



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 464136	10 A1
21	22	
FECHA DE PRESENTACION 15. NOV. 1977		

20 JUL. 1978

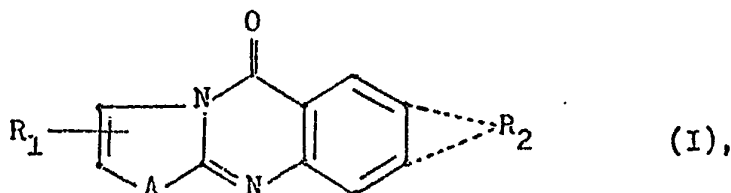
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 57 425.8	19-12-75	Rep. Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D / A61K	Nº 454.405
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINAZOLONA".		
71 SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SCHN		(Case 1/554-II Div. II)
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		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.723)

lfg.

POOR
QUALITY

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 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ y $-\text{S}-$;

R_1 : a) hidrógeno, un radical alcoholo o alcoxi inferior, el grupo amino o acetilamino o un anillo bencénico adyacentemente condensado; o

b) un radical ciano, tetrazol-5-ilo o $-\text{COR}_3$;

15 R_2 : un radical ciano, tetrazol-5-ilo ó $-\text{COR}_4$ o bien, caso de que R_1 tenga uno de los significados indicados en b), también hidrógeno, un radical alcoholo o alcoxi inferior, el grupo amino o acetilamino, o bien un anillo bencénico adyacentemente condensado;

R_3 : un radical alcoxi inferior, el grupo amino, hidroxilamino o tetrazol-5-ilamino o, si R_2 no representa hidrógeno, también el grupo hidroxil; y

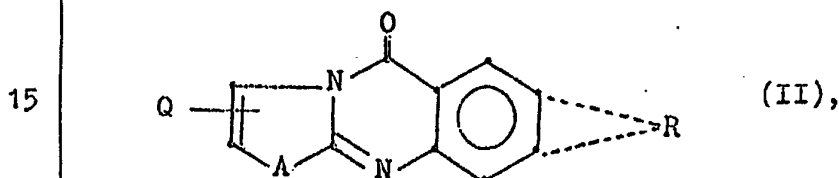
20 R_4 : un radical alcoxi inferior, el grupo hidroxil, amino, hidroxilamino o tetrazol-5-ilamino.

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

30 A significa preferiblemente $-\text{S}-$, pero sobre todo

1 --CH=CH-. Dentro del marco de las definiciones antedichas
 R₁ y R₂ significan preferiblemente hidrógeno, un anillo
 bencénico adyacentemente condensado, el radical tetrazol-
 -5-ilo o el radical -COR₃ o -COR₄, representando R₃ y R₄
 5 especialmente el grupo hidroxilo, pero además también el gru-
 po hidroxilamino o el grupo tetrazol-5-ilamino. Si los ra-
 dicales R₁ hasta R₄ contienen o representan alcohol, es-
 tos radicales contienen preferiblemente 1 a 2 átomos de
 carbono.

10 Los nuevos compuestos son preparados de manera
 en sí conocida transformando Q y/o R en R₁ ó R₂ en el com-
 puesto de la fórmula



20 en que Q representa R₁ o una etapa previa de R₁, y R repre-
 senta R₂ o una etapa previa de R₂, representando al menos
 uno de los radicales Q y R una etapa previa.

La transformación se efectúa según métodos usua-
 les. Amidas, ácidos hidroxámicos y ésteres pueden ser obte-
 nidos por ejemplo a partir de los correspondientes cloruros
 25 de ácidos carboxílicos por reacción con amoníaco o aminote-
 trazol, con un correspondiente alcohol inferior o con hidro-
 xilamina. La reacción del correspondiente nitrilo con azi-
 da de sodio proporciona el compuesto tetrazol-5-ílico, el
 grupo ciano puede ser obtenido a partir del correspondiente
 30 compuesto carbamóilico, los grupos carboxilo se pueden obte

1 ner por saponificación de correspondientes ésteres o ami-
das o eventualmente por oxidación de grupos metilo, por
ejemplo con permanganato de potasio, y los grupos amino
pueden obtenerse por saponificación ácida o alcalina de
5 correspondientes grupos acilamino.

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 carbo-
xilo, también en sales con bases orgánicas o inorgánicas.
10 A partir de sales que resulten de modo primario se pueden
poner en libertad en caso deseado compuestos de la fórmu-
la I.

