

27 MAYO 1975

437966

P.- 60.443

2 31873

CASE 5468 B

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.ª C07D // F61K

para solicitar 1er CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

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

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 425.238 SOLICITADA EL 10 DE ABRIL DE 1974 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PIRIMIDIN-4-(3H)-ONA".

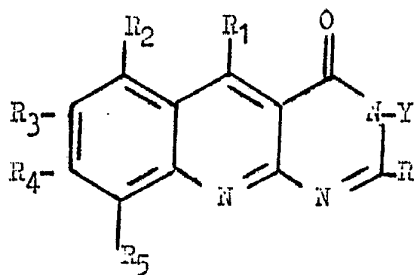
Esta invención se relaciona con piridin-4-(3H)-onas fundidas y la preparación de las mismas.

Esta solicitud es el primer Certificado de Adición a la solicitud de Patente española Nº 425.238 presentada el día 10 de Abril de 1.974.

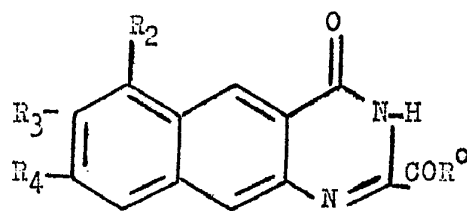
Esta invención se relaciona con sistemas de anillo heterocíclico fundido en donde un sistema de anillo de quinolina, uno de naftaleno o uno de piridina se funde en pirimidin-4(3H)-ona de 2-metilo, 2-etilo ó 2-acetilo o en una 4(3H)-ona del ácido pirimidin-2-carboxílico o un derivado de la misma, y su uso como agentes antialérgicos. Más particularmente, se relaciona con 2-alkilpirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-onas, 2-alkilpirido[4,5-b]pirimidon-4(3H)-onas en donde alkilo es metilo o etilo, y los derivados de 2-acetilo correspondientes, ácidos pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-onas-2-carboxílicos, ácidos benzo[g]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxílico y ácidos pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona-2-carboxílicos; ésteres, amidas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de las reacciones alérgicas y especialmente del asma bronquial alérgica.

Los compuestos semejantes de este tipo se describen más completamente en la solicitud anteriormente citada, que da a conocer la naturaleza del arte.

Se ha encontrado además del tipo de compuestos ilustrado y reivindicado en la solicitud anteriormente identificada las siguientes pirimidinas fundidas que tienen las fórmulas:

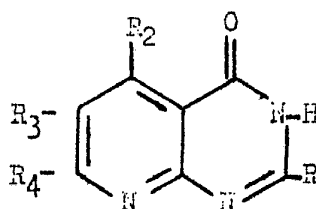


I



II

y



III

y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las mismas, que también ejercen efectos de alergia potentes en los mamíferos, incluyendo los seres humanos, mediante un mecanismo semejante al intal. En contraste con el intal, muchos de estos compuestos son efectivos mediante administración intraperitoneal y oral, así como mediante inhalación y administración

intravenosa.

En las Fórmulas anteriormente citadas:

R se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, acetilo, y COR° en donde R° se selecciona del grupo que consiste de hidróxi, alcoxi, hidroxialcoxi, amino, hidroxiamino;

Y se selecciona del grupo que consiste de (a) hidrógeno y (b) alquilo, carbaloixialquilo, carboxialquilo, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ y $(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CO}-\text{alquilo}$;

con la condición de que cuando R° es amino o hidroxiamino, Y es hidrógeno;

m es un entero de 2 hasta e incluyendo 4;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y fenilo;

Cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona del grupo que consiste de (a) hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, benciloxi, metiltio, metilsulfinilo y (b) hidróxi, tiol, alcanoihoxi, benzoilhoxi, benciltio y bencilsulfinilo; con la condición de que por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccione del grupo (b).

Los términos "alquilo", "alcanoihoxi" y "alcoxi" tal y como se usan en la presente, incluyen grupos alquilo, alcanoihoxi y alcoxi de 1 hasta e incluyendo 4 átomos de carbono; el término "hidroxialcoxi" incluye grupos hidroxialcoxi que tienen de 2 hasta e incluyendo 4 átomos de carbono; el

término "carbalcoxi" como incluyendo 4 átomos de carbono; y el término "carbalcoxi" incluye grupos carbalcoxi que tienen de 2 hasta e incluyendo 5 átomos de carbono. El término "halo" incluye cloro, bromo, flúor y yodo.

Mediante el término "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se dan a entender aquellas sales como las sales de metal alcalino, v.gr., de sodio y de potasio; sales de metal alcalinotérreo tales como de calcio y de magnesio; sales de aluminio; sales de amonio; y sales con bases orgánicas, v.gr., aminas, tales como trietilamina, tri-n-butilamina, piperidina, trietanolamina, dietilaminoetilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y pirrolidina.

Los siguientes compuestos son de interés específico para esta invención:

Fórmula I: R es CH₃ ó COR^o en donde R^o es alcoxi o hidroxil; cada uno de R₁, R₂ y R₅ es hidrógeno; y R₃ y R₄ son hidrógeno, hidroxil o alcoxi; con la condición de que cuando uno de R₃ ó R₄ es hidroxil, el otro es alcoxi.

Existe un especial interés en los siguientes compuestos de la Fórmula I:

R	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
COR ^o	H	H	OH	OCH ₃	H
R ^o = OH, alcoxi	H	H	OCH ₃	OH	H

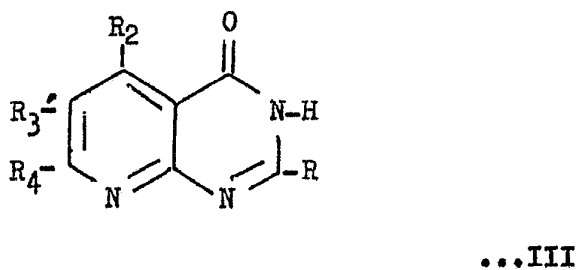
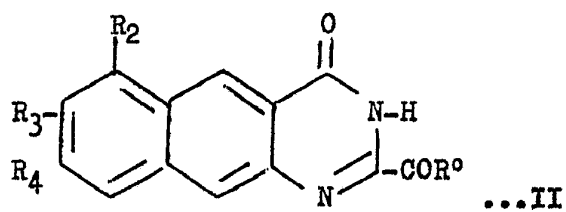
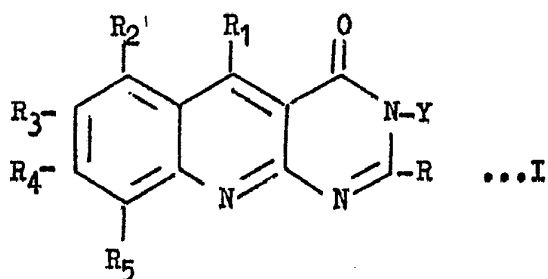
Los compuestos de las Fórmulas I, II y III en donde

R es carbalcoxi son también intermedios valiosos para la producción de compuestos en donde R es carboxi o carbamilo. Esto es especialmente el caso de los compuestos de la Fórmula II puesto que aquellos en donde R es carbalcoxi parece ser de interés marginal como agentes antialérgicos.

Los compuestos en donde cualesquiera de R₂ a R₅ es benciloxi, benciltio o metiltio, sirven como intermedios para los compuestos en donde el grupo R es hidroxilo, alcanciloxi, tiol, metilsulfinilo o bencilsulfinilo.

La propiedad antialérgica de los compuestos de esta invención se evalúa mediante la prueba de anafilaxis cutánea pasiva (ACP) (Ovario, Diario de Inmunología 81, 355, 1958). En la prueba de ACP, los animales normales se inyectan intradérmicamente (i.d.) con anticuerpos contenidos en el suero que se obtiene de animales activamente sensibilizados. Los animales luego se provocaron intravenosamente con un antígeno mezclado con un colorante, tal como Azul de Evans. La permeabilidad capilar aumentada ocasionada mediante la reacción del antígeno y el anticuerpo, ocasiona que el colorante se escape desde el sitio de la inyección del anticuerpo. Los animales de prueba luego se asfixian y la intensidad de la reacción se determina midiendo el diámetro e intensidad de la coloración azul en la superficie interna de la piel de los animales.

Los compuestos pueden prepararse mediante un método para preparar las pirimidinas fundidas de las Fórmulas:



y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de las mismas en donde R es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, acetilo y COR^o, en donde

R^o se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo,

alcoxi, hidroxialcoxi, amino e hidroxiamino;

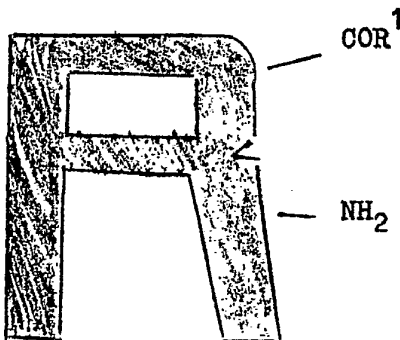
Y se selecciona del grupo que consiste de (a) hidrógeno y (b) alquilo, carbalcoxialquilo, carboxialquilo, $-(CH_2)_m-O-CO-O_6H_5$ y $-(CH_2)_m-O$ -alcanoilo; con la condición de que cuando R es metilo o etilo Y se selecciona del grupo (b); y cuando R es COR^O en donde R^O es amino o hidroxiamino, Y es hidrógeno;

m es un entero de 2 a 4;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y fenilo;

cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona de los grupos que consisten de (a) hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, benciloxi, metiltio y metilsulfinilo; y (b) hidróxi, tiol, alcanoioli, benciltio, benciloxi y bencilsulfinilo;

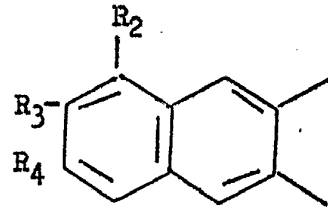
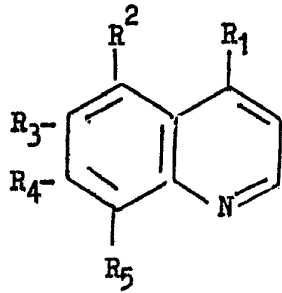
con la condición de que por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se selecciona del grupo (b), caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



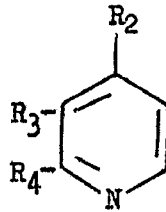
en donde
consiste



se selecciona del grupo que
de



y



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se ha definido en lo que antecede con un reactivo A-Z.

A) en donde cuando R' es NH_2 y R es COR^0 entonces A-Z es

(a) un oxalato de dialquilo;

(b) un haluro de monoácido (cloruro, bromuro) de un

semiéster del ácido alquil oxálico;

(c) un cianoformiato de alquilo;

(d) un éster dialquilo del ácido monoiminooxálico
(un formimidato de carbalcoxi);

(e) un éster de alquilo del ácido oxamídico;

(f) l-cianoformamida;

(g) cianógeno; y

(h) l-carbalcoxiformamidina; o

B) en donde cuando R' es una mitad de éster entonces
A-Z es una l-carbalcoxiformamidina;

y cuando R en las Fórmulas I o III es alquilo y por lo menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es otro que no sea hidrógeno, entonces A-Z es un anhídrido del ácido alcanóico o un ortoacetato de trietilo o un ortopropionato de trietilo;

y cuando R es acetilo mediante oxidación del compuesto en donde R es etilo;

y cuando A-Z contiene un grupo ciano hidrolizando el derivado de ciano productido de esta manera;

y cuando R^o es alcoxi, haciendo reaccionar el éster con hidroxilamina para convertir R^o en hidroxiamino;

y cuando Y es otro que no sea hidrógeno mediante reacción del compuesto en donde Y es hidrógeno con un reactivo apropiado.

y cuando cualesquiera de R₂-R₅ es benciloxi o benciltio desbencilar el éter de bencilo o el éter de benciltio, si

se desea;

