



(RAN 4050/7-01)

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)	408126	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

fe

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
780.939	24 Marzo 1977	EE.UU
871.564	23 Enero 1978	EE.UU

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

(24) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
PIRIDO/2,1-b/quinazolina"

(71) SOLICITANTE (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)
Richard Wightman Kierstead y Jefferson Wright Tilley

(73) TITULAR (ES)
F. HOFMANN-LA RÓCHE & CIE. S.A.

(74) REPRESENTANTE
DON JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial Propiedad Industrial

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

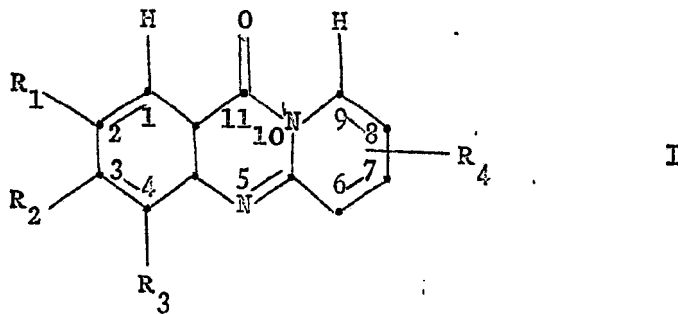
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDO[2,1-b]QUINAZOLINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5



en donde

10

R_1 , R_2 y R_3 representan, independientemente, hidrógeno alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquil₁ inferior, halógeno, ciclopropilo, ciclobuti-

lo o hidroxilo y

R₄ representa ciano, 5-tetrazolilo, hidroxil-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior o un radical

5 de la fórmula $-(\overset{\text{Y}}{\underset{|}{\text{C}}})_n-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{A}$, en donde A representa alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alcoxilo, pivaloiloxi

10 metoxilo o un radical de la fórmula $-\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_5 \\ \diagdown \text{R}_6 \end{matrix}$, en

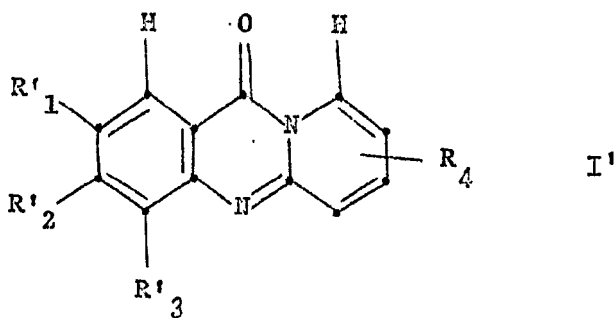
15 donde R₅ y R₆ representan, independientemente, hidrogeno, alquilo inferior o di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alquilo, Y representa hidrógeno o metilo y n representa el número entero 0 o 1, con la condición de que uno, por lo menos, de R₁, R₂ y R₃ sea distinto de hidrógeno;

sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia y cuando A representa hidroxilo, también sus sales aceptables en farmacia con una base.

20 Tal como aquí se utiliza, el término "alquilo inferior" - solo o en combinación -denota un grupo hidrocarbónico saturado de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, neopentilo, pen-
25 tilo, heptilo y similares. El término "alcoxilo inferior"

denota un grupo alcoxilico en donde el grupo de alquilo inferior es como se ha descrito antes, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, pentoxilo y similares. El término "halógeno" denota las cuatro formas bromo, cloro, flúor y yodo. El término "acilo" denota un grupo "alcanofílico" derivado de un ácido carboxílico alifático con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo y similares y un grupo "arofílico" derivado de un ácido carboxílico aromático, tal como benzoilo y similares. El término "aciloxilo" denota un grupo "alcanciloxilico" derivado de un ácido carboxílico alifático con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, formiloxilo, acetoxilo, propioniloxilo y similares y un grupo "arociloxilico" derivado de un ácido carboxílico aromático, tal como benzoiloxilo y similares. Ejemplos de grupos "di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alquiloxilo" son, dimetilaminoetoxilo, dietilaminoetoxilo, dipropilaminoetoxilo, diisopropilaminoetoxilo, dibutilaminoetoxilo, dipentilaminoetoxilo, y similares. Ejemplos de grupos "di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alquilo" son dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, etilmetilaminoetilo, dipropilaminoetilo y similares. Ejemplos de grupos de "aciloxilo-alquilo inferior" son formiloximetilo, acetiloximetilo, propioniloximetilo, benzoiloximetilo y similares.

Los compuestos particulares abarcados por el presente invento son los de la fórmula general



5

en donde

R₁' , R₂' y R₃' representan, independientemente, hidrogeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, halógeno o hidroxilo y

10

R₄ tiene el significado antes indicado.

15

Otros compuestos particulares son aquellos de la fórmula I' anterior en donde, por lo menos, uno de R₁' , R₂' y R₃' representa alquiltio inferior. En un aspecto particular, el invento comprende también los compuestos de la fórmula I' anterior en donde R₄ representa aciloxi-al

quilo inferior o un radical de la fórmula $\begin{matrix} Y & O \\ | & | \\ -CH & -C-A \end{matrix}$, en donde Y y A tienen el significado antes indicado.

20

Además, compuestos particulares son aquellos de la fórmula I' en donde R₄ representa un radical de la fórmula

$\begin{matrix} O \\ || \\ -C-A \end{matrix}$, en donde A representa alquilo inferior, di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alcoxilo o pivaloiloxi-metoxilo.

25

Otro género de compuestos particulares abarcados por el presente invento son aquellos de la fórmula I

anterior en donde uno, por lo menos, de R_1 , R_2 y R_3 representa ciclopropilo o ciclobutilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I anterior son aquellos en donde R_2 y R_3 representan hidrógeno y R_4 representan un radical de la fórmula $\overset{O}{\parallel} -C-A$, en donde A representa di-(C_1-C_7)alquilamino-(C_2-C_7)alcoxilo, y R_1 tiene el significado antes indicado.

En el otro aspecto preferido, el invento comprende los compuestos de la fórmula I en donde uno, por lo menos, de R_1 , R_2 y R_3 representa alquilo inferior, alcoxilo inferior o alquiltio inferior y R_4 representa un sustituyente en posición 8. En un aspecto mas preferido, el invento comprende los compuestos de la fórmula I en donde R_2 representa hidrógeno, R_1 y/o R_3 tiene un significado distinto de hidrógeno y R_4 representa un substituyente en posición 8. Todavía mas preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde R_2 representa hidrógeno, R_1 y/o R_3 , representan, independientemente, alquilo inferior, alcoxilo inferior o alquiltio inferior y

R_4 representa hidroxil-alquilo inferior, 5-tetrazolilo o $\overset{O}{\parallel} -C-A$, en donde A representa hidroxilo o di(C_1-C_7)alquilamino-(C_2-C_7)alcoxilo. Mas preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde uno de R_1 , R_2 y R_3 representa alquilo inferior, alcoxilo inferior o alquiltio inferior y R_4 represen-

0
"
ta -C-OH.

Ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I son los siguientes:

5 ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxf
lico;

ácido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-car-
boxflico;

ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-car-
boxflico;

10 ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-
-carboxflico y

éster (2-dietilaminoetilico) de ácido 2-isopropil-11-oxo-
-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxflico.

15 Ejemplos de los compuestos de la fórmula I
son los siguientes:

ácido 4-isopropil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-car-
boxflico;

ácido 4-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-car
boxflico;

20 ácido 4-metiltio-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxf
lico;

ácido 2,4-diisopropil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-
carboxflico;

25 ácido 2,4-diisopropoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-
-8-carboxflico;

- ácido 2,4-dimetiltio-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico;
- ácido 11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-acético;
- ácido 2-cloro-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-acético;
- 5 ácido 3-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-acético;
- ácido 3-cloro-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-acético;
- ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-7-acético;
- ácido 2-cloro-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-7-acético;
- 10 ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-alfa-metilacético;
- ácido 2-cloro-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-alfa-metilacético;
- ácido 3-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-alfa-metilacético;
- 15 ácido 3-cloro-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-alfa-metilacético;
- ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-7-alfa-metilacético;
- 20 ácido 2-cloro-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-7-alfa-metilacético;
- éster (2-dietilaminoetilico) de ácido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico;
- éster (2-dietilamino-etilico) de ácido 2-isopropiltio-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico;
- 25

2-isopropil-11-oxo-11H-8-(1H-tetrazol-5-il)pirido/2,1-b/-
-quinazolina;

2-isopropil-11-oxo-11H-8-(1H-tetrazol-5-il)pirido/2,1-b/-
quinazolina;

5 ácido 2-ciclobutil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-
carboxílico;

2-metiltio-11-oxo-11H-8-(1H-tetrazol-5-il)pirido/2,1-b/-
-quinazolina;

10 2-isopropiltio-11-oxo-11H-8-(1H-tetrazol-5-il)pirido-2,1-
-b/quinazolina;

8-hidroximetil-2-isopropil-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-11-
ona;

8-hidroximetil-2-isopropoxi-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-11-
-ona;

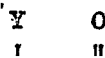
15 8-hidroximetil-2-metiltio-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-11-
-ona;

8-hidroximetil-2-isopropiltio-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-
-11-ona y similares, incluyendo los compuestos anteriormen-
te indicados.

20 De conformidad con el presente invento, los
compuestos de la fórmula I anterior y sus sales de adición
de ácido aceptables en farmacia, y cuando A representa hi-
droxilo, también sus sales aceptables en farmacia con una
base, se preparan siguiendo un procedimiento que comprende

25 a) para preparar los compuestos de la fórmula I anterior

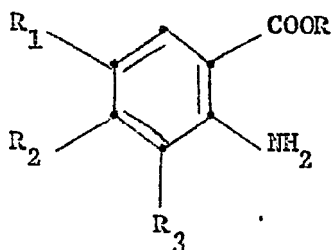
en donde R_4 representa ciano, aciloxi-alquilo inferior o



un radical de la fórmula $-(CH)_n-C-A$, en donde A representa alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o un radical

5 de la fórmula $-MR_5R_6$ y $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, Y$ y n tienen el significado antes indicado; tratar un compuesto de la fórmula la general

10



II

en donde

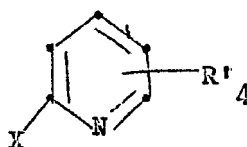
R representa hidrógeno o alquilo inferior y

15

R_1, R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado,

con un derivado de halopiridina de la fórmula general

20



III

en donde

R'_4 representa ciano, aciloxi-alquilo inferior o

un radical de la fórmula



$-(CH)_n-C-A$, en donde A representa alquilo infe-

25

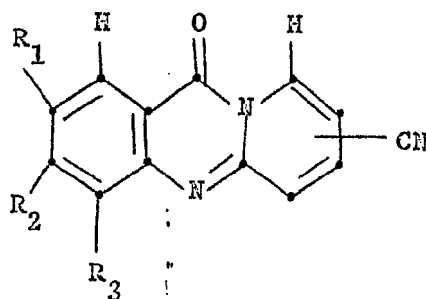
hidroxilo, alcoxilo inferior o un radical de la

fórmula $-NR_5R_6$, Y representa hidrógeno o metilo y n representa el número entero 0 o 1, R_5 y R_6 representan, independientemente hidrógeno, alquilo inferior o di(C_1-C_7)alquilamino(C_2-C_7)alquilo y

