

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	460.109	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	25 JUNIO 1977	

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

16 PRIORIDADES: 17 NUMERO	18 FECHA	19 PAIS
CI-1673	25 Junio 1976	Hungría

20 FECHA DE PUBLICIDAD	21 CLASIFICACION INTERNACIONAL	22 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	- - -

23 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados condensados de pirimidina"

24 SOLICITANTE (S)
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría

25 INVENTOR (ES)
Zoltán Mészáros, József Knoll, Péter Szentmiklósi, István Hermecz, Ágnes Horváth, Gábor Nagy, Sándor Virág, Lelle Vasvári, née Debreczy y Agoston Dávid

26 TITULAR (ES)

27 REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

19717-77 AG/Ny (case 517)
EX-HU-III

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

por VEINTE años

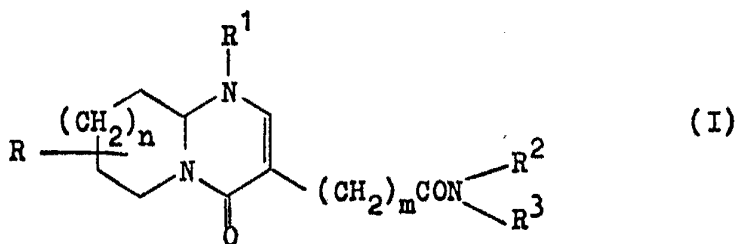
5. solicitada en España a favor de CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, domiciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedimiento para la preparación de nuevos derivados condensados de pirimidina", con prioridad de la solicitud húngara CI-1673 de fecha 25 Junio 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados condensados de pirimidina, sus isómeros ópticamente activos y sales fisiológicamente tolerables. Los compuestos preparados según la invención presentan efectos farmacológicos valiosos, por ejemplo efectos analgésicos, antiflogísticos, antagonistas PG y antidepresivos.
15. Una parte de los compuestos cuenta además con otra actividad favorable sobre el sistema nervioso y con actividad antilipémica. - - - - -

Los compuestos preparados según la invención co-

corresponden a la Fórmula general (I). - - - - -



donde: - - - - -

m es 0 y - - - - -

n es 1; - - - - -

5. R y R¹ representan grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono; - - - - -

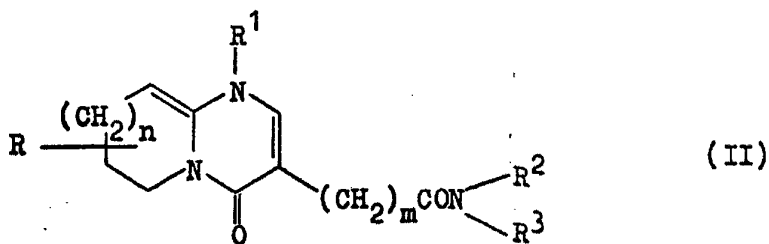
R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono; y - - - - -

R³ es un átomo de hidrógeno. - - - - -

10. Los isómeros ópticamente activos así como las sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de la Fórmula general (I) pertenecen, además, al objeto de la invención. - - - - -

15. Los compuestos de la Fórmula general (I) pueden ser preparados reduciendo los derivados condensados de pirimidina eventualmente existentes en forma de racemato u ópti-

camente activos de la Fórmula general (II) - - - - -



donde m, n, R, R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que se ha dado más arriba, o sus sales, mediante hidrogenación catalítica o con un hidruro metálico complejo. - - - - -

5. Por lo tanto la reducción puede realizarse en forma de hidrogenación catalítica o con aplicación de hidruros metálicos complejos. - - - - -

10. La reducción con hidrogenación catalítica puede realizarse bien a presión atmosférica, bien con sobrepresión, preferiblemente con una sobrepresión de 1-15 atmósferas. Como catalizador puede utilizarse paladio, preferiblemente paladio sobre un soporte de carbón activo o níquel Raney. - -

