



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 449.446	(12) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 1-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 594.766	(32) FECHA 10-7-75	(33) PAIS EE.UU.
---	-----------------------	---------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D;A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDOS 1-OXO-1H-6--PIPERIDINO-PIRIMIDO-1,2-a7-QUINOLIN-2-CARBOXILICOS FARMA COLOGICAMENTE ACTIVOS Y ESTERES DE LOS MISMOS"

(71) SOLICITANTE (ES)

PFIZER INC. (2 36 507)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)

Saul Bernard Kadin y Peter Francis Moore

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P-63.392)

TGG.

POOR  
QUALITY

Esta invención se relaciona a la producción de ácidos pirimido/1,2-a/-quinolin-2-carboxílicos y los derivados de los mismos que se utilizan como agentes antiúlceras. Más particularmente, se relaciona a la producción de los ácidos 1-oxo-1H-6-piperidino-pirimido /1,2-a/quinolin-2-carboxílicos y ésteres de los mismos que son farmacológicamente activos y que son útiles como agentes antiúlceras.

Las úlceras crónicas gástricas y duodenales, colectivamente conocidas como úlceras pépticas, son una enfermedad común para la que se ha desarrollado una variedad de

tratamientos. El tratamiento depende de la severidad de la úlcera y muchos van desde el tratamiento dietético y médico (droga) a la cirugía. Se ha utilizado una amplia variedad de drogas para tratar las úlceras; la más reciente de las cuales que ha ganado una amplia atención es el sodio de carbenoxolona, la sal disódica del hemisuccinato del ácido glicirretínico. Se ha reportado como que evita la formación y acelera la curación de las úlceras gástricas en animales, incluyendo los humanos ("Sodio de Carbenoxolona: A Symposium", J.M. Robson y F.M. Sullivan. Eds., Butterworths, Londres 1968). Sin embargo, su uso está acompañado de efectos laterales indeseables similares a los de la aldosterona, tales como actividad antidiurética y retensora de sodio y, a veces, pérdida de potasio, a tal grado que la terapia continuada con este agente a menudo conduce a la hipertensión, a la debilidad muscular y, finalmente a la falla congestiva del corazón.

Por lo tanto, es deseable un tratamiento efectivo para las úlceras pépticas. Es especialmente deseable un tratamiento que efectivamente actúe sobre las úlceras gástricas, sin provocar efectos laterales similares a los de la aldosterona, observados con la carbenoxalona.

La síntesis de la 1H-pirimido[1,2-a]quinolina parece ser haber sido por primera vez reportada por Antaki y colaboradores, J. Chem. Soc., páginas 551 a 555 (1951),

quién condensó la 2-cloroquinolina con beta-aminocrotonato de etilo en la presencia de carbonato de potasio anhidro y un vestigio de bronce de cobre para producir la 1-oxo-1H-3-metilpirimido[1,2-a]quinolina. No se reportó utilidad para el compuesto.

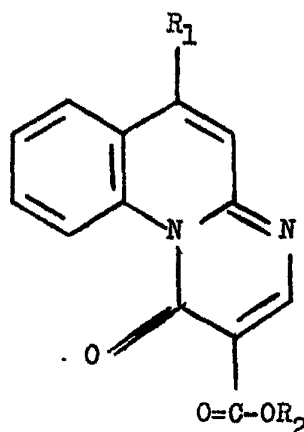
Antaki, J. Am. Chem. Soc., 80, 3066-9 (1958), reporta la condensación de 2-aminoquinolina y del etoximetilencianoacetato de etilo para dar el 2-quinolilamino-metilencianoacetato de etilo el que cuando se destila bajo presión reducida produce el 1-oxo-1H-pirimido[1,2-a]-quinolin-2-carbonitrilo. El compuesto demostró acción anti-quistosomática.

Richardson y colaboradores, J. Med. chem., 15, 1203-6 (1972), describe el 1-oxo-1H-pirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo y reporta que es inactivo como agente antimicrobiano. Cuando se probó para su actividad antiúlcera por el método descrito en la presente, se encontró que era inactivo por la vía oral de administración.

Gupta y colaboradores, Indian J. Chem., 9, 201-206 (1971) reporta la preparación del 1-oxo-1H-6-hidroxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo y su investigación como agente hipoglicémico. Sin embargo, el compuesto descrito por él se cree que ha sido incorrectamente identificado puesto que difiere en sus propiedades químicas de el

compuesto nombrado preparado por el método descrito en esta solicitud. El 1-oxo-1H-6-hidroxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo, cuando se probó para su actividad antiúlcera por el método descrito en la presente, no exhibió actividad por la vía oral de administración.

Ahora se ha encontrado que los compuestos que tienen la fórmula



las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos en los que R<sub>2</sub> es hidrógeno y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos en los que R<sub>1</sub> es piperidino, exhiben potente actividad antiúlcera. En la fórmula anterior, R<sub>1</sub> es piperidino; y R<sub>2</sub> está seleccionada del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Por el término "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se quieren decir las sales tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, de sodio y de potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y de magnesio; sales de aluminio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas tales como trietilamina, tri-n-butilamina, piperidina, trietanolamina, dietilaminoetilamina, N,N'-dibenziletildiamina y pirrolidina.

