



ESPAÑA

20 JUL. 1978

ES 464162 A1

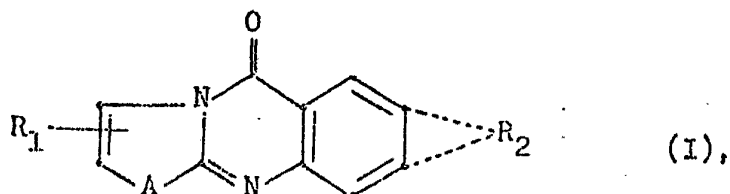
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	464162
FECHA DE PRESENTACION	15.11.77

**PATENTE DE INVENCIÓN**

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO			32 FECHA			33 PAIS		
P 25 57 425.8			19.12.75			Rep.Fed.A1.		
34 FECHA DE PUBLICIDAD		35 CLASIFICACION INTERNACIONAL			36 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
		C07D; A61K			454.405			
37 TITULO DE LA INVENCIÓN								
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE QUINAZOLONA"								
38 SOLICITANTE (S)								
C.H. BOEHRINGER SOHN						(Case 1/554-I Div. I)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana								
39 INVENTOR (ES)								
Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernst-Otto Renth y Dr. Armin Fügner								
40 TITULAR (ES)								
41 REPRESENTANTE								
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ						(P.- 66.722)		

1 El invento concierne a derivados de quinazolona de la fórmula



10 inéluso en forma de sales, a su preparación y utilización.

En la fórmula I, significan:

A: uno de los grupos  $-\text{CH}=\text{CH}-$  y  $-\text{CH}=\text{N}-$ ;

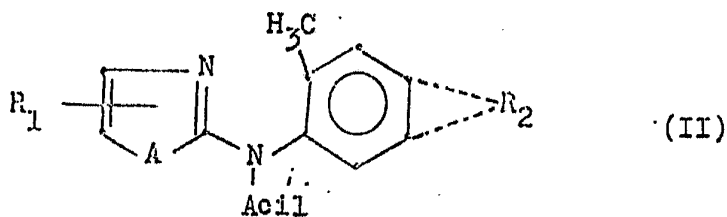
$R_1$ : hidrógeno, un radical alcoxi inferior, o  $-\text{COOH}$ ;

15  $R_2$ :  $-\text{COOH}$  y, caso de que  $R_1$  sea  $-\text{COOH}$ , también un radical alcoxi inferior.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse como compuestos libres, pero también como sales con componentes básicos o ácidos.

20 A significa preferiblemente  $-\text{CH}=\text{CH}-$ . Dentro del marco de las definiciones antedichas  $R_1$  significa preferiblemente hidrógeno. Si los radicales  $R_1$  hasta  $R_2$  contienen alchilo, estos radicales contienen preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono.

25 Los nuevos compuestos son preparados de manera en sí conocida oxidando un compuesto de la fórmula



30

1 - con un agente oxidante fuerte, a temperatura elevada, acidificándolo después de ello.

La oxidación puede efectuarse, por ejemplo, con permanganato de potasio en solución acuosa, tamponada con sulfato de magnesio. Para la acidificación pueden servir 5 ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, pero también ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético.

Las sustancias de partida II son preparadas según procedimientos usuales. Si  $R_1$  o  $R_2$  significan el grupo 10 carboxilo, éste puede ser generado también "in situ" a partir del correspondiente compuesto metílico o de otros radicales que son susceptibles de ser transformados en el grupo carboxilo en las condiciones de reacción.

Los productos obtenidos según el procedimiento 15 son transformados a continuación en caso deseado en sales por adición de ácido o, caso de que contengan grupos carboxilo, también en sales con bases orgánicas o inorgánicas. A partir de sales que resulten de modo primario se pueden poner en libertad en caso deseado compuestos de la fórmula 20 I.

Las sustancias de partida pueden ser sintetizadas de acuerdo con procedimientos en sí conocidos.