15. Como hidruros metálicos complejos pueden utilizarse borohidruro sódico, hidruro sódico bis-(2-metoxietoxi)aluminico, borohidruro potásico e hidruro lítico aluminico. En la reducción efectuada con hidruros metálicos complejos, la elección del disolvente depende del agente reductor. Como medios de reducción pueden utilizarse agua, alcoholes, prefe-

rentemente metanol o etanol, y además hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno o éter, preferentemente dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano. - - - - -

- En la hidrogenación catalítica, la mezcla de reacción se condensa por evaporación después de separar el catalizador mediante filtrado. Cuando se reducen con hidruros metálicos complejos, la elaboración depende del disolvente. Después de la descomposición del medio de reducción excedente se condensa en el caso de utilización de disolventes orgánicos el disolvente mediante evaporación. Cuando se trabaja en un medio acuoso, la mezcla de reacción se extrae agitando preferentemente con cloroformo o benceno, y se obtiene el compuesto de la Fórmula general (I) mediante evaporación de la fase orgánica. Como sustancia inicial se emplean los derivados condensados de pirimidina de la Fórmula general (II) o sus sales, preferentemente los cloruros, bromuros, metil-sulfatos, etc. La temperatura de reacción es de 0-150°C. - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Para la fabricación de los derivados condensados de pirimidina de la Fórmula general (I) también se puede partir de condensados ópticamente activos de pirimidina de la Fórmula general (II). - - - - -
- 20.

- Los derivados condensados de pirimidina de la Fórmula general (II) a utilizar como sustancias iniciales son conocidos por patentes anteriores propias (patentes húngaras Nº 156 119, 158 085, 162 384, 162 373 y 166 577, solicitud
- 25.

publicada de la patente holandesa N° 72 12286), así como por la literatura (Arz. Forsch. 22, 815 /1972/), o pueden fabricarse según el modo descrito en estos escritos. - - - - -

5. Los derivados condensados de pirimidina de la Fórmula general (I) presentan valiosos efectos farmacológicos y pueden utilizarse por este motivo en la industria de medicamentos. Algunos compuestos individuales del grupo presentan efectos analgésicos, antiflogísticos, antagonistas PG y anti depresivos, mientras que otros compuestos según la invención
10. presentan otros efectos favorables sobre el sistema nervioso, así como un efecto antilipémico. - - - - -

15. Los efectos farmacológicos se demuestran mediante un compuesto típico del grupo de compuestos, la 1,6_{ax}-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido[1,2-a]-pirimidin-3-carboxamida (CH-127). En la Tabla 1 se han resumido los resultados del ensayo de toxicidad. - - - - -

Tabla 1

Datos de toxicidad de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida (CH-127)

Especie	Clase de la aplicación	LD ₅₀ (mg/kg)
Ratas	per os	370
	i.v.	210
	s.c.	280
Ratones	per os	360

Las toxicidades obtenidas en la aplicación intravenosa se comparan en la Tabla 2 con las de un conocido analgésico, PROBON^R, habiéndose indicado también, a causa del diferente peso molar de los dos compuestos, los valores molares de la toxicidad intravenosa. De la tabla se desprende que el compuesto CH-127 es en la aplicación intravenosa aproximadamente una y media veces menos tóxico que PROBON^R. - - - - -

Tabla 2

Valores de toxicidad de PROBON^R y CH-127 en la aplicación intravenosa

Compuesto	LD ₅₀ (mg/kg)	Peso molar	Toxicidad molar mM/kg
PROBON ^R	220	362,41	C,60
CH-127	210	223,27	0,94

En la Tabla 3 se compara el efecto analgésico de CH-127 con el de PROBON^R en el ensayo de la placa caliente (J. Pharm. Exp. Ther. 80, 130, 1944; Kisérletes Orvostudomány 2, 195, 1950), en la Tabla 4 en el ensayo "writhing" (Fed. Proc. 15, 494, 1956; J. Pharm. Exp. Ther. 133, 400, 1961) en ratones. - - - - -

