



nº 424.758

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

=====

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u.,
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS
PIRIDO(1,2a)PIRIMIDINA Y SUS SALES"

=====

Inventores: Zoltán Mészáros, József Knoll, István
Hermez, Lelle Vasvári née Debreczy y
Ágnes Horváth

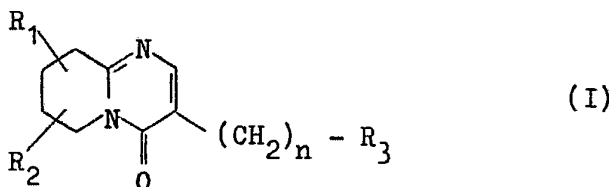
Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº
CI-1361 de fecha 30 marzo 1973.

20 MAR 1974

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos derivados piri-
do(1,2a)pirimidina y a un procedimiento para su preparación.
La presente invención se refiere también a composiciones far-
5. macéuticas que contienen estos compuestos. - - - - -

Según una característica de la presente invención,
se proveen nuevos compuestos de la fórmula (I) - - - - -



(en la cual - - - - -

- R₁ es hidrógeno o alquilo, - - - - -
10. R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo, aralquilo, amino, alquil
amino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, carboxi o un grupo de-
rivado de ácido carboxílico, - - - - -
- R₃ es hidrógeno, carboxi o un grupo derivado de ácido carbo-
xfílico, y - - - - -
15. n = 1 ó 2) - - - - -



y sus sales y sales cuaternarias. - - - - -

La expresión "grupo alquilo" se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1-4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, etc.). La expresión "átomo de halógeno" cubre los átomos de cloro, bromo, fluor y yodo. Los grupos alquilamino pueden contener 1-7 átomos de carbono. El grupo acilo de los grupos acilamino puede ser derivado de ácidos alifáticos en C₁₋₆ o ácido benzoico (por ejemplo acetilpropionilo, benzoilo, etc.). Los grupos alcoxi pueden ser de cadena recta o ramificada y pueden contener 1-4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, isopropoxi, n-butoxi). Los grupos aralquilo pueden contener 7-9 átomos de carbono (por ejemplo bencilo, beta-feniletilo, etc.). - - - -

Los grupos derivados de ácido carboxílico comprenden los derivados convencionales de ácido carboxílico. En este contexto son preferibles los siguientes grupos: grupos alcoxicarbonilo (por ejemplo grupos alcoxicarbonilo de cadena recta o ramificada que contengan 1-6 átomos de carbono, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, etc.), grupos carbamoilo, grupos carbamoilo N-sustituidos, tales como grupos N-alquilcarbamoilo o grupos N-aralquilcarbamoilo [el sustituyente alquilo puede contener 1-6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), mientras que el sustituyente aralquilo puede contener 7-9 átomos de carbono (por ejemplo bencilo, beta-feniletilo), mientras que su mitad arilo puede estar opcionalmente substituida por substituyentes alquilo, alcoxi o halóge



no7. Los grupos carbamoilo substituidos preferidos son los siguientes: N-metil-, N-etil- y N-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil carbamoilo. Otros grupos derivados de ácido carboxílico son el grupo ácido-hidrazuro y los grupos ácido hidroxámico. - -

- 5. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido glutámico, ácido amigdálico, ácido salicílico, etc. - - - - -

- 15. Las sales cuaternarias de los compuestos de la fórmula (I) se forman con agentes cuaternizantes convencionales, por ejemplo haluros de alquilo (por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo, etc.), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfato de dimetilo) o sulfonatos de alquil- o arilbenceno o sulfonatos de p-tolueno. - - - - -

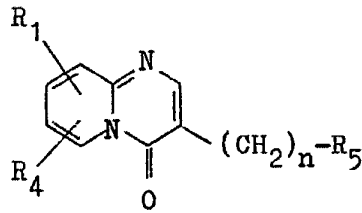
Son representantes particularmente preferidos de los compuestos de la fórmula (I) los siguientes derivados: -

- 20. 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina; - - - - -
- 3-(carboximetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina; - - - - -
- 3-(etoxicarbonilmetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina; - - - - -

29 MAR 1974

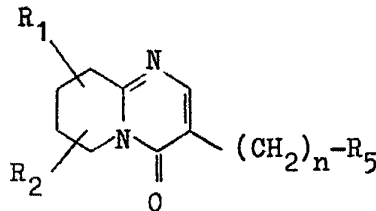
- 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido
(1,2a)pirimidina; - - - - -
- 3-(etoxicarbonilmetil)-7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-
pirido(1,2a)pirimidina; - - - - -
- 5. 3-(etoxicarbonilmetil)-8-metil-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidi
na; - - - - -
- 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-
3-(metilcarbohidrazuro); - - - - -
- 3,6-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidi
10. na; - - - - -
- 3-(N-2-feniletíl)-carboxamidometil-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-te-
trahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina; - - - - -
- 3-N-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil-7-carboxamidometil-6-metil-4-
oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, - - - -
- 15. y sus sales y sales cuaternarias, particularmente metosulfa-
tos. - - - - -

Según otra característica de la presente invención,
se provee un procedimiento para la preparación de compuestos
de la fórmula (I) y sus sales y sales cuaternarias, que com-
20. prende someter a reducción un compuesto de la fórmula
(II) - - - - -



(II)

(en la cual R_1 y n tienen el mismo significado que el indicado anteriormente, R_4 es como R_2 o significa nitro, y R_5 es un grupo carboxi o derivado de ácido carboxílico) y, si se desea, convertir, en un compuesto de la fórmula (III) - - -

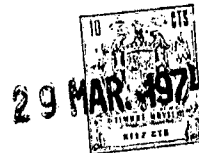


(III)

5. así obtenido, el grupo R_5 en un grupo R_3 o, si se desea, transformar un grupo R_3 en otro grupo R_3 y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) así obtenido en su sal de adición de ácido o su sal cuaternaria o liberar un compuesto de la fórmula (I) a partir de su sal de adición de
10. ácido o su sal cuaternaria. - - - - -

La reducción puede efectuarse preferentemente por hidrogenación catalítica. La hidrogenación puede realizarse a una temperatura de entre 0°C y 100°C y bajo presión atmosférica o bajo una presión de 1-50 atm. - - - - -

15. La reacción se realiza en un disolvente. Como medio de reacción pueden utilizarse agua, alcoholes (por ejemplo metanol o etanol), ésteres (por ejemplo etilacetato), ce



tonas (por ejemplo acetona o metiletacetona) o ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético) o su mezcla. - - - - -

5. Como catalizador pueden utilizarse catalizadores convencionales de hidrogenación. Se prefiere utilizar un catalizador de paladio sobre carbón, níquel Raney, platino u óxido de platino. - - - - -

10. En el curso de la hidrogenación, el anillo piridina del material de partida de la fórmula (II) queda saturado por absorción de 2 moles de hidrógeno. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, se saca el catalizador (preferentemente por filtración, centrifugación, sedimentación o decantación) y el disolvente se destila. El compuesto de la fórmula (III) así obtenido o su sal de adición de ácido puede recristalizarse de un disolvente adecuado, si es necesario. - - - - -
15.

20. Si se utilizan los materiales de partida de la fórmula (II) en la cual R_4 significa un grupo nitro, además de la saturación del anillo piridina, el grupo nitro se reduce también y se obtienen los compuestos de la fórmula (III) en la cual R_2 significa un grupo amino. Si se hidrogena un material de partida de la fórmula (II), en la cual R_4 significa un grupo nitro, en presencia de un disolvente del tipo cetona, el grupo amino formado reacciona con el disolvente al eliminar agua para proporcionar una base Schiff. El doble en
25. lace carbono-nitrógeno de este compuesto se satura bajo las condiciones de hidrogenación y se obtienen compuestos de la



fórmula (III), en la cual R_2 es un grupo alquilamino. Así, si se hidrogena un material de partida de la fórmula (II) en la cual R_4 es un grupo nitro, en presencia de acetona como disolvente, se obtiene un compuesto de la fórmula (III) en la cual R_2 significa un grupo isopropilamino. - - - - -

5. El grupo R_5 del compuesto de la fórmula (III) puede convertirse, si se desea, en el grupo R_3 de los compuestos de la fórmula (I) o un grupo R_3 puede transformarse en otro grupo R_3 por medio de métodos conocidos en sí. Así, un
10. grupo alcoxicarbonilo puede convertirse en el grupo carboxilo por medio de hidrólisis. La reacción puede realizarse preferentemente bajo condiciones alcalinas, utilizando un hidróxido de alcalino, preferentemente una disolución acuosa de hidróxido sódico o potásico. Un grupo alcoxicarbonilo puede
15. convertirse en un grupo ácido-hidrazuro por tratamiento con hidracina; esta última puede utilizarse preferentemente en forma de una solución alcohólica de hidracina; pueden utilizarse tanto las sales como el hidrato de hidracina. El grupo carboxilo puede convertirse en un grupo alcoxicarbonilo (por
20. ejemplo un grupo etoxicarbonilo) por tratamiento con un alcohol (por ejemplo etanol) en presencia de un disolvente (por ejemplo benceno). El grupo carboxilo puede transformarse en una amida de ácido por reacción con la correspondiente amina en ausencia de un disolvente o en su presencia (por ejemplo
25. xileno). El ácido carboxílico libre puede convertirse en cloruros de ácido por tratamiento con un agente halogenante (por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclорuros fosforosos, etc.). Los haluros de ácido pueden convertirse en ácidos libres, por



tratamiento con agua, o en ésteres de alcóxicarbonilo, por tratamiento con el alcohol correspondiente, o en aminas de ácido, por tratamiento con la amina correspondiente. Un compuesto de la fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo carboxilo puede transformarse en el compuesto correspondiente de la fórmula (I), en la cual R_3 es hidrógeno, por descarboxilación. La reacción puede realizarse por calentamiento a una temperatura superior al punto de fusión del ácido carboxílico. - - - - -

5.

10.

