

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A I
		21	468 127		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			22 MAR. 1978		

(RAN 4050/7-020)

PATENTE DE INVENCION

30) PRIORIDADES:		
31) NUMERO	32) FECHA	33) PAIS
780.939	24 de Marzo 1977	EE.UU.
871.564	23 de Enero 1978	EE.UU.
47) FECHA DE PUBLICIDAD	51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	468.127 de 22.3.78
64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDO[2,1-b]QUINAZOLINA"		
71) SOLICITANTE (S)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea (Suiza)		
72) INVENTOR (ES)		
Richard Wightman Kierstead y Jefferson Wright Tilley		
73) TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
74) REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Propiedad Industrial		

POOR
QUALITY

P A T E N T E

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

5 por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDO[2,1-b]QUINAZOLINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

10

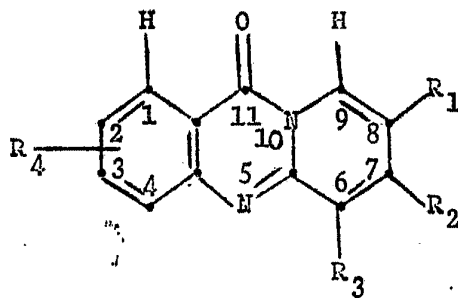
= . =

15

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados de pirido[2,1-b]quinazolina de la fórmula general

20



25

30

en donde

R_1 , R_2 y R_3 representan, independientemente, hidró

geno, o alquilo inferior y
R₄ representa halógeno,
y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

5 Tal como aquí se utiliza, el término "alquilo inferior" denota un grupo hidrocarbónico saturado de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo t-butilo, neopentilo, pentilo, heptilo y similares. El término "halógeno" denota las cuatro
10 formas bromo, cloro, flúor y yodo.

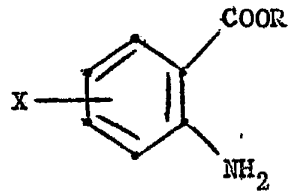
Compuestos particulares de la fórmula I anterior son aquellos en donde por lo menos dos de R₁, R₂ y R₃ tienen un significado distinto de hidrógeno.

15 Los compuestos preferidos de la fórmula I anterior son aquellos en donde R₂ y R₃ representan hidrógeno.

En un aspecto preferido, el invento comprende compuestos de la fórmula I anterior en donde
20 R₁ representa alquilo inferior.

De conformidad con el presente invento los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de ácido aceptables en farmacia, pueden prepararse siguiendo un procedimiento que comprende tratar un compuesto de la fórmula general
25

5



(II)

en donde

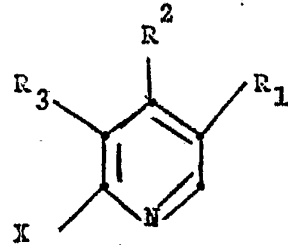
10

R representa hidrógeno o alquilo inferior y

X representa halógeno,

con un derivado de halopiridina de la fórmula general

15



20

en donde

25

R₁, R₂, R₃ y X tienen el significado antes indicado,

y si se desea, convertir un compuesto obtenido en una sal aceptable en farmacia.

30

De conformidad con el presente invento, un ácido o éster antranílico de la fórmula II, con un compuesto conocido o un compuesto que puede pro-

pararse siguiendo procedimientos conocidos, se hace reaccionar con una halopiridina de la fórmula III, también un compuesto conocido o un compuesto que puede prepararse siguiendo procedimientos conocidos, a una temperatura en la gama de alrededor de 100°C a alrededor de 200°C, con o sin disolvente. La reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un yoduro de metal alcalino tal como yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de cesio o similares. Los disolventes que pueden utilizarse en la reacción son disolventes de elevado punto de ebullición tal como ácido acético, diglima, triglima o similares. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, a la presión atmosférica. El producto de reacción puede recuperarse siguiendo procedimientos conocidos, tal como cristalización o similares.

Los compuestos de la fórmula I forman también sales aceptables en farmacia con ácidos. Ejemplos de estos ácidos son tanto ácidos orgánicos como inorgánicos aceptables en farmacia, tal como ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares.