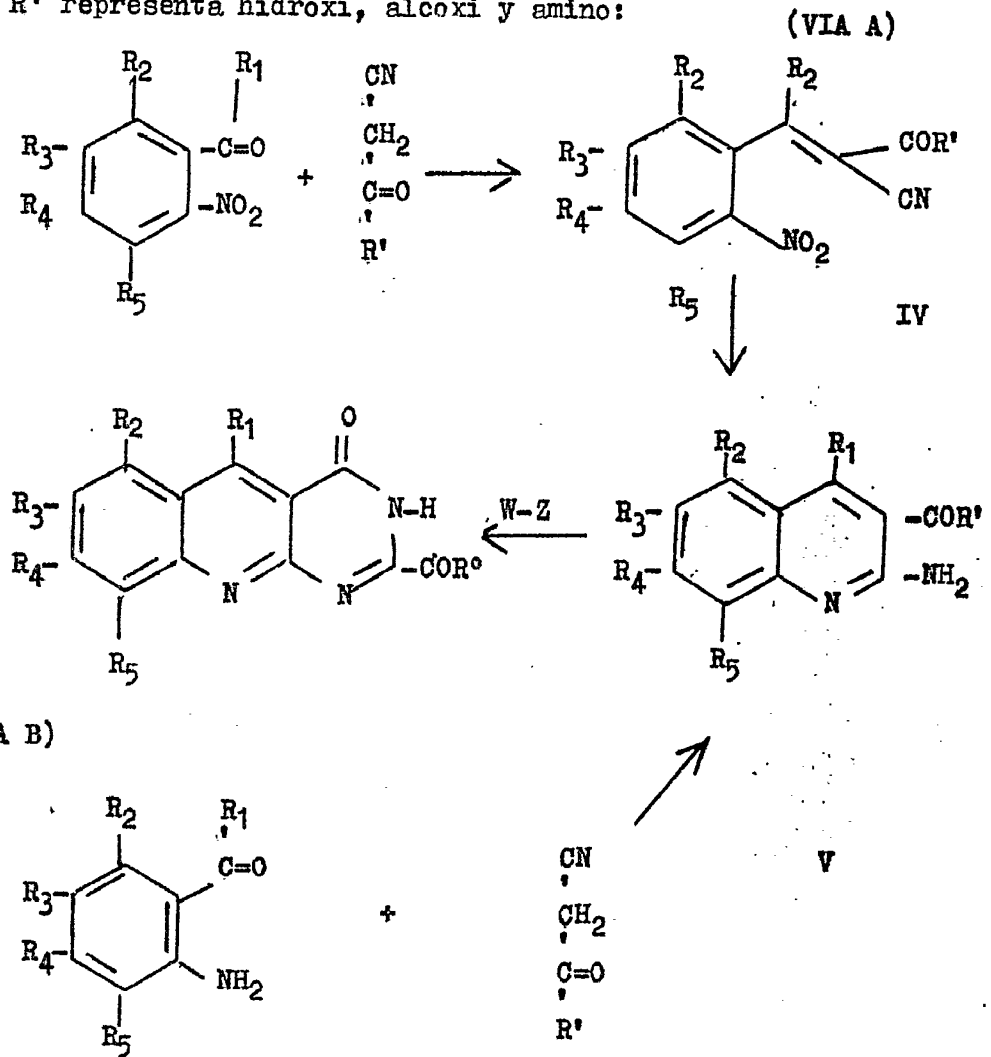
y cuando cualesquiera de R₂ a R₅ es bencilio oxidarlo en bencilsulfinilo si se desea.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante una variedad de métodos. Puesto que las estructuras I, II y III tienen en común el anillo de pirimidina fundido, pueden usarse las mismas reacciones para completar esta porción de cada estructura. De manera semejante, los anillos de piridina fundidos de las estructuras I y III pueden obtenerse mediante el mismo tipo de reacción usando desde luego el precursor apropiado en cada caso.

Se apreciará que puesto que los compuestos de esta invención son semejantes a aquellos de la solicitud anterior, el dato técnico que aparece en esa solicitud es aplicable para llevar a la práctica en términos químicos la preparación de los compuestos fundidos aún cuando por lo demás los compuestos específicos de la presente invención y las propiedades de los mismos no necesariamente pueden llevarse a la práctica del dato en esa solicitud.

Los compuestos de la Fórmula I ($R = COR^O$) pueden prepararse mediante métodos en donde se hace uso del anillo carbocíclico intacto y los sistemas de quinolina y pirimidina constituidos de muchas maneras. Estos métodos tienen como fondo común la construcción de la 2-aminoquinolin-3-carboxamida; o 3 el éster o ácido de 3-carboxi del mismo a partir

del anillo carbocíclico intacto y el uso subsecuente del sistema de quinolina como una base para constituir el anillo de pirimidina. El alcance general de estos métodos se resume en la siguiente secuencia que se da a continuación en donde R' representa hidroxí, alcoxi y amino:



El procedimiento preferido sobre la base del rendimiento y calidad del producto final de la Fórmula I se ilustra mediante la vía A. Pueden t_ambi_én usarse métodos alternativos v. gr. la vía B, tal y como se discutirá a continuación.

En cada una de las Vías A y B la condensación involucra el aldehído o cetona carbocíclico con un nucleófilo de metileno activo. Los aldehídos carbocíclicos o reactivos de cetona requeridos son materiales conocidos o se preparan mediante los métodos descritos en el ramo. Mediante nucleófilo "de metileno activo" se quiere dar a entender un compuesto que tiene un grupo metileno relativamente ácido; es decir un grupo metileno enlazado a uno y de preferencia dos grupos de retiro de electrones tales como $-\text{CN}$, $-\text{COCl}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, COR' $-\text{C}(\text{NH})-\text{O}$ -alquilo y CO -alquilo.

La condensación se lleva a cabo en presencia de un solvente inerte a la reacción; es decir un solvente que no se cambia como resultado de la reacción aún cuando puede participar en la reacción en el papel de un catalizador o en la formación de una sal con un reactivo o producto.

Los solventes apropiados son alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y n-hexanol; solventes clorados tales como cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; piridina; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno; hexano;

y N,N'-dimetilformamida. Otros solventes se encuentran mediante experimentos sencillos. El metanol es el solvente preferido especialmente cuando se usa piperidina como el catalizador debido a que produce rendimientos satisfactorios, facilidad de separación y pureza de productos. Un sistema solvente de piperidina y piridina frecuentemente es un sistema útil.

Un catalizador frecuentemente se usa para facilitar la condensación aún cuando los nucleófilos poseen dos grupos de activación así como los derivados del ácido cianoacético. Los catalizadores apropiados son amoníaco, aminas primaria, secundaria y terciaria tales como n-butilamina, dietilamina, trietilamina, piridina, piperidina, pirrolidina, alcóxidos y fluoruros de metal alcalino, fluoruro estanoso y resinas de intercambio de ión básicas del tipo de amina, v. gr. Amberlite IR-45 (un poliestireno debilmente básico con grupos poliamina, que puede obtenerse de Rohm & Haas Company), y De-Acidite G (resina de poliestireno con grupos dietilamino; que puede obtenerse de Permutit Company Limited, de Londres).

La cantidad del catalizador que se usa no es crítica pero puede variar a través de una amplia escala es decir de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 100 por ciento en peso basándose en el reactivo del aldehído carboxílico. La escala favorecida del catalizador es de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento en peso del reac-

tivo del aldehído carbocíclico.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C. a aproximadamente 50°C. y por lo general a temperatura ambiente durante períodos de aproximadamente una cuarta parte de una hora hasta 5 horas. Los productos por lo general se separan de la mezcla de reacción como sólidos y se recuperan mediante filtración. Aquellos que no se separan como sólidos se recuperan mediante evaporación del solvente o vaciándose en un volumen grande de un material no solvente para el producto.

El uso de un o-nitrobenzaldehído o una R₁-(2-nitrofenil) cetona como el reactivo (Vía A) produce un derivado del alfa-ciano-beta-(2-nitrofenil)acrilamida, v. gr. una amida cuando R' del reactivo de metileno activo es NH₂, que debe reducirse subsecuentemente y ciclizarse para proporcionar el derivado del ácido 2-aminoquilin-3-carboxílico deseado. La reducción (del grupo nitro o del grupo amino) se logra mediante una variedad de reactivos. Abreviando cualquier reactivo que reduzca selectivamente o de preferencia el grupo nitro en un grupo amino, puede usarse. Son representativos de dichos reactivos las combinaciones de metal y ácido tales como hierro-ácido acético, hierro-ácido clorhídrico, cloruro de estaño o estanoso-ácido clorhídrico, zinc-ácido clorhídrico, polvo de zinc-álcali; y la hidrogenación catalítica usando catalizadores tales como platino, paladio y níquel de Raney.

El producto reducido parece que se cicliza inmediatamente o casi inmediatamente para proporcionar el derivado del ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico.

Cuando se usa un o-aminobenzaldehído como el reactivo (Vía B) el producto de condensación con el derivado del ácido cianoacético se cicliza a un régimen muy rápido en el derivado del ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico tal y como se menciona en lo que antecede para el producto de reacción de la Vía A.

La formación del anillo de pirimidina fundido con su derivado del ácido 2-carboxílico (éster o amida) como un sustituyente puede lograrse mediante un número de métodos. Por razones de conveniencia estos métodos se consideran sobre la base de la estructura del reactivo W-Z que contribuye a fragmento de un carbono para completar el sistema del anillo de pirimidina en el derivado del ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico apropiado.

(1) reacción de una 2-aminoquinolin-3-carboxamida (Fórmula V, $R^1 = \text{NH}_2$) con:

- (a) un oxalato de dialquilo;
- (b) un haluro de monoácido (cloruro, bromuro) de un semiéster de ácido alquil oxálico;
- (c) un cianoformiato de alquilo;
- (d) un éster de dialquilo del ácido moniminooxálico (un formimidato de carbalcoxi);

(e) un éster de alquilo del ácido oxamídico;

(f) l-cianoformamida;

(g) cianógeno; y

(h) l-carbalcoxiformamidina; o

(2) la reacción de un 2-aminoquinolin-3-carboxilato de alquilo con:

(a) una l-carbalcoxiformamidina.

El reactivo W-Z (un derivado del ácido oxálico) del paso común de las Vías A y B proporciona el fragmento de un carbono que se necesita para completar el anillo de pirimidina fundido. Puede, dependerse de la selección de los reactivos proporcionando asimismo los grupos -NH. Representa cianógeno y W-COR^o en donde W es -COCl, -CN, -COR^o, -CO-alquilo, -C(NH)NH₂ y -C(NH)O-alquilo. Cuando W-Z es un éster de alquilo del ácido oxamídico, v. gr. H₅C₂OOC-CONH₂, la reacción de ciclización ocurre a fin de producir la amida (R=CONH₂) de la Fórmula I.

Es evidente que no de los dos reactivos en el paso final de las Vías A y B anteriores debe proporcionar la mitad de -NH. Cuando el reactivo sobre el cual se forma el anillo de pirimidina fundido contiene un grupo carboxamida (v. gr. fórmula V en donde -COR^o es -CONH₂), el reactivo W-Z puede ser cualesquiera de las sustancias enumeradas en lo que antecede; es decir cianógeno o W-COR^o. Sin embargo cuando el reactivo sobre el cual va a formarse el anillo de pirimidina

fundido no contiene un grupo carboxamida; es decir cuando $-\text{COR}'$ es carboxilo, carbalcoxi o haloformilo, el reactivo W-Z debe proporcionar el grupo $-\text{NH}$.

El procedimiento favorecido consiste de usar la 2-amino-3-carboxamida apropiada (Fórmula V en donde $\text{R}'=\text{NH}_2$) como el reactivo que se condensa con el reactivo W-Z para proporcionar solamente el fragmento de un carbono para completar el anillo de pirimidina.

La reacción del derivado del ácido 2-aminoquinolin-3-carboxílico con el reactivo W-Z se lleva a cabo en un solvente inerte a la reacción y deseablemente cuando W es $-\text{COR}^0$ o $\text{C}(\text{NH})-\text{O}$ -alquilo, uno que permita la remoción mediante el alcohol del subproducto y el agua por medio de destilación. Los solventes representativos para esta ciclización son los hidrocarburos aromáticos tales como xileno, tolueno, benceno; un exceso del reactivo de dialquinoxalato seleccionado; tetralina y decalina.

Los solventes apropiados se determinan fácilmente mediante experimentos. Un solvente favorecido cuando W-Z es un oxalato de dialquilo es un exceso del oxalato de dialquilo debido a su capacidad para solubilizar los reactivos y para permitir la remoción sencilla del alcohol del subproducto y el agua. Aún cuando la temperatura de reacción no es crítica, la reacción por lo general se lleva a cabo a una temperatura elevada para facilitar la remoción del alcohol y

el agua. Son útiles temperaturas de aproximadamente 150°C., a aproximadamente 185°C. cuando se usa como el solvente el oxalato de dialquilo. Pueden emplearse temperaturas más bajas con los derivados del ácido oxálico más reactivos (W-Z) tal como cloruro de oxalilo de etilo. Es ventajoso algunas veces un período de calentamiento o fusión final para lograr la ciclización máxima y rendir el derivado del ácido pirimido $\underline{4,5-b}$ quinolin-4(3H)-ona-2-carboxílico deseado. La adición de una pequeña cantidad de una base tal como hidruro de sodio y alcóxidos de metal alcalino frecuentemente es útil para activar las ciclizaciones especialmente en la elaboración de los compuestos de la Fórmula II.

Cuando resulta el reactivo W-Z en la producción del derivado de 2-ciano en vez de un derivado 2-COR⁰, el grupo diano se convierte en la 2-carboxamida correspondiente mediante hidrólisis de ácido. Cuando W-Z es un haluro de monoácido de un semiéster del ácido alquil oxálico, se utiliza un aceptor de ácido; es decir una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, piridina, metóxido de sodio, hidróxido de sodio, a fin de neutralizar el ácido del subproducto formado.

Cuando el reactivo W-Z representa un éster de alquilo del ácido glicólico, las pirimidinas fundidas de las Fórmulas I a III producidas llevan el grupo hidroximetilo en la posición 2. Dichos compuestos sirven como precursores para los

aldehídos correspondientes. La conversión se logra mediante oxidación a través de anhídrido crómico en piridina (reactivo Sarett) o anhídrido crómico-piridina-agua (reactivo Cornforth). El último reactivo se prefiere debido a su facilidad de preparación y manejo con relación al reactivo Sarett. La oxidación adicional del 2-carboxaldehído por ejemplo mediante el anhídrido crómico ácido sulfúrico a temperatura de aproximadamente 30°C. a 50°C. produce el ácido 2-carboxílico.

Alternativamente, se usa el acetato de benciloxi de alquilo apropiado; v. gr. benciloxiacetato de etilo como el reactivo W-Z para producir los compuestos de las Fórmulas I a III en donde el sustituyente es un grupo 2-benciloximetilo. Los grupos bencilo de los derivados de 2-benciloximetilo producidos de esta manera se remueven mediante reacción con ácidos fuertes tales como ácido trifluoacético, de la manera que se describirá a continuación.