Las anteriores conversiones de un grupo R_3 en otro grupo R_3 se realizan por métodos convencionales bien conocidos por los entendidos en la técnica. - - - - -

15.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse en sus sales de adición de ácido y cuaternarias por métodos conocidos en sí. Se puede proceder haciendo reaccionar la base de la fórmula (I) con una cantidad aproximadamente equimolar del ácido correspondiente o del correspondiente agente cuaternizante en presencia de un disolvente orgánico.

20.

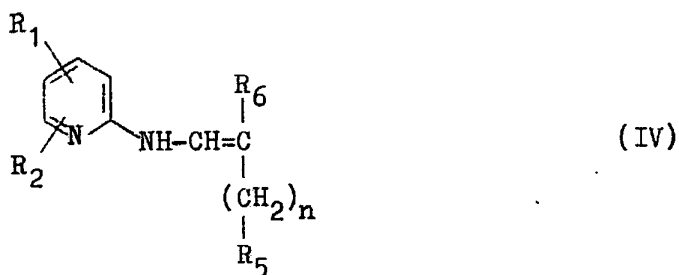
Son adecuados tanto los ácidos orgánicos como los inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido amigdalico, ácido málico, ácido glutámico, ácido salicílico, etc. Como agente cuaternizante, pueden utilizarse, por ejemplo, haluros de alqui

25.

lo (tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfato de dimetilo) bencensulfonatos de alquilo y arilo y sulfonatos de p-tolueno. - - - - -



Los materiales de partida de la fórmula (II) pueden prepararse sometiendo un compuesto de la fórmula (IV) --



5. (en la cual R₁, R₄, R₅ y n tienen el mismo significado que el indicado anteriormente y R₆ significa un grupo alcoxicarbonilo) a ciclación. El cierre de anillo puede realizarse en presencia de un disolvente inerte o de un agente ácido de condensación (p.e., oxiclорuro fosforoso, trihaluros fosforosos, ácido polifosfórico, etc.) a una temperatura de entre 25°C y 400°C (la preparación del material de partida se revela en DOS 2 315 422). - - - - -

10.

Los compuestos de la fórmula (I) poseen propiedades terapéuticas útiles, presentan un efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético y ejercen otros efectos deseados sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, efecto narcótico y tranquilizante, etc.). - - - - -

15.

Según otro aspecto de la presente invención, se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo un compuesto de la fórmula (I) o una sal de adición de ácido o cuaternaria del mismo en mezcla con vehículos o diluyentes adecuados, sólidos o líquidos e inertes. Las composiciones pueden acabarse en forma sólida (por

20.

29 MAR 1974

ejemplo tabletas, píldoras, píldoras recubiertas, cápsulas, supositorios) o líquida (por ejemplo solución, suspensión, emulsión, etc.). - - - - -

Pueden utilizarse vehículos convencionales tales como estearato magnésico, talco, carbonato cálcico, agua, polietilenglicol, glicerol-formal, etc. - - - - -

Las composiciones pueden contener opcionalmente los aditivos usuales, tales como agentes de emulsión, de suspensión, de desintegración, etc. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula I tienen baja toxicidad y son drogas muy potentes, particularmente como agentes analgésicos, potenciadores de narcosis y antiinflamatorios. Así, el valor DL_{50} del metasulfato de 3-(etoxicarbonilmetil)-1,6-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidin-2-ilo asciende a 1.500 mg/kg (s.c., en ratas). Según el ensayo de la placa caliente el valor DE_{50} subcutánea es de 160 mg/kg (en ratas). Cuando se administró a una dosis de 120 mg/kg i.v. demostró ser activo en el ensayo angolítico y presentó también un efecto potenciador de la morfina. - - - - -

20. El compuesto 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina tiene una toxicidad superior a 2.000 mg/kg (p.o., en ratas). En el ensayo de potenciación de la narcosis el valor DE_{50} oral es de 1.000 mg/kg.

Los ensayos se realizaron por métodos bien conoci-



dos y aceptados de manera general: - - - - -

Ensayo de la placa caliente: Woolfe y McDonald, A.P., J.
Pharm. 80, (1944) 300; modificado según Pórszász y Herr, F.
Kisérl Orvostud. 2, (1950) 292. - - - - -

5. Ensayo algolítico: Knoll J., en: Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Eds. Siegler, P.E. y Moyer, J. II. Year Book Medical Pub., Chicago, 1967, pp. 305-321. - - - - -

Toxicidad: Litchfield, J.T. y Wilcoxon, F., J. Pharmacol. Sci. 54, (1965) 888. - - - - -

Otros detalles de la presente invención se hallarán en los Ejemplos, sin que estos Ejemplos limiten el alcance de la invención. - - - - -

Ejemplo 1

15. Se suspenden 4,4 g (0,02 moles) de 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 60 ml de ácido acético glacial y se hidrogenan bajo presión atmosférica en presencia de 1,5 g de carbón. - - - - -

20. La cantidad calculada de hidrógeno es adsorbida al cabo de 30 minutos, después de lo cual el catalizador se separa por filtración y la disolución se evapora hasta la sequedad al vacío. Los 8,2 g del aceite residual se recristalizan a partir de 9 ml de alcohol al 96%. Se obtienen 3,3 g

29 MAR. 1974

(75%) de la 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, de color blanco, que funde a 193-194°C. El punto de fusión permanece invariado con la recristalización. - - - - -