Los compuestos de la fórmula I así como sus sales aceptables en farmacia inhiben la anafilaxis cutánea en las ratas y por consiguiente son útiles para prevenir reacciones alérgicas, por ejemplo, son útiles en el trata-

nimiento profiláctico del asma bronquial.

- La actividad anti-anafiláctica puede demostrarse mediante el ensayo de anafilaxis cutánea pasiva (prueba PCA) en la rata. Esta prueba implica la sensitización local pasiva de ratas mediante inyección intra-dermal de antisuero.
5. Después de un período latente de 24 horas, el compuesto de prueba, en este caso, una pirido [2,1-b]-quinazolina, se administra interaperitonealmente seguido, al cabo de 5 minutos, de una inyección intravenosa de reactivo y colorante azul Evans. Los eventos asociados con la reacción de antígeno localizado-anticuerpo conduce a la formación de ronchas cuyo tamaño se mide. La capacidad del compuesto de prueba para disminuir el tamaño de las ronchas en comparación con los testigos se toma como una medida de su actividad.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición aceptables en farmacia pueden administrarse por vía oral o parenteral como agentes anti-alérgicos, por ejemplo en el tratamiento profiláctico de asma bronquial, con ajustes de la dosificación según las exigencias individuales. Pueden administrarse terapéuticamente, por ejemplo, por vía oral o parenteral, incorporando una dosificación terapéutica en una forma de dosificación convencional, tal como pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, soluciones y similares. Pueden administrarse en mezcla con vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales, tal como por ejemplo, almidón de maíz, estearato cálcico, carbonato magnésico, silicato cálcico, fosfato dicálcico, talco, lactosa y similares. Además pueden administrarse
- 20.
- 25.

POOR
QUALITY

se en presencia de amortiguadores, o agentes utilizados para ajustar la isotonicidad, y, si se desea, las formas de dosificación farmacéuticas pueden someterse a tratamientos farmacéuticos convencionales, tal como, por ejemplo;

5. esterilización. Tal como se ha indicado antes, la dosificación puede ajustarse a las exigencias individuales. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.

10. La cantidad de medicamento activo que está presente en cualquiera de las formas de dosificación antes descritas es variable. Sin embargo se prefiere proporcionar cápsulas o pastillas conteniendo de alrededor de 10 mg a alrededor de 20 mg de la base de fórmula I o una cantidad equivalente de una sal de adición de ácido respectiva medicinalmente aceptable.

15. La frecuencia con que se administrará cualquiera de estas formas de dosificación a un paciente variará según la cantidad de medicamento activo presente en ésta y las exigencias y gravedad del paciente. Sin embargo, bajo circunstancias normales, puede administrarse por día, en varias dosis, hasta alrededor de 20 mg/kg del compuesto. Se entenderá no obstante que las dosificaciones aquí expuestas son únicamente ejemplificativas y que en ninguna extensión limitan el alcance o práctica de este invento.

25. Los ejemplos que siguen amplían la ilustración del invento. Todas las temperaturas se expresan en grados Centígrados.

EJEMPLO 1.

Preparación de clorhidrato de 2-bromo-11-oxo-11H-pirido-
/2,1-b/quinazolina

- Una mezcla íntima de 100,0 g de 2-cloropiridina, 83,0 g de ácido 5-bromoantranílico y 1,0 g de yoduro potásico se calentó a una temperatura del baño de 145-150° durante una noche bajo una corriente de argón. Con el enfriamiento se trituró el producto bruto con 150 cc de etanol hirviente y se recogió, lo que dió 105,4 g (86%)
10. de clorhidrato de 2-bromo-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolina, punto de fusión 280-282°. (descomposición). La muestra analítica se obtuvo a partir de ácido clorhídrico dimetilformamida-etanol acuoso y fundió a 278-281°.

EJEMPLO 2.

15. Preparación de ácido 2-bromo-8-metil-11-oxo-11H-pirido
/2,1-b/quinazolina

- Una mezcla íntima de 5,0 g de ácido 5-bromoantranílico, 6,7 g de 2-cloro-5-metilpiridina, y 67 mg de yoduro potásico se calentó a una temperatura de baño de 145° durante 8 horas. Con el enfriamiento se diluyó la mezcla con 15 cc de etanol y se filtró, lo que dió 3,57 g (48%) de 2-bromo-8-metil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolina, punto de fusión 277-281°.
- 20.

