

20 NOV. 1978

ES

NUMERO

408448

AT

FECHA DE PRESENTACION

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



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
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 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.

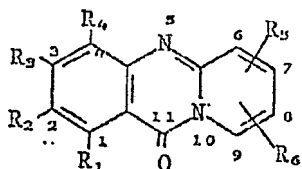
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. Francisco GARCIA CABRERIZO. N/Ref.: O.G. 33.965/AV.

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a la siguiente se
rie genérica:



5. donde se selecciona R_1-R_4 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_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, 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.
- 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_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 puede ser como se ha indicado más arriba.

Además, R_5 y R_1-R_4 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-

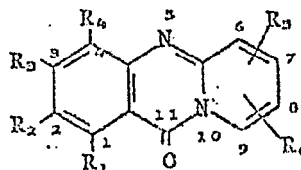
15. les en los que la porción alquílica contiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 en cadenas lineales o ramificadas o como 4,5 carbonos cíclicos; alquilo se refiere a los radicales que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, — preferiblemente de 1 a 6 carbonos en cadenas lineales o 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.



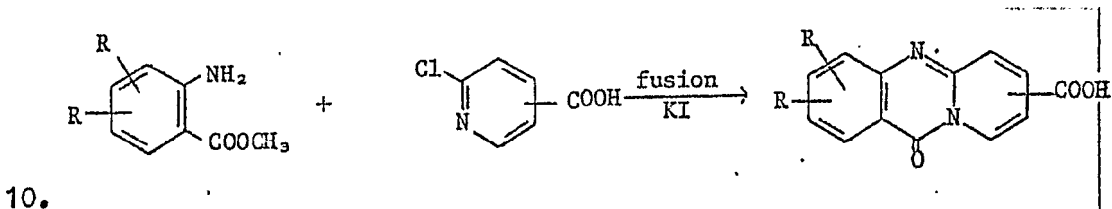
donde:

- 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 y $R_4, R_6 \neq H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 7-COOH$
- 4) R_1 y $R_4, R_6 = H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 8-COOH$
5. 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 $R_4, R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilenodioxo}, R_5 = 7-COOH$
10. 8) R_1 y $R_4, R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilenodioxo}, R_5 = 8-COOH$
- 9) $R_1-R_4, R_6 = H, R_5 = 7-(\text{tetrazolilo})$
- 10) $R_1-R_4, R_6 \neq H, R_5 = 8-(\text{tetrazolilo})$
- 11) R_1 y $R_4, R_6 \neq H, R_2R_3 = OCH_3, R_5 = 7-(\text{tetrazolilo})$
15. 12) R_1 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) $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = CH_3, R_5 = 8-(\text{tetrazolilo})$
20. 15) $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilenodioxo}, R_5 = 7-(\text{tetrazolilo})$
- 16) $R_1R_4R_6 = H, R_2R_3 = \text{metilenodioxo}, R_5 = 8-(\text{tetrazolilo})$
- 17) $R_1R_2R_4, R_6 = H, R_3 = COOH, R_5 = 8-COOH$
25. 18) $R_1R_3R_4R_6 \neq H, R_2 = COOH, R_5 = 8-COOH$
- 19) $R_1R_2R_4R_6 = H, R_3 = COOH, R_5 = 7-COOH$
- 20) $R_1R_3R_4R_6 = H, R_2 = COOH, R_5 = 7-COOH$

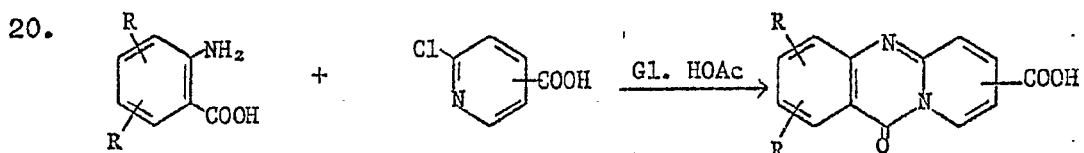
Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por las siguientes vías químicas:

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.

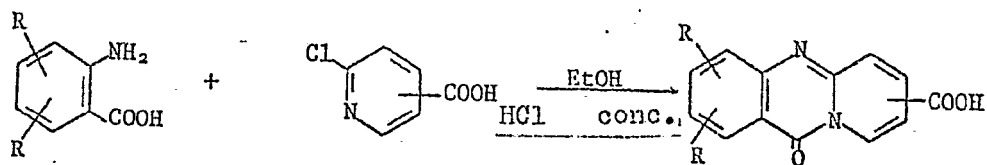


2. Se calienta el ácido antranílico convenientemente sustituido, o el éster, en reflujo durante 2-72 horas con 1-2 equivalentes de la 2-cloro-piridina apropiada en 5-20 partes de ácido acético glacial o ácido alcanico similar.
15. Se obtiene el producto esperado como un precipitado mediante enfriamiento 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- 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
- 25.
- 30.

