

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente solicitud y con el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES

11 NUMERO
476.837
12 FECHA DE PRESENTACION
29 DICIEMBRE 1978

10 A1

FE

13 PRIORIDADES: 14 NUMERO	15 FECHA	16 PAIS
CI-1795	29 Diciembre 1977	Hungría
17 FECHA DE PUBLICIDAD	18 CLASIFICACION INTERNACIONAL	19 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	- - -
20 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento de preparar derivados pirimidínicos condensados con cabeza de puente de nitrógeno"		
21 SOLICITANTE (ES)		
CHINOIN GYÓGYSZER ES VEGYESZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-5, Tó utca, H-1045 Budapest IV, Hungría		
22 INVENTOR (ES)		
István Hermeecz, Zoltán Mészáros, Tibor Breining, Sándor Virág, Lelle Vasvári née Debreczi, Ágnes Horváth, Gábor Nagy, Attila Mándi, Tamás Szűts, István Bitteser y Gyula Sebestyén		
23 TITULAR (ES)		
24 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

Case 553 24503-77 KY/pj
EX-HU-III

UNE A - 4 MOD 3108

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR
QUALITY

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

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-
5. ciliada en 1-5, Tó utca, H-1045 Budapest IV, Hungría, por
"Procedimiento de preparar derivados pirimidínicos condensa-
dos con cabeza de puente de nitrógeno", con prioridad de la
solicitud húngara CI-1795 de fecha 29 Diciembre 1977. - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

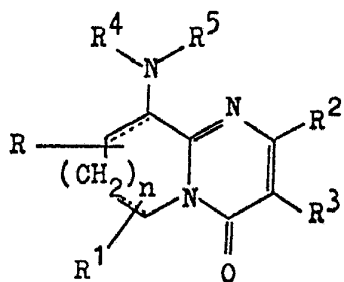
10. La presente invención se refiere a un procedimien-
to para la preparación de nuevos compuestos pirimidínicos
condensados con cabeza de puente de nitrógeno. Los nuevos
compuestos pueden utilizarse en terapia principalmente como
composiciones antialérgicas o antiasmáticas. - - - - -
15. Es conocido que los derivados pirido(1,2-a)pirimi-
dina poseen valiosas propiedades de influencia sobre el sis-
tema nervioso central, entre las que destacan las analgési-
cas (memoria de la patente británica 1.209.946). El represen-
te más favorable de los anteriores compuestos es el analgési

co metosulfato de 1,6-dimetil-3-etoxicarbonil-6-metil-4-oxo-4H-pirido(1,2-a)-pirimidinio (PROBON^R, Rimazolium)

[Arzneimittelforschung 22, 815 (1972)]. Los derivados pirido(1,2-a)pirimidina se preparan por cierre del anillo de los adecuados dialquilésteres del ácido (2-piridilaminometilen)-malónico. Otros derivados pirido(1,2-a)pirimidina se han descrito en la memoria de la patente británica 1.454.312. - - -

5.

La presente invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general - - - - -



I

10. y de sales, hidratos y estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros de los mismos, en que - - - - -

la línea de puntos superior significa un enlace carbono-carbono opcionalmente presente, - - - - -

R significa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, - - - - -

15. R¹ significa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, estirilo o carboxi o un derivado del mismo, o - - - - -

R y R¹ forman conjuntamente -(CH=CH)₂, cuando la línea de

puntos forma otro enlace C-C y en cualquier otro caso se halla presente un simple enlace en la posición 6,7, - - -

5. R^2 significa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o hidroxilo, - - - - -
- R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, alcanofilo C_{1-4} , carboxi o un derivado del mismo o $-(CH_2)_m-COOH$ o un derivado del mismo en el grupo carboxi, y $m = 1, 2, 3,$ - - -
10. R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido por hidroxilo o carboxi, trifluometilo, arilo C_{6-10} opcionalmente substituido, fenil-alquilo C_{1-3} o heterociclo opcionalmente substituido, - - - - -
- R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , fenilalquilo C_{1-4} , alcanofilo que contiene alquilo C_{1-4} o benzofilo o heteroarofilo opcionalmente substituidos o - - - - -
15. R^4 y R^5 forman conjuntamente con el nitrógeno al que están fijados un anillo piperidino, pirrolidino o morfolino o -
- R^4 y R^5 forman conjuntamente con el nitrógeno contiguo al que están fijados un grupo de la fórmula $-N=C(R^6R^7)$, en que R^6 es hidrógeno y R^7 significa fenilo opcionalmente substituido, y - - - - -
20. $n = 1.$ - - - - -

La expresión "alquilo inferior" utilizada a conti-

5. nuación para los grupos alquilo o los grupos que contienen alquilo, tales como alcoxi, significa hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta o ramificada C_{1-6} , preferentemente C_{1-4} , tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, etc. - - - - -

10. La expresión "derivado del grupo carboxilo" significa los derivados usuales de los ácidos carboxílicos, tales como alcoxicarbonilo inferior, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo u otros ésteres, un grupo carbamóilo opcionalmente substituido por uno o dos alquilos inferiores, arilos o aralquilos, otro ciano, hidracido de ácido carboxílico o ácido hidroxámico (-CO-NHOH). - - - - -

15. La expresión "arilo" utilizada sola o en grupos que contienen arilo tales como ariloxi, puede significar grupos aromáticos opcionalmente substituidos C_{6-10} , tales como fenilo o naftilo o derivados substituidos de los mismos. - -

20. La expresión "aralquilo" utilizada sola o en grupos que contienen aralquilo, tales como "aralcoxi", puede significar alquilo C_{1-3} substituido por fenilo o naftilo, tales como bencilo, beta-feniletilo, alfa,beta-difeniletilo, beta,beta-difeniletilo, etc. - - - - -

La expresión "alquilo opcionalmente substituido" tal como se utiliza a continuación significa alquilo opcio-

nalmente substituido por hidrox*i*, halógeno, carboxi o deriva-
dos del mismo, amino, amino substituido, alcoxi o alcanoiloxi,
tales como trifluometilo, hidroxietilo, aminoetilo, carboximetilo,
beta-carboxietilo, etc. - - - - -

5. La expresión "alcanofilo inferior" tal como se utiliza a continuación puede significar grupos que contengan de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilo, preferentemente radicales de ácidos alcanocarboxílicos, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, etc. - - - - -

10. La expresión "arofilo" indica radicales ácidos de ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico o opcionalmente substituido. - - - - -

15. La expresión "heteroarilo" puede significar radicales de ácidos carboxílicos heterocíclicos, tales como ácido piridina-2-, -3- ó 4-carboxílico, ácido furancarboxílico, etc. - - - - -

20. La expresión "grupo heterocíclico" significa anillos mono- o bicíclicos que contienen de 1 a 4 nitrógenos, oxígenos y/o azufres y que son opcionalmente anillos aromáticos opcionalmente substituidos o parcial o completamente saturados, tales como tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, benzotiazolilo, ben-

cisotiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, triacinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperacinilo, N-metilpiperacinilo, etc. - - - - -

- La expresión "heteroarilo" utilizada a continuación significa un sistema de anillos aromáticos opcionalmente substituidos, mono- o bicíclicos, que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre tales como tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, tetrazolilo, triadiazolilo, triacinilo, etc. - - - - -
- 5.
- 10.

- Los grupos arilo, el grupo arilo de los grupos aralquilo y los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente substituidos por uno o más grupos o átomos adecuados, tales como halógeno (tal como cloro, bromo, yodo o flúor), alquilo inferior (tal como metilo, etilo), alcoxi inferior (tal como metoxi, etoxi), alquilendioxi inferior (metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi), mono-, di- o trihalógenoalquilo (tal como trifluometilo), amino, alcanoilamino, amino substituido, carboxi o derivados del mismo, ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, hidroxilo, alcanoiloxi, aroiloxi, heteroariloxi, nitro, mercapto, alquiltio inferior, etc. - - - - -
- 15.
- 20.

- Son representantes preferidos de los nuevos compuestos preparados según la presente invención los derivados
- 25.