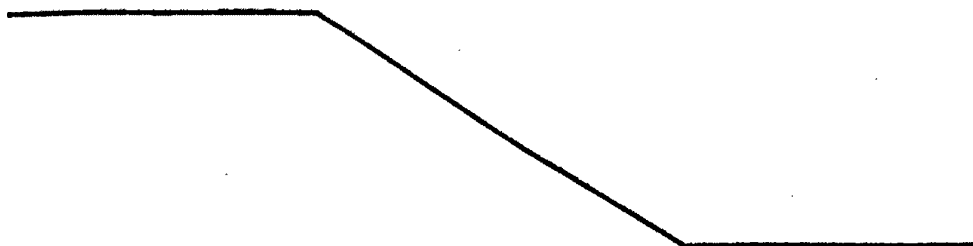


Tabla 3

Comparación del efecto analgésico de PROBON^R y CH-127 en el ensayo de la placa caliente en ratones

Compuesto	Aplicación	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (molar) (mM/kg)
PROBON ^R	i.v.	52	0,14
	s.c.	66	0,18
CH-127	i.v.	13	0,058
	s.c.	25	0,11

Tabla 4

Comparación del efecto analgésico de PROBON^R y CH-127 en el ensayo "writhing" en ratones

Compuesto	Aplicación	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mM/kg)	Indice terapéutico (LD ₅₀ /ED ₅₀)
PROBON ^R	p. os	380	1,05	2,9
	i.v.	140	0,38	-
	s.c.	215	0,59	-
CH-127	p. os	58	0,26	6,2
	i.v.	34	0,15	-
	s.c.	43	0,19	-

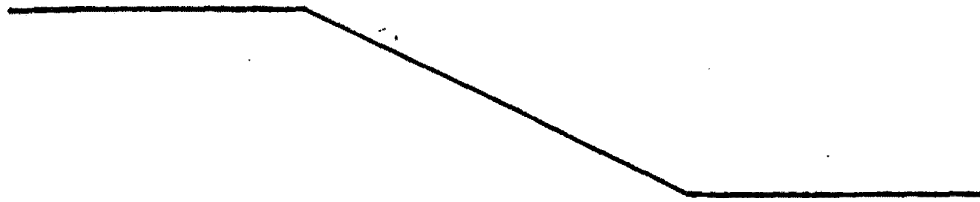


Tabla 5

Comparación de los efectos antiflogísticos de CH-127 y fenilbutazona en diversos ensayos de edema en la eminencia de pata de la rata (aplicación: per os)

Edema de Carrageenin (Proc. Soc. Exp. Biol. 111, 544 /1962/)	CH-127; ED ₃₀ = 15 mg/kg Fenilbutazona: ED ₃₀ = 60 mg/kg
Edema de caolín (Arch. Int. Pharmacodyn, 132 16 /1961/)	CH-127; ED ₃₀ = 33 mg/kg Fenilbutazona: ED ₃₀ = 95 mg/kg
Edema de dextrana (Arch. Int. Pharmacodyn, 102, 33 /1955/)	CH-127; ED ₃₀ = 51 mg/kg Fenilbutazona: ED ₃₀ = 220 mg/kg

La acción inhibidora de CH-127 no varía en ratas adrenalectomizadas (véase la Tabla 6), es decir, el efecto antiflogístico es independiente de los esteroides endógenos. - - - - -

Tabla 6

El efecto antiflogístico de CH-127 en ratas normales y en ratas adrenalectomizadas (edema de Carrageenin, aplicación per os)

Dosis mg/kg	Efecto inhibidor de edema en % en	
	ratas normales	ratas adrenalectomizadas
25	29	25
75	50	44

Tabla 7

El efecto sinérgico de CH-127 conjuntamente con otras sustancias antiflogísticas

Compuesto	Dosis	Inhibición de edema en % (Edema de Carrageenin, Apl.: p.o.)
CH-127	6,25	18
CH-127	25	30,4
Indomethacin	2,5	24
Suprofen	1,25	26,4
Suprofen + CH-127	1,25 + 25	65,7
Indomethacin+CH-127	2,5 + 6,25	41
Indomethacin+CH-127	2,5 + 25	83