5 X representa halógeno o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I anterior en donde R_4 representa 5-tetrazolilo y R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

10



Ia

15

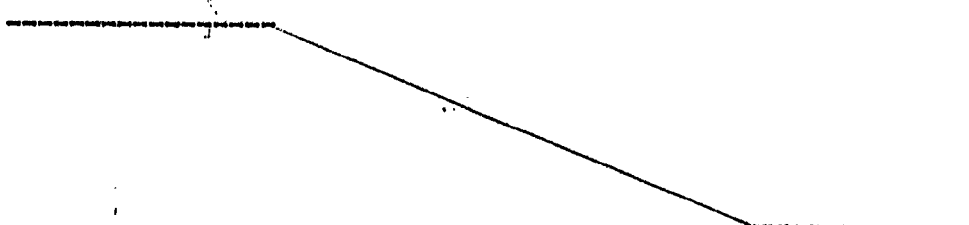
en donde

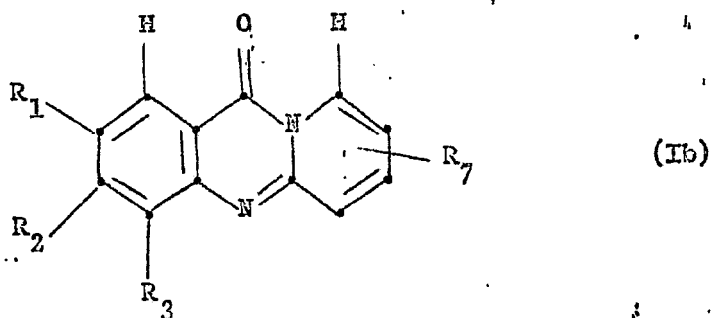
R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado, con una azida de metal alcalino, o

c) para la preparación de compuestos de la fórmula I anterior en donde R_4 representa hidroxi-alquilo inferior y

20

R_1 , R_2 , y R_3 tienen el significado antes indicado, hidrolizar un compuesto de la fórmula general





5

en donde

R_7 representa aciloxilo-alquilo inferior y
 R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado,

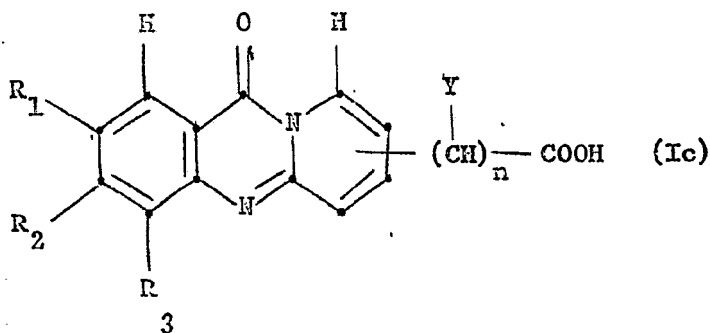
o bien

10

d) para preparar compuestos de la fórmula I anterior en don
de R_4 representa un radical de la fórmula

$\begin{matrix} Y & O \\ | & || \\ -(CH)_n & -C-A \end{matrix}$, en donde A representa di-(C_1-C_7)alquilamino-(C_2-
- C_7)alcoxilo y R_1 , R_2 , R_3 , Y y n tienen el significado antes
15 indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

15



20

en donde

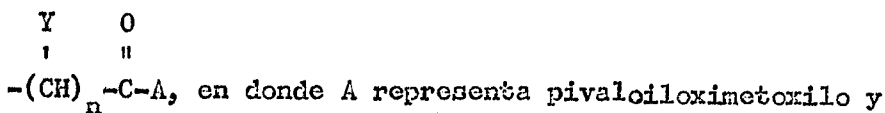
R_1 , R_2 , R_3 , Y y n tienen el significado antes indi-
cado, con un haluro de di(C_1-C_7)alquilamino-(C_2-C_7)alquilo o
25 someter un cloruro de ácido de un compuesto de la fórmula

25

Ic anterior a alcoholisis con un di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alcohol, o

e) para preparar compuestos de la fórmula I anterior en donde R₄ representa un radical de la fórmula

5

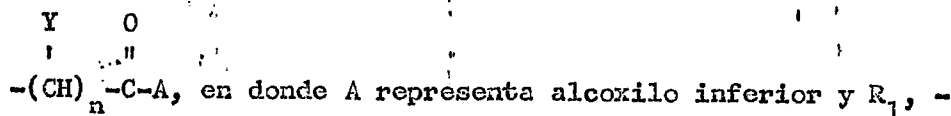


R₁, R₂, R₃, Y y n tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula Ic anterior con una base orgánica terciaria y cloro-, bromo- o yodometil-pivalato,

10

o bien

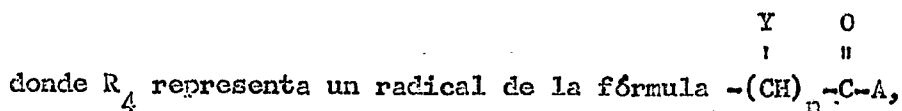
f) para preparar compuestos de la fórmula I anterior en donde R₄ representa un radical de la fórmula



15

R₂, R₃ Y y n tienen el significado antes indicado, esterificar un compuesto de la fórmula Ic anterior, o

g) para preparar compuestos de la fórmula I anterior, en



20

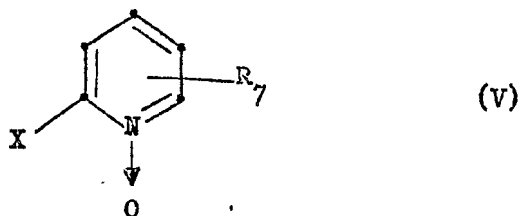
en donde A representa un radical de la fórmula -NR₅R₆ y

R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, Y y n tienen el significado antes indicado, someter un compuesto de la fórmula Ic anterior a amonólisis con un compuesto amínico de la fórmula general



en donde

R_5 y R_6 tienen el significado antes indicado, o bien
h) para preparar compuestos de la fórmula Ib anterior, tra-
tar un compuesto de la fórmula II anterior con un derivado
de halopiridina de la fórmula general



en donde

R_7 y X tienen el significado antes indicado, y
i) si se desea, convertir un compuesto obtenido en una sal
aceptable en farmacia.

15 De conformidad con la modalidad a) del
procedimiento se hace reaccionar un ácido o éster antranili-
co de la fórmula II, un compuesto conocido o un compuesto -
que puede prepararse siguiendo procedimientos conocidos, con
una halopiridina de la fórmula III, que es también un compues-
to conocido o puede prepararse siguiendo procedimientos cono-
cidos, a una temperatura comprendida entre alrededor de 100°C
y alrededor de 200°C, con o sin disolvente. La reacción se
lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un
25 yoduro de metal alcalino, tal como yoduro sódico, yoduro po-

tásico, yoduro césico o similares. Los disolventes que pueden utilizarse en la reacción son disolventes de elevado punto de ebullición tal como ácido acético, diglima, triglima o similares.

5 La reacción se lleva a cabo, convenientemente, a la presión atmosférica. El producto reaccional puede recuperarse siguiendo procedimientos conocidos, tal como cristalización o similares.

10 Un compuesto de la fórmula I en donde R_4 es 5-tetrazolilo puede prepararse según la modalidad b) del procedimiento a partir del compuesto correspondiente de la fórmula Ia. Mas concretamente el compuesto correspondiente de la fórmula Ia se trata con una azida de metal alcalino, tal como azida potásica, azida sódica o similares en presencia de cloruro amónico. La reacción se lleva a cabo, apropiadamente, en presencia de un disolvente tal como un disolvente aprotico polar, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida o similares. El compuesto de tetrazolilo deseado se recupera luego siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo, cristalización o similar.

20 De conformidad con la modalidad c) del procedimiento el compuesto de la fórmula Ib se hidroliza en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico concentrado, en presencia de un disolvente, por ejemplo, un alcohol

25

tal como etanol, y el producto final deseado se recupera luego siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización a partir de cloruro de hidrógeno metánolico.

5 De conformidad con la modalidad d) del procedimiento un compuesto de la fórmula I en donde A es - di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alcoxilo, puede prepararse a - partir del compuesto correspondiente de la fórmula Ic tratando dicho compuesto, por ejemplo, con un haluro de di-
10 -(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₃)alquilo bajo condiciones de reflujo en un disolvente, por ejemplo, un alcohol tal como isopropanol o similar, y recuperando el producto siguiendo procedimientos conocidos, tal como cristalización o similar; o tratando dicho compuesto con cloruro de tionilo con lo -
15 que se obtiene el cloruro de ácido correspondiente, haciendo reaccionar este último compuesto con un di-(C₁-C₇)-alquilamino-(C₂-C₇)alcohol en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano o similar, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 100°C, y recuperando a continuación el producto final deseado siguiendo procedimientos conocidos, tal como cristalización o similar.

20 De conformidad con la modalidad e) del procedimiento un compuesto de la fórmula I en donde A es pivaloiloximetoxilo puede prepararse a partir del compuesto
25 correspondiente de la fórmula Ic tratando dicho compuesto

con una base orgánica, terciaria tal como una tri-alquilamina inferior y cloro-, bromo o yodometil-pivalato en un disolvente inerte tal como dimetilformamida o similar, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y alrededor de 120°C. El producto final desecado puede recuperarse siguiendo procedimientos conocidos, tal como cristalización.

De conformidad con la variante f) del procedimiento un ácido de la fórmula Ic puede convertirse en el éster correspondiente siguiendo procedimientos conocidos. Por ejemplo, una sal de metal alcalino de un ácido tal como se ha descrito antes, como la sal sódica, puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo substituido o insubstituido utilizando condiciones reaccionales conocidas, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, o similar, a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

De conformidad con la modalidad g) del procedimiento un ácido de la fórmula Ic puede convertirse en la amida correspondiente siguiendo procedimientos conocidos. Por ejemplo, un ácido tal como se ha descrito antes, se trata con cloruro de tionilo con lo que se obtiene el cloruro de ácido correspondiente. Este último se trata luego con la amida correspondiente, por ejemplo, se trata con amoníaco,

dimetilamina, 3-dietilaminopropilamina o similar, en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano. Luego se recupera la amida deseada siguiendo procedimientos conocidos, tal como cristalización.

5 De conformidad con la modalidad h) del procedimiento un derivado de halopiridina de la fórmula V se condensa con un ácido o éster antranílico de la fórmula II, a una temperatura comprendida entre alrededor de 100°C y alrededor de 200°C, con o sin disolvente. La reacción se lleva a cabo en presencia
10 de una cantidad catalítica de un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro césico o similar. Los disolventes que pueden utilizarse en la reacción son disolventes de elevado punto de ebullición, tal como ácido acético, diglima, triglima o similares. La reacción se lleva a cabo,
15 convenientemente, a la presión atmosférica. El producto de la reacción puede recuperarse siguiendo procedimientos conocidos, tal como cristalización o similar.