- en los cuales - - - - -
- R significa hidrógeno; - - - - -
- R¹ representa hidrógeno, alquilo inferior (preferentemente metilo), estirilo o alcoxicarbonilo inferior (preferentemente metoxicarbonilo o etoxicarbonilo); - - - - -
- 5.
- R² significa hidrógeno, alquilo inferior (tal como metilo) o hidroxi; - - - - -
- R³ significa carboxi, alcoxicarbonilo inferior (preferentemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), carbamóilo, ciano, formilo, alquilo inferior (preferentemente metilo) o fenilo; o - - - - -
- 10.
- R⁴ significa hidrógeno, alquilo inferior (preferentemente metilo), hidroxietilo, carboxialquilo, fenilo o naftilo preferentemente substituidos, trifluometilo, bencilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, benzotiazol-2-ilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo; - - - - -
- 15.
- R⁵ significa halógeno, alcanóilo inferior (preferentemente acetilo), benzóilo o nicotinóilo; o - - - - -
- NR⁴R⁵ significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o -N=CR⁶R⁷, en la cual R⁶ significa hidrógeno y R⁷ es fenilo opcionalmente substituido; - - - - -
- 20.
- n = 0 ó 1. - - - - -

- R^4 significa particularmente fenilo que lleva opcionalmente uno, dos o tres substituyentes en la posición o, m y/o p, elegidos entre hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, ácido sulfónico, carboxi o sus derivados, alcoxi, alquilen-dioxi, amino, amino substituido, nitro y trifluometilo. Los compuestos de la fórmula general I en que R significa hidrógeno, R^1 representa 6-metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 significa carboxi, R^4 significa fenilo opcionalmente substituido, R^5 es hidrógeno, $n = 1$ y sus sales farmacéuticas presentan propiedades particularmente favorables. - - - - -
- 5.
- 10.

Los compuestos de la fórmula general I forman sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Pueden formarse cloruros, bromuros, yoduros, sulfatos, nitratos, fosfatos, maleatos, malatos, succinatos, acetatos, tartratos, lactatos, fumaratos, citratos, etc. - -

15.

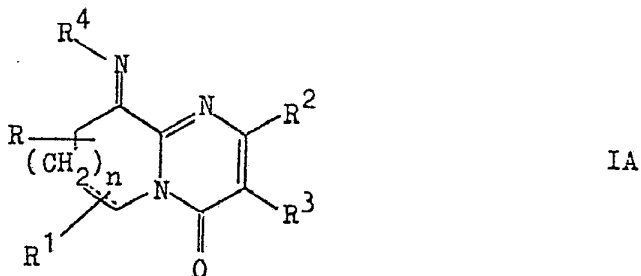
Los compuestos de la fórmula general I que contienen grupos carboxi o de ácido sulfónico forman sales con bases farmacéuticamente aceptables, tales como sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas o potásicas, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas o magnésicas, sales amónicas, sales formadas con aminas orgánicas, tales como sales trietilamínicas, sales etanolamínicas, etc. -

20.

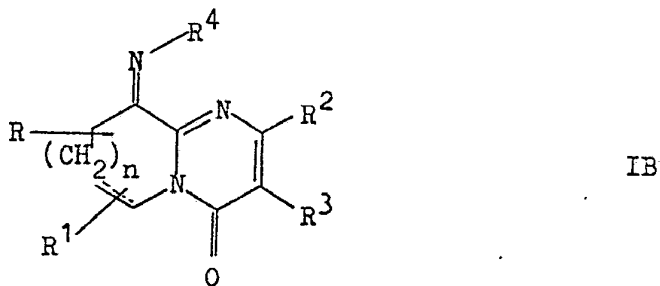
La presente invención provee también a la preparación de los isómeros ópticos y geométricos y de los tautómeros de los compuestos de la fórmula general I. La estructura

25.

de los isómeros geométricos se ilustra por medio de las fórmulas (IA) y (IB): - - - - -

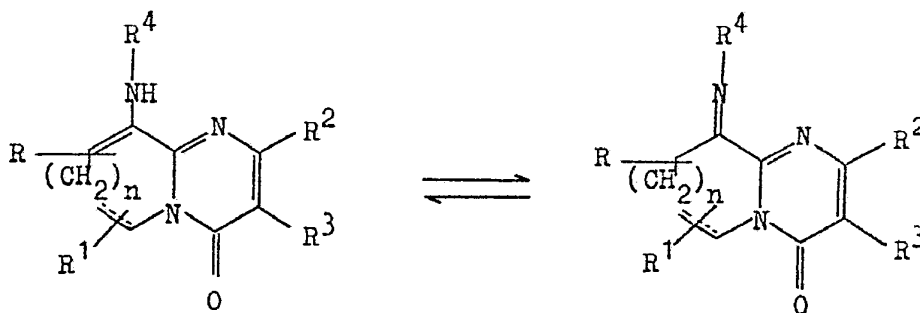


y - - - - -



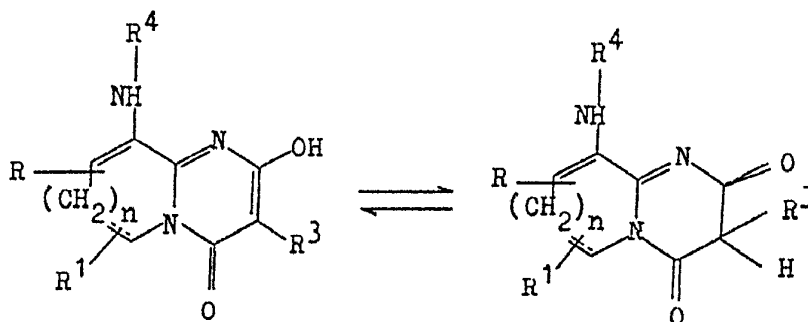
(R^5 = hidrógeno) - - - - -

5. La estructura de los tautómeros se ilustra por medio del esquema A de reacción: - - - - -



(R^5 = hidrógeno) - - - - -

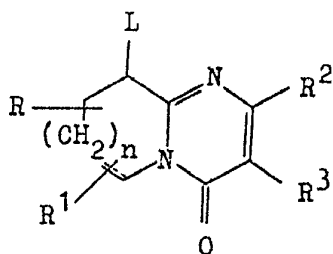
Cuando se preparan los compuestos de la fórmula general I que contienen hidroxilo como R² puede también tener lugar tautomería cetoenol ilustrada en el esquema B de reacción: -----



5. en las que los substituyentes son como se han definido anteriormente. -----

Según el procedimiento de la presente invención, los nuevos compuestos de la fórmula general I, sus sales, hidratos, isómeros ópticamente activos, geométricos y estereo y sus tautómeros pueden prepararse por -----

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general -----



II

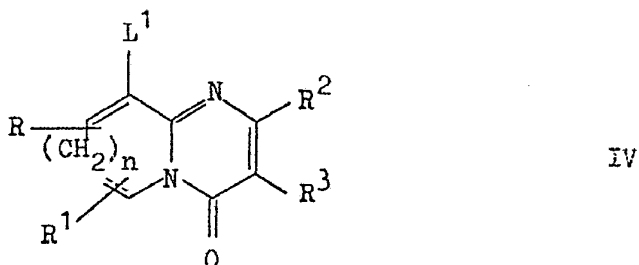
en que R, R¹, R², R³, n y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente y L es un grupo que parte, con

un compuesto de la fórmula general - - - - -



en que R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, y si se desea oxidar el producto formado sin aislamiento o después de aislamiento, o - - - - -

5. b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general -



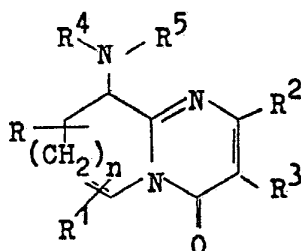
- en que R, R¹, R², R³, n y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente y L¹ es un grupo que parte o un tautómero del mismo con un compuesto de la fórmula general III, en que R⁴ y R⁵ son como se ha dado anteriormente, y someter, si se desea, un compuesto de la fórmula general I así obtenido a una o más conversiones, es decir convirtiendo R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵ en otro R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵ por métodos conocidos en sí, convirtiendo un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo ácido en sal por reacción del mismo con una base farmacéuticamente aceptable, convirtiendo un compuesto básico de la
- 10.
- 15.

- fórmula general I en sal de adición de ácido por reacción del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, liberando un compuesto de la fórmula general I de su sal formada con un ácido o una base o separando un racemato de la fórmula general I en sus antípodas ópticamente activos. - - - - -
- 5.

