

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198223
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 12 76

(21) [PV 8040-77]

(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 //
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)

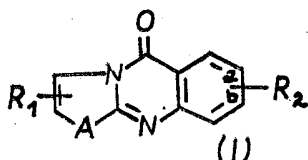
Majitel patentu

C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů chinazolonu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů chinazolonu obecného vzorce I



kde

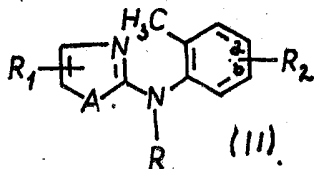
A znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{N}-$,

R₁ představuje karboxylovou skupinu, přičemž v případě, že R₂ znamená karboxylovou skupinu, může R₁ představovat rovněž atom vodíku nebo skupinu $-\text{NHCOCH}_3$ a

R₂ znamená karboxylovou skupinu nebo methoxyskupinu navázanou v poloze a nebo b

a jejich solí.

V soulase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I získají tak, že se sloučeniny obecného vzorce II



2

ve kterém

A, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam a

R znamená acylový zbytek mastné kyseliny

zu je možno popřípadě převést na adiční soli s kyselinami nebo, obsahují-li karboxylové skupiny, také na soli s organickými báze. Ze solí rezultujících jako primární produkty se popřípadě mohou uvolnit sloučeniny obecného vzorce I.

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, zánět očních spojivek, kopřivka, ekzémy a atopická

sloučenina	dávka	potlačení PCA
11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-3-karboxylová kyselina	100 mg/kg	76 %
sodná sůl 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-karboxylové kyseliny	0,6 mg/kg	50 %
sodná sůl 6-oxo-6-H-pyrimido[2,1-b]chinazolin-8-karboxylové kyseliny	50 mg/kg	70 %

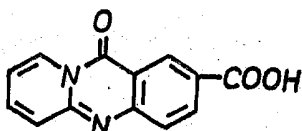
K aplikaci se sloučeniny podle vynálezu obvyklým způsobem zpracovávají za pomoci nosných a pomocných látek na upotřebitelné lékové formy, například na kapsle, tablety, dražé, roztoky a suspenze pro podání orální, na aerosoly pro podání pulmonální, na sterilní isotonické vodné roztoky pro podání parenterální 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 μ g, 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.

Příklad 1

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



Kondenzací molárních množství 2,4-dimethylanilinu a 2-brompyridinu při teplotě 160 až 180 °C vznikne 2,4-dimethyl-N-pyrid-2-ylanilin, který po vyčištění přes fumarát taje při 65 až 68 °C. Z tohoto produktu se záhřevem s acethydridem získá N-pyrid-

ká dermatitida. Popisované sloučeniny mimoto vykazují svalově relaxační (bronchodilační) 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).

-2-yl-N-2,4-dimethylfenylacetamid. 60 g acetamidu se při teplotě 40 až 90 °C oxiduje 218 g manganistanu draselného a 75,5 g síranu hořečnatého ve 2 litrech vody. Vzniklý kysličník manganičitý se odsaje, matečné louhy se okyslí kyselinou octovou a pomalu krystalující sloučenina se odsaje. Po hodinovém míchání s pětinasobným množstvím koncentrované kyseliny chlorovodíkové při teplotě 60 až 70 °C se směs zředí desetin

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 acetonitrilem.

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.

c) Triethanolamoniová sůl

2,4 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:

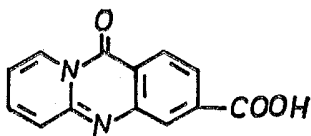
58,61 % C, 5,91 % H, 10,80 % N;

nalezeno:

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

Příklad 2

11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-3-karboxylová kyselina



2,5-dimethylanilin a 2-brompyridin se analogickým postupem jako v příkladu 1 převědou přes N-pyrid-2-yl-N-(2,5-dimethylfenyl)acetamid a následující oxidací manganistanem draselným na 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]chinazolin-3-karboxylovou kyselinu.

Pro $C_{15}H_{15}N_3O_4$

vypočteno:

65,50 % C, 3,33 % H, 11,67 % N;

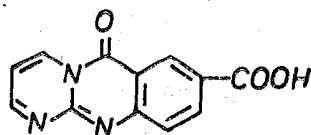
nalezeno:

65,24 % C, 3,21 % H, 11,79 % N.

Stejný reakční produkt se získá i v případě, že se namísto N-pyrid-2-yl-N-(2,5-dimethylfenyl)acetamidu použije N-pyrid-2-yl-N-(2,5-dimethylfenyl)benzamid.

Příklad 3

6-oxo-6-H-pyrimido[2,1-b]chinazolin-8-karboxylová kyselina

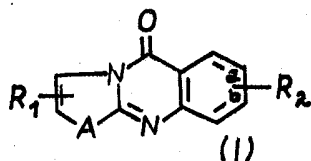


9,5 g 2-aminopyrimidinu se spolu s 18,5 g 4-brom-m-xyleny, 13,8 g uhličitanu draselného a 0,5 g práškové mědi 5 hodin zahřívá na 180 °C, pak se směs zředí vodou a extrahuje se etherem. Po odpaření rozpouštědla se získá 2,4-dimethyl-N-pyrimid-2-yl-anilin o bodu tání 95 až 99 °C.

Analogickým způsobem, který je uveden v příkladu 1 pro obdobný pyridylderivát, se tento produkt acetyluje, pak se oxiduje manganistanem draselným a po cyklizaci se izoluje hydrochlorid 6-oxo-6-H-pyrimido-[2,1-b]

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů chinazolonu obecného vzorce I



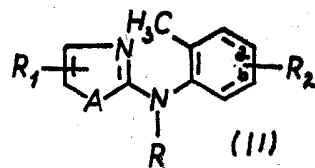
ve kterém

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

R_1 představuje karboxylovou skupinu, přičemž v případě, že R_2 znamená karboxylovou skupinu, může R_1 představovat rovněž atom vodíku nebo skupinu $-\text{NHCOCH}_3$ a

R_2 znamená karboxylovou skupinu nebo methoxyskupinu navázanou v poloze a nebo b

a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

A, R_1 a R_2 mají shora uvedený význam a R znamená acylový zbytek mastné kyseliny se 2 až 4 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu, podrobí působení silného oxidačního činidla, například manganistanu draselného v pufrovaném vodném roztoku, a pak se oxidují, načež se získané produkty popřípadě převedou na své soli nebo na volné báze.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 30 °C do bodu varu reakční směsi.