Como se desprende de los datos de los ensayos, en la aplicación per os el compuesto CH-127 es más eficaz que el analgésico PROBON^R, y el índice terapéutico también es más favorable. - - - - -

5. El efecto analgésico y antiflogístico de los restantes compuestos de la Fórmula general (I) también es similarmente favorable. - - - - -

10. Los derivados condensados de pirimidina de la Fórmula general (I) pueden aplicarse en combinación con otros compuestos analgésicos, antiflogísticos o que sean activos de otro modo. Así, por ejemplo, unidos con morfina, 14-hidroxi^ulazidomorfina, Phentani^l, Indomethacin, azidomorfina, azido

codeína, etc., presentan una acción sinérgica. Esta propiedad de los compuestos es importante, por ejemplo, para la anestesia en intervenciones quirúrgicas. - - - - -

5. Los compuestos de la Fórmula general (I) pueden utilizarse como sustancias activas en preparados de medicamentos, conteniendo los preparados los diluyentes y sustancias portadoras atóxicas, inertes, sólidas o líquidas acostumbradas. - - - - -

10. Los preparados pueden ser sólidos (por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas) o líquidas (por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones). Como sustancias portadoras adecuadas para este fin se pueden utilizar, por ejemplo, talco, carbonato cálcico, estearato magnésico, agua, polietilenglicol, etc. - - - - -

15. Los preparados pueden contener, si se desea, las sustancias auxiliares y adicionales acostumbradas, por ejemplo emulgentes, agentes expansivos, etc. - - - - -

20. La invención se describe más detalladamente mediante los ejemplos que siguen a continuación, pero sin quedar limitada a los mismos. - - - - -

Ejemplo 1

Se hidrogena la disolución de 23,5 g de 1,6-dime-

- til-3-(N-metilcarbamoil)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido (1,2a)pirimidina en 300 ml de etanol, en presencia de 15 g de catalizador de paladio sobre carbón activado al 10 por ciento en peso, a temperatura ambiente, bajo presión atmosférica. Después de absorción de un mol de hidrógeno el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. Luego el residuo se recristaliza dos veces a partir de etanol, dando 1,6_{eq}-dimetil-3-(N-metilcarbamoil)-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina, p.f. 203°C a 204°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Análisis:

Calculado:	C 60,74 %	H 8,07 %	N 17,71 %
Hallado :	C 60,95 %	H 8,03 %	N 17,83 %.

Ejemplo 2

15. Se hidrogenan 6,6 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en 300 ml de metanol, en presencia de 4,5 g de catalizador de paladio sobre carbón activado al 10 por ciento en peso, bajo presión atmosférica y a temperatura ambiente. Después de absorción de un mol de hidrógeno el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se recristaliza luego tres veces a partir de etanol. Se obtienen 2,6 g de 1,6_{eq}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida que funde a 205-206°C. - - - - -
- 20.
- 25.

Análisis:

Calculado:	C 59,18 %	H 7,67 %	N 18,82 %
Hallado :	C 59,07 %	H 7,68 %	N 18,85 %.

Ejemplo 3

5. Siguiendo el proceso indicado en el Ejemplo 2, pero utilizando (-)-1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida ($[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$; c = 2, metanol) como compuesto de partida, se obtiene (-)-1,6_{eq}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida ($[\alpha]_D^{20} = -227^\circ$; c = 1 en etanol). Punto de fusión: 221°C a 222°C, rendimiento: 40%. - - - - -
- 10.

Análisis:

Calculado:	C 59,18 %	H 7,67 %	N 18,82 %
Hallado :	C 59,31 %	H 7,71 %	N 18,80 %.

15. Ejemplo 4

- Siguiendo el proceso del Ejemplo 2, pero partiendo de (+)-1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida ($[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$; c = 2, metanol), se obtiene (+)-1,6_{eq}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida, que funde a 220-222°C. Rendimiento: 41%; $[\alpha]_D^{20} = +228^\circ$; c = 1, etanol.
- 20.