Los compuestos de la fórmula I en donde A es hidroxilo, forman sales aceptables en farmacia con bases. Ejemplos de estas bases son hidróxidos de metal alcalino, tal como
20 hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos alcalinotérreos, tal como hidróxido calcico, hidróxido de bario y similares; alcoholes de sodio, tal como etanolato sódico, etanolato potásico y similares; bases orgánicas tal como piperidina,
25 na, dietilamina, N-metilglucamina y similares.

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

Los compuestos de la fórmula V anterior son conocidos o pueden prepararse siguiendo métodos conocidos. Así pues, por ejemplo, una 2-halopiridina hidroxialquilo inferior substituida se trata con un haluro de acilo tal como cloruro de benzoilo, utilizando condiciones reaccionales conocidas, para obtener la halopiridina aciloxialquilo inferior substituida correspondiente, que se convierte en el N-óxido correspondiente de la fórmula V con un agente peroxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno. La mezcla reaccional resultante se neutraliza con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, y a continuación, se recupera el N-óxido resultante.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales aceptables en farmacia inhiben la anafilaxis cutánea en las ratas y por consiguiente son útiles para prevenir reacciones alérgicas, por ejemplo son útiles en el tratamiento profiláctico del asma bronquial.

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

Quando se utiliza, en calidad de compuesto de prueba, un compuesto del invento tal como ácido 2-metoxi-11-oxo-1H-pirido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico con una dosis de 16 mg/kg por vía intraperitoneal, la reducción del tamaño de la roncha es del 63%. Cuando se utiliza, en calidad de compuesto de prueba, la sal sódica de ácido 2-metoxi-11-oxo-1H-pirido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico con una dosis de 16 mg/kg y por vía intraperitoneal, la reducción del tamaño de la roncha es del 86%.

La actividad anti-alérgica de los compuestos de la fórmula I puede demostrarse también en el cobayo activamente sensitizado (IgG). En esta prueba se sensitiza

el cobayo por vía intraperitoneal con suero de caballo el -
primer día y luego el animal se estimula intravenosamente
los días 11-14 con antígeno (suero de caballo) que inmedia-
tamente inicia la reacción hipertensiva de tipo inmediato
5 (broncoespasmo IHR). Cuando se administra un compuesto anti-
alérgico por vía intravenosa antes del antígeno se bloquea
el IHR, con lo que se previene el broncoespasmo.

Cuando se utiliza el ácido 2-metoxi-11-
-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico en la prueba
10 precedente con una dosis oral de 200 mg/kg, la inhibición
porcentual del broncoespasmo es del 65%.

Cuando el compuesto precedente se administra intravenosamen-
te con una dosis de 20 mg/kg, la inhibición porcentual de
broncoespasmo es del 54%.

15 La actividad anti-alérgica puede demostrar
se también en la rata pasivamente sensibilizada (IgE).

En esta prueba se administra a una rata anti-suero por vía
intravenosa 18 horas antes del estimulante antígeno (albú-
mina de huevo) intravenoso. El estimulante antígeno origi-
na el IHR. Cuando se administra un compuesto anti-alérgico
20 por vía intravenosa antes del estimulante antígeno, este -
inhibe el IHR y previene el broncoespasmo.

Cuando se utiliza el ácido 2-metoxi-11-
-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico en la prueba
25 precedente con una dosis oral de 10 mg/kg, la inhibición por

centual del broncoespasmo es del 59%. Cuando se administra el compuesto precedente por vía intravenosa con una dosis de 10 mg/kg, el porcentaje de inhibición de broncoespasmo es del 83%

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición aceptables en farmacia pueden administrarse por vía oral o parenteral como agentes anti-alérgicos, por ejemplo en el tratamiento profiláctico de asma bronquial con ajustes de la dosificación según las exigencias individuales. Pueden administrarse terapéuticamente, por ejemplo por vía oral o parenteral, incorporando una dosificación terapéutica en una forma de dosificación convencional, tal como pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, soluciones y similares. Pueden administrarse en mezcla con vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales, tal como por ejemplo, almidón de maíz, estearato cálcico, carbonato magnésico, silicato cálcico, fosfato dicálcico, talco, lactosa y similares. Además pueden administrarse en presencia de amortiguadores, o agentes utilizados para ajustar la isotonicidad, y, si se desea, las formas de dosificación farmacéuticas pueden someterse a tratamientos farmacéuticos convencionales. Tal como se ha indicado antes, la dosificación puede ajustarse a las exigencias individuales. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.

La cantidad de medicamento activo que está presente en cualquiera de las formas de dosificación an

tes descritas es variable. Sin embargo se prefiere proporcionar cápsulas o pastillas conteniendo de alrededor de 10 mg a alrededor de 20 mg de la base de fórmula I o una cantidad equivalente de una sal de adición de ácido respectivamente medicinalmente aceptable.

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

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

EJEMPLO 1.

Preparación de clorhidrato de 6-cloro-3-(N-dietilamino-etilcarbamoil)piridina

Una solución de 5,0 g de ácido 6-cloro nicotínico y 8,56 g de difenilfosforilacida en 25 cc de dimetilformamida se enfrió en un baño de hielo y se instilaron 4,27 cc de N,N-dietiletildiamina. Una vez completada la adición se dejó reposar la mezcla reaccional a la tempe-

ratura del ambiente y durante una noche y se vertió en 50 cc de agua. Se extrajo la solución acuosa con 3 x 500 cc de diclorometano y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secó sobre carbonato potásico y se evaporó hasta obtener un aceite que se disolvió en 15 cc de etanol y se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico en tetra hidrofurano. Con el enfriamiento se obtuvieron 5,62 g (61%) de clorhidrato de 6-cloro-3-(N-dietilaminoetilcarbamoil)-piridina, punto de fusión 182-184°. El filtrado dió 1,74 g mas (19%) de clorhidrato de 6-cloro-3-(N-dietilaminoetilcarbamoil)piridina, punto de fusión 171-181°.

EJEMPLO 2.

Preparación de clorhidrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxamida

Una suspensión de 4,4 g de clorhidrato de 6-cloro-3-(N-dietilaminoetilcarbamoil)piridina, 3,28 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 5-metoxiantranflico y 0,2 g de yoduro potásico en 4 cc de triglima se calentó hasta una temperatura del baño de 150° bajo una corriente de argón durante 5 horas. Con el enfriamiento se trituró la mezcla reaccional con éter y se fíeltró, lo que dió un sólido amarillo que se recrystalizó en etanol-eter, lo que dió 3,47 g (57%) de clorhidrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxamida, punto de fusión 249-251°.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxamida.

Se calentó hasta una temperatura del baño de 155° y durante una noche una suspensión de 10,24 g de 2-cloro-5-carbamoilpiridina, 14,26 g de ácido 5-metoxiantrafílico y 300 g de yoduro potásico en 30 cc triglima. Con el enfriamiento se diluyó la mezcla con 30 cc de etanol y se recogió el precipitado, lo que dió 15,21 g (76%) de 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxamida, punto de fusión >310°. La recristalización en dimetilformamida-acido acético y en ácido acético dió la muestra analítica, punto de fusión 326°.

EJEMPLO 4.

Preparación de 8-ciano-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolina

Una mezcla de 8,3 g de 2-cloro-5-cianopiridina, 13,04 g de ácido 5-metoxiantrafílico y 0,2 g de yoduro potásico en 10 cc de triglima se calentó hasta una temperatura del baño de 170° durante 4 horas y bajo lenta corriente de argón. Con el enfriamiento se trituró la mezcla con metanol y éter y se filtró. El sólido así obtenido se recristalizó en metanol, lo que dió 6,02 g (40%) de 8-ciano-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolina, punto de fusión 282-284°.

Una cristalización adicional en metanol-cloruro de metileno

dió la muestra analítica, punto de fusión 284-285°.

EJEMPLO 5

Preparación de ácidos pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílicos 2-substituidos

5 Procedimiento A

La síntesis de los ácidos pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílicos 2-substituidos mediante la condensación del ácido antranílico apropiado con ácido 6-cloronicotínico se ilustra mediante la síntesis de ácido 2-metil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílico: Una suspensión de 28,7 g de ácido 5-metilantranílico, 25,0 g de ácido 6-cloronicotínico y 1,32 g de yoduro potásico en 50 cc de triglima se calentó hasta una temperatura del baño de 150° durante una noche bajo una corriente de argón. Con el enfriamiento se trituró la mezcla con etanol y se filtró, lo que dió 31,8 g de un sólido amarillo, punto de fusión 295-310°. La recristalización en dimetilformamida-ácido acético dió 15,3 g (38%) de ácido 2-metil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílico, punto de fusión > 310°.

20 Procedimiento B

La reacción de un clorhidrato de ácido antranílico con ácido 6-cloronicotínico se ilustra mediante la preparación de ácido 2-etoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílico: Se calentó a una temperatura del baño de 145-150°, durante una noche, una suspensión de 7,5 g de clor

hidrato de ácido 5-etoxi-antranílico, 6,3 g de ácido 6-cloronicotínico y 1,2 g de yoduro potásico en 12 cc de triglíma.

5 Con el enfriamiento se trituró la mezcla con etanol y se filtró, lo que dio 7,7 g, punto de fusión 260-265°.

La recristalización en dimetilformamida dió 4,14 g (42%) de ácido 2-etoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico, punto de fusión 285-287°.

Procedimiento C

10

La reacción de clorhidratos de metil-antranilato substituidos con ácido 6-cloronicotínico se ilustra mediante la síntesis de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico: Se calentó a una temperatura de baño de 150°, durante una noche, una suspensión de 134 g de clorhidrato de metil-5-metoxiantranilato, 106,7 g de ácido 6-cloronicotínico, y 9,0 g de yoduro potásico en 300 cc de triglíma. La suspensión resultante se diluyó con 200 cc de etanol y se filtró, lo que dió 177,9 g, punto de fusión 278-290°C. La recristalización en 2,5 l. de dimetilformamida y 500 cc de ácido acético glacial dió 93,3 g (56%) de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico, punto de fusión > 310°.

