

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo  
con lo que figuran en el re-  
gistro industrial con y con el con-  
tando de la fuerza inventiva.

ES

11

21

22

NUMERO	463092
FECHA DE PRESENTACION	10-X-77

10 A1



ESPAÑA

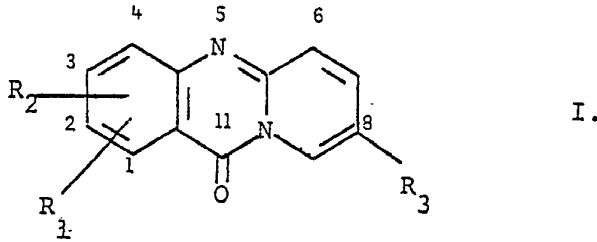
## PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO 737.878			62 FECHA 1-NOVIEMBRE-1976			63 PAIS U.S.A.		
67 FECHA DE PUBLICIDAD			68 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D; A61K			69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LOS COMPUESTOS 8-(1H-tetrazol-5-il)- 11H pirido [2,1-b] quinazolin-11-onas, Y LAS SALES FARMACEUTICAMENTE TE ACEPTABLES DE ACIDOS Y BASES DE LOS MISMOS".								
70 SOLICITANTE (S) La Compania 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, Químico norteamericano. 2.- Brooks R. Sunday, Químico norteamericano.								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO N/Ref.: O.G. 33-347/AS/PP S/Ref.: GHY:mjc								

BAD ORIGINAL

La presente invención se refiere a las 6-(1H-tetrazol-5-il)-11H-pirido [2,1-b] quinazolin-11-onas que tienen la fórmula estructural siguiente:

5.



10. en la que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno, alquilo, alquiloxi, halógeno, hidroxilo y metilenedioxi;  $R_3$  es un agrupamiento carboxamido, -ciano o 5-tetrazolilo y las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos y bases de las mismas.

En las definiciones que preceden de  $R_1 - R_3$ , alquilo y la porción alquilo de alquiloxi pretenden tener 1-4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo. El término "halógeno" incluye los cuatro miembros, es decir flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos preferidos de la presente invención que entran dentro de la descripción genérica que precede son:

20.  $R_1$   $R_2$  = H y  $R_3$  = 5-tetrazolilo  
 $R_1$  = 2-OCH<sub>3</sub>,  $R_2$  = H,  $R_3$  = 5-tetrazolilo  
 $R_1$  = 2-CH<sub>3</sub>,  $R_2$  = H,  $R_3$  = 5-tetrazolilo  
 $R_1, R_2$  = 2,3-di-OCH<sub>3</sub>,  $R_3$  = 5-tetrazolilo  
25.  $R_1$  = 2-OH,  $R_2$  = H,  $R_3$  = 5-tetrazolilo

Los compuestos de esta invención que tienen la fórmula genérica I que precede, han demostrado reducir las respuestas alérgicas al reto de los antígenos por inhibición de las reacciones anticuerpos-antígenos en mamíferos tales como las ratas. Cuando fueron ensayados de acuerdo con el procedimiento

30.

de Herzig [immunopharmacology, M.E. Rosenthale y H.C. Mansmann, Eds., John Wiley and son, N.Y., 1975], estos compuestos inhibieron las respuestas alérgicas o la anafilaxis cutánea pasiva (PCA) en la rata cuando fueron administrados oral, parenteralmente o por aerosol a una dosis de 0,001-20 mg/kg. En consecuencia, estos compuestos son indicados para el tratamiento de los estados alérgicos tales como el asma bronquial. Hablando en términos generales, para un ser humano adulto, se sugiere una dosis de 0,001-20 mg/kg oral, parenteralmente o por administración en aerosol de 1 a 3 veces al día para el alivio del asma bronquial. Al igual que para el tratamiento antialergia, la dosis debe ser ajustada para las necesidades individuales - pero está comprendida dentro de los límites citados anteriormente.

15. Los compuestos de esta invención son más potentes y oralmente eficaces que los compuestos conocidos anteriormente tales como el cromolyn sodio.

Así pues, por ejemplo, el cromolyn sodio del ensayo - PCA antes citado resultó ser oralmente inactivo mientras que los presentes compuestos resultaron ser oralmente activos. Parenteralmente, los presentes compuestos resultaron ser también más potentes que el cromolyn sodio.

De acuerdo con la presente invención, se prepara el Compuesto I antes citado en tres pasos:

25. Se condensa un ácido antranílico, sustituido de forma apropiada, con un equivalente de 6-cloronicotinamida en ácido acético para dar el correspondiente producto intermedio de pirido [2,1-b] quinazolinona-8-carboxamida sustituido. Se deshidrata la carboxamida en el derivado nitrilo usando cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina y DMF. Se obtiene el produc-

30.

to de tetrazolilo a partir del nitrilo usando  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y - DMF.

Se prepara las sales correspondientes por reacción - del compuesto padre con una base apropiada, por ejemplo bicar -  
5. bonato sódico, bicarbonato potásico o un ácido, por ejemplo - clorhídrico, bromhídrico, sulfhídrico, por métodos bien cono - cidos en la especialidad.

Para ilustrar mejor la práctica de esta invención, - se incluye los siguientes ejemplos:

10.

EJEMPLO I

8-Carboxamido-2-metoxi-11-oxo-11(1H)-pirido [2,1-b] -  
quinazolina. Se calentó en reflujo, durante 24 horas, una -  
mezcla de ácido 5-metoxi-antranílico (27,0 gr, 161mmol), 6-  
15. cloro-nicotinamida (25,0 gr, 160mmol) y etanol (500 ml) conte - niendo 15 ml de HCl concentrado. La mezcla fué enfriada a 0° y el precipitado sólido resultante fué recogido por filtra - ción para dar 34,0 gr (69,5%) de sal de clorhidruo cruda. Es -  
te material fué recristalizado dos veces a partir de piridina para dar la muestra analítica, punto de fusión 329-32° descom -  
20. posición.

EJEMPLO 2

8-Ciano-2-metoxi-11-oxo-11 (H)-pirido [2,1-b] qui -  
nazolina. Se calentó a 100°, durante 42 horas, una solución -  
de 1,2 l. de piridina, 300 ml. de DMF, 7,46 gr. (39,4mmol) de  
25. cloruro de p-toluenosulfonilo y 7,45 gr. (27,6mmol) de 8-car - boxamido-2-metoxi-11-oxo-11 (H)-pirido [2,1-b]quinazolina.  
La mezcla fué enfriada y vertida en 4 l. de hielo/H<sub>2</sub>O y acidi -  
ficada a pH 1 con HCl concentrado. El sólido que se formó fué  
recogido; rendimiento, 5,0 gr. (72,2%), punto de fusión 273-  
30. 280° descomposición. El nitrilo analíticamente puro fué obte -

nido después de una recristalización a partir de piridina, -  
punto de fusión 281-285° descomposición.

EJEMPLO 3

2-Metoxi-8-/1H-tetrazol-5-11/-11-oxo-11 (H) pirido -

5. 2,1-b 7-quinazolina. Se calentó a 115°, durante 20 horas, -  
una mezcla de 3,00 gr. (12mmol) de 8-ciano-2-metoxi-11-oxo-11  
(H)-pirido 2,1-b 7 quinazolina, NaN<sub>3</sub> (2,22 gr, 34,2mmol), -  
NH<sub>4</sub>Cl (1,83 gr, 34,2 mmol) y 250 ml de DMF. La mezcla fué en-  
friada, vertida en 1,5 l. de hielo/H<sub>2</sub>O y acidificada con HCl  
10. concentrado. El sólido que se formó fué recogido; rendimiento  
2,93 gr. (83%), punto de fusión 279-299° descomposición. La -  
muestra de pureza analítica fué obtenida por recristalización  
a partir de piridina; rendimiento, 2,25 gr. (64%), punto de -  
fusión 302-304° descomposición.