Análisis:

Calculado:	C 59,18 %	H 7,67 %	N 18,82 %
Hallado :	C 59,19 %	H 7,80 %	N 18,75 %.

Ejemplo 5

- Se disuelven 14,5 g de la sal de monometiléster de ácido sulfúrico (+)-1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida ($[\alpha]_D^{20}$ de esta sal = +37,5°; c = 2, metanol) en 150 ml de agua y se enfrían por debajo de 20°C. Se añade la disolución de 1,82 g de boro hidruro sódico en 13 ml de agua gota a gota a la disolución y la mezcla de reacción se agita entonces durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla se ajusta a pH neutro y se agita con dos porciones de 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas se combinan y se concentran bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de etanol. Se obtienen 7,8 g de (+)-1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida ($[\alpha]_D^{20}$ = +268°; c = 1, etanol) que funde a 209-210°C. - - - - -

Análisis:

Calculado:	C 59,18 %	H 7,67 %	N 18,82 %;
Hallado :	C 59,02 %	H 7,65 %	N 18,84 %.

Ejemplo 6

20. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 5, pero partiendo de sal de monometiléster de ácido sulfúrico de (-)-1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida ($[\alpha]_D^{20}$ = -37,5°; c = 2, metanol), se obtiene (-)-1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-

4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida ($[\alpha]_D^{30} = -261^{\circ}$;
c = 1, etanol). Punto de fusión: 209°C a 210°C, rendimiento:
79%. - - - - -

Análisis:

5.	Calculado:	C 59,18 %	H 7,67 %	N 18,82 %;
	Hallado :	C 59,15 %	H 7,71 %	N 18,78 %.

Ejemplo 7

- Se disuelven 9,0 g de la sal de monometiléster de ácido sulfúrico de 1,6-dimetil-4-oxo-3-(N-metilcarbamoil)-
10. 1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina en 100 ml de agua y se añaden a la disolución 1,8 g de borohidruro sódico a pequeñas porciones, en un tiempo de 15 minutos y por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agita durante dos horas y se ajusta a un pH de 3 a 4 por medio de disolución de ácido clorhídrico. La disolución se extrae con cloroformo y el
15. extracto de cloroformo se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 5,5 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-3-(N-metilcarbamoil)-1,6,7,8,9,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina. Punto de fusión después
20. de recristalización a partir de etanol: 177°C a 179°C. - - -

Análisis:

	Calculado:	C 60,74 %	H 8,07 %	N 17,71 %;
	Hallado :	C 60,53 %	H 8,11 %	N 17,72 %.

Ejemplo 8

Formulaciones para la inyección

5. Se pesan 2.000 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida (cali-
dad farmacéutica) en un matraz de vidrio calibrado de 40.000
cm³ con una exactitud de ± 1 g. Entonces el matraz se llena
hasta la marca de calibrado con agua destilada del grado de
pureza necesaria para inyecciones, con lo que la sustancia
activa está en solución total. La disolución se filtra por
10. medio de una técnica convencional y se envasa en ampollas de
2 ml. Las ampollas se esterilizan durante 30 minutos a 120°C.

Ejemplo 9

Formulaciones para la inyección que contienen
otros ingredientes farmacéuticamente activos

15. Se miden 500 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida (cali-
dad farmacéutica) en un matraz de vidrio calibrado de 10.000
ml y con una exactitud de ± 1 g. En otro matraz se añade 1 g
de azidomorfina y se disuelve en 100 ml de disolución de bi-
20. carbonato sódico al 2%. El primer matraz se llena con unos 9
litros de agua destilada de calidad para la inyección y se
añaden 8 g de piro-sulfito sódico cuando la disolución de só-
lidos ha acabado. Cuando todos los sólidos se hallan disuel-

- tos los 100 ml de disolución de azidomorfina obtenidos como se ha descrito anteriormente se añaden bajo agitación y la disolución se completa hasta la marca. La disolución obtenida se envasa en ampollas de 1 ml. Las ampollas se esterilizan durante 1,5 horas a 100°C. - - - - -
- 5.

Ejemplo 10

Supositorios

- Se introducen 500 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida molida a un tamaño de grano inferior a 10 μ en un recipiente capaz de ser calentado y provisto de un agitador y luego el sólido se homogeniza con 25 g de ácido silícico coloidal. Después se añaden 25 g de vehículo fundido, a pequeñas porciones, y toda la masa se mezcla cuidadosamente hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La temperatura se ajusta a 45°C y la masa se funde en trozos de 2,5 g de peso en una máquina de fundición de manera conocida. - - - - -
- 10.
- 15.

Ejemplo 11

Grageas

- Se homogenizan 1.000 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida de calidad farmacéutica con 300 g de celulosa cristalina y
- 20.

- 150 g de almidón de patata y finalmente se granulan con la solución de 300 ml de agua con 10 g de gelatina. El granulado obtenido se seca, se regranula, se homogeniza con la mezcla de 40 g de talco y 5 g de ácido estearínico y finalmente se prensa en un molde con ambas caras convexas para dar tabletas de 200 mg de peso. Las tabletas obtenidas de esta forma se dotaron de un recubrimiento de la manera corriente. -

Ejemplo 12

Ungüento antiflogístico para uso dérmico.

10. Se disuelven 1.200 g de alcohol cetílico y 400 g de estearato de sorboceteno en 400 g de parafina líquida a 45°C. Se añaden entonces 2.000 g de vaselina blanca y la masa fundida y líquida se filtra, si es necesario. Se disuelven por separado 500 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en 5.400 g de agua destilada a 65°C. A la disolución se le añaden entonces 3 g de propil-p-oxobenzoato y 7 g de metil-p-oxibenzoato en 90 g de etanol y la disolución obtenida se trabaja inmediatamente en un homogenizador para formar un ungüento homogéneo. Después de enfriar el ungüento se envasa en tubos o frascos de manera conocida en sí. - - - - -

Ejemplo 13

Ungüento antiflogístico para uso dérmico que con-

tiene otros ingredientes farmacéuticamente activos

5. Se funden a 55°C y se homogenizan 200 g de colestero-
lina, 300 g de alcohol cetílico, 275 g de cera blanca de abe-
jas, 525 g de lanolina y 6.500 g de vaselina blanca. El cal-
do se filtra, si es necesario. Se tamiza a través de un ta-
miz de malla 100, 500 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,
9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida y 20 g
de pirimicina coloidal en 2.200 g de agua destilada a 55°C.
La mezcla se añade entonces al caldo preparado anteriormente
10. y se amasa en un emulsionador-homogenizador para formar un
ungüento homogéneo. Después de enfriar el unguento se envasa
en tubos o en frascos o se aplica a la superficie de un rodi-
llo para formar un apósito estéril bajo condiciones asépti-
cas. - - - - -

15. Ejemplo 14

Gotas oftalmológicas

20. Se disuelven 11 g de bórax, 22 g de cloruro sódico,
115 g de ácido bórico y 1 g de pirosulfito en aproximadamen-
te 10 litros de agua. A la disolución se le añaden 100 g de
1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)
pirimidina-3-carboxamida. La disolución obtenida se completa
hasta 10.000 cm³ con agua destilada, se filtra y se envasa
en pequeños frascos cuentagotas oftalmológicos de 5 cm³ bajo
condiciones asépticas. - - - - -

Ejemplo 15

Gotas oftalmológicas con otros ingredientes farmacéuticamente activos

5. A la disolución de 11 g de bórax, 21,2 g de cloruro sódico, 114 g de ácido bórico y 1 g de piro-sulfito en unos 10 litros de agua se le añaden 200 mg de primicina y la disolución obtenida se hierve. Se añaden entonces 100 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a) pirimidina-3-carboxamida y la disolución se completa hasta 10.000 cm³ con agua destilada, se filtra y se envasa en frascos cuentagotas oftalmológicos de 5 cm³ bajo condiciones asépticas. - - - - -