15

20



Compuesto	Material de partida	Método del procedimiento de preparación	Rendimiento %	Punto de fusión °C	Recristalización disolvente
Acido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Acido 5-metoxiantranílico	A	46	318 ^b	DMF-HOAc
Acido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Clorhidrato de metil-5-metoxiantranilato	C	56	310	DMF-HOAc
Acido 2-etoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Acido 5-oxoantranílico	B	42	295-300	DMF
Acido 11-oxo-2-propoxipirido-11H-[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Clorhidrato de ácido 5-propoxiantranílico	B	30	275-277	DMF
Acido 2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Clorhidrato de ácido 5-isopropoxiantranílico	B	32	278-279	Pr-DMEA ^c
Acido 2-butoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Clorhidrato de ácido 5-butoxiantranílico	B	33	254-256	DMF
Acido 2-amiloxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Clorhidrato de ácido 5-amiloxiantranílico	B	22	237-240	DMF

Compuesto	Material de partida	Metodo del procedimiento de preparación	Rendimiento %	Punto de fusión °C	Recristalización disolvente
Acido 2-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Acido 5-metilantranílico	A	38	320 ^b	DMF-HOAc
Acido 2-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Acido 5-cloroantranílico	A	33	328 ^b	DMF-HOAc
Acido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Clorhidrato de éster metílico de ácido 5-metilantranílico	C	48	337 ^b	Pr-DMEA ^c
Acido 2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Acido 5-hidroxiantranílico	A	43	349 ^b	DMF-HOAc
Acido 2,3-dimetoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Clorhidrato de éster metílico de ácido 4,5-dimetoxiantranílico	C	43	316-317	DMF-HOAc
Acido 2,4-dimetoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Ester metílico de ácido 3,5-dimetoxiantranílico	C	13	353 ^b	Pr-DMEA ^c
Acido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico	Acido 5-isopropilantranílico	B	11,8	318-320	DMF

Compuesto	Materiaial de partida	Metodo del procedimiento de preparacion	Rendimiento %	Punto de fusion °C	Recristalización disolvente
Acido 11-oxo-11H-2,3,4-trimetoxipirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilico 1/4 hidrato	Ester metilico de ácido 3,4,5-trimetoxiantranfilico	C	9	288-289	Pr-DMEA ^c
Acido 3-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilico	Ester metilico de ácido 4-metoxiantranfilico	C	51	304-306	Pr-DMEA ^c
Acido 3-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilico 1/4 hidrato	Acido 4-cloroantranfilico	A	22	307-314	DMF-HOAc
Acido 4-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilico 1/4 hidrato	Clorhidrato de ácido 3-metoxiantranfilico	B	7	304-306	Pr-DMEA ^c
Acido 4-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilico	Acido 3-cloroantranfilico	A	34	367 ^b	DMF-HOAc

a) DMF = dimetilformamida; HOAc = ácido acético; Pr = alcohol isopropilico; DMEA = N,N-dimetiletanol-
-amina
b) El punto de fusión se determinó sobre un analizador térmico Modelo 900 de Dupont Instruments
c) Los compuestos recristalizados a partir de este disolvente se obtuvieron en forma de ácidos. Libres mediante precipitación en agua con ácido acético

EJEMPLO 6.

Preparación de hemiclорhidrato de 2-metoxi-11-oxo-11H-8-(1H-tetrazol-5-il)pirido /2,1-b/quinazolina

- Una suspensión de 7,0 g de 8-ciano-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido /2,1-b/quinazolina, 2,24 g de azida sódica y 1,89 g de cloruro amónico en 70 cc de dimetilformamida se calentó hasta una temperatura del baño de 100º durante una noche y se adicionaron 2,24 g mas de azida sódica y 1,89 g mas de cloruro amónico. Después de otras 6 horas se dejó enfriar la mezcla reaccional y se filtró. El sólido amarillo recogido se recrystalizó en metanol acuoso conteniendo ácido clorhídrico, lo que dió 5,55 g (68%) de 2-metoxi-11-oxo-11H-8-(1H-tetrazol-5-il)pirido/2,1-b/quinazolina, punto de fusión 286º (desc.). El filtrado depositó una segunda cosecha de 2,28 g (29%) punto de fusión 285º (desc.).

EJEMPLO 7.

Preparación de clorhidrato de 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido-2,1-b/quinazolin-8-carboxilato de metilo

20. A. Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 72 horas, una suspensión de 6,10 g de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico y 2,52 g de bicarbonato sódico en 20 cc de hexametil-fosforamida y 3,0 cc de yoduro metílico y se adicionaron otros 25. 2,52 g de bicarbonato sódico y 3,0 cc de yoduro de metilo.

- Después de 48 horas mas, se diluyó la mezcla reaccional con agua y se recogió el precipitado. La trituración de la torta de filtración con metanol hirviendo dió
5. 0,69 g (11%) de 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilato de metilo, punto de fusión 205-208° y una segunda cosecha dió 0,43 g (7%), punto de fusión 195-200°. Una porción de este material, recristalizada en metanol-éter-ácido clorhídrico, dió la sal clorhidrato, punto de fusión 235-238°.
10. B. Se agitó a la temperatura del ambiente durante 48 horas una suspensión de 2,40 g de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico y 2,4 g de carbonato potásico en 25 cc de dimetilformamida y 2,5 cc. de yoduro de metilo. Se diluyó la mezcla resultante con
15. 75 cc de agua y se recogió el precipitado amarillo, 2,36 g (94%), punto de fusión 188-195°. La recristalización en metanol-ácido clorhídrico-ácido acético dió 2,24 g (79%) de clorhidrato de 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilato, punto de fusión
20. 228-231°.

EJEMPLO 8.

Preparación de clorhidrato de (2-dietilaminoetil)-
éster de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quina-
zolin-8-carboxílico

25. Se repartió una porción de 12,5 g de

- clorhidrato de cloruro dietilaminoetilico entre 50 cc de hidróxido sódico 1N y 60 cc de éter. Se lavaron las fases etéreas combinadas con agua y salmuera, se secó sobre carbonato potásico y se evaporó en frío. El aceite
5. resultante se adicionó a una suspensión agitada mecánicamente de 5,00 g de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílico en 60 cc de isopropanol seco y se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 horas. Con el enfriamiento se recogieron los sólidos y
10. se recrystalizaron en metanol-éter, lo que dió 5,72 g (76%) de clorhidrato de (2-dietilaminoetil)-éster de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílico. Una cristalización adicional en dimetilformamida-ácido acético elevó el punto de fusión
15. hasta 255-258º.

EJEMPLO 9.

Preparación de 8-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolina

- Se sometió a reflujo, durante 3 horas,
20. una solución de 6,0 g de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-8-carboxílico en 100 cc de cloruro de tionilo. Se evaporó la mezcla reaccional hasta sequedad y el residuo sólido se suspendió en 200 cc de tetrahidrofurano seco. Se hizo burbujear dimetilamina
25. a través de la mezcla hasta que cambió el color de amarillo

a verde amarillento y se recogieron los sólidos. Se disolvieron los sólidos en metanol, se filtró la solución y se evaporó hasta sequedad. El residuo, recristalizado en 500 cc de acetato de etilo dió, 4,0 g (61%) de

5. 8-(N,N-dimetilcarbamoil)-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]-quinazolina, punto de fusión 190-196°. La recristalización en acetato de etilo-hexano y luego en acetato de etilo elevó el punto de fusión hasta 197-199°.

EJEMPLO 10.

10. Preparación de 6-cloro-3-piridinmetanolbenzoato

A una solución enfriada por hielo de 24,41 g de 2-cloro-hidroximetil-piridina en 250 cc de cloruro de metileno seco y 27,0 de trietilamina seca se adicionaron a gotas 23,0 cc de cloruro de benzoilo. Se agitó la mezcla resultante a 0° durante 1 hora y a la temperatura del ambiente durante 2 horas. A continuación se diluyó con 500 cc de cloruro de metileno y se lavó con porciones de 100 cc de agua, bicarbonato sódico saturado y cloruro sódico saturado. El secado sobre carbonato potásico y la evaporación dió 45,4 g de un semisólido amarillo que destiló a través de un aparato de corto recorrido para obtener 41,51 g (98%) de 6-cloro-3-piridinmetanolbenzoato bruto, punto de ebullición 150-160°/0,1-0,2 mm.

25. La recristalización en éter-ligroina dió

después de filtración para separar el material insoluble, 33,42 g (79%), de punto de fusión 58-60°. La muestra analítica se obtuvo a partir de éter-hexano y fundió a 59-62°.

5. EJEMPLO 11.

Preparación de 6-cloro-3-piridin-metanolbenzoato

N-óxido

- Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 5 días, una solución de 33,42 g de 6-cloro-3-piridin-
10. metanolbenzoato y 75 g de ácido m-cloroperbenzoico en 1800 cc de cloruro de metileno y se lavó con 2 x 500 cc de hidróxido sódico 1N, 2 x 500 cc de agua y 1 x 500 cc de salmuera y se secó sobre carbonato potásico. La evaporación dió un sólido amarillo que con la cristalización en acetato de
15. etilo-hexano dió 25,87 g (73%) de 6-cloro-3-piridin-metanolbenzoato, N-óxido punto de fusión 116-121°. La muestra analítica se obtuvo a partir de acetato de etilo, punto de fusión 120-123°.

EJEMPLO 12.

20. Preparación de benzoato de 8-hidroximetil-2-metoxi-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-11-ona

- Se calentó hasta una temperatura del baño de 120°, durante una noche, una suspensión de 5,00 g de ácido 5-metoxiantranílico y 3,90 g de 6-cloro-3-
25. -piridin-metanolbenzoato, N-óxido en 9 cc de triglima. Des-

pués del enfriamiento se trituró la mezcla reaccional con 15 cc de etanol y se filtró, lo que dió 3,79 g (71%) de benzoato de 8-hidroximetil-2-metoxi-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-11-ona, punto de fusión 206-219°. La trituración

5. con metanol hirviente dió 1,75 g (33%), punto de fusión 226-229°. Dos recristalizaciones en ácido acético acuoso dió una muestra, punto de fusión, 228-230°.

EJEMPLO 13.

Preparación de clorhidrato de 8-hidroximetil-2-metoxi-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-11-ona

10.

Se sometió a reflujo, durante una noche,

una solución de 1,75 g de benzoato de 8-hidroximetil-2-metoxi-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-11-ona en 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y 7 cc de etanol.

15.

Con el enfriamiento se separó 0,60 g (42%) de clorhidrato de 8-hidroximetil-2-metoxi-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-11-ona, punto de fusión 248-251° (desc.), y el filtrado dió 0,72 g adicionales (51%), punto de

20.

fusión 244-248°. La muestra analítica se obtuvo a partir de ácido clorhídrico metanólico-éster y fundió a 253-255° (descomposición).

EJEMPLO 14.

Preparación de ácido 2-nitro-5-metiltiobenzoico

A una solución de 50 cc de metil-mercaptano

25.

en 200 cc de dimetilformamida se adicionaron en porciones y a

- 40º 48 g de hidruro sódico. Una vez completada la reacción con-
siguiente se adicionaron 100,0 g de ácido 5-cloro-2-nitrobenzoi-
co. Se dejó que la temperatura de la reacción alcanzara
-10º, se hizo descender de nuevo hasta -40º y se templó
5. el reactivo en exceso con ácido clorhídrico 1N. Al cabo
de 2 horas de agitación a la temperatura del ambiente
se recogió el producto, 102,3 g (97%), punto de fusión
165-169º. La recristalización en metanol-acetato de
etilo dió 52,14 g, punto de fusión 173-174º. La muestra
10. analítica se obtuvo a partir de acetato de etilo, punto
de fusión 174-175º.

EJEMPLO 15.

Preparación de 2-amino-5-metiltiobenzoato de metilo

- A una solución enfriada por hielo de 52,1 g
15. de ácido 2-nitro-5-metiltiobenzoico en 250 cc de metanol
se adicionó una solución etérea de diazometano hasta
que la cromatografía de capa delgada indicó que se había
completado la reacción. Se evaporó la solución resultante
hasta sequedad y se utilizó tal cual. En un caso el
20. producto bruto se cristalizó en metanol, lo que dió
agujas amarillas de 2-nitro-5-metiltiobenzoato de
metilo, punto de fusión 53-54º.

