo que los isómeros de la invención.

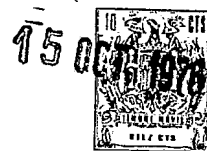
10. Las sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos y bases están también incluidas dentro del alcance de esta invención.

15. Tal como se usa más arriba, el término halógeno se refiere al cloro, bromo, y flúor; alcoxi se refiere a radicales en los que la porción alquílica contiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 en cadenas lineales o ramificadas o como 4,5 carbonos cíclicos; alquilo se refiere a los radicales que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 carbonos en cadenas lineales o ramificadas o como 5 ó 6 carbonos cíclicos; alqueno se refiere a los radicales de 1 a 6 carbonos; aralquilo se refiere a radicales -bencilo, feniletilo, y fenilpropilo; aralquiloxi se refiere a las estructuras definidas para aralquilo; acilo se refiere a los radicales que se derivan de ácidos alcanóicos de 1 a 6 carbonos, o aroilos tal como benzoilo; sulfonilo se refiere a metilsulfonilo, fenilsulfonilo, o fenilsulfonilo sustituido.

25. Los compuestos preferidos de esta invención incluyen:

30.





donde:

- 1) $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 7-COOH$
- 2) $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 8-COOH$
- 3) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 7-COOH$
- 4) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 8-COOH$
- 5) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 7-COOH$
- 6) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 8-COOH$
- 7) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = metilenodioxo, R_5 = 7-COOH$
- 8) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = metilenodioxo, R_5 = 8-COOH$
- 9) $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 7-(tetrazolilo)$
- 10) $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 8-(tetrazolilo)$
- 11) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 7-(tetrazolilo)$
- 12) $R_1 y R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 8-(tetrazolilo)$
- 13) $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 7-(tetrazolilo)$
- 14) $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 8-(tetrazolilo)$
- 15) $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = metilenodioxo, R_5 = 7-(tetrazolilo)$
- 16) $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = metilenodioxo, R_5 = 8-(tetrazolilo)$
- 17) $R_1R_2R_4, R_6 = H, R_3 = COOH, R_5 = 8-COOH$
- 18) $R_1R_3R_4R_6 = H, R_2 = COOH, R_5 = 8-COOH$
- 19) $R_1R_2R_4R_6 = H, R_3 = COOH, R_5 = 7-COOH$
- 20) $R_1R_3R_4R_6 = H, R_2 = COOH, R_5 = 7-COOH$

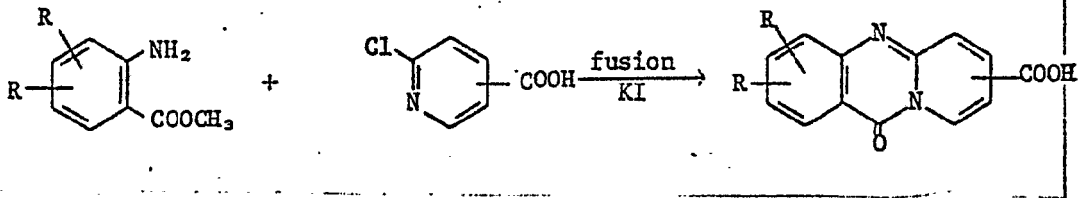
Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por las siguientes vías químicas:

25. 1. Una fusión del éster de antranilato sustituido - de forma apropiada con 1-1,25 equivalentes de ácido 2-cloropiridina-3,4,5- o 6-carboxílico y 0,05-1,1 equivalentes de yoduro potásico a $100-250^{\circ}$ durante 0,5-3 horas dá el producto crudo en forma sólida mediante enfriamiento. Se efectúa la purificación por recristalización o por lavado del producto sólido.
- 30.

15 OCT 1976

do crudo con un alcohol caliente.

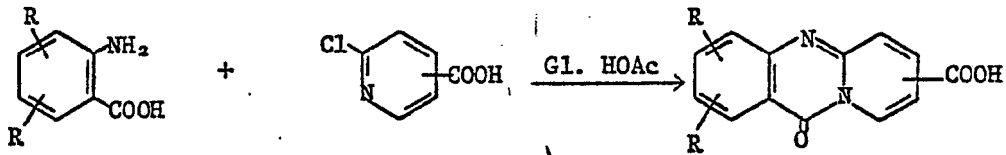
5.



10.

2. Se calienta el ácido antranílico convenientemente sustituido, o el éster, en reflujo durante 2-72 horas con 1-2 equivalentes de la 2-cloro-piridina apropiada en 5-20 partes de ácido acético glacial o ácido alcanoico similar. Se obtiene el producto esperado como un precipitado mediante enfriamiento o echando la mezcla de reacción sobre hielo. Se purifica el producto crudo por recristalización a partir de piridina o por lavado con un alcohol caliente, tal como etanol.

15.

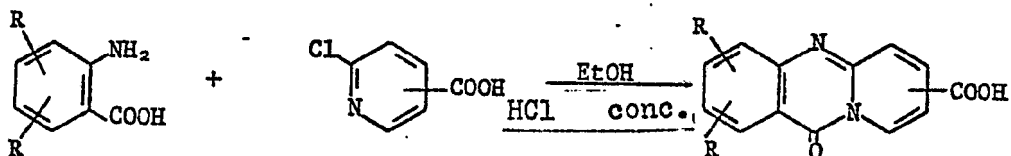


20.