5. Análisis:

Calculado: C 59,45% H 6,35% N 12,6%

Hallado : C 59,81% H 6,22% N 12,58%

Ejemplo 2

10. Se disuelven 6,0 g (0,15 moles) de hidróxido sódico en 60 ml de agua. A la disolución así obtenida se le añaden 14,4 g (0,05 moles) de hidrocloreuro de 3-(etoxicarbonilmetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se ajusta el valor de pH con ácido clorhídrico 1:1 (aproximadamente 8 ml) a 7 y la disolución se decolora con carbón. El valor del pH de la disolución decolorada se ajusta a 4 (a un valor inferior de pH se disuelve el ácido). La disolución se deja en reposo durante algunas horas en un refrigerador y los cristales precipitados se fil-

15. tran. Se obtienen 3,6 g (32%) de la 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, que funden a 191°C. Las aguas madres acuosas se evaporan y el residuo de 10 g se disuelve en 20 ml de agua por calentamiento. Con la refrigeración se obtienen 3,5 g (30%) del ácido, que

20. funde a 192°C. El rendimiento total es de 7,1 g (62%). El pun

25.



to de fusión asciende a 193-194°C cuando se recristaliza a partir de alcohol al 96%. Los cristales así obtenidos no dan ningún descenso del punto de fusión con el producto obtenido según el Ejemplo 1. - - - - -

5. Cuando en el método descrito anteriormente se utiliza la 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina como material de partida se obtiene la 3-(carboximetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina que funde a 174-175°C con un rendimiento del 80%. - -

10. Ejemplo 3

Se disuelven 53,7 g (0,2 moles) de hidrocioruro de 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 250 ml de agua. Después de la adición de 10 ml de ácido clorhídrico y de 20 g de catalizador de paladio-carbón, se realiza la hidrogenación a una presión de 5-10 atmósferas. Adsorbida la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se filtra y se ajusta el valor de pH a 7 por adición de una disolución de carbonato sódico al 20%. La disolución obtenida se decolora con carbón y se filtra. La disolución clara se extrae tres veces con 300 ml de benceno. Los extractos unificados se secan sobre sulfato sódico, la disolución se filtra y el filtrado se evapora hasta la sequedad. Se obtienen 32,0 g (68%) de un producto cristalino que funde a 63-66°C. Con la extracción de las aguas madres acuosas con cloroformo y el trabajado del extracto obtenido se obtienen otros 2,8 g (5,5%) del producto, lo que supone un rendimiento total del 73,5%. Con la re-



cristalización del producto a partir de una mezcla de alcohol-éter de petróleo se obtiene la 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina de un color blanco nieve, que funde a 65-66°C. - - - - -

5. Análisis:

Calculado: C 61,0% H 6,75% N 11,86%
Hallado : C 60,01% H 6,82% N 12,02%

10. Cuando se utiliza un hidrocloreuro de 3-(etoxicarbonilmetil)-7-metil-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina como material de partida, se obtiene 3-(etoxicarbonilmetil)-7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en forma de un aceite no cristalizabile. El punto de fusión del hidrocloreuro asciende a 146-147°C. - - - - -

15. Cuando se utiliza como material de partida el hidrocloreuro de 3-(etoxicarbonilmetil)-8-metil-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina se obtiene la 3-(etoxicarbonilmetil)-8-metil-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina, que funde a 44-45°C. - - - - -

Ejemplo 4

20. Se disuelven 0,25 g (1 mmol) de 3-(etoxicarbonilmetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 1 ml de alcohol absoluto y se añaden 0,1 ml (2 mmoles) de hidrato de hidracina al 100%. Después de reposar durante 1 día a temperatura ambiente, la disolución se evapora hasta la sequedad y el producto restante, que cristaliza lentamente,

29 MAR 1974

se recristaliza a partir de una mezcla de alcohol-éter. Se obtienen 0,17 g (72%) de la 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-(metilcarbohidrazuro), de color blanco, que funde a 132-133°C. - - - - -

5. El punto de fusión no varía después de la recristalización. - - - - -

Análisis:

Calculado: C 55,91% H 6,83% N 23,72%

Hallado : C 55,20% H 7,15% N 23,69%

10. Ejemplo 5

Se disuelven 25,0 g (0,1 mol) de 3-(etoxicarbonilmetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 50 ml de acetona absoluta y se añaden a la disolución 13,2 g (0,105 moles) de sulfato de dimetilo acabado de destilar. La disolución se mantiene durante 10 minutos a 40°C y se deja reposar a temperatura ambiente. Al siguiente día los cristales precipitados se filtran y se lavan con una pequeña cantidad de acetona absoluta. El producto obtenido se recristaliza a partir de una cantidad doble de alcohol absoluto. Se obtienen así 21 g (56%) del metosulfato de 3-(etoxicarbonilmetil)-1,6-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio, de color blanco, que funde a 150°C. El punto de fusión no varía con la recristalización. - - - - -



Análisis:

Calculado:	C	47,86%	H	3,75%	N	7,44%	S	8,52%
Hallado :	C	47,98%	H	3,70%	N	7,42%	S	8,41%

5. Cuando en el proceso descrito anteriormente se utiliza como material de partida la 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, se obtiene el metosulfato de 3-(etoxicarbonilmetil)-1-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio, que funde a 141-142°C.