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados en terapéutica o sirven como productos 25 intermedios para la preparación de medicamentos. Ha de hacerse resaltar su efecto antialérgico. Este puede ser aprovechado para la profilaxia y el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como asma o también en los casos de fiebre de heno, conjuntivitis, urticaria, eczemas, dermatitis atópica. Los compuestos manifiestan además efectos 30

1 - relajadores de los músculos (broncodilatatorios) y vasodi-  
latatorios. En el caso de la utilización más importante,  
la profilaxia del asma, se han de mencionar como ventajas  
en comparación con el producto comercial ácido cromoglicí-  
5 nico la duración de efecto, más larga, y sobre todo la ac-  
tividad por vía oral.

Para la administración, los compuestos de acuer-  
do con el invento son transformados de modo usual con sus-  
tancias auxiliares y excipientes en preparados galénicos  
10 habituales, por ejemplo en cápsulas, tabletas, grageas, so-  
luciones, suspensiones para la administración por vía oral;  
en aerosoles para la administración por vía pulmonar; en  
soluciones acuosas isotónicas estériles para la administra-  
ción por vía parenteral; y en cremas, pomadas, lociones,  
15 emulsiones o aerosoles de pulverización para la administra-  
ción por vía local.

La dosis individual depende de la indicación, por  
ejemplo de la clase del estado alérgico. En general la do-  
sis por kilogramo de peso corporal en el caso de la admi-  
20 nistración por vía pulmonar es de 20-500  $\mu\text{g}$ , en el caso  
de la administración por vía intravenosa es de aproximada-  
mente 0,2 - 10 mg y en el caso de la administración por  
vía oral es de aproximadamente 1-50 mg. Por vía nasal u  
ocular se administran alrededor de 0,5 - 25 mg.

25 A continuación se indican ejemplos de preparados  
farmacéuticos con sustancias activas de acuerdo con el in-  
vento.

Tabletas:

30 Composición:

1	a) Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-	
	-quinazolin-2-carboxílico	0,100 g
	Acido esteárico	0,010 g
	Glucosa	1,890 g
5		2,000 g
	b) Sustancia activa de acuerdo con	
	el invento	0,200 g
	Acido esteárico	0,020 g
10	Glucosa	1,780 g
		2,000 g

Los componentes son transformados de modo usual en tabletas con la composición precedentemente indicada.

Pomadas

15	Composición:	g/100 g de pomada
	Sustancia activa según el invento	2,000
	Acido clorhídrico fumante	0,011
	Pirosulfito de sodio	0,050
20	Mezcla de partes iguales de alcohol	
	cetílico y alcohol estearílico	20,000
	Vaselina blanca	5,000
	Aceite de bergamota artificial	0,075
	Agua destilada, hasta	100,000

25 Los componentes son transformados de modo usual en una pomada.

Aerosol para inhalación

Composición:

30	Sal sódica del ácido 11-oxo-11-H-pirido	
	[2,1-b]-quinazolin-2-carboxílico	1,00 partes

- 1 Lecitina de soja 0,20 partes  
 Mezcla de gases propulsores (Frigen 11,  
 12 y 114) hasta 100,00 partes

5 El preparado es envasado preferiblemente en recipientes para aerosoles con válvula dosificadora; la pulsación individual es dosificada de manera tal que se entrega una dosis de 5 mg de sustancia activa. Para las dosificaciones más elevadas dentro del margen indicado se utilizan preparados con un contenido más elevado de sustan-

10 cia activa.

Ampollas (soluciones para inyección)

Composición:

- Acido 13-oxo-13-H-benzo[g]-pirido-  
 15 [2,1-b]-quinazolin-10-carboxílico 10,0 partes en peso  
 Piro-sulfito de sodio 1,0 partes en peso  
 Sal disódica del ácido etilendia-  
 minotetraacético 0,5 partes en peso  
 Cloruro de sodio 8,5 partes en peso  
 20 Agua doblemente destilada hasta 1000,0 partes en peso

La sustancia activa y las sustancias auxiliares son disueltas en una cantidad suficiente de agua y llevadas hasta la concentración deseada con la cantidad necesaria de agua. La solución es filtrada y envasada en condiciones asépticas en ampollas de 1 ml. Finalmente, las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene

25 10 mg de sustancia activa.

