

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

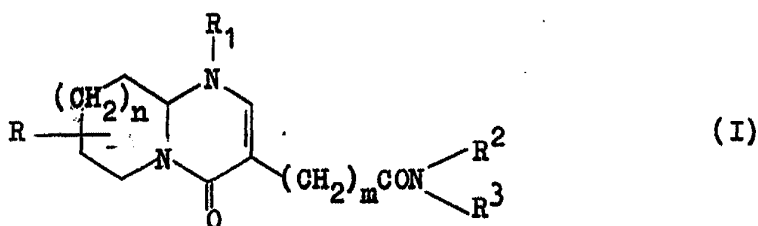
por VEINTE años

- solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYESZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, do-
miciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Proce-
5. dimiento 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
fabricación de nuevos derivados condensados de pirimidina,
sus isómeros ópticamente activos y sales fisiológicamente to-
lerables. Los compuestos fabricados según la invención pre-
sentan valiosos efectos farmacológicos, por ejemplo analgési-
cos, antiflogísticos, PG-antagónicos y antidepresivos. Una
15. parte de los compuestos ejerce además otros efectos favora-
bles sobre el sistema nervioso y efectos antilipémicos. - -

Los compuestos fabricados según la invención corres-
ponden a la fórmula general (I) - - - - -



en donde - - - - -

m es 0 y - - - - -

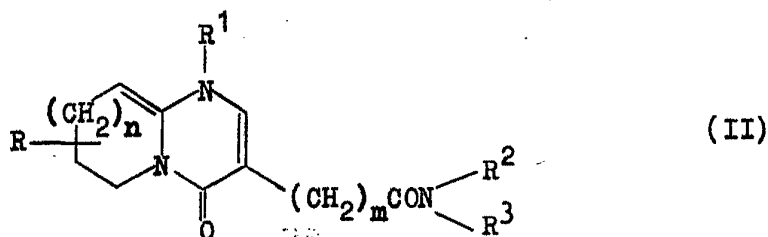
n es 1, - - - - -

R y R¹ significan un grupo alquilo de C₁₋₆ - - - - -

5. R² y R³ significan un átomo de hidrógeno. - - - - -

También forman parte del objeto de la invención los isómeros ópticamente activos, así como las sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de la fórmula general (I). - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula general (I) pueden fabricarse porque los derivados condensados de pirimidina de la fórmula general (II) existentes en su caso como racemato u ópticamente activos - - - - -



en donde el significado de m, n, R, R³ y R² es el mismo que arriba, se transforman con halogenuros de la fórmula general (IIIa) - - - - -



5. en donde el significado de R¹ es el mismo que arriba y X está puesto por halógeno, o con sulfatos de la fórmula general (IIIb) - - - - -



en donde el significado de R¹ es el mismo que arriba, o con fosfatos de la fórmula general (IIIc) - - - - -



10. en donde el significado de R¹ es el mismo que arriba, preferentemente en la presencia de un ligante de ácidos, y se somete en caso deseado un racemato obtenido de la fórmula general (I) de modo de por sí conocido a una separación de racemato y/o se transforma el compuesto obtenido de la fórmula general (I) en sus sales fisiológicamente tolerables. - - -

15. En el procedimiento según la invención, derivados condensados de pirimidina de la fórmula general (II) se tratan con medios adecuados para introducir el grupo R¹. Pueden utilizarse, por ejemplo, todos los halogenuros de la fórmula general (IIa). Preferentemente se utilizan cloruros, bromuros

- o yoduros. El grupo R¹ también puede formarse mediante la transformación con los sulfatos de la fórmula general (IIIb) o con los fosfatos de la fórmula general (IIIc). Al efectuar la introducción del grupo R¹ se trabaja preferentemente a
5. temperaturas de 20-250°C y en la presencia de un diluyente. La reacción se realiza preferentemente en la presencia de un aceptador de ácido. Como aceptor de ácido se utilizan preferentemente hidróxidos alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonatos alcalinos, como carbonato sódico o carbonato potásico, hidrogencarbonatos alcalinos, preferentemente hidrogencarbonato sódico o hidrogencarbonato potásico. Como disolvente puede utilizarse un excedente de los halogenuros (IIIa), de los sulfatos (IIIb) o de los fosfatos (IIIc), o se trabaja en la presencia de agua,
10. alcoholes, cetonas, dimetilformamida, hidrocarburos aromáticos, formamida, hexametilfosfotriamida, acetonitrilo o mezclas de los disolventes mencionados. - - - - -
- 15.

Para aislar los derivados condensados de pirimidina obtenidos de la fórmula general (I), la mezcla de reacción se trata de manera de por sí conocida. - - - - -

20.

Para fabricar los derivados condensados de pirimidina de la fórmula general (I), también se puede partir de derivados condensados de pirimidina ópticamente activos de la fórmula general (II). - - - - -

25. Los derivados condensados de pirimidina de la fór-

mula general (II) a utilizar como sustancias iniciales son conocidos por patentes anteriores propias (patentes húngaras N^o 156 119, 158 085, 162 384, 162 373 y 166 577, solicitud publicada de la patente holandesa N^o 72 12286), así como por la literatura (Arz. Forsch. 22, 815 /1972/), o pueden fabricarse según el modo descrito en estos escritos. - - - - -

10. 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 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. - - - - -

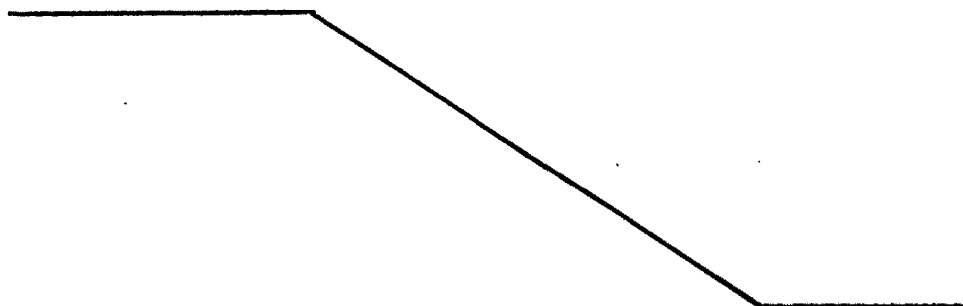


Tabla 1

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	0,60
CH-127	210	223,27	0,94

En la Tabla 3 se compara el efecto analgésico de

5. 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 inhibitoria 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 inhibitor 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-hidroxiázidomorfina, Phentaniil, Indomethacin, azidomorfina, azidocodeína, 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. - - - - -

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

Ejemplo 1

20. Se suspenden 10,2 g de 6_{ax}-metil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en la disolución de 2 g de hidróxido sódico en 65 ml de agua mientras se añaden 9,5 g de sulfato de dimetilo y la disolución

- de 4 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua a la mezcla de reacción, por separado y gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante una hora y luego se ajusta a un pH de 7 por medio de la adición de 10 por ciento en peso de ácido clorhídrico. La disolución acuosa se agita con cloroformo. La disolución clorofórmica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10,8 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida. Punto de fusión después de recristalización a partir de etanol (dos veces): 185°C a 186°C. --
- 5.
- 10.

Análisis:

Calculado:	C 59,18%	H 7,67%	N 18,32%
Hallado :	C 58,95%	H 7,69%	N 18,85%

Ejemplo 2

15. Se suspenden 10,2 g de 6_{ax}-metil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en la disolución de 2 g de hidróxido sódico en 65 ml de agua mientras se añaden 11,55 g de sulfato de dietilo y la disolución de 4 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua a la mezcla de reacción, por separado y gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante una hora y se ajusta a pH 7 por medio de la adición de 10% en peso de ácido clorhídrico. La disolución acuosa se agita con cloroformo. El extracto de cloroformo se concentra bajo presión reducida dando 9,9 g de 1-etil-6_{ax}-metil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidi-
- 20.
- 25.

na-3-carboxamida. Punto de fusión después de recristalización a partir de isopropanol: 162°C a 163°C. - - - - -

Análisis:

	Calculado:	C 60,74%	H 8,07%	N 17,71%
5.	Hallado :	C 60,58%	H 8,08%	N 17,85%.

Ejemplo 3

10. Se agitan 10,2 g de 6_{ax}-metil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida y 27,3 g de fosfato de trietilo a 235°C en presencia de 6,4 g de carbonato potásico. Cuando ya no se observa desprendimiento de gas la mezcla de reacción se vierte en 150 ml de agua y la disolución acuosa se agita con cloroformo. El extracto combinado de cloroformo se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 8,5 g de 1-etil-6_{ax}-metil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida. Punto de fusión después de recristalización a partir de isopropanol: 163°C. El producto no da disminución alguna del punto de fusión cuando se mezcla con el producto del Ejemplo 2. - - - - -

15.

Ejemplo 4

20. Se calientan 10,2 g de 6_{ax}-metil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida en 125 ml de etanol, 25 g de bromuro de n-butilo y 7,5 g de carbonato potásico, bajo reflujo y durante 30 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 8,5 g de 1-n-butyl-6_{ax}-metil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida, que funde a 160°C-162°C. - - - - -

Análisis:

5.	Calculado:	C 63,37%	H 8,74%	N 15,84%
	Hallado :	C 63,08%	H 8,83%	N 15,78%

Ejemplo 5

Formulaciones para la inyección

10. 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 (calidad farmacéutica) en un matraz de vidrio calibrado de 40.000 ml con una exactitud de 1 g. Entonces el matraz se llena hasta la marca de calibrado con agua destilada de calidad inyección. Se disuelven todos los sólidos. La disolución se filtra para dejarla libre de fibras por medio de una técnica convencional y se envasa en ampollas de 2 ml. Las ampollas se esterilizan durante 30 minutos a 120°C. - - - - -

15.

Ejemplo 6

20. Formulaciones para la inyección que contienen otros ingredientes farmacéuticamente activos

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 (calidad 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 bicarbonato 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 sólidos ha acabado. Cuando todos los sólidos se hallan disueltos 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 se filtra entonces para que quede libre de fibras por medio de una técnica convencional y se envasa en ampollas de 1 ml. Las ampollas se esterilizan durante 1,5 horas a 100°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 7

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 moli da 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 se preparan supositorios de 2,5 g de manera conocida en sí. -
- 15.
- 20.

Ejemplo 8

Grageas

- Se homogenizan 1.000 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,
- 25.

- 8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida de calidad farmacéutica con 300 g de celulosa cristalina y 150 g de almidón de patata y luego se disuelven en 300 ml de agua que contiene 10 g de gelatina. La mezcla acuosa se granula. El
5. granulado obtenido se seca, se regranula, se mezcla cuidadosamente con la mezcla de 40 g de talco y 5 g de ácido estearínico y se comprime en tabletas de tamaño adecuado. Las tabletas se recubren por medio de una técnica conocida en sí. - - -

Ejemplo 9

10. Ungüento antiflogístico para uso dérmico

- 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-oxobenzoato en 90 g de etanol y la anterior masa se mezcla con esta disolución para
15. formar un unguento homogéneo. Después de enfriar el unguento
20. se envasa en tubos o frascos de manera conocida en sí. - - -

Ejemplo 10

- Ungüento antiflogístico para uso dérmico que contiene otros ingredientes farmacéuticamente activos
25. Se funden a 55°C y se homogenizan 200 g de colesté

- rina, 300 g de alcohol cetílico, 275 g de cera blanca de abejas, 525 g de lanolina y 6.500 g de vaselina blanca. El caldo se filtra, si es necesario. Se tamiza a través de un tamiz 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 pirimidina coloidal en 2.200 g de agua destilada a 55°C. La mezcla se añade entonces al caldo preparado anteriormente y se amasa en un emulsionador-homogenizador para formar un unguento homogéneo. Después de enfriar el unguento se envasa en tubos o frascos o se aplica a la superficie de un rodillo para formar un apósito estéril bajo condiciones asépticas. -
- 5.
- 10.

Ejemplo 11

Gotas oftalmológicas

- Se disuelven 11 g de bórax, 22 g de cloruro sódico, 115 g de ácido bórico y 1 g de piro-sulfito en aproximadamente 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 ml con agua destilada, se filtra y se envasa en pequeños frascos cuentagotas oftalmológicos bajo condiciones asépticas. - - - - -
- 15.
- 20.

Ejemplo 12

Gotas oftalmológicas con otros ingredientes farmacéuticamente activos

- A la disolución de 11 g de bórax, 21,2 g de cloruro
- 25.

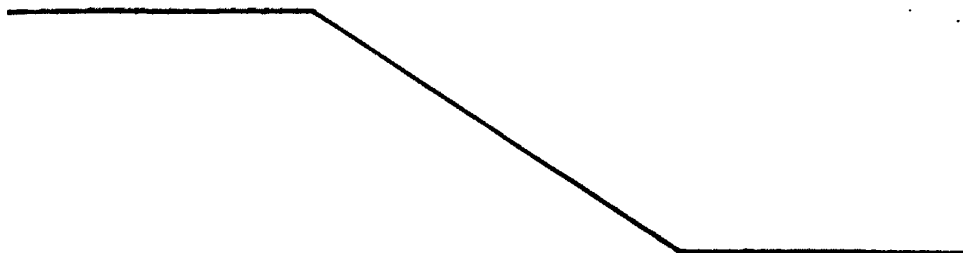
5. sódico, 114 g de ácido bórico y 1 g de piro-sulfito en unos 10 litros de agua se le añaden 200 mg de primicina y la disolución obtenida se hierve. Se añaden entonces 100 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro(1,2a)pirimidina-3-carboxamida y la disolución se completa hasta 10.000 ml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

Ejemplo 13

10. Polvo para heridas que contiene otros ingredientes farmacéuticamente activos

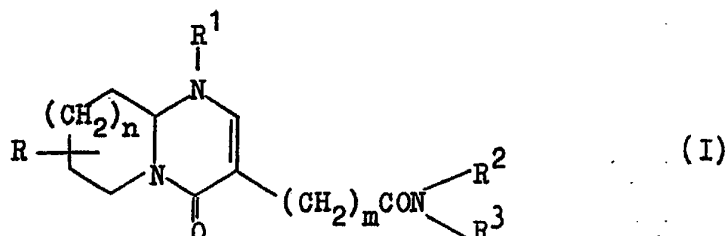
15. Se homogenizan 35 g de clorohidrato de oxitetraciclina, 65 g de 1,6_{ax}-dimetil-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahidro-4H-pirido(1,2a)pirimidina-3-carboxamida, 250 g de carbamida y 9.650 g de lactosa seca en forma de un polvo fino. El tamaño de grano se ajusta a malla 100 de manera conocida en sí y se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

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



REIVINDICACIONES

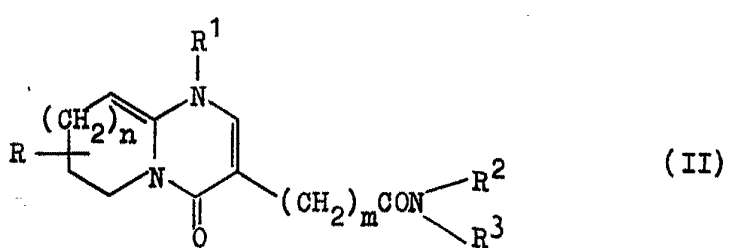
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados condensados de pirimidina, de la fórmula general (I)



en donde -----

5. R y R¹ significan un grupo alquilo de C₁₋₆ -----
R² y R³ significan un átomo de hidrógeno, y -----
m es 0 y -----
n es 0, -----

así como de los isómeros ópticamente activos y de las sales fisiológicamente tolerables de estos compuestos, caracterizado porque los derivados condensados de pirimidina existentes, en su caso, como racemato u ópticamente activos de la fórmula general (II) -----



W

en donde R, R², R³, m y n tienen el significado arriba indicado, se transforman con halogenuros de la fórmula general (IIIa) - - - - -



5. en donde el significado de R¹ es el mismo que arriba y X es halógeno o con sulfatos de la fórmula general (IIIb) - - - - -



en donde el significado de R¹ es el mismo que arriba, o con fosfatos de la fórmula general (IIIc) - - - - -



10. en donde el significado de R¹ es el mismo que arriba, preferentemente en la presencia de un ligante de ácidos, y se somete en el caso deseado un racemato obtenido de la fórmula general (I) de modo de por sí conocido a una separación de racemato y/o se transforma el compuesto obtenido de la fórmula general (I) en sus sales fisiológicamente tolerables. - -

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como ligante de ácido se utilizan hidróxidos alcalinos, preferentemente hidróxido sódico o potásico, hidrogenocarbonatos alcalinos, preferentemente hidrogenocarbonato sódico o potásico, o carbonatos alcalinos, preferentemen-

te carbonato sódico o carbonato potásico. - - - - -

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas entre 20 y 250°C. - - - - -

5. 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque los compuestos obtenidos, existentes en su caso como racemato u ópticamente activos de la fórmula general (I) se transforman en sus sales de adición de ácidos. - - - - -

10. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque como material de partida se emplean, en su caso, racemas o compuestos ópticamente activos de la fórmula general (I), en los cuales el significado de $m = 0$, de $n = 1$, R y R^1 están puestos por un grupo metilo, y R^2 y R^3 están puestos por un átomo de hidrógeno. - - - - -

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

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

BARCELONA, 16 JUNIO 1978
P.A. M. CURELL SUÑOL

maf.