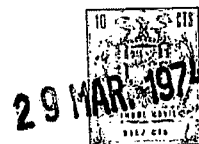
Ejemplo 6

10. En un aparato provisto de un agitador, se calientan 111,1 g (0,5 moles) de 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina por medio de un baño de aceite a 220-230°C durante 1 hora, mientras cesa gradualmente el desarrollo de CO₂. El residuo se fracciona al vacío a una presión de 0,3-0,4 Hgmm. Con el enfriamiento y el desechado se obtienen 61,5 g (69%) de un aceite que cristaliza. Con la 15. recristalización de los cristales obtenidos de la mitad de acetato de etilo se obtiene la 3,6-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, de color blanco, que 20. funde a 73-74°C. - - - - -

El punto de fusión no varía con la recristalización.

Análisis:

Calculado:	C	67,39%	H	7,92%	N	15,72%
Hallado :	C	67,1 %	H	8,2 %	N	15,91%



Ejemplo 7

En un aparato provisto de una columna de separación de agua se refluyen durante 3 horas 22,2 g (0,1 mol) de 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido (1,2a)pirimidina, 12,1 g (0,1 mol) de 2-feniletilamina y 100 ml de xileno, mientras se recogen 1,8 ml de agua en el condensador. La disolución se evapora entonces hasta la sequedad. Se obtienen 32,3 g (99%) de la 3-(N-2-feniletil)-carboxamidometil-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en forma de un aceite que no cristaliza. Al disolver 3,35 g (0,01 mol) del aceite en 3 ml de alcohol y añadir a la disolución obtenida 1,5 ml de un ácido perclórico al 70% se obtienen 3,0 g (71%) de perclorato de 3-(N-2-fenilmetil)carboxamidometil-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio de color amarillo pálido, que funde a 174-176°C. El punto de fusión asciende después de la recristalización a partir de una cantidad óctuple de etanol a 176-177°C. - - - -

Análisis:

Calculado:	C	53,59%	H	5,68%	N	9,87%	Cl	8,32%
Hallado :	C	53,61%	H	5,65%	N	9,94%	Cl	8,95%

Al utilizar en el procedimiento anterior 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina como componente amina, se obtiene 3-(N-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-carboxamidometil-6-metil-1,4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina con un rendimiento de 99% en forma de un aceite no cristalizante. - - - -



Ejemplo 8

Se disuelven 2,6 g (0,01 mol) de 3-etoxicarbonilmetil-6,8-dimetil-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 30 ml de etanol y se hidrogenan bajo presión atmosférica en presencia de 1,0 g de catalizador neutro de paladio/carbón que contiene 10% de paladio. Después de la adsorción de la cantidad calculada de hidrógeno procede la reacción hasta el final, después de lo cual se filtra el catalizador y la disolución alcohólica se evapora. Así, se obtienen 2,2 g (84,5%) de 3-(etoxicarbonilmetil)-6,8-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina como aceite incoloro. - - - - -

Análisis:

Calculado: C 63,62% H 7,63% N 10,60%
Hallado : C 63,85% H 7,54% N 10,65%

Se calienta 0,5 g (0,0019 mol) del éster anterior hasta la ebullición con 5 ml de ácido clorhídrico al 5% durante 0,5 hora y después la disolución se evapora al vacío. El residuo cristalino se seca en un secador sobre pentóxido de fósforo hasta un peso constante. Se obtienen 4,3 g (95,5%) de 3-(carboximetil)-6,8-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina blanca y cristalina. P.f.: 120°C (a 144°C, descarboxilación). - - - - -

Análisis:

Calculado: C 61,00% H 6,83% N 11,86%
Hallado : C 60,95% H 6,90% N 11,85%



Ejemplo 9

Se disuelven 3,03 g (0,01 mol) de hidrocioruro de 3-(etoxicarbonilmetil)-7-cloro-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 75 ml de ácido clorhídrico al 5% y se hidrogenan bajo presión atmosférica en presencia de 1,5 g de un catalizador de paladio-carbón al 10%. Después de la adsorción de 0,03 moles de hidrógeno la reacción está acabada. El catalizador se filtra, después de lo cual el filtrado se neutraliza con refrigeración con 20% de disolución de hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. La fase clorofórmica se seca y se evapora al vacío. Se obtienen 1,7 g (72%) de 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina blanca. P.f.: 65-66°C. - - - - -

Análisis:

15.	Calculado:	C 61,00%	H 6,75%	N 11,86%
	Hallado :	C 61,15%	H 6,80%	N 11,92%

Ejemplo 10

Se disuelven 2,46 g (0,01 mol) de 3-(2-etoxicarboniletíl)-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 100 ml de etanol y se hidrogenan en presencia de 1,0 g de un catalizador de paladio-carbón al 10%. Después de adsorbida la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se filtra y la disolución alcohólica se evapora. Se obtienen 2,0 g (80%) de 3-(2-etoxicarboniletíl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina



blanca y cristalina. P.f.: 48-50°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C	62,38%	H	7,25%	N	11,19%
Hallado :	C	62,45%	H	7,30%	N	11,24%

5. Cuando se utiliza 3-(2-etoxicarboniletíl)-6-metil-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina como material de partida, se obtiene la 3-(2-etoxicarboniletíl)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en forma de aceite incoloro no cristalizabile. Rendimiento: 85%. P.f.: (del hidrocloreuro) 130-132°C. - - - - -
- 10.

