

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198224
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 12 76
(21) (PV 8041-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 12 75
(P 25 57 425.8)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 08 79
(45) Vydáno 15 05 83

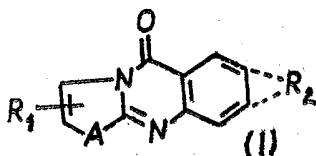
(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
C 07 D 513/04 //
A 61 K 31/505

(72) Autor vynálezu SCHROMM KURT dr., INGELHEIM, MENTRUP ANTON dr.,
MAINZ-KASTEL, RENTH ERNST-OTTO dr. a
FÜGNER ARMIN dr., INGELHEIM (NSR)
(73) Majitel patentu C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů chinazolonu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů chinazolonu obecného vzorce I



ve kterém

A znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{CH}=\text{N}-$,

R₁ představuje atom vodíku, nakondenzovaný benzenový kruh, aminoskupinu nebo karboxylovou skupinu a

R₂ znamená karboxylovou skupinu nebo zbytek vzorce COR_4 , kde R₄ představuje alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, hydroxylaminoskupinu nebo 5-tetrazolylaminoskupinu, a jejich soli.

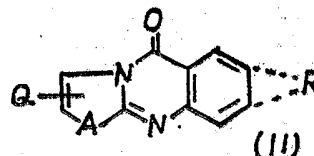
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě volných sloučenin nebo ve formě solí s bazickými nebo kyselými komponentami.

Symbol A představuje s výhodou skupinu $-\text{S}-$, především však skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Podle vynálezu se sloučeniny shora uve-

2

deného obecného vzorce I připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

A má shora uvedený význam,

Q znamená shora definovaný zbytek R₁ nebo skupinu $-\text{COCl}$ a

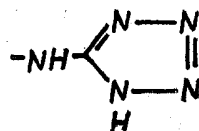
R představuje shora definovaný zbytek R₂ nebo skupinu $-\text{COCl}$,

s tím, že nejméně jeden ze symbolů Q a R znamená skupinu $-\text{COCl}$, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

H—Z

(III),

ve kterém v případě, že Q ve sloučenině obecného vzorce II znamená zbytek R₁, představuje Z hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, hydroxylaminoskupinu nebo zbytek vzorce



a v případě, že Q ve sloučenině obecného vzorce II znamená skupinu $-\text{COCl}$, představuje Z hydroxylovou skupinu, při teplotě mezi 0°C a bodem varu reakční směsi, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji sůl.

Produkty získané způsobem podle vynálezu je možno popřípadě převést na adiční soli s kyselinami nebo, obsahují-li karboxylové skupiny, také na soli s organickými nebo anorganickými bázemi. Ze solí resultujících jako primární produkty se popřípadě mohou uvolnit sloučeniny obecného vzorce I.

Výchozí látky je možno připravit o sobě známým způsobem.

sloučenina	dávka	potlačení PCA
ethylester 12-oxo-12-H-chino[2,1-b]-chinazolin-10-karboxylové kyseliny	100 mg/kg	70 %
11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-3-karboxylová kyselina	100 mg/kg	76 %
11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxamid	100 mg/kg	48 %
sodná sůl 12-oxo-12-H-chino[2,1-b]chinazolin-10-karboxylové kyseliny	0,6 mg/kg	50 %

K aplikaci se sloučeniny podle vynálezu obvyklým způsobem zpracovávají za pomoci nosných a pomocných látek na upotřebitelné lékové formy, například na kapsle, tablety, dražé, roztoky a suspenze pro podání orální, na aerosoly pro podání pulmonální, na sterilní isotonické vodné roztoky pro podání parenterální a na krémy, masti, prostředky k omývání, emulze nebo spraye pro lokální aplikaci.

Jednotková dávka závisí na dané indikaci, například na povaze alergického stavu. Obecně se na 1 kg tělesné hmotnosti aplikuje při pulmonálním podání cca 20 až 500 μg , při intravenózním podání cca 0,2 až 10 mg, a při orálním podání cca 1 až 50 mg účinné látky. Při nasální nebo okulární aplikaci se používá cca 0,5 až 25 mg účinné látky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Pro některé produkty byla měřena UV spektra. Měření bylo prováděno tak, že byl přesně navážen vzorek v množství cca 10 až 20 mg, navážka byla rozpuštěna v 10 ml dimethylsulfoxidu a roztok byl zředěn 0,01 N kyselinou chlorovodíkovou na příslušný objem. V příkladech jsou uváděna absorpční

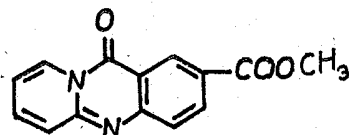
Nové sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu jsou použitelné jako léčiva nebo slouží jako meziprodukty pro přípravu léčiv. Výhodný je antialergický účinek popisovaných sloučenin, který je možno využít k profylaxi a léčbě alergických chorob, jako je astma nebo také senná rýma, zánež očních spojivek, kopřivka, ekzémy a atopická dermatitida. Popisované sloučeniny mimoto vykazují svalově relaxační (bronchodilatační) a vasodilatační účinek. V případě nejdůležitějšího použití těchto látek, kterým je profylaxe astmatu, je třeba jako jejich přednosti oproti obchodnímu preparátu, cromoglycinové kyselině, uvést delší dobu účinku a především pak účinnost při orálním podání.

