

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Concedido el Registro de acuerdo a los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 FEB. 1979

NUMERO	473.181
FECHA DE PRESENTACION	19 AGO. 1978

AI

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
CI-1765	19 Agosto 1977	Hungría
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C01D//A6AK	---
67 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de derivados pirido [1,2-a]pirimidina"		
68 SOLICITANTE (ES)		
CHINOIN GYÓGSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría		
69 INVENTOR (ES)		
József Knoll, Zoltán Mészáros, István Hermech, Ferenc Fulöp, Gábor Bernáth, Sándor Virág, Gábor Nagy y Péter Szentmiklósi		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

23640-77 FG/Ny
EX-HU-II

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 ES
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi
5. ciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedi-
miento para la preparación de derivados pirido[1,2-a]pirimi-
dina", con prioridad de la solicitud húngara CI-1765 de fe-
cha 19 Agosto 1977. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

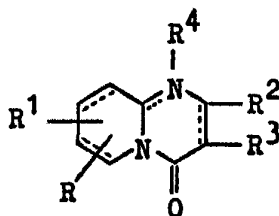
10. Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de derivados de pirido[1,2-a]pirimidina.

Más particularmente, la presente invención se re-
fiere a la preparación de 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinas
2-alkil-3-substituidas. La gran mayoría de los compuestos
15. de la presente invención son nuevos y no han sido descritos
nunca en la técnica anterior. - - - - -

Sin embargo, existen algunas pocas publicaciones que se refieren a las 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinas 2-alquil-3-substituidas. Es conocido que pueden hacerse reaccionar 2-aminopiridina y acetoacetato de etil-2-metilo o acetoacetato de etil-2-etilo en la relación molar de 1:1,5 en ácido polifosfórico a 100°C; con la neutralización de la mezcla de reacción se obtienen las correspondientes piriso[1,2-a]pirimidinas (J. Org. Chem. 33, 3015 [1968]). Según otro método se hacen reaccionar 2-aminopiridina y acetoacetato de etil-

5. 2-metilo a 165°C en presencia de etiléster de ácido polifosfórico, la mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se neutraliza con amoníaco. Después de una purificación cromatográfica en columna se obtiene 2,3-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, con un rendimiento de 42%; p.f.: 119,5-121°C (J. Chem. Soc. C. 1970, 829 y J. Chem. Soc. C. 1971, 2163). En dichas publicaciones se han descrito la 2,3-dimetil-, la 2-metil-3-etil-, la 2,3,7-trimetil-, la 2-metil-3-etil-7-bromo- y la 2,6,8-trimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina pero no existe indicación alguna de utilidad terapéutica de estos compuestos. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

Según una característica de la presente invención se proveen nuevos derivados de pirido[1,2-a]pirimidina de la fórmula I - - - - -



y de sus sales y sales cuaternarias - - - - -

(en que - - - - -

5. R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, nitró, hidróxi, amino, alcoxi inferior, carboxi o un derivado del grupo carboxi; - - - - -

R¹ significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; - - -

R² significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono; - - - - -

10. R³ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente substituido con halógeno en el anillo aromático, o un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono; - - -

R⁴ representa un solo par de electrones, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; - - - - -

15. las líneas de trazos representan otros enlaces opcionales;

20. con la condición de que si todas las líneas de trazos son otros enlaces R² y R³ son metilo y R¹ es hidrógeno, entonces R es distinto de hidrógeno o 7-metilo; y con la condición adicional de que si todas las líneas de trazos son otros enlaces dobles R² es metilo, R³ es etilo y R¹ es hidrógeno, entonces R es distinto de hidrógeno o 7-bromo y con la condición

adicional de que si todas las líneas de trazos son otros enlaces, R^2 es metilo, R^3 es etilo y R^1 es 6-metilo, entonces R es distinto de 8-metilo). - - - - -

- La expresión "alquilo inferior" utilizada en toda
5. la memoria se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, N-butilo, etc.). La expresión "alcoxi inferior" significa grupos alcoxi de cadena recta o ramificada que tienen
10. de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, etc.). La expresión "halógeno" comprende los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. Si R^2 o R^3 significan grupos alquilo C_{1-16} pueden representar por ejemplo grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-decilo, n-dodecilo, etc. La expresión "derivados del grupo carboxílico" se refiere a ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo, arilo, preferentemente fenilo, o aralquilo, preferentemente bencilo), amidas de ácido (por ejemplo grupos carbamóilo, N-alquil- o N,N-dialquilcarbamóilo, etc.), azuros de ácido, hidrazuros de ácido o nitrilos. Dichos derivados de ácidos pueden ser preferentemente ésteres de alquilo inferior (alcoxicarbo
15. nilo). La expresión "aralquilo C_{7-12} " puede representar preferentemente bencilo, beta-feniletilo, gamma-fenilpropilo, etc. El grupo cicloalquilalquilo C_{6-12} puede ser preferentemente ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexiletilo,
- 20.
- 25.

etc. - - - - -

Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden ser sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo cloruros, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, maleatos, tartratos, acetatos, lactatos, fumaratos, etc.). Las sales cuaternarias pueden formarse con agentes convencionales de cuaternización (por ejemplo con haluros de alquilo o sulfatos de dialquilo tales como metoyoduros, metobromuros, metocloruros, metosulfatos, etoyoduros, etc.). - - - - -

En un grupo preferido de los compuestos de fórmula I R^2 es alquilo C_{1-6} , R^3 es alquilo C_{1-6} , R es 6-metilo y R^1 es hidrógeno. Son particularmente preferidos los compuestos en los cuales los enlaces marcados por medio de una línea de trazos no están hidrogenados. - - - - -

Un grupo particularmente ventajoso comprende los compuestos de la fórmula I en que R es hidrógeno, cloro, metilo, nitro, hidroxilo, carboxilo o alcóxicarbonilo inferior; R^1 es hidrógeno o metilo; R^2 es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; R^3 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-dodecilo, bencilo, p-clorobencilo o ciclohexilmetilo; R^4 significa un solo par de electrones, hidrógeno o metilo y las líneas de trazos representan otros enlaces opcionales con las condiciones indicadas anteriormente. - - - - -

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

2,3,6-trimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

5. 3,6-dimetil-2-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

2-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

10. 2,6-dimetil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

2,9-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

2,9-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

15. 2,7-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

2,8-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

20. 2-metil-3-etil-7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias; - - - - -

2,6-dimetil-3-n-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias. - - - - -

5. Un compuesto altamente activo de la fórmula I es la 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias, especialmente su cloruro. - - -

10. Es conocido que el metosulfato de 1,6-dimetil-3-etoxicarbonil-4-oxo-4H-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidinio (denominado a continuación "Probon", memoria de la patente británica 1.209.946) es un analgésico relevante del grupo de la pirido[1,2-a]pirimidina. El efecto analgésico es sólo una de las manifestaciones de sus efectos centrales, que se utiliza en terapia. El efecto sedante de sus dosis más altas podría demostrarse en varios ensayos de comportamiento. A dosis tan altas como de 250 mg/kg o superiores, cuando se inyectaron s.c. provocaron la inhibición del reflejo condicionado en los ensayos respectivos y de sincronización de características voluntarias del EEG (Knoll et al.: Arzneimittelforschung 21, 727-732 [1971]). Todos estos efectos centrales aparecieron con la administración de dosis relativamente altas. También en el hombre las dosis analgésicas son susceptibles de producir otros efectos secundarios CNS que, sin embargo, no implican problemas importantes. - -

25. Los perros de caza son mucho más sensibles a los efectos CNS que la rata, el mono Rhesus y el hombre. Por ello las dosis relativamente bajas de Probon causan ya per-

5. turbaciones de coordinación y de comportamiento así como ataxia. En el caso de la administración oral estos efectos aparecen ya a dosis por encima de 100 mg/kg de peso corporal, a las dosis de 150-200 mg/kg estos síntomas son muy marcados y 300 mg/kg provocan la muerte del animal. - - - - -