Los compuestos 5-sustituídos de la Fórmula I también se preparan a partir de la 2-aminoquinolin-3-carboxamida 4-sustituída apropiada que a su vez se prepara mediante la reacción de malononitrilo con la cetona de R_1 -(2-aminofenilo) apropiada, v. gr. 2-aminobenzofenona (R_1 -fenilo) y aminoacetofenona ($R_1=CH_3$). La quinolina de 2-amino-3-ciano-4-sustituída producida de esta manera se hidroliza en la 4-sustituída-2-aminoquinolin-3-carboxamida correspondiente calentándose con ácido sulfúrico al 95 por ciento seguido por tratamiento

acuoso. El procedimiento es aquel descrito por Campaigne y otros, Diario de la Química Heterocíclica 8, 111-120 (1971).

Un método adicional consiste de la condensación de un o-nitrobenzaldehído apropiado con un malonato de dialquilo para producir un alfa-carbalcoxi-beta-(2-nitrofenil)acrilato de alquilo que subsecuentemente se reduce en el alfa-carbalcoxi-beta-(2-aminofenil)acrilato de alquilo correspondiente de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en lo que antecede. El producto reducido se cicliza espontáneamente en un 2-oxo-quinolin-3-carboxilato de alquilo. El derivado de 2-oxo- se calienta directamente con l-carbalcoxi formamidina en etanol usando etóxido de sodio para proporcionar los compuestos de la Fórmula I. O el derivado de 2-oxo se clora con un agente de cloración apropiado tal como tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo en un solvente inerte a la reacción tal como hidrocarburo aromático o un hidrocarburo alifático o aromático halogenado (benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, clorobenceno) a una temperatura de aproximadamente 50°C. a 100°C.

El 2-cloroquinolin-3-carboxilato de alquilo producido de esta manera se hace reaccionar con un l-guanilformiato de alquilo para proporcionar el pirimido- $\overline{4,5-b}$ quinilín-4 (3H)-ona-2-carboxilato de alquilo correspondiente. Esta ciclización se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos.

Un método todavía adicional consiste de la construcción del anillo de piridina central. Involucra la condensación del o-nitrobenzaldehído apropiado con un éster, v. gr. un éster de alquilo del ácido 4,6-dioxo(3H, 5H)-tetrahidropirimidin-2-carboxílico en presencia de una base para producir el éster de ácido 4,6-dioxo(3H, 5H)-5-(2-nitrobencilideno) tetrahidropirimidin-2-carboxílico correspondiente que, después de reducción subsecuente de la manera anteriormente descrita, se cicliza espontáneamente en un compuesto de la Fórmula I. Una variación en este método involucra la condensación de la malondiamida de o-nitrobenzaldehído seguido por reacción del producto con un oxalato de dialquilo para formar el compuesto de nitrobencilideno anteriormente citado.

Los compuestos de la Fórmula II ($R = COR^O$) se preparan mediante métodos semejante a aquellos descritos en lo que antecede para los compuestos de la Fórmula I pero usando desde luego, en vez de una 2-aminoquinolin-3-carboxamida, una 2-aminonaftalen-3-carboxamida. Las condiciones de la reacción para lograr la construcción del anillo de pirimidina son virtualmente iguales que aquellas descritas para los compuestos de la Fórmula I.

Los compuestos de la Fórmula III ($R = COR^O$) se preparan de manera semejante a partir de la 2-aminonicotinamida apropiada o los precursores de la misma v. gr. ácido 2-aminonicotínico, 2-nitropiridin-3-carboxamidas o ácidos 3-

carboxílicos, 2-nitro o 2-aminopiridin-3-carboxaldehídos. Al preparar los compuestos de las Fórmulas II y III, las vías favorecidas consisten de hacer reaccionar W-Z con el reactivo de 2-amino-3-carboxamida apropiado.

Los derivados de amida y ácido hidroxámico de las Fórmulas I, II y III ($R^O = NH_2, NHOH$) se prepararon mediante métodos descritos en lo que antecede a partir de W-CONH₂, W-CONHOH o mediante reacción del éster de alquilo precursor de las Fórmulas I, II y III con amoníaco o hidroxilamina. El procedimiento usual es aquel que consiste de hacer reaccionar el éster apropiado con amoníaco o con un hidrocloreuro de hidroxilamina usualmente en exceso, en presencia de un aceptor de ácido tal como trietilamina. La reacción se facilita calentándose bajo presión es decir la reacción se lleva a cabo en una bomba en un solvente tal como etanol durante de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 horas y el producto se recupera luego mediante cualquier técnica apropiada.

Los análogos de 2-metilo y 2-etilo de las Fórmulas I y III se prepararon mediante ciclización de la 2-aminoquinolin-3-carboxamida o 2-aminonicotinamida apropiada con el anhídrido del ácido alcanóico apropiado v. gr. anhídrido acético o propiónico o con ortooacetato de trietilo o el ortopropionato de trietilo en presencia de ácido sulfúrico. El tratamiento del producto con álcali diluido seguido por reacidificación proporciona los análogos de 2-metilo o etilo. La pre-

paración de 2-metilpirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona mediante este procedimiento se da a conocer por Taylor y otros, Diario de la Sociedad Americana Química 78, 5108-15 (1956) tal y como se ha mencionado anteriormente. Los análogos de 2-etilo, son compuestos nuevos principalmente valiosos como intermedios para la preparación de los derivados de 2-acetilo correspondientes de las Fórmulas I y III.

Los derivados de 2-acetilo de las Fórmulas I y III se preparan mediante oxidación de los derivados de 2-etilo correspondientes con dióxido de selenio y agua en un medio solvente apropiado por ejemplo dioxano. En el procedimiento usual el derivado de 2-etilo y el dióxido de selenio se usan en una relación molar de aproximadamente 2:1 a una temperatura elevada, v. gr. de aproximadamente 50° a aproximadamente 100°C. Puede usarse para acelerar la oxidación dióxido de selenio adicional más allá de la relación molar de 2:1.

Los análogos de 2-metilo de las Fórmulas I y III son intermedios útiles para la preparación de los 2-carboxaldehídos y ácidos 2-carboxílicos correspondientes y de ellos de los ésteres correspondientes de los ácidos.

Un procedimiento útil para preparar los ácidos 2-carboxílicos consiste de someter a reflujo los derivados de 2-metilo apropiados en un solvente tal como etanol con un leve exceso de benzaldehído en presencia de etóxido de sodio o piperidina o cualquier otra base, para formar el aducto de

bencilidina. La cantidad de la base que se usa no es crítica pero puede variar desde una cantidad catalítica (<1 por ciento) hasta una cantidad equivalente. El aducto de bencilideno se aísla mediante remoción del solvente y luego se oxida en el ácido mediante un exceso de permanganato de potasio en acetona acuosa o mediante ozonólisis. Alternativamente, el grupo metilo se convierte en el compuesto de 2-bromometilo correspondiente mediante reacción con N-bromosuccinimida en cloroformo. El subproducto de succinimida se remueve mediante concentración de la mezcla de reacción y filtración. El producto filtrado se lleva hasta sequedad y el residuo se disuelve en ácido sulfúrico acuoso y se trata con trióxido de cromo para proporcionar el ácido.

La conversión de los grupos 2-metilo en grupos 2-carboxaldehído se logra mediante oxidación con dióxido de selenio y agua de la manera descrita en lo que antecede para la conversión de los grupos 2-etilo y 2-acetilo. Alternativamente, el grupo 2-metilo se transforma en el grupo 2-bromometilo de acuerdo con el procedimiento mencionado en lo que antecede que luego se hidroliza en el grupo 2-hidroximetilo correspondiente.

Los ésteres de alquilen glicol de las Fórmulas I a III ($R=COR^0$) en donde R^0 es hidroxialcoxi) se preparan convenientemente mediante un procedimiento de transesterificación catalizado con una base. El procedimiento consiste de

tratar un compuesto de las Fórmulas I a III en donde R^o es alcoxi con un alquilenglicol, de preferencia en presencia de una cantidad catalítica de una base (es decir de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso basado en el alquilenglicol usado) tal como trietilamina o hidróxido de calcio, en aire a una temperatura de aproximadamente 20°C. a aproximadamente 50°C. Pueden usarse temperaturas más elevadas pero no parece que ofrecen ventaja alguna.

Los compuestos de la Fórmula I en donde Y es otro que no sea hidrógeno se preparan mediante alquilación de los compuestos de la Fórmula I en donde Y es hidrógeno. El procedimiento consiste de la formación de la sal de sodio mediante reacción del compuesto de la Fórmula I apropiado con un hidruro de sodio en un solvente apropiado v. gr. N, N-dimetilformamida. La reacción de la sal de sodio con I-Y, Br-Y (o Cl-Y) proporcionan el derivado alquilado. Cuando se usa Cl-Y como el agente de alquilación, la presencia de una cantidad pequeña de yoduro de sodio o de potasio (de aproximadamente 10 por ciento a 20 por ciento en peso de Cl-Y) sirve para acelerar la reacción.

Los compuestos de las Fórmulas I a III en donde cualesquiera de R₂, R₃, R₄ o R₅ es bencilo o metilsulfinilo, se preparan rápidamente a partir de los compuestos de tioéter correspondientes mediante oxidación con un agente de oxidación apropiado tal como peróxido de hidrógeno o un perácido

tal como ácido *m*-cloroperbenzónico de acuerdo con los métodos conocidos para aquellas personas expertas en el ramo.

Los compuestos de metiltio a su vez se preparan rápidamente mediante la reacción del compuesto de cloro correspondiente de la Fórmula IV; es decir, una alfa-ciano-beta-(2-nitro-clorofenil)acrilamida con mercapturo de metilo de sodio. Serán evidentes para aquellas personas expertas en el ramo modificaciones de este método. Por ejemplo, el éter de metiltio de la Fórmula IV puede elaborarse mediante la formación in situ de la sal de mercapturo de metilo. De manera semejante se preparan los compuestos de benciloxi, benciltio y alcoxi haciendo reacciones el compuesto de cloro correspondiente de la Fórmula IV con bencilóxido de sodio, bencilmercapturo de sodio o un alcóxido de sodio.

Los compuestos de las Fórmulas I a III en donde cualesquiera de R_2 a R_5 es benciloxi o benciltio sirven como intermedios para los compuestos de hidroxil y de tiol correspondientes y los derivados de acilo de los mismos. La debencilación se logra convenientemente tratándose el éter de bencilo o el éter de benciltio con ácido trifluoacético. Los productos debencilados se obtienen como sus sales de trifluoacetato. Los compuestos de hidroxil y de tiol, a su vez, son intermedios para la preparación de los derivados de alcanciloxil y benciloxil correspondientes mediante acilación usando el anhídrido de ácido apropiado, v. gr. el anhídrido acético.

Por lo general se usa para acelerar la reacción una cantidad catalítica del ácido p-toluensulfónico.

Los productos de esta invención y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para el control (tratamiento profiláctico y terapéutico) de síntomas alérgicos y reacciones alérgicas en los mamíferos y pueden administrarse ya sea como agente terapéuticos individuales o como mezclas de agentes terapéuticos, por ejemplo con tiofilina o aminas simpaticomiméticas mediante vías orales parenterales o de inhalación. Pueden administrarse solos pero por lo general se administran con un portador farmacéutico que se selecciona sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica normal.

Los métodos típicos de administración y las composiciones de butileno se describen en mayor detalle en la solicitud de patente anteriormente citada.

Es necesario que el ingrediente activo forme una proporción de la composición de manera tal que se obtendrá una forma de dosificación apropiada. Evidentemente pueden administrarse más o menos al mismo tiempo varias formas unitarias de dosificación. Aún cuando las composiciones con menos de 0.005 por ciento en peso del ingrediente activo podrían usarse en ciertos casos, se prefiere utilizar composiciones que contienen no menos de 0.005 por ciento del ingrediente activo; de otra manera la cantidad del portador excesivo

vamente grande.

La actividad aumenta con la concentración del ingrediente activo. La composición puede contener 10, 50, 75, 95 por ciento o un porcentaje en peso aún mayor del ingrediente activo.

El procedimiento de prueba de reacción de ACP que emplea para evaluar los compuestos de la presente invención, demuestra una correlación excelente entre la actividad para los compuestos en esta prueba y su utilidad en el tratamiento de asma alérgica.

La capacidad de los agentes para interferir con las reacciones de ACP se mide en ratas macho Charles River Wistar, de 170 a 210 gramos. El antisuero reagínico se prepara de acuerdo con Neta, *Inmunología*, 7, 681 (1964) usando albúmina de huevo de gallina y B. Pertussis.

El antisuero hiperinmune a la albúmina del huevo de gallina se prepara de acuerdo con Orange y otros, *Diario de la Medicina Experimental* 127, 767 (1968). Cuarenta y ocho horas antes de la provocación con el antígeno, el antisuero reagínico se inyecta intradérmicamente (i. d.) en la piel afeitada de un lomo de una rata normal; cinco horas antes de la provocación el antisuero hiperinmune se inyecta de maneja semejante; cinco horas después, en un tercer sitio se inyectan 60 meg de dihidrocloruro de histamina (i.d.) como una comprobación para los tipos de bloqueo antihistamínico y

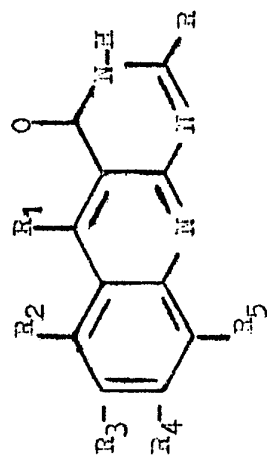
no específico; se administran luego los compuestos de la presente invención o salina intravenosamente y seguido inmediatamente por 2.5 miligramos de un colorante de azul de Evan y 5 miligramos de albúmina de huevo en salina.