Los compuestos de esta invención se preparan fácilmente por condensación de la 2-amino-4-(R<sub>1</sub>-sustituido)-quinolina apropiada con el etoximetilenmalonato de dialquilo apropiado para producir el correspondiente intermediario de 4-(R<sub>1</sub>-sustituido)-2-quinolilaminometilenmalonato de dialquilo el que luego se cicliza hasta dar el 1-oxo-1H-6-(R<sub>1</sub>-sustituida)pirimido[1,2-a]-quinolin-2-carboxilato de alquilo deseado.

La condensación se lleva a cabo calentando una mezcla estequiométrica del reactivo de 2-aminoquinolina y el etoximetilenmalonato de dialquilo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 125°C. Las temperaturas más bajas no son deseables debido a que la reacción procede a un régimen demasiado lento. Pueden utilizarse temperaturas más elevadas pero parece no ofrecer ventajas. La reacción, por lo tanto,

convenientemente se lleva a cabo como una fusión. Como es natural, puede llevarse a cabo en solvente o en una mezcla de solventes; por ejemplo, etanol, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo. Sin embargo, desde el punto de vista práctico un solvente parece ser innecesario.

La condensación, cuando se lleva a cabo bajo las condiciones anteriores, produce el intermediario de 4-(R<sub>1</sub>-sustituido)-2-quinolilaminometilomalonato de dialquilo. Este intermediario se cicliza después, de preferencia térmicamente, al correspondiente 1-oxo-1H-6-(R<sub>1</sub>-sustituido)pirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de alquilo. La ciclización se lleva a cabo calentando el intermediario de 4-(R<sub>1</sub>-sustituido)-2-quinolilaminometilomalonato de dialquilo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 175°C y aproximadamente 250°C, hasta que la ciclización queda esencialmente completa, usualmente en un periodo de entre aproximadamente 1 y 2 horas. La ciclización ventajosamente se logra calentando el intermediario en un diluyente de reacción inerte apropiado; es decir, en un compuesto que permite el control de la temperatura de reacción, es estable a las temperaturas relativamente altas empleadas y que no reacciona con el material de partida o con los productos de ciclización. Representativos de dichos diluyentes son hidrocarburos de alto punto de ebullición tales como perhidronaftaleno,

aceite mineral, dietilbenceno, anhídrido acético que contiene ácido sulfúrico, éter difenílico y difenilo, especialmente el que contiene 26.5 por ciento de difenilo y 73.5 por ciento de éter difenílico y se vende bajo la marca de Dowtherm A.

Es evidente que las etapas de condensación y ciclización pueden llevarse a cabo en una sola operación sin la necesidad de separar el intermediario de 4-(R<sub>1</sub>-sustituido)-2-quinolilaminometilenmalonato de dialquilo simplemente empleando una temperatura de reacción suficientemente elevada. La reacción total ventajosamente se lleva a cabo en un diluyente apropiado para permitir un estrecho control de la temperatura de reacción.

El procedimiento más favorecido comprende las dos etapas de la condensación y ciclización descritas anteriormente. El aislamiento del compuesto intermediario y la purificación subsecuente del mismo antes de la ciclización, generalmente produce un producto ciclizado de mejor calidad. Los ésteres, intermediarios para los ácidos correspondientes, se preparan por la elección del etoximetilenmalonato de dialquilo apropiado de acuerdo con el método preferido de preparación descrito anteriormente. Alternativamente, los ésteres se preparan por un procedimiento de transesterificación de la base catalizada. El

procedimiento comprende tratar un éster de alquilo inferior (un compuesto en el que  $R_2$  es alquilo) con un alcohol, de preferencia en la presencia de una cantidad catalítica de una base (es decir, entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 20 por ciento por peso basado en el alcohol utilizado) tal como trietilamina o hidróxido de calcio, al aire y a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 50°C. Pueden utilizarse temperaturas más elevadas pero parece no ofrecer ninguna ventaja.

Los compuestos en los que  $R_1$  es alcoxi también convenientemente se preparan por la reacción de Williamson entre el 1-oxo-1H-6-cloro(o bromo)pirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de alquilo y el alcohol apropiado ( $R_1OH$ ) como se ejemplifica en la presente.

Los compuestos en los que  $R_1$  es piperidino se preparan por la reacción del 1-oxo-1H-6-cloro(o bromo)pirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de alquilo apropiado con piperidina en una relación molar de 1:2 y en un solvente inerte a la reacción, tal como etanol u otro alcohol, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y 100°C.

Los reactivos de quinolina 2-amino-4-alcoxi sustituidos fácilmente se preparan por la reacción de la 2-amino-4-hidroxiquinolina correspondiente con el éster

alquílico inferior apropiado de un ácido arilsulfónico, tal como un p-toluensulfonato de alquilo inferior o un éster de alquilo inferior de ácido sulfúrico. Alternativamente, se prepara por la reacción de una sal de metal - usualmente la sal de sodio - de la 2-amino-4-hidroxiquinolina apropiada con el haluro de alquilo inferior apropiado. El grupo amino se protege por acetilación, si es necesario, para evitar la alquilación.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la Fórmula I en las que R<sub>1</sub> es piperidino, se preparan fácilmente tratando la forma de la base libre del compuesto con el ácido apropiado en un solvente inerte a la reacción y recuperando la sal del ácido por filtración o por otro medio apropiado.

Los compuestos descritos en la presente son agentes antiúlceras efectivos por la vía intraperitoneal y la vía oral de administración contra úlceras gástricas. Estos productos no sólo aceleran la curación de dichas úlceras sino que también evitan la formación de úlcera y disminuyen la producción de ácido gástrico en los animales, incluyendo los humanos. Por lo tanto, puede decirse que son útiles para el control de úlceras gástricas. La incidencia de los efectos laterales, por ejemplo la retención de fluido similar al aldosterona y las alteraciones

de electrolito, que se producen conjuntamente con el uso de estos compuestos, es relativamente baja o no existente.