10. El espectro analgésico del Probon difiere notoriamente de la mayor parte de analgésicos que actúan sobre los receptores de opiatos (Knoll J.: Symposium on analgesics páginas 3-18, Academic Press, Budapest 1976, Eds.: J. Knoll and E. S. Vizi). Este comportamiento peculiar implica la presencia de receptores sensibles a las piridopirimidinas en el sistema nervioso central, por medio de los cuales estas estructuras ejercen, entre otros, su efecto analgésico. - -

15. Basándose en la anterior suposición, se han realizado estudios de la actividad estructural con el fin de mejorar el espectro de actividad de esta serie de compuestos. Se ha hallado que los nuevos compuestos de la fórmula I son capaces de cumplir estos requisitos. Un miembro relevante de este grupo es la 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina y sus sales y sales cuaternarias, particularmente en forma de base libre o como cloruro. Este grupo de compuestos y particularmente el derivado anteriormente mencionado demostraron ser un analgésico más potente que el Probon tanto en ratas como en perros, al tiempo que incluso a altas dosis no lograron provocar los síntomas CNS observados con altas dosis de Probon en ratas y con bajas dosis del mismo en
- 20.
- 25.

- perros. Esto parece apoyar la hipótesis de los inventores de que existe un receptor sensible y selectivo de las pirido[1,2-a]pirimidinas en el SNC. El hecho de que los compuestos de la fórmula I, particularmente la 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, inhiban fuertemente los efectos SNC del Probon demuestra la fuerte afinidad de este grupo de compuestos a estos receptores sin poseer actividad específica de por sí mismos. La falta de toxicidad de los compuestos de la fórmula I en los perros de caza se considera otra prueba de esta hipótesis. Las dosis tan altas como de 1 g/kg no causan cambios tóxicos ni muerte de los animales pero ya a una dosis tan baja como de 50 mg/kg antagonizan el efecto del doble de la dosis letal (600 mg/kg) de Probon. Los perros tratados de esta forma presentan una analgesia completa sin el más ligero signo de incoordinación o ataxia; no tuvo lugar muerte alguna. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Los anteriores hechos demuestran que los compuestos de la fórmula I son nuevos derivados de pirido[1,2-a]pirimidina con un espectro de actividad substancialmente diferente del de Probon. También desde el aspecto terapéutico es notoriamente superior al Probon puesto que además de su mayor potencia analgésica está desprovisto de efectos secundarios en el SNC. - - - - -

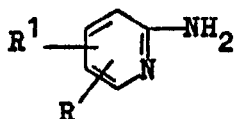
20.

Según la característica reivindicada de la presente invención se provee un procedimiento para la preparación

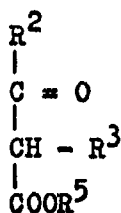
25.

de los compuestos de la fórmula I y de sus sales y sales cuaternarias (en que los sustituyentes tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente excepto las condiciones) que comprende hacer reaccionar una 2-aminopiridina de la fórmula II - - - - -

5.



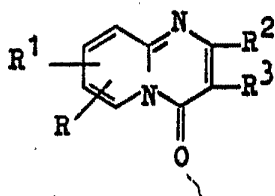
o una sal de adición de ácido de la misma (en que R y R¹ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un beta-oxoéster de la fórmula III - - - - -



10.

(en que R² y R³ tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y R⁵ es alquilo inferior), caracterizado por que en el caso de la preparación de la 2,3-dimetil-, la 2-metil-3-etil-, la 2,3,7-trimetil-, la 2-metil-3-etil-7-bromo- y la 2,6,8-trimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina la reacción se realiza en una mezcla de oxicloruro fosforoso y ácido polifosfórico y después, si se desea, se reduce el compuesto de la fórmula IV así obtenido - - - - -

15.



(en que R^1 , R^2 , R^3 y R son como se ha indicado anteriormente) y, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I por métodos conocidos en sí, si se desea convirtiendo un sustituyente halogenoalquílico en un sustituyente alquílico por métodos conocidos en sí y, si se desea, convirtiendo un compuesto de la fórmula I en su sal o sal cuaternaria o liberándolo de su sal o transformando una sal en otra sal. - - - - -

5.

La reacción entre los compuestos de las fórmulas

II y III se realiza preferentemente en presencia de un agente de condensación ácido. Para este fin pueden utilizarse ácido fosfórico y sus derivados, haluros de hidrógeno, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico concentrado, ácidos alcanóicos, anhídridos de ácidos alcanóicos o mezclas de los mismos. Los derivados de ácido fosfórico pueden ser el ácido ortofosfórico, el ácido polifosfórico o sus ésteres alquílicos inferiores. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de disolvente. Se puede proceder preferentemente por medio del uso de oxiclорuro fosforoso como disolvente y de una cantidad catalítica de ácido polifosfórico o un derivado del mismo como agente de condensación ácido. Así se obtienen los compuestos deseados en forma particularmente pura y con altos rendimientos. - - - - -

10.

15.

20.

La mezcla de reacción puede descomponerse por me-

25.

dio de la adición de un alcohol inferior (tal como metanol o etanol). Se obtiene así un compuesto de la fórmula IV (en que

R¹, R², R³ y R tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) como su cloruro. Este derivado precipita en forma cristalina y puede aislarse fácilmente. - - - - -

- Según una realización preferida del procedimiento
5. se hacen reaccionar de 0,5 a 1,5 moles de un compuesto de la fórmula II y de 0,5 a 1,5 moles de un compuesto de la fórmula III en presencia de 0,5-10,0 moles, preferentemente 2-5 moles, de oxiclорuro fosforoso y de 1-150 g de ácido polifosfórico (los dos últimos componentes se relacionan a 1 mol de
10. un compuesto de la fórmula II). La ciclación se realiza a 20-200°C, preferentemente a 80-160°C. - - - - -

Si la mezcla de reacción se descompone con agua o un álcali, se obtiene el compuesto de la fórmula IV en forma de la base libre. - - - - -

15. También se puede proceder haciendo reaccionar los compuestos de las fórmulas II y III en una cantidad de 2-15 veces de ácido polifosfórico. Así, se hace reaccionar preferentemente 1 mol de 2-aminopiridina de la fórmula II con 0,5-1,5 moles de un compuesto de la fórmula III. La reacción
20. se realiza a 40-200°C, preferentemente a una temperatura de 60 a 180°C. - - - - -

El tiempo de reacción depende de la temperatura y de los reaccionantes y es en general de 0,1 a 10 horas. La mezcla de reacción puede trabajarse por métodos convenciona-

les, por ejemplo por dilución de la mezcla de reacción con agua, neutralización con álcali y precipitación del compuesto de la fórmula IV como base libre. En esta realización del procedimiento pueden utilizarse preferentemente hidrocarburos clorados (por ejemplo cloroformo, clorobenceno, etc.) como disolvente. - - - - -

5.

Si se utiliza un haluro de hidrógeno como agente de condensación ácido se puede trabajar preferentemente por medio de la formación previa de la sal haluro del compuesto de la fórmula II y haciendo reaccionar dicha sal con el compuesto de la fórmula III en presencia de un compuesto aromático de nitrógeno terciario como disolvente. - - - - -

10.

Como haluro de hidrógeno se puede utilizar cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, el disolvente aromático que contiene nitrógeno terciario puede ser piridina, picolina, lutidina, quinolina, etc. El compuesto de la fórmula III puede utilizarse preferentemente en una cantidad de 0,5-1,5 moles con respecto a 1 mol de un compuesto de la fórmula II. La reacción puede realizarse a una temperatura superior a 100°C, preferentemente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Acabada la reacción se elimina el disolvente, preferentemente al vacío, y el residuo se cristaliza a partir de un disolvente adecuado. Así, se obtiene el correspondiente haluro de hidrógeno del compuesto de la fórmula IV. - - - - -

15.