Ejemplo 16

15. Polvo para heridas que contiene otros ingredientes farmacéuticamente activos

20. Se homogenizan 35 g de clorhidrato de oxitetraciclina, 65 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida, 250 g de carbamida y 9.650 g de lactosa seca en forma de un polvo fino. El tamaño de grano se ajusta a malla 100 de manera conocida en sí y se envasa en receptáculos adecuados de espolvoreado. - - -

Ejemplo 17

Se disuelven 10 g de 1,7-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-te-

- trahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en 120 ml de agua y se enfría la solución por debajo de 20°C. Entonces se añaden gota a gota a la solución 2,5 g de borohidruro sódico en 20 ml de agua y a continuación se agita la mezcla de reacción durante dos horas a temperatura ambiente. Entonces se ajusta la solución a pH neutro y se agita 3 veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Se combinan las fases orgánicas y se concentran a presión reducida. El residuo se recrystaliza a partir de etanol. Se obtienen 6 g (89%) de 1,7_{eq}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida. El producto funde a 242-244°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Análisis:

Calculado:	C 59,18 %	H 7,67 %	N 18,82 %;
Hallado :	C 58,95 %	H 7,60 %	N 18,63 %.

15. Ejemplo 18

- Se disuelven 20 g de 1,8-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en 240 ml de agua y se enfría la solución por debajo de 20°C. A continuación se añaden gota a gota a la solución 5 g de borohidruro sódico en 40 ml de agua y entonces se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se ajusta la solución a pH neutro y se agita 3 veces con 75 ml de cloroformo cada vez. Se combinan las fases orgánicas y se concentran a presión reducida. El residuo se recrystaliza a partir de metanol. Se obtienen 12 g (89%) de 1,8_{eq}-dimetil-
- 20.
- 25.

4-oxo-1,6,7,8,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida. El producto funde a 215-217°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C 59,18 %	H 7,67 %	N 18,82 %;
5.	Hallado :	C 59,26 %	H 7,76 %	N 19,03 %.

Ejemplo 19

10. Se hidrogena una disolución de 5 g de 1,8-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en 300 ml de etanol en presencia de 4,5 g de catalizador de paladio sobre carbón activado al 10% en peso; a temperatura ambiente, bajo presión atmosférica. Después del período de reposo para la absorción del hidrógeno el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. Se obtienen 3,1 g (90%) de 1,8_{eq}-dimetil-4-oxo-
15. 1,6,7,8,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida. El producto funde a 215-216°C después de recristalización a partir de metanol y no muestra depresión del punto de fusión con el producto obtenido según el Ejemplo 23. - - - -

Ejemplo 20

20. Se hidrogena la disolución de 5,94 g de N-fenil-1,6-dimetil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en 300 ml de etanol en presencia de 1 g de catalizador de paladio sobre carbón activado al 10% en peso, a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. Des-

pués del período de reposo para la absorción del hidrógeno se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. Como residuo quedan 5,9 g (98%) de aceite que se cristaliza lentamente y se recrystaliza a partir de etilacetato. - - - - -

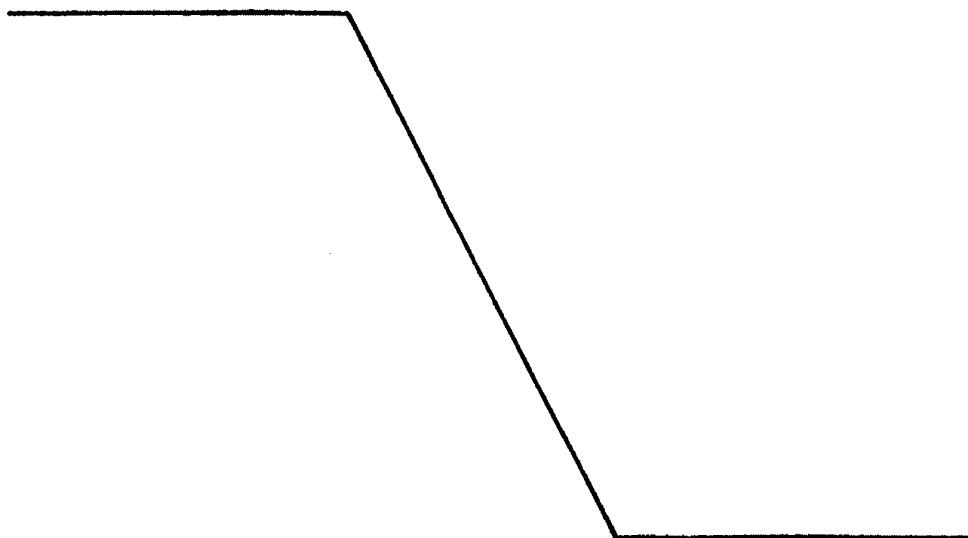
5.

Se obtiene N-fenil-1,6-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9a-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida que funde a 122-125°C. - - - - -

Análisis:

10.	Calculado:	C 68,20 %	H 7,07 %	N 14,04 %;
	Hallado :	C 68,49 %	H 7,03 %	N 13,84 %.

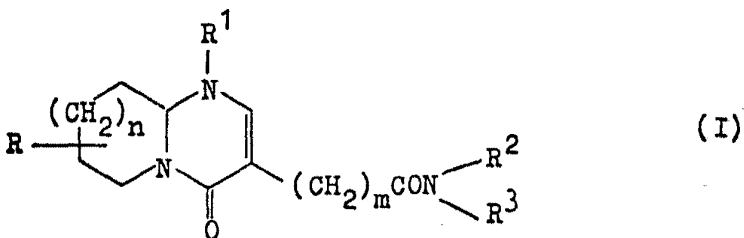
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados condensados de pirimidina, de la Fórmula general

(I) -----



5. así como de los isómeros ópticamente activos y las sales de estos compuestos, -----

donde -----

R, R¹ representan grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono -----

10. R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono -----

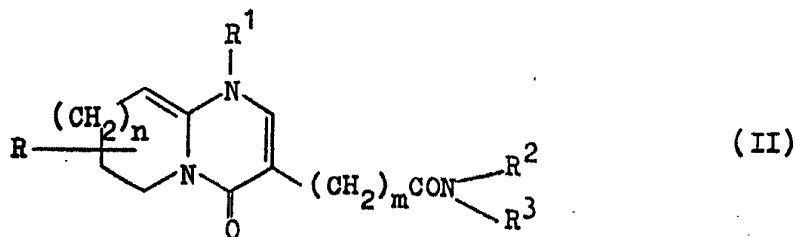
R³ es un átomo de hidrógeno, y -----

m es 0 y -----

n es 1, -----

15. caracterizado porque los derivados condensados de pirimidina

existentes en su caso, como racemato u ópticamente activos de la Fórmula general (II) - - - - -



5. en donde R, R¹, R², R³, m y n tienen el significado arriba indicado, o sus sales se reducen mediante hidrogenación catalítica o con un hidruro complejo metálico. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se efectúa en la presencia de paladio carbón activo o níquel Raney como catalizador. - - - - -

10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se efectúa a la presión atmosférica o a una sobrepresión de preferentemente 1 a 15 atmósferas relativas. - - - - -

15. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reducción se efectúa a una temperatura entre 0°C y 150°C. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como hidruro complejo metálico se utiliza bo

rohidruro sódico, hidruro sódico bis-(2-metoxietoxi)-alúmi
co, borohidruro potásico o hidruro lítico aluminico. - - - -

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte
terizado porque como material de partida se emplean, en su
caso, racemas o compuestos ópticamente activos de la Fórmula
general (II) en los cuales el significado de m es 0, de n es
1, R y R¹ representan un grupo metilo, y R² y R³ representan
un átomo de hidrógeno. - - - - -

10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a
6, caracterizado porque los compuestos obtenidos, en su caso
existentes como racemato u ópticamente activos de la Fórmula
general I se transforman en sus sales de adición de ácidos
fisiológicamente tolerables. - - - - -

15. 8.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS CONDENSADOS DE PIRIMIDINA". - - - - -

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

MADRID, 25 JUNIO 1977
P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.