Los productos valiosos de esta invención pueden administrarse solos o en combinación con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía elegida de administración y de la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como polivinilpirrolidona, un Carbowax (polietilenglicoles sólidos no volátiles, obtenibles de Carbide and Carbon Chemicals Corporation), especialmente Carbowax 6000, almidón, azúcar de leche, etc., o en cápsulas solas o mezcladas con los mismos excipientes o excipientes equivalentes. También pueden ser administradas oralmente en la forma de elixires o suspensiones orales que pueden contener agentes proporcionadores de sabor y de color o pueden ser inyectadas parenteralmente; es decir, por ejemplo, intramuscularmente o subcutáneamente. Para la administración parenteral, se utilizan mejor en la forma de una solución estéril la que puede ser acuosa, tal como el agua, dextrosa isotónica, salina isotónica, solución de Ringer; o no acuosa, tal como aceites grasos de origen vegetal (de semilla de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de ajonjolí) y otros vehículos no acuosos que

no interfieren con la eficiencia terapéutica de la preparación y no son tóxicos en el volumen o la porción utilizada (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Adicionalmente, pueden hacerse ventajosamente composiciones apropiadas para preparación extemporánea de las soluciones antes de la administración. Dichas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo, propilenglicol, dietilcarbonato, glicerol, sorbitol, etc.; agentes tamponadores, así como anestésicos locales y sales inorgánicas para producir las propiedades farmacológicas deseables.

Tanto para la administración oral como interperitoneal, es efectiva una gama de dosificación comprendida entre aproximadamente 150 miligramos y aproximadamente 300 miligramos por día. El nivel de dosificación, con cuidadosa supervisión, puede llegar a una gama tan alta como de aproximadamente dos gramos por día. El propilenglicol es un portador o diluyente apropiado y conveniente para uso interperitoneal. El Carbowax 6000 es un excipiente favorecido para el uso oral. Las composiciones que contienen entre aproximadamente 50 por ciento y aproximadamente 90 por ciento por peso de polivinilpirrolidona o Carbowax 6000 son especialmente efectivas para la administración oral. Como es natural, pueden utilizarse cantidades mayores o menores del excipiente

pero no parecen ofrecer ventajas con respecto a estas proporciones. Para el uso interperitoneal, las formulaciones de polivinilpirrolidona se suspenden en portadores tales como agua, o en una solución salina que contiene 1 por ciento de carboximetilcelulosa y 0.1 por ciento de Tween 80 (ésteres polioxietilénicos de ésteres parciales de ácidos grasos y anhídridos de hexitol derivados de sorbitol, obtenibles de Atlas Chemical Industries, Inc.). Los productos solubles en agua de esta invención convenientemente se administran en soluciones en agua.

La efectividad de los productos de esta invención como agentes antiúlcera se determina por medio de la prueba del stressed en las ratas de la manera siguiente:

Se administran a ratas hembras que no han ayunado (de la sepa Charles River C-D) que pesaban entre 70 y 140 miligramos, la droga o el portador (animales de control) intraperitonealmente (en solución salina conteniendo 1 por ciento de carboximetilcelulosa y 0.1 por ciento de Tween 80) u oralmente (en agua) 3 horas antes de ser anestesiadas ligeramente con éter y unidas con cinta adhesiva en la posición supina a láminas individuales de plexiglass. Después de recuperarse de la anestesia, los animales retenidos se colocan horizontalmente

en un refrigerador mantenido a entre 10 y 12°C y 3 horas después se sacrifican por dislocación cervical. Se abre el abdomen de cada una de las ratas, se sujeta el píloro, y el estómago se infla con agua salina a través del tubo oral, y el esófago se sujeta y se excita el estómago. Los estómagos se colocan en una solución de formaldehído al 0.4 por ciento durante aproximadamente 30 segundos para endurecer las capas exteriores y facilitar el examen. Cada uno de los estómagos se corta después abriéndolo a lo largo de la curvatura mayor y la porción glandular (la parte posterior del estómago) se examina para ver si hay daño. Se registran el número de erosiones gástricas, su severidad y su color. Se utiliza la prueba de suma de clasificación Mann-Whitney-Wilcoxon para comparar el número promedio de erosiones gástricas en el grupo de control con el número promedio de erosiones gástricas en cada uno de los grupos tratados con la droga para determinar si eran estadísticamente diferentes. (Dixon y colaboradores, "Introduction to Statistical Analysis", tercera edición, McGraw-Hill Book Company, Nueva York, páginas de 344 a 347, 1969).