Análisis:

Calculado:	C	55,91%	H	7,04%	N	9,31%	Cl	11,79%
Hallado :	C	56,02%	H	7,01%	N	9,40%	Cl	11,68%

Ejemplo 11

15. Se suspenden 4,45 g (0,02 mol) de 3-(carboximetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 60 ml de metanol y se saturan con ácido clorhídrico gaseoso anhidro a 5-10°C. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche y la disolución de color amarillo claro se evapora y el residuo se disuelve en 30 ml de agua, después de lo cual se ajusta el valor de pH a 7 por adición de disolución saturada de carbonato sódico. La disolución se decolora con carbón y se separa por filtración. La disolución clara o límpida se extrae tres veces con 40 ml de benceno cada una. Los
- 20.



extractos de benceno combinados se secan sobre sulfato sódico y la disolución se filtra y evapora. Se obtienen 3,0 g (63,5%) de un aceite de color amarillo claro que se disuelve en 2 ml de etanol y se añaden a la disolución 2 ml de etanol que contiene 25% de ácido clorhídrico. Se filtra la 6-metil-3-(metoxicarbonilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina precipitada blanca. P.f.: 222°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C	52,85%	H	6,82%	N	10,27%	Cl	13,00
10.	Hallado :	C	53,02%	H	6,85%	N	10,12%	Cl	12,95%

Ejemplo 12

Se disuelven 3,54 g (0,015 mol) de 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 5 ml de acetona y se añaden 3,0 ml de yoduro de metilo a la disolución. La disolución se agita y se deja reposar durante 5 días en una habitación oscura. El producto cristalino precipitado se filtra y se lava con acetona. Se obtienen 4,9 g (86,5%) de cristales de color amarillo claro que funden a 150-153°C. Después de recristalización a partir de etanol, el punto de fusión del yoduro de 3-(etoxicarbonilmetil)-1-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina asciende a 154-155°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C	41,29%	H	5,06%	N	7,41%	I	33,55%
25.	Hallado :	C	41,10%	H	5,11%	N	7,48%	I	33,45%



Ejemplo 13

Se suspenden 2,22 g (0,01 mol) de yoduro de 1,6-dimetil-3-(carboximetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido (1,2a)pirimidina en 20 ml de alcohol bencílico, después de lo cual se introduce ácido clorhídrico gaseoso anhidro en la suspensión hasta que se satura el alcohol bencílico. La mezcla de reacción se agita hasta que se obtiene una disolución límpida. El alcohol bencílico se evapora al vacío y el residuo cristalino se recristaliza a partir de etanol. Se obtiene el hidrocloreuro de 3-(benciloxicarbonilmetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina blanca y cristalina. P.f.: 202-204°C. Rendimiento: 60%. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C	61,98%	H	6,07%	N	8,03%	Cl	10,16%
15. Hallado :	C	61,91%	H	6,02%	N	8,10%	Cl	10,11%

Ejemplo 14

Se disuelven 2,18 g (0,01 mol) de 4-oxo-4H-pirido (1,2a)pirimidina-3-(metilcarbohidrazuro) (p.f. 228-229°C) en 700 ml de etanol bajo calentamiento después de lo cual se añaden 10,0 g de un catalizador de níquel Raney y la mezcla de reacción se refluxa hasta que cesa el desprendimiento de amoníaco gaseoso (3-3,5 horas). El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. Se obtiene la 3-(carbamoilmetil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina blanca y cristalina

29 MAR. 1974

na. P.f.: 182-183°C, después de recristalización a partir de etanol. Rendimiento: 95%. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C	57,96%	H	6,32%	N	20,28%
5.	Hallado :	C	57,68%	H	6,02%	N	20,34%

Ejemplo 15

Se disuelven 1,6 g (6,5 mmol) de 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-(metilcarbohidrazuro) en 50 ml de etanol en presencia de 10 g de catalizador de níquel Raney. La mezcla de reacción se refluje durante 2 horas, después de lo cual el catalizador se filtra y el filtrado alcohólico se evapora. Se obtienen 1,4 g de aceite de color amarillo claro que se tratan con 10 ml de etanol que contiene 20% de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se filtran y se secan. Se obtienen 1,15 g (68%) de hidrocloruro de 3-(carbamoilmetil)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina. P.f.: 235-236°C. El punto de fusión permanece invariado después de la recristalización a partir de etanol que contiene ácido clorhídrico. - - - - -

20. Análisis:

	Calculado:	C	51,27%	H	6,26%	N	16,30%	Cl	13,76%
	Hallado :	C	51,18%	H	6,30%	N	16,18%	Cl	13,52%