En el caso de una administración oral, el colorante azul de Evan y la albúmina de huevo se administran cinco minutos después de la administración de la droga. Treinta minutos después, los animales se asfixian usando cloroformo y la piel del lomo se quita y se invierte para observación.

Se asigna un tanto a cada sitio de inyección igual al producto del diámetro del sitio en milímetros y un grado de 0.1, 0.5, 1, 2, 3 o 4 proporcional a la intensidad de la coloración del tinte o colorante.

Los tantos para un sitio de inyección determinado se suman para cada grupo de 8 animales y se comparan con los controles de tratamiento con salina. La diferencia se expresa como el porcentaje de bloqueo debido al compuesto empleado.

Los compuestos representativos de aquellos en la presente invención se prueban mediante el procedimiento anteriormente mencionado y las actividades resultantes se dan a conocer como el grado (%) de protección.



...I

CUADRO I

Actividad antialérgica de los derivados de ácido Imidazo[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-Carboxílico (Fórmula I).

R	I. V. *					Oral*		
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	mg/kg	%	
COOC ₂ H ₅	H	H	CH ₃ COO	OCH ₃	H	3 .003	100 53	40
COOC ₂ H ₅	H	H	OH	OCH ₃	H	0.03 0.01 0.003 0.0003	97 98 94 36	6
COOH	H	H	OH	OCH ₃	H	3 0.01 .003	100 86 90	
COO-(n-C ₄ H ₉)	H	H	OH	OCH ₃	H	3 .003	100 52	67 ²
COO-(n-C ₄ H ₉)	H	H	CH ₃ COO	OCH ₃	H	3	100	36

CUADRO I (continuación)

Actividad antialérgica de los derivados de ácido pirimidil-4,5-d/quinolin-4(3H)-Ona-2-carboxílico (Fórmula I)

R	I.V.*					Oral*	
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	mg/kg	%
COOC ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	0.3 0.03	92 21
COOH	H	H	OH	H	H	3 0.03 .003	100 91 4
COOC ₂ H ₅	H	H	COCH ₃	OH	H	0.003 0.3 3.0	0 100 100

*Los subíndices indican que un valor específico es un promedio

de dos o más determinaciones.

Se considera que una dosificación oral diaria efectiva de los compuestos de la presente invención en los seres humanos de aproximadamente 10 a aproximadamente 1500 miligramos por día, con una escala preferida de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 miligramos por día en una dosis individual o dosis divididas, o a aproximadamente 0.2 a aproximadamente 12 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo, aliviará eficazmente la bronco-restricción en los seres humanos. Estos valores son ilustrativos y desde luego puede haber casos individuales en donde se requieran escalas de dosis más elevadas o más bajas.

Cuando se administran intravenosamente o mediante inhalación, la dosis diaria efectiva es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 400 miligramos por día y de preferencia de aproximadamente 0.25 a 200 miligramos por día, o a aproximadamente 0.005 a 4 miligramos por kilogramo de peso de cuerpo en dosis individual o dosis divididas.

EJEMPLO I

Etimido-4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-9-benciloxi

A) 2-Amino-8-benciloxi-quinolin-3-carboxamida

Se añade cianacetamida (19.4 gramos, 0.23 moles) a una solución de etóxido de sodio (6.65 gramos, 0.29 moles) en

etanol absoluto (460 mililitros) que se mantiene a temperatura de 50° C. La mezcla se agita y se añade 2-amino-3-benciclozibenzaldehído (52.3 gramos, 0.23 moles) en etanol absoluto (100 mililitros). Después de quince minutos de agitación a temperatura de 50° C., la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, se filtra y se seca para proporcionar el producto.

B) Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-9-benciloxi

Una mezcla de 2-amino-8-benciloxiquinolin-3-carboxamida (41.7 gramos, 0.134 moles) y oxalato de dibutilo (500 mililitros), se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas, mientras que se destila y el butanol y el agua que se han formado. La mezcla de reacción se enfría luego a temperatura ambiente, el producto sólido se filtra, se lava con oxalato de dietilo y se seca al aire. Se purifica mediante recristalización con decoloración, a partir de cloroformo caliente.

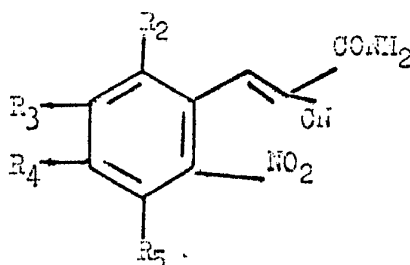
EJEMPLO II

Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi-8-metoxi

A) Alfa-ciano-beta-(2-nitro-4-metoxi-5-benciloxifenil) acrilamida

Se añaden piperidina (2.1 gramos, 0.0237 moles) y 2-cianoacetamida (22.0 gramos, 0.263 moles) a una suspensión espesa de 3-benciloxi-4-metoxi-6-nitrobenzaldehído (0.237 moles) en metanol (500 mililitros). La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas y luego se enfría en un baño de hielo y se filtra. La torta de filtro de color amarillo brillante, se lava con isopropanol frío (300 mililitros) y luego se seca al aire. Rendimiento = 45 gramos -~~4~~; temperatura de fusión de 157° a 158° C.

Siguiendo el procedimiento de las preparaciones anteriormente citadas, pero usando el reactivo de nitrobenzaldehído sustituido con alcoxi apropiado, se preparan los compuestos que se enumeran a continuación:

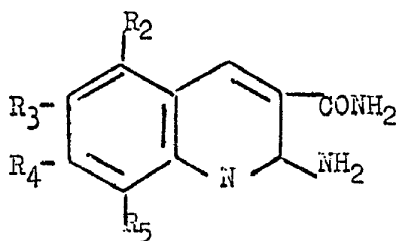


<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>t.f. (°C.)</u>	<u>Rendimiento</u>
H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	157-157.5 (con descomposición)	73
H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H	182-3	52
H	OC ₇ H ₇	H	H	125-6	47

B) 6-Benciloxi-7-metoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida.

Se añade polvo de hierro (65.2 gramos, 1.22 moles) a través de un período de media hora a una suspensión espesa del producto del procedimiento A (0.271 moles) en una solución al 50 por ciento de ácido acético y N,N-dimetilformamida (750 mililitros) a temperatura de 75° C. Cuando se completa la adición del polvo de hierro, la mezcla se calienta a temperatura de 90° C., durante 4 horas y luego se filtra mientras que está todavía caliente. La torta del filtro se lava con ácido acético caliente (150 mililitros). El producto filtrado de color rojo oscuro se añade gradualmente a ácido clorhídrico de concentración 1N (1500 mililitros) y el producto precipitado de color rosa se recupera mediante filtración y se re-cristaliza de un exceso (10 por ciento) de hidróxido de sodio acuoso. El sólido se filtra, se lava con isopropanol frío y se seca para proporcionar el compuesto del encabezado como cristales de color amarillo. Rendimiento = 80 por ciento; temperatura de fusión de 264° a 266° C.

Al repetirse el procedimiento B anterior, pero usando la alfa-ciano-beta-(2-nitrofenil)acrilamida apropiada del procedimiento A, se preparan los siguientes compuestos:



<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>T.f. (°C.)</u>	<u>% rendi- miento</u>
H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	279-80 (desc.)	73
H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H	282-3 (desc.)	95
H	OC ₇ H ₇	H	H	239-9	94

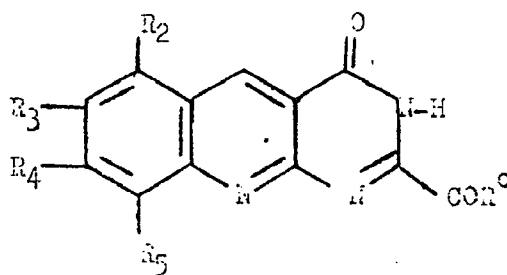
C) Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato
de etil-7-benciloxi-8-metoxi

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador, condensador de reflujo y aparato Dean-Stark que contiene una mezcla de oxalato de dietilo (50 mililitros) y xileno (80 mililitros) a reflujo se añade el producto del procedimiento B (0.012 moles). El xileno, el agua y el etanol se destilan y se recogen a través de un período de cuatro horas. Cuando se remueve todo el xileno, la mezcla de reacción se lleva a temperatura de 185° C., se enfría hasta aproximadamente 100° C., y luego se vacía lentamente en cloroformo (300 mililitros). La solución de cloroformo se enfría y el producto precipitado de color pardo que se forma se remueve mediante filtración. El producto filtrado se decolora con carbón vegetal, se concentra y se enfría para proporcionar una masa cristalina. Los cristales se absorben en cloroformo caliente, la solución se somete a tratamiento con carbón vegetal, se filtra y se concentra para proporcionar cristales de un color amarillo pálido en cantidad de 25 por ciento; temperatura de fusión

de 274° a 275° C.

Todavía adicionalmente, una mezcla de 5,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida (0.5 gramos, 2 milimoles) cianoforniato de etilo (0.43 gramos, 44 milimoles) y benceno (30 mililitros) se somete a reflujo durante tres días. La mezcla se enfría, luego y se filtra y el sólido se extrae con cloroformo. La concentración del extracto de cloroformo, proporciona el producto que se recristaliza de cloroformo.

Siguiendo el procedimiento de C anterior, pero usando el reactivo de 2-aminoquinolin-3-carboxamida sustituido con alcoxi apropiado de B anterior y el éster apropiado del ácido oxálico, se preparan los compuestos que se enumeran a continuación:



<u>R°</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>t.f.(°C.)</u>	<u>% rendi- miento</u>
OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	241-2 (con desc.)	41
OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₃	OC ₇ H ₇	H	254-5 (con desc.)	8
O-n-C ₄ H ₉	H	OC ₇ H ₇	OC ₂ H ₃	H	261-2 (con desc.)	13
OC ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H	H	256-7 (con desc.)	32

(D) Acido 7-benciloxi-8-metoxi-pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxílico.

El pirimido[4,5-b]quinolin-4-(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi-8-metoxi (7.4 mm) en hidróxido de sodio acuoso al 5 por ciento (37.5 mililitros) se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El éster se disuelve dentro de un período de diez minutos y es seguido por la aparición gradual de un producto precipitado de color claro. La mezcla de reacción se acidifica mediante la adición lenta de ácido clorhídrico acuoso al 10 por ciento (13 mililitros). El producto precipitado de color claro se disuelve y se forma un producto precipitado de color amarillo. La mezcla ácida se agita durante 45 minutos y luego se filtra. La torta del filtro se lava con agua y luego se seca al vacío.

Los productos restantes del Ejemplo II-C se hidrolizan de acuerdo con el procedimiento D para proporcionar los ácidos correspondientes.

EJEMPLO III

Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi-8-etoxi

A) alfa-ciano-beta-(2-nitro-4-benciloxi-5-etoxifenil)-acrilamida

Una mezcla de 3-etoxi-4-benciloxi-5-nitrobenzaldehído

(0.0592 moles), 2-cianoacetamido (5.24 gramos, 0.622 moles), piperidina (0.37 gramos, 4.36 milimoles) y etanol (92 mililitros) se calienta a temperatura de reflujo en un baño de vapor durante dos horas. Luego se enfría en un baño de hielo después de lo cual, el producto se precipita y se recupera mediante filtración, se lava con etanol frío y se seca.

Es de pureza suficiente para usarse en el paso sucesivo.

B) 6-etoxi-7-benciloxi-2-aminquinolin-3-carboxamida

Se añade gradualmente polvo de hierro (8.52 gramos, 0.152 moles) a través de un período de cuarenta minutos, a una suspensión espesa del producto, y el procedimiento A (0.034 moles) en ácido acético (100 mililitros) a temperatura de 85° C. Cuando se completa la adición del polvo de hierro, la mezcla se calienta a temperatura de 95° C., a 100° C., durante 1.5 horas y luego se filtra en caliente, a través de tierra de diatomeas. El producto filtrado se enfría en un baño de hielo y luego se filtra para proporcionar un sólido cristalino de color canela. El sólido se divide entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra para rendir la amida del encabezado como cristales de color amarillo.

C) Pirrimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi-8-metoxi

Una mezcla de oxalato de dietilo (57.2 gramos, 0.392 moles) y el producto del procedimiento B (0.0261 moles) se calienta durante 18 horas a temperatura de 160° C., bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade hexano (300 mililitros), la mezcla se agita y se filtra para proporcionar el producto deseado. Se lava con hexano y se seca.

EJEMPLO IV

Pirimidó[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxamida de 7-benciloxi-8-metoxi

Se hace burbujear amoníaco anhidro hacia una mezcla de pirimidó[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi-8-metoxi (9.00 milimoles) en etanol absoluto (75 mililitros), durante quince minutos. Se formó una solución cristalina, seguida después de unos cuantos minutos mediante la formación de un producto precipitado. La mezcla de reacción se transfiere a una bomba de presión (Monel) y se calienta durante la noche en un baño de aceite de temperatura de 95° C. La bomba luego se enfrió a temperatura ambiente, y el contenido se remueve. La bomba se lava con etanol y la mezcla de reacción combinada más el agua de la lavada, se filtran para recuperar el producto. La torta del filtro se lava con etanol y luego se seca al aire.