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

15 Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento
pueden ser utilizados en terapéutica o sirven como produc-
tos intermedios para la preparación de medicamentos. Ha de
hacerse resaltar su efecto antialérgico. Este puede ser
aprovechado para la profilaxia y el tratamiento de enferme-
20 dades alérgicas tales como asma o también en los casos de
fiebre de heno, conjuntivitis, urticaria, eczemas, derma-
titis atópica. Los compuestos manifiestan además efectos
relajadores de los músculos (broncodilatatorios) y vasodi-
latatorios. En el caso de la utilización más importante,
25 la profilaxia del asma, se han de mencionar como ventajas
en comparación con el producto comercial ácido cromoglicí-
nico la duración de efecto, más larga, y sobre todo la ac-
tividad por vía oral.

30 Para la administración, los compuestos de acuer-
do con el invento son transformados de modo usual con sus-

1 - tancias auxiliares y excipientes en preparados galénicos
 habituales, por ejemplo en cápsulas, tabletas, grageas, so-
 luciones, suspensiones para la administración por vía oral;
 5 en aerosoles para la administración por vía pulmonar; en
 soluciones acuosas isotónicas estériles para la administra-
 ción por vía parenteral; y en cremas, pomadas, lociones,
 emulsiones o aerosoles de pulverización para la administra-
 ción por vía local.

La dosis individual depende de la indicación,
 10 por 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 μ g, en el
 caso de la administración por vía intravenosa es de aproxi-
 15 madamente 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 in-
 vento.

20 Tabletas:

Composición:

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

-quinazolin-2-carboxílico 0,100 g

Acido esteárico 0,010 g

25 Glucosa 1,890 g

2,000 g

30

21097

1	b) Sustancia activa de acuerdo con	
	el invento	0,200 g
	Acido esteárico	0,020 g
	Glucosa	1,780 g
5		<hr/> 2,000 g

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

Pomadas

10	Composición:	g/100 g de pomada
	Sustancia activa según el invento	2,000
	Acido clorhídrico fumante	0,011
	Pirosulfito de sodio	0,050
	Mezcla de partes iguales de alcohol	
15	etílico y alcohol estearílico	20,000
	Vaselina blanca	5,000
	Aceite de bergamota artificial	0,075
	Agua destilada, hasta	100,000

20 Los componentes son transformados de modo usual en una pomada.

Aerosol para inhalación

	Composición:	
	Sal sódica del ácido 11-oxo-11-H-pirido	
25	[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico	1,00 partes
	Lecitina de soja	0,20 partes
	Mezcla de gases propulsores (Frigen 11,	
	12 y 114) hasta	100,00 partes

30 El preparado es envasado preferiblemente en recipientes para aerosoles con válvula dosificadora; la pul-

1 - sación individual es dosificada de manera tal que se entrega 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 sustan-
 5 cia activa.

Ampollas (soluciones para inyección)

Composición:

10	Acido 13-oxo-13-H-benzo[<u>g</u>]-pirido- [2,1-b]-quinazolin-10-carboxílico	10,0 partes en peso
	Pirosulfito de sodio	1,0 partes en peso
	Sal disódica del ácido etilendia- minotetraacético	0,5 partes en peso
	Clóruo de sodio	8,5 partes en peso
15	Agua doblemente destilada hasta	1000,0 partes en peso

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
 20 10 mg de sustancia activa.

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 al
 25 alrededor de 2-6 μ m), eventualmente con adición de sustancias de vehículo reducidas a tamaño de micras, por ejemplo lactosa. Para la administración sirven aparatos usuales para
 30 la inhalación de polvos. En cada cápsula se envasan por

1 ejemplo alrededor de 2 a 40 mg de sustancia activa y 0 a 40 mg de lactosa.

Ejemplo 1.

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

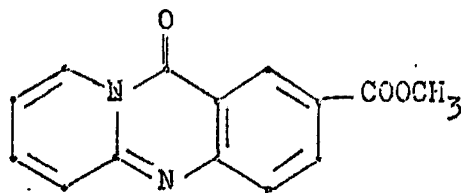
Por reacción de 23,8 g de 2-cloro-5-nitropiridina con 19 g de 2,4-dimetilanilina a 160°C se obtiene la 2,4-dimetil-N-(5-nitropiridil(2))-anilina, a partir de la
 10 cual, después de reducción con 76 g de cloruro de estaño divalente y acetilación con 210 ml de anhídrido de ácido acético, se obtiene la N-(5-diacetilaminopiridil(2))-N-(2,4-dimetilfenil)-acetamida. 9,5 g de este compuesto son
 15 agitados con 26,5 g de permanganato de potasio y 3,5 g de sulfato de magnesio en una mezcla de agua y butanol (2:1) durante 4 horas a 80-85°C. Tras la filtración con succión y la concentración por evaporación, el residuo es calentado durante 1 hora con ácido acético diluido, separándose
 20 gradualmente por cristalización el ácido 8-acetamido-11-H-11-oxopirido[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico. Este es filtrado con succión y lavado con acetonitrilo y éter.