Ejemplo 16

Preparación de los materiales de partida: - - - - -

29 MAR 1974

A) Se disuelven 14,6 g (0,05 mol) de dietiléster de ácido 2-[(5-metil-2-piridil)-aminometileno]-succínico en 100 ml de aceite difilo a 130°C. La disolución se calienta a 250°C y se agita a esta temperatura. El etanol formado se evapora continuamente de la mezcla de reacción. La cantidad calculada de alcohol puede evaporarse en 30-40 minutos. Trabajado: la mezcla de reacción enfriada se diluye con 10 ml de éter de petróleo y se extrae tres veces con 100 ml de un ácido clorhídrico al 20% cada una. Después de neutralización y extracción con benceno de la fase de ácido clorhídrico se obtiene fase 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-7-metil-4H-pirido(1,2a)pirimidina. Rendimiento: 50-55%. P.f.: (de la base después de recristalización a partir de una cantidad doble de alcohol anhidro) 128-130°C. - - - - -

15.

Análisis:

Calculado: C 63,40% H 5,73% N 11,38%
Hallado : C 63,92% H 5,58% N 11,42%

La 1-(5-metil-2-piridil)-3-etoxicarbonil-2-pirrolin-5-ona se prepara como se ha descrito anteriormente a partir de la fase de ácido clorhídrico al 20%. El producto se recristaliza a partir de una cantidad igual en volumen de alcohol. Rendimiento: 25-28%. P.f.: 96-98°C. - - - - -

20.

Análisis:

Calculado: C 63,40% H 5,73% N 11,38%
25. Hallado : C 63,12% H 5,80% N 11,28%



B) Cuando se utiliza dietiléster de ácido 2-[(3-metil-2-piridil)-aminometileno]-succínico como material de partida en el anterior proceso, se obtiene la 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6-metil-4H-pirido(1,2a)pirimidina. P.f.: 88-90°C.-

5. C) Cuando se utiliza dietiléster de ácido 2-(2-quinolilaminometileno)-succínico como material de partida, se obtiene la 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-4H-pirido(1,2a)pirimidina (p.f.: 121-122°C) con un rendimiento del 60% (p.f.: 121-122°C) y 1-(2-quinolil-3-etoxicarbonil-2-pirrolina-5-ona) con un rendimiento de 7% (p.f.: 110-112°C). - - - - -

15. D) Se disuelven 10,8 g (0,1 mol) de 2-amino-6-metilpiridina y 20,2 g (0,1 mol) de ácido 2-formilsuccínico en 150 ml de aceite difilo. La disolución se agita y se calienta a 250°C durante una hora. Primero se evapora el agua y después el etanol de la mezcla de reacción. Después de evaporación de la cantidad calculada de agua y de etanol, la disolución se enfría y se trata según el método descrito en el Ejemplo A). El producto se purifica por cromatografía en columna (Merck-Kieselgel: tamaño de partícula: 0,063-0,125 mm). La 3-(etoxicarbonilmetil)-4-oxo-6-metil-4H-pirido(1,2a)pirimidina se obtiene con un rendimiento de 25%. P.f.: 89-90°C (eluido con benceno). - - - - -

Análisis:

25.	Calculado:	C 63,40%	H 5,73%	N 11,38%
	Hallado :	C 63,57%	H 5,58%	N 11,29%



y se obtiene 1-(6-metil-2-piridil)-3-etoxicarbonil-3-pirroli
na-5-ona con un rendimiento de 15-20%. P.f.: 98-100°C. - - -

Análisis:

	Calculado:	C 63,40%	H 5,73%	N 11,38%
5.	Hallado :	C 63,12%	H 5,82%	N 11,40%

Ejemplo 17

Composición de píldoras recubiertas con película: -

	Yoduro de 1,6-dimetil-3-(carboximetil)-4-oxo- 6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina	0,300 g
10.	Arabiel gelb 38,90 CI-77492	0,001 g
	Polioxietilenglicol (peso molecular 6000)	0,001 g
	Hidrocloruro de betaína	0,003 g
	Bióxido de titanio	0,003 g
	Acido silícico coloidal (Aerosyl 300)	0,005 g
15.	Metilcelulosa (HG 60, 15 cps)	0,0068 g
	Acido silícico coloidal (Aerosyl R-972)	0,008 g
	Luvicol VA 64	0,0168 g
	Talco	0,0214 g
	Estearina	0,025 g
20.	Celulosa cristalina (Avicel)	0,049 g

"Luvicol VA 64" es un producto de BASF. - - - - -

N O T A

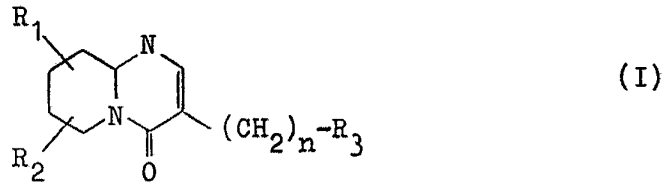
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus



territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados piri-
do(1,2a)pirimidina y sus sales, siendo los derivados de la
5. fórmula (I) - - - - -