EJEMPLO 3.

25. Preparación de 2-cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

Se adicionaron 75 cc de oxiclорuro de fósforo y 144 g de pentacloruro de fósforo a 100 g de ácido 6-cloronicotínico y se mezcló íntimamente. Se calentó lentamente la mezcla reaccional en un baño de aceite hasta

80° durante 25 minutos con agitación. La temperatura del baño se elevó hasta 125° y se agitó la solución y sometió a reflujo durante 1 hora. Después de concentración bajo presión reducida se adicionó tolueno anhidro y se concentró de nuevo la solución, por último en la bomba de aceite, para obtener cloruro de 6-cloro-nicotinoilo en forma de un sólido incoloro.

5. Este cloruro de ácido se disolvió en 600 cc de éter anhidro y se instiló durante 2 horas en una solución de yoduro de metil-magnesio preparada a partir de 137 cc de yoduro de metilo y 50 g de magnesio en 700 cc de éter anhidro. Se agitó la mezcla reaccional y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de verter cuidadosamente la mezcla reaccional en hielo y 200 cc de ácido acético, se basificó la fase acuosa (pH 9) con 425 cc de hidróxido sódico 6N. Se separó el éter y se saturó la fase acuosa con cloruro sódico y se extrajo cuatro veces con éter. Después de secar el extracto combinado sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró el extracto en vacío hasta obtener un sólido amarillo (112 g). La cristalización en acetato de etilo-hexano dió 44,5 g punto de fusión 70-74°, de 2-cloro-5-(1-hidroxi-metiletil)-piridina en la primera cosecha. A partir de éter-hexano se obtuvo una segunda cosecha de 2-cloro-5-(1-hidroxi-1-metilentil)piridina (16,7 g, punto de fusión 67-71°).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4.

Preparación de 2-cloro-5-isopropenilpiridina

Una solución de 92,6 g de 2-cloro-5-(1-hidroxi-1-metil-otil)piridina, 4,6 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y 0,9 g de hidroquinona en 1,5 l. de

- xileno anhidro se agitó y sometió a reflujo bajo un separador de agua Dean-Stark durante 4 horas y media. Se lavó la solución xilénica con solución saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Se separó el xileno mediante destilación (40-48°/14 mm) a través de una cabeza Claisen. La destilación del aceite residual a través de una columna vigreux dió 75,6 g de 2-cloro-5-isopropenil-piridina, 110-114°/8 mm.

EJEMPLO 5.

10. Preparación de 2-cloro-5-isopropilpiridina

Una solución de 86,9 g de 2-cloro-5-isopropenilpiridina y 8,7 g de óxido de platino en 1 l. de etanol se sacudió a la presión atmosférica en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora y 45 minutos.

15. Se separó el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado en vacío, lo que dió un aceite. La destilación a través de una columna vigreux dió 76,0 g de 2-cloro-5-isopropilpiridina pura, 105-109°/8 mm.

EJEMPLO 6

20. Preparación de 2-bromo-8-isopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina

25. Una mezcla de 58,5 g de ácido 5-bromo-antranílico, 42,2 g de 2-cloro-5-isopropilpiridina y 1,7 g de yoduro potásico en polvo se agitó y calentó a 170° bajo argón durante 40 minutos. La temperatura del baño se hizo descender hasta 165° durante 4 horas y media y luego hasta 155° durante 7 horas. Se trituró la torta púrpura sólida con 250 cc de cloroformo, se agitó en un baño de hielo y se filtró, lo que dió el producto (34,9 g)

POOR
QUALITY

en forma del clorhidrato. Este se suspendió en 500 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó el extracto combinado sobre sulfato de magnesio anhidro, se agito brevemente con carbón, se filtro y se concentró en vacío para obtener un sólido amarillo. La cristalización en cloruro de metileno-éter dió 21,8 g de 2-bromo-8-isopropil-11-oxo-11H-pirido/2, 1-b/quinazolina pura, punto de fusión 191-194°, en dos cosechas.