- El producto bruto del resultado anterior 55,5
g., se suspendió junto con 55,5 g de polvo de hierro en
25. 280 cc de ácido acético glacial. La temperatura del

- baño se elevó hasta 125º durante 30 minutos y se dejó enfriar la suspensión gris resultante y se filtró a través de celite. La evaporación dió un residuo oleoso oscuro que se trituró con ácido clorhídrico metanólico; lo que dió un sólido blanco que se cristalizó en metanol-éter, para obtener 33,32 g (58%) de clorhidrato de 2-amino-5-metiltiobenzato de metilo, punto de fusión 193-194º. Del filtrado se obtuvo una segunda cosecha de 7,35 g (13%), punto de fusión 191-192º. La muestra analítica se obtuvo a partir de metanol-éter, punto de fusión 196-197º.

EJEMPLO 16.

Preparación de clorhidrato de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico bruto

15. Un matraz de tres cuellos y 1,0 litro se equipó con un agitador mecánico, admisión de argón, condensador de corto recorrido y receptor, baño de aceite, placa caliente, termostato, controlador de temperatura y termómetro de baño. Se barrió el matraz con argón y se cargó con 135 g de ácido 5-metoxiantranílico, 135 g de ácido 6-cloronicotínico, 2,0 g de yoduro potásico y 400 cc de éter dimetílico de trietilenglicol (triglina). Se agitó esta mezcla reaccional y se calentó bajo lenta corriente de argón.
20. Cuando la temperatura del baño alcanzó alrededor de 140ºc
- 25.

se había disuelto la mayor parte del sólido. Con el calentamiento continuado el producto precipitó lentamente en forma de un sólido amarillo. Se mantuvo la temperatura del baño a 150°C durante una noche y

5. se mantuvo una corriente lenta de argón sobre la mezcla reaccional agitada. Se enfrió la mezcla espesa resultante a menos de 50°C y luego se trituró con 200 cc de etanol. Se filtró en vacío la suspensión resultante, se lavó con 100 cc de etanol absoluto, se prensó en seco y luego
10. se secó durante una noche a 60°C bajo alto vacío, lo que dió 326 g de producto bruto. Este material es el clorhidrato de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido-
[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

EJEMPLO 17.

15. Purificación de clorhidrato de ácido 2-metoxi-11-oxo-
-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico a través
de la sal etilendiamínica

- Se disolvieron 327 g del clorhidrato bruto del ejemplo 16 en 6,2 l. de piridina (25 cc/g considerando un rendimiento teórico del 100%) y se calentó hasta
20. reflujo en un matraz de tres cuellos y 12 l. A la solución agitada y en reflujo se adicionó 81,1 cc de etilendiamina destilada durante un período de 5 minutos y la suspensión resultante se sometió a reflujo durante
25. 10 minutos. Luego se separó la cubrición calefactora

- y la reacción agitada se dejó enfriar (unas 4 horas) a la temperatura del ambiente. Se recogieron los cristales mediante filtración en vacío, se lavaron con 3 x 250 cc de piridina, se prensó en seco y se secó
5. hasta peso constante en vacío de 60º durante una noche, lo que dió 189,8 g de la sal etilendiamínica del producto en forma de un sólido amarillo. Este material se re-cristalizó disolviéndolo en 500 cc de agua caliente. Se adicionó la solución acuosa caliente a un matraz
10. de tres cuellos y 12 litros conteniendo 500 cc de piridina en reflujo y luego se adicionó lentamente a la solución en reflujo 5,2 l. de piridina. Una vez completada la adición empezó una destilación atmosférica del azeotropo piridina-agua. Durante la destilación
15. se adicionó lentamente (durante un período de 1 hora) 1,0 l. mas de piridina a la mezcla agitada y empezó a separarse el producto. La destilación se prosiguió hasta que la temperatura máxima había alcanzado 110ºC y luego se interrumpió (se recogieron, aproximadamente,
20. 2,7 litros de destilado) y se dejó enfriar la mezcla por debajo de la temperatura de reflujo. Luego se adicionaron 27 cc de etilendiamina destilada y la mezcla agitada se dejó enfriar hasta la temperatura del ambiente, durante 3
25. horas. Se recogieron los cristales resultantes, se lavaron con una pequeña porción de piridina y se prensó en seco

rápidamente, El producto (alrededor de 200 g) se utilizó directamente o se almacenó en vacío.

EJEMPLO 18.

Regeneración de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b7-

5. quinazolin-8-carboxílico purificado

Se disolvieron 200 g de la sal etilendiamínica totalmente recristalizada de la quinazolina del epígrafe en 1,0 litro de agua y se agitó a la temperatura del ambiente mientras que se instilaba, durante un período de 10. 2 horas, una solución de 300 cc de ácido acético glacial disuelto en 1,5 l. de agua. El pH final de la mezcla fue de alrededor de 4 según papel Accutint, gama nº 70. Se recogieron los cristales resultantes, se lavaron con 2 x 1,0 l. de agua y se secaron durante una noche 15. a 100°C en vacío, lo que dió 95 g de sólido amarillo fundente a 322°C. Este material se cristalizó disolviéndolo en 1,25 l. de piridina en reflujo. La solución caliente se filtró rápidamente en vacío a través de un embudo Buchner con camisa de vapor. El filtro y el 20. matraz se lavaron con 300 cc de piridina hirviente. El filtrado se transfirió a un matraz de erlenmeyer de boca ancha y 2 litros y se calentó para redissolver todos los sólidos. Se dejó enfriar lentamente la solución resultante hasta la temperatura del ambiente y luego 25. se enfrió totalmente la suspensión hasta 0°C durante 2 horas.

Se filtraron los cristales, se lavaron con 200 cc de piridina fria, se prensaron en seco y se secaron en vacío a 115^o durante una noche bajo lenta corriente de nitrógeno lo que dió 87,6 g de producto, punto de fusión 325^oC.

5. EJEMPLO 19.

Preparación de la sal sódica del ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico, monohidrato

Se agitó 27,023 g de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxílico en 50 cc de

10. agua a la temperatura del ambiente al tiempo que se adicionaron 100 cc de solución de hidróxido sódico 1,0 N.

Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos

aproximadamente hasta que se disolvió la mayor parte de sólidos. Luego se filtró en vacío la solución para

15. separar los insolubles y se vertió el filtrado en un matraz de tres cuellos y 5 litros junto con 1,0 litro de piridina. Se calentó la suspensión resultante hasta reflujo, a cuya temperatura se disolvieron todos

los sólidos. La destilación atmosférica del disolvente

20. empezó cuando se adicionó lentamente 1,0 litro mas de piridina. Empezó a separarse el producto quinazolinico pero la destilación prosiguió hasta que se obtuvo una temperatura de cabeza de 100^oC (aproximadamente 1 litro de des-

25. tilado). Luego se enfrió la suspensión hasta la temperatura del ambiente durante 3 horas, se filtró, se lavó con

2 x 100 cc de piridina y se secó en vacío a 95º durante una noche bajo ligera corriente de nitrógeno. Esto dió 30,2 g (97,0%) de la sal sódica monohidratada arriba citada en forma de un sólido de color amarillo claro.

5. EJEMPLO 20.

Preparación de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-7-carboxílico

Una suspensión de 2,80 g de ácido 5-metoxi-antranílico, 2,65 g de ácido 2-cloroisonicotínico y

10. 0,135 g de yoduro potásico en 13 cc de triglima se agitó y calentó a una temperatura de baño de 150º durante 21 horas y bajo una corriente de argón. Después del

enfriamiento se adicionaron 40 cc de metanol y se separó el sólido amarillo mediante filtración. Se purificó

15. el producto bruto mediante recristalización de la sal etilendiamínica en piridina, reconversión al ácido libre mediante tratamiento con ácido acético y recristalización en ácido acético, para obtener 0,42 g (9%) de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-7-carboxílico puro, punto de fusión 323-327º.

EJEMPLO 21.

Preparación de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-quinazolin-6-carboxílico

25. Una suspensión de 1,05 g de ácido 5-metoxi-antranílico, 0,99 g de ácido 2-cloronicotínico y 0,50 g

- de yoduro potásico en 5 cc de triglicina se agitó y calentó a una temperatura de baño de 150° durante 17 horas bajo una corriente de argón. Después del enfriamiento se adicionaron 15 cc de metanol y se separó el sólido amarillo mediante filtración. El material bruto se purificó mediante recristalización en N,N-dimetilformamida/ácido acético para obtener 0,67 g (40%) de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico puro, punto de fusión 272-273, 5°.
- 5.
10. EJEMPLO 22.
Preparación de pivaloiloimetil-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxilato
- Se adicionaron 0,4 cc de trietilamina a 0,40 g de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico suspendido en 30 cc de dimetilformamida. A la solución límpida se adicionaron 0,4 cc de clorometilpivalato y se agitó la mezcla y calentó a una temperatura de baño de 100° durante 19 horas. Se adicionaron 0,3 cc mas de clorometilpivalato y se prosiguió el calentamiento a 100° durante 4 horas y media. Se separó el disolvente en la bomba de aceite, se adicionó agua, y se separó el producto bruto mediante filtración. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre 15 g de gel de sílice y elución con acetato de etilo-benceno al 60%,. La recristalización
- 15.
- 20.
- 25.

en metanol-agua dió 0,37 g (65%) de pivaloiloximetil-2-
-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-carboxilato puro,
punto de fusión 129-131e.

EJEMPLO 23.

5. Preparación de 2-metoxi-8-acetil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-
quinazolina

Una suspensión de 0,526 g de ácido 5-metoxi-
antranílico, 0,490 g de 2-cloro-5-acetilpiridina y 0,030 g
de yoduro potásico en 2,5 cc de triglima se agitó y
10. calentó a una temperatura de baño de 150e durante 21 horas
bajo corriente de argón. Después de enfriamiento se
adicionaron 8 cc de metanol y se separó el sólido pardo
mediante filtración. La purificación se llevó a cabo
mediante cromatografía sobre gel de sílice y elución
15. con acetato de etilo-benceno al 40%. Las fracciones
puras combinadas se recrystalizaron en cloruro de
metileno-éter, lo que dió 0,13 g (14%) de 2-metoxi-8-
-acetil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolina pura,
punto de fusión 194-196e.

20. EJEMPLO 24.

Preparación de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-
quinazolin-8-acético

Una mezcla de 0,836 g de ácido 5-metoxian-
tranílico, 0,858 g de ácido 2-cloropiridin-5-acético y
25. 15 mg de yoduro potásico se agitó y calentó a una

temperatura de baño de 150°C bajo argón durante 1 hora y cuarto. Con el enfriamiento se trituro la masa sólida con alcohol isopropílico y se filtró el sólido amarillo. Se purificó el producto bruto mediante re-

5. cristalización de la sal etilendiamínica en piridina, reconversión al ácido libre mediante tratamiento con ácido acético para obtener 0,054 g (3,8%) de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-acético puro, punto de fusión 281-282°C.