EJEMPLO V

Pirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxamida de 7-metoxi-
8-benciloxi

Una mezcla de 2-amino-6-metoxi-7-benciloxiquinolin-3-carboxamida (1.15 milimoles), oxamato de etilo (2.71 gramos, 23.1 milimoles), etilenglicol (10 mililitros) y metóxido de sodio (10 miligramos), se calienta a temperatura de 170° C., durante una hora. El producto se precipita mediante la adición lenta de metanol helado (50 mililitros) a la mezcla de reacción caliente, seguido por enfriamiento en un baño de hielo. Se filtra, se lava con metanol frío y se seca al vacío.

EJEMPLO VI

Acido pirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-hidroxámico de 7-
metoxi-8-benciloxi

Se añade pirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-metoxi-8-benciloxi (6.08 milimoles) a una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (69 miligramos, 100 milimoles) y trietilamina (100 miligramos, 100 milimoles) en etanol absoluto (50 mililitros). La mezcla se calienta a temperatura de 95° C., durante la noche en una bomba y luego se enfría. El sólido de color amarillo insoluble se filtra, se lava con etanol caliente y se seca para proporcionar el producto.

EJEMPLO VII

Trifluoacetato de pirimidó[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-hidroxi-8-metoxi

Una solución de pirimidó[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi-8-metoxi (250 miligramos, 0.618 milimoles) en ácido trifluoacético (5 mililitros), se somete a reflujo durante 2.5 horas. (Alternativamente, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres días). La mezcla de reacción se vacía luego en éter (25 mililitros) y el producto precipitado de color amarillo brillante resultante de la sal de trifluoacetato se recupera mediante filtración, se lava con éter y se seca.

Rendimiento = 194 mg., 72 por ciento, temperatura de fusión de 279° C.

Análisis calculado para $C_{15}H_{13}N_3O_5CF_3COOH / 1/2 H_2O$:

C, 46.58; H, 3.42; N, 9.58%

Encontrado: C, 46.81; H, 3.41; N, 9.21%

La repetición del procedimiento anteriormente citado pero usando el éster de n-butilo correspondiente (862 miligramos, 0.199 milimoles) en vez del éster de etilo, 8 mililitros de ácido trifluoacético y un período de reflujo de 3.5 horas, proporciona el trifluoacetato de pirimidó[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de n-butil-7-hidroxi-8-metoxi (0.67 gramos, 74 por ciento); temperatura de fusión de 240° C. (con descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{17}O_5N_3CF_3COOH$:

C, 49.89; H, 3.96; N, 9.18; F 12.46%

Encontrado: C, 49.93; H, 3.97; N, 8.79; F, 11.17%.

De manera semejante el pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi se desbencila para proporcionar un rendimiento del 74 por ciento del hemitrifluoacetato de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-hidroxi; temperatura de fusión de 274° a 275° C., (con descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{11}O_4N_3 \frac{1}{2} CF_3COOH$:

C, 57.43; H, 3.66; N, 13.39%

Encontrado: C, 57.75; H, 4.05; N, 13.65%.

EJEMPLO VIII

Acido pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxílico de 7-
hidroxi-8-metoxi

La sal del trifluoacetato-hemihidrato de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-hidroxi-8-metoxi (200 miligramos, 0.456 milimoles) se forma en una suspensión espesa en hidróxido de sodio de concentración 0.1N (5 mililitros) y se añade por gotas hidróxido de sodio al 15 por ciento con agitación, hasta que se completa la disolución.

La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se hace intensamente ácida mediante la adición del ácido trifluoacético. El producto precipitado que se forma se separa mediante filtración, se lava con agua y luego con alcohol de isopropilo y se seca al aire. Rendimiento = 114 miligramos; temperatura de fusión de 281° C., (con descomposición).

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_9O_5N_3 \cdot 2H_2O$:

C, 48.29; H, 4.02; N, 13.00%

Encontrado: C, 47.3 ; H, 3.32; N, 12.73%.

De manera semejante, el hemitrifluoacetato de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-hidroxi (210 miligramos) se convierte en el ácido pirimido[4,5-b]-quinolin-4(3H)-ona-2-carboxílico de 7-hidroxi. Rendimiento = 191 miligramos, 91 por ciento, temperatura de fusión de 340° C. (con descomposición).

EJEMPLO IX

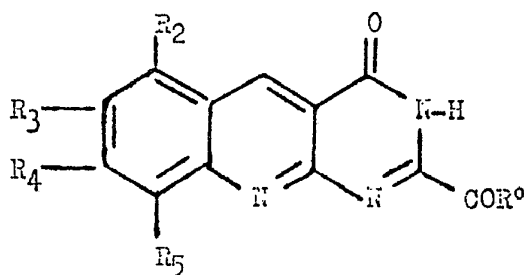
Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-
metoxi-8-hidroxi

Una solución de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-metoxi-8-benciloxi (198 miligramos, 0.488 milimoles) en ácido trifluoacético (4 mililitros,) se agita a temperatura ambiente durante ocho días. Se añade éter

(15 mililitros) y el producto precipitado de color amarillo que se forma se separa mediante filtración. Se absorbe en cloroformo y la solución se filtra a través de tierra de diatomeas para remover una cantidad pequeña de material insoluble. Luego el producto filtrado se decolora con carbón vegetal y se concentra bajo presión reducida hasta un volumen pequeño. El sólido que se forma, se filtra y se seca; 9 miligramos, rendimiento del 6 por ciento; temperatura de fusión de 265° a 266° C., (con descomposición).

EJEMPLO X

Los compuestos que se enumeran a continuación se preparan a partir de los reactivos apropiados mediante los procedimientos de los ejemplos anteriores.



<u>R°</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>Método del Ejemplo</u>
OC ₂ H ₅	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	II
O-n-C ₃ H ₇	H	H	OC ₇ H ₇	H	II
OCH ₃	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	H	II

<u>R^o</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>Método del Ejemplo</u>
OC ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OC ₇ H ₇	H	II
OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H	H	II
OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	Br	H	Br	II
OCH ₃	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	Br	II
OCH ₃	H	OC ₇ H ₇	OC ₇ H ₇	H	II
OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	H	II
OC ₂ H ₅	H	Br	H	OC ₇ H ₇	I
O-n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H	III
O-n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H	III
OC ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OC ₂ H ₅	H	II
OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	II
OC ₂ H ₅	H	F	OC ₇ H ₇	H	II
OC ₂ H ₅	H	Br	OC ₇ H ₇	H	II
OCH ₃	H	Cl	OC ₇ H ₇	H	IV
NH ₂	H	OC ₇ H ₇	H	OCH ₃	IV
NHOH	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	VI
NHOH	OC ₇ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	H	VI
NHOH	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	VI
NH ₂	H	OC ₇ H ₇	OC ₂ H ₅	H	IV
NH ₂	H	F	OC ₇ H ₇	H	IV
NHOH	H	Cl	OC ₇ H ₇	H	VI
OC ₂ H ₅	H	SC ₇ H ₇	H	H	II
NH ₂	H	H	H	SC ₇ H ₇	IV
OC ₂ H ₅	H	SC ₇ H ₇	C ₂ H ₅	H	II

<u>R°</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>Método del Ejemplo</u>
OC ₂ H ₅	H	H	SC ₇ H ₇	H	II
NHOH	H	H	SC ₇ H ₇	H	VI
OC ₂ H ₅	SC ₇ H ₇	H	H	SC ₇ H ₇	II
NH ₂	SC ₇ H ₇	H	H	SC ₇ H ₇	VI

Los éteres de bencilo y los éteres de benciltio que se tabulan en lo que antecede, se convierten en los compuestos de hidroxí y tiol correspondiente mediante el procedimiento de l Ejemplo VII.

Los ésteres del ácido 2-carboxílico substituídos con hidroxí y tiol producidos de esta manera, se hidrolizan en los derivados de ácido 2-carboxílico correspondientes, mediante el procedimiento del Ejemplo VIII.

EJEMPLO XI

p-toluensulfonato de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-acetoxi-8-metoxi

Una mezcla de anhídrido acético (4 mililitros), trifluoacetato de hemihidrato de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-hidroxí-8-metoxi (250 miligramos), 0.572 milimoles, y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (100 miligramos, 0.572 milimoles) se calienta a temperatura de 100° C., durante 24 horas. El anhídrido acético se depura luego

de la mezcla de reacción al vacío. El residuo sólido se disuelve en cloroformo caliente y la solución se decolora con carbón vegetal activado. Se añade benceno (4 volúmenes) a la solución decolorada que luego se enfría en hielo. Los cristales que se separan se recuperan mediante filtración y se secan al aire. Rendimiento = 174 miligramos, 58 por ciento; temperatura de fusión de 215° a 217° C.

Análisis:

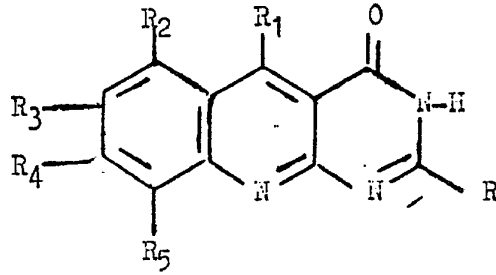
Calculado para $C_{17}H_{15}O_5I_3C_7H_8C_3S$:

C, 54.43; H, 4.37; I, 7.98%

Encontrado: C, 53.74; H, 4.28; I, 7.24%.

El procedimiento anterior se repite pero usando la sal de trifluoacetato de éster de n-butilo correspondiente (200 miligramos, 0.427 milimoles) en vez de la sal de trifluoacetato de éster de etilo. El producto se recupera mediante concentración de la solución de cloroformo hasta una tercera parte de su volumen y filtración del sólido que se precipita en vez de mediante precipitación con benceno. Rendimiento = 30 miligramos; 18 por ciento; temperatura de fusión de 260° a 261° C., (con descomposición).

Se repite el procedimiento anteriormente citado pero usando el anhídrido de ácido apropiado en vez del anhídrido acético y el hidroxilo o tiol apropiado del compuesto de la Fórmula I como el reactivo para proporcionar los siguientes compuestos:



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R</u>
H	H	C ₂ H ₅ COO	OCH ₃	H	COOC ₂ H ₅
H	H	C ₃ H ₇ COO	OCH ₃	H	COOC ₂ H ₅
H	H	HCOO	OCH ₃	H	COOC ₂ H ₅
H	H	OCH ₃	CH ₃ COO	H	COOC ₂ H ₅
H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅ COO	H	COOC ₂ H ₅
H	H	OCH ₃	HCOO	H	COOC ₂ H ₅
H	H	HCOO	OCH ₃	H	COO-n-C ₄ H ₉
H	H	CH ₃ COO	OCH ₃	H	COO-n-C ₄ H ₉
C ₆ H ₅	H	HCOO	H	H	CH ₃
C ₆ H ₅	H	C ₃ H ₇ COO	OCH ₃	H	CH ₃
H	H	H	HCOO	H	COO-n-C ₃ H ₇
H	H	H	CH ₃ COO	H	COO-n-C ₃ H ₇
C ₆ H ₅	H	H	CH ₃ COO	OCH ₃	CH ₃
H	H	CH ₃ COO	CH ₃ COO	H	COOC ₂ H ₅
H	H	HCOO	HCOO	H	COOC ₂ H ₅
H	H	OCH ₃	CH ₃ COO	Br	COOCH ₃
H	CH ₃ COO	OCH ₃	H	H	C ₂ H ₅
CH ₃	H	C ₆ H ₅ COO	OCH ₃	H	C ₂ H ₅
n-C ₄ H ₉	H	C ₆ H ₅ COO	OCH ₃	H	C ₂ H ₅

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R</u>
C ₆ H ₅	H	CH ₃ COO	H	H	C ₂ H ₅
H	C ₃ H ₇ COO	OCH ₃	H	H	COOCH ₃
H	CH ₃ COO	oCH ₃	oCH ₃	H	COOC ₂ H ₅
H	H	Br	H	CH ₃ COO	COOC ₂ H ₅
H	H	H	H	HCOO	COO-n-C ₄ H ₉
H	H	H	H	C ₃ H ₇ COO	COO-n-C ₄ H ₉
H	C ₂ H ₅	H	CH ₃ COO	H	COOC ₂ H ₅
CH ₃	H	CH ₃ COO	OC ₂ H ₅	H	CH ₃
C ₂ H ₅	H	F	CH ₃ COO	H	C ₂ H ₅
n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	CH ₃ COO	H	H	C ₂ H ₅
H	H	Cl	CH ₃ COO	H	COOCH ₃
C ₂ H ₅	H	F	C ₃ H ₇ COO	H	COOC ₂ H ₅
H	C ₂ H ₅	HCOO	H	H	COO-n-C ₃ H ₇
H	H	CH ₃ COO	H	H	COO-n-C ₃ H ₇
H	H	C ₃ H ₇ COO	H	H	COO-n-C ₃ H ₇
H	H	CH ₃ COO	H	H	COOCH ₃
H	H	C ₃ H ₇ COO	H	H	COOCH ₃
H	H	CH ₃ COO	CH ₃ COO	H	COOCH ₃
H	H	H	C ₂ H ₅ COO	H	COOC ₂ H ₅
CH ₃	H	C ₆ H ₅ COO	OCH ₃	H	COOC ₂ H ₅
H	H	OCH ₃	C ₆ H ₅ COO	H	COOC ₂ H ₅
H	H	Cl	C ₆ H ₅ COO	H	COOC ₂ H ₅

EJEMPLO XII

Pirimidin/4,5-b/quinolin-4-(3H)-ona-2-carboxilato de 2-hidroxi-
etil-7-benciloxi-8-metoxi

Se añade trietilamina (1 mililitros) a una suspensión espesa de pirimidin/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciloxi-8-metoxi (500 miligramos) en etilenglicol (5 mililitros). La mezcla se agita durante 6 horas y luego se diluye con agua (30 mililitros). La solución de color amarillo cristalina resultante se recristaliza mientras que está todavía húmedo a partir de N,N-dimetilformamida (20 mililitros).