Para la administración como aerosol, las sustancias activas de acuerdo con el invento pueden ser envasadas también en cápsulas de gelatina dura en forma reducida

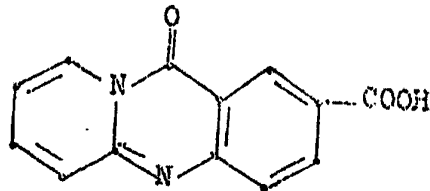
30

1 a tamaño de micras (tamaño de partículas en lo esencial al  
rededor de 2-6  $\mu$ m), eventualmente con adición de sustancias  
de vehículo reducidas a tamaño de micras, por ejemplo lac-  
tosa. Para la administración sirven aparatos usuales para  
5 la inhalación de polvos. En cada cápsula se envasan por  
ejemplo alrededor de 2 a 40 mg de sustancia activa y 0 a  
40 mg de lactosa.

Ejemplo 1

10 Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]quinazolin-2-  
-carboxílico

15



Por condensación de cantidades equimolares de  
2,4-dimetil-anilina con 2-bromopiridina a 160-180°C se for-  
20 ma la 2,4-dimetil-N-piridil-(2)-anilina, que después de  
purificación funde a 65-68°C pasando por el fumarato. Por  
calentamiento con anhídrido de ácido acético se obtiene a  
partir de ello la N-piridil(2)-N-2,4-dimetilfenil-acetami-  
da. 60 g de la acetamida son oxidados a una temperatura de  
25 40-90°C con 218 g de permanganato de potasio y 75,5 g de  
sulfato de magnesio en 2 litros de agua.

El dióxido de manganeso formado es filtrado con  
succión, las aguas madres son acidificadas con ácido acéti-  
co y el compuesto que se separa lentamente por cristaliza-  
30 ción es filtrado con succión. Después de agitar durante una

1 hora con una cantidad cinco veces mayor de ácido clorhídri  
co concentrado a 60-70°C se diluye con una cantidad diez  
veces mayor de agua. El ácido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]-  
-quinazolin-2-carboxílico precipita gradualmente. Es lava-  
5 do con agua y con acetonitrilo.

Análisis:  $C_{13}H_8H_2O_3$

	C%	H%	N%
calc.:	65,00	3,33	11,67
enc.:	64,95	3,46	11,58

10

a) Sal sódica

15

A partir del ácido pirido-quinazolincarboxílico  
obtenido se obtiene la sal sódica en agua con la cantidad  
calculada de bicarbonato de sodio y por subsiguiente pre-  
cipitación con etanol.

b) Sal de etanolamina.

20

1,2 g del ácido piridoquinazolincarboxílico ob-  
tenido con suspendidos en 3 ml de agua, se añaden 0,31 ml  
de etanolamina y la sal de etanolamina se precipita con  
acetonitrilo.

Análisis:  $C_{15}H_{15}N_3O_4 \cdot H_2O$

	C%	H%	N%
calc.:	56,43	5,33	13,17
enc.:	57,25	4,96	13,46

25

c) Sal de trietanolamina

30

A partir de 2,4 g de ácido pirido-quinazolincar-  
boxílico, suspendidos en 20 ml de acetona, se prepara la  
sal antedicha con 3,6 g de trietanolamina (aproximadamente

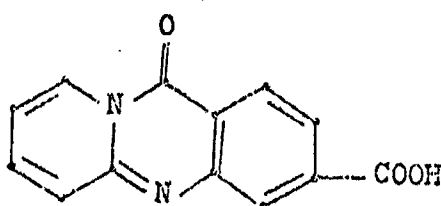
1 -al 85%), (punto de descomposición  $> 200^{\circ}\text{C}$ ).

Análisis:  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$

	C%	H%	N%
5 calc.:	58,61	5,91	10,80
enc.:	58,80	5,72	11,00

Ejemplo 2

Acido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]quinazolin-3-  
-carboxílico



2,5 g de dimetilnilina y 2-bromopiridina son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 1 pasando por la N-piridil(2)-N-(2,5-dimetilfenil)acetamida y por oxidación con permanganato de potasio, para formar el ácido 11-oxo-11-H-pirido[2,1-b]quinazolin-3-carboxílico.