10. EJEMPLO 25.

Preparación de ácido 2-n-butil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico

Una suspensión de 11,6 g de ácido 5-n-butirantranílico, 9,4 g de ácido 6-cloronicotínico y 0,1 g de yoduro potásico en 20 cc de triglicina se calentó hasta

15. una temperatura de baño de 150°C durante una noche bajo corriente de argón. Después del enfriamiento se trituro la mezcla con etanol y agua y se filtró, lo que dió 7,6 g de un sólido amarillo oscuro, punto

20. de fusión 265-292°C. La formación de la sal etilendiamínica en piridina caliente produce una sal acuosoluble pura. Esta sal se disuelve en agua y el ácido puro se precipita con ácido acético diluido y la recristalización en dimetilformamida-ácido acético-agua dá 1,8 g

25. (10,1%) de ácido 2-n-butil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]-

quinazolin-8-carboxílico puro, punto de fusión 250-253º.

EJEMPLO 26.

Preparación de ácido 2-etil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/-
quinazolin-8-carboxílico

5. Este compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el ejemplo 25; rendimiento: 26,4%, punto de fusión 313-315º.

EJEMPLO 27.

10. Preparación del clorhidrato de (2-dietilaminoetil) éster
del ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quina-
zolin-8-carboxílico

15. Se repartió una porción de 9,2 g de clorhidrato de cloruro dietilaminoéfilico entre 50 cc de hidróxido sódico 4N y 100 cc de éter. Las fases etereas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporaron hasta obtener un aceite ligeramente coloreado. A este aceite se adicionaron 100 cc de isopropanol seco y 4,0 g de ácido 2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-8-
20. -carboxílico puro. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas y se enfrió. Se recogieron los sólidos y se recrystalizaron en metanol, lo que dió 3,22 g (57,5%) de clorhidrato de (2-dietilaminoetil) ester de ácido 2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-
25. -8-carboxílico, punto de fusión 208-209º.

EJEMPLO 28

Preparación de 8-ciano-2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido-2,1-b/quinazolina

Una mezcla de 16,7 g de ácido 5-isopropoxi antra-
nílico, 10,0 g de 2-cloro-5-ciano-piridina y 0,01 g de yodu-
ro potásico en 30 cc de triglima se calentó hasta una tempe-
ratura de baño de 150° durante una noche bajo una corriente
de argón. Con el enfriamiento se trituró la mezcla con eta-
nol y agua. Se recogió un sólido gomoso, se disolvió en ace-
tato etílico caliente, se filtró y se evaporó el filtrado -
para obtener 8,4 g de producto bruto (rendimiento del 38%).
Dos recrystalizaciones de este sólido en dimetilformamida-áci-
do acético-agua dió 8-ciano-2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido
2,1-b/quinazolina pura, punto de fusión 234-236°.

EJEMPLO 29

Preparación de benzoato de 8-hidroximetil-2-isopropoxi-11H-
pirido-2,1-b/quinazolin-11-ona.

Una suspensión de 1,0 g de ácido 5-isopropoxiantra-
nílico, 1,1 g de 6-cloro-3-piridin-metanol-benzoato y 0,01 g
de yoduro potásico en 10 cc de triglima se calentó hasta 150°
durante una noche bajo una corriente de argón. Con el enfria-
miento se disolvió la mezcla reaccional en metanol caliente,
se filtro y se evaporó hasta obtener un aceite color naran-
ja. La separación cromatográfica y la recrystalización en
hexano-diclorometano dió benzoato de 8-hidroximetil-2-isopro-

poxi-11H-pirido/2,1-b/quinazolin-11-ona, punto de fusión
123-126º.

EJEMPLO 30

Preparación de 2-bromo-4-isopropil-acetanilida

5 Se agitó y sometió a reflujo, durante 2 horas, una -
solución de 50 g de 4-isopropilanilina en 160 cc de ácido acé-
tico glacial. Luego se enfrió la solución hasta 45º y compe-
zó la instilación de 60 g de bromo. La adición se prosiguió
con un régimen tal que se mantuviera la temperatura de la so-
lución reaccional por debajo de 55º. Una vez completada la
10 adición se dejó en agitación la mezcla reaccional durante 1
hora. Luego se vertió el líquido oscuro sobre 2 litros de
hielo triturado con agitación. Se dejó en agitación la sus-
pensión resultante durante 10 minutos al tiempo que se adicio-
naban 5,0 g de bisulfito sódico. Esta suspensión se agitó
15 hasta que se descargó el color de bromo. Luego se filtró el
sólido, se lavó con agua y se secó al aire durante una noche.

El sólido húmedo (115 g) se recristalizó en 1,0 l. de
etanol acuoso al 50%, lo que dió 64,4 g (68,2%) de 4-isopro-
pil-2-bromo-acetanilida, punto de fusión 122-126º.
20

EJEMPLO 31.

Preparación de 2-ciano-4-isopropilacetanilida

Se calentó y agitó a 180º, durante 7 horas, una solu-
ción de 1,0075 g de 2-bromo-4-isopropilacetanilida y 0,7308
25 g de cianuro cuproso en 10 cc de N-metilpirrolidinona. Se

virtió la mezcla reaccional en 1 cc de etilendiamina en 50 cc de agua y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Después de extracción con cloroformo el extracto se lavó con solución de cianuro sódico al 10%, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío hasta un aceite.

La N-metilpirrolidinona residual se separó mediante destilación (punto de ebullición 33-37°/0,1 mm) y el residuo viscoso se cristalizó con el enfriamiento. La recristalización en éter-hexano dió 2-ciano-4-isopropilacetanilida (0,5920 g. punto de fusión 98-100°).

EJEMPLO 32

Preparación de ácido 5-isopropilantranílico

Se sometió a reflujo, durante 2 horas y media, una solución de 0,4870 g de 2-ciano-4-isopropil-acetanilida en 5 cc de ácido acético y 10 cc de ácido sulfúrico al 50%. Se concentró la solución en la bomba de aceite hasta volumen reducido. Se adicionó agua (5 cc) y se ajustó el pH a 4 mediante la adición de hidróxido sódico 6N. Después del enfriamiento se filtró el precipitado y se secó lo que dió 0,3426 g de material. La recristalización en ligroina dió ácido 5-isopropilantranílico (0,3010 g., punto de fusión 75-80°).

EJEMPLO 33

Preparación de 2-bromo-4-ciclopropilacetanilida

A 15,20 g de 4-ciclopropilacetanilida ⁽¹⁾ y 10,45 g

de acetamida disuelto en 1 litro de cloroformo y enfriado a -25° se adicionó una solución de 13,8 g de bromo en 300 cc de cloroformo a gotas y con agitación durante 2 horas. Se agitó la mezcla reaccional a -25° durante 70 horas y luego se dejó calentar hasta 5°. Después de filtración para separar el precipitado, se concentró el filtrado en vacío. Se disolvió el producto bruto en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío hasta un sólido de color naranja. Este se cromatografió sobre 1,2 kg de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo-tolueno al 40%. Se concentraron las fracciones puras combinadas en vacío, lo que dió 11,22 g., punto de fusión 108,5-110°, de 2-bromo-4-ciclopropil-acetanilida pura.

(1) R.C. Hahn y col., J. Amer.Chem. Soc., 90 3404 (1968).

EJEMPLO 34

Preparación de 2-ciano-4-ciclopropilacetanilida

Se agitó y sometió a reflujo, durante 3 horas, una solución de 11,22 g de 2-bromo-4-ciclopropilacetanilida en 500 cc de dimetilformamida anhidra y 8,96 g de cianuro cuproso. Después de enfriamiento a 25° se separó en vacío la dimetilformamida. Se agitó el residuo con 15 cc de etilen-diamina en 500 cc de agua durante 30 minutos y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato sódico y se concentró en vacío hasta

un sólido. La cristalización en acetato de etilo-hexano dió 6,45 g., punto de fusión 140-141°, de 2-ciano-4-ciclopropilacetanilida pura.

EJEMPLO 35.

5 Preparación de ácido 5-ciclopropilantranílico

A una solución de 6,30 g de 2-ciano-4-ciclopropilacetanilida en 60 cc de etilenglicol-60 cc de agua se adicionaron 8,86 g de hidroxido potásico. Se agitó la mezcla reaccional y se sometió a reflujo durante 19 horas. Después del enfriamiento se adicionó 1 litro de agua. Se separó por filtración el sólido precipitado y se extrajo el filtrado varias veces con acetato de etilo. Se acidificó la fase acuosa básica hasta un pH de 3 con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. El extracto seco (sobre sulfato sódico) se concentró en vacío hasta un sólido. La cristalización en éter-hexano dió 2,31 g, punto de fusión 157,5-158,5°, de ácido 5-ciclopropilantranílico puro.

15 EJEMPLO 36

20 Preparación de ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico

Se calentó durante una noche (temperatura del baño de 150°) bajo una corriente de argón, una suspensión de 6,0 g de ácido 5-isopropilantranílico, 5,4 g de ácido 6-cloronicotínico y 0,05 g de yoduro potásico en 10 cc de tri-
25 glima. Con el enfriamiento se trituroó la mezcla con etanol

y agua y se filtró, lo que dió 5,89 g de producto bruto, -
punto de fusión 280-287°. Este material se disolvió en pi-
ridina caliente y se trató con etilendiamina, lo que dió la
sal correspondiente que se recogió mediante filtración. Es
5 ta sal se disolvió en agua y el ácido puro se precipitó con
ácido acético diluido. La recristalización en dimetilforma-
mida-ácido acético-agua dió 2,5 g (26,6% de ácido 2-isopro-
pil-11-oxo-11H-pirido [2,1-b]quinazolin-8-carboxílico, pun-
to de fusión 314-316°.

10 EJEMPLO 37

Preparación de clorhidrato de (2-dietilaminoetil)-éster de
ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido/[2,1-b]quinazolin-8-car-
boxílico

15 Se repartió 5,8 g de clorhidrato de cloruro
de dietilaminoetilo entre 100 cc de hidróxido sódico 2N y
100 cc de éter. Se separó la fase etérea, se lavó con agua
y salmuera saturada, se secó sobre carbonato potásico y se
evaporó hasta un aceite de color claro.
a este aceite se adicionaron 200 cc de isopropanol y 2,4 g
20 de ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido/[2,1-b]quinazolin-8-
-carboxílico puro. Se sometió a reflujo la mezcla durante
3 horas y se enfrió. Se recogieron los sólidos y recrista-
lizado en metanol dió 1,87 g (53,4% de clorhidrato de (2-die-
tilaminoetil)-éster de ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido
25 [2,1-b]quinazolin-8-carboxílico, punto de fusión 220-222°.

EJEMPLO 38

Preparación de ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico

Se sometió a reflujo, durante 24 horas, una mezcla de 5,0 l. de agua, 800 g. de hidróxido sódico y 504 g. de ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico. Se enfrió la solución y se acidificó con 1,75 l. de ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo la mezcla acuosa acídica por tres veces con 1,5 l. de éter. Se secaron los extractos etéreos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtro a través de Celite y se evaporó hasta un sólido de color amarillo claro (473 g.). Este material se recrystalizó en éter-éter de petróleo, lo que dió 298 g de ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico, punto de fusión 167-169° (65,2%).

EJEMPLO 39.