El efecto de los productos de esta invención sobre la excreción renal de agua y electrolitos en ratas, se determina de la manera siguiente:

Estudios Renales

Se administran a ratas hembra en ayunas (Charles River Sprague-Dawley CD, 114-127 gramos) o bien un vehículo (5 mililitros/kilogramo de una formulación que consiste de carboximetilcelulosa (10 gramos), cloruro de sodio (9 gramos), Tween 80 (1 gramo), agua (hasta 100 mililitros)) o del ácido 1-oxo-1H-6-etoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílico (10 miligramos/kilogramo, oralmente, po) o carbenoxolona (100 miligramos/kilogramo intraperitonealmente, ip). Una hora después, se administra a las ratas una carga salina (25 miligramos/kilogramos, po) y se colocan en jaulas de metabolismo y se recoge la excreción total de la orina durante 5 horas. El ácido 1-oxo-1H-6-etoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílico, cuando se da a una dosis de 10 miligramos/kilogramos po a ratas hembras una hora antes de la administración de una carga salina de 25 miligramos/kilogramos po, no altera el volumen de la orina recogida durante un periodo de 5 horas. La carbenoxolona a una dosis de 100 miligramos/kilogramos ip, bajo las mismas condiciones, provocó una disminución altamente significativa en el volumen de la orina recogida. A partir de estas observaciones, puede inferirse que en uso clínico, no se espera que el ácido 1-oxo-1H-6-etoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílico cause la edema y la hipertensión que aparece en los

humanos tratados con carbenoxolona. (Tween 80, una mezcla de complejo de éteres polioxietilénicos de ésteres parciales mezclados de anhídridos de sorbitol obtenible de Atlas Powder Company).

<u>Tratamiento</u>	Volumen de orina ml./5 hrs. prome- dio (SD)	Valor Relati- vo (Prueba/ control)	<u>Valor P</u>
Control	2.45 (.55)	1	--
Carbenoxolona (100 mg./kg ip)	.13 (.11)	0.05	<.001
Acido 1-oxo-1H-6- etoxipirimido[1,2-a]- quinolin-2-carboxíli- co	2.83 (.53)	1.15	N.S.

Los compuestos que tienen la fórmula anterior en los que R<sub>2</sub> es etilo y R<sub>1</sub> es metoxi o piperidino, exhiben actividad antiúlcera estadísticamente significativa por la vía oral de administración a niveles de dosificación de 10 miligramos/kilogramo y el compuesto de la fórmula en el que R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>1</sub> es etoxi también exhibe una actividad antiúlceras estadísticamente significativa a una dosis de 3 miligramos/kilogramo.

Su efecto antisecretorio gástrico en perros de bolsa (Heidenhain) se determinó por medio del procedimiento

siguiente.

Se estudió la actividad antisecretoria gástrica en perros que ayunaron durante toda la noche, de bolsa conscientes Heidenhain (hembras) utilizando pentagastрина, histamina o alimento para estimular la producción de ácido. La pentagastрина o histamina se administra como una infusión continua en la vena superficial de la pata a las dosis que se determinaron antes para simular la producción casi máxima de ácido de la bolsa gástrica. El estímulo alimenticio consiste de media lata de Ken-L-Ration (aproximadamente 220 gramos) por perro. Se utilizaron perros que pesaban entre 9 y 12.5 kilogramos. Se recogió el jugo gástrico a intervalos de 30 minutos enseguida de comenzar una infusión de histamina o pentagastрина o la ingestión del alimento de comida estándar. Se hicieron un total de 10 recolecciones para cada perro durante un experimento. La droga se administró oralmente después de la tercer recolección del jugo gástrico. Todos los volúmenes de muestra se registraron y se determinó la concentración ácida titulando alícuotas de muestra (1.0 mililitros) a un pH de 7.4 con NaOH 0.1 N utilizando un medidor de pH (Radiómetro) y autobureta. La droga se administró oralmente después de colocarla en cápsulas de gelatina.

El ácido 1-Oxo-1H-6-etoxipirimido[1,2-a]quinolin-

2-carboxílico inhibió la salida de ácido estimulada con pentagastrina en un 47 por ciento en comparación con los niveles de control de predroga en seguida de una dosis oral de 50 miligramos/kilogramo. Este compuesto no exhibió efecto sobre la producción de ácido estimulada por el alimento o la producción de ácido estimulada por histamina a dosificaciones orales de 100 miligramos/kilogramo.

EJEMPLO I

Acido 1-Oxo-1H-6-metoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílico

A) se calienta sobre un baño de vapor una mezcla de 2-amino-4-metoxiquinolina (34 gramos, 0.196 mol) y etoximetilenmalonato de dietilo (46.8 gramos, 0.216 mol). Se forma una fusión transparente dentro de un periodo aproximado de 10 minutos y después de un periodo aproximado de 20 minutos comienza a resolidificarse. La mezcla se calienta un total de 45 minutos y luego se enfría. El producto, el 4-metoxi-2-quinolilaminometilenmalonato de dietilo, se cristaliza, de etanol (350 mililitros) como un sólido esponjoso; punto de fusión entre 136.5 y 137.5°C.

Análisis

Calculado para  $C_{18}H_{20}N_2O_5$ : C, 62.78; H, 5.85; N, 8.14%  
Encontrado: C, 62.72; H, 6.10; N, 8.37%

B) A 300 mililitros de Dowtherm A a una temperatura de 100° se añade el producto de A anterior (55 gramos, 0.16 mol) y la solución color amarillo clara resultante se calienta a una temperatura comprendida entre 230 y 233°C durante un periodo de una hora y tres cuartos. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con acetato de etilo (500 mililitros) y luego se extrae con ácido clorhídrico 1N (3 x 120 mililitros). Los extractos se combinan, se hacen básicos con hidróxido de amonio al 20 por ciento y se enfría para precipitar el producto. Se filtra y se recristaliza sucesivamente de etanol, benceno-ciclohexano (1:1) y etanol para dar 15.5 gramos del éster etílico como cristales amarillos; punto de fusión entre 130 y 130.5°C.