3. Puede obtenerse también los productos deseados - por calentamiento, a temperatura de reflujo, $65-140^\circ$, de una mezcla del ácido o éster antranílico convenientemente sustituido y 1-2 equivalentes de ácido 2-cloropiridina-3,4,5- o 6-carboxílico en 5-50 partes de un alcohol que contiene 0,1-1,1 - equivalentes de ácido clorhídrico. Se obtiene el producto crudo como un precipitado a partir de la mezcla de reacción y se purifica el mismo por recristalización o por lavado con un alcohol caliente, tal como etanol.

25.

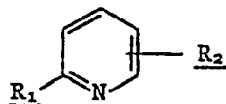
30.





Igualmente, los ácidos cloronicotínicos pueden ser reemplazados en esta reacción por los siguientes análogos de la piridina y una cualquiera de las combinaciones de R_1 y R_2 :

5.



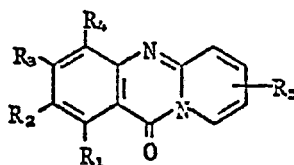
10.

2-Cl	3,4,5- o 6-CONH ₂
2-OH	3,4,5- o 6-CN
2-SCH ₃	3,4,5- o 6-alquilo (1-8 car- bones)
2-OCH ₃	3,4,5- o 6-alcoxi (1-8 car- bones)

15.

Los ejemplos que siguen son facilitados para definir más específicamente el método de fabricación de los compuestos preferidos de la fórmula:

20.



Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Punto de fusión
25. 799	H	H	H	H	6-COOH	221,5-23°
1	H	H	H	H	8-COOH	323-25° descomposición
2	H	H	COOC ₂ H ₅	H	8-COOH	290-293° descomposición
3	H	-OCH ₂ O-		H	6-COOH	300-304° descomposición
	H	H	COOH	H	8-COOH	252° reblandec., 319° descomposición.
30. 503	H	H	H	H	8-CONH ₂	338-44° descomposición.

15 OCT.



<u>Ejemplo</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>Punto de fusión</u>
558.	H	CH ₃	H	H	8-COOH	328-332 descomposición
559	H	Cl	H	H	8-COOH	347-348,5 ^o descomposición.
560	H	OH	H	H	8-COOH	375-78 ^o descomposición
561	H	OCH ₃	H	H	8-COOH	327,5-330,5 ^o descomposición.
574	H	H	CH ₃	H	8-COOH	307-309,5 ^o descomposición.
591	H	H	Cl	H	8-COOH	330-36 ^o descomposición.
	H	H	H	H	7-CH ₃	318-20 ^o descomposición.

5.

EJEMPLO 1

Acido 11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolina-8-carboxílico.

Se calentó en reflujo, durante 21 horas, una mezcla - de reacción conteniendo 4,35 g. (31,8 mmol) de ácido antranílico, 5,00 g. (31,8 mmol) de ácido 6-cloronicotínico, 3 ml. de HCl concentrado y 80 ml. de etanol. La mezcla fué enfriada y filtrada para dar 3,40 g. (38,9%) del producto esperado, con un punto de fusión de 323-325^o, descomposición. La muestra analítica fué obtenida por recristalización a partir de metanol-éter, punto de fusión 323-325^o, descomposición.

15.

20.

Análisis calculado para C₁₃H₈N₂O₃.HCl: C, 56,44; H, 3,28; N, 10,13; Cl, 12,81. Hallado: C, 56,40; H, 3,30; N, 9,89; Cl, 12,68, 12,76.

EJEMPLO 2

Acido 3-carboetoxi-11-oxo -11H-pirido/2,1-b/quinazolina-8-carboxílico.

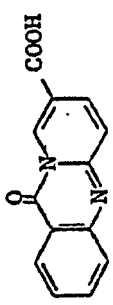
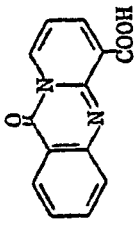
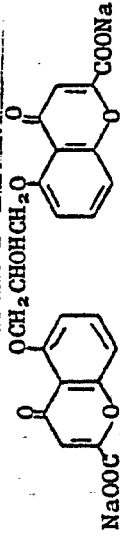
25.

Se calentó en reflujo, durante 67 horas, una mezcla - de 2,00 g. (11,1 mmol) de ácido 2-aminotereftálico, 1,73 g. -- (11,1 mmol) de ácido 6-cloronicotínico, 2,5 ml. de HCl concen-- trado y 25 ml. de etanol. La mezcla fue enfriada y filtrada pa-- ra dar 0,90 g. de producto sólido, punto de fusión 275-324^o. El

30.

TABLA I

Serie pirido 2,1-b quinazolona

		ED ₅₀ -PCA (rata)	
Ejemplo 1		ip.	po.
		2, 0mg/kg.	2, 0mg/kg.
799		10mg/kg solamen te 21% inhibi- ción	10mg/kg. inactivo
Intal* (fisons)		inactivo	1-2mg/kg inactivo.