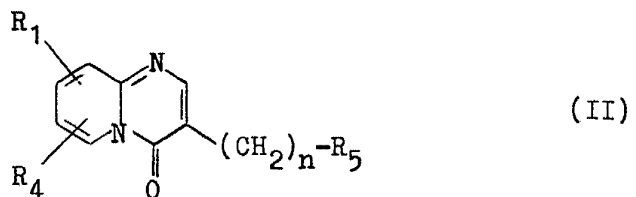


(en la cual - - - - -

- R₁ es hidrógeno o alquilo, - - - - -
- R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo, aralquilo, amino, alquil
10. amino, acilamino, hidroxí, alcoxi, carboxi o un grupo de
derivado de ácido carboxílico, - - - - -
- R₃ es hidrógeno, carboxi o un grupo derivado de ácido carbo
xílico, y - - - - -

n = 1 ó 2) - - - - -

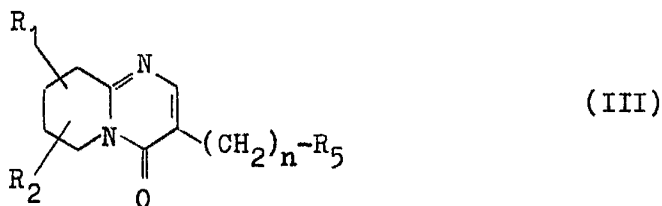
15. caracterizado porque comprende someter a reducción un compues
to de la fórmula (II) - - - - -





(en la cual R_1 y n tienen el mismo significado que el indicado anteriormente, R_4 es como R_2 y puede también significar un grupo nitro y R_5 es un grupo carboxi o derivado de ácido carboxílico) y, si se desea, convertir, en un compuesto de la fórmula (III) - - - - -

5.



así obtenido, el grupo R_5 en un grupo R_3 o, si se desea, transformar un grupo R_3 en otro grupo R_3 y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) así obtenido en su sal de adición de ácido o su sal cuaternaria o liberar un compuesto de la fórmula (I) a partir de su sal de adición de ácido o su sal cuaternaria. - - - - -

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar como material de partida un compuesto de la fórmula (II) en la cual R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono. - - - - -

15.

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque comprende utilizar como material de partida compuestos de la fórmula (II), en la cual R_2 es hidrógeno, alquilo en C_{1-4} , aralquilo en C_{7-9} , halógeno, nitro, amino, alquilamino en C_{1-6} , alcancilamino en C_{1-4} , benzoilamino, hidroxilo, alcoxi en C_{1-4} , carboxi o un gru

20.



po derivado de ácido carboxílico. - - - - -

5. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque comprende utilizar, como materiales de partida, compuestos de la fórmula (II) en que R_5 es un grupo carboxi, carbamoilo, N-alkuilcarbamoilo, N-fenilalkuilcarbamoilo, ácido-hidrazuro o alcoxicarbonilo en C_{1-6} . - - - - -

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar la reducción por medio de hidrogenación catalítica. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende utilizar un catalizador de paladio, níquel Raney, platino u óxido de platino. - - - - -

15. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque comprende realizar la reacción en un medio formado por agua, alcoholes, cetonas, ésteres, ácidos orgánicos, preferentemente ácido acético, o su mezcla. - - - - -

20. 8.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende realizar la hidrogenación a presión atmosférica o a una presión de 1-50 atm. - - - - -

9.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende realizar la hidrogenación a una tem



peratura de entre 0°C y 100°C. - - - - -

5. 10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque comprende utilizar el material de partida de la fórmula (III) en forma de la base libre o de sus sales de adición de ácido. - - - - -

10. 11.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque comprende someter un compuesto de la fórmula (III) a una o más de las subsiguientes reacciones siguientes: convertir un grupo carboxílico en hidrógeno por descarboxilación térmica; convertir un grupo carboxilo en un grupo alcóxicarbonilo por esterificación; convertir el grupo carboxilo en un grupo carbamilo, opcionalmente substituido, por reacción con la amina correspondiente; convertir el grupo carboxilo en grupo carbamilo por tratamiento con un agente halogenante, preferentemente cloruro de tionilo y hacer reaccionar el haluro de ácido así obtenido con amoníaco; convertir un grupo alcóxicarbonilo en el grupo carboxilo por hidrólisis; transformar un grupo alcóxicarbonilo en el grupo ácido-hidrazuro por tratamiento con hidracina; convertir un grupo alcóxicarbonilo en un grupo ácido hidroxámico por tratamiento con hidroxilamina. - - - - -

25. 12.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico no tóxico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido salicílico, ácido amigdalico, ácido málico, ácido cítri

29 MAR. 1974

co, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. - - - -

5. 13.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque comprende cuaternizar un compuesto de la fórmula (I) con un haluro de alquilo, particularmente yoduro de metilo o cloruro de etilo o sulfato de dialquilo, preferentemente sulfato de dimetilo o sulfato de dietilo o un éster de ácido p-toluensulfónico, por ejemplo el éster de metilo o de etilo, o un éster de ácido bencénsulfónico, preferentemente el éster de metilo o de etilo. - - - -
- 10.

14.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS PIRRIDO(1,2a)PIRIMIDINA Y SUS SALES". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de treinta y dos hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 29 MAR. 1974

P.A. M. CURELL SUÑOL

Alcalá