Tak například následující sloučeniny podle vynálezu vykazují níže uvedené hodnoty při testu na potlačení pasivní kožní anafylaxe (PCA-test):

maxima v dlouhovlnné oblasti λ_{max} [n] a jim příslušející molární logaritmické koeficienty $\log \epsilon$.

Příklad 1

Methylester 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxylové kyseliny



6,2 g hydrochloridu 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxylové kyseliny se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem v desetinasobném množství thionylchloridu. Nerozpustný chlorid kyseliny se odsaje a až do úplného rozpuštění se vaří pod zpětným chladičem v deseti- až dvacetinasobném množství methanolu. Po ochlazení vykristaluje hydrochlorid methylesteru 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxylové kyseliny obsahující 1 mol methanolu a rozkládající se při teplotě 254°C .

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

vypočteno:

55,81 % C, 4,65 % H, 8,68 % N,
11,01 % Cl;

nalezeno:

55,53 % C, 4,35 % H, 8,82 % N,
11,29 % Cl.

UV:

 λ_{max} [nm]log ϵ

360

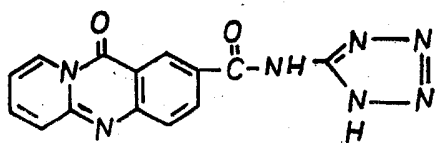
3,63

330

3,83

Příklad 2

11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]-N-(1-H-tetrazol-5-yl)chinazolin-2-karboxamid



5,53 g hydrochloridu chloridu 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxylové kyseliny, připraveného postupem podle příkladu 1, se při teplotě 0 až 10 °C vnese do roztoku 2,1 g aminotetrazolhydrátu, 6,1 g triethylaminu a 200 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 3 hodiny míchá, pak se k ní přidává kyselina octová až do kyselé reakce a vyloučený produkt se odsaje. Produkt se rozkládá při teplotě 330 °C.

Pro $C_{14}H_9N_7O_2$

vypočteno:

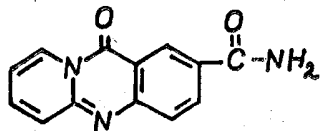
54,72 % C, 2,93 % H, 31,92 % N;

nalezeno:

54,93 % C, 3,17 % H, 31,63 % N.

Příklad 3

11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxamid



Z 10 g hydrochloridu 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxylové kyseliny se postupem podle příkladu 1 připraví chlorid kyseliny, který se 5 hodin míchá při teplotě místnosti ve směsi 200 ml dioxanu a 50 mililitrů koncentrovaného amoniaku. K reakční směsi se pak až do kyselé reakce přidává zředěná kyselina octová a vyloučené krystaly se odsají.

Pro $C_{13}H_9N_3O_2$

vypočteno:

65,27 % C, 3,77 % H, 17,57 % N;

nalezeno:

65,00 % C, 3,65 % H, 17,38 % N.

UV:

 λ_{max} [nm]log ϵ

359

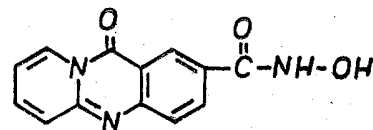
4,24

328

4,16

Příklad 4

11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-hydroxamová kyselina



5,9 g hydrochloridu chloridu 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxylové kyseliny, připraveného postupem podle příkladu 1, se při teplotě 20 °C vnese do roztoku 2,08 gramu hydroxylamin-hydrochloridu a 9,8 mililitru diisopropylaminu ve 100 ml dimethylformamidu, reakční směs se 5 hodin míchá, pak se okyslí zředěnou kyselinou octovou a produkt se odsaje.

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

vypočteno:

59,09 % C, 3,79 % H, 15,91 % N;

nalezeno:

59,20 % C, 3,70 % H, 15,49 % N.

UV:

 λ_{max} [nm]log ϵ

362

3,99

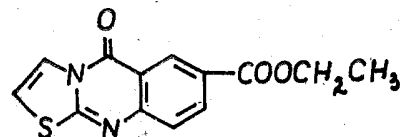
330

4,15

Analogickým způsobem se připraví rovněž sloučeniny v následujících příkladech.

Příklad 5

Ethylester 5-oxo-5-H-thiazolo[2,3-b]chinazolin-7-karboxylové kyseliny

Pro $C_{13}H_{10}N_2SO_3$

vypočteno:

56,93 % C, 3,65 % H, 10,22 % N,
11,68 % S;

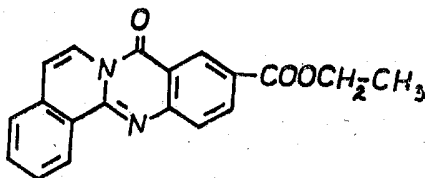
nalezeno:

56,87 % C, 3,82 % H, 10,21 % N,
11,82 % S.

Teplota tání 148 až 155 °C (methanol).