Análisis

Calculado para  $C_{16}H_{14}N_2O_4$ : C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39%  
Encontrado: C, 64.38; H, 4.80; N, 9.54%

C) Se repite el procedimiento del Ejemplo I-B pero comenzando con 3.5 gramos de 4-metoxi-2-quinolil-aminometilenmalonato de dietilo. El producto se recupera enfriando la mezcla de reacción, diluyéndola con ciclohexano (150 mililitros) para precipitar el producto crudo como un material gomoso color marrón. Se obtiene en forma cristalina calentando la mezcla de reacción diluida hasta la ebullición y filtrando la mezcla caliente. Al hervir,

se precipita el éster etílico como cristales amarillos y se separa por filtración. Rendimiento = 1.1 gramos. La purificación adicional se logra por recristalización de etanol.

#### Hidrólisis del Ester

Se calienta sobre un baño de vapor durante un periodo de media hora, una mezcla de 1-oxo-1H-6-metoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo (3.0 gramos) y ácido clorhídrico concentrado (60 mililitros). Se enfría después y se filtra para dar 0.87 gramos del producto del título. Se recristaliza de N,N-dimetilformamida; punto de fusión 219°C (descomposición).

#### Análisis

Calculado para  $C_{14}H_{10}N_4O_2$ : C, 62.22; H, 3.73; N, 10.37%

Encontrado: C, 61.60; H, 3.73; N, 10.30%

#### EJEMPLO II

#### Acido 1-Oxo-1H-6-Etoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílico

Se repiten los procedimientos de los Ejemplos I-A y I-c pero comenzando a partir de 2-amino-4-etoxiquinolina en lugar de la 2-amino-4-metoxiquinolina para dar el éster etílico del compuesto del título; punto de fusión entre 143 y 145°C.

La hidrólisis del éster de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I produce el ácido; punto de

fusión 205°C (descomposición)

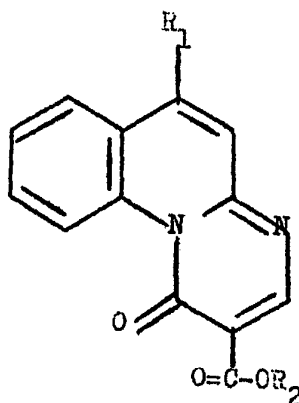
Análisis

Calculado para  $C_{15}H_{12}N_4O_2$ : C, 63.37; H, 4.26; N, 9.86%

Encontrado : C, 63.16; H, 4.33; N, 9.91%

EJEMPLO III

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de las 2-amino-4-(sustituída)quinolinas apropiadas y de los etoximetilmalonatos de alquilo inferior apropiados por medio de los procedimientos del Ejemplo I-A y I-C. Las formas de ácido se produjeron por el procedimiento de hidrólisis del Ejemplo I.



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>
OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
OCH <sub>3</sub>	O-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

EJEMPLO IV

1-Oxo-1H-6-cloropirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de Etilo

A) Se calienta sobre un baño de vapor durante un periodo de 45 minutos, una mezcla de 2-amino-4-cloroquinolina (15.5 gramos, 0.087 mol) y etoximetilenmalonato de dietilo (20.8 gramos, 0.096 mol). Se añade isopropanol (75 mililitros) a la fisión transparente caliente que luego se enfría. El producto se separa y se filtra, se lava con isopropanol y se seca. Rendimiento = 26.0 gramos, de un sólido blanco; punto de fusión entre 108.5 y 109.6°C. Se utiliza directamente en la Etapa B sin purificación adicional.

La recristalización de etanol produce una muestra analítica, punto de fusión entre 109 y 110°C.

Análisis

Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl: C, 65.37; H, 5.16; N, 8.97%  
Encontrado: C, 65.18; H, 5.17; N, 9.07%

B) Se añade el intermediario de 4-cloro-2-quinolil-

aminometilenmalonato de dietilo de la etapa A (26 gramos) a Dowtherm A (75 mililitros) a una temperatura de 100°C. La solución clara resultante se calienta a una temperatura comprendida entre 235 y 237°C., durante un periodo de 80 minutos y luego se enfría. Se añade hexano (100 mililitros) a la mezcla de reacción y el producto que se precipita se recupera por filtración, se lava con hexano y se seca. Se recristaliza de acetonitrilo, punto de fusión entre 178 y 179°C.

#### Análisis

Calculado para  $C_{15}H_{11}N_2O_3Cl$ : C, 59.51; H, 3.66; N, 9.26%  
Encontrado: C, 59.02; H, 3.65; N, 9.09%

La repetición del procedimiento anterior pero utilizando el etoximetilenmalonato de dialquilo apropiado en lugar del éster dietílico produce los ésteres metílico, n-propílico, isopropílico y nbutílico del compuesto del título.

#### EJEMPLO V

#### 1-Oxo-1H-6-Etoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de Etilo

Se calienta a reflujo durante un periodo de 24 horas una mezcla de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (20 miligramos) y 1-oxo-1H-6-cloropirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo (1.5 gramos) en etanol (75 mililitros). El solvente se elimina bajo presión reducida y el

residuo se divide entre ácido clorhídrico 3N (25 mililitros - acetato de etilo (100 mililitros)). Las fases se separan y la fase de acetato de etilo se extrae con ácido clorhídrico 3N (2 x 20 mililitros). Los extractos de ácido se combinan, se hacen básicos con hidróxido de amonio al 20 por ciento y el precipitado resultante se recupera por filtración (235 miligramos). Se recristaliza de ciclohexano (30 mililitros) - benceno (5 mililitros); punto de fusión entre 143 y 144°C.