De manera semejante, los ésteres de alquilo de los Ejemplos II, XI, XIII a XV y XIX a XXII, se transesterifican en los ésteres de 2-hidroxi-etilo correspondientes. La reposición de etilenglicol por medio de propilenglicol, butilenglicol ó 1,4-dihidroxi-butano proporciona los ésteres de hidroxi-alcoxi correspondientes.

EJEMPLO XIII

Pirimido/4,5-b/quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-
benciltio

A) alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-benciltiofenil)acrilamida

Una solución de la sal de sodio del mercaptano de bencilo (2.78 gramos, 0.0396 moles) en N,N-dimetilformamida (50 mililitros) se prepara añadiendo mercaptano de bencilo a

una mezcla de hidruro de sodio (1.67 gramos de NaH al 57 por ciento) en N,N-dimetilformamida (50 mililitros). La mezcla de reacción se enfría por medio de un baño de hielo hasta que se complete la reacción.

La solución de mercapturo de bencilo de sodio, se añade luego por gotas a una mezcla de alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-clorofenil)acrilamida (10 gramos, 0.0398 moles) en N,N-dimetilformamida (35 mililitros) en_friada en un baño de hielo. La mezcla se agita durante una hora y luego se remueve del baño de hielo y se agita durante dos horas adicionales. La mezcla de reacción se vacía en agua (600 mililitros) y la mezcla resultante se agita completamente. Se añade éter (30 mililitros) y el producto precipitado se filtra, se lava con éter y se seca.

B) 6-Benciltio-2-aminoquinolin-3-carboxamida

Una mezcla de alfa-ciano-beta-(2-nitro-5-benciltio-fenil)acrilamida (0.032 moles) en ácido acético y N,N-dimetilformamida (110 mililitros de 1:1) se calienta en un baño de temperatura de 75° C. Se añade polvo de hierro (2.0 gramos) y la mezcla se agita hasta que la temperatura interna se eleva a 95° C. Se añade en pequeñas porciones polvo de hierro adicional (5.16 gramos, añadidos en total de hierro = 0.146 moles) a través de un período de quince minutos. La mezcla de reacción se agita durante una hora, después de completar la adición

y luego se filtra en caliente. El residuo de hierro se lava con ácido acético caliente y la solución combinada del producto filtrado y el agua de la lavada se vacía en ácido clorhídrico de concentración 1N (200 mililitros). La sal del hidrocloreuro que se separa se filtra y se disuelve en hidróxido de sodio acuoso diluido caliente. El sólido de color amarillo que se separa al enfriarse se filtra, se lava con alcohol de isopropilo y se seca al aire.

Se usa en el Paso C sin purificación adicional.

C) Pirimidó[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciltio

Un matraz de fondo redondo equipado con agitador, condensador, termómetro y trampa Dean-Stark y que contiene una mezcla de 6-benciltio-2-aminoquinolin-3-carboxamida (4.3 milimoles), oxalato de dietilo (20 mililitros) y xileno (15 mililitros), se sumerge en un baño de aceite calentado a temperatura de 200° C. El xileno en agua y el etanol se destilan de la mezcla de reacción hasta que la temperatura interna de la mezcla llegue a 165° C. La mezcla se agita a temperatura de 165° C., durante 3 horas y luego se vacía en cloroformo (40 mililitros). Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla se filtra. La torta del filtro de color pardo se seca al aire y luego se forma en una suspensión espesa en cloroformo caliente (100 mililitros) al cual se añade carbón ve-

getal activado. La suspensión espesa se filtra en caliente y el producto filtrado se evapora hasta la mitad de su volumen y se enfría en hielo. El sólido de color amarillo que se precipita se filtra y se seca al aire.

EJEMPLO XIV

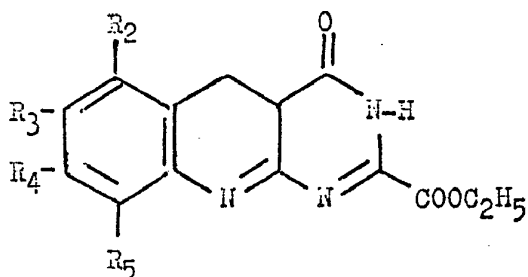
Pirrimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-
bencilsulfinilo

Una solución de pirrimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-benciltio (1 milimol) en ácido trifluoacético (2 mililitros) se calienta en un baño de aceite a temperatura de 55° C. Se añade peróxido de hidrógeno (113 miligramos H₂O₂ al 30 por ciento, 1 milimol) y la solución se agita durante 10 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añade etanol absoluto (5 mililitros). El producto precipitado de color amarillo resultante se filtra, se lava con éter y se seca al aire. La recristalización de etanol absoluto proporciona el producto.

Los compuestos de tiobencilo del Ejemplo X se oxidan en los compuestos de sulfinilbencilo correspondientes mediante este procedimiento.

EJEMPLO XV

La repetición de los procedimientos de los Ejemplos XIII A-C y XIV, pero usando el 2-nitrobenzaldehído substituído con cloro apropiado como el reactivo, proporcionan los siguientes compuestos:



<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
H	SOC ₇ H ₇	C ₂ H ₅	H
H	H	SOC ₇ H ₇	H
SOC ₇ H ₇	H	H	SOC ₇ H ₇

EJEMPLO XVI

Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona de 2-metil-7-hidroxi-8-me-
toxi

A) Eter de 7-bencilo del compuesto del encabezado:

Una mezcla de 6-benciloxi-7-metoxi-2-amino-quinolin-3-carboxamida (1.50 gramos), ácido sulfúrico concentrado (0.05 mililitros) y anhídrido acético (20 mililitros) se calienta a temperatura de 85° C., durante 15 minutos. La mezcla se enfría luego y se añaden a la mezcla de reacción virutas de hielo.

El sólido de color amarillo que se precipita se filtra, se lava

con agua y luego con alcohol de isopropilo y éter (1:1) y se seca al aire. Rendimiento = 1.60 gramos (99 por ciento); temperatura de fusión de 202° a 203° C., (con descomposición).

B) Eter de desbencilación de 7-bencilo:

El éter de 7-bencilo de la preparación A anterior se trata con ácido trifluoacético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo VII, para proporcionar el compuesto del encabezado en un rendimiento de 95 por ciento; temperatura de fusión de 135° C., (con descomposición).

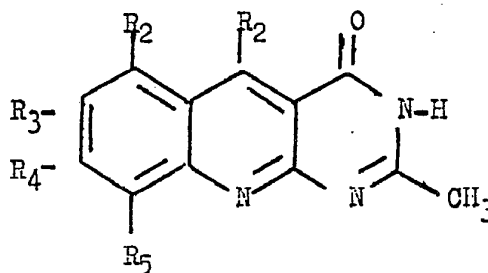
EJEMPLO XVII

Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona de 2-metil-7-metoxi-8-benciloxi

Se añade ácido sulfúrico concentrado (1.5 mililitros, a una suspensión espesa de 2-amino-5-metoxi-7-benciloxiquinolin-3-carboxamida (0.02 moles) y anhídrido acético (40 mililitros). La suspensión espesa se disuelve para proporcionar una solución de color anaranjado oscuro desde donde se separa un producto pesado de color amarillo espeso. Se añade anhídrido acético (10 mililitros) para facilitar la agitación y el calentamiento se continúa durante 75 minutos adicionales. La mezcla se enfría, se añade agua (50 mililitros) y la solución resultante se hace alcalina con hidróxido de sodio de concen-

tración 5N (225 mililitros). Se enfría, el producto precipitado se recoge mediante filtración y se seca al aire. El sólido amarillo se recristaliza de etanol.

De manera semejante, se preparan los siguientes compuestos a partir de los reactivos apropiados:



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
C ₆ H ₅	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H
H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H
H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
H	H	SC ₇ H ₇	H	H
H	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃
H	H	H	OC ₇ H ₇	H
H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	H
H	OC ₇ H ₇	H	H	H
H	OC ₇ H ₇	Br	H	Br
H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	Br
H	C ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H
H	C ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H
H	H	OC ₇ H ₇	OC ₂ H ₅	H
H	H	OC ₂ H ₅	SC ₇ H ₇	H

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
H	H	Br	SC ₇ H ₇	H
H	H	Cl	OC ₇ H ₇	H
H	H	F	OC ₇ H ₇	H
C ₆ H ₅	OC ₇ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	H
C ₆ H ₅	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H
C ₆ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
C ₆ H ₅	H	SC ₇ H ₇	H	H
C ₆ H ₅	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃
C ₆ H ₅	H	Cl	OC ₇ H ₇	H
CH ₃	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
CH ₃	H	SC ₇ H ₇	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	H	F	OC ₇ H ₇	H
C ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H	H
n-C ₃ H ₇	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
n-C ₄ H ₉	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
n-C ₄ H ₇	C ₂ H ₅	SC ₇ H ₇	H	H
n-C ₄ H ₉	OC ₇ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	H

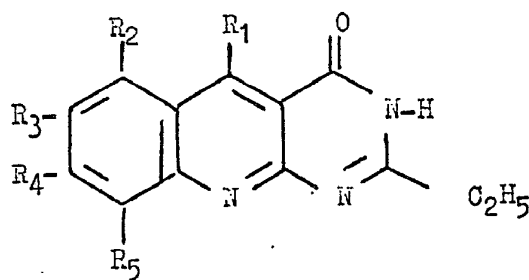
Los éteres de bencilo y los éteres de benciltio enumerados en lo que antecede se desbencilan mediante tratamiento con ácido trifluoacético tal y como se describe en el Ejemplo VII.

EJEMPLO XVIII

Pirimidin-4,5-b-quinolin-4(3H)-ona de 2-etil-7-etoxi-8-benciloxi

A una mezcla agitada de 6-etoxi-7-benciloxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida (0.002 moles) en anhídrido propiónico (10 mililitros) a temperatura de 60° C., se añade ácido sulfúrico concentrado (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante una hora y luego se enfría a temperatura ambiente y se añade al agua (25 mililitros). La mezcla acuosa se agita y se hace básica con hidróxido de sodio de concentración 6N. Se agita durante la noche y luego se acidifica en un pH de 5.0 con ácido clorhídrico al 10 por ciento. El producto precipitado color amarillo que se forma se filtra y se recristaliza.

Se preparan los siguientes compuestos de manera semejante a partir de los reactivos apropiados:



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H
H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
H	H	OC ₇ H ₇	H	H
H	H	F	OC ₇ H ₇	H
H	H	Cl	OC ₇ H ₇	H
H	C ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	H
C ₆ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
C ₆ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H	H
C ₆ H ₅	OC ₇ H ₇	Br	H	Br
CH ₃	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
CH ₃	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H
CH ₃	H	OC ₇ H ₇	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	Br
C ₂ H ₅	H	F	OC ₇ H ₇	H
C ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
C ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	H
n-C ₃ H ₇	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
i-C ₃ H ₇	H	OC ₇ H ₇	OC ₂ H ₅	H
n-C ₄ H ₉	H	OC ₇ H ₇	H	H
n-C ₄ H ₉	C ₁ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H
n-C ₄ H ₉	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
H	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H

La desbencilación de los éteres de bencilo anteriormente citados mediante reacción con ácido trifluoacético de conformidad con el procedimiento del Ejemplo VII proporciona los compuestos de hidroxil correspondientes.

EJEMPLO XIX

Pirimidol[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona de 2-acetil-7-etoxi-benciloxi

A una solución de dióxido de selenio (24.5 miligramos, 2.2 milimoles) en dioxano y agua (11 mililitros de 10:1) se añade pirimido \int 4,5-b $\overline{}$ quinolin-4(3H)-ona de 2-etil-7-etoxi-7-benciloxi (125 miligramos, 4.4 milimoles). La mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas, después de lo cual se añade mayor cantidad de dióxido de selenio (24.5 miligramos) y el reflujo se continúa durante 24 horas adicionales. La mezcla se enfría, el selenio se filtra y el producto filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se absorbe en etanol/cloroformo (1:99) y se cromatografía en una columna de sílice usando el mismo solvente como el eluyente (250 mililitros) seguido por etanol/cloroformo (2:98). La concentración del segundo eluato (625 mililitros) proporciona un sólido de color amarillo.

De manera semejante, los derivados de 2-etilo resultantes del Ejemplo XVIII se oxidan en sus derivados de 2-acetilo correspondientes.

EJEMPLO XX

Pirimido \int 4,5-b $\overline{}$ quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-3-
metil-7-benciloxi-8-metoxi

Se añade hidruro de sodio (470 miligramos de 50 por ciento en aceite, 0.011 moles) a una suspensión espesa de pirimido \int 4,5-b $\overline{}$ quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-ben-

ciloxi-8-metoxi (3.3 gramos, 0.01 mol) en N,N-dimetilformamida (75 mililitros). La mezcla se agita y se calienta en un baño de vapor durante diez minutos y luego a temperatura ambiente durante media hora. Se enfría en un baño de hielo y se añade por gotas yodometano (2.1 gramos, 0.015 moles) a través de un período de 30 minutos. Después de completarse la adición, la mezcla se agita durante 15 minutos adicionales en un baño de hielo y luego durante media hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vacía en agua de hielo (200 mililitros) y el sólido resultante se filtra, se seca al aire y se recristaliza de etanol para proporcionar cristales de color amarillo.