15. EJEMPLO 4.

8-carboxamido-11-oxo-11 (H)-pirido 2,1-b 7 quinazo

- linas sustituidas. Se calienta en reflujo, durante 8-72 horas,  
una mezcla de 1-2,5 partes de ácido antranílico sustituido, 1  
parte de 6-cloronicotinamida, 0,1-2 partes de un ácido mineral  
20. tal como ácido clorhídrico concentrado y 20 partes de un alco-  
hol tal como etanol. La mezcla es enfriada y el producto se se-  
para y es recogido por filtración (70% rendimiento). Se reali-  
za la purificación por recristalización a partir del disolven-  
te apropiado tal como piridina.

25. EJEMPLO 5.

8-Ciano-11-oxo-11 (H)-pirido 2,1-b 7quinazolinas sus

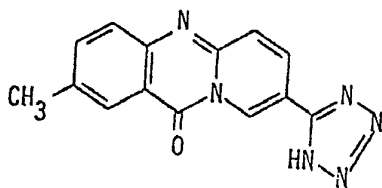
- tituidas. Se calienta a 75-130°, por espacio de 8-64 horas, -  
una mezcla de reacción compuesta por 1 parte de 8-carboxamido-  
11-oxo-11 (H)-pirido 2,1-b 7quinazolina, 1-4 partes de cloru-  
30. ro de p-toluenosulfonilo, 5-20 partes de DMF y 20-100 partes -



ED<sub>50</sub>-PCA (rata)

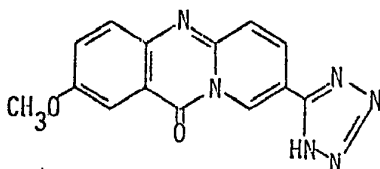
iv                      Po

5.



0,04 mg/kg no disponi  
ble.

10.



0,005 mg/kg 0,05 mg/kg

Otros compuestos de la presente invención son preparados de un modo análogo.

15. Las características físicas de los compuestos de la presente invención aparecen en la siguiente tabla:

20.

25.

... / ...

30.

30.

25.

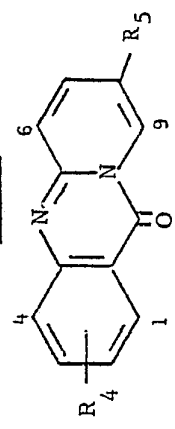
20.

15.

10.

5.

TABLA



R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión o decomposición.	Fórmula	Análisis Elemental	Disolvente Recristal.
H	δ-OCH <sub>2</sub>	330-44	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina
H	δ-OH	249-51	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O.1/4H <sub>2</sub> O	CHN	piridina
H	8-(5-tetrazolilo)	293-96	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> O.1/4C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	CHN	EtOH
2-OH <sub>3</sub>	δ-OCH <sub>2</sub>	332-36	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina
2-OH <sub>3</sub>	δ-OH	307-09	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	CHN	piridina
2-OH <sub>3</sub>	8-(5-tetrazolilo)	284-86	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina
2-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>2</sub>	329-32	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina
2-OCH <sub>3</sub>	δ-OH	281-85	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina
2-OCH <sub>3</sub>	8-(5-tetrazolilo)	302-04	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina
3-OH <sub>3</sub>	OH	273-75	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina
3-OH <sub>3</sub>	8-(5-tetrazolilo)	284-87	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CHN	piridina

... / ...

30. 25. 20. 15. 10. 5.