Análisis: $C_{15}H_{11}H_3O_4 \cdot H_2O$

	C%	H%	N%	H ₂ O%
25 calc.:	57,14	4,76	13,33	5,7
enc.:	57,68	4,69	13,15	4,1

Ejemplo 2.

30 Ester metílico de ácido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico



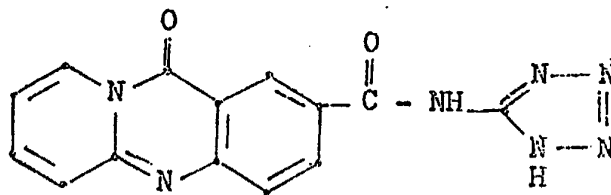
6,2 g de clorhidrato de ácido 11-oxo-11-H-pirido-
do[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico son puestos en ebulli-
ción a reflujo durante 1 hora, en una cantidad 10 veces ma-
yor de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido carboxílico
insoluble es filtrado con succión y calentado a reflujo
hasta la total disolución en una cantidad 10-20 veces ma-
yor de metanol. Después del enfriamiento cristaliza el
clorhidrato de éster metílico de ácido 11-oxo-11-H-pirido-
[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico con 1 mol de metanol
(punto de descomposición 254°C).

Análisis: $C_{14}H_{10}N_2O_3 \cdot HCl \cdot CH_3OH$

	C%	H%	N%	Cl%
calc.:	55,81	4,65	8,68	11,01
enc.:	55,53	4,35	8,82	11,29

Ejemplo 3.

11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-N-(1-H-tetrazol-5-il)-
-quinazolin-2-carboxamida



5,53 g de clorhidrato de cloruro de ácido 11-oxo-

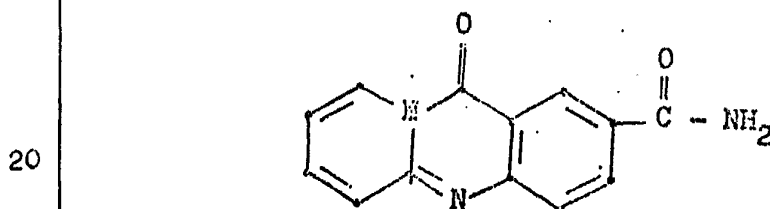
1 -11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico, preparado
según el Ejemplo 2 son incorporados a 0-10°C en una solu-
ción de 2,1 g de aminotetrazol hidratado, 6,1 g de trietil
amina y 200 ml de dimetilformamida y son agitados durante
5 3 horas. Después de ello se agrega a la mezcla de reacción
ácido acético hasta la reacción ácida y se filtra con suc-
ción (punto de descomposición 330°C).

Análisis: $C_{14}H_9N_7O_2$

	C%	H%	N%
10 calc.:	54,72	2,93	31,92
enc.:	54,93	3,17	31,63

Ejemplo 4.

15 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2-carbo-
xamida



A partir de 10 g de clorhidrato de ácido 11-oxo-
-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico se prepara
25 según el Ejemplo 2 el cloruro de ácido carboxílico. Se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 5 horas en una mezcla
de 200 ml de dioxano y 50 ml de amoníaco concentrado. Des-
pués de ello se agrega a la mezcla de reacción ácido acéti-
co diluido hasta la reacción ácida y se filtran con succión
30 los cristales.

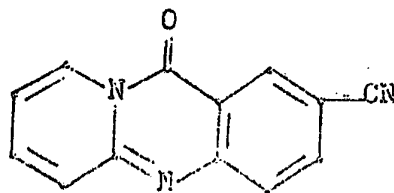
1 Análisis: $C_{13}H_9N_3O_2$

	C%	H%	N%
calc.:	65,27	3,77	17,57
5 enc.:	65,00	3,65	17,38

Ejemplo 5.