De manera semejante, pero usando el compuesto apropiado de la Fórmula I (Y=H) y el yoduro de alquilo apropiado, el producto de los ejemplos anteriores se convierten en sus derivados de 3-metilo, 3-etilo, 3-n-propilo, 3-isopropilo y 3-n-butilo correspondientes.

Los compuestos en donde uno de R_2 , R_3 , R_4 ó R_5 es tiol o hidroxil se obtienen mediante desbencilación de los éteres de benciltio o los éteres de bencilo correspondientes mediante reacción con ácido trifluoacético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo VII.

EJEMPLO XXI

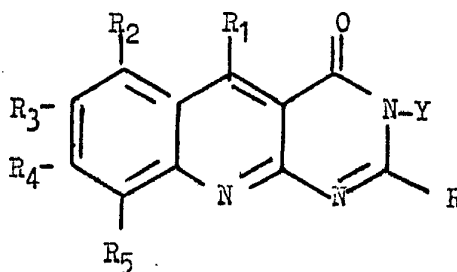
Pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-3-carbetoximetil-7-etoxi-8-benciloxi

A una suspensión espesa de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-7-etoxi-8-benciloxi (1.6 gramos, 5.0 milimoles) en N,N-dimetilformamida (30 mililitros) se añade hidruro de sodio (235 miligramos, 5.5 milimoles de 56 por ciento del aceite). La suspensión espesa se calienta en un baño de vapor durante diez minutos y luego se enfría a temperatura ambiente. Se añade bromoacetato de etilo (968 miligramos, 5.8 milimoles) y la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante una hora. Después de dejarse reposar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua (75 mililitros) y el sólido de color amarillo resultante se filtra (1.4 gramos). Se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando cloroformo como el solvente y el eluyente. El eluyente se evapora para proporcionar un sólido de color amarillo. Se recristaliza de etanol caliente (50 mililitros) y contiene cloroformo suficiente para lograr la disolución.

EJEMPLO XXII

Los compuestos de pirimido[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona de los ejemplos I a XIX se alquilan virtualmente de acuerdo

con el procedimiento del EJEMPLO XXI, pero usando el bromoalcanoato de alquilo apropiado o un agente de alquilación. Los productos se recristalizan de solventes apropiados tales como etanol o benceno:hexano (1:1).



<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	COO-n-C ₄ H ₉	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
CH ₂ COO-N-C ₄ H ₉	COOC ₂ H ₅	H	H	OC ₇ H ₇	H	H
(CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOCH ₃	H	H	OC ₇ H ₇	OC ₇ H ₇	H
(CH ₂) ₄ COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	H
(CH ₂) ₂ COO-n-C ₄ H ₉	COO-n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	OC ₇ H ₇
CH ₂ COO-n-C ₃ H ₇	COO-n-C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	Br	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOCH ₃	H	H	Cl	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOCH ₃	COOCH ₂ CH ₂ OH	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
CH ₂ COOCH ₃	COOCH ₂ CH ₂ OH	H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H

<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	COO(CH ₂) ₄ OH	H	H	OC ₇ H ₇	H	H
CH ₂ COO-n-C ₄ H ₉	COO(CH ₂) ₃ OH	H	H	F	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	OC ₇ H ₇	H	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	Br
CH ₂ COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	Br	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	COCH ₃	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	COCH ₃	H	C ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
(CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	H
(CH ₂) ₂ COO-n-C ₄ H ₉	CH ₃	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H
CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H
CH ₂ COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	H	H	SC ₇ H ₇	H	H
(CH ₂) ₄ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	H	H	SC ₇ H ₇
CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	SC ₇ H ₇	C ₂ H ₅	H
(CH ₂) ₂ COO-n-C ₄ H ₉	COOC ₂ H ₅	H	H	H	SC ₇ H ₇	H
CH ₂ COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	H	SC ₇ H ₇	H	H	SC ₇ H ₇
CH ₂ COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	H	SOC ₇ H ₇	H	H	H
(CH ₂) ₃ COO-i-C ₃ H ₇	COOC ₂ H ₅	H	H	SOC ₇ H ₇	C ₂ H ₅	H
CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	SOC ₇ H ₇	H	H
CH ₂ COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	H	H	CH ₃ COO	OCH ₃	H
(CH ₂) ₄ COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	C ₆ H ₅ COO	H

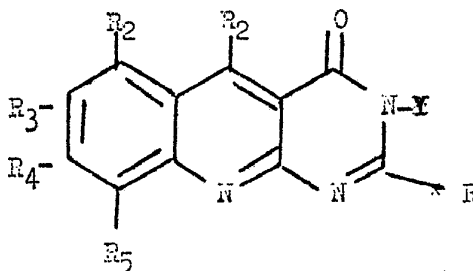
Los éteres de bencilo y los éteres de benciltio que se tabulan en lo que antecede, se convierten en los compuestos de hidróxi y tiol correspondientes mediante reacción con ácido trifluoacético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo VII.

EJEMPLO XVIII

Pirimidin[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona-2-carboxilato de etil-3-acetoxietil-7-etoxi--8-benciloxi

Se repite el procedimiento del Ejemplo XXI, pero usando acetato de bromoetilo (969 miligramos, 5.8 milimoles) como el agente de alquilación. El producto sólido que se separa al diluir la mezcla de reacción con agua, se filtra, se seca y se recristaliza de etanol (20 mililitros) que contiene acetonitrilo en cantidad suficiente para lograr la disolución.

De manera semejante, se preparan los siguientes compuestos a partir de los compuestos de pirimidin[4,5-b]quinolin-4(3H)-ona apropiados del ejemplo anterior y el bromoalcanoato o benzoato de bromoalquilo apropiados.



<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
$(\text{CH}_2)_3\text{OCOCCH}_3$	COOC_2H_5	H	H	OC_2H_5	OC_7H_7	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$	H	H	H	OC_2H_5	OC_7H_7	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	H	H	OC_7H_7	OCH_3	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$	$\text{COO}-n-\text{C}_4\text{H}_9$	H	H	OC_7H_7	OCH_3	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	COOC_2H_5	H	H	OCH_3	OC_7H_7	H
$(\text{CH}_2)_4\text{OCOC}_3\text{H}_7$	COOC_2H_5	H	H	OC_7H_7	H	H
$(\text{CH}_2)_3\text{OCOC}_2\text{H}_5$	COOC_2H_5	H	OC_7H_7	OCH_3	H	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_5$	COOC_2H_5	H	H	F	OC_7H_7	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	CH_3	H	H	OC_7H_7	OCH_3	H
$(\text{CH}_2)_3\text{OCOC}_6\text{H}_5$	CH_3	C_6H_5	H	OCH_3	OCH_3	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	CH_3	$n-\text{C}_4\text{H}_9$	C_2H_5	OC_7H_7	H	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_3\text{H}_7$	C_2H_5	H	H	OC_7H_7	OC_7H_7	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	C_2H_5	CH_3	H	OCH_3	OC_7H_7	Br
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	COCH_3	H	H	OC_7H_7	OCH_3	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	H	OC_7H_7	OCH_3	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	COOC_2H_5	H	H	SC_7H_7	H	H
$(\text{CH}_2)_4\text{OCOC}_2\text{H}_5$	COOC_2H_5	H	H	SC_7H_7	C_2H_5	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	H	H	H	SC_7H_7	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_3\text{H}_7$	COOC_2H_5	H	H	SOC_7H_7	H	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$	COOC_2H_5	H	H	H	SOC_7H_7	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$	$\text{COO}-n-\text{C}_4\text{H}_9$	H	H	CH_3COO	OCH_3	H
$(\text{CH}_2)_4\text{OCOC}_2\text{H}_5$	COOC_2H_5	H	H	$\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}$	OCH_3	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$	COOCH_3	H	HCOO	OCH_3	H	H
$(\text{CH}_2)_3\text{OCOCCH}_3$	COOC_2H_5	H	H	H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COS}$	H

<u>Y</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
CH ₂ CH ₂ OCOC ₃ H ₇	COOC ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅ COO	OCH ₃	H
CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	COOC ₂ H ₅	H	H	CH ₃ COO	H	H
(CH ₂) ₄ OCOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅ COO	H	H

EJEMPLO XXIV

Etil-7-benciloxi-benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilato

A) Anhídrido 5-benciloxibenzo-isatóico.

El ácido 2-amino-5-benciloxibenzóico (0.133 moles) se disuelve, calentándose si es necesario en una mezcla de agua (50 mililitros) ácido clorhídrico concentrado (50 mililitros) y dioxano (100 mililitros). Se hace pasar fosgeno hacia la solución con buena agitación en una proporción de manera tal que las burbujas del gas se escapan lentamente hacia el depurador de amoníaco, fijado en el matraz de reacción. La temperatura se mantiene a menos 50° C., regulando la proporción de introducción del fosgeno. Después de hacer pasar el fosgeno hacia la mezcla durante 4 horas, el fosgeno residual se sopla hacia afuera haciendo pasar aire a través de la mezcla. La mezcla se enfría y el producto se filtra, se lava con agua fría y se seca.

B) 2-amino-6-benciloxinaftalen-3-carboxamida

Se hace burbujear intermitentemente amoníaco hacia una suspensión del producto del procedimiento A (2.25 milimoles) y etanol (80 mililitros) durante un período de dos días. El sólido de color verde brillante que se forma se filtra de la mezcla de reacción, se seca y luego se recristaliza de etanol.

C) Etil-7-benciloxibenzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilato

Se mezclan juntos oxalato de dietilo (2.35 gramos, 16.1 milimoles) metóxido de sodio (10 miligramos) y 2-amino-naftalen-3-carboxamida (1.50 gramos, 8.05 milimoles) y se calientan a reflujo durante dos días. La mezcla se enfría luego en un baño de hielo y el producto precipitado de color pardo se recupera mediante filtración.

D) El éster se hidroliza en la sal de disodio de la siguiente manera:

El éster (3.92 milimoles) se añade a hidróxido de sodio acuoso al 15 por ciento (20 mililitros) y la mezcla se agita durante dos días. Luego se acidifica a temperatura ambiente con ácido clorhídrico al 10 por ciento hasta un pH de 2 y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se trata con metanol-agua (1:1, 50 mililitros) y la suspensión se filtra para proporcionar 0.70 gramos de cristales

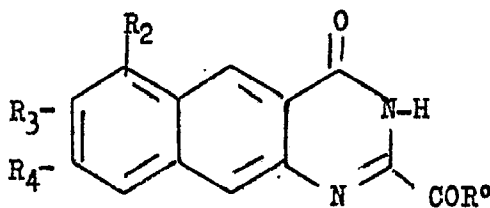
de color amarillo. Los cristales se añaden a una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (25 mililitros) y agua (20 mililitros). La mezcla se agita durante media hora y el sólido de color amarillo se filtra y se seca.

E) La repetición de este procedimiento de hidrólisis pero usando bicarbonato de potasio o bicarbonato de amonio, en vez de bicarbonato de sodio, proporciona la sal de dipotasio y la sal de diamonio.

EJEMPLO XXV

Alquilbenzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilato

Se prepararon los siguientes alquilbenzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxilatos a partir de los reactivos apropiados mediante el procedimiento del Ejemplo XXIV.



<u>R°</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
OCH ₃	H	SC ₇ H ₇	H
O-n-C ₃ H ₇	SC ₇ H ₇	H	H
OC ₂ H ₅	H	H	SC ₇ H ₇
OC ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	H
OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H

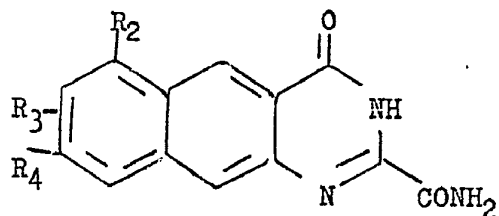
Los éteres se convierten en los derivados de sulfi-
nilo correspondientes, mediante oxidación con peróxido de hi-
drógeno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XIV.

Los éteres de bencilo y los ésteres de benciltio, se
desbencilan mediante reacción con ácido trifluoacético tal y
como se describe en el Ejemplo VII en los compuestos de hidroxil
y tiol correspondientes.

EJEMPLO XXVI

Benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-carboxamidas

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo V pero usando
la 2-aminonaftalen-3-carboxamida apropiada en vez de la 2-
aminoquinolin-3-carboxamida, se preparan las amidas que corres-
ponden a los productos de éster de los Ejemplos XXIV y XXV,
Los compuestos tienen la fórmula:

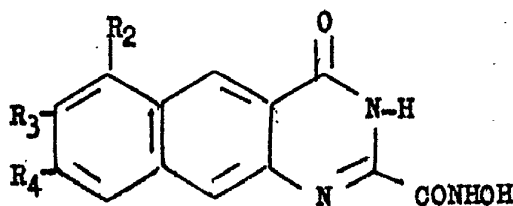


EJEMPLO XXVII

Ácido 6-benzo[*g*]quinazolin-4(3H)-ona-2-hidroxiamfíico

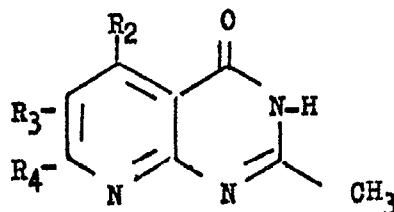
Los productos de éster de los Ejemplos XXIV-XXV se

convierten en los ácidos hidroxámicos correspondientes mediante el procedimiento del Ejemplo VI. Los compuestos tienen la fórmula:



EJEMPLO XXVIII

La repetición del procedimiento del Ejemplo XVII, pero usando la 2-aminonicotinamida apropiada en vez de la 6,7-dimetoxi-2-aminoquinolin-3-carboxamida, produce los siguientes compuestos:



	<u>R₂</u>	<u>R₄</u>	<u>R₄</u>
CH ₃		SC ₇ H ₇	H
	CH ₃	SC ₇ H ₇	CH ₃
	CH ₃	SOC ₇ H ₇ *	H
	CH ₃	SOC ₇ H ₇ *	CH ₃
	CH ₃	OC ₇ H ₇	H
	OC ₇ H ₇	H	H

*Que se produce mediante oxidación de los tioésteres correspondientes, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XIV.