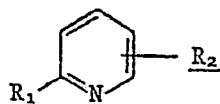
un alcohol caliente, tal como etanol.



5.

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 :

10.



2-Cl 3,4,5- ó 6-CONH₂

2-OH 3,4,5- ó 6-CN

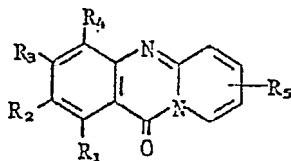
15.

2-SCH₃ 3,4,5- ó 6-alquilo (1-8 carbonos)

2-OCH₃ 3,4,5- ó 6-alcoxi (1-8 carbonos)

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
799	H	H	H	H	6-COOH	221,5-23°
25. 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° descomposicion.
503	H	H	H	H	8-CONH ₂	338-44° descomposición.

30.

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Punto de fusión
558	H	CH ₃	H	H	8-COOH	328-332 descomposición
559	H	Cl	H	H	8-COOH	347-348,52 descomposición.
560	H	OH	H	H	8-COOH	375-782 descomposición
5. 561	H	OCH ₃	H	H	8-COOH	327,5-330,52 descomposición.
574	H	H	CH ₃	H	8-COOH	307-309,52 descomposición.
591	H	H	Cl	H	8-COOH	330-362 descomposición
	H	H	H	H	7-CH ₃	318-202 descomposición

Ejemplo 1

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

Se calentó en reflujo, durante 24 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 323-3252, descomposición. La muestra analítica fué obtenida por recristalización a partir de metanol-éter, punto de fusión 323-3252, descomposición.

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

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

sión 275-324°. El material crudo fue recristalizado a partir de 1-propanol y dió 0,40 g. del producto mono-esterificado, punto de fusión 283-293°, descomposición.

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

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

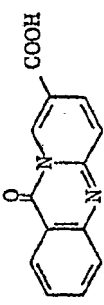
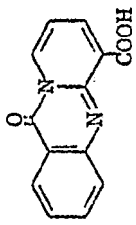
Se calentó a 170°, durante una hora, una mezcla de 10. 2,00 g. (10,4 mmol) de metil-2-amino-4,5-metilenodioxo-benzoa to, 1,67 g. (10,4 mmol) de ácido 2-cloronicotínico y 50 mg. de KI. El producto fundido se solidificó gradualmente formando una torta naranja. El material sólido fue calentado en metanol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

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 referencia, Intal (fisons). Además, los análogos de esta serie muestran una potencia mejorada en comparación con el Intal (cromoglicato de sodio), y 799, según puede verse en la Ta- 25. bla I.

TABLA I

Serie pirido 2,1-b quinazolona

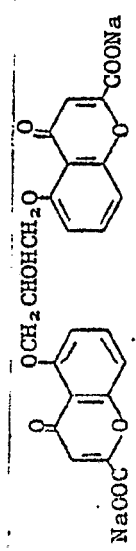
Ejemplo 1		ip.	<u>ED₅₀-FCA (rata)</u>	po.
		2, 0mg/kg.	iv.	2, 0mg/kg.
799		10mg/kg solamente 21% inhibición	---	10mg/kg. inactivo

Intal* (fisons)

inactivo

1-2mg/kg

inactivo



- Los compuestos de esta invención han demostrado reducir las respuestas alérgicas al rto 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.

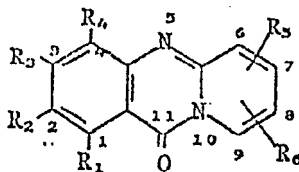
N O T A

20. 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 siguientes:

30.  .../...

REIVINDICACIONES

1a.- Método de preparación de Pirido [2,1-b]quina_{zolin-onas}, 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, alqueni-
lo, aminoalcoxi, hidroxialcoxi, hidroxilo, aralquiloxi, tri-
10. fluorometilo, nitro, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilamino, acilamino, sulfonilamino, carboxi, carboalcoxi, carboxamido, carboxamido N-sustituido, metilsulfinilo, metilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, sulfonamido, -
ácido sulfónico, ciano, ácido acrílico, ácido oxiacético, -
15. 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-tetrazolilocarboxamido, tetrazolile-
20. tileno, sulfonamido y ácido sulfónico, ácido acrílico, ciano, ácido oxiacético y oximetiltetrazolilo 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; caracterizado porque se calienta a una temperatura de reflujo de 65-140°C 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, obteniéndose el producto
30. crudo como un precipitado a partir de la mezcla de reacción,

11.

purificándose el mismo por recristalización o por lavado -
con un alcohol caliente tal como el etanol.

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

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

31 MAR 1976

Madrid,

WARNER-LAMBERT COMPANY.

P.P.

10.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO