

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.12.76 (P. 209361)

Pierwszeństwo: 19.12.75 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 07.11.77

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1981

Int. Cl.² C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 513/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazonu o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{N}-$ i $-\text{S}-$, R_1 oznacza atom wodoru, grupę aminową lub karboksylową, grupę karbamylową lub dokondensowany pierścień benzenowy lub grupę tetrazolilową-5, R_2 oznacza grupę karboksylową, karbamylową lub tetrazolilową-5.

Związki o wzorze 1 mogą występować w postaci wolnych związków, a również w postaci soli z zasadami lub kwasami.

A oznacza zwłaszcza $-\text{S}-$, przede wszystkim jednak grupę $-\text{CH}=\text{CH}-$. W ramach wyżej podanej definicji R_1 oznacza zwłaszcza wodór, dokondensowany pierścień benzenowy, grupę tetrazolilową-5.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze 2, w którym Q' oznacza R_1 lub grupę $-\text{CN}$, R' ma znaczenie takie jak R_2 lub oznacza grupę $-\text{CN}$ i przynajmniej jedna z grup Q i R' stanowi grupę $-\text{CN}$, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej z wodą, w obecności mocnego kwasu lub zasady, przez co powoduje się hydrolizę grupy cyjanowej do grupy karboksylowej lub karbamylowej lub z azydkiem sodowym, który ulega addycji do grupy CN z utworzeniem grupy tetrazolilowej-5.

Otrzymane związki następnie ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasem, lub o ile

2

zawierają grupy karboksylowe, również w sole z organicznymi lub nieorganicznymi zasadami. Z otrzymanych pierwotnie soli ewentualnie uwalnia się wolne związki o wzorze 1.

Produkty wyjściowe są związkami nowymi i otrzymuje się z odpowiednich amidów kwasów przez reakcję z chlorkiem tionylu lub z odpowiednich związków chlorowcowych i cyjanku miedzi w dwumetyloformamidzie.

Związki o wzorze 1 otrzymywane przez hydrolizę lub przez reakcję z azydkiem sodowym mają identyczne właściwości.

Otrzymywane sposobem według wynalazku nowe związki znajdują zastosowanie w terapii lub mogą służyć jako produkty pośrednie do wytwarzania środków leczniczych, przy czym należy podkreślić ich działanie przeciwalergiczne. Leki te można wykorzystać w profilaktyce i leczeniu schorzeń alergicznych, takich jak astma lub gorączka sienna, zapalenie spojówek, pokrzywka, egzema, uczuleniowe zapalenie skóry. Związki te wykazują ponadto działanie bronchodylatoryjne, i rozszerzające naczynia. Przy najważniejszym stosowaniu, a mianowicie w profilaktyce astmy, należy wymienić jako zalety w stosunku do produktu handlowego kwasu kromoglicynowego, dłuższy okres działania i przede wszystkim możliwość działania doustnego.

Znanym produktem handlowym o podobnym działaniu jest kromoglikaminian sodowy, tak zwany

Intal B, o wzorze A. Wcześniej jeszcze w hollenderskim opisie patentowym nr 6 414 717 omówiony jest związek o wzorze B.

Podając różne związki badaniom na test PCA (hamowanie pasywnej skórnej anafilaksji) na ich działanie przeciwalergiczne okazało się, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku w przeciwieństwie do nieczynnych doustnie znanych związków porównawczych, wykazują dobre działanie przy stosowaniu doustnym.

Tak więc przy stosowaniu kwasu 11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-2-karboksylowego doustnie szczerom LD₅₀ wynosi 2,7 mg/kg przy bardzo małej toksyczności (LD₅₀ dla myszy, doustnie > 2000 mg/kg).

Również inne otrzymywane sposobem według wynalazku substancje czynne wykazują dobre działanie przy stosowaniu doustnym, jak wskazują dane w przytoczonej niżej tabelicy.

- I: kwas 11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-2-karboksylowy,
 II: kwas 11-keto-12-H-chino[2,1-b]-chinazolino-10-karboksylowy,
 III: kwas 11-keto-11-H-2-metokspirydo[2,1-b]-chinazolino-8-karboksylowy,
 IV: kwas 11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-3-karboksylowy,
 V: kwas 6-keto-6-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-8-karboksylowy.

T a b l i c a

Substancja	Dawka (mg/kg)	Zahamowanie PCA (%)
A	100	nie czynne
B	100	nie czynne
I	2,7	50
II	100,0	70
III	100,0	50
IV	100,0	75
V	100,0	64

Do stosowania farmaceutycznego sporządza się ze związków otrzymywanych sposobem według wynalazku i z substancji pomocniczych oraz nośników znanymi metodami, zwykle stosowane preparaty galenowe, np. kapsułki, tabletki, drażetki, roztwory, zawiesiny do stosowania płucnego, sterylne izotoniczne roztwory wodne do stosowania pozajelitowego, kremy, maści, lotiony, emulsje lub spray'e do stosowania miejscowego.

Dawka jednostkowa zależy od stanu alergicznego. Na ogół wynosi ona na 1 kg wagi ciała dla stosowania płucnego od około 20 do 500 µg, do stosowania dożylnego od około 0,2—10 mg, do stosowania doustnego od około 1 do 50 mg. Do nosa i oczu stosuje się od około 0,5 do 25 mg.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-2-[1H-tetrazol-5-ilo]-chinazolina o wzorze 3.

5,2 g 2-cyano-11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-1,8 g azydku sodowego i 1,5 g chlorku amonowego ogrzewa się w 60 ml dwumetyloformamidu

przez 10 godzin do temperatury 90—110°C. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się rozcieńczonym kwasem octowym i tetrazolilochinazolinę odciąga się.

Analiza: C₁₃H₈N₆O

obliczono:	C% 59,09	H% 3,03	N% 31,82
znaleziono:	58,88	3,26	31,96

Przykład II. Kwas 11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-2-karboksylowy

5 g 2-bromo-11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-2, 2 g cyjanku miedziowego i 40 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się do wrzenia przez 6 godzin pod chłodnicą zwrotną i następnie wkrapla mieszaninę 1,2 ml stężonego kwasu solnego, 11 ml wody i 7,5 g chlorku żelazowego, miesza przez 1 godzinę w temperaturze 60—70°C i wylewa do wody z lodem. 3,8 g tak otrzymanej 2-cyano-11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-2-karboksylowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną 60 ml stężonego kwasu solnego i 40 ml wody, przez 8 godzin. Po oziębieniu wykrystalizowuje chlorowodorek kwasu 11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-2-karboksylowego.

Dla wolnego kwasu długofalowe maksyma w widmie nadfioletu i odpowiednie wartości molowych logarytmicznych współczynników ekstynkcji wynoszą:

λ max. [nm]	log E
360	3,74
330	3,89

Analogicznie jak w przykładach I i II wytwarza się następujące związki:

kwas 11-keto-11-H-2-metylo-pirydo[2,1-b]-chinazolino-8-karboksylowy,

Analiza: C₄₄H₁₀N₂O₃

obliczono:	C 66,14%	H 3,94%	N 11,02%
znaleziono:	C 66,19%	H 4,09%	N 11,11%

kwas 13-keto-13-H-benzo(g)-pirydo[2,1-b]-chinazolino-10-karboksylowy,

Analiza: C₁₇H₁₀N₂O₃ · HCl

obliczono:	C 62,48%	H 3,37%	N 8,58%	Cl 10,87%
znaleziono:	C 62,62%	H 3,50%	N 8,33%	Cl 10,02%

kwas 11-keto-11-H-2-metoksy-pirydo[2,1-b]-chinazolino-8-karboksylowy,

Analiza: C₁₄H₁₀N₂O₄ · HCl

obliczono:	C 54,81%	H 3,59%	N 9,15%	Cl 11,38%
znaleziono:	C 54,78%	H 3,66%	N 8,94%	Cl 11,56%

kwas 11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-3-karboksylowy,

Analiza: C₁₃H₈N₂O₃

obliczono:	C 65,50%	H 3,33%	N 11,67%
znaleziono:	C 65,24%	H 3,21%	N 11,79%

kwas 6-keto-6-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-8-karboksylowy,

Analiza: C₁₂H₇N₃O₃ · HCl

obliczono:	C 51,89%	H 2,88%	N 15,33%
znaleziono:	C 51,89%	H 3,03%	N 15,87%

11-keto-11-H-pirydo[2,1-b]-chinazolino-2-karboksylowy,

Analiza: $C_{13}H_9N_3O_2$

obliczono: C 65,27% H 3,77% N 17,57%
znaleziono: C 65,00% H 3,65% N 17,38%

kwasy 12-keto-12-H-chino-[2,1-b]-chinazolino-10-karbo-
boksylowy,

Analiza: $C_{17}H_{10}N_2O_3 \cdot H_2O$

obliczono: C 66,23% H 3,90% N 9,09% O 20,78%
znaleziono: C 66,48% H 3,90% N 8,84% O 21,02%

Wyżej wymienione związki można również wy-
odrębnić w postaci soli kwasów, zwłaszcza kwasów
mocnych. O ile zawierają grupę karboksylową, moż-
na je również przeprowadzić z zasadami, np. w sole
metali alkalicznych lub w sole alkiloaraniowe.

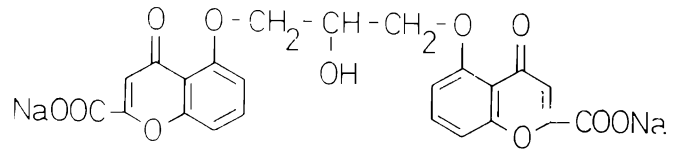
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chi-
nazolonu o wzorze 1, w którym A oznacza grupę
—CH = CH—, —CH = N— lub —S—, R_1 oznacza
atom wodoru, dokondesowany pierścień benzenowy,
grupę aminową lub karboksylową, lub grupę kar-
bamyłową lub tetrazolilową-5, R_2 oznacza grupę
karboksylową, karbamyłową lub tetrazolilową-5 w
postaci związków wolnych lub ich soli z kwasami
ewentualnie z zasadami, **znamienny tym**, że związek
o wzorze 2, w którym Q ma znaczenie takie jak R_1
lub oznacza grupę —CN, R' ma znaczenie takie jak
 R_2 lub oznacza grupę —CN i przynajmniej jeden
z symboli Q' i R' stanowi grupę —CN, w tempera-
turze od temperatury pokojowej do temperatury

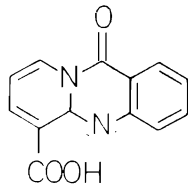
wrzenia mieszaniny reakcyjnej, wprowadza się re-
akcję z wodą w obecności mocnego kwasu lub za-
sady, powodując hydrolizę grupy cyjanowej do gru-
py karboksylowej, i otrzymany związek o wzorze 1
ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwa-
sem lub związek zawierający grupę kwasową prze-
prowadza w sól z zasadą lub z najpierw otrzymanej
soli uwalnia związek o wzorze 1.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chi-
nazolonu o wzorze 1, w których A oznacza grupę
—CH = CH—, —CH = N— lub —S—, R_1 oznacza
atom wodoru, dokondesowany pierścień benzenowy,
grupę aminową lub karboksylową lub karbamyłową
lub tetrazolilową-5, R_2 oznacza grupę karboksylową,
karbamyłową lub tetrazolilową-5, przy czym przy-
najmniej jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza grupę
tetrazolilową-5, w postaci związków wolnych lub
ich soli z kwasami ewentualnie z zasadami, **zna-
mienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym Q
ma znaczenie takie jak R_1 lub oznacza grupę —CN,
 R' ma znaczenie takie jak R_2 lub oznacza grupę
—CN i przynajmniej jeden z symboli Q i R' stanowi
grupę —CN, w temperaturze od temperatury poko-
jowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyj-
nej, wprowadza się w reakcję z azydkiem sodowym,
który ulegając addycji do grupy CN tworzy grupę
tetrazolilową-5 i otrzymany związek o wzorze 1
ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwa-
sem lub związek zawierający grupę kwasową prze-
prowadza w sól z zasadą lub z najpierw otrzymanej
soli uwalnia związek o wzorze 1.

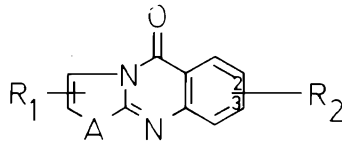
111 422



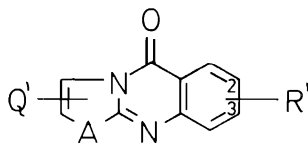
WZÓR A



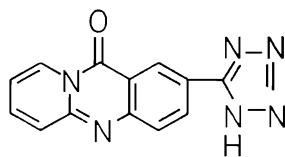
WZÓR B



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

Cena 45 zł