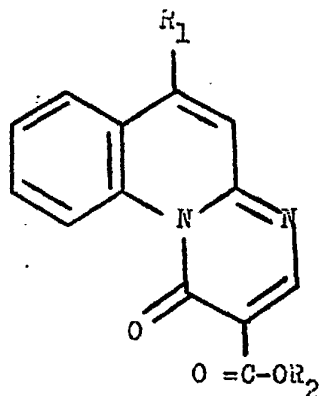
Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{16}N_2O_4$ : C, 65.37; H, 5.16; N, 8.97.

Encontrado: C, 65.18; H, 5.17; N, 9.07.

EJEMPLO VI

Se repite el procedimiento del Ejemplo V pero utilizando los productos apropiados del Ejemplo V y los alcoholes apropiados para dar:



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

EJEMPLO VII

1-Oxo-1H-6-hidroxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de Etilo

Se calienta a reflujo durante un periodo de 3 horas y media una mezcla de 1-oxo-1H-6-metoxiprimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo (596 miligramos, 2.0 milimoles) en ácido bromhídrico al 30 por ciento en ácido acético (20 mililitros). La mezcla de reacción se enfría después y el producto, el ácido 1-oxo-1H-6-hidroxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílico, se filtra. Se re-cristaliza de N,N-dimetilformamida. Rendimiento = 160 miligramos, punto de fusión 268.5°C (descomposición)

Análisis

Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>: C, 60.94; H, 3.14; N, 10.94%

Encontrado: C, 60.40; H, 3.20; N, 10.92%

El ácido se esterifica refluando con un exceso de etanol en la presencia de ácido clorhídrico al 3 por ciento como catalizador, durante 4 horas. El exceso de etanol se elimina después por destilación, el residuo

se diluye con agua y luego se trata con carbonato de sodio sólido hasta que se elimina todo el ácido presente. El producto del título se filtra, se lava con agua y se seca.

EJEMPLO VIII

Clorhidrato de 1-Oxo-1H-6-piperidinopirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo

Se añade piperidina (341 miligramos, 4.0 milimoles) a una pasta de 1-oxo-1H-6-cloropirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo (605 miligramos, 2.0 milimoles) en etanol (15 mililitros), y la mezcla se calienta a reflujo sobre un baño de vapor hasta que se forma una solución transparente. El solvente se elimina después bajo presión reducida para dejar un residuo gomoso.

El residuo se disuelve en éter dietílico (50 mililitros) y la solución resultante se trata con acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno. El precipitado que se forma se filtra y se recristaliza disolviéndolo en etanol caliente (10 mililitros) y añadiendo éter en ebullición (40 mililitros) a la solución. Al enfriarse, se precipitan cristales de color amarillo esponjosos. Se recuperan por filtración y se secan. Rendimiento = 365 miligramos; punto de fusión 221°C (descomposición)

Análisis

Calculado para  $C_{20}H_{21}O_3N_3 \cdot HCl$ : C, 61.93; H, 5.72; N, 10.83%

Encontrado: C, 61.86; H, 5.76; N, 10.77%

La repetición del procedimiento anterior pero utilizando el 1-oxo-1H-6-cloropirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de alquilo apropiado como reactivo produce los ésteres metílico, n-propílico, isopropílico y n-butílico correspondiente del compuesto del título.

Otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se preparan sustituyendo el ácido apropiado por el ácido clorhídrico. Las siguientes sales se preparan de esta manera a partir de los ésteres producidos anteriormente:

Sulfato	benzoato
citrate	fumarato
acetato .	tartrato
butirato	succinato
glicolato	p-toluensulfonato.

Los ésteres se hidrolizan por medio del procedimiento del Ejemplo I para producir la sal de clorhidrato. La neutralización de las sales de ácido produce el ácido libre.

EJEMPLO IX

Formación de la Sal

Los productos de ácido de los Ejemplos I, II, III y VII se convierten a las sales de sodio, de potasio, de amonio, de calcio, de magnesio, de aluminio, de trietilamina, de tri-n-butilamina, de piperidina, de trietanolamina, de dietilaminoetanolamina de pirrolidina y de N,N-dibenziletildiamina, por medio de la reacción con un equivalente de hidróxido de metal, hidróxido de amonio o de amina apropiada, en agua o etanol, seguido por filtración de la sal si no es insoluble, o por la evaporación del solvente si la sal es soluble en el mismo.

EJEMPLO X

Tabletas

Se prepara una base de tabletas mezclando los siguientes ingredientes en las proporciones por peso indicadas:

Sucrosa, U. S. P.	80.3
Almidón de tapioca	13.2
Estearato de magnesio	6.5

Dentro de esta base de tabletas se mezcla el 1-oxo-1H-6-metoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de etilo suficiente como para proporcionar tabletas que contienen 20, 100 y 250 miligramos del ingrediente activo

por tableta. Las composiciones se comprimen hasta formar tabletas, con peso de 360 miligramos cada una, por medios convencionales.

EJEMPLO XI

Cápsulas

Se mezcla cantidad suficiente de ácido 1-oxo-1H-6-etoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílico como para proporcionar cápsulas que contienen 2, 6, 10, 25 y 50 miligramos del ingrediente activo por cápsula, con los siguientes ingredientes. Las composiciones siguientes se llenan dentro de cápsulas de gelatina dura convencionales en la cantidad de 300 miligramos por cápsula.