Příklad 6

Ethylester 8-oxo-8-H-isochino[1,2-b]chiazolin-10-karboxylové kyseliny

Pro $C_{19}H_{14}N_2O_3$

vypočteno:

71,70 % C, 4,40 % H, 8,81 % N;

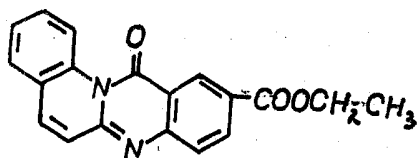
nalezeno:

71,58 % C, 4,40 % H, 8,68 % N.

Teplota tání 205 až 210 °C.

Příklad 7

Ethylester 12-oxo-12-H-chino[2,1-b]chiazolin-10-karboxylové kyseliny

Pro $C_{19}H_{14}N_2O_3$

vypočteno:

71,70 % C, 4,40 % H, 8,81 % N,
15,09 % O;

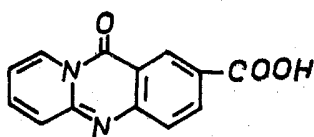
nalezeno:

71,70 % C, 4,17 % H, 8,67 % N,
15,95 % O.

Teplota tání 157 až 163 °C.

Příklad 8

11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chiazolin-2-karboxylová kyselina

Pro $C_{13}H_8N_2O_3$

vypočteno:

65,00 % C, 3,33 % H, 11,67 % N;

nalezeno:

64,95 % C, 3,46 % H, 11,58 % N.

UV:

 $\lambda_{\max}$ [nm] $\log \epsilon$

360

3,74

330

3,89

a) Sodná sůl

Ze získané pyrido-chinazolonkarboxylové kyseliny se ve vodě připraví působením vypočteného množství kyselého uhličitanu sodného a následujícím vysrážením ethanolom sodná sůl.

b) Ethanolamoniová sůl

1,2 g získané pyrido-chinazolonkarboxylové kyseliny se suspenduje ve 3 ml vody, přidá se 0,31 ml ethanolaminu a ethanolamoniová sůl se vysráží acetonitrem.

Pro $C_{15}H_{15}N_3O_4 \cdot H_2O$

vypočteno:

56,43 % C, 5,33 % H, 13,17 % N;

nalezeno:

57,25 % C, 4,96 % H, 13,46 % N.

UV:

 $\lambda_{\max}$ [nm] $\log \epsilon$

360

3,74

330

3,88

c) Triethanolamoniová sůl

2,4 g pyrido-chinazolonkarboxylové kyseliny se suspenduje ve 20 ml acetonitrilu a přidáním 3,6 g cca 85 % triethanolaminu se získá shora zmíněná sůl rozkládající se při teplotě nad 200 °C.

Pro $C_{19}H_{23}N_3O_6$

vypočteno:

58,61 % C, 5,91 % H, 10,80 % N;

nalezeno:

58,80 % C, 5,72 % H, 11,00 % N.

UV:

 $\lambda_{\max}$ [nm] $\log \epsilon$

359

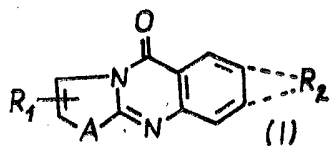
3,76

329

3,90

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů chinazonu o-
becného vzorce I



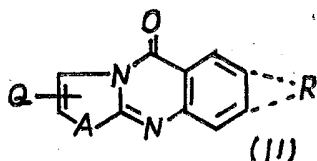
ve kterém

A znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-$
nebo $-\text{CH}=\text{N}-$,

R_1 představuje atom vodíku, nakondenzo-
vaný benzenový kruh, aminoskupinu nebo
karboxylovou skupinu a

R_2 znamená karboxylovou skupinu nebo
zbytek vzorce COR_4 , kde R_4 představuje al-
koxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, amino-
skupinu, hydroxylaminoskupinu nebo 5-te-
trazolylaminoskupinu,

a jejich solí,
vyznačující se tím, že se sloučenina obec-
ného vzorce II



ve kterém

A má shora uvedený význam,

Q znamená shora definovaný zbytek R_1
nebo skupinu $-\text{COCl}$ a

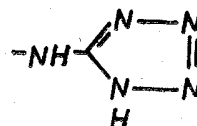
R představuje shora definovaný zbytek R_2
nebo skupinu $-\text{COCl}$,

s tím, že nejméně jeden ze symbolů Q a
R znamená skupinu $-\text{COCl}$,
nechá reagovat se sloučeninou obecného
vzorce III

$\text{H}-\text{Z}$

(III),

ve kterém v případě, že Q ve sloučenině
obecného vzorce II znamená zbytek R_1 ,
představuje Z hydroxylovou skupinu, alko-
xyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminosku-
pinu, hydroxylaminoskupinu nebo zbytek
vzorce



a v případě, že Q ve sloučenině obecného
vzorce II znamená skupinu $-\text{COCl}$, před-
stavuje Z hydroxylovou skupinu, při teplo-
tě mezi 0°C a bodem varu reakční směsi,
a získaná sloučenina obecného vzorce I se
popřípadě převede na svoji sůl.