

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	481.744		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1 JUNIO 1979		

**PATENTE DE INVENCION**

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		CI-1794	29 Diciembre 1977		Hungría

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISICNARIA
			C07D401/04, 401/14; A61K31/505		476.442

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento de preparar compuestos derivados pirimidínicos con cabeza de puente de nitrógeno"

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

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1-5, Tó-utca, 1045 Budapest, Hungría

72	INVENTOR (ES)
	István Hermecz, Zoltán Mészáros, Tibor Breining, Sándor Virág, Lelle Vasvári née Debreczy, Ágnes Horváth, Gábor Nagy, Attila Mándi, Tamás Szücs, István Bitter y Gyula Sebestyén

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

24530-77 FG/Ny Case 552 (b, division. I)  
EX-HU-III

UNE A - 4 MOD. 3105

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R.T., de nacionalidad húngara, domiciliada en 1-5, Tó-utca, 1045 Budapest, Hungría, por "Procedimiento de preparar compuestos derivados pirimidínicos con cabeza de puente de nitrógeno", con prioridad de la solicitud húngara CI-1794 de fecha 29 Diciembre 1977.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados pirimidínicos condensados con cabeza de puente de nitrógeno. Estos nuevos compuestos pueden utilizarse en terapia principalmente como agentes antialérgicos y antiasmáticos.

5

Es conocido que los derivados pirido(1,2-a)pirimidina poseen valiosas propiedades de influencia sobre el sistema nervioso central, entre las que destacan las analgésicas (patente británica 1.209.946). Uno de los representantes más preferidos de estos compuestos utilizados en la práctica clínica como analgésicos es el metosulfato de 1,6-dimetil-3-etoxicarbonil-4-oxo-4H-pirido(1,2-a)pirimidinio (PROBON<sup>R</sup>, Rimazolium) (Arzneimittelforschung 22, 815 (1972)). Pueden prepararse derivados pirido(1,2-a)pirimidina por ciclación del correspondiente dialquil-(2-piridilaminometilen)-malonato. Otros derivados pirido(1,2-a)pirimidina substituidos

10

15

se describen en la patente británica 1.454.312.

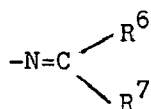
- Si bien en las reivindicaciones se particulariza el objeto de la presente, esta invención se refiere, de manera general, a la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general I (las fórmulas más complejas han sido representadas en los planos) y de sus sales, hidratos, estereoisómeros, isómeros ópticamente activos y geométricos y formas tautoméricas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en la cual fórmula
5. R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, estirilo o un grupo carbocíclico o un derivado del mismo; o
10. R y R<sup>1</sup> forman conjuntamente un grupo de la fórmula  $-(CH=CH)_2-$  y en este caso la línea de puntos representa otro enlace C-C, mientras que en todos los demás casos existe un solo enlace entre las posiciones 6 y 7;
15. R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alcanilo inferior, un grupo carboxílico o un derivado del mismo o un grupo de la fórmula  $-(CH_2)_m-COOH$  o un derivado del mismo formado en el grupo carboxílico, siendo m igual a 1-3;
20. R<sup>4</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior que puede estar opcionalmente substituido por hidroxilo o carboxilo; trifluorometilo, arilo opcionalmente substituido, fenilo-alquilo inferior o un grupo heterocíclico opcionalmente substituido;
- 25.

R<sup>5</sup> significa hidrógeno, alcanoilo inferior, benzoilo opcionalmente substituido o heteroarilo; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo forman un anillo piperidino, pirrolidino o morfolino;

5. o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo forman un grupo de la fórmula



10. en que R<sup>6</sup> es hidrógeno y R<sup>7</sup> es fenilo opcionalmente substituido;

Z significa un átomo de oxígeno y

n es igual a 1.

15. La expresión "alquilo inferior" utilizada por toda la memoria, ya sea sola o en combinaciones tales como "alcoxi inferior", designa grupos hidrocarbúricos alifáticos saturados de cadena recta o ramificada que tienen 1-6, preferentemente 1-4, átomos de carbono (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, 20. butilo terciario, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, etc.).

25. La expresión "derivado del grupo carboxílico" cubre los derivados usuales de los ácidos carboxílicos, por ejemplo alcoxicarbonilo inferior, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo u otros grupos éster, un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o bisubstituido por uno o más grupos alquilo inferior, arilo o aralquilo; ciano, hidracido de ácido carboxílico o ácido hidroxámico (-CO-NHOH).

La expresión "grupo arilo" utilizada sola o en combinaciones tales como "grupo ariloxi", designa grupos aromáticos opcionalmente substituidos que tienen 6-10 átomos de carbono (por ejemplo fenilo o naftilo o derivados substituidos de los mismos).

La expresión "grupo aralquilo" utilizada sola o en combinaciones tales como "grupo aralcoxi" designa grupos alquilo que tienen 1-3 átomos de carbono substituidos por un grupo fenilo o naftilo (por ejemplo bencilo, beta-feniletilo, alfa,beta-difeniletilo, beta,beta-difeniletilo, etc.).

La expresión "grupo alquilo opcionalmente substituido" designa grupos alquilo substituidos por un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxílico o un derivado del mismo, o grupos amino, amino substituido, alcoxi o alcanoiloxi (por ejemplo trifluometilo, hidroximetilo, aminoetilo, carboximetilo, beta-carboxietilo, etc.).

La expