



20 NOV. 1978

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)

(21)

(22)

NUMERO
4681
FECHA DE PRESENTACION

(10) A1

### PATENTE DE INVENCIÓN

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
620.471	7 Octubre 1.975	U.S.A.

NOTA.- Se trata de una patente divisional a la solicitud nº 452.441

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN

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

(71) SOLICITANTE (S)

La Compañía 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.

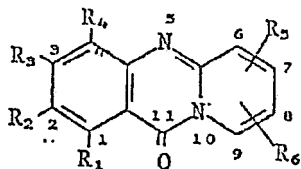
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. Francisco GARCIA CABRERIZO. N/Rer.: O.G. 33.964/AV.

POOR  
QUALITY

La presente invención se refiere a la siguiente serie genérica:



5. donde se selecciona R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> a partir del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi, alquilo, alquenilo, aminoalcoxi, hidroxialcoxi, hidroxilo, aralquilo, trifluorometilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilamino, acilamino, sulfonilamino, carboxi, carboalcoxi, carboxamido o carboxamido N-sustituido, metilsulfinilo, metilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, sulfonamido, ácido sulfónico, ácido acrílico, ácido oxiacético, tetrazolilo, N-(tetrazolil)-carboxamido y tetrazoliletileno, o mezclas de los mismos. R<sub>5</sub> 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, ácido acrílico, ciano, ácido oxiacético y oximetiltetrazolilo que aparece opcionalmente en las posiciones 6-9 del anillo pirido. R<sub>6</sub> es seleccionado de un grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi y grupos alquilo.
- 10.
- 15.
- 20.

Se prefiere las especies estructurales que contienen al menos una función ácida (tal como carboxilo, sulfonilo y tetrazolilo, etc) ciano o sus ésteres o sales farmacéuticamente aceptables en R<sub>5</sub> y/o en R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>. Es decir, si R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> es un grupo ácido o éster, entonces R<sub>5</sub> puede ser como se ha indicado más arriba. Si R<sub>5</sub> es un grupo ácido o éster, entonces R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> puede ser como se ha indicado más arriba.

30. Además, R<sub>5</sub> y R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> pueden ser ambos grupos ácidos

o sus ésteres.

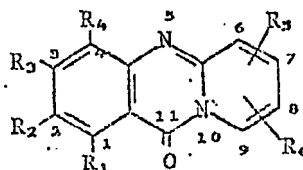
Es ya conocido un análogo, ( $R_1-R_4 = H$ ,  $R_5 = 6-COOH$  y  $R_6 = H$ ), y el mismo es excluido específicamente del alcance de esta invención. Este compuesto conocido posee acción -  
 5. antiinflamatoria. [véase la patente holandesa nº 6.414.717, concedida el 21/6/65]. Sus datos biológicos han 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.

Tal como se usa más arriba, el término halógeno se refiere al cloro, bromo, y flúor; alcoxi se refiere a radica  
 15. les en los que la porción alquímica 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 rami  
 20. ficadas o como 5 ó 6 carbonos cíclicos; alquenilo 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  
 25. de 1 a 6 carbonos, o aroilos tal como benzoilo; sulfonilo se refiere a metilsulfonilo, fenilsulfonilo, o fenilsulfonilo - sustituido.

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen:

30.



donde:

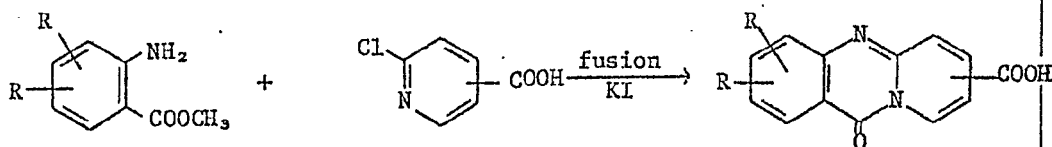
- 1)  $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 7-COOH$
- 2)  $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 8-COOH$
- 3)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 7-COOH$
- 4)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 8-COOH$
- 5)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 7-COOH$
- 6)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 8-COOH$
- 7)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilendioxi}, R_5 = 7-COOH$
- 8)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilendioxi}, R_5 = 8-COOH$
- 9)  $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 7-(\text{tetrazolilo})$
- 10)  $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 8-(\text{tetrazolilo})$
- 11)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 7-(\text{tetrazolilo})$
- 12)  $R_1 \text{ y } R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 8-(\text{tetrazolilo})$
- 13)  $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 7-(\text{tetrazolilo})$
- 14)  $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 8-(\text{tetrazolilo})$
- 15)  $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilendioxi}, R_5 = 7-(\text{tetrazolilo})$
- 16)  $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilendioxi}, R_5 = 8-(\text{tetrazolilo})$
- 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:

30.

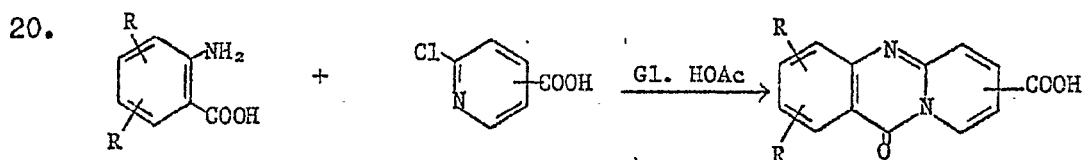
1. Una fusión del éster de antranilato sustituido

- de forma apropiada con 1-5,25 equivalentes de ácido 2-cloro-piridina-3,4,5- o 6-carboxílico y 0,05-1,1 equivalentes de yoduro potásico a 100-250° 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 crudo con un alcohol caliente.



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.
15. 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.



3. Puede obtenerse también los productos deseados por calentamiento, a temperatura de reflujo, 65-140°, de una mezcla del ácido o éster antranílico convenientemente sustituido y 1-2 equivalentes de ácido 2-cloropiridina-3,4,5- ó 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
- 25.
- 30.



Ejemplo	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Punto de fusión
558	H	CH <sub>3</sub>	H	H	8-COOH	328-332° descomposición.
559	H	Cl	H	H	8-COOH	347-348, 5° descomposición.
560	H	OH	H	H	8-COOH	375-78° descomposición.
5. 561	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	8-COOH	327,5-330, 5° descomposición.
574	H	H	CH <sub>3</sub>	H	8-COOH	307-309, 5° descomposición.
591	H	H	Cl	H	8-COOH	330-36° descomposición.
	H	H	H	H	7-CH <sub>3</sub>	318-20° descomposición.

## Ejemplo 1

10. 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 fue enfriada y filtrada para dar 3,40 g. (38,9%) del producto esperado, con un punto de fusión de 323-325°, descomposición. La muestra analítica fue obtenida por rectificación a partir de metanol-éter, punto de fusión 323-325°, descomposición.

20. Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·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

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

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 concentrado y 25 ml. de etanol. La mezcla fue enfriada y filtrada para dar 0,90 g. de producto sólido, punto de fu

si3n 275-324°. El material crudo fue recristalizado a partir de 1-propanol y di3 0,40 g. del producto mono-esterificado, punto de fusi3n 283-293°, descomposici3n.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{12}N_2O_5$ : C, 61,54; H, 3,87; N 8,97. Hallado: C, 61,55; H, 4,14; N, 8,86.

### Ejemplo 3

Ácido 2,3-metilenodioxo-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolina-6-carboxílico.

Se calentó a 170°, durante una hora, una mezcla de  
 10. 2,00 g. (10,4 mmol) de metil-2-amino-4,5-metilenodioxo-benzoa-  
 to, 1,67 g. (10,4 mmol) de ácido 2-cloronicotínico y 50 mg.  
 de KI. El producto fundido se solidificó gradualmente formen-  
 do una torta naranja. El material sólido fue calentado en me-  
 tanol hirviendo (250 ml.) y posteriormente filtrado para dar  
 15. 1,60 g. de producto crudo, punto de fusi3n 273-280°, descom-  
 posici3n. Se obtuvo la muestra analítica por recristalizaci3n  
 a partir de DMF, punto de fusi3n 300-304°, descomposici3n.

Análisis calculado para  $C_{14}H_8N_2O_5$ : C, 59,16; H, 2,84; N, 9,86. Hallado: C, 59,12; H, 3,00; N, 10,01.

20. Los compuestos de esta serie presentan la ventaja  
 de la actividad oral cuando se comparan con la norma de refe-  
 rencia, Intal (fisons). Además, los análogos de esta serie -  
 muestran una potencia mejorada en comparaci3n con el Intal -  
 (cromoglicato de sodio), y 799, según puede verse en la Ta-  
 25. bla I.

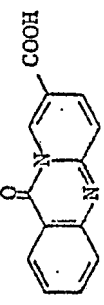
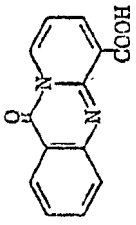
-----  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----

30.

