



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	453.690	10 A 1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		26 NOV. 1976	

PATENTE DE INVENCION

10) PRIORIDADES:		
31) NUMERO	32) FECHA	33) PAIS
CI-1623	27 Noviembre 1975	Hungría
47) FECHA DE PUBLICIDAD	51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	---
64) TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos"		
71) SOLICITANTE (S)		
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-5 Tó-utca, Budapest IV, Hungría		
72) INVENTOR (ES)		
Zoltán Mészáros, József Knoll, Péter Szentmiklósi, Istvan Hermeicz, Ágnes Horváth, Sándor Virág, Lelle Vasvári y Ágoston David		
13) TITULAR (ES)		
73) REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

21 SET. 1977

17746-77 AG/Czj  
EX-HU-III

LINE A-4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

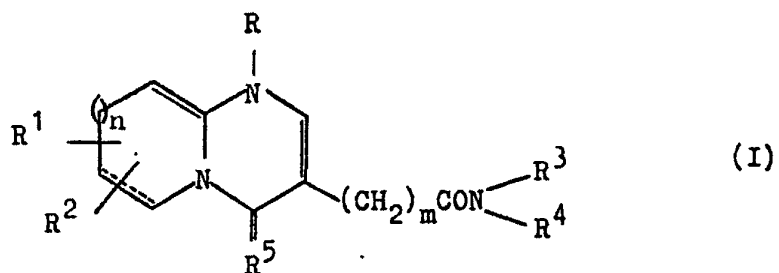
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS  
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do-  
miciliada en 1-5 Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Proce-  
dimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos",  
con prioridad de la solicitud húngara CI-1623 de fecha 27  
noviembre 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación de nue-  
vos compuestos pirimido(1,2a)heterocíclicos, opcionalmente  
racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general - -



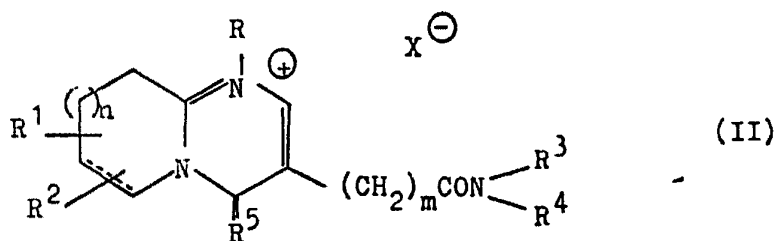
- en la cual - - - - -
- m es 0, 1 ó 2, - - - - -
- n es 0, 1 ó 2, - - - - -
5. R representa un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, - - - - -
- R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, - - - - -
10. R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, amino opcionalmente substituido, hidroxí opcionalmente substituido, carboxi o un grupo derivado de un ácido carboxílico, o - - - - -
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman conjuntamente un grupo  $-(CH=CH)_2$  fijado a los dos átomos de carbono contiguos del anillo A y la línea de puntos representa un enlace químico, - - - - -
15. R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente substituido, arilo opcionalmente substituido, aralquilo opcionalmente substituido, heterociclo opcionalmente substituido, cicloalquilo opcionalmente substituido, acilo opcionalmente substituido o hidroxí opcionalmente substituido, - - - - -
20. R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente substituido, arilo op

cionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido o - - - - -

5.  $R^3$  y  $R^4$  conjuntamente con el nitrógeno pueden formar un anillo de cinco, seis o siete miembros, opcionalmente sustituido, que puede contener otro(s) heteroátomo(s), - -  $R^5$  es oxígeno o un grupo imino opcionalmente sustituido. -

Los nuevos compuestos se preparan - - - - -

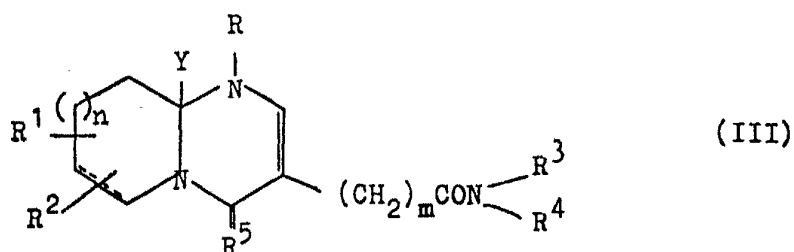
10. a) directamente a partir del compuesto cuaternario pirimido(1,2a)heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general - - - - -



15. en la cual m, n, R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente y X es un anión, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general II con

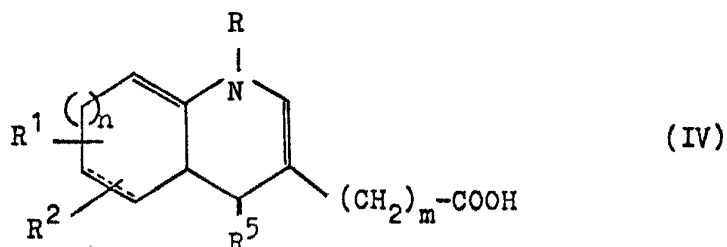
una base inorgánica o una sal de la misma o con una base orgánica, en presencia de un disolvente aprótico o sin disolvente alguno, o - - - - -

5. b) a partir del compuesto cuaternario pirimido (1,2a)heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general II, en un disolvente prótico a través del pirimido(1,2a)heterociclo de la fórmula - -



10. en la cual m, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente, Y es hidroxil, alcoxil, nitrilo o amino opcionalmente sustituido, formado por reacción del compuesto de la fórmula general II con una base orgánica o una base inorgánica o una sal de la base inorgánica, por escisión de HY de la molécula de la fórmula general III o - - - - -

15. c) haciendo reaccionar el pirimido(1,2a)heterociclo, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general - - - - -



en la cual  $m$ ,  $n$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente, con una amina ópticamente activa de la fórmula general V - - - - -



en la cual  $R^3$  y  $R^4$  son como se ha definido anteriormente. -

5. El método a) se realiza preferentemente a una temperatura de 0 a 200°C. - - - - -

10. Como disolventes apróticos pueden emplearse hidrocarburos aromáticos, preferentemente benceno, hidrocarburos halogenados, preferentemente clorobenceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, cetonas alifáticas, preferentemente acetona y metiletilcetona, éteres, preferentemente éter de dietilo y dioxano, ésteres, preferentemente formiato de etilo y acetato de etilo, o una mezcla de los anteriores disolventes. - - - - -