<u>Ingredientes</u>	<u>Peso miligramos/cápsula</u>
Droga	X
N-metilglucamina	18.00
Lactosa, anhidra	243.20-X
Almidón de maíz, anhidro	30.00
* Talco	8.80
* Talco añadido antes de la encapsulación.	

EJEMPLO XII

Solución

Se prepara una solución de 1-oxo-1H-6-metoxipirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxilato de n-butilo con la

siguiente composición:

Ingrediente efectivo	6.04 gramos
Hexahidrato de cloruro de magnesio	12.36 gramos
Monoetanolamina	8.85 mililitros
Propilenglicol	376.00 gramos
Agua, destilada	94.00 mililitros

La solución resultante tiene una concentración de ingrediente efectivo de 10 miligramos/mililitro y es apropiada para administración parenteral.

#### EJEMPLO XIII

##### Preparación Inyectable

Se mezclan íntimamente 1000 gramos de 1-oxo-1H-5-metoxipirimido[1,2-a]quinolincarboxilato de etilo y se muelen con 250 gramos de ascorbato de sodio. La mezcla seca molida se coloca en recipiente y se esterilizan con óxido de etileno después de lo cual los recipientes esterilizados se tapan. Para la administración intravenosa, se añade agua en cantidad suficiente a los materiales en los recipientes como para formar una solución que contiene 5.0 miligramos del ingrediente activo por mililitro de solución inyectable.

##### PREPARACION A

##### 2-Amino-4-Hidroxiquinolina

Se combinan el p-toluensulfonato de anilina y el cianoacetato de etilo apropiados en cantidades equimolares y se calientan a una temperatura de entre 225° y 260°, hasta que se obtiene como resultado la fusión. (Se utilizan temperaturas más elevadas si es necesario para lograr una fusión). La temperatura de la mezcla se baja hasta entre 240° y 250°C y el calentamiento se continúa durante un periodo de una hora. La fusión caliente se vacía en cloroformo enfriado con hielo (entre aproximadamente 1 y 1 1/2 litros por mol de reactivo de anilina) y la mezcla se agita durante una hora. El sólido se filtra, se añade a agua-etanol (1 litro de 1:1 por mol de reactivo de anilina) a una temperatura comprendida entre 45 y 50°C y la solución se hace básica con hidróxido de amonio. El sólido se separa por filtración y se recristaliza de un solvente apropiado tal como isopropanol.

#### PREPARACION B

#### Esteres de 2-amino-4-hidroxiquinolina a través de los Esteres del ácido p-toluensulfónico

Se calienta a reflujo durante un periodo comprendido entre 4 y 5 horas, una mezcla de la 2-amino-4-hidroxiquinolina apropiada y el p-toluensulfonato de alquilo inferior apropiado (con entre 10 y 20 por ciento de exceso molar) en xileno (entre aproximadamente 1 y 2 litros

por mol de compuesto de quinolina). Se enfría después, se filtra y la torta del filtro se lava con xileno. Se forma una pasta del sólido en KOH 3N durante un periodo de entre 15 y 20 minutos y luego se filtra. La torta del filtro se lava con agua, se seca y se recristaliza de un solvente apropiado.

Los reactivos de 2-amino-4-alcoxiquinolina inferior utilizados en los ejemplos precedentes se preparan por medio de este procedimiento general.

#### Vía de Alquilación con $R_1Br$

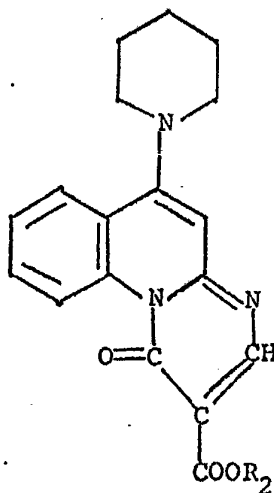
Se reaccionan cantidades equimolares de la 2-amino-4-hidroxiquinolina apropiada e hidruro de sodio apropiado en N,N-dimetilformamida caliente para producir el derivado de sodio de la 2-amino-4-hidroxiquinolina. Se añade una cantidad equimolar del reactivo  $R_1Br$  apropiado y la mezcla de reacción se calienta durante 20 minutos sobre un baño de vapor. Se vacía después en agua, el producto de éter se separa por filtración o se extrae con un solvente apropiado tal como benceno o cloroformo. El extracto se seca ( $Na_2SO_4$ ) y se evapora. Los productos se cristalizan de solventes apropiados.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5

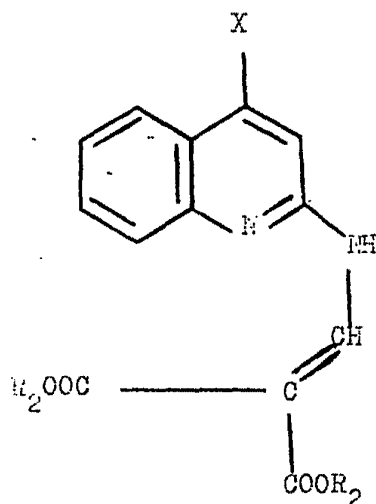
13.- Un procedimiento para la producción de ácidos 1-oxo-1H-6-piperidino-pirimido[1,2-a]quinolin-2-carboxílicos farmacológicamente activos y ésteres de los mismos de la fórmula



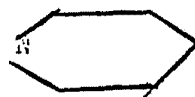
10

caracterizado en que comprende efectuar la ciclización de un compuesto de la fórmula