10. EJEMPLO 7

Formulación para cápsulas

		<u>mg/cápsula</u>	
		<u>10 mg</u>	<u>20 mg</u>
	Ingrediente activo de la fórmula I	10,0	20,0
15.	Lactosa	215,0	205,0
	Almidón de maíz	60,0	60,0
	Estearato de magnesio	3,0	3,0
	Talco	12,0	12,0
20.	Total	<u>300 mg</u>	<u>300 mg</u>

Procedimiento:

Se mezcla, en una mezcladora apropiada, el ingrediente activo de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz. Se moltura en un molino apropiado. Se mezcla con el estearato de magnesio y el talco y se envasa con una máquina encapsuladora.

25.

EJEMPLO 8

Formulación para pastillas

		<u>mg/pastilla</u>	
		<u>10 mg</u>	<u>20 mg</u>
	Ingrediente activo de la fórmula I	10,0	20,0
5.	Lactosa	182,0	172,0
	Celulosa microcristalina	60,0	60,0
	Almidón modificado	15,0	15,0
	Almidón de maíz	30,0	30,0
	Estearato de magnesio	3,0	3,0
10.	Total	300 mg	300 mg

Procedimiento:

15. Se mezcla el ingrediente activo de la fórmula I, la lactosa, la celulosa microcristalina, el almidón modificado y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada durante 1 a 15 minutos. Luego se adiciona el estearato de magnesio y se mezcla durante 5 minutos. Se comprime en una prensa apropiada.

EJEMPLO 9

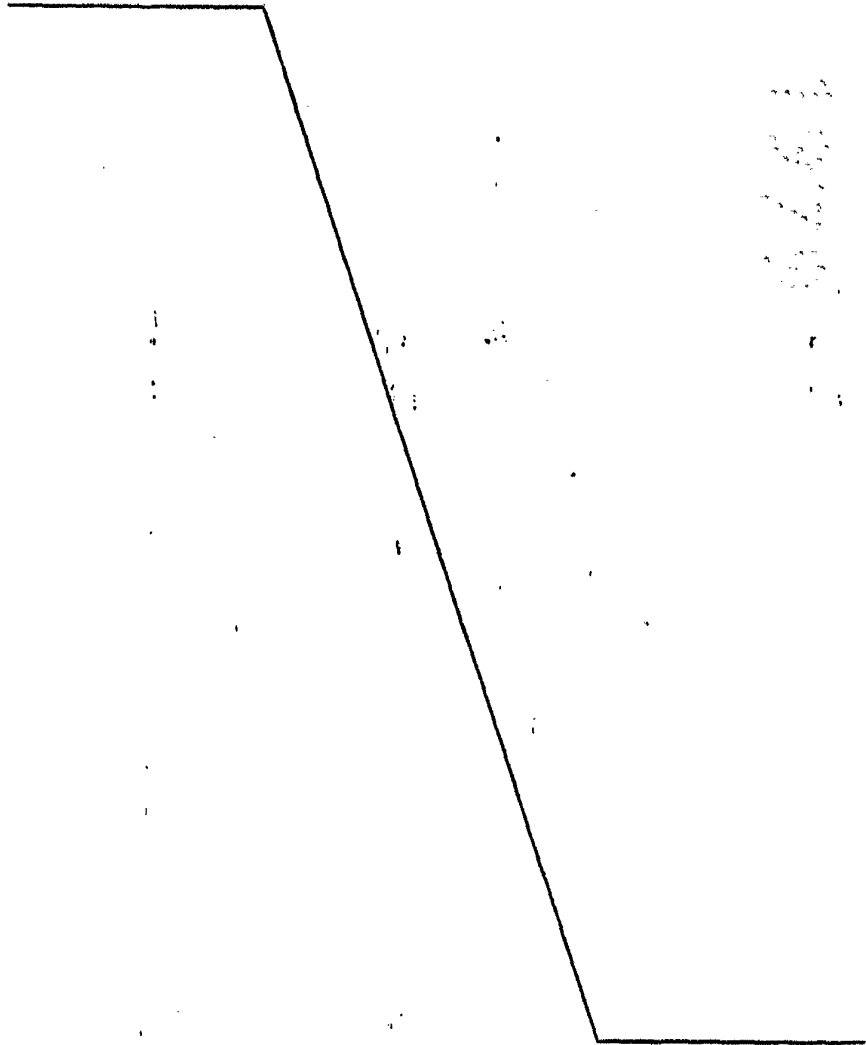
20. Formulación para pastilla, granulación en húmedo