TABLA (Continuación)

R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión o descomposición.	Fórmula	Análisis Elemental	Disolvente de Recristal.
2,3-di OCH <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	313-18	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	CHN	piridina
2,3-di OCH <sub>3</sub>	CN	309-12	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	CHN	piridina
2,3-di OCH <sub>3</sub>	8-(5-tetrazolilo)	300-303	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	CHN	piridina
2,3-metilenodioxo	CONH <sub>2</sub>	368-73	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	CHN	piridina
2,3-metilenodioxo	CN	319-23	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	CHN	piridina
2,3-metilenodioxo	8-(5-tetrazolilo)	310-13	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	CHN	piridina
2-Cl	CONH <sub>2</sub>	326-30	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	CHNCl	piridina
2-OH	CONH <sub>2</sub>	346-52	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	CHN	piridina

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LOS COM

5. PUESTOS 6-(1H-tetrazol-5-il)-11H pirido [2,1-b] quinazolin-  
11-onas, Y LAS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE ACIDOS  
Y BASES DE LOS MISMOS", con Prioridad de la Solicitud de Pa-  
tente en U.S.A. nº 737.878 de fecha 1 de Noviembre de 1976,  
según las características esenciales de las siguientes:

10.

15.

20.

25.

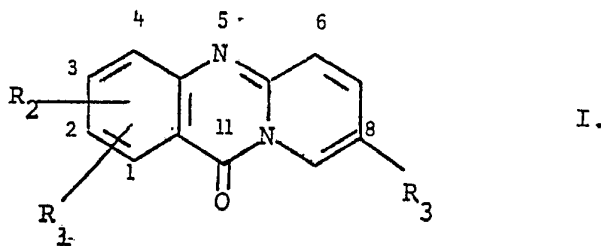
30.

.../...

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de los compuestos 8-(1H-tetrazol-5-il)-11H pirido [2,1-b] quinazolin-11-onas, que responden a la fórmula general

5.



10. en la que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno, alquilo, alquiloxi, halógeno, hidroxilo y metileno-dioxi;  $R_3$  es carboxamido, ciano ó 5-tetrazolilo y las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos y bases de los mismos, que se caracteriza porque se condensa un ácido antranílico, sustituido de forma --
15. apropiada, con un equivalente de 6-cloronicotinamida en ácido acético para dar el correspondiente producto intermedio de pirido [2,1-b]quinazolin-8-carboxamida sustituido, se deshidrata la carboxamida en el derivado nitrilo -- usando cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina y DMF y
20. se obtiene el producto de tetrazolilo a partir del nitrilo usando  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y DMF; preparándose las sales correspondientes por reacción del compuesto padre con una base apropiada, por ejemplo bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o un ácido, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico o
25. sulfhídrico.

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno y  $R_3$  es 8- $\text{CONH}_2$ .

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno y  $R_3$  es 8-CN.

30.

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación


- ción 1, en el que  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno y  $R_3$  es 8-(5-tetrazolilo).
- 5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2- $\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es 8- $\text{CONH}_2$ .
5. 6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2- $\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es 8-CN.
- 7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2- $\text{CH}_3$ ,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es 8-(5-tetrazolilo).
10. 8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2- $\text{OCH}_3$ ,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es 8- $\text{CONH}_2$ .
- 9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2- $\text{OCH}_3$ ,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es CN.
- 10.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2- $\text{OCH}_3$ ,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es 8-(5-tetrazolilo).
15. 11.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2- $\text{OCH}_3$ ,  $R_2$  es 3- $\text{OCH}_3$  y  $R_3$  es 8-(5-tetrazolilo).
20. 12.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  y  $R_2$  juntos son 2,3-metilenodioxo y  $R_3$  es -- 8-(5-tetrazolilo).
- 13.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2-OH,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es  $\text{CONH}_2$ .
25. 14.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R_1$  es 2-Cl,  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es  $\text{CONH}_2$ .
- 15.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LOS COMPUESTOS -- 8-(1H-tetrazol-5-il)-11H pirido [2,1-b] quinazolin-11-onas, Y LAS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE ÁCIDOS Y BASES DE LOS MISMOS".
- 30.

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de doce hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 OCT. 1977

WARNER-LAMBERT COMPANY

P.F.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Lambert', written over a horizontal line.

5.