

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

10

21

22

469127

NUMERO

A1

FECHA DE PRESENTACION

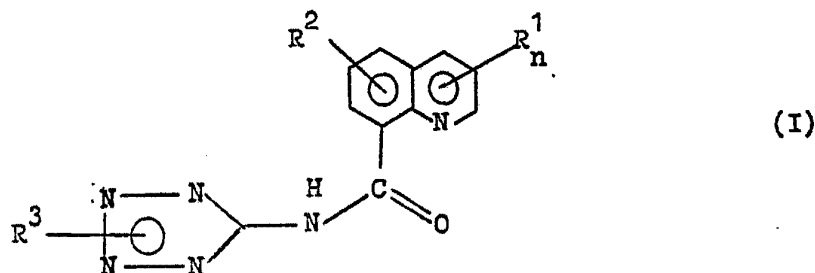
25 ABR. 1978

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
37 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL	32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COFD 257/06; AGIR 31/41	
34 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS SUSTITUIDOS DE TETRAZOL.		
37 SOLICITANTE (S)		
RIKER LABORATORIES INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
19901 Nordhoff Street, Northridge, California 91324, EE.UU. de A.		
38 INVENTOR (ES)		
Edward H. Erickson.		
39 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

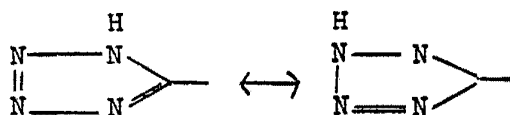
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos fisiológicamente activos, de fórmula:



5 en la que R¹ es alquilo o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, R² es alquilo o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, hidrógeno, nitro o halógeno, R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y n es cero, 1 ó 2; y sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo las sales de metal alcalino, por ejemplo las sales sódicas y las sales de bases orgánicas, por ejemplo dimetilaminoetanol). R¹ en la fórmula anterior está enlazado a un átomo de carbono del anillo.

15 En la fórmula anterior, el círculo existente en el anillo tetrazol significa un par de dobles enlaces que, junto con los enlaces mostrados, satisfacen todas las valencias del átomo de carbono del anillo y casi una valencia de los cuatro átomos de nitrógeno del anillo. La valencia restante del nitrógeno es satisfecha por R³.

20 En los compuestos obtenidos por la invención en donde el anillo tetrazol está insustituído, el átomo de hidrógeno existe en forma tautomérica en cualquiera de los átomos N¹ ó N², es decir



Sin embargo, y por conveniencia, dicha tautomería se muestra en esta memoria en el átomo N¹. Dicho tautomerismo no se presenta en aquellos compuestos en donde el anillo tetrazol está sustituido por un grupo alquilo (el grupo sustituyente que permanece en una sola situación).

Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la invención tienen propiedades anti-alérgicas, por lo cual resultan de utilidad para utilizarse en un método anti-alérgico que comprende aplicar un compuesto de la invención a un organismo mamífero aquejado de alergia.

Los compuestos actualmente preferidos de la invención son aquellos en donde n es cero (es decir, las posiciones 2, 3 y 4 de la mitad quinolina están insustituídas) y R² es hidrógeno. Otra subclase preferida son aquellos compuestos en donde uno de los nitrógenos del anillo tetrazol está sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y más preferiblemente por metilo. Cuando está presente un sustituyente alquilo o alcoxi en cualquier punto del compuesto, el mismo contiene preferiblemente un átomo de carbono. Los compuestos de la invención en donde R² es cloro, yodo, metilo o nitro constituyen una subclase preferida al igual que aquellos compuestos de la invención en donde R¹ es metilo.

El procedimiento de la invención para preparar dichos compuestos comprende inter-reaccionar 8-carboxiquinolina sustituida con aminotetrazol o con un alquilaminotetrazol. En la actualidad es preferible activar los grupos 8-carboxi mediante técnicas como las utilizadas en la química de los péptidos, para convertir un grupo ácido carboxílico a un grupo carboxamida N-sustituido.

Uno de los métodos preferidos para la activación

carboxílica consiste en la reacción del grupo ácido carboxílico con N,N'-carbonil-diimidazol. Otros métodos que pueden ser usados son la reacción con cloruro de tionilo, la reacción con N,N'-díciclohexilcarbodiimida para proporcionar el aducto activado, la reacción con cloroformato de etilo, cloroformato de n-butilo y similares, para proporcionar un anhídrido mixto, la reacción con cloruro de p-nitrofenoxibencilo para proporcionar un éster de p-nitrofenoxibencilo, y similares.

El intermediario 8-carboxiquinolina activado se hace reaccionar entonces con un aminotetrazol en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, o en medios acuosos en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo una base orgánica terciaria tal como piridina o trietilamina o un carbonato o bicarbonato de metal alcalino. Las reacciones en medios acuosos pueden requerir la presencia de un co-disolvente con el fin de lograr la reacción. Si es necesario, pueden usarse temperaturas elevadas. Preferiblemente, las temperaturas de reacción son del orden de 25 a 200°C. La temperatura usada en una reacción particular dependerá normalmente del disolvente usado y con frecuencia será la temperatura de reflujo de la mezcla.