5. Como base orgánica, pueden utilizarse trialkuila-  
minas, preferentemente trietilamina, trimetilamina y tribu-  
tilamina, y compuestos heterocíclicos aromáticos que contie-  
nen nitrógeno, tales como piridina. Si se desea, puede uti-  
lizarse como disolvente aprótico un exceso de la base orgá-  
nica. - - - - -

10. Como sal de una base inorgánica pueden utilizar-  
se bicarbonatos de metales alcalinos, preferentemente bicar-  
bonato sódico o potásico, carbonatos de metales alcalinos,  
preferentemente carbonato sódico o potásico, una sal de un  
metal alcalino con un ácido orgánico, tal como acetato sódi-  
co o potásico, o carbonatos de metales alcalinotérreos, pre-  
ferentemente carbonato cálcico. - - - - -

15. El método b) se realiza preferentemente a tempe-  
raturas de 0 a 200°C. - - - - -

Como disolventes próticos pueden emplearse agua,  
alcoholes, tales como etanol, n-propanol, isopropanol, n-bu-  
tanol y glicol, o una mezcla de dichos disolventes. - - - - -

20. También pueden utilizarse como disolvente las  
mezclas de los disolventes enumerados para ambos métodos a)  
y b). - - - - -

Como bases orgánicas pueden emplearse trialkuil-,

dialquil- y alquilaminas, preferentemente trietilamina, dietilamina y n-butilamina, hidróxido de tetraalquilamonio, preferentemente hidróxido de tetraetilamonio, y compuestos heterocíclicos que contengan nitrógeno, tales como piridina o piperidina. - - - - -

5.

Como bases inorgánicas pueden utilizarse hidróxidos de metales alcalinos, preferentemente hidróxido sódico e hidróxido potásico, y carbonatos de metales alcalinos, preferentemente carbonato sódico y carbonato potásico, bicarbonatos de metales alcalinos, preferentemente bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido cálcico, carbonatos de metales alcalinotérreos, tales como carbonato cálcico, cianuros de metales alcalinos, hidróxido amónico, carbonato amónico, bicarbonato amónico o amoníaco. - - - - -

10.

15.

Al trabajar según los métodos a) y b), el compuesto de la fórmula general I se precipita de la mezcla de reacción y puede así eliminarse por filtración o, después de evaporación, el residuo se recristaliza a partir de un disolvente adecuado y se obtiene así el compuesto de la fórmula general I. - - - - -

20.

Según una de las realizaciones del método c), se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV con una amina de la fórmula general V por disolución del compuesto

to de la fórmula general IV en un disolvente orgánico, preferentemente en hidrocarburos clorados, particularmente en cloroformo o en éteres, tales como dioxano y tetrahydrofurano, y se añade una trialquilamina, preferentemente trietilamina o tributilamina, después de lo cual se añade gota a gota un haluro de ácido, preferentemente haluro de ácido trimetilacético, tal como cloruro de ácido trimetilacético, o éster de ácido clorofórmico, preferentemente metil-, etil- o isopropiléster de ácido clorofórmico, a la disolución obtenida y a una temperatura de -30°C a 50°C y preferentemente de -20°C a 0°C. La amina de la fórmula general V se añade entonces gota a gota, si se desea disuelta en el disolvente indicado anteriormente o, cuando se utiliza su sal de adición de ácido, se añade junto con trialquilamina, tal como trietilamina o tributilamina; la mezcla de reacción se agita entonces a una temperatura del orden dado anteriormente y se agita con una disolución acuosa de bicarbonato sódico y entonces con agua, después de lo cual se deja calentar hasta la temperatura ambiente. - - - - -

20. La mezcla de reacción se evapora después del secado y el residuo se recristaliza a partir de un disolvente adecuado. - - - - -

Según otra característica del método c) un compuesto de la fórmula general IV se hace reaccionar con una amina de la fórmula general V, preferentemente en un disol-

25.

5. vente orgánico, en presencia de un agente de enlace de agua. Los agentes de enlace de agua preferidos son, por ejemplo, carbodiimidas, tales como dicitclohexilcarbodiimida. En tales casos, la reacción se realiza preferentemente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, imida N-hidroxisuccínica o pentaclorofenol, puesto que por medio de la presencia de estas sustancias se minimizan las reacciones secundarias. -

10. Como disolventes se prefieren los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, los hidrocarburos clorados, tales como cloroformo y clorobenceno, las cetonas, tales como acetona y metiletilcetona, los éteres, tales como dioxano y tetrahidrofurano, los ésteres tales como acetato de etilo, o puede emplearse una mezcla de agua y de alcohol o una mezcla de dichos disolventes, cuando se utiliza carbodiimida soluble en alcohol acuoso. - - - - -

20. La reacción se realiza a temperaturas de 20 a 100°C. Acabada la reacción se elimina la urea precipitada por filtración y el residuo obtenido después de la evaporación del filtrado se recristaliza a partir de un disolvente adecuado y se obtiene así el pirimido(1,2a)heterociclo de la fórmula general I. - - - - -

Los compuestos pirimido(1,2a)heterocíclicos de las fórmulas generales II y IV pueden prepararse según las memorias de las patentes húngaras: 156.119, 158.085, 162.384,

162.373, 166.577 y la memoria de la patente holandesa 7.212.286, mientras que las aminas de la fórmula V se hallan disponibles en el comercio. - - - - -

La invención incluye también las formas racémica y ópticamente activa de los compuestos pirimido(1,2a)heterocíclicos de la fórmula general I, lo que es sólo posible si al menos R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es diferente de hidrógeno y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no forman, conjuntamente, una cadena -(CH=CH)<sub>2</sub>. Los compuestos ópticamente activos de la fórmula general I pueden obtenerse redisolviendo los compuestos racémicos de la fórmula general I por métodos conocidos en la técnica o utilizando materiales de partida ópticamente activos de la fórmula general II ó IV, respectivamente. - - - - -