- En los compuestos de la fórmula general II utilizados como materiales de partida en la variante a) del procedimiento I representa un grupo que parte utilizado convencionalmente, tal como halógeno, tal como cloro o bromo, alquilsulfoniloxi, tal como metansulfoniloxi, arilsulfoniloxi opcionalmente substituido, tal como p-toluensulfoniloxi o p-bromofenilsulfoniloxi, o alcanoiloxi, tal como acetoxi. La reacción de los compuestos de las fórmulas generales II y III puede realizarse en presencia de un agente de unión de ácido. Como agentes de unión de ácido pueden emplearse preferentemente carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico o potásico, bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato sódico o potásico, sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos débiles, tales como acetato sódico, o un exceso del material de partida de la fórmula general III. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte. Como medio de reacción pueden utilizarse preferentemente hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, ésteres, tales como acetato de etilo, alcoholes, tales como metanol y etanol, o dimetilformamida. La reacción puede realizarse a 0-200°C, preferentemente a temperatura ambiente o
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

bajo calentamiento hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. - - - - -

En la reacción se forman presumiblemente compuestos intermedios de la fórmula general V - - - - -



V

5. en que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente, que, si se desea, pueden oxidarse después de aislamiento o sin aislamiento. Preferentemente el producto intermedio no se aísla sino que la mezcla de reacción se somete al oxígeno del aire a temperatura ambiente o bajo calentamiento, a lo que sigue oxidación. - -
- 10.

- Según la variante b) del procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IV con un compuesto de la fórmula general III. En el compuesto de la fórmula general IV L² puede ser un grupo convencional que parte, tal como halógeno, tal como cloro o bromo, alquilsulfoniloxi, tal como metansulfoniloxi arilsulfoniloxi opcionalmente substituido, tal como p-toluensulfoniloxi o p-bromofenilsulfoniloxi, alcanciloxi, tal como acetoxi o hidroxido. La reacción puede realizarse en presencia de un agente de unión de ácido. Como agentes de unión de ácido pueden em-
- 15.
- 20.

- plearse preferentemente bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato sódico o potásico, sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos débiles, tales como acetato sódico, o un exceso del compuesto de la fórmula general III.
5. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte. Como medios de reacción pueden emplearse preferentemente hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno y ésteres, tal como acetato de etilo. La reacción se realiza preferentemente a 0-200°C, preferentemente a temperatura ambiente o bajo calentamiento, en su caso hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Cuando se utilizan compuestos de la fórmula general IV, que contienen hidroxilo como L¹ como materiales de partida, la reacción se realiza preferentemente en presencia de un agente de unión de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida. - - - - -
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula general I obtenidos por medio de las anteriores variantes de reacción pueden aislarse de la mezcla de reacción por métodos conocidos en sí. Los compuestos de la fórmula general I precipitan frecuentemente a la mezcla de reacción en forma de su sal o hidrato y pueden separarse por medio de filtración o centrifugación. Si la reacción se realiza en medio acuoso el producto final puede aislarse de la mezcla de reacción por agitación con un disolvente orgánico adecuado tal como benceno, cloroformo o éter y por evaporación del disolvente orgánico. Si la reacción se realiza en un disolvente orgánico el compuesto de la fórmula general I puede separarse de la mezcla de reacción
- 20.
- 25.

por eliminación del disolvente orgánico. El compuesto obtenido de la fórmula general I puede purificarse, si se desea, por recristalización o cromatografía. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general I así obtenidos pueden convertirse, si se desea, en otro compuesto de la fórmula general I por medio de métodos conocidos en sí. La conversión puede realizarse en los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y/o R^5 . Las conversiones adicionales pueden realizarse por medio de métodos y bajo condiciones conocidos en sí. - - - - -

10. Un grupo carboxi en R^1 , R^3 o R^4 o R^5 puede convertirse en un grupo alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo o aralquiloxicarbonilo por esterificación mediante métodos conocidos en sí. La esterificación puede realizarse por reacción con un alcohol o fenol adecuados en presencia de un catalizador ácido (tal como ácido sulfúrico concentrado) o por tratamiento con un diazoalcano, tal como diazometano, diazoetano.

20. Un derivado que contenga carboxi puede descarboxilarse por calentamiento y se obtiene así un derivado adecuado que contiene hidrógeno en el lugar del carboxi. La descarboxilación puede realizarse preferentemente en presencia de un ácido (tal como ácido fosfórico). Un derivado que contenga carboxi puede convertirse opcionalmente en una amida de ácido substituida por medio de la reacción con una amina. Pueden prepararse amidas de ácido substituidas, por métodos conocidos en sí, con un éster activo, tal como un éster activo

formado con un etiléster de ácido clorofórmico. - - - - -

- El grupo éster del lugar de R^1 , R^3 , R^4 o R^5 puede reesterificarse por calentamiento con una cantidad en exceso de un alcohol adecuado para dar otro éster. Un éster de la
5. fórmula general I puede tratarse con un ácido o álcali para dar un ácido carboxílico de la fórmula general I. La hidrólisis alcalina puede realizarse con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso o en alcohol por calentamiento y el ácido se libera de la sal formada de metal alcalino por acidulación. La hidrólisis realizada con un ácido mineral da directamente un ácido carboxílico libre. El éster de la fórmula general I se hace reaccionar con amoníaco en un medio alcohólico acuoso para proporcionar una amida adecuada de ácido de la fórmula general I o, por reacción del mismo con una hidracina opcionalmente substituida (tal como hidracina o metil- o fenilhidracina), se obtiene un hidrazuro adecuado de la fórmula general I. - - - - -
- 10.
- 15.

- Un compuesto que contenga ciano en el lugar de R^1 , R^3 , R^4 o R^5 , de la fórmula general I, puede convertirse en
20. un ácido carboxílico adecuado de la fórmula general I por calentamiento del mismo con ácido sulfúrico concentrado o ácido clorhídrico concentrado o hidróxido de metal alcalino concentrado o en una amida de ácido adecuada de la fórmula general I por medio de una hidrólisis ácida en frío o de una hidrólisis alcalina realizándose la última a unos 50°C. La hidrólisis alcalina se realiza preferentemente en presencia de peró
- 25.

xido de hidrógeno. - - - - -

5. Una amida de ácido de la fórmula general I que contenga un carbamilo en el lugar de R^1 , R^3 , R^4 o R^5 puede calentarse en un medio alcalino o ácido para obtener un ácido carboxílico adecuado de la fórmula general I. La hidrólisis de las amidas de ácido que no se hidrolizan puede realizarse fácilmente en presencia de ácido nítrico. - - - - -

10. Un hidrazuro de ácido carboxílico de la fórmula general I puede hidrolizarse para formar un ácido carboxílico de la fórmula general I por hidrólisis alcalina o ácida. Un compuesto de la fórmula general I que contenga hidrógeno como R^5 puede acilarse para formar un compuesto de la fórmula general I que contenga formilo, alcanilo, aroilo o heteroarilo en el lugar de R^5 . La acilación puede realizarse con un ácido carboxílico adecuado o con un derivado reactivo del mismo por métodos conocidos en sí. Como agentes acilantes pueden utilizarse preferentemente haluros de ácido, tales como cloruros de ácido, anhídridos de ácido y ésteres activos, tales como pentaclorofenilésteres. La acilación puede realizarse preferentemente en presencia de agentes de unión de ácido, tales como trietilamina. La acilación realizada con un ácido libre se realiza preferentemente en presencia de un agente de unión de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida. La acilación puede realizarse utilizando agentes acilantes y métodos conocidos en la química de los péptidos. - - - - -

15.

20.

25.