20

Análisis:  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$

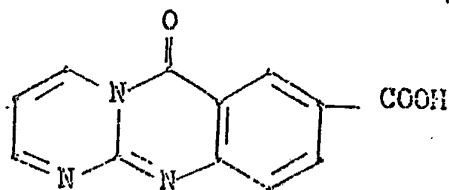
	C%	H%	N%
25 calc.:	65,50	3,33	11,67
enc.:	65,24	3,21	11,79

Ejemplo 3

Acido 6-oxo-6-H-pirimido[2,1-b]quinazolin-8-  
-carboxílico.

30

21097



9,5 g de 2-aminopirimidina son calentados a 160°C durante 5 horas con 18,5 g de 4-bromo-meta-xileno, 13,8 g de carbonato de potasio y 0,5 g de polvo de cobre. Luego se diluye con agua, se extrae con éter y después de evaporar el disolvente se aísla la 2,4-dimetil-N-pirimidil-(2)-anilina (punto de fusión 95-99°C).

Igual a como se indica en el Ejemplo 1 para el compuesto piridílico análogo, se acetila, se oxida con permanganato de potasio, se cicliza y se aísla el clorhidrato de ácido 6-oxo-6-H-pirimido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico.

Análisis:  $C_{12}H_7N_3O_3 \cdot HCl$

	C%	H%	N%
calc.:	51,89	2,88	15,33
enc.:	51,89	3,03	15,87

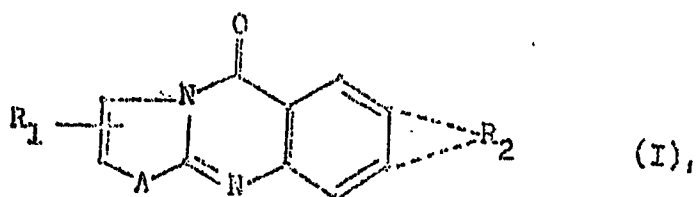
A partir del clorhidrato se obtiene la sal sódica en agua con 2 moles de bicarbonato de sodio y por precipitación con etanol.

De modo correspondiente a los Ejemplos 1-3 se puede obtener también el ácido 11-oxo-11-H-2-metoxipirido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico y se puede transformar en sales.

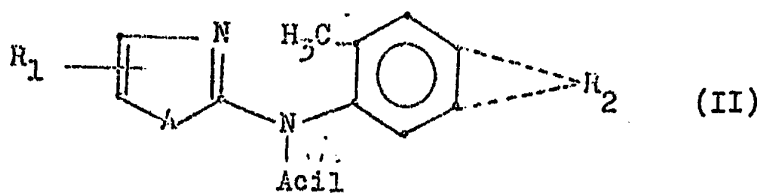
## - REIVINDICACIONES -

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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de quinazolona de la fórmula



en la que A significa uno de los grupos -CH=CH- y -CH=N-; R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un radical alcoxi inferior o -COOH; R<sub>2</sub> significa -COOH y, caso de que R<sub>1</sub> sea -COOH, también un radical alcoxi inferior, en forma de compuestos libres o como sales con ácidos o eventualmente con bases, caracterizado porque se oxida a temperatura elevada un compuesto de la fórmula



y luego se acidifica; y porque los productos obtenidos según el procedimiento se transforman a continuación en caso

1 -deseado en sales por adición de ácido o productos que con-  
tienen grupos ácidos se transforman, con bases, en sales,  
o porque a partir de sales obtenidas en primer término se  
ponen en libertad los compuestos de la fórmula I.

5           2ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-  
dos de quinazolona.

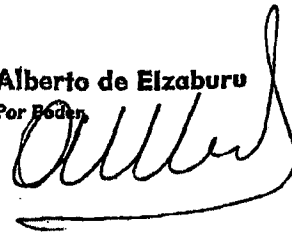
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede, y con los fines que se han especificado.

10           Esta Memoria consta de once hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid, 15. NOV. 1977

P.A.

15           **Alberto de Elizaburu**  
Por Boda



15

20

25

DNM 30

21097