2-ciano-11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]quinazolina.

10



15

4,8 g de 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]quinazolin-2-carboxamida (Ejemplo 4) son suspendidos en 150 ml de dimetilformamida y se añaden gota a gota a 50-60°C 3,3 ml de cloruro de tionilo.

20

Después de la adición se agita durante 10 horas a 90-110°C. Luego se neutraliza con solución diluida de carbonato de sodio y se filtra con succión. Por recristalización en dimetilformamida se obtiene la 2-ciano-11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]quinazolina (punto de descomposición 268-271°C).

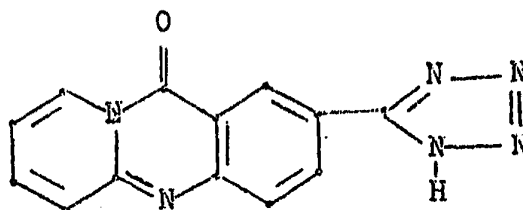
25

Análisis: $C_{13}H_7N_3O$

30

	C%	H%	N%
calc.:	70,59	3,17	19,00
enc.:	70,42	3,04	19,00

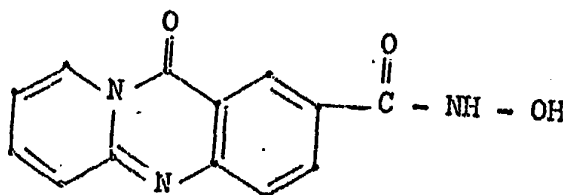
21097

Ejemplo 6.11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]7-2-(1H-tetrazol-5-il)-
-quinazolina

5,2 g de 2-ciano-11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-qui
nazolina (Ejemplo 5), 1,8 g de azida sódica y 1,5 g de clo
ruro de amonio son calentados a 90-110°C durante 10 horas
en 60 ml de dimetilformamida. La mezcla es acidificada con
ácido acético diluido y la tetrazolilquinazolina es filtra
da con succión.

Análisis: $C_{13}H_8N_6O$

	C%	H%	N%
calc.:	59,09	3,03	31,82
enc.:	58,88	3,26	31,96

Ejemplo 7.Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]7-quinazolin-2-
-hidroxámico

5,9 g de clorhidrato de cloruro de ácido 11-oxo-

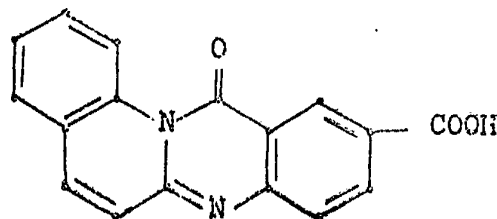
1 -11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico preparado
según el Ejemplo 2 son incorporados a 20°C en una solución
de 2,08 g de clorhidrato de hidroxilamina, 9,8 ml de diiso-
propilamina y 100 ml de dimetilformamida y son agitados du-
5 rante 5 horas. Después de ello se acidifica con ácido acé-
tico diluido y se filtra con succión.

Análisis: $C_{13}H_9N_3O \cdot 1/2 H_2O$

	C%	H%	N%
10 calc.:	59,09	3,79	15,91
enc.:	59,20	3,70	15,49

Ejemplo 8.

15 Acido 12-oxo-12-H-quinol[2,1-b]-quinazolin-10-
-carboxílico.



20 2,8 g de éster etílico de ácido 12-oxo-12-H-qui-
no[2,1-b]-quinazolin-10-carboxílico son puestos en ebulli-
25 ción a reflujo durante 30 minutos en 20 ml de lejía de sosa
al 10%. La solución es calentada sobre baño María hirviendo
durante 1/2 hora con una cantidad cinco veces mayor de áci-
do clorhídrico semiconcentrado. Después de diluir con agua
los cristales amarillos precipitados son filtrados con suc-
30 ción y lavados con agua y acetonitrilo.

1 - Análisis: $C_{17}H_{10}N_2O_3$

	C%	H%	N%	O%
calc.:	70,34	3,45	9,66	16,55
5 enc.:	70,23	3,50	9,53	17,02

De modo correspondiente a los Ejemplos 1-8 se pueden obtener también:

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

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

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

15 Acido 11-oxo-11-H-2-metil-pirido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico;

Acido 13-oxo-13-H-benzo[g]-pirido[2,1-b]-quinazolin-10-carboxílico;

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

20 Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-3-carboxílico;

Acido 6-oxo-6-H-pirimido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico;

Acido 5-oxo-5-H-tiazolo[2,3-b]-quinazolin-7-carboxílico;

Acido 8-oxo-8-H-isoquino[1,2-b]-quinazolin-10-carboxílico;

25 Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-quinazolin-2,8-dicarboxílico;

Los compuestos precedentes pueden ser aislados también en forma de sales de ácidos, preferiblemente de ácidos fuertes. Si contienen grupos carboxilo, pueden ser transformados también, con bases, por ejemplo, en sales de metales alcalinos o sales de amonio.