Un compuesto de la fórmula general I que contenga hidrógeno en el lugar de R^4 y R^5 puede condensarse con un aldehído para convertir un compuesto de la fórmula general I que contenga $-NR^4R^5$ en un compuesto de la fórmula general I que contenga $-N=CR^6R^7$. La condensación se realiza en un disolvente inerte (tal como benceno o tolueno) a temperatura ambiente o bajo calentamiento. El agua formada en la reacción se elimina en forma de azeótropo o se fija por medio de agentes de extracción de agua. Como aldehído se utiliza, por ejemplo, acetaldehído o benzaldehído. - - - - -

El anillo del lugar de R^4 y/o R^5 puede someterse a una o más conversiones conocidas. Así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula general I que contenga un grupo fenilo insustituido en el lugar de R^4 y/o R^5 puede nitrarse con una mezcla de ácido nítrico-ácido sulfúrico bajo refrigeración, el derivado nitro obtenido puede reducirse, si se desea (por ejemplo por reducción catalítica), y el derivado amino puede alquilizarse o acilarse, si se desea. - - - - -

Las conversiones adicionales realizadas como se ha mencionado anteriormente forman también parte del objeto de la invención. - - - - -

El compuesto obtenido de la fórmula general I se libera de una sal formada con un ácido o base por métodos conocidos en sí. - - - - -

El compuesto básico obtenido de la fórmula I puede convertirse en una sal de adición de ácido formada con un ácido inorgánico u orgánico. La sal puede formarse por métodos conocidos en sí, haciendo reaccionar un compuesto adecuado de la fórmula general I con un equivalente molar o un exceso de un ácido en un disolvente orgánico inerte. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general I que tienen un grupo ácido, tal como un grupo carboxilo o ácido sulfónico, pueden hacerse reaccionar con una base adecuada, tal como hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos y aminas orgánicas, por métodos conocidos en sí, a fin de obtener sales. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general I que tienen un grupo diferente del hidrógeno en el lugar de R y/o de R¹ contienen un centro de asimetría y pueden hallarse presentes en forma de racematos o antípodas ópticamente activos. Los antípodas ópticamente activos de los compuestos de la fórmula general I pueden formarse utilizando un compuesto ópticamente activo de la fórmula general II o IV en las variantes a-1 del procedimiento o resolviendo un compuesto de la fórmula general I. La resolución se realiza por métodos conocidos en sí. El compuesto que contiene carboxilo de la fórmula general I puede resolverse haciendo reaccionar el racemato con una base ópticamente activa adecuada [por ejemplo treo-1-(p-nitrofenil)-2-aminopropan-1,3-diol] ópticamente activo y separando

los miembros formados del par de sales diastereoméricas basándose en sus diferentes propiedades físicas, por ejemplo por cristalización y liberación del antípoda ópticamente activo respecto a la sal mediante reacción de la misma con una base fuerte. - - - - -

5.

Los materiales de partida con cabeza de puente de nitrógeno de la fórmula general II y IV pueden prepararse por métodos conocidos, por ejemplo según *Arzneimittelforschung* 22, 815, 1972. Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse por halogenación y los compuestos de la fórmula IV, por ejemplo, por hidrólisis de los compuestos de la fórmula I. - - - - -

10.

Los compuestos de la fórmula general I desarrollan actividades antiinflamatoria, analgésica, inhibidora de la agregación de los trombos, antiaterógena, reguladora de la función cardíaca y de la circulación, tranquilizante, influenciadora del SNC, antagónica de PG, antiúlceras, antibacteriana y antifúngica y pueden utilizarse en terapia humana y veterinaria. La actividad antialérgica y antiasmática de los compuestos de la fórmula general I es particularmente relevante. - - - - -

15.

20.

Las reacciones alérgicas provocadas por la interacción de antígenos-anticuerpos pueden tener lugar, en los diferentes tejidos y órganos, acompañadas por síntomas diferentes. La forma más frecuente de la alergia es el asma. Co-

25.

mo agente antiasmático se utiliza ampliamente cromoglicolato bisódico $\angle 1,3$ -bis-(2-carboxicromon-6-ilox)-2-hidroxiopropano, Intal^R que, sin embargo, no es activo oralmente y solo produce el efecto deseado mediante la utilización de un "spinaler", que hace la administración más bien complicada. Los inventores han hallado que los nuevos compuestos de la fórmula general I curan los síntomas de alergia tanto oral como intravenosamente y por administración con aspiración. - - -

5.

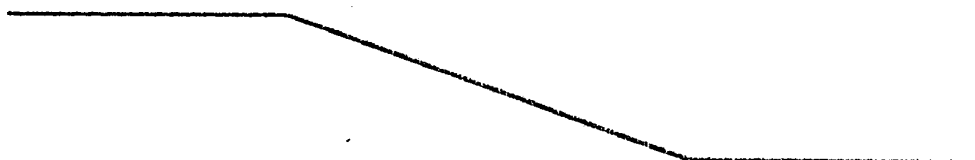
10.

15.

La eficacia de los compuestos de la fórmula general I se demostró por medio de ensayos normalizados para determinar la actividad antialérgica. El ensayo se realizó por medio del método de ensayo PCA (Ovary: J. Immun. 81, 355, 1958) y del ensayo Church (British J. Pharm. 46, 56-66, 1972; Immunology 29, 527-534, 1975) y se utilizó el cromoglicolato bisódico como sustancia de comparación. El ensayo se realizó en ratas. Los resultados obtenidos en el ensayo PCA se resumen en la siguiente tabla. - - - - -

20.

El compuesto preparado según el Ejemplo 1 da, en el ensayo PCA y a una sola dosis i.v. de 320 $\mu\text{mol/kg}$, una actividad porcentual de 100% mientras que a una sola dosis i.v. de 10 $\mu\text{mol/kg}$ es de 60%. Histamina liberada in vitro, $\text{DE}_{50} = 12,3 \mu\text{mol/l}$. - - - - -



Tabla

C o m p u e s t o	E n s a y o	Ensayo PCA DE ₅₀ µM/kg i.v.
ácido 9-fenilamino-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico		1,3
cromoglicolato bisódico		1,0

5. Los anteriores datos demuestran que los representantes de los nuevos compuestos de la fórmula general I presentan también actividad oral, mientras que el cromoglicolato bisódico es sólo eficaz cuando se administra intravenosamente. Los compuestos de la fórmula general I son también más activos cuando se administran i.v. - - - - -

La toxicidad de los compuestos de la fórmula general I es baja, en general DL₅₀ > 500 mg/kg p.o. en ratas y ratones. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula general I pueden emplearse en forma de composiciones farmacéuticas que contengan el ingrediente activo y vehículos inertes, sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos. Las composiciones se preparan por métodos conocidos en sí. - - - - -

15. Las composiciones pueden formularse en una forma adecuada para la administración oral o parenteral o para la

5. aspiración, tales como tabletas, grageas, cápsulas, pastillas, mezcla de polvos, aerosoles, suspensiones o disoluciones acuosas, disoluciones inyectables o jarabes. Las composiciones pueden contener diluyentes o vehículos sólidos adecuados, disolventes acuosos de esterilización, disolventes orgánicos no tóxicos, etc. A las composiciones adecuadas para la administración oral pueden añadirse los usuales agentes aromatizantes o edulcorantes. - - - - -

10. Como vehículos de las tabletas adecuadas para la administración oral se pueden utilizar preferentemente lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico y sustancias desintegrantes tales como almidón, ácido algínico, lubricantes tales como talco, laurilsulfato sódico o estearato magnésico. El vehículo de las cápsulas puede ser lactosa y polietilenglicol.

15. Las suspensiones acuosas pueden contener agentes emulsionantes y de suspensión. El diluyente de la suspensión en disolventes orgánicos puede elegirse de entre etanol, glicerol, cloroformo, etc. - - - - -

20. Las composiciones adecuadas para la administración parenteral y la aspiración son disoluciones o suspensiones del ingrediente activo en un medio adecuado, por ejemplo aceite de coco o de sésamo, polipropilenglicol o agua. Las composiciones de inyecciones pueden administrarse intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente. Las disoluciones de inyecciones se preparan preferentemente en un medio acuoso y el pH se ajusta a un valor apropiado. Las disoluciones

25.

nes pueden prepararse, si se desea, en forma de disolución salina o de glucosa fisiológica. - - - - -

Las composiciones pueden administrarse también por inhalación cuando se cura el asma, utilizando los equipos inhaladores y nebulizadores convencionales. - - - - -

5.

El contenido de ingrediente activo de las composiciones farmacéuticas puede variar dentro de una amplia gama y puede ser de 0,005 a 90%. - - - - -

La dosis diaria puede variar dentro de una amplia gama y depende del estado, de la edad y del peso del paciente y de la forma formulada de la composición y de la actividad del ingrediente activo. El nivel de dosificación oral diaria es en general de 0,05 a 15 mg/kg mientras que el nivel de dosificación diaria es en general de 0,001 a 5 mg/kg de una vez o en varias porciones al día cuando se administra intravenosamente o por aspiración. - - - - -

10.

15.

Los anteriores datos pueden variar en ambas direcciones según las prescripciones del médico. - - - - -

Otros detalles de la invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos que se dan sólo como ilustración y no como limitación. - - - - -

20.

Ejemplo 1

A 800 ml de metanol se les añaden 100,0 g (0,348 mol) de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico y 100 cm³ de anilina.