		<u>mg/pastilla</u>	
		<u>10 mg</u>	<u>20 mg</u>
	Ingrediente activo de la fórmula I	10,0	20,0
25.	Lactosa	264,0	254,0
	Almidón pregelatinizado	17,5	17,5
	Almidón de maíz	35,0	35,0
	Almidón modificado	17,5	17,5
	Estearato de magnesio	6,0	6,0
	Total	350 mg	350 mg

procedimiento

Se mezcla el ingrediente activo de la fórmula I, la lactosa, y el almidón pregelatinizado en una mezcladora apropiada. Se moltura en un molino apropiado. Se mezcla con almidón modificado y estearato de magnesio y se envasa con una máquina encapsuladora.

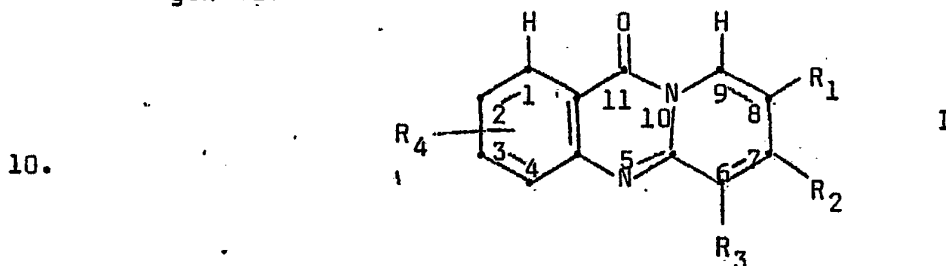
= . =



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

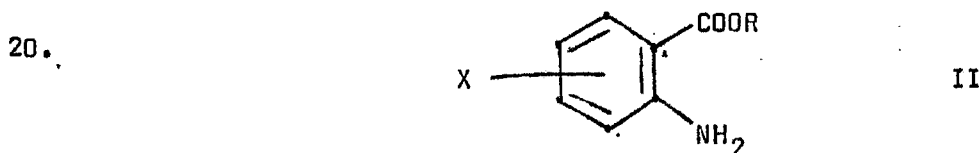
5. 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de pirido[2,1-b]quinazolina, de la fórmula general



en donde

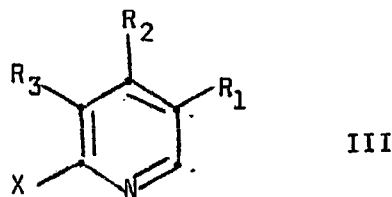
15. R_1 , R_2 y R_3 representan, independientemente, hidrógeno, o alquilo inferior y R_4 representa halógeno,

y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque comprende tratar un compuesto de la fórmula general



en donde

25. R representa hidrógeno o alquilo inferior y X representa halógeno, con un derivado de halopiridina de la fórmula general



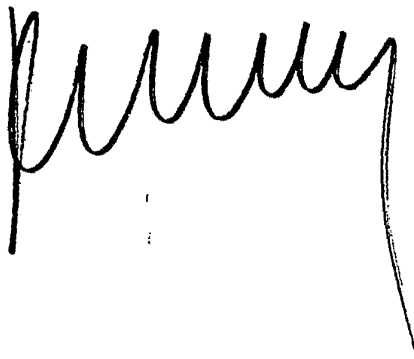
en donde

R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado antes indicado, y si se desea, convertir un compuesto obtenido en una sal aceptable en farmacia.

5. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan preferentemente compuestos de la fórmula general I en que por lo menos dos de R_1 , R_2 y R_3 tienen un significado distinto de hidrógeno.
10. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también preferentemente se preparan compuestos de la fórmula general I en que R_2 y R_3 representa hidrógeno.
15. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 3, caracterizado porque del mismo modo preferente se obtienen compuestos de la fórmula general I en que R_1 representa hidrógeno o alquilo inferior.
20. 5. Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque así mismo preferentemente se obtienen compuestos de la fórmula general I en que R_7 representa alquilo inferior.
25. 6. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de pirido[2,1-b]quinazolina.
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de Marzo de 1978

p.a.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long vertical stroke at the end.

**POOR
QUALITY**