.../...

TABLA I

Serie pirido 2,1-b quinaazolona

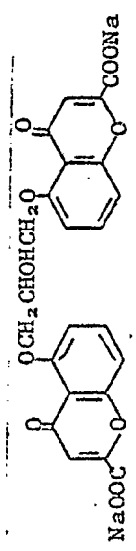
Ejemplo 1		i.p.	ED <sub>50</sub> -PCA (rata)	p.o.
799		2, 0mg/kg.	0, 2mg/kg.	2, 0mg/kg.
		10mg/kg solamen te 21% inhibi- ción	---	10mg/kg. inactivo

Intal\* (fisons)

inactivo

1-2mg/kg

inactivo



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 acuerdo con el procedimiento de Herzig Immunopharmacology, M.E. Rosenthal 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 esta 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 — mientras que su análogo más próximo no lo es. Igualmente, — mientras que el compuesto comercial es inactivo cuando es administrado por vía intraperitoneal y oral, los compuestos de esta invención son activos en las tres vías de administración.

#### N O T A

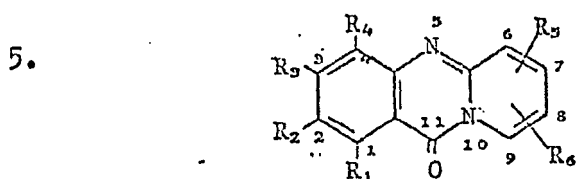
La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "METODO DE PREPARACION DE PIRIDO [2,1-b] QUINAZOLIN-ONAS", con Prioridad de la solicitud de Patente en U.S.A. nº 620.471 de fecha 7 de Octubre de 1975, según — las características esenciales de las siguientes:

30. \_\_\_\_\_

.../...

R E I V I N D I C A C I O N E S

19.- Método de preparación de Pirido [2,1-b]quina-  
zolin-onas, que responden a la fórmula general:



- en la que se selecciona  $R_1-R_4$  a partir del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi, alquilo, alqueni-  
10. lo, aminoalcoxi, hidroxialcoxi, hidroxilo, aralquilo, tri-  
fluorometilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilamino, acilamino, sulfonilamino, carboxi, carboalco-  
xi, carboxamido, carboxamido N-sustituido, metilsulfinilo, metilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, sulfonamido, -  
15. ácido sulfónico, ciano, ácido acrílico, ácido oxiacético, -  
tetrazolilo, N-(tetrazolil)-carboxamido y tetrazoliletileno, o mezclas de los mismos;  $R_5$  es seleccionado de un grupo con-  
sistente en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialco-  
xi, carboxi, carboalcoxi, carboxamido y carboxamido N-susti-  
20. tuido, tetrazolilo, N-tetrazolilocarboxamido, tetrazolileti-  
leno, sulfonamido y ácido sulfónico, ácido acrílico, ciano, ácido oxiacético y oximetiltetrazolilo que aparece opcional-  
mente en las posiciones 6-9 del anillo pirido; y  $R_6$  es se-  
leccionado de un grupo consistente en hidrógeno, hidroxilo,  
25. alcoxi y radicales alquilo; cuyo procedimiento se caracteriza porque se calienta el ácido antranílico convenientemente  
sustituido, o el éster, en reflujo durante un tiempo de - -  
2-72 horas con 1-2 equivalentes de la 2-cloro-piridina apro-  
piada en 5-20 partes de ácido acético glacial o un similar  
30. ácido alcanoico, obteniéndose a continuación el producto es

parado como un precipitado mediante enfriamiento o echando la mezcla de reacción sobre hielo, procediéndose a continuación a la purificación del producto crudo por recristalización a partir de piridina o por lavado con un alcohol caliente, tal como el etanol.

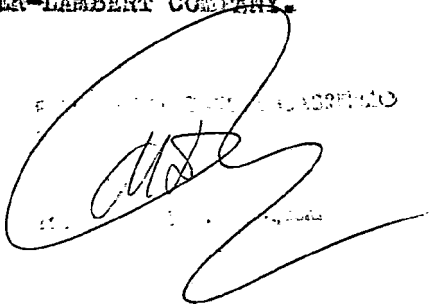
2a.- "METODO DE PREPARACION DE PIRIDO [2,1-b] QUI NAZOLIN-ONAS".

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 MAR. 1978

WARNER-LAMBERT COMPANY.

P.P.

RECEIVED  
MAR 31 1978  
  
MAR 31 1978