5. La mezcla se calienta bajo agitación hasta que se obtiene una disolución. La disolución se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 2-3 días. Los cristales precipitados se filtran y se lavan con metanol. Se obtienen 64,0 g (61,4%) de ácido 9-(fenilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico que funde a 172-173°C después de recristalización a partir de metanol. - - - - -
- 10.

Análisis para la fórmula C₁₆H₁₅N₃O₃

calculado:	C 64,64%,	H 5,09%,	N 14,13%
hallado :	C 64,22%,	H 5,08%,	N 14,15%.

15.

Ejemplo 2

A una disolución de 0,4 g (9,22 moles) de hidróxido sódico en 10 ml de agua se le añaden 2,0 g (6,15 mmoles) de etiléster de ácido 9-(fenilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. La suspensión se agita a 60-70°C hasta que se obtiene una disolución (2-3 horas). - - - - -

20.

La disolución se neutraliza con una disolución acuosa al 10% P/V de ácido clorhídrico y se trata con carbón decolorante. Después de la decoloración la reacción se acidu

la con una disolución acuosa al 10% P/V de ácido clorhídrico y el pH se ajusta a 2. Los cristales precipitados se filtran y se lavan con agua. - - - - -

5. Se obtienen 1,5 g (81,5%) de ácido 9-(fenilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, punto de fusión: 160-162°C; el producto funde a 172-173°C después de recristalización a partir de metanol. -

Análisis para la fórmula $C_{16}H_{15}N_3O_3$

calculado:	C 64,64%,	H 5,09%,	N 14,13%,
10. hallado :	C 64,60%,	H 5,00%,	N 14,11%.

Ejemplo 3

15. Se disuelven 2,0 g (6,35 mmoles) de etiléster de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 6 ml de metanol y se añaden 1,8 ml de anilina. La mezcla de reacción se deja reposar durante 2 días a temperatura ambiente y el disolvente se separa por destilación al vacío. El residuo se toma en 5 cm³ de benceno y los cristales precipitados se filtran. El filtrado se evapora al vacío y al residuo se le añaden 7,6 cm³ de disolución acuosa al 5% en peso de hidróxido sódico. - -
- 20.

La mezcla se agita durante 3-4 horas a temperatura ambiente mientras se obtiene una disolución. La disolución se neutraliza con una disolución acuosa al 10% P/V de ácido clorhídrico, se trata con carbón decolorante y el pH se ajusta

ta a 2. La capa acuosa se decanta del aceite separado, la parte aceitosa se tritura con algo de metanol y los cristales se filtran y se lavan con metanol. - - - - -

5. Se obtiene 0,8 g (42,1%) de ácido 9-(fenilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico que funde a 171-172°C después de recristalización a partir de metanol. - - - - -

Análisis para la fórmula $C_{16}H_{15}N_3O_3$
calculado: C 64,64%, H 5,09%, N 14,13%,
10. hallado : C 64,70%, H 5,12%, N 14,20%.

Ejemplo 4

Según el Ejemplo 3 pero substituyendo la anilina por o-toluidina se obtiene 0,8 g (40,1%) de ácido 6-metil-9-[(2-metilfenil)-amino]-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico que funde a 157-159°C después de recristalización a partir de metanol. - - - - -

Análisis para la fórmula $C_{17}H_{19}N_3O_3$
calculado: C 65,58%, H 5,50%, N 13,50%,
hallado : C 65,04%, H 5,60%, N 13,39%.

20.

Ejemplo 5

Se disuelven 40,0 g (0,127 mol) de etiléster de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 80 ml de sulfóxido de dimetilo y se añaden 26 ml (0,285 mol) de anilina. La disolución

- se deja reposar a temperatura ambiente durante 3-4 días. Entonces la mezcla se diluye con 100 ml de agua y se agita con 3 x 50 ml de benceno. Las capas orgánicas combinadas se secan con sulfato sódico calcinado y se evaporan al vacío. El
5. residuo se recristaliza a partir de etanol y se obtienen así 24,5 g (59,3%) de etiléster de ácido 9-(fenilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, punto de fusión: 119-120°C. - - - - -

Análisis para la fórmula $C_{18}H_{19}N_3O_3$

10. calculado: C 66,45%, H 5,89%, N 12,91%,
hallado : C 66,30%, H 5,80%, N 12,83%.

Ejemplo 6

- Se disuelve 0,5 g (2,00 mmoles) de etiléster de ácido 9-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 5 ml de etanol anhidro. A la disolución se le añaden 0,3 g (3,00 mmoles) de anilina y la disolución se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría entonces y los cristales precipitados se filtran y se lavan con algo de etanol. - - - - -
- 15.

20. Se obtiene 0,3 g (46,1%) de etiléster de ácido 9-(fenilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, punto de fusión: 119-120°C. - - - - -

Análisis para la fórmula $C_{18}H_{19}N_3O_3$

25. calculado: C 66,45%, H 5,89%, N 12,91%,
hallado : C 65,46%, H 5,90%, N 12,82%.

Ejemplo 7

- Se disuelven 10,0 g (31,83 mmoles) de etiléster de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido (1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 100 ml de etanol anhidro.
5. Se añaden a la disolución 6,9 ml (63,66 mmoles) de N-metil-anilina, después de lo cual la mezcla de reacción se hierve bajo reflujo durante 8 horas. Acabada la reacción, el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Al residuo se le añaden 100 cm³ de una disolución acuosa al 5% en
10. peso de ácido clorhídrico, a lo que sigue la extracción del producto por dos veces con 30 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico calcinado y se evaporan al vacío. El residuo se disuelve en 25 cm³ de metanol y se deja reposar durante la noche en una nevera. Los
15. cristales precipitados se filtran y se lavan con algo de metanol. - - - - -

- Se obtienen 2,8 g (25,9%) de etiléster de ácido 9-(N-metilanilino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico que, después de recristalización a
20. partir de metanol, funde a 131-133°C. - - - - -

Análisis para la fórmula C₁₉H₂₁N₃O₃

calculado:	C 67,25%,	H 6,23%,	N 12,38%,
hallado :	C 67,40%,	H 6,35%,	N 12,43%.

Ejemplo 8

25. Se añaden 2,0 g (6,97 mmoles) de ácido 9-bromo-6-me

- til-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico y 1,72 g de p-bromoanilina a 20 cm³ de metanol. La mezcla se calienta bajo agitación hasta que se obtiene una disolución. La disolución se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 2-3 días. Los cristales precipitados se filtran y se lavan con metanol. Se obtienen 1,7 g (64,6%) de ácido 9-[(4-bromofenil)-amino]6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico que funde a 202-204°C, después de recristalización a partir de metanol. - - - - -
- 5.
10. Análisis para la fórmula C₁₆H₁₄N₃O₃Br
 calculado: C 51,08%, H 3,75%, N 11,17%, Br 21,24%,
 hallado : C 51,15%, H 3,80%, N 10,90%, Br 21,21%.

Ejemplo 9

- Según el Ejemplo 1 pero substituyendo el ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico por su isómero (-) se prepara ácido (-)-9-(fenilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, punto de fusión: 154-155°C; rendimiento: 40%. - - - - -
- 15.
20. Análisis para la fórmula C₁₆H₁₅N₃O₃
 calculado: C 64,64%, H 5,09%, N 14,13%,
 hallado : C 64,51%, H 4,96%, N 14,01%.

Ejemplos 10 a 13

- Se disuelven 2,9 g (0,01 mol) de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-
- 25.