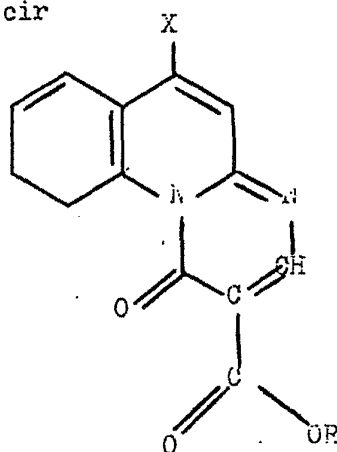
20077



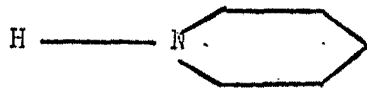
en la que X es Cl, Br o



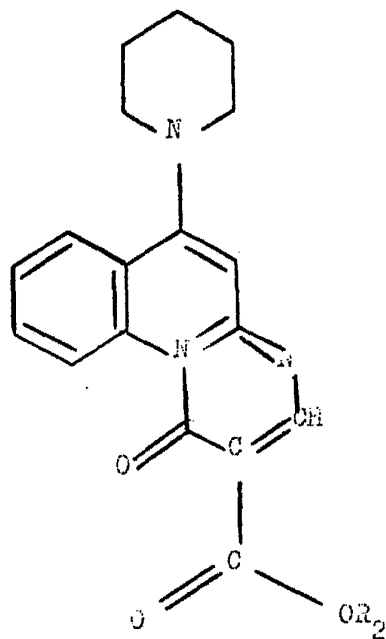
y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para producir



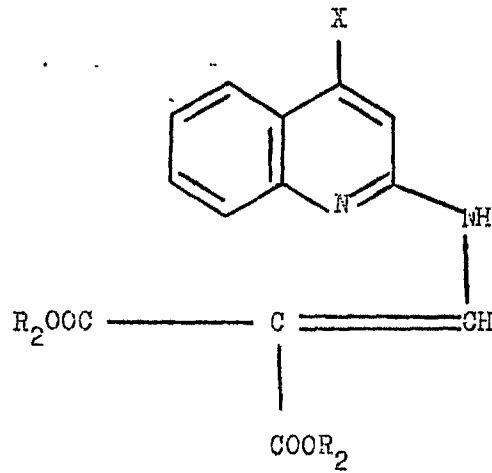
y en el caso en el que X sea Cl o Br, efectuar la subse-  
cuente reacción con



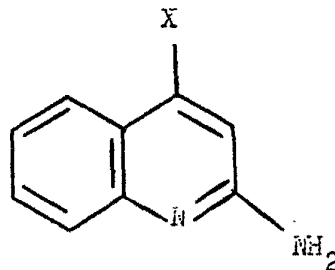
para producir



2.- un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, caracterizado en que el compuesto de la fórmula

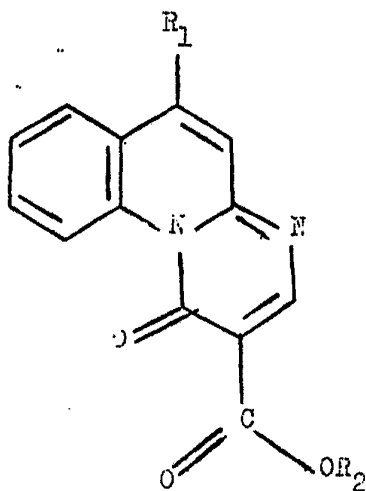


se forma in situ por la reacción de

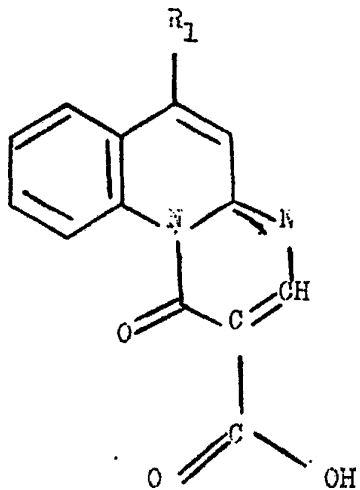


con etoximetilenmalonato de dialquilo.

3.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, caracterizado en que el compuesto de la fórmula



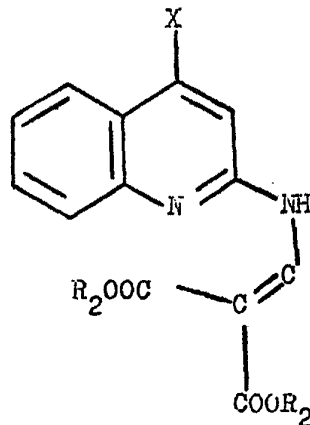
producido, se somete a la etapa adicional de hidrólisis, para producir un ácido libre



4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, caracterizado en que el producto adicionalmente se convierte a una sal de adición de ácido

farmacéuticamente aceptable.

5.- Un procedimiento de acuerdo con las cláusulas precedentes, caracterizado en que la reacción de ciclización se efectúa calentando



a una temperatura comprendida entre 175 y 250°C.

6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, caracterizado en que la ciclización se efectúa en un diluyente inerte a la reacción.

7.- Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 2, caracterizado en que la condensación de la 2-aminoquinolina y un etoximetilmalonato de dialquilo se efectúa a una temperatura comprendida entre 80 y 120°C.

8<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la producción de ácidos 1-oxo-1H-6-piperidino-pirimido[1,2-a]-quinolin-2-carboxílicos farmacológicamente activos y ésteres de los mismos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 JUL 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poderes