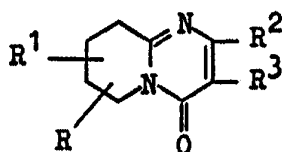
20.

25.

5. Como agente de condensación ácido también pueden aplicarse ácidos alcanóicos, tales como ácido acético y ácido propiónico. Esta realización del procedimiento de la invención puede realizarse preferentemente haciendo reaccionar de 0,5 a 1,5 moles de un compuesto de la fórmula II con de 0,5 a 1,5 moles de un compuesto de la fórmula III en presencia de un ácido alcanóico bajo calentamiento, ventajosamente al punto de ebullición del ácido alcanóico. Al evaporar la mezcla y al cristalizar el producto se obtienen los compuestos de la fórmula IV en forma de base libre. - - - - -

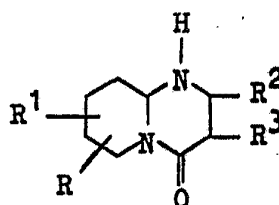
15. Utilizando las anteriores realizaciones del procedimiento de la invención se obtienen los compuestos de la fórmula IV y sus sales de adición de ácido en forma muy pura, de modo que no se requiere una purificación especial (por ejemplo cromatografía). - - - - -

20. Los compuestos de la fórmula IV así obtenidos pueden someterse a reducción. Si se realiza hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney o de un catalizador de paladio o rodio se forman los derivados de tetrahidropirido/7, 2-a/7pirimidina de la fórmula V - - - - -



en que R¹, R², R³ y R tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente), mientras que en presencia de un ca-

talizador de platino o de óxido de platino se forman los derivados octahidropirido[1,2-a]pirimidina de la fórmula VI -



(en que R¹, R², R³ y R tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente). - - - - -

5. Los derivados de tetrahidropirido[1,2-a]pirimidina de la fórmula V pueden también convertirse en los derivados octahidro de la fórmula VI por medio de hidrogenación en presencia de un catalizador de platino o de óxido de platino. Esta hidrogenación catalítica puede realizarse a presión atmosférica o a elevada presión. Como disolvente pueden utilizarse por ejemplo agua, alcanoles (por ejemplo metanol, etanol, etc.), ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, etc.), cetonas (por ejemplo acetona, metiletilcetona, etc.), ésteres (por ejemplo acetato de etilo, etc.) u otros disolventes o mezclas de los mismos. - - - - -
- 10.
- 15.

Un compuesto de la fórmula I puede transformarse en otro compuesto de la fórmula I por medio de las reacciones posteriores que pueden realizarse por métodos conocidos en sí. Así, un derivado carboxi puede someterse a descarboxi

- lación térmica para dar el correspondiente derivado en el que hay un átomo de hidrógeno en el lugar del grupo carboxílico. Un ácido carboxílico puede esterificarse para dar el correspondiente éster o amidarse para proporcionar la amida de ácido opcionalmente substituida. Así, por ejemplo, la
5. 2,6-dimetil-3-etil-9-carboxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina puede descarboxilarse para formar la 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina. Los grupos alquilo pueden también formarse por deshalogenación selectiva de los correspondientes derivados halogenoalquílicos. Así, por ejemplo,
10. la 2,6-dimetil-3-cloroetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina puede transformarse en la 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina por formación del correspondiente compuesto de Grignard y su misión del mismo a hidrólisis. Los
15. compuestos de la fórmula I pueden convertirse en sus sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos terapéuticamente aceptables (por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, fórmico, málico, cítrico, mandélico, etc.). La formación de sales se realiza
20. por métodos conocidos mediante reacción de los compuestos de la fórmula I con una cantidad aproximadamente equimolar del correspondiente ácido en un disolvente orgánico. - - - - -

- Los compuestos de la fórmula I pueden también convertirse en sus sales cuaternarias por reacción con agentes
25. cuaternizantes usuales, tales como haluros de alquilo (por ejemplo bromuro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo),

- sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, etc.), sulfonatos (por ejemplo bencensulfonato, ácido p-toluensulfónico), fosfatos de trialquilo, fluoratos de oxonio, etc. Como medio de reacción pueden utilizarse los disolventes empleados usualmente en reacciones de cuaternización, tales como hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo cloroformo, clorobenceno, etc.), cetonas (por ejemplo acetona, etc.), cianuros de alquilo (por ejemplo acetnitrilo), nitroalcanos (por ejemplo nitrometano), formamidas (por ejemplo dimetilformamida), dimetilsulfóxido, triamida fosfórica de hexametileno, etc. y sus mezclas. - - - - -
- 5.
- 10.

- Las sales cuaternarias pueden someterse a reducción. Esta puede realizarse por métodos conocidos en sí. Se pueden utilizar hidrogenación catalítica o hidruros complejos de metales (por ejemplo borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de sodio-bis-(etoximetoxi)-aluminio, etc.). Una realización preferida de este procedimiento reside en el uso de hidruros complejos de metales en un disolvente que depende del agente reductor (por ejemplo agua, alcoholes alifáticos, hidrocarburos aromáticos, etc.). - - - - -
- 15.
- 20.

Según otra característica de la presente invención se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo un compuesto de la fórmula I (en que - -

R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, nitro, hidroxi, amino, alcoxi inferior, carboxi o un derivado del grupo carboxi; - - - - -

R¹ significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; - - -

5. R² significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono; - - - - -

10. R³ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente substituido con halógeno en el anillo aromático o un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono; - - -

R⁴ representa un solo par de electrones o un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; - - - - -

las líneas de trazos representan otros enlaces opcionales)

15. o una sal o sal cuaternaria del mismo en mezcla con vehículos y/o excipientes farmacéuticos inertes adecuados. Las composiciones pueden ser formuladas en forma sólida (por ejemplo tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, píldoras recubiertas, etc.) o líquida (por ejemplo disolución, emulsión o suspensión). Las composiciones contienen vehículos convencionales

20. tales como talco, estearato magnésico, agua, polietilenglicol, etc. Las composiciones pueden también contener aditivos usuales (por ejemplo agentes emulsionantes, agentes desin

tegrantes, tampones, etc.). Las composiciones pueden prepararse por métodos conocidos en sí por la industria farmacéutica. - - - - -

5. Las composiciones preparadas según la presente invención pueden contener además de los compuestos de la fórmula I otras sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo otros analgésicos (tales como morfina), derivados de benzomorfanos (por ejemplo fenazocina, pentazocina), derivados de fenilpiperidina (por ejemplo petidina, nisentilo). - - - - -

10. La dosis diaria de ingrediente activo puede variar dentro de amplias gamas y depende de las circunstancias específicas de la aplicación en cuestión. Como guía puede indicarse que la dosis diaria oral se halla aproximadamente entre 1 y 300 mg y que puede administrarse de una sola vez o en varias porciones, mientras que la dosis parenteral diaria asciende a unos 0,1-100 mg. - - - - -

15.

Los compuestos de la fórmula I poseen útiles propiedades analgésicas y potenciadoras de la morfina y son varios analgésicos que tienen un nuevo mecanismo de actuación. En la Tabla I se demuestra el efecto potenciador de la morfina de estos compuestos. - - - - -

20.