15 OCT 1977

Los compuestos de esta invención han demostrado -- reducir las respuestas alérgicas al reto de los antígenos por inhibición de las reacciones de anticuerpos-antígenos en los mamíferos tales como las ratas. Cuando fueron ensayados de -
5. acuerdo con el procedimiento de Herzig [Immunopharmacology, M.E. Rosenthale y H.C. Mansmann, Eds., John Wiley and Son, - N.Y., 1975], estos compuestos, según se muestra en la Tabla I, pueden ser administrados por vía oral, parenteral o por aerosol a una dosis de 0,005-20 mg/kg. Los compuestos de es-
10. ta invención son útiles en el tratamiento de las reacciones alérgicas tal como el asma bronquial.

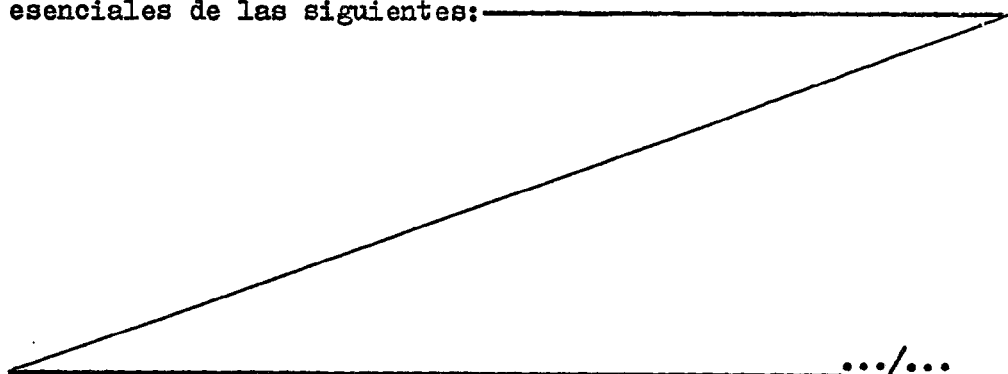
Según puede verse, el compuesto del ejemplo 1 es - activo cuando es administrado por vía oral o intravenosa mien- -
15. tras que su análogo más proximo no lo es. Igualmente, mien- - tras que el compuesto comercial es inactivo cuando es adminis- - trado por vía intraperitoneal y oral, los compuestos de esta invención son activos en las tres vías de administración.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte
20. años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, de- - berá recaer sobre: "METODO DE PREPARACION DE FIRIDO [2,1-b] - QUINAZOLIN-ONAS", con Prioridad de la solicitud de Patente en U.S.A. nº 620.471 de fecha 7-10-75, según las características
25. esenciales de las siguientes: _____

25.

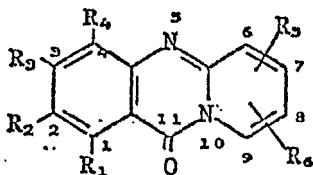
30.



REIVINDICACIONES

1a.- Método de preparación de Pirido [2,1-b]quinazolinonas, que responden a la fórmula general:

5.



- en la que se selecciona R_1 - R_4 a partir del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi, alquilo, alqueno, --
10. aminoalcoxi, hidroxialcoxi, hidroxilo, aralquilo, trifluorometilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilamino acilamino, sulfonilamino, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, carboxamido N-sustituido, metilsulfinilo, metilsulfonilo, -- arilsulfinilo, arilsulfonilo, sulfonamido, ácido sulfónico, --
15. ciano, ácido acrílico, ácido oxiacético, tetrazolilo, N-(tetrazolil)-carboxamido y tetrazoliletileno, o mezclas de los mismos; R_5 es seleccionado de un grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, carboalcoxi, carboxamido y carboxamido N-sustituido, tetrazolilo, N-tetra-
20. zolilocarboxamido, tetrazoliletileno, sulfonamido y ácido sulfónico, ácido acrílico, ciano, ácido oxiacético y oximetil-tetrazolilo que aparece opcionalmente en las posiciones 6-9 del anillo pirido; y R_6 es seleccionado de un grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y radicales alquilo; cuyo pro-
25. cedimiento comprende inicialmente la fusión del éster de antranilato sustituido de forma apropiada con 1-1,25 equivalentes de ácido 2-cloropiridina-3,4,5- ó 6-carboxílico y 0,05-1,1 --
30. equivalentes de yoduro potásico a 100-250°C durante un tiempo de 0,5-3 horas, obteniéndose así el producto crudo en forma --
- sólida mediante enfriamiento, efectuándose a continuación la

purificación mediante recristalización o lavado del producto sólido crudo con un alcohol caliente.

2ª.- "METODO DE PREPARACION DE PIRIDO [2,1-b] QUINA ZOLIN-ONAS".

5. Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que constada once hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 OCT. 1977

WARNER-LAMBERT COMPANY.

10.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABREZZO
P.F.

Firma de: M. Lectoros Jorquera