La expresión "amino opcionalmente substituído" significa un grupo acilamino, preferentemente acetilamino, alquilamino, tal como metilamino, etilamino y dialquilamino, preferentemente dimetilamino o dietilamino; la expresión "hidroxi opcionalmente substituído" indica un grupo alcóxi, tal como metoxi, etoxi, aralcoxi, tal como un grupo benciloxi; la expresión "grupo alquilo opcionalmente substituído" significa un alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, que lleva opcionalmente un grupo amino opcionalmente substituído, hidroxi opcionalmente substituído, ceto, arilo opcionalmente substituído, carboxi o un grupo derivado de un ácido carboxílico; la expresión

- "grupo arilo sustituido", tal como se utiliza aquí, designa grupos fenilo o naftilo, opcionalmente sustituidos por amino opcionalmente sustituido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo opcionalmente sustituido, carboxi o un grupo derivado de grupos ácido carboxílico o nitro; la expresión "grupo aralquilo opcionalmente sustituido", tal como se utiliza aquí, significa preferentemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, nitro, grupos carboxi o un grupo derivado de un ácido carboxílico; la expresión "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" significa heterociclos mono- o bicíclicos de cinco, seis o siete miembros parcial o totalmente saturados, que contienen átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre o nitrógeno y oxígeno, opcionalmente sustituidos por alquilo, acilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y la expresión "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquilo de cinco, seis o siete miembros, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. - - - - -

20. Los compuestos de la fórmula general I poseen un grado importante de actividad farmacológica; algunos representantes de los compuestos de la fórmula I son particularmente eficaces como antiflogísticos, antagonistas de PG e inhibidores de la agregación de las plaquetas de la sangre y presentan actividad analgésica. Algunos derivados presen
- 25.

tan otros efectos favorables sobre el sistema nervioso central. - - - - -

5. Los ensayos farmacológicos y toxicológicos en varias condiciones dieron un grado importante de actividad y baja toxicidad. - - - - -

10. Los resultados de ensayo se demuestran en relación con la 3-carbamoil-1,6-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina (denominada a continuación "CH-105"). En las investigaciones de los inventores se utilizaron, como comparación, antiflogísticos conocidos en la técnica, tales como Fenilbutazona, Aspirina, Indomethacinum, Mebron y Amidazophenum. - - - - -

15. La actividad antiflogística de la CH-105 se ensayó por medio del método conocido, que es el método de los edemas de las garras de las ratas (Domenju, R.: Ann. Univ. Saraviensis 1, 317, 1953). - - - - -

Los resultados de ensayo obtenidos por varios métodos y la actividad relevante de la CH-105 se indican en la Tabla 1. - - - - -



Tabla 1

Substancia	Dosis mg/kg	Efecto inhibitor de los edemas en %		
		1 hora	2 horas	24 horas
		Después de la administración de la substancia		
CH-105	100	25	34	
	300	45	52	8
Mebron	100	8	22	
	300	25	25	3
Penilbutazona	100	2	2	
	200	11	10	3

Según los últimos datos de la literatura las prostaglandinas tienen una importante función en la formación de inflamaciones (Vane, J.R.: Prostaglandins in inflammatory response, In.: Inflammation, 1972. N.Y. Academic Press).

5. Así, parece ser apropiado ensayar la eficacia de la substancia preparada según la invención en la respuesta de inflamación provocada por la prostaglandina E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub> particularmente desde el punto de vista de la permeabilidad de la pared del vaso, que tiene una importante función en la inflamación. -

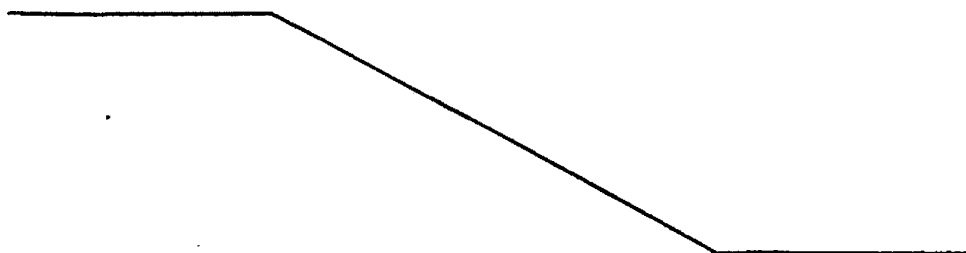


Tabla 2

Substancia	Dosis mg/kg	Inhibición de los edemas (%)		Permeabilidad de la pared del vaso % inhibición	
		PGE <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGE <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>
CH-105	200	30	31	40	35
	500	42	45	40	50
Aspirina	200	41	20	30	25
	500	45	54	42	50
Fenilbutazona	100	5	10	10	5
	200	15	28	20	20

Los datos de la tabla 2 demuestran que la CH-105 presenta una actividad del mismo orden que la conocida Aspirina, activa antagonista de la prostaglandina, como inhibidor de edemas o agente reductor de la permeabilidad de las paredes de los vasos (Vane, J.R. Hospital Practice, 7, 61 [1972]). Se hallaron propiedades favorables en los ensayos realizados por medio del método de Northover (J. Path. Bact. 85, 365, 1963). - - - - -

Tabla 3

Substancia	Dosis mg/kg	Actividad antiflogística (%)		
		1 hora	2 horas	24 horas
CH-105	100	40	55	30
Mebron	100	23	23	0
Fenilbutazona	100	18	20	0

La relevante actividad antiflogística de la CH-105 va acompañada ventajosamente por actividad analgésica. El ensayo modificado de retorcido (Witkin et al.: J. Pharm. exp. Ther. 113, 400 [1961]) dio los siguientes resultados: -

Tabla 4

Substancia	DE <sub>50</sub> mg/kg	Indice terapéutico
CH-105	70	14
Mebron	380	4,3
Fenilbutazona	63	5,5
Indomethacinum	2,4	12

5. Los resultados obtenidos demuestran la favorable toxicidad de la CH-105. - - - - -

Tabla 5

Substancia	DL <sub>50</sub> mg/kg per os ratas	ratones
CH-105	750	975
Aspirina	1600	1100
Fenilbutazona	770	350

En el curso de ensayos crónicos la CH-105 no de-

mostró ser ulcerógena, administrándose la sustancia a ratas de un mes a una dosis de 50 mg/kg. Sobre la base de las investigaciones de los inventores la CH-105 es un antiflogístico relevante que posee también actividad analgésica y un índice terapéutico favorable. - - - - -

5. Los compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, mezclados con diluyentes o vehículos inertes, no tóxicos, sólidos o semisólidos. - - - - -

10. Las formas farmacéuticas preferidas preparadas según la presente invención son formas sólidas, tales como tabletas, cápsulas y grageas, o formas líquidas, tales como disoluciones, suspensiones o emulsiones. - - - - -

15. Como vehículos pueden emplearse las sustancias utilizadas generalmente, tales como talco, carbonato cálcico, estearato magnésico, agua, glicolato de polietileno. -

20. Las composiciones contienen, si se desea, algunos otros excipientes utilizados convencionalmente, tales como emulsionantes y sustancias que fomentan la descomposición. Otros detalles de la invención pueden hallarse en los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

Ejemplo 1

Se calientan 15 g de metilsulfato de 1,6-dimetil-

3-carbamoil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio en una mezcla de 450 ml de benceno y 50 g de trietilamina y después de enfriar la mezcla se deja que repose durante la noche en un refrigerador. Se filtran los cristales precipitados. El filtrado se evapora. El residuo obtenido se recrystaliza a partir de etanol y se obtiene así 1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina amarilla. Punto de fusión: 171-172°C - - - - -

Análisis:

10.	Calculado:	C 59,71 %	H 6,83 %	N 18,99 %
	Hallado:	C 59,85 %	H 6,87 %	N 19,03 %

Ejemplo 2

Se disuelven 50 g de metilsulfato de 1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio en 150 ml de agua y el pH de la disolución se ajusta hasta la neutralidad por adición de 13,9 g de bicarbonato sódico sólido; de la 1,6-dimetil-3-carbamoil-9a-hidroxi-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina resultante se forma 1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina por descarga de agua y el producto se precipita a partir de la disolución en forma de cristales. - - - - -

Después de permanecer durante 2 horas a tempera

tura ambiente los cristales se filtran, se lavan con agua y se secan. Se obtienen 26,5 g de cristales amarillos, punto de fusión: 165-171°C. El filtrado acuoso se agita con cloroformo y la disolución en cloroformo se evapora y se obtienen otros 1,8 g de cristales amarillos, punto de fusión: 162-168°C. - - - - -

Rendimiento total: 86%. La substancia cristalina combinada se recrystaliza a partir de etanol y así el punto de fusión de la 1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina resultante se eleva a 170-172°C. No hay disminución del punto de fusión en comparación con el producto del Ejemplo I. - - - - -

Ejemplo 3

Se disuelven 15,3 g de metilsulfato de 1,6-dimetil-3-(N-acetilcarbamoil)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio en 50 ml de agua. La disolución se neutraliza con una disolución de carbonato sódico al 5% y se forma así 1,6-dimetil-3-(N-acetilcarbamoil)-9a-hidroxi-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina que se convierte en 1,6-dimetil-3-(N-acetilcarbamoil)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina por descarga de agua y esa se precipita de la disolución acuosa. Los cristales amarillos precipitados, se filtran, se recubren con agua y se

secan. Se obtienen 9,2 g (86%) del producto, punto de fusión: 182-184°C. Después de recristalización a partir de etanol el punto de fusión de la 1,6-dimetil-3-(N-acetilcarbamoil)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido-(1,2a)pirimidina resultante es de 183-185°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C 59,30 %	H 6,51 %	N 15,96 %
Hallado:	C 59,80 %	H 6,64 %	N 15,68 %.

Ejemplo 4

10. Se disuelven 6,38 g de metilsulfato de 1-metil-3-carbamoil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio en 50 ml de agua. La disolución se neutraliza con carbonato potásico sólido y se obtiene así 1-metil-3-carbamoil-9a-hidroxi-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina que se transfiere bajo descarga de agua a 1-metil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina que se precipita en forma cristalina. Los cristales amarillos se filtran, se recubren con agua y se secan. Se obtienen 3,9 g (94%) de sustancia amarilla. Después de la recristalización, el punto de fusión de la 1-metil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina obtenida es de 241-242°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C 57,96 %	H 6,32 %	N 20,28 %
Hallado:	C 58,09 %	H 6,27 %	N 20,25 %.

Ejemplo 5

5. Se disuelven 0,89 g (4 mmoles) de 1,6-dimetil-3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 10 ml de cloroformo y se añaden gota a gota a la mezcla y bajo agitación 0,62 ml (4,4 mmoles) de etiléster de ácido clorofórmico. Después de agitar durante 10 minutos se añaden una disolución de 0,70 g (4,2 mmoles) de hidrocloreuro de butiléster terciario de glicina y 0,58 ml (4,2 mmoles) de trietilamina en 10 ml de cloroformo manteniendo la temperatura durante la adición y durante una hora después de la adición a de -5 a -10°C. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche en el refrigerador, se lava tres veces con bicarbonato sódico al 5% y tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se seca. El producto resinoso amarillo obscuro residual se disuelve en la mezcla de 5 ml de acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua =
10. 240:20:6:11 y la disolución se somete a cromatografía en una columna de Kieselgel 60 de un tamaño de 50 cm y un diámetro de 1,8 cm y de un tamaño de partícula de 0,063-0,125. Disolvente eluente: acetato de etilo:piridina:ácido acético glacial:agua = 240:20:6:11, caudal: 30 ml por hora. El disol-
- 15.
- 20.

- vente, que se hace pasar a través de la columna, se evapora al vacío y después de evaporación al vacío el residuo se mantiene durante un tiempo al vacío de  $10^{-2}$  Hgmm, para eliminar el acetato de piridina del disolvente. Se obtiene 1,00 g de sustancia resinosa amorfa coloreada, que se disuelve en 10 ml de acetato de etilo y, mientras está aún caliente, se añaden 15 ml de ciclohexano. Los cristales precipitados se filtran y se secan al aire al día siguiente. Se obtienen 1,8 g (60%) de 1,6-dimetil-3- $\left[ \begin{array}{l} \text{N-terc-butoxicarbonilmetil} \\ \text{carbamoil} \end{array} \right]$ -4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina de un punto de fusión de 180-182°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Análisis:

Calculado:	C 60,88 %	H 7,51 %	N 12,53 %
Hallado:	C 61,12 %	H 7,70 %	N 11,94 %

15.

Ejemplo 6

- Se disuelven 4,4 g (0,02 moles) de 1,6-dimetil-3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina y 3,1 ml (0,022 moles) de trietilamina en 50 ml de cloroformo y la disolución resultante se enfría a -10°C. Se añaden gota a gota a la disolución 2,1 ml (0,022 moles) de etiléster de ácido clorofórmico. Después de agitar durante otros diez minutos se añade a la mezcla una disolución de 1,95 g (0,022 moles) de anilina en 25 ml de cloroformo y la temperatura se mantiene durante la adición y después de la
- 20.

- adición durante 1 hora a de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche en un refrigerador y la mezcla se agita entonces 3 veces con una disolución al 5% de bicarbonato sódico y entonces 3 veces con agua. La disolución en cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se evapora al vacío. Se obtienen 5,7 g (96%) de cristales amarillos de un punto de fusión de  $180^{\circ}\text{C}$ . Después de doble recristalización a partir de etanol se obtiene 1,6-dimetil-3-(N-fenil-carbamoil)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, punto de fusión:  $189-190^{\circ}\text{C}$ . - - - - -
- 5.
- 10.

Análisis:

Calculado:	C 68,67 %	H 6,44 %	N 14,13 %
Hallado:	C 68,60 %	H 6,50 %	N 14,21 %.

Ejemplo 7

15. Se disuelven 4,4 g (0,02 moles) de 1,6-dimetil-3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina y 3,1 ml (0,022 moles) de trietilamina en 50 ml de cloroformo. La disolución se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añaden a la disolución 2,1 ml (0,022 moles) de etiléster de ácido clorofórmico, después de lo cual se añaden también 1,5 g (0,022 moles) de hidrocloreuro de metilamina suspendido en 25,0 ml de cloroformo y 3,1 ml de trietilamina. La disolución se agita durante 1 hora a una temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $-10^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se deja
- 20.

entonces reposar durante la noche en un refrigerador. La mezcla de reacción se agita entonces al día siguiente 3 veces con 50 ml de una disolución acuosa al 5% de carbonato sódico y entonces con 50 ml de agua. La disolución en cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 3,9 g (83%) de producto amarillo. Después de recristalización a partir de etanol se obtiene 1,6-dimetil-3-(N-metilcarbamoil)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, punto de fusión: 172-174°C. - - - - -

10.

Análisis:

Calculado:	C 61,26 %	H 7,28 %	N 17,86 %
Hallado:	C 61,08 %	H 7,40 %	N 17,75 %.

Ejemplo 8

Se disuelven 4,4 g (0,02 moles) de 1,6-dimetil-3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina y 3,1 ml de trietilamina en 50 ml de cloroformo y 2,1 ml (0,022 moles) de etiléster de ácido clorofórmico y se añaden, gota a gota, a la disolución 1,9 g (0,022 moles) de piperidina disueltos en 25 ml de cloroformo, a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante otra hora a una temperatura de -5°C a -10°C y se deja reposar durante la noche en un refrigerador. - - - - -

20.

Al día siguiente la disolución en cloroformo se

agita tres veces con 50 ml de una disolución al 5% de bicar  
bonato sódico y se seca sobre sulfato sódico y se evapora.  
Se obtienen 5,2 g (90%) de 1,6-dimetil-4-oxo-(1-piperidil-  
carbonil)-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en  
5. forma de aceite incristalizable amarillo. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C 66,41 %	H 8,01 %	N 14,52 %
Hallado:	C 66,58 %	H 8,20 %	N 14,47 %.

Ejemplo 9

10. Se disuelven 4,44 g (0,02 moles) de 1,6-dimetil-  
3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidi-  
na y 3,1 ml de trietilamina en 50 ml de cloroformo y se añan  
den gota a gota, a la disolución y a -10°C, 2,1 ml (0,022  
15. moles) de etiléster de ácido clorofórmico y 5,26 g (0,022  
moles) de difenilpropilamina disueltos en 25 ml de cloro-  
formo. La mezcla de reacción se agita entonces durante 1 ho  
ra a una temperatura de -5°C a -10°C y la mezcla se deja en  
tonces reposar durante la noche en un refrigerador. Al si-  
guiente día la disolución en cloroformo se agita con una di  
20. solución de bicarbonato sódico al 5% y con agua, se seca so  
bre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 6,8 g (82%) de  
cristales amarillos. Después de recristalización a partir  
de etanol se obtiene 1,6-dimetil-3- $\Delta$ N-(3,3-difenilpropil)-

carbamoil-7-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina de un punto de fusión de 173-175°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C 75,15 %	H 7,04 %	N 10,11 %
5.	Hallado:	C 74,92 %	H 6,96 %	N 9,84 %.

Ejemplo 10

Se disuelven 4,44 g de 1,6-dimetil-3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina y 3,1 ml de trietilamina en cloroformo a -10°C y se añaden a la disolución 2,1 ml de etiléster de ácido clorofórmico y 1,6 g de terc-butilamina en cloroformo. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de -5°C a -10°C y se deja reposar durante la noche en un refrigerador. Al siguiente día la disolución en cloroformo se agita con una disolución de bicarbonato sódico al 5% y entonces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtienen 5,3 g (95%) de cristales amarillos. Después de recristalización a partir de etanol se obtiene 1,6-dimetil-3-(N-terc-butylcarbamoil)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, punto de fusión: 179-181°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C 64,96 %	H 8,36 %	N 15,15 %
	Hallado :	C 64,68 %	H 8,32 %	N 15,42 %.

Ejemplo 11

Se disuelven en cloroformo 4,44 g de 1,6-dimetil-3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina y 3,1 ml de trietilamina y se añaden a la disolución 2,1 ml de etiléster de ácido clorofórmico y 2,7 g de beta-fenil-etilamina, a -10°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a una temperatura de -5°C a -10°C y entonces se deja reposar durante la noche en un refrigerador. Al siguiente día la disolución en cloroformo se agita con una disolución al 5% de bicarbonato sódico y entonces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Se obtienen 2,1 g de cristales amarillos. Después de recristalización a partir de etanol se obtiene 1,6-dimetil-3- $\overline{N}$ -(2-feniletíl)-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, punto de fusión: 141-143°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C 70,13 %	H 7,12 %	N 12,91 %
Hallado:	C 69,83 %	H 6,96 %	N 12,74 %.

Ejemplo 12

20. Según el método descrito en el Ejemplo 2 pero utilizando metilsulfato de (-)-1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidinio  $\angle(\alpha)_D^{20} =$

-59°, (c = 2, metanol)] como material de partida se obtiene (+)-1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, punto de fusión: 171-173°C.  $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$  (c = 2, metanol)]. - - - - -

5.

Análisis:

Calculado:	C 59,71 %	H 6,83 %	N 18,99 %
Hallado:	C 59,69 %	H 6,78 %	N 19,04 %.

Ejemplo 13

10. Según el método descrito en el Ejemplo 2 pero utilizando metosulfato de (+)-1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina  $[\alpha]_D^{20} = +58,5^\circ$  (c = 2, metanol)] como material de partida se obtiene (-)-1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina  $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ , metanol)]. - - - - -

15.

Análisis:

Calculado:	C 59,71 %	H 6,83 %	N 18,99 %
Hallado:	C 59,85 %	H 6,90 %	N 18,92 %.

Ejemplo 14

cápsula de 0,1 g

Composición para 5000 cápsulas:

	a)	3-carbamoil-1,6-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)-pirimidina (CH-105)	500 g
	b)	Almidón de patata	115 g
5.	c)	Gelatina	5 g
	d)	Agua destilada	30 g
	e)	Acido clorhídrico 2 N	5 g
	f)	Alcohol etílico (90%)	60 g
	g)	Almidón de patata	25 g
10.	h)	Talco	25 g
	i)	Acido estearínico	5 g

Método

La mezcla en polvo de los componentes a) y b) se humedece con la disolución de los componentes c)-f) en una máquina mezcladora-amasadora adecuada, después de lo cual se granula a través de un tamiz de malla 0,3 mm y se seca a 40°C. Los gránulos así obtenidos se regranulan a través de un tamiz de malla 0,15 mm. Se mezclan con los polvos homogéneos obtenidos mezclando los componentes g)-i) y se dispone dentro de cápsulas de gelatina dura en una máquina adecuada de llenado. Peso de la cápsula: 0,133 g. Las cápsulas acabadas se envasan de manera convencional. - - - - -

Ejemplo 15 tableta, píldora recubierta, gragea de 0,1 g

Composición para 5000 tabletas

Véase Ejemplo 14.

Método

5. Los gránulos preparados según el Ejemplo 14 se prensan en tabletas en una máquina adecuada de fabricación de tabletas; peso de una tableta: 0,133 g. Las tabletas acabadas se dotan de un recubrimiento pelicular o reciben la forma de grageas con una capa de azúcar. - - - - -

Ejemplo 16

10. Tabletatas o píldoras recubiertas de efecto prolongado de 0,4 g

Composición para 1000 tabletas.

	Ingrediente activo CH-105	400 g
	Celulosa cristalina	160 g
	Laca Eudragit	7 g
15.	Almidón de patata	35 g
	Talco	22 g
	Estearato magnésico	6 g

Método

20. La mezcla del ingrediente activo y de la celulosa cristalina se granula por medio de la disolución en propanol de la laca Eudragit de manera convencional. La mezcla homogénea de polvo de almidón de patata, talco y estearato magnésico se mezcla con el producto seco y regranulado y re

cibe, a alta presión, la forma de tabletas, que pesan 0,63 g. Las tabletas así obtenidas pueden ser dotadas de una capa pelicular o de azúcar de manera conocida en sí. - - - - -

Ejemplo 17

5. Inyección de 50 mg

Composición para 10.000 ampollas

	CH-105	500 g
	Cloruro sódico	17 g
	Pirosulfito sódico	3 g
10.	Complemento hasta 10.000 cm <sup>3</sup> con agua destilada	

Método

En un recipiente adecuado para inyectables se prepara para la disolución correspondiente a la anterior composición, de manera conocida en sí. La disolución casi isotónica e iso  
15. hídrica se envasa en ampollas de 1,1 cm<sup>3</sup> bajo nitrógeno. La esterilización se realiza durante 30 minutos a 120°C. - - -

Ejemplo 18

Supositorio de 0,15 g

Composición para 1000 supositorios

20.	CH-105	150 g
	Masa para los supositorios	2.350 g

Método

La masa fundida para los supositorios se seca sobre unos 60 g de sulfato sódico anhidro. El ingrediente activo se homogeniza con la masa filtrada para los supositorios, hasta que está caliente. Los supositorios se forman en una máquina adecuada y se envasan de manera convencional. Como masa para los supositorios pueden utilizarse sustancias a base de manteca de cacao o sintéticas. - - - - -

Ejemplo 19

10. Unguento al 2%

Composición para 1000 g de unguento

CH-105	20 g
Metilcelulosa	50 g
Glicerol	100 g
15. Metil-p-hidroxibenzoato	0,5 g
Propil-p-hidroxibenzoato	0,3 g
Esencia de perfume	quantum satis.
Agua destilada	para suplementar la mezcla hasta 1000 g.

20. Método

Los metil- y propil-p-hidroxibenzoatos se disuelven en glicerol. Homogenizados con metilcelulosa hinchada, se disuelven el ingrediente activo y la esencia de perfume.

El producto acabado se suplementa con agua hasta 1.000 g y se envasa en recipientes o tubos herméticos de manera convencional. - - - - -

Ejemplo 20

5. Composición para 1.000 supositorios combinados

	CH-105	75 g
	Acido dietilbarbitúrico	15 g
	Rutina	20 g
	Amida nicotínica	25 g
10.	Masa Witepsol-H	1.865 g

Método

15. Se homogeniza el ingrediente activo con ácido dietilbarbitúrico en una máquina amasadora-mezcladora. La rutina y la amida nicotínica se homogenizan con la masa, después de lo cual se homogenizan con pequeñas porciones de la masa de supositorios, se secan sobre sulfato sódico anhidro en la pasta. Se forman supositorios que pesan 2 g en una máquina adecuada. - - - - -

Ejemplo 21

20. Tableta, píldora recubierta, grageas

Composición para 1.000 tabletas, píldoras recubiertas, grageas

	CH-105	50 g
--	--------	------

	Indometacina	10 g
	Celulosa cristalina	35 g
	Polivinilpirrolidona	5 g
	Acido silícico coloidal	3 g
5.	Talco	2 g
	Estearato magnésico	2 g

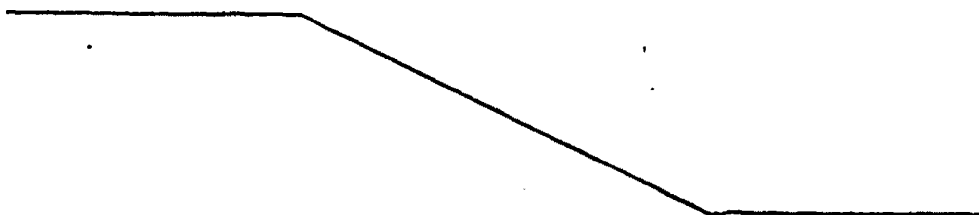
Método

Se mezclan el ingrediente activo y la indometacina con celulosa cristalina y polivinilpirrolidona y se hacen pasar a través de un tamiz de malla 0,15 mm. Después de mezclar con una mezcla en polvo fino de ácido silícico coloidal, talco y estearato magnésico el producto se prensa directamente en tabletas que pesan 0,107 g. - - - - -

Observaciones

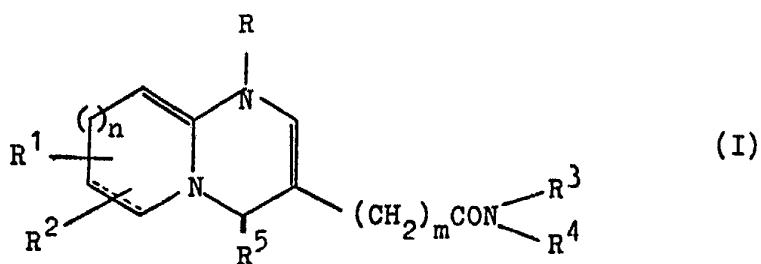
15. Según los anteriores ejemplos, pueden acabarse en forma de tabletas otras substancias activas, por ejemplo analgésicos de tipo alcaloide, dionina, codeína, etc., de manera similar y en combinación con la CH-105. - - - - -

20. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos heterocíclicos y, más particularmente, para la preparación de compuestos pirimido(1,2a)heterocíclicos, opcionalmente racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general I -----



en la cual -----

m es 0, 1 ó 2, -----

n es 0, 1 ó 2, -----

10. R representa un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, -----

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, -----

15. R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, amino opcionalmente substituido, hidroxilo op

cionalmente sustituido, carboxi o un grupo derivado de un ácido carboxílico, o - - - - -

5.  $R^1$  y  $R^2$  forman conjuntamente un grupo  $-(CH=CH)_2$  fijado a los dos átomos de carbono contiguos del anillo A y la línea de puntos representa un enlace químico, - - - - -

10.  $R^3$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido o hidroxilo opcionalmente sustituido, - - - - -

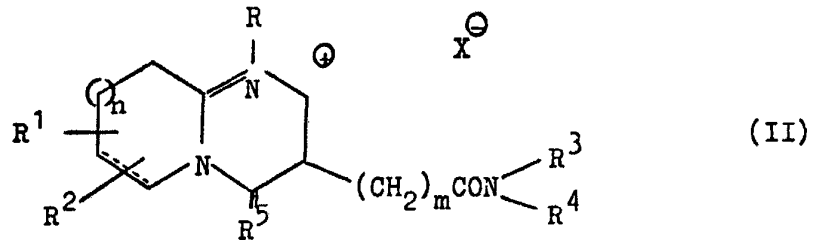
15.  $R^4$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido o - - - - -

$R^3$  y  $R^4$  conjuntamente con el nitrógeno forman un anillo de cinco, seis o siete miembros, opcionalmente sustituido, que puede contener otro(s) heteroátomo(s), - - - - -

20.  $R^5$  es oxígeno o un grupo imino opcionalmente sustituido. -  
caracterizado porque comprende - - - - -

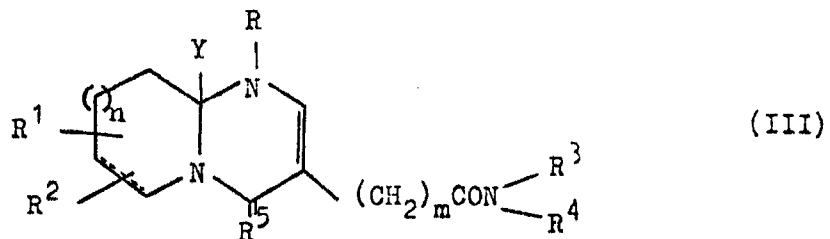
a) hacer reaccionar el compuesto cuaternario pi-

rimido(1,2a)heterocíclico, opcionalmente racémico u óptica-  
mente activo, de la fórmula general II - - - - -



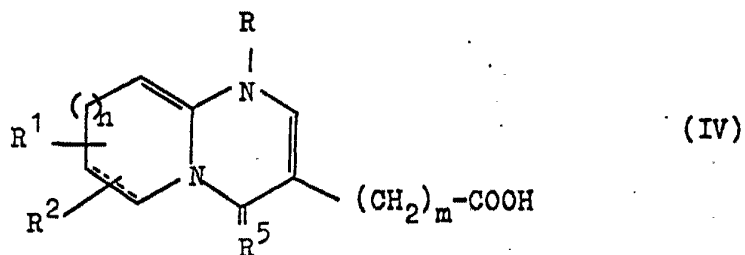
5. en la cual m, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y la línea de puntos  
son como se ha definido anteriormente y X es un anión -con  
una base inorgánica o una sal de la misma o con una base or-  
gánica, en presencia de un disolvente aprótico o sin disol-  
vente alguno, o - - - - -

10. b) hacer reaccionar el compuesto cuaternario pi-  
rimido(1,2a)heterocíclico, opcionalmente racémico u óptica-  
mente activo, de la fórmula general II -en la cual m, n, R,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X y la línea de puntos son como se ha  
definido anteriormente- con una base inorgánica o una sal  
de la misma o con una base orgánica, en presencia de un di-  
solvente prótico y transferir el compuesto pirimido(1,2a)he-  
15. terocíclico así formado de la fórmula general III - - - -



5. en la cual  $m, n, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente, Y es hidroxilo, alcoxi, nitrilo o amino opcionalmente sustituido- a un compuesto pirimido(1,2a)heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general I por escisión de HY o -

c) hacer reaccionar el compuesto pirimido(1,2a) heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general IV - - - - -



10. en la cual  $m, n, R, R^1, R^2$  y  $R^5$  son como se ha definido anteriormente con una amina, opcionalmente racémica u ópticamente activa, de la fórmula general V - - - - -



en la cual  $R^3$  y  $R^4$  son como se ha definido anteriormente. -

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar el proceso a) a una temperatura de 0 a 200°C. - - - - -

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque comprende utilizar hidrocarburos aromáticos, preferentemente benceno, como disolvente aprótico en el proceso a). - - - - -

5. 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende utilizar trialquilaminas, tales como trietilamina o piridina, como base orgánica, cuando se utiliza el proceso a). - - - - -

10. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende utilizar como sal de una base inorgánica un bicarbonato de metal alcalino, preferentemente bicarbonato sódico y bicarbonato potásico, un carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato sódico y carbonato potásico, y acetatos de metales alcalinos, preferentemente acetato sódico, cuando se utiliza el proceso a). - - - - -

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar el proceso b) a una temperatura de 0 a 200°C. - - - - -

20. 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende realizar el proceso b) en un disolvente aprótico. - - - - -

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 ó 7, caracterizado porque comprende realizar el proceso b) en un disolvente prótico, tal como agua, alcoholes, preferentemente metanol y etanol, o una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente. - - - - -

5.

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 8, caracterizado porque comprende utilizar como base inorgánica hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico o hidróxido potásico, hidróxido amónico, amoniaco, bicarbonatos de metales alcalinos, preferentemente bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico o carbonato potásico, o carbonatos de metales alcalinotérreos, tales como carbonato cálcico, cuando se emplea el proceso b). - - - - -

10.

15.

10.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 8, caracterizado porque comprende utilizar como base orgánica aminas alifáticas tales como trietilamina, piridina o piperidina cuando se utiliza el método del proceso b). - - - - -

20.

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende realizar el proceso c) a una temperatura de -30 a 100°C. - - - - -

12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y

- 11, caracterizado porque comprende preparar los compuestos pirimido(1,2a)heterocíclicos, opcionalmente racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general I - en la cual m, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y la línea de puntos son como se ha de
5. finido anteriormente - por el proceso c) disolviendo el compuesto pirimido (1,2a) heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general IV - en que m, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente - en un hidrocarburo clorado, preferentemente
10. te cloroformo, o en éteres, preferentemente en dioxano y tetrahydrofurano, y añadiendo preferentemente trietilamina a la disolución, a lo que sigue la adición de un haluro de ácido, preferentemente haluro de ácido trimetilacético, o éster de ácido clorofórmico a de -30 a 50°C a lo que sigue la
15. adición de la amina, opcionalmente racémica u ópticamente activa, de la fórmula general V - en que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha definido anteriormente - a la disolución en un hidrocarburo clorado, preferentemente en cloroformo o en éter, preferentemente en dioxano o tetrahydrofurano. - - - - -
20. 13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 11, caracterizado porque comprende preparar el compuesto pirimido(1,2a)heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general I - en la cual m, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y la línea de puntos son como se ha
25. definido anteriormente - por el proceso c) haciendo reaccionar el compuesto pirimido(1,2a)heterocíclico, opcionalmente

5. racémico u ópticamente activo, de la fórmula general IV - en la cual m, n, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente - con la amina, opcionalmente racémica u ópticamente activa, de la fórmula general V - en la cual R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha definido anteriormente - en presencia de un agente de enlace de agua. - - - - -

10. 14.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 y 13, caracterizado porque comprende utilizar carbodímidas, preferentemente diciclohexilcarbodiimida, como agente de enlace de agua. - - - - -

15. 15.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque comprende, cuando se emplean los procesos a) ó b), utilizar compuestos pirimido (1,2a)heterocíclicos, opcionalmente racémicos u ópticamente activos, de la fórmula general II - en la cual m es 0, n es 1 y R<sup>1</sup> es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R es alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno, R<sup>5</sup> es oxígeno, X es un anión -como materiales de partida, de modo que se forme un compuesto pirimido(1,2a)heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general I - en la cual m es 0, n es 1, R es alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es oxígeno. - - - - -

25. 16.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones

- dicaciones 1 a 10 ó 15, caracterizado porque comprende producir 1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina a partir de metosulfato de 1,6-dimetil-3-carbamoil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina utilizando el proceso a) o b). - - - - -
- 5.

- 17.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 11 a 14, caracterizado porque comprende transferir el material de partida por el proceso c) a un compuesto pirimido(1,2a) heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general IV - en que m es 0, n es 1, R<sup>1</sup> es alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R es alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono - a un compuesto pirimido(1,2a) heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula general I - en la cual m es 0, n es 1, R es alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, R<sup>1</sup> es alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, R<sup>2</sup> es hidrógeno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha definido anteriormente. - - - - -
- 10.
- 15.

- 18.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 a 14 ó 17, caracterizado porque comprende transferir la 1,6-dimetil-3-carboxi-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, opcionalmente racémica u ópticamente activa, de la fórmula general IV por medio del proceso c) a un compuesto pirimido(1,2a) heterocíclico, opcionalmente racémico u ópticamente activo, de la fórmula ge-
- 20.
- 25.

neral I - en que m es 0, n es 1, R es metilo, R<sup>1</sup> es metilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>5</sup> es oxígeno y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se ha definido anteriormente. - - - - -

5. 19.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y tres hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 26 NOV. 1976  
P.A. M. CURELL SUÑOL