1

Ejemplo 9.Ácido 8-amino-11-H-11-oxopirido[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico

3,4 g de ácido 8-acetamido-11-H-11-oxopirido-
 5 [2,1-b]-2-carboxílico preparado según el Ejemplo 1, son calentados sobre un baño María hirviendo durante 30 minutos con 30 ml de una mezcla de agua con ácido sulfúrico concentrado (2:3). Luego se diluye con agua, se enfría y se filtra con succión. El ácido 8-amino-11-H-11-oxopirido[2,1-b]-
 10 -quinazolin-2-carboxílico obtenido de este modo es purificado por disolución en solución de carbonato de sodio y precipitación con ácido acético glacial, filtración con succión y lavado con acetonitrilo y éter.

15

Análisis: $C_{13}H_9N_3O_3 \cdot H_2O$

	C%	H%	N%	H ₂ O%
calc.:	57,14	4,03	15,38	6,6
enc.:	56,95	4,09	15,29	7,1

20

25

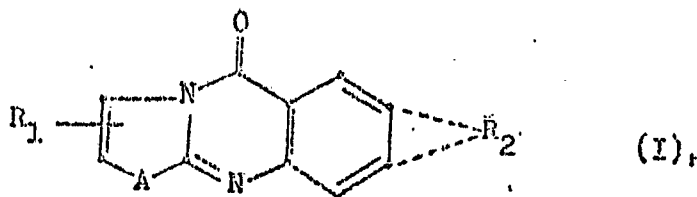
30

21097

- REIVINDICACIONES -

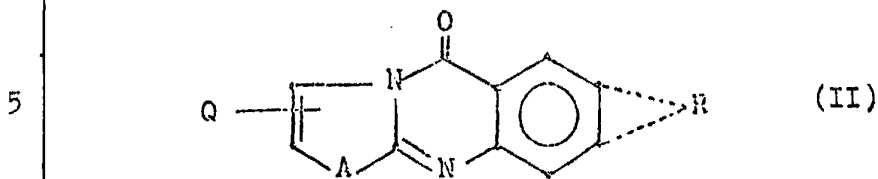
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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 $-\text{S}-$; R_1 significa a) hidrógeno, un radical alcohilo o alcoxi inferior, el grupo amino o acetilamino o un anillo bencénico adyacentemente condensado o b) un radical ciano, tetrazol-5-ilo o $-\text{COR}_3$; R_2 significa un radical ciano, tetrazol-5-ilo o $-\text{COR}_4$, o, caso de que R_1 tenga uno de los significados indicados en b), también hidrógeno, un radical alcohilo o alcoxi inferior, el grupo amino o acetilamino o un anillo bencénico adyacentemente condensado; R_3 significa un radical alcoxi inferior, el grupo amino, hidroxilamino o tetrazol-5-ilamino o, si R_2 no representa hidrógeno, también el grupo hidroxilo; y R_4 significa un radical alcoxi inferior, el grupo hidroxilo, amino, hidroxilamino o tetrazol-5-ilamino; en forma de compuestos libres o como sales

1 con ácidos o eventualmente con bases, caracterizado porque
 en un compuesto de la fórmula



en la que Q representa R_1 o una etapa previa de R_1 y R re-
 presenta R_2 o una etapa previa de R_2 , representando al me-
 10 nos uno de los radicales Q y R una etapa previa, se trans-
 forman Q y/o R en R_1 ó R_2 , y porque los productos obteni-
 dos según el procedimiento se transforman a continuación
 en caso deseado en sales por adición de ácido o productos
 que contienen grupos ácidos se transforman, con bases, en
 15 sales, o porque a partir de sales obtenidas en primer tér-
 mino se ponen en libertad los compuestos de la fórmula I.

2ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
 dos de quinazolona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 20 cede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 15. NOV. 1977

P.A.

Alberto de Ezaburu
 For Fede.

DNH 30

21097