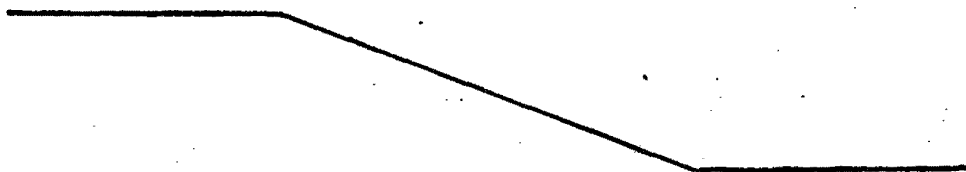


Tabla I

Compuesto de ensayo	DL ₅₀ mmoles/kg	Dosis i.v., en ratones, para potenciar el efecto de 5 mg de morfina, mmol/kg
2,3,6-trimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	0,780	0,066
2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	0,796	0,021
2-metil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	1,070	0,012
3,6-dimetil-2-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	0,120	0,0019
2-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	0,502	0,0105
2,6-dimetil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina. HCl	0,316	0,0025
Probon ^R	0,607	0,069

- La siguiente Tabla demuestra las relevantes propiedades analgésicas del hidrocloreuro de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina (denominado a continuación como Compuesto A) sobre el hidrocloreuro de 2-metil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina (Compuesto B) y el hidrocloreuro de 2,6,8-trimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina (Compuesto C) relacionados químicamente con aquél. El efecto analgésico se ensayó con los ensayos de placa caliente y algolítico. Los resultados se resumen en la Tabla
5. II. - - - - -
10. II. - - - - -

Tabla II

Compuesto de ensayo	Ensayo de placa caliente DE ₅₀ mg/kg p.o.	Ensayo algolítico DE ₁₀₀ mg/kg p.o.
A	68	420
B	330	no puede alcanzarse
C	580	no puede alcanzarse

La Tabla III contiene otros datos comparativos referentes a los compuestos A, B y C. - - - - -

Tabla III

Ensa yo	DL ₅₀ (mg/kg)			DE ₅₀ (mg/kg)			DE ₅₀ (mg/kg) algolítico (+5 mg/kg de morfina)	Potente narcosis DE ₅₀₀ % (mg/kg)
	i.v.	s.c.	p.o.	i.v.	s.c.	p.o.		
A	190	520	690	74	68		eficaz por sí mismo	
					58	98 s.c.	420 s.c.	19 s.c.
						8,6 s.c.	52 s.c.	25 p.o.
B	280	620	1000	100	180	300	2,75 i.v.	18 s.c.
								98 p.o.
C	120	820	1500	49	120	580		100 i.v.
							210 s.c.	290 p.o.

Los anteriores datos demuestran los efectos sobresalientes del Compuesto A que sobrepasan significativamente la actividad de los compuestos químicamente relacionados con

5.

el mismo. Los presentes compuestos también demostraron ser activos en el ensayo algófitico. - - - - -

La siguiente Tabla IV contiene resultados de ensayo en que la actividad analgésica de los compuestos preparados según la presente invención se compara con la del Probon.

Tabla IV

Compuesto de ensayo	DL ₅₀ (ratas) mg/kg			Ensayo de placa caliente DE ₅₀ mg/kg (ratas)		
	p.o.	i.v.	s.c.	p.o.	i.v.	s.c.
2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	690	190	520	68		74
2-metil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	1000	280	620	300	100	180
2,6,8-trimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	1500	120	820	580	49	120
2,6-dimetil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	1000	-	1200	-	-	48
2,9-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	820	-	-	310	-	-
2,7-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	900	175	800	500	75	150
2-metil-3-etil-7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	1100	-	-	98	-	-
2,3,6-trimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	-	175	-	87	-	-
2-metil-3-n-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	1100	-	-	251	-	-
2,6-dimetil-3-n-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina.HCl	1100	-	-	340	-	-

Tabla IV (cont.)

Compuesto de ensayo	DL ₅₀ (ratas) mg/kg			Ensayo de placa caliente DE ₅₀ mg/kg (ratas)		
	p.o.	i.v.	s.c.	p.o.	i.v.	s.c.
metosulfato de 1,6-dimetil-3-etoxicarbonil-4-oxo-4H-6,7,8,9-tetrahidropirido/1,2-a/pirimidinio (Probon)	1600	220	-	220	50	-

Los métodos de ensayo utilizados se revelan en las siguientes publicaciones: - - - - -

5. Ensayo de la placa caliente: Woolfe y McDonald J. Pharm. 80, 300 (1944) modificado por Pórszász y Herr: Kisérletes Orvostudomány 2, 292 (1950). -

10. Ensayo algolítico: J. Knoll et al: Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation Eds. Siegler, P.E. and Meyer J. II. Year Book Medical Pub. Chicago (1967) páginas 305-321. - - - - -

Toxicidad: Litchfield J.T. and Wilcoxon: J. Pharmacol. Sci. 54 (1965) 888. - - - - -

15. Otros detalles de la presente invención se hallarán en los Ejemplos sin que el alcance de la invención quede limitado a los ejemplos. Los materiales de partida utilizados en el pro

cedimiento de la invención son compuestos conocidos. - - - -

Ejemplo 1

5. Se hacen reaccionar 10,8 g de 2-amino-6-metilpiridina con 14,4 g de 2-metilacetato de etilo en una mezcla de 46 g de oxiclورو de fósforo y 7,0 g de ácido polifosfórico a 100°C durante 3 horas. El desprendimiento inicialmente violento de cloruro de hidrógeno gaseoso cesa gradualmente. La mezcla de reacción se trata con 100 ml de etanol a una temperatura de 70-80°C, después de lo cual la mezcla se
10. deja reposar en una nevera durante una noche. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con etanol y se secan. Se obtienen 20,2 g (90%) de cloruro de 2,3,6-trimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funden a 215-220°C después de recristalización a partir de una mezcla
15. de etanol y éter. - - - - -

Análisis para C₁₁H₁₂N₂O.HCl:

Calculado: C = 58,81%, H = 5,83%, N = 12,47%, Cl = 15,78%,
Hallado : C = 58,48%, H = 5,83%, N = 12,28%, Cl = 15,62%.

20. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-n-propilacetato de etilo en vez de 2-metilacetato de etilo se obtiene cloruro de 2,6-dimetil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 180-185°C.

Análisis para C₁₃H₁₆N₂O.HCl:

25. Calculado: C = 61,78%, H = 6,78%, N = 11,08%, Cl = 14,03%,
Hallado : C = 61,52%, H = 6,98%, N = 11,03%, Cl = 13,95%.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-n-butilacetato de etilo en vez de 2-metilacetato, se obtiene cloruro de 2,6-dimetil-3-n-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 216-217°C. - - - -

5.

Análisis para $C_{14}H_{18}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 63,03%, H 27,17%, N = 10,50%, Cl = 13,28%,

Hallado : C = 62,65%, H 6,96%, N = 10,68%, Cl = 13,45%.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-n-decilacetato de etilo en vez de 2-metilacetato de etilo, se obtiene cloruro de 2,6-dimetil-3-n-decil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 185-187°C. - - - -

10.

Análisis para $C_{20}H_{30}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 68,45%, H = 8,90%, N = 7,98%, Cl = 10,10%,

15.

Hallado : C = 68,35%, H = 8,72%, N = 7,92%, Cl = 10,15%.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-bencilacetato de etilo en vez de 2-metilacetato de etilo, se obtiene cloruro de 2,6-dimetil-3-bencil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 186-191°C.

20.

Análisis para $C_{17}H_{16}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 67,89%, H = 5,70%, N = 9,31%, Cl = 11,79%,

Hallado : C = 68,25%, H = 6,13%, N = 9,48%, Cl = 11,06%.

25.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-isobutilacetato de etilo en vez de 2-metilacetato de etilo, se obtiene cloruro de 2,6-dimetil-3-

isobutil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a
178-185°C. - - - - -

Análisis para $C_{14}H_{18}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 63,03%, H = 7,17%, N = 10,50%, Cl = 13,28%,

5. Hallado : C = 62,65%, H = 6,86%, N = 10,68%, Cl = 13,46%.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero
utilizando 2-metil-3-oxovalerato de etilo en vez de 2-metil-
acetacetato de etilo, se obtiene cloruro de 3,6-dimetil-2-
etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 196-202°C.

10. Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 60,38%, H = 6,33%, N = 11,73%, Cl = 14,85%,

Hallado : C = 60,11%, H = 6,70%, N = 11,68%, Cl = 14,56%.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero
utilizando 2-etilacetacetato de etilo en vez de 2-metilaceta
cetato de etilo y 2-aminopiridina en vez de 2-amino-6-metil-
piridina se obtiene cloruro de 2-metil-3-etil-4-oxo-4H-piri-
do[1,2-a]pirimidina, que funde a 185-190°C. - - - - -

15. Análisis para $C_{11}H_{12}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 58,81%, H = 5,83%, N = 12,47%, Cl = 15,78%,

20. Hallado : C = 58,41%, H = 5,83%, N = 12,62%, Cl = 15,65%.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero
utilizando 2-aminopiridina y 2-n-propilacetacetato de etilo
como compuestos de partida se obtiene cloruro de 2-metil-3-
n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a

25. 210-215°C. - - - - -

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 60,38%, H = 6,33%, N = 11,73%, Cl = 14,85%.

Hallado : C = 60,45%, H = 6,20%, N = 11,82%, Cl = 14,80%.

5. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-aminopiridina y 2-n-butilacetato de etilo como compuestos de partida se obtiene cloruro de 2-metil-3-n-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 220-222°C. -----

Análisis para $C_{13}H_{16}N_2O.HCl$

10. Calculado: C = 61,78%, H = 6,78%, N = 11,08%, Cl = 14,03%.

Hallado : C = 61,89%, H = 6,80%, N = 11,00%, Cl = 13,95%.

15. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-aminopiridina y 2-n-decilacetato de etilo como compuestos de partida se obtiene cloruro de 2-metil-3-n-decil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 200-202°C. -----

Análisis para $C_{19}H_{28}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 67,74%, H = 8,68%, N = 8,31%, Cl = 10,52%.

Hallado : C = 67,81%, H = 8,75%, N = 8,19%, Cl = 10,40%.

20. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-aminopiridina y 2-bencilacetato de etilo como compuestos de partida se obtiene cloruro de 2-metil-3-bencil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 180-190°C. -----

Análisis para $C_{16}H_{14}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 67,02%, H = 5,27%, N = 9,77%, Cl = 12,36%,
Hallado : C = 67,14%, H = 5,25%, N = 9,90%, Cl = 11,98%.

5. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-aminopiridina y 2-[(4-clorofenil)-metil]-acetato de etilo como compuestos de partida se obtiene cloruro de 2-metil-3-[(4-clorofenil)-metil]-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 175-180°C. - - - - -

Análisis para $C_{16}H_{13}N_2OCl.HCl$:

10. Calculado: C = 67,25%, H = 4,94%, N = 9,80%, Cl = 12,41%,
Hallado : C = 67,01%, H = 5,03%, N = 9,86%, Cl = 12,25%.

Ejemplo 2

15. Se hacen reaccionar 10,8 g de 2-amino-6-metilpiridina con 15,8 g de 2-etilacetato de etilo en una mezcla de 46 g de oxocloruro de fósforo y 7 g de ácido polifosfórico a 120-130°C durante 3 horas. El desprendimiento inicialmente violento de cloruro de hidrógeno gaseoso cesa gradualmente. La mezcla de reacción se trata con 100 ml de etanol a 70-80°C, después de lo cual la mezcla se deja reposar en una nevera durante la noche. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con etanol y se secan. Se obtienen 22 g (92%) de cloruro de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 233°C, después de recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter. - - -
- 20.

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 60,38%, H = 6,33%, N = 11,74%, Cl = 14,85%,

Hallado : C = 60,44%, H = 6,40%, N = 11,90%, Cl = 14,61%.

Ejemplo 3

5. Se hacen reaccionar 12,8 g de 2-amino-5-cloropiridina con 15,8 g de 2-etilacetato de etilo en una mezcla de 46 g de oxiclورو de fósforo y 7 g de ácido polifosfórico a 120-130°C durante 3 horas. El desprendimiento inicialmente violento de cloruro de hidrógeno gaseoso cesa gradualmente. La mezcla de reacción se trata con 100 ml de agua a 70-80°C. Al enfriar se ajusta el valor de pH de la mezcla hasta la neutralidad con carbonato sódico. La mezcla acuosa de reacción se agita con 4 porciones de 100 ml de cloroformo. Las disoluciones combinadas de cloroformo, secadas sobre sulfato sódico, se evaporan y el acetato de etilo se destila a través del residuo. Se obtienen 20,2 g (91%) de 2-metil-3-etil-7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 114-116°C después de recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter. - - - - -

20. Análisis para $C_{11}H_{11}N_2OCl$:

Calculado: C = 59,33%, H = 4,98%, N = 12,58%, Cl = 15,92%,

Hallado : C = 59,20%, H = 5,02%, N = 12,39%, Cl = 16,07%.

25. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-amino-3-metilpiridina como componente amina se obtiene 2,9-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina,

que funde a 90-92°C. - - - - -

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O$:

Calculado: C = 71,26%, H = 6,98%, N = 13,85%,
Hallado : C = 71,20%, H = 6,97%, N = 13,70%.

5. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-aminopiridina y 2-(ciclohexilmetil)-acetacetato de etilo como compuestos de partida se obtiene 2-metil-3-(ciclohexilmetil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 112-114°C. - - - - -

10. Análisis para $C_{16}H_{20}N_2O$:

Calculado: C = 74,97%, H = 7,86%, N = 10,93%,
Hallado : C = 75,10%, H = 7,86%, N = 10,95%.

15. Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero utilizando 2-amino-6-metilpiridina y 2-(ciclohexilmetil)-acetacetato de etilo como compuestos de partida se obtiene 2,6-dimetil-3-(ciclohexilmetil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 124-126°C. - - - - -

Análisis para $C_{17}H_{22}N_2O$:

Calculado: C = 75,52%, H = 8,20%, N = 10,36%,
20. Hallado : C = 75,40%, H = 8,22%, N = 10,29%.

Ejemplo 4

Se disuelven 4,77 g de cloruro de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 50 ml de agua y el valor de pH de la mezcla se ajusta a 7 con una disolución

acuosa al 10% de carbonato sódico. La mezcla de reacción se agita con 4 porciones de 25 ml de cloroformo, se combinan los extractos de cloroformo, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Se destila acetato de etilo a través del residuo. Se obtienen 4,0 g (99%) de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 127-128°C después de recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter. - -

5. Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O$:
Calculado: C = 71,26%, H = 6,98%, N = 13,85%,
10. Hallado : C = 71,09%, H = 6,98%, N = 13,67%.

Siguiendo el proceso descrito anteriormente pero partiendo de cloruro de 2-metil-3-n-decil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina se obtiene 2-metil-3-n-decil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 66-67,5°C. - - - - -

15. Análisis para $C_{19}H_{28}N_2O$:
Calculado: C = 75,96%, H = 9,39%, N = 9,32%,
Hallado : C = 76,11%, H = 9,40%, N = 9,34%.

Ejemplo 5

Se disuelven 4,45 g de 2-metil-3-etil-7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en etanol, con calentamiento y entonces se añaden a la disolución obtenida 25 ml de una disolución al 28% en peso de cloruro de hidrógeno en etanol. Al precipitar los cristales se separan por filtración y se lavan con etanol. Se obtienen 5,01 g (97%) de cloruro de 2-metil-3-etil-7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que

20.

25.

funde a 176-180°C. - - - - -

Análisis para $C_{11}H_{11}N_2OCl.HCl$:

Calculado: C = 50,98%, H = 4,57%, N = 10,81%, Cl = 13,68%,

Hallado : C = 50,82%, H = 4,74%, N = 10,92%, Cl = 13,44%.

5. Ejemplo 6

Se disuelven 4,04 g de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 50 ml de etanol y la disolución se hidrogena en presencia de 2 g de catalizador de níquel Raney, lavado previamente con etanol para dejarlo anhidro. Se realiza hidrogenación bajo presión atmosférica. En unas siete horas se consume la cantidad calculada de hidrógeno y el consumo de hidrógeno baja rápidamente a cero. El catalizador se separa por filtración y la disolución en etanol se evapora. Se obtienen 4,10 g (99,5%) de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidina como aceite de color amarillo pálido que no cristaliza y que puede destilarse bajo una presión de 25 mmHg a 190°C. - - - - -

15.