Preparación de éster isopropílico de ácido 5-isopropoxi-2-nitrobenzoico

Se agitó a la temperatura del ambiente, durante 10 minutos, una mezcla de 55,3 g de ácido 5-hidroxi-2-nitrobenzoico, 450 cc de dimetilformamida y 93,9 g de carbonato potásico anhidro. Luego se adicionaron 100 cc de bromuro isopropílico y se agitó la mezcla y calentó hasta 100° durante cinco horas. Luego se enfrió la mezcla reaccional y se diluyó con agua helada. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con solución de hidróxido sódico 4N. Luego se extrajo la mezcla tres veces con 500 cc de éter.

Se lavaron los extractos etéreos combinados con 500 cc de salmuera saturada, se secó sobre carbonato potásico anhidro, se filtró a través de Celite y se evaporó hasta un aceite amarillo que cristalizó con el enfriamiento, lo que
5 dió 74,0 g de éster isopropílico de ácido 5-isopropoxi-2-nitrobenzoico, punto de fusión 45-50° (91,7%). Este material puede destilarse bajo elevado vacío para obtener un producto puro, punto de fusión 51-52°.

EJEMPLO 40

10 Preparación de ácido 5-isopropoxi-antranílico

Se disolvieron 74,0 g de éster isopropílico de ácido 5-isopropoxi-2-nitrobenzoico en 650 cc de etanol y 145 cc de solución de hidróxido sódico 4N. Se dejó en agitación esta solución a la temperatura del ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla reaccional con 2,0 l. de agua y se lavó tres veces con 1 l. de diclorometano. -
15 Luego se acidificó la fase acuosa hasta $\text{pH} > 2$ con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo tres veces con 1,0 l. de éter. Se lavaron los extractos etéreos combinados con
20 1,0 l. de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró a través de Celite y se evaporó hasta un aceite naranja (65,9 g) que solidificó con el enfriamiento, punto de fusión 129-131°. El sólido anterior se disolvió en 1,0 l. de acetato de etilo y se hidrogenó, utilizando
25 3,1 g de carbón paladiado al 10% como catalizador. Cuando

cesó la absorción de hidrógeno se separó el catalizador, mediante filtración y se evaporó el filtrado, lo que dió un sólido amarillo, 49,5 g (punto de fusión 120-122°).

EJEMPLO 41

5 Preparación de ácido 2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]-
quinazolin-8-carboxílico

Se calentó a 150° bajo una corriente constante de argón, durante 16 horas, una mezcla de 23,2 g de ácido 5-isopropoxiantranílico, 15,7 g de ácido 6-cloronico
10 tínico, 0,1 g de yoduro potásico y 50 cc de triglima.

Se enfrió la mezcla reaccional, se diluyó con alrededor de 50 cc de etanol y se filtró, lo que dió 18,9 g de producto bruto, punto de fusión 256-267°. Este material se disolvió en alrededor de 50 cc de piridina caliente.

15 A la solución hirviente se adicionaron 4,8 cc de etilendiamina. Esta mezcla se dejó enfriar y se filtraron los cristales que habían precipitado, se lavaron con piridina se prensaron en seco y se disolvieron en 50 cc de agua. Se agitó esta solución acuosa y se acidificó cuidadosamente
20 con ácido acético diluido. Se recogieron los cristales que precipitaron, se lavaron con agua, etanol y éter y se secaron, lo que dió 9,8 g de ácido 2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico, punto de fusión 278-280°.

EJEMPLO 42

25 Preparación de ácido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]-

quinazolin-8-carboxílico

Se sumergió en un baño de aceite, precalentado a 150°, una mezcla íntima agitada de 50 g de clorhidrato de metil-5-metil-mercapto-antranilato, 34,7 g de ácido 6-cloronicotínico y 0,1 g de yoduro potásico. A la
5 mezcla se adicionó cuidadosamente 40 cc de triglicina. Se calentó la mezcla reaccional hasta 175° durante 16 horas bajo una lenta corriente de argón. Se enfrió la mezcla reaccional y se disolvió el residuo sólido en dimetilformamida
10 caliente y ácido acético glacial, se filtró y enfrió. Se recogió el producto precipitado, se lavó con etanol y se secó, lo que dió 31,3 g (51%) de ácido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico, punto de fusión 303-320°.

15 Se disolvió el material bruto (10 g.) en 150 cc de piridina caliente. A esta solución caliente se adicionó alrededor de 1,25 cc de etilendiamina. Se agitó la mezcla resultante a medida que se enfriaba. Se recogieron los cristales resultantes, se prensaron en seco y se
20 disolvieron en agua. Esta solución se acidificó cuidadosamente con ácido acético diluido y el producto precipitado se filtró y secó, lo que dió 1,7 g de producto purificado, punto de fusión 337°.

EJEMPLO 43

25 Preparación de clorhidrato de (2-dietilaminoetil)éster de

ácido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico

Se repartió 2,5 g de clorhidrato de cloruro de N,N-dietilaminoetilo entre 50 cc de éter y 50 cc de solución de hidróxido sódico 2N. Se extrajo la fase acuosa por dos veces con 50 cc de éter y se lavaron las fases etéreas combinadas con 50 cc de agua y 50 cc de salmuer
5 ra saturada. Luego se secó la fase orgánica sobre carbonato potásico anhidro, se filtro a través de Celite y se evaporó hasta un aceite de color claro (1,61 g). Este aceite se disolvió en 35 cc de isopropanol y a esta solución agitada se adicionó 1,15 g de ácido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico purificado. Se sometió a reflujo la mezcla reaccional resultante durante 4 horas y se enfrió. Se recogió el producto cristalino mediante
10 filtración y se recristalizó en metanol, lo que dió 1,16 g - (92%) del (2-dietilaminoetil)éster de ácido 2-metiltio-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico como su sal clorhidrato, punto de fusión 236-238º.

20 EJEMPLO 44

Preparación de ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico

Una solución de 2,12 g de ácido 5-ciclopropilantranílico y 1,89 g de ácido 6-cloronicotínico en 20
25 cc de tolueno se hirvió para separar el tolueno.

Se calentó la mezcla sólida resultante a 150° durante 25 minutos. Después del enfriamiento se trituró el residuo sólido con éter y se filtró. El sólido resultante se cristalizó en ácido acético y luego en etano, lo que dió

5. 0,275 g., punto de fusión 316-318°, de ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico.

El ácido se hace reaccionar con cloruro de 2-dietilaminoetilo en isopropanol, tal como se ha descrito en el ejemplo 37, para obtener clorhidrato de

10. (2-dietilaminoetil) éster de ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]-quinazolin-8-carboxílico.

EJEMPLO 45.

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

15. Una suspensión de 15,50 g de ácido 5-bromoantranílico, 11,9 g de 2-cloro-5-acetilpiridina y 0,50 g de yoduro potásico en 20 cc de triglicina se calentó a una temperatura de baño de 150° bajo atmósfera de argón y durante 7 horas. Se adicionaron 40 cc de metanol y

20. se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 30 minutos y se filtró. El producto se suspendió en 500 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Se concentró el extracto hasta un sólido amarillo (9,70 g) que se cristalizó y recristalizó en

25. cloruro de metileno-éter, lo que dió 5,10 g (punto de

fusión 221-224g) de 8-acetil-2-bromo-11-oxo-11H-pirido-
[2,1-b]quinazolina pura.

EJEMPLO 46.

Preparación de 4-isopropil-isonitrosoacetanilida

5. A una solución agitada de 1480 g de sulfato-decahidrato sódico disuelto en 1,8 l. de agua se le adicionaron las soluciones siguientes : 100 g de p-isopropil-anilina disuelto en 440 cc de agua y 66 cc de ácido clorhídrico concentrado, 244 g de hidrato de
10. cloral disuelto en 2,6 l. de etanol acuoso al 90%, y 162 g de clorhidrato de hidroxilamina disuelto en 700 cc de agua. Se sometió a reflujo esta mezcla reaccional durante 12 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente y se extrajo con 1,8 l. de diclorometano. Se separó
15. la fase orgánica y se evaporó hasta un aceite oscuro. Se repartió este aceite entre 1,0 l. de solución de hidróxido sódico al 10% y 500 cc de éter. Se separó la fase acuosa y se lavó con dos porciones de 500 cc de éter. Luego se acidificó la fase acuosa con ácido
20. clorhídrico concentrado y se extrajo con tres porciones de 500 cc de éter. Los extractos etéreos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron a través de Celite y se evaporaron hasta sequedad, lo que dió 160 g de 4-isopropil-isonitrosoacetanilida.
25. Este producto bruto se recrystalizó en 250 cc de benceno,

lo que dió 46,6 g de producto, punto de fusión 126-130º.

EJEMPLO 47.

Preparación de ácido 5-isopropilantranílico

Se agitó 460 cc de ácido sulfúrico

5. concentrado y se calentó hasta 70º. Luego se adicionaron 46,6 g de 4-isopropilisonitrosoacetanilida con un régimen tal que se mantuviera la temperatura de la mezcla reaccional entre 70-80º. Cuando fue necesario se aplicó refrigeración por agua. Una vez completada la adición se mantuvo la
10. temperatura de la mezcla a 80º durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente y se vertió en 4 l. de hielo triturado. Se agitó la suspensión resultante durante 15 minutos y se filtró la 5-isopropilisatina precipitada. Se lavó el sólido con
15. agua, se recogió y se disolvió en 460 cc de solución de hidróxido sódico 1N. Se filtró esta mezcla para separar insolubles y se trató el filtrado con peróxido al 30% hasta que se obtuvo una prueba positiva de yoduro de almidón.
20. Se enfrió la anterior mezcla reaccional en un baño de hielo y se acidificó con solución de ácido clorhídrico 6N hasta que se obtuvo un pH de aproximadamente 4. Se recogió el producto precipitado y se secó, lo que dió 28,0 g de ácido 5-isopropilantranílico, punto de fusión 90-96º.
25. Este producto fue de suficiente pureza para uso ulterior.

EJEMPLO 48.

Formulación para cápsulas

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

Procedimiento:

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

EJEMPLO 49

Formulación para pastillas

		<u>mg/pastilla</u>	
		<u>10 mg</u>	<u>20 mg</u>
20.	Ingrediente activo de la fórmula I	10,0	20,0
25.	Lactosa	182,0	172,0

	Celulosa microcristalina	60,0	60,0
	Almidón modificado	15,0	15,0
	Almidón de maíz	30,0	30,0
	Estearato de magnesio	3,0	3,0
5.		<hr/>	<hr/>
	Total	300 mg	300 mg

Procedimiento :

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

EJEMPLO 50.

Formulación para pastilla, granulación en húmedo

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

25.