Las 8-(N-alquil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolinas se preparan fácilmente a partir de los N-alquiltetrazoles conocidos o por alquilación de la mitad tetrazol del correspondiente compuesto insustituído de la invención con agentes alquilantes adecuados tales como bromuros y yoduros de alquilo. La alquilación se traducirá generalmente en una mezcla de compuestos N¹ y N² sustituidos. La separación se efectúa por cristalización o cromatografía.

Las sales se preparan por reacción con la base orgánica o inorgánica en un disolvente no reactivo, por ejemplo con hidróxido sódico o dimetilaminometanol.

5 Las composiciones anti-alérgicas comprenden normalmente un compuesto obtenido por el procedimiento de la invención en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La naturaleza de la composición y del vehículo o diluyente dependerá, naturalmente, de la vía de administración deseada la cual puede ser, por ejemplo, oral por
10 inhalación (oralmente o nasalmente) parenteral (tal como mediante inyección intradérmica o intravenosa) o por aplicación local. Las composiciones se pueden formular en la manera convencional con los ingredientes también convencionales, por ejemplo pueden formularse como soluciones, suspensiones, jarabes,
15 polvos secos, tabletas o, cuando se han de usar en aplicación local como cremas, lociones o pastas. Las composiciones comprenden generalmente una proporción menor del compuesto activo y una proporción mayor de vehículo o diluyente.

20 Los nuevos compuestos son útiles en el tratamiento del llamado asma "intrínseco" (en donde no puede demostrarse ninguna sensibilidad a antígenos extrínsecos) o en cualquier estado en donde factores no específicos excitan la liberación de mediadores alérgicos y en el tratamiento de otros estados en donde las reacciones antígeno-anticuerpo son responsables
25 de la enfermedad, por ejemplo asma extrínseco, alergias por alimentos, rinitis alérgicas, conjuntivitis alérgicas, dermatitis atópicas, fiebre del heno, urticaria y enfermedades auto-inmunes. La cantidad de medicamento y la frecuencia de administración del mismo dependerán de muchos factores y en
30 general no puede establecerse ninguna proporción o régimen de

5 dosificación preciso. Sin embargo, y como norma general, cuando los compuestos se administran por inhalación a un sujeto que experimenta un asma alérgico agudo, pueden conseguirse resultados terapéuticamente útiles cuando se utilizan dosis de 0,1 a 20 mg/kg. Cuando los compuestos se administran por vía oral, se suministrará normalmente mayores dosis. La invención proporciona de este modo un método para inhibir los efectos de una reacción anticuerpo-antígeno, que comprende la aplicación previa (preferiblemente) o ulterior al área conocida o esperada del mecanismo de reacción anticuerpo-antígeno, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto obtenido por el procedimiento de la invención.

15 En dichas composiciones pueden estar presentes también otros ingredientes activos. Así, en las composiciones para la administración por inhalación, puede ser beneficioso incluir un broncodilatador tal como isoprenalina, adrenalina, carbuterol, rimiterol, orciprenalina, isoetarina o derivados de los mismos, particularmente las sales. La cantidad usada de broncodilatador variará en una amplia gama en función, inter alia, de la naturaleza y actividad del broncodilatador y del compuesto de la invención a utilizar. Sin embargo, se prefiere el empleo de una proporción menor (es decir inferior a 50% en peso) del broncodilatador junto con 0,1 a 10% en peso del compuesto de la invención. Dichas composiciones constituyen un aspecto adicional de la invención.

30 La eficacia de los compuestos de la invención se evalúa por la inhibición de la anafilaxis cutánea pasiva en un método de ensayo convencional, tal y como se describe sustancialmente en "Immunology", 16, 749 (1969).

EJEMPLO 1

5 Se agita a 100°C, durante 6 horas, una solución de 1 g (6 mmoles) de ácido 8-quinolinacarboxílico y 0,98 g (6 mmoles) de N,N'-carbonildiimidazol en 40 ml de N,N-dimetilformamida. A esta mezcla se añaden 0,62 g (6 mmoles) de monohidrato de 5-aminotetrazol en 10 ml de N,N-dimetilformamida. Después de agitar durante 1 hora a 100°C, se evapora la solución. El residuo se diluye con agua y con 3 ml aproximadamente de ácido clorhídrico al 10% y se agita durante 1 hora. 10 El producto sólido, separado por filtración, secado y recristalizado en N,N-dimetilformamida, es 8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina, p.f. 310-315°C (descomposición).