Análisis para $C_{12}H_{18}N_2O$:

Calculado: C = 69,87%, H = 8,80%, N = 13,58%,

20. Hallado : C = 69,82%, H = 8,96%, N = 13,62%.

Cuando en el proceso descrito anteriormente se utiliza un catalizador de paladio o carbono al 10% en vez de níquel Raney, se consume la cantidad calculada de hidrógeno en 10 horas y se obtiene 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidina como aceite que no cristali

25.

za. -----

Ejemplo 7

Una mezcla de 10,8 g de 2-amino-6-metilpiridina, 15,8 g de 2-etilacetato de etilo y 100 g de ácido fosfórico se agita a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluye con 75-100 ml de agua y luego su valor de pH se ajusta a 7 con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtienen 17,2 g (85%) de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 127-128°C después de recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter. Cuando el producto se mezcla con el producto del Ejemplo 6 no se observa disminución del punto de fusión. -----

15. Ejemplo 8

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 7 pero utilizando 0,02 moles de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0,02 moles de 2-etilacetato de etilo se obtiene 2-metil-3-etil-9-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 128°C después de recristalización a partir de una disolución acuosa al 70% de etanol. Rendimiento: 73%. -----

Análisis para $C_{11}H_{12}N_2O_2$:

Calculado: C = 64,69%, H = 5,92%,
Hallado : C = 64,90%, H = 6,15%.

Ejemplo 9

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 1 pero haciendo reaccionar 0,02 moles de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0,02 moles de 2-etilacetato de etilo se obtiene cloruro de 2-metil-3-etil-9-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 175-178°C después de recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter. Rendimiento: 59%.

Análisis para $C_{11}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$:

Calculado: C = 55,12%, H = 5,47%, Cl⁻ = 14,79%,
10. Hallado : C = 55,22%, H = 5,51%, Cl⁻ = 14,67%.

Ejemplo 10

15. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 7 pero haciendo reaccionar 0,02 moles de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0,02 moles de 2-bencilacetato de etilo se obtiene 2-metil-3-bencil-9-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 124-125°C, después de recristalización a partir de etanol. Rendimiento: 70%. - - - - -

Análisis para $C_{16}H_{14}N_2O_2$:

Calculado: C = 72,16%, H = 5,30%,
20. Hallado : C = 71,97%, H = 5,41%.

Ejemplo 11

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 7 pero haciendo reaccionar 0,02 moles de 2-amino-5-nitropiridina y

0,02 moles de 2-etilacetato de etilo se obtiene 2-metil-3-etil-7-nitro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina. Rendimiento: 38%. El producto está contaminado por una pequeña cantidad de la 2-amino-5-nitropiridina de partida que puede eliminarse fácilmente por cristalización a partir de etanol. Punto de fusión después de dos cristalizaciones subsiguientes a partir de etanol: 163-164°C. - - - - -

5. Análisis para C₁₁H₁₁N₃O₃:
Calculado: C = 56,65%, H = 4,75%,
10. Hallado : C = 56,50%, H = 4,60%.

Ejemplo 12

15. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 3 pero haciendo reaccionar 0,02 moles de 2-amino-5-nitropiridina y 0,02 moles de 2-etilacetato de etilo se obtiene 2-metil-3-etil-7-nitro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 164-165°C después de dos recristalizaciones subsiguientes a partir de etanol. Rendimiento: 51%. El producto no presenta ningún descenso del punto de fusión cuando se mezcla con el producto del Ejemplo 11. - - - - -

20. Ejemplo 13

Se refluyen durante 16 horas 0,02 moles de cloruro de 2-amino-4-metilpiridina y 0,03 moles de 2-etilacetato de etilo en 50 ml de piridina. El disolvente y el exceso de cetoéster se separan por destilación bajo presión reducida y

el residuo se cristaliza a partir de una mezcla de etanol y éter. Se obtiene cloruro de 2,8-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 192-198°C. Rendimiento: 39%. Después de recristalización a partir de etanol el producto funde a 195-199°C. - - - - -

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 60,38%, H = 6,33%, Cl⁻ = 14,85%,
Hallado : C = 60,41%, H = 6,38%, Cl⁻ = 14,67%.

Ejemplo 14

10. Se hacen reaccionar 0,02 moles de bromuro de 2-aminopiridina y 0,03 moles de 2-n-propilacetato de etilo como se ha descrito en el Ejemplo 13 para proporcionar bromuro de 2-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina. Rendimiento: 49%. El producto se sublima a 210°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O.HBr$:

Calculado: C = 50,90%, H = 5,34%,
Hallado : C = 50,81%, H = 5,20%.

20. La base libre, liberada de la sal de bromuro de hidrógeno de manera convencional, funde a 57-58°C. La 2-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina obtenida se cristaliza a partir de n-hexano. El producto no da descenso alguno de punto de fusión cuando se mezcla con la base liberada de cloruro de 2-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina. - - - - -

25.

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O$:

Calculado: C = 71,26%, H = 6,98%,

Hallado : C = 71,32%, H = 6,86%.

Ejemplo 15

5. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 13 pero haciendo reaccionar 0,02 moles de yoduro de 2-aminopiridina y 0,03 moles de 2-n-propilacetato de etilo se obtiene yoduro de 2-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 200-210°C después de recristalización a partir de etanol. Rendimiento: 53%. - - - - -

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O.HI$:

Calculado: C = 43,66%, H = 4,58%,

Hallado : C = 43,41%, H = 4,67%.

15. La base libre, liberada de la sal yoduro de manera convencional, funde a 58-59°C. El producto no da disminución alguna del punto de fusión cuando se mezcla con la 2-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina obtenida en el Ejemplo 14. - - - - -

Ejemplo 16

20. Se agitan a 145°C y durante una hora 0,02 moles de ácido 2-aminonicotínico y 0,02 moles de 2-etilacetato de etilo en 20 g de ácido polifosfórico. La mezcla de reacción se diluye con 10 ml de agua y su valor de pH se ajusta hasta

la neutralidad con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%. El producto aceitoso precipitado se extrae con tres porciones de 25 ml de cloroformo y los extractos de cloroformo se combinan, se secan y se evaporan. Se obtiene 2-metil-3-etil-9-carbonil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 177-179°C después de recristalización a partir de etanol. Rendimiento: 41%. - - - - -

5.

Análisis para $C_{12}H_{12}N_2O_3$:

Calculado: C = 62,02%, H = 5,21%,

10.

Hallado : C = 62,10%, H = 5,13%.

Ejemplo 17

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 7 pero haciendo reaccionar 0,02 moles de 2-amino-4-etoxicarbonilpiridina y 0,02 moles de 2-etilacetato de etilo se obtiene 2-metil-3-etil-8-etoxicarbonil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 94-96°C después de cristalización a partir de etanol. Rendimiento: 64%. - - - - -

15.

Análisis para $C_{14}H_{16}N_2O_3$:

Calculado: C = 64,60%, H = 6,20%,

20.

Hallado : C = 64,44%, H = 6,24%.

Ejemplo 18

Se agitan 0,02 moles de 2-amino-4-etoxicarbonilpiridina y 0,02 moles de 2-etilacetato de etilo en una mezcla de 10 ml de oxiclорuro de fósforo y 2 g de ácido polifos

- fórico a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trata con 20 ml de etanol a 70-80°C, después de lo cual se neutraliza con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% (p/v) con refrigeración mediante hielo. Se evapora el etanol y el residuo se extrae con cuatro porciones de 25 ml de cloroformo y los extractos combinados se secan y se evaporan. El residuo de la evaporación se tritura con éter para dar 2-metil-3-etil-8-etoxicarbonil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina cristalina, que funde a 95-96°C. Rendimiento: 42%. El producto no da descenso alguno del punto de fusión cuando se mezcla con el producto del Ejemplo 17. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 19

- Se disuelven 0,01 moles de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 20 ml de acetona, se añaden 0,03 moles de yoduro de metilo y la mezcla se mantiene en un tubo de matraz a 150°C durante 24 horas. La disolución se concentra entonces a 10 ml y se deja reposar durante 24 horas. Precipita yoduro de 1,2,6-trimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funde a 203-206°C después de recristalización a partir de etanol. Rendimiento: 86%. - - - -
- 15.
- 20.

Análisis para $C_{13}H_{17}N_2O$:

Calculado:	C = 45,37%,	H = 4,98%,
Hallado :	C = 45,16%,	H = 4,81%.

25.

Ejemplo 20

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 6, par

tiendo de 0,02 moles de 2-metil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, se obtiene 2-metil-3-etil-6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina incolora que puede destilarse a 146-148°C/6 mmHg. Rendimiento (utilizando níquel Raney como catalizador): 96%, (utilizando paladio sobre carbón como catalizador): 97%. - - - - -

5.

Después de un corto reposo cristaliza el producto. - - - - -

Análisis para $C_{11}H_{16}N_2O$:

Calculado: C = 68,72%, H = 8,39%,

10.

Hallado : C = 68,67%, H = 8,40%.

Ejemplo 21

Se disuelven 0,01 moles de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 20 ml de acetona, se añaden 0,03 moles de yoduro de metilo y la mezcla se mantiene en un tubo de matraz a 150°C durante 24 horas. La disolución se evapora hasta la sequedad, el residuo se disuelve en 15 ml de metanol y se añade una disolución de 0,05 moles de tetrahidrobórato sódico (III) en 10 ml de agua. Después de 4 horas el metanol se separa por destilación y la fase acuosa se extrae con tres porciones de 20 ml de cloroformo. La fase orgánica se seca y se evapora y a la substancia aceitosa obtenida se le añaden 10 ml de etanol saturado con ácido clorhídrico. Se obtiene cloruro de 1,2,6-trimetil-3-etil-1,2,3,6,7,8,9,9a-octahidro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina que cristaliza cuando se tritura con éter. El producto obtenido des-

15.

20.

25.

pués de recristalización a partir de una mezcla de acetona y éter se sublima por encima de 206°C. Rendimiento: 41%. - - -

Análisis para $C_{13}H_{20}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 60,81%, H = 8,24%, Cl^- = 13,81%,

5. Hallado : C = 60,64%, H = 8,12%, Cl^- = 13,96%.

Ejemplo 22

- Se disuelven 10 g de 3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 100 ml de etanol y se añaden 12 g de ácido fumárico en 100 ml de etanol. La mezcla se lleva a la ebullición y entonces se enfría. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con una pequeña porción de etanol y se secan. Se obtienen 12,5 g (78,5%) de fumarato de di-(3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio), que funde a 185-186°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -
- 10.
- 15.

Análisis para $C_{28}H_{32}N_4O_6$:

Calculado: C = 64,60%, H = 6,20%, N = 10,76%,

Hallado : C = 64,35%, H = 6,24%, N = 10,40%.

Ejemplo 23

- Se disuelven 10 g de 3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 100 ml de etilmetilcetona con calentamiento y a la disolución obtenida se le añade una disolución de 12 g de ácido maleico en 100 ml de etilmetilcetona. La mezcla de reacción se lleva a la ebullición y entonces se
- 20.

- enfria. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con una pequeña porción de etilmetilcetona. Se obtienen 14,0 g (87,9%) de bimalato de (3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio), que funde a 137-138°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -
- 5.

Análisis para $C_{16}H_{18}N_2O_5$:

Calculado: C = 60,36%, H = 5,70%, N = 8,80%,
Hallado : C = 60,35%, H = 5,72%, N = 8,65%.

Ejemplo 24

10. Se disuelven 10 g de 3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 100 ml de acetona con calentamiento y se añade una disolución de 7 g de ácido salicílico en 100 ml de acetona. La mezcla de reacción se lleva a la ebullición y luego se enfria. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con acetona y se secan. Se obtienen 11,5 g (67,6%) de salicilato de 3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio, que funde a 126-128°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -
- 15.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_4$:

20. Calculado: C = 67,04%, H = 5,92%, N = 8,22%,
Hallado : C = 67,50%, H = 5,94%, N = 8,25%.

Ejemplo 25

Se disuelven 10 g de 3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 30 ml de etanol con calentamiento

- y, a la disolución obtenida, se le añade una disolución de 19,2 g de ácido cítrico en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se lleva a la ebullición y luego se enfría. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con etanol y se secan. Se obtienen 18,2 g (92,4%) de bicitrato de (3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio), que funde a 136-137°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -
- 5.

Análisis para $C_{18}H_{22}N_2O_8$:

10. Calculado: C = 54,83%, H = 5,62%, N = 7,10%,
Hallado : C = 55,08%, H = 5,70%, N = 7,01%.

Ejemplo 26

- Se disuelven 10 g de 3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 100 ml de acetona con calentamiento y a la disolución obtenida se le añade una disolución de 13,4 g de ácido maleico D,L en 100 ml de acetona. La mezcla de reacción se lleva a la ebullición y luego se enfría. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con acetona y se secan. Se obtienen 11,5 g (69,4%) de bi-2-hidroxisuccinato de (3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio), que funde a 141-142°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -
- 15.
- 20.

Análisis para $C_{28}H_{34}N_4O_7$:

25. Calculado: C = 62,44%, H = 6,36%, N = 10,40%,
Hallado : C = 62,47%, H = 6,76%, N = 10,43%.

Ejemplo 27

- Se disuelven 10,0 g de 3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina en 50 ml de etanol con calentamiento y a la disolución obtenida se le añaden 2,8 ml de un ácido sulfúrico acuoso al 96-97% en peso. La mezcla se lleva a la ebullición y luego se enfría. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con etanol y se secan. Se obtienen 5 g (33%) de bisulfato de (3-etil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio), que funde a 199-200°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -
- 5.
- 10.

Análisis para $C_{12}H_{16}N_2O_5S$:

Calculado: C = 47,99%, H = 5,40%, N = 9,33%,
Hallado : C = 48,31%, H = 5,51%, N = 9,55%.

Ejemplo 28

15. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 2 pero utilizando 2-amino-4-metilpiridina como compuesto aminopiridínico de partida se obtiene cloruro de 3-etil-2,8-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio, que funde a 195-200°C después de recristalización a partir de etanol. Rendimiento: 64%.

20. Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O.HCl$:

Calculado: C = 60,38%, H = 6,33%, N = 11,74%, Cl = 14,85%,
Hallado : C = 60,42%, H = 6,38%, N = 11,82%, Cl = 14,67%.

Ejemplo 29

Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 2 pero

utilizando 2-amino-4,6-dimetilpiridina como aminopiridina de partida se obtiene cloruro de 3-etil-2,6,8-trimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio, que funde a 198-205°C después de recristalización a partir de etanol. - - - - -

5. Análisis para $C_{13}H_{16}N_2O.HCl$:
Calculado: C = 61,78%, H = 6,78%, N = 11,08%, Cl = 14,03%,
Hallado : C = 62,08%, H = 6,81%, N = 11,17%, Cl = 13,82%.

Ejemplo 30

10. Siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 2 pero utilizando etiléster de ácido 2-etil-3-oxocáprico como oxoéster se obtiene cloruro de 3-etil-6-metil-3-n-propil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio, que funde a 160-165°C después de recristalización a partir de etanol. Rendimiento: 75%. -

15. Análisis para $C_{14}H_{18}N_2O.HCl$:
Calculado: C = 63,03%, H = 7,18%, N = 10,50%, Cl = 13,29%,
Hallado : C = 63,28%, H = 7,32%, N = 10,58%, Cl = 13,15%.

Ejemplo 31

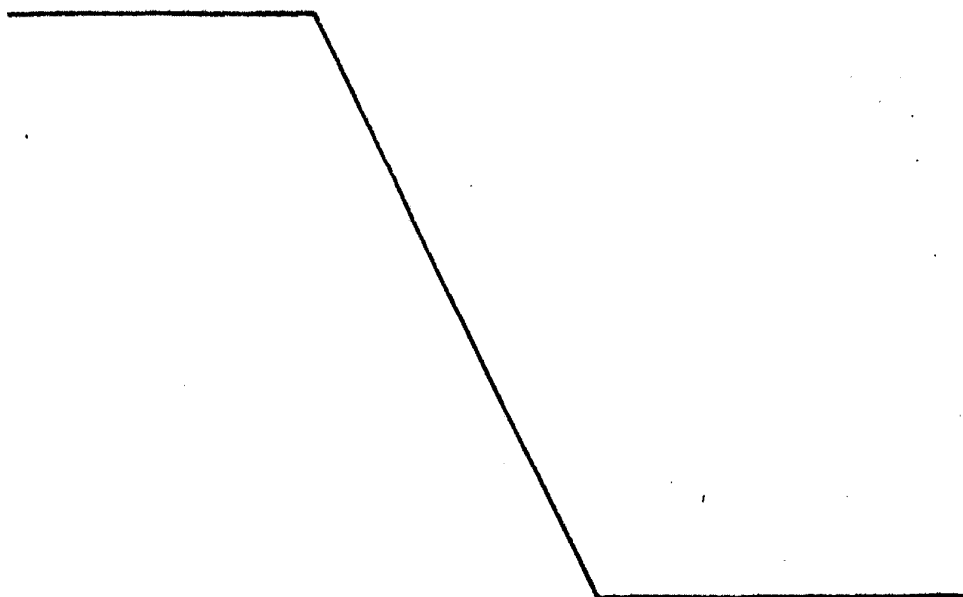
20. Una mezcla de 2,16 g de 2-amino-5-metilpiridina y 3,16 g de 2-etilacetato de etilo en una mezcla de 4,6 ml de oxiclорuro de fósforo y 1,4 g de ácido polifosfórico se agita a 120-130°C durante 45 minutos. El desprendimiento inicialmente violento de gas cesa gradualmente. La mezcla de reacción se trata con 20 ml de etanol y se cristaliza después del enfriamiento y de un rayado. Los cristales precipi-

tados se separan por filtración. Los 4,6 g de sal de ácido clorhídrico se disuelven en 20 ml de agua y la disolución se neutraliza con una disolución acuosa de carbonato sódico al 20% (p/v). Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con agua y se secan. Se obtienen 2 g (49%) de 3-etil-2,7-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, que funden a 154-156°C después de recristalización a partir de metanol. -----

Análisis para $C_{12}H_{14}N_2O$:

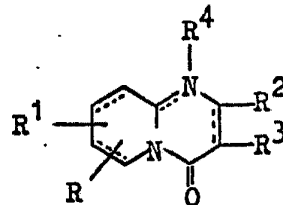
10. Calculado: C = 71,42%, H = 6,98%, N = 13,85%,
Hallado : C = 71,42%, H = 7,08%, N = 13,91%.

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 derivados pirido[1,2-g]pirimidina y, más particularmente, para la preparación de compuestos de la fórmula I - - - - -



5. y de sus sales y sales cuaternarias - - - - -

(en que - - - - -

R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, nitro, hidroxilo, amino, alcoxi inferior, carboxi o un derivado del grupo carboxi; - - - - -

10. R¹ significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior; - - -

R² significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono; - - - - -

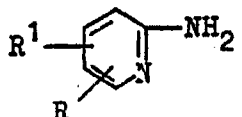
R³ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo aralquilo C₇₋₁₂ opcionalmente substituido

15. con halógeno en el anillo aromático; o un grupo cicloalquilalquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono; - - -

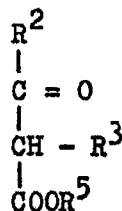
R⁴ representa un solo par de electrones, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; - - - - -

las líneas de trazos representan otros enlaces opcionales),

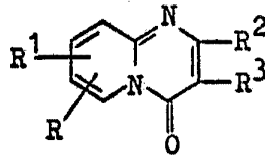
caracterizado porque comprende hacer reaccionar una 2-amino-
5. piridina de la fórmula II - - - - -



o una sal de adición de ácido de la misma (en que R y R¹ tie-
nen el mismo significado que se ha indicado anteriormente)
con un beta-oxoéster de la fórmula III - - - - -



10. (en que R² y R³ tienen el mismo significado que se ha indica-
do anteriormente y R⁵ es alquilo inferior) actuándose de mo-
do que, en el caso de la preparación de la 2,3-dimetil-, la
2-metil-3-etil-, la 2,3,7-trimetil-, la 2-metil-3-etil-7-bro-
mo- y la 2,6,8-trimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimi-
dina, la reacción se realiza en la mezcla de oxiclorigo fos-
foroso y ácido polifosfórico y, después, si se desea, se re-
duce el compuesto de la fórmula IV - - - - -
15.



así obtenido (en la que R^1 , R^2 , R^3 y R son como se ha indicado anteriormente) y, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I y, si se desea, se convierte un sustituyente halogenoalquílico en un sustituyente alquílico y, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula I en su sal o sal cuaternaria o se libera de su sal o se transforma una sal en otra sal. - - - - -

5.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar de 0,5 a 1,5 moles de un compuesto de la fórmula III, calculado por 1 mol de un compuesto de la fórmula II. - - - - -

3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprende realizar la reacción en presencia de un agente condensante ácido. - - -

15.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende utilizar una mezcla de ácido polifosfórico y de oxiclорuro fosforoso como agente condensante ácido. - - - - -

20.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende utilizar de

0,5 a 10 moles, preferentemente de 2 a 5 moles, de oxiclورو fosforoso y de 1 a 150 g de ácido polifosfórico calculado por mol de un compuesto de la fórmula III. - - - - -

5. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende realizar la reacción entre los compuestos de las fórmulas II y III a 20-200°C, preferentemente a una temperatura de entre 80 y 160°C. - - - - -

10. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende descomponer la mezcla de reacción formada en la interacción realizada en presencia de una mezcla de ácido polifosfórico y oxiclورو fosforoso con un alcohol inferior o agua o un álcali. - - - - -

15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, caracterizado porque comprende utilizar ácido polifosfórico como agente condensante ácido. - - - - -

20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque comprende utilizar ácido polifosfórico en una cantidad de 200 a 2000 % basada en el peso del compuesto de la fórmula II y realizar la reacción a 40-200°C, preferentemente a 60-180°C. - - - - -

10.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque comprende utilizar un haluro de hidrógeno o un ácido alcanóico, preferentemente ácido acético o ácido

propiónico, como agente condensante ácido. - - - - -

5. 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende reducir un compuesto de la fórmula IV por medio de hidrogenación catalítica, preferentemente en presencia de un catalizador a base de níquel Raney, paladio, rodio, platino u óxido de platino o con un hidruro complejo de metal. - - - - -

10. 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque comprende utilizar borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o hidruro de sodio-bis(etoximetoxi)-aluminio. - - - - -

15. 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, comprende hacer reaccionar 2-amino-6-metilpiridina con un 2-etilacetoacetato de alquilo, preferentemente con 2-etilacetoacetato de etilo. - - - - -

20. 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, para la preparación de 2,6-dimetil-3-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, comprende descarboxilar el correspondiente derivado carboxi, preferentemente la 2,6-dimetil-3-etil-9-carboxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina. - - - - -

15.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

racterizado porque, para la preparación de 2,6-dimetil-3-
etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidina, comprende someter
una 3-halogenoetil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimi-
dina, preferentemente la 3-cloroetil-2,6-dimetil-4-oxo-4H-pi-
rido[1,2-a]pirimidina, a deshalogenación selectiva. - - - -

5.

16.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS PIRIDO[1,2-a]PIRIMIDINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de cincuenta y dos hojas, folia-
das y mecanografiadas por una sola de sus caras.

10.

BARCELONA, 19 AGO. 1978
P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.