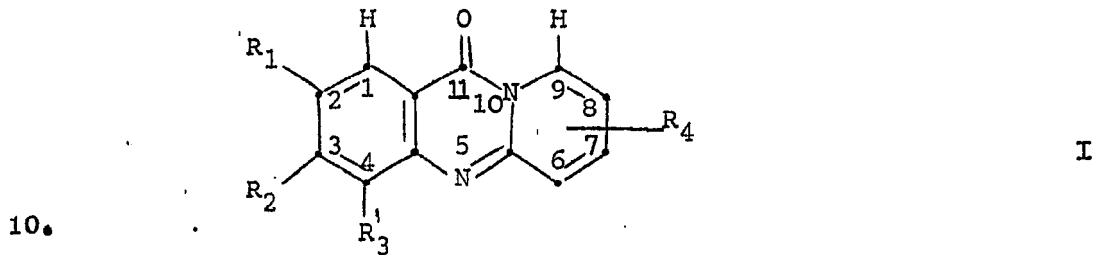
Procedimiento:

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

REINVINDICACIONES

Se declaran nuevas y de propia invencion las siguientes reivindicaciones:

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



en donde

15. R_1 , R_2 y R_3 representan independientemente, hidrógeno alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, halógeno, ciclopropilo, ciclobutilo o hidroxilo y

R_4 representa ciano, 5-tetrazolilo, hidroxil-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior o un radical

20. $\begin{matrix} Y & O \\ | & || \end{matrix}$ de la fórmula $-(CH)_n-C-A$, en donde A representa alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, di-(C_1-C_7)alquilamino-(C_2-C_7)alcoxilo, pivaloiloxi-

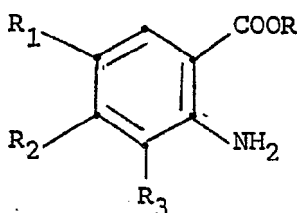
25. metoxilo o un radical de la fórmula $\begin{matrix} & R_5 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_6 \end{matrix}$, en

5. donde R_5 y R_6 representan, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior o di-(C_1 - C_7)-alquilamino-(C_2 - C_7)alquilo, Y representa hidrógeno o metilo y n representa el número entero 0 o 1, con la condición de que uno, por lo menos, de R_1 , R_2 y R_3 sea distinto de hidrógeno,

sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, y cuando A representa hidroxilo, también sus sales aceptables en farmacia con una base, cuyo procedimiento comprende

10. a) para preparar los compuestos de la fórmula I anterior en donde R_4 representa ciano, aciloxi-alquilo inferior o un radical de la fórmula $-(CH)_n-C-A$, en donde A representa alquilo inferior, hidróxilo, alcoxilo inferior o un radical de la fórmula $-NR_5R_6$ y R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 Y y n tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

15.



II

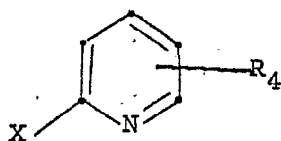
20.

em donde

R representa hidrógeno o alquilo inferior y

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado,

con un derivado de halopiridina de la fórmula general



III

5. en donde

R_4 representa ciano, aciloxi-alquilo inferior o un radical de la fórmula $-(CH)_n-C-A$, en donde A representa alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior o un radical de la fórmula $-NR_5R_6$, Y

10.

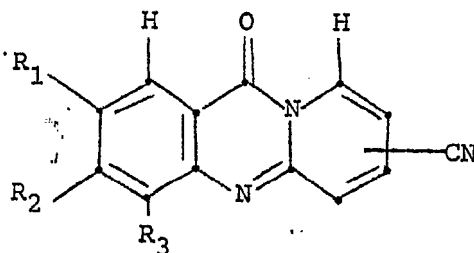
representa hidrógeno o metilo y n representa el número enterio 0 o 1, R_5 y R_6 representan, independientemente hidrógeno, alquilo inferior o $di(C_1-C_7)$ alquilamino (C_2-C_7) alquilo y

X representa halógeno, o

15.

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I anterior en donde R_4 representa 5-tetrazolilo y R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula general

20.



Ia

en donde

25.

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado,

con una azida de metal alcalino, o

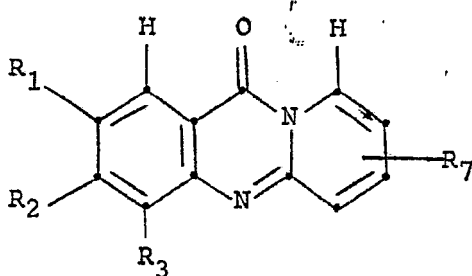
(c) para la preparación de compuestos de la fórmula I

anterior en donde R_4 representa hidroxi-alquilo inferior y

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado,

hidrolizar un compuesto de la fórmula general

5.



Ib

10. en donde

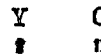
R_7 representa aciloxilo-alquilo inferior y

R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes indicado,

o bien

d) para preparar compuestos de la fórmula I anterior, en

15.



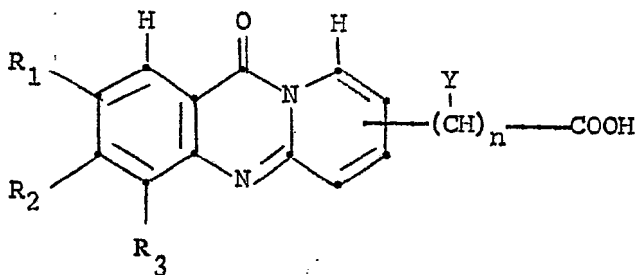
donde R_4 representa un radical de la fórmula $-(CH)_n-C-A$,

en donde A representa di- (C_1-C_7) alquilamino- (C_2-C_7) alcoxilo

y R_1 , R_2 , R_3 , Y y n tienen el significado antes indicado,

tratar un compuesto de la fórmula general

20.



Ic

en donde

R_1, R_2, R_3, Y y n tienen el significado antes indicado, con un haluro de di-(C_1-C_7) alquilamino-(C_2-C_7) alquilo o someter un cloruro de ácido de un compuesto de la fórmula

5. Ic anterior a alcoholisis con un di-(C_1-C_7)alquilamino-
-(C_2-C_7)alcanol, o

e) para preparar compuestos de la fórmula I anterior

en donde R_4 representa un radical de la fórmula

10.
$$\begin{matrix} Y & O \\ | & || \\ -(CH)_n & -C-A, \end{matrix}$$
 en donde A representa pivaloioximetoxilo y

R_1, R_2, R_3, Y y n tienen el significado antes indicado, tratar un compuesto de la fórmula Ic anterior con una base orgánica terciaria y cloro-, bromo- o yodometil-pivalato, o bien

15. f) para preparar compuestos de la fórmula I anterior

$$\begin{matrix} Y & O \\ | & || \\ -(CH)_n & -C-A, \end{matrix}$$
 en donde R_4 representa un radical de la fórmula

en donde A representa alcoxilo inferior y R_1, R_2, R_3, Y y n tienen el significado antes indicado, esterificar

20. un compuesto de la fórmula Ic anterior, o

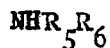
g) para preparar compuestos de la fórmula I anterior, en

$$\begin{matrix} Y & O \\ | & || \\ -(CH)_n & -C-A, \end{matrix}$$
 donde R_4 representa un radical de la fórmula

en donde A representa un radical de la fórmula $-NR_5R_6$ y

25. R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 Y y n tienen el significado antes

indicado, someter un compuesto de la fórmula Ic anterior a amonólisis con un compuesto amínico de la fórmula general



IV

5. en donde

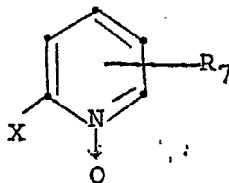
R_5 y R_6 tienen el significado antes indicado,

o bien

h) para preparar compuestos de la fórmula Ib anterior,

tratar un compuesto de la fórmula II anterior con un

10. derivado de halopiridina de la fórmula general



V

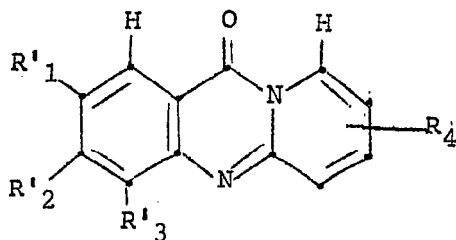
15. en donde

R_7 y X tienen el significado antes indicado, y

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

2.- Un procedimiento, de conformidad

20. con la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general



I'

5.

en donde

R_1' , R_2' y R_3' representan, independientemente.

hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, halógeno o hidroxilo y

10.

R_4 tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque uno, por lo menos de

R_1' , R_2' y R_3' representa alquiltio inferior.

15.

4.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque R_4 representa aciloxi-alquilo inferior o un radical de la



fórmula -CH-C-A, en donde Y y A tienen el significado indicado

20.

en la reivindicación 1.

5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque R_4 representa un radical



de la fórmula -C-A, en donde A representa alquilo inferior,

25.

di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alcoxilo o pivaloiloximetoxilo.

6.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque uno, por lo menos de R_1 , R_2 y R_3 representa ciclopropilo o ciclobutilo.

5. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 y R_3 representan hidrógeno y R_4 representa un radical de la fórmula

O
"

-C-A, en donde A representa di-(C_1 - C_7)alquilamino-(C_2 - C_7)-alcoxilo.

10. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque uno, por lo menos, de R_1 , R_2 y R_3 representa alquilo inferior, alcoxilo inferior o alquiltio inferior y R_4 representa un sustituyente en posición 8.

15. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa hidrógeno, R_1 y/o R_3 tiene un significado distinto de hidrógeno y R_4 representa un sustituyente en posición 8.

20. 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa hidrógeno, R_1 y/o R_3 representan, independientemente, alquilo inferior, alcoxilo inferior o alquiltio inferior y R_4 representa hidroxi-alquilo inferior 5-tetrazolilo o

O
"

25. un radical de la fórmula -C-A en donde A representa hi-

droxilo o di-(C₁-C₇)alquilamino-(C₂-C₇)alcoxilo.

11.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque uno de R₁, R₂ y R₃ representa alquilo inferior, alcoxilo inferior o alquiltio inferior

5.

O

"

y R₄ representa -C-OH.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

10.

13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara ácido 2-metilico-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

15.

14. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

20.

15. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

25

16.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se prepara (2-dietilaminoetil)éster de ácido 2-isopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-

-b/quinazolin-8-carboxílico.

17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 2-metoxi-11-oxo-11H-8-(1H-tetrazol-5-il)pirido[2,1-b]quinazolina.

18.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque se prepara el (2-dietilaminoetil)éster de ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

19.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 8-hidroximetil-2-metoxi-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-11-ona.

20.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara ácido 2-isopropoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

21.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara ácido 2,4-dimetoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

22.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara ácido 4-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-carboxílico.

23.- Un procedimiento, de conformidad con

la reivindicación 4, caracterizado porque se prepara ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-8-acético.

5 24.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara (2-dietilaminoetil)éster de ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-2-carboxílico.

10 25.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirido[2,1-b]quinazolina tal como se ha descrito particularmente en cuanto antecede, especialmente con referencia a cualquiera de los ejemplos 1 a 47 precedentes.

15 26.- Un procedimiento para la preparación de composiciones dotadas de propiedades anti-alérgicas, caracterizado porque se mezcla, en calidad de sustancia activa, un derivado de pirido[2,1-b]quinazolina de la fórmula I, tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal respectiva aceptable en farmacia, con vehículos sólidos, o líquidos, atóxicos, inertes y terapéuticamente
20 compatibles, utilizados comunmente en dichas composiciones, y/o excipientes.

Madrid, a 22 Marzo 1978
p.a.

p.p. JAIME ISERN

Elmado: JOSE F. NIETO