5. carboxílico en 5 ml de sulfóxido de dimetilo. A la disolución se le añade 0,02 mol de amina aromática (véase la Tabla 1). La mezcla de reacción se deja reaccionar durante 3 días en un recipiente abierto y entonces se añaden 20 ml de agua. Los cristales precipitados se lavan con agua y se secan. El producto bruto se recristaliza a partir del disolvente dado en la Tabla 1. - - - - -

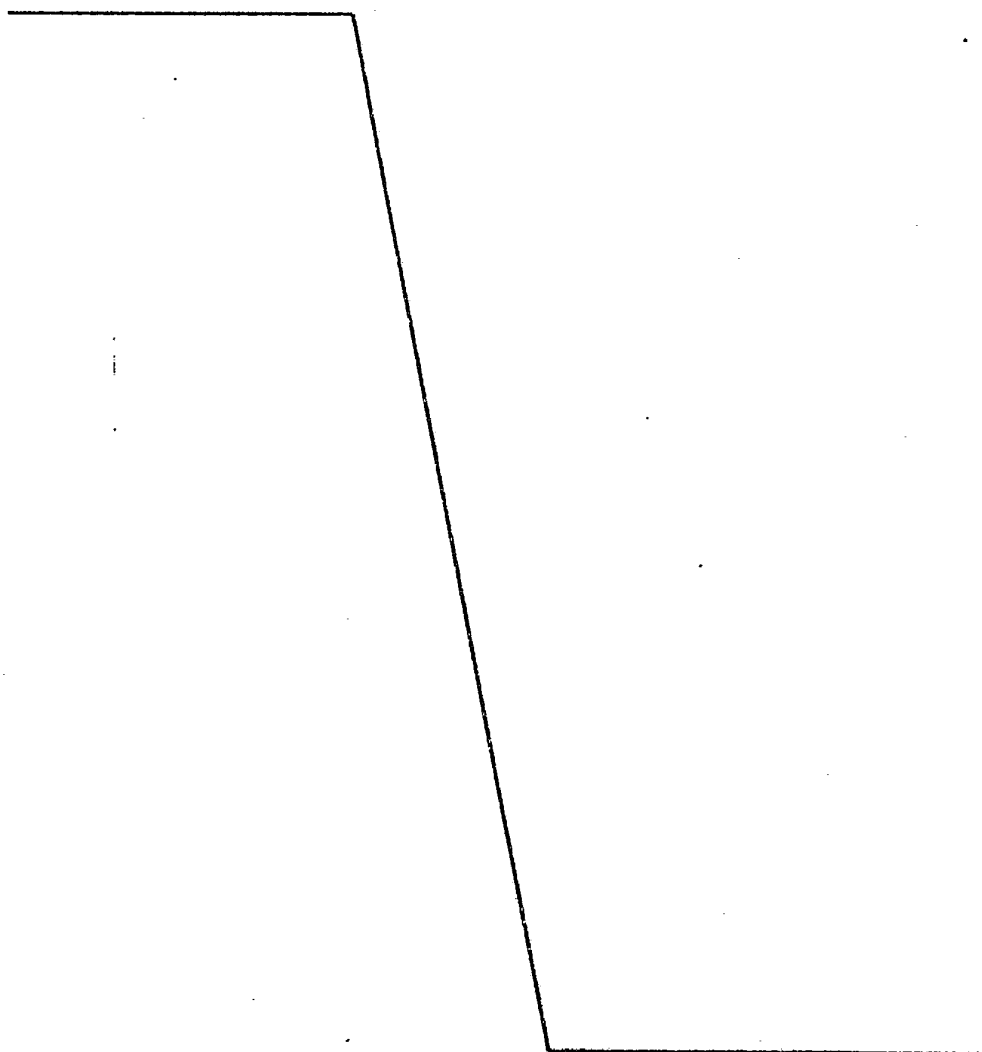


Tabla 1

Ejemplo Nº	Anilina de partida	Producto	Rendi- mien- to(%)	P. f. °C	Disolven- te de re- crist.	Fórmula empírica	Análisis elemental		
							C	H	N
10	p-etoxianili- na	ácido 9-(4-etoxianili- no)-6-metil-4-oxo- 6,7-dihidro-4H-piri- do(1,2-a)pirimidina- 3-carboxílico	52	210-11	acetoni- trilo	$C_{18}H_{19}N_3O_4$	63,33	5,61	12,31
							63,12	5,54	12,25
11	p-nitroanili- na	ácido 6-metil-9-(4-ni- troanilino)-4-oxo- 6,7-dihidro-4H-piri- do(1,2-a)pirimidina- 3-carboxílico	20	246-47	dimetil- formami- da	$C_{16}H_{14}N_4O_5$	56,14	4,12	16,36
							55,99	4,08	16,29
12	anilina	ácido 9-anilino-6-me- til-4-oxo-6,7-dihidro- 4H-pirido(1,2-a)pirimi- dina-3-carboxílico	57	174-75	metanol	$C_{16}H_{15}N_3O_3$	64,64	5,09	14,13
							64,52	5,00	13,98
13	p-cloroanili- na	ácido 6-metil-9-(4-clo- roanilino)-4-oxo-6,7- dihidro-4H-pirido(1,2- a)pirimidina-3-carboxí- lico	96	202-03	acetoni- trilo	$C_{16}H_{14}N_3O_3Cl$	57,92	4,25	12,67
							57,72	4,30	12,90

Ejemplo 14

Se disuelven 14,35 g (0,05 mol) de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 100 ml de cloroformo anhidro. A la disolución se le añaden 15,0 ml (0,15 mol) de n-butilamina. La mezcla de reacción se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente, después de lo cual se añaden 70 ml de agua. El valor de pH de la capa acuosa se ajusta bajo vigorosa agitación a 2 por adición de disolución de ácido clorhídrico al 10% P/V. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se agita con 2 x 50 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico calcinado y finalmente el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de metanol. - - - - -

15. Se obtienen 4,3 g (31%) de ácido 9-(n-butilamino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. Punto de fusión: 135-137°C. - - - - -

Análisis para la fórmula $C_{14}H_{19}N_3O_3$

calculado: C 60,63%, H 6,91%, N 15,15%.

20. hallado : C 61,24%, H 7,08%, N 15,06%,

Ejemplo 15

Se disuelven 5,0 g (14,64 mmoles) de etiléster de ácido 6-metil-9-(N-metilanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 100 ml de cloroformo

mo. La disolución se calienta durante 9 horas bajo reflujo y se burbujea aire en la mezcla de reacción. El disolvente se separa por destilación al vacío. El residuo se recristaliza a partir de etanol. - - - - -

5. Se obtienen 2,9 g (58,4%) de etiléster de ácido 6-metil-9-(N-metil-anilino)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico que no da descenso del punto de fusión cuando se mezcla con el producto del Ejemplo 7. Punto de fusión: 140-142°C. - - - - -

10. Análisis para la fórmula $C_{19}H_{21}N_3O_3$
calculado: C 67,24%, H 6,23%, N 12,38%,
hallado : C 67,44%, H 6,36%, N 12,23%.

Ejemplos 16 y 17

10. Se disuelven 2,9 g (0,01 mol) de 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida en 20 ml de acetonitrilo y a la disolución se le añade 0,025 mol de amina (véase la Tabla 2) y la mezcla se calienta durante 4-5 horas. La substancia precipitada se filtra, se lava con agua y se seca. - - - - -

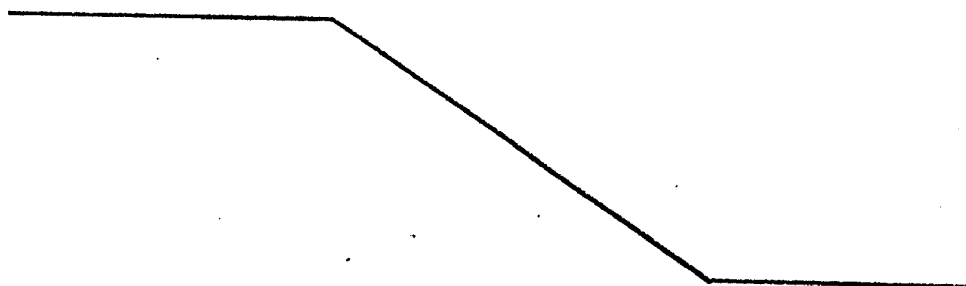


Tabla 2

Ejemplo Nº	Amina de partida	Producto	Rendi- mien- to(%)	P. f. °C	Disolven- te de re- crist.	Fórmula empírica	Análisis elemental (%)		
							C	H	N
16	bencilamina	9-(bencilamino)-6-metil- 4-oxo-6,7-dihidro-4H-pi- rido(1,2-a)pirimidina-3- carboxamida	43	190-92	-	C ₁₇ H ₁₇ N ₄ O ₂	56,00	5,54	18,11
							65,95	5,24	18,10
17	n-butilamina	9-(n-butilamino)-6-metil- 4-oxo-6,7-dihidro-4H-piri- do(1,2-a)pirimidina-3-caf- boxamida	50	178-80	-	C ₁₄ H ₁₉ N ₄ O ₂	61,07	6,95	20,34
							61,00	6,79	20,14

Ejemplo 18

5. A una disolución de 0,4 g de bicarbonato sódico en 20 ml de agua se le añade 1,0 g (3,34 mmoles) de ácido 9-anilino-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. La suspensión se agita a 80-90°C, mientras se burbujea aire a través de la mezcla. Los sólidos se disuelven y la disolución se agita entonces durante media hora y se deja enfriar a temperatura ambiente. El valor de pH se ajusta a 2 por medio de la adición de una disolución al 10. 5% en peso de ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con agua y se secan. - - - - -

15. Se obtiene 0,65 g (65,5%) de ácido 9-anilino-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. Punto de fusión: 152-154°C. Después de recristalización a partir de metanol el producto funde a 172-174°C. La sustancia, cuando se mezcla con el producto del Ejemplo 1, no presenta descenso del punto de fusión. - - - - -

20. Análisis para la fórmula $C_{16}H_{15}N_3O_3$
calculado: C 64,64%, H 5,09%, N 14,13%,
hallado : C 64,72%, H 5,22%, N 14,10%.

Ejemplo 19

Se disuelven 2,9 g (0,01 mol) de ácido (-)-9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$, c=2, metanol] en 5 ml de sul

- fóxido de dimetilo y se añaden 3,8 g (0,022 mol) de p-bromo-anilina. La disolución se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente en un recipiente abierto. Entonces se añaden 20 ml de metanol a la mezcla de reacción. Los cristales precipitados se filtran y se lavan entonces con metanol. - -
- 5.

Se obtienen 1,7 g (45,2%) de ácido (-)-9-(4-bromo-anilino)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. Punto de fusión: 210-211°C. - - -

10. Análisis para la fórmula $C_{16}H_{14}N_3O_3Br$
calculado: C 51,08%, H 3,75%, N 11,17%, Br 21,24%,
hallado : C 51,25%, H 3,80%, N 10,90%, Br 21,24%.

Ejemplo 20

15. Se disuelven 5,0 g (0,016 mol) de etiléster de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 50 ml de etanol. A la disolución se le añaden 3,5 ml (0,032 mol) de N-metilanilina y la mezcla de reacción se hierve durante 8-9 horas en una atmósfera de nitrógeno gaseoso. Entonces se añaden a la disolución
20. 50 ml de una disolución de ácido clorhídrico al 5% en peso y se agita tres veces con 25 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico calcinado y se evaporan a presión reducida. El residuo es un aceite oscuro que cristaliza con la adición de algo de metanol. - - -

Se obtienen 3,0 g (55,2%) de etiléster de ácido

6-metil-9-(N-metilanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. Punto de fusión: 175-178°C.

Análisis para la fórmula $C_{19}H_{23}N_3O_3$

calculado: C 66,85%, H 6,79%, N 12,30%,

5. hallado : C 67,25%, H 6,80%, N 12,16%.

Ejemplo 21

10. A una disolución de 5 g de hidróxido sódico en 300 ml de agua se le añaden 20 g (58,56 mmoles) de etiléster de ácido 6-metil-9-(N-metilanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. La suspensión se agita durante 15 horas a 60-70°C. Entonces los cristales se filtran y se lavan con agua. El producto bruto se cristaliza a partir de etanol. - - - - -

15. Se obtienen 9,0 g (57,1%) de 6-metil-9-(N-metilanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-4-ona, punto de fusión: 188-189°C. - - - - -

Análisis para la fórmula $C_{16}H_{19}N_3O$

calculado: C 71,35%, H 7,11%, N 15,60%,

hallado : C 71,69%, H 7,30%, N 15,39%.

20.

Ejemplo 22

Se disuelven 148,7 g (0,50 mol) de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 250 ml de acetonitrilo y se añaden además

100 ml de anilina. La disolución se agita durante 2 días en atmósfera de nitrógeno gaseoso, a temperatura ambiente. Se añaden 1000 ml de agua y la mezcla se agita durante otra media hora. Los cristales se filtran y se lavan con agua y finalmente se vuelven a hervir en 1400 ml de metanol. - - - -

Se obtienen 128,8 g (86,11%) de ácido 9-anilino-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. Punto de fusión: 198-199°C. - - - -

Análisis para la fórmula $C_{16}H_{17}N_3O_3$

10. calculado: C 64,20%, H 5,72%, N 14,04%,
hallado : C 64,50%, H 5,99%, N 13,81%.

Ejemplo 23

15. A una disolución de 0,4 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua se le añade 1,0 g (3,34 mmoles) de ácido 9-anilino-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. La disolución se agita durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno gaseoso a 70-80°C. Entonces la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los cristales precipitados se filtran y lavan con agua. - - - -

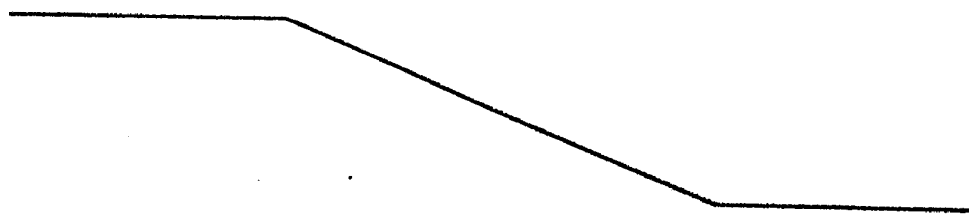
20. Se obtiene 0,4 g (46,9%) de 9-anilino-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-4-ona. Punto de fusión: 160-162°C. El producto funde a 165-167°C después de recristalización a partir de acetonitrilo. - - - -

Análisis para la fórmula $C_{15}H_{17}N_3O$

calculado: C 70,56%, H 6,71%, N 16,46%,
hallado : C 70,95%, H 6,82%, N 16,37%.

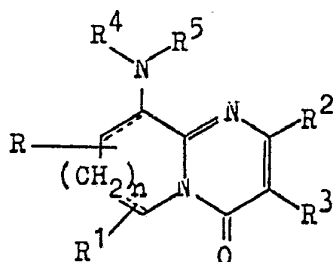
Ejemplo 24

5. Se disuelve 1,0 g (3,48 mmoles) de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 4 ml de piridina y la disolución se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtran y se lavan con cloroformo. - - - - -
10. Se obtiene 0,75 g (66,9%) de bromuro de 1-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-9-17-piridinio. Punto de fusión: 250-252°C. Después de recristalizar dos veces a partir de metanol el punto de fusión aumenta a 270-272°C. - - - - -
15. Análisis para la fórmula $C_{14}H_{16}N_3OBr$
calculado: C 52,19%, H 5,01%, N 13,04%, Br 24,80%,
hallado : C 52,16%, H 4,98%, N 12,92%, Br 25,20%.
- A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -
- 20.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparar derivados pirimidínicos condensados con cabeza de puente de nitrógeno, de la fórmula general -----



5. y de sales, hidratos, estereoisómeros, isómeros ópticamente activos y geométricos y tautómeros de los mismos, en la cual fórmula -----

la línea de puntos superior significa un enlace carbono-carbono opcionalmente presente, -----

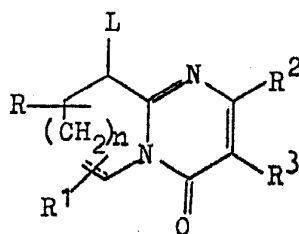
10. R significa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, -----

R¹ significa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, estirilo o carboxi o un derivado del mismo, o -----

15. R y R¹ forman conjuntamente -(CH=CH)₂, cuando la línea de puntos forma otro enlace C-C y en cualquier otro caso se halla presente un simple enlace en la posición 6-7, -----

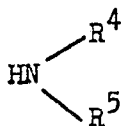
R² significa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o hidroxilo, -----

- R^3 significa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, alcanofilo C_{1-4} , carboxi o un derivado del mismo o $-(CH_2)_m-COOH$ o un derivado del mismo en el grupo carboxi, y $m = 1, 2, 3, -$
5. R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituido por hidroxí o carboxi, trifluometilo, arilo C_{6-10} opcionalmente substituido, fenil-alquilo C_{1-3} o heterociclo opcionalmente substituido, - - - - -
10. R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , fenil-alquilo C_{1-4} , alcanofilo que contiene alquilo C_{1-4} o benzofilo o heterocarfilo opcionalmente substituidos o - - - - -
- R^4 y R^5 forman conjuntamente con el nitrógeno al que están fijados un anillo piperidino, pirrolidino o morfolino o
- R^4 y R^5 forman conjuntamente con el nitrógeno contiguo al que están fijados un grupo de la fórmula general $-N=C(R^6R^7)$, en que R^6 es hidrógeno y R^7 significa fenilo opcionalmente substituido, y - - - - -
15. $n = 1, - - - - -$
- caracterizado porque comprende - - - - -
- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general - - -



II

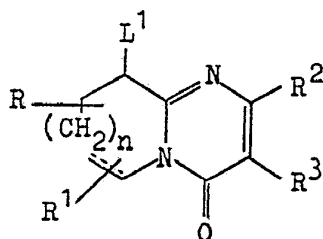
en que R, R¹, R², R³, n y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente y L es un grupo que parte, con un compuesto de la fórmula general - - - - -



III

5. en que R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, y si se desea oxidar el producto formado sin aislamiento o después de aislamiento, o - - - - -

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general - - -



IV

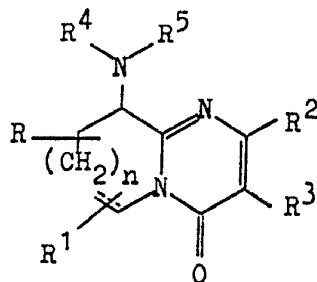
10. en que R, R¹, R², R³, n y la línea de puntos son como se ha definido anteriormente y L¹ es un grupo que parte, o un tautómero del mismo, con un compuesto de la fórmula general III, en que R⁴ y R⁵ son como se ha dado anteriormente, y someter, si se desea, un compuesto de la fórmula general I así obtenido a una o más conversiones, es decir convirtiendo R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵ en otro R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵, convirtiendo un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo ácido en sal por reacción del mismo con una base farmacéuticamente aceptable, convirtiendo un

15.

5. compuesto básico de la fórmula general I en sal de adición de ácido por reacción del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, liberando un compuesto de la fórmula general I de su sal formada con un ácido o una base o separando un racemato de la fórmula general I en sus antipodas ópticamente activos. - - - - -

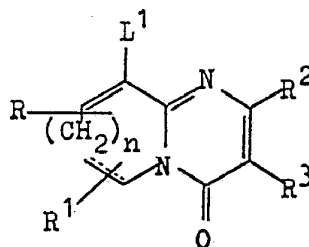
10. 2.- Procedimiento según la variante a) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar como material de partida un compuesto de la fórmula general II que contiene halógeno, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi o acetoxi como L y en que R, R¹, R², R³, n y la línea de puntos son como se ha definido en la reivindicación 1. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según la variante a) de la reivindicación 1 o según la reivindicación 2, caracterizado porque comprende oxidar el compuesto formado de la fórmula general - - - - -



20. en que R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n son como se ha definido en la reivindicación 1, con el oxígeno del aire, sin aislamiento. - - - - -

4.- Procedimiento según la variante b) de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar como material de partida un compuesto de la fórmula general - - -



IV

5. en que L¹ significa halógeno, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi, acetoxi o hidroxilo, y en que R, R¹, R², R³, n y la línea de puntos son como se ha dado en la reivindicación 1. - - - - -

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende convertir el grupo carboxi del lugar de R¹, R² o R³, R⁴ o R⁵ en un compuesto de la fórmula general II en alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo por esterificación o en una amida de ácido correspondiente por reacción con una amina o eliminar el grupo carboxi por calentamiento o por descarboxilación. - - - - -

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende convertir un grupo éster de ácido carboxílico en un compuesto obtenido de la fórmula general I en el lugar de R¹, R³, R⁴ o R⁵ en otro derivado de ácido carboxílico por reesterificación o carboxilar por hidrólisis

20. ácida o alcalina a amida de ácido por reacción con una amina

o a un hidrazuro correspondiente por reacción con una hidracina opcionalmente substituida. - - - - -

5. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende convertir el grupo ciano del lugar de R^1 , R^3 , R^4 o R^5 en el compuesto obtenido de la fórmula general I en grupos carbamilo o carboxi por hidrólisis alcalina o ácida. - - - - -

10. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende convertir un grupo carbamilo del lugar de R^1 , R^3 , R^4 o R^5 en el compuesto obtenido de la fórmula general I en un grupo carboxi por hidrólisis ácida o alcalina. - - - - -

15. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende convertir un grupo hidrazuro de ácido carboxílico del lugar de R^1 , R^3 , R^4 o R^5 en el compuesto obtenido de la fórmula general I a un grupo carboxi por tratamiento con un ácido o una base. - - - - -

20. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende convertir el hidrógeno del lugar de R^5 en el compuesto obtenido de la fórmula general I en un compuesto de la fórmula general I que contiene formilo, alcanilo, aroilo o heteroarilo opcionalmente substituido como R^5 por acilación. - - - - -

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caract

terizado porque comprende convertir un compuesto de la fórmula general I en que R^4 y R^5 significan hidrógeno, en un compuesto de la fórmula general I, en que $-NR^4R^5$ significa $-N=CR^6R^7$, en que R^6 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1, por condensación con un aldehído. - - - - -

5.

12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende nitrar un compuesto de la fórmula general I, en que R^4 es fenilo, y reducir el derivado nitrado obtenido, si se desea, para formar un derivado amina que se acila o alquiliza, si se desea. - - - - -

10.

13.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I, caracterizado porque comprende utilizar compuestos ópticamente activos de las fórmulas generales II o IV o resolver un compuesto racémico obtenido de la fórmula general I en antípodas ópticamente activos. - - - - -

15.

14.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende convertir un compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal de adición de ácido por reacción con ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido láctico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido succínico. - - - - -

20.

5. 15.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende convertir un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo carboxi o ácido sulfónico en una sal de metal alcalino, de metal alcalinotérreo, amónica, de trietilamina o de trietanolamina. - - - - -

10. 16.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque comprende preparar compuestos de la fórmula general I en que R significa hidrógeno, R¹ significa hidrógeno, alquilo inferior, estirilo o alcóxicarbonilo y R², R³, R⁴, R⁵, n y la línea de puntos son como se ha definido en la reivindicación 1, por medio del uso de materiales de partida apropiados. - - - - -

15. 17.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque comprende preparar compuestos de la fórmula general I, en que R³ significa carboxi y R, R¹, R², R⁴, R⁵, n y la línea de puntos son como se ha definido en la reivindicación 1, por medio del uso de materiales de partida adecuados. - - - - -

20. 18.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque comprende preparar compuestos de la fórmula general I que contienen alcóxicarbonilo inferior, carbamóilo, ciano, fenilo, alquilo inferior o formilo y en que R, R¹, R², R⁴, R⁵, n y la línea de puntos son como se ha definido en la reivindicación 1, por medio

25.

del uso de materiales de partida adecuados. - - - - -

5. 19.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque comprende preparar compuestos de la fórmula general I, en que R^4 significa arilo opcionalmente substituido y R^5 significa hidrógeno y R, R^1 , R^2 , R^3 , n y la línea de puntos son como se ha definido en la reivindicación 1, por medio del uso de materiales de partida adecuados. - - - - -

10. 20.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado por preparar compuestos de la fórmula general I, en que R^4 significa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente substituido por hidroxilo o carboxilo substituido, trihalogenoalquilo, bencilo, 2-, 3- o 4-piridilo, benzotiazol-2-ilo o alcoxicarbonilo inferior y compuestos de la fórmula general I que contienen como R^5 hidrógeno, alcanquilo inferior, benzofilo o nicotinoilo y compuestos de la fórmula general I en que $-NR^4R^5$ significa piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo o $-N=CR^6R^7$, en que R, R^1 , R^2 , R^3 , n y la línea de puntos son como se ha definido en la reivindicación 1, por medio del uso de materiales de partida adecuados. - - - - -

25. 21.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque comprende preparar compuestos de la fórmula general I, en que R significa hidrógeno, R^1 representa metilo en la posición 6, R^2 significa

hidrógeno, R³ representa carboxi, R⁴ significa fenilo opcionalmente substituido, R⁵ significa hidrógeno y n = 1, por medio del uso de materiales de partida adecuados. - - - - -

5. 22.- Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque comprende preparar ácido 9-fenilamino-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico o sus antípodas ópticamente activos, por medio del uso de materiales de partida apropiados. - - - - -

10. 23.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR DERIVADOS PIRIMIDINICOS CONDENSADOS CON CABEZA DE PUENTE DE NITROGENO". - - -

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

BARCELONA, 29 DIC. 1978
P.A. M. CURELL SUÑOL