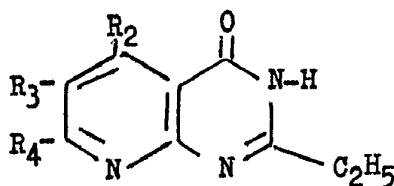
Los ésteres de bencilo y ésteres de benciltio enumerados en lo que antecede, se desbencilan mediante tratamiento con ácido trifluoacético para proporcionar los compuestos de hidróxi y tiol correspondientes, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo VII.

EJEMPLO XXIX

2-Etilpirido[2,3-d]-pirimidin-4(3H)-onas

Se añade ácido sulfúrico concentrado (0.5 mililitros) a una mezcla de 2-aminonicotinamida (0.24 gramos, 0.002 moles) en anhídrido propiónico (10 mililitros) a temperatura de 60° C., y la mezcla resultante se agita durante una hora. Luego se enfría a temperatura ambiente y se vacía en agua (25 mililitros). La mezcla acuosa se agita, se hace básica con hidróxido de sodio de concentración 6N y se agita durante la noche. Después de la acidificación hasta un pH de 5.0 con ácido clorhídrico al 10 por ciento, el producto deseado se precipita. Se filtra y se seca.

Se preparan los siguientes compuestos de manera semejante a partir de los reactivos apropiados:



<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
CH ₃	SC ₇ H ₇	H
CH ₃	SC ₇ H ₇	CH ₃
CH ₃	SOC ₇ H ₇ *	H

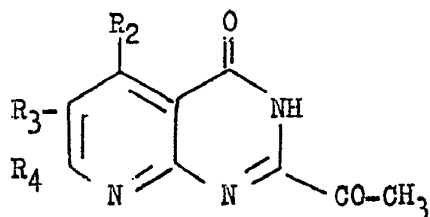
*Se prepara mediante oxidación del compuesto de tío correspondiente, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XIV.

La desbencilación de los éteres de bencilo y éteres de benciltio mediante tratamiento con ácido trifluoacético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo VII, proporciona los compuestos de hidroxilo y tío correspondientes.

EJEMPLO XXX

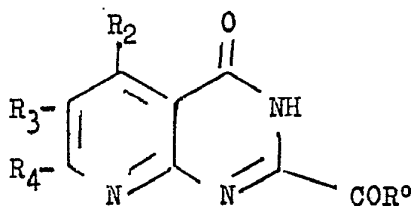
Pirimido[2,3-d]-pirimidin-4(3H)-onas de 2-acetilo

Los productos del Ejemplo XXIX se oxidan mediante dióxido de selenio casi de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XIX para proporcionar los compuestos de la fórmula:



EJEMPLO XXXI

La repetición del procedimiento del Ejemplo XXV pero usando los reactivos apropiados produce los siguientes compuestos:



<u>R°</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
OC ₂ H ₅	CH ₃	SC ₇ H ₇	H
OCH ₃	CH ₃	SC ₇ H ₇	CH ₃
OCH ₃	CH ₃	OC ₇ H ₇	H
OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	H
OC ₂ H ₅	CH ₃	SOC ₇ H ₇ *	H
OCH ₃	CH ₃	SOC ₇ H ₇ °	CH ₃

*Se prepara mediante oxidación de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo XIV.

La hidrólisis del éster mediante el método del Ejem-

plo XV-D produce el ácido y los derivados de la sal de disodio. La desbencilación de los ésteres de bencilo y ésteres de benciltio de la manera igual que en el Ejemplo VII proporciona los compuestos de hidroxí y tiol correspondientes.

EJEMPLO XXXII

Los compuestos de hidroxí y tiol de los Ejemplos XXVIII a XXXI se convierten en derivados de aciloxi mediante el procedimiento del Ejemplo XI. De esta manera, se preparan los derivados de formiloxi, acetoxi, butiriloxi y benciloxi.

EJEMPLO XXXIII

Primidin-4(3H)-ona-2-carboxamidas de piridín[2,3-d]

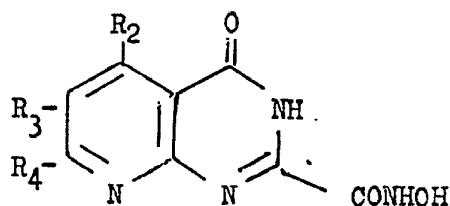
Se repite el procedimiento del Ejemplo V pero usando la 2-aminonicotinamida apropiada como el reactivo en vez de la 2-aminonaftalen-3-carboxamida, para producir las amidas que corresponden a los ésteres del Ejemplo XXXI.

EJEMPLO XXXIV

Ácidos pirimidin-4(3H)-ona-2-hidroxámicos de piridín[2,3-d]

Los ésteres del Ejemplo XXXI se convierten mediante el procedimiento del Ejemplo VI en los ácidos hidroxámicos de

la fórmula:



EJEMPLO XXXV

Los productos de éster de los Ejemplos anteriores se convierten en los ácidos correspondientes mediante el procedimiento del Ejemplo II-D y en las sales de disodio, dipotasio y diamonio mediante el procedimiento de los Ejemplos XXIV-D y XXIV-E.

Los ácidos se convierten en calcio, magnesio, aluminio, trietilamina, tri-n-butilamina, piperidina, trietanolamina, dietilaminoetilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y pirrolidina mediante reacción con una cantidad equivalente de la base apropiada (Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Al(OH)₃) o amina en agua o etanol seguido por filtración de la sal si es insoluble o mediante evaporación del solvente si la sal es soluble en el mismo.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 5 de Julio de 1.974, bajo el número 485.945, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de ler. Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 425.238 solicitada el 10 de Abril de 1974 por: "Un procedimiento para la preparación de una pirimidin-4-(3H)-ona", en concreto pirimidinas fundidas en donde se prepara mediante un método conocido per se para compuestos análogos, un compuesto de las fórmulas:

25

(b); y cuando R es COR² en donde R² es amino o hidroxiamino, Y es hidrógeno; es un entero de 2 a 4; R₁ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo y fenilo; cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅ se selecciona de los grupos que consisten de (a) hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, bencoiloxi, metiltio y metilsulfinilo; y (b) hidroxilo, tiol, alcanoiloxi, benciltio, benzoiloxi y bencilsulfonilo.

2^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 1^a, caracterizados en que uno de R₃ ó R₄ se selecciona del grupo (b).

3^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 2^a, caracterizadas en que Y es hidrógeno; R es COR², RO es alcoxi o hidroxilo.

4^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 3^a, caracterizadas en que uno de R₃ ó R₄ es hidroxilo, R es COR² en donde R² es hidroxilo o alcoxi.

5^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 4^a, caracterizadas en que cada uno de R₁, R₂, R₅ e Y es hidrógeno; R es COR² en donde R² es alcoxi; y uno de R₃ y R₄ es hidroxilo y el otro alcoxi.

6^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 5^a, caracterizadas en que R² es n-butoxi; R₃ es hidroxilo y R₄ es metoxilo.

7^a.- Mejoras de conformidad con la rei

vindicación 5ª, caracterizadas en que R² es etoxi; R₃ es metoxi y R₄ es hidroxí.

5 8ª.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizados en que uno de R₂, R₃ y R₄ se selecciona del grupo (b).

9ª.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 8ª, caracterizadas en que R₂ es hidrógeno; y uno de R₃ es hidroxí.

10 10ª.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizadas en que uno de R₂, R₃ y R₄ se selecciona del grupo (b).

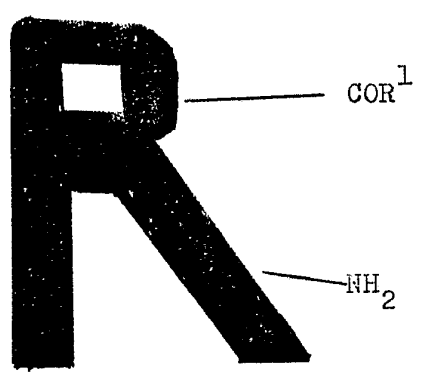
11ª.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 10ª, caracterizadas en que R₂ es hidrógeno; y uno de R₃ y R₄ es hidroxí.

15 12ª.- Mejoras de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1ª a 11ª, caracterizadas en que el material antialérgico se prepara combinando un compuesto activo tal y como se prepara mediante la reivindicación 1ª, con un portador, o conformándolo en una forma farmacéutica, por ejemplo una pastilla.

20 13ª.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizados en que la pirimidina funcionada se prepara haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula;

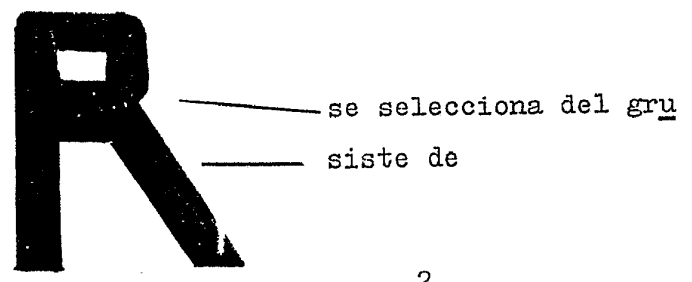
25

5

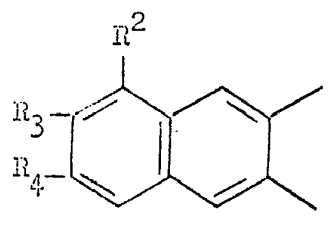
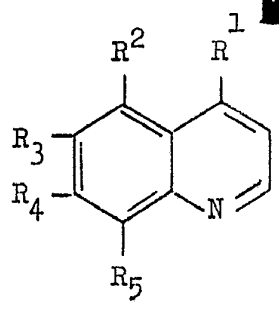


10

en donde
po que con

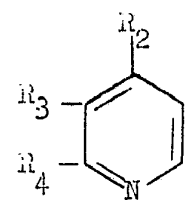


15



y

20



25

en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se ha definido

en lo que antecede con un reactivo A-Z; a) en donde cuando R' es NH₂ y R es COR^o entonces A-Z es a) un oxalato de dialquilo; b) un éster de dialquilo del ácido monoiminooxálico (un formimidato de carbalcoxi);

5 c) un haluro monoácido (cloruro, bromuro) de un semiéster del ácido alquiloxálico; d) un cianoformiato de alquilo; e) un éster de alquilo del ácido oxamídico, f) l-cianoformamida; g) cianógeno; y h) l-carbalcoxiformamidina; o b) cuando R' es una mitad de éster, entonces A-Z es una l-carbalcoxiformamidina; y cuando R

10 en las Fórmulas I ó III es alquilo y por lo menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ es otro que no sea hidrógeno, entonces A-Z es un anhídrido del ácido alcanólico o un ortoacetato de trietilo o un ortopropionato de trietilo; y cuando R es acetilo mediante oxidación del compuesto en donde R es etilo; y cuando A-Z contiene un

15 grupo ciano, hidrolizar el derivado de ciano producido de esta manera; y cuando R^o es alcoxi, hacer reaccionar el éster con hidroxilamina para convertir R^o en hidroxiamino; y cuando Y es otro que no sea hidrógeno, mediante reacción del compuesto en donde Y es hidrógeno, con un reactivo apropiado; y cuando cualesquiera de

20 R₂ a R₅ es benciloxi o benciltio, desvencilar el éter de bencilo o el éter de benciltio, si se desea, y cuando cualesquiera de R₂ a R₅ es benciltio, oxidarlo en

25

bencilsulfinilo, si se desea.

14^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 13^a, caracterizadas en que uno de R₃ ó R₄ se selecciona del grupo (b).

5 15^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 14^a, caracterizadas en que Y es hidrógeno; y cada uno de R es COR^o es alcoxi o hidroxí.

10 16^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 15^a, caracterizadas en que uno de R₃ ó R₄ es hidroxí e Y es hidrógeno R^o es alcoxi o hidroxí.

17^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 16^a, caracterizadas en que cada uno de R₁, R₂, Y ty R₅ es hidrógeno; R^o es alcoxi, uno de R₃ y R₄ es hidroxí y el otro es alcoxi.

15 18^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 17^a, caracterizadas en que R^o es hidroxí,

19^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 17^a, caracterizadas en que R^o es n-butoxi; R₃ es metoxi y R₄ es hidroxí.

20 20^a.- Mejoras de conformidad con la reivindicación 17^a, caracterizadas en que R^o es etoxi; y R₃ es metoxi y R₄ es hidroxí.

25 21^a.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N^o 425.238 SOLICITADA EL 10 DE ABRIL DE 1974 POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UNA PIRIMIDIN-4-(3H)-ONA.

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

5 Esta Memoria consta de ochenta y cinco
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A. **27 MAYO 1975**

10

Oscar de Elzaburu
Por Dejar.