EJEMPLO 2

15 Una mezcla de 2,4 g (0,020 moles) de ácido 8-quinolina carboxílico y 3 g (0,030 moles) de 5-amino-1-metiltetrazol se agita en 30 ml de piridina a 20°C mientras se añaden gota a gota 2 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora para proporcionar un residuo que se diluye con agua. El sólido se 20 separa por filtración y se recristaliza en ácido acético con carbón decolorante. El producto se recristaliza una segunda vez en ácido acético para proporcionar 8-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina, p.f. 224-225°C.

25 Usando el método del ejemplo 2, se preparan los siguientes compuestos de la invención a partir del aminotetrazol o N-alkilaminotetrazoles y 8-carboxiquinolinas sustituidas.

Ejemplo

3 5-cloro-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 305°C.

30 4 6-iodo-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 295-297°C.

Ej.

- 5 5-metil-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 296-297°C.
- 5 6 5-metoxi-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 276-279°C.
- 7 6-nitro-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 307-309°C.
- 8 2-metil-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 303-307°C.
- 10 9 4-metil-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 290°C.
- 10 6-metil-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 287-289°C.
- 11 6-cloro-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 300-301°C.
- 15 12 5-cloro-4-metil-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 276-279°C.
- 13 6-hidroxi-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
p.f. 320°C.
- 20 14 4-metoxi-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,
- 15 8-(1-n-butil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina,

EJEMPLO 16

A una solución de 1,7 g (10 mmoles) de ácido 8-quinolina carboxílico en 50 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden
25 1,6 g (10 mmoles) de N,N'-carbonildiimidazol y la mezcla se agita durante 4 horas a 100°C.

El intermediario reactivo formado se hace reaccionar con 1 g (10 mmoles) de 5-amino-2-metiltetrazol. La reacción se efectua añadiendo a la solución dos gotas de ácido trifluoracético a la solución agitada del intermediario reactivo y
30

calentando durante 4 horas a 140-150°C. La solución se evapora entonces. Se añade agua al residuo, se enfría la mezcla y se filtra entonces. El producto sólido es recrystalizado en etanol para proporcionar 8-(2-metil-1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina, p.f. 222-223°C.

EJEMPLO 17

Usando el método del ejemplo 2, pero añadiendo 50 ml de cloroformo como disolvente, se obtiene 7-metil-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina, p.f. 285-287°C.

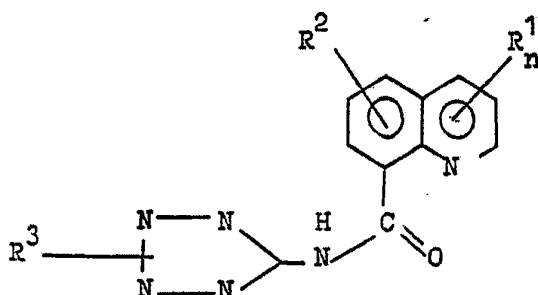
EJEMPLO 18

A una solución agitada, enfriada en baño de hielo, de 4 g (0,020 moles) de ácido 2,4-dimetil-8-quinolina carboxílico en 20 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 2,8 ml de trietilamina. A esta solución se añaden gota a gota 2 ml de cloroformato de etilo. La mezcla se agita durante 1 hora, tras lo cual se añaden 2 g (0,020 moles) de monohidrato de 2-aminotetrazol en 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agita a 20°C durante 16 horas aproximadamente, evaporándose entonces para proporcionar un residuo que se lava con agua. El residuo se recrystaliza dos veces en ácido acético para proporcionar 2,4-dimetil-8-(1H-tetrazol-5-ilcarbamoil)quinolina, p.f. 300-305°C.

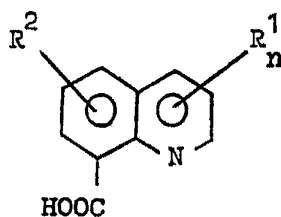
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados sustituidos de tetrazol, de fórmula:



5 en la que R¹ es alquilo o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, R² es alquilo o alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, hidrógeno, nitro o halógeno, R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y n es 0, 1 ó 2, y sus sales farmacéuticamente
10 aceptables; caracterizado porque comprende activar una 8-carboxiquinolina de fórmula:



y hacerla reaccionar con un aminotetrazol de fórmula:



15 en cuyas fórmulas R¹, R², R³ y n se definen como anteriormente; y recuperar el compuesto deseado; tras lo cual, si se desea, el compuesto resultante se hace reaccionar con un compuesto básico para formar una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo y se recupera la sal.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el reactante 8-carboxiquinolina se activa mediante reacción del grupo ácido carboxílico de la misma con N,N'-carbonildiimidazol, cloruro de tionilo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, cloroformato de etilo, cloroformato de N-butilo o cloruro de p-nitrofenoxibencilo.

10 3.- Procedimiento para preparar derivados sustituidos de tetrazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 ABR. 1978
RIKER LABORATORIES INC.

J. M. GOMEZ ACEBO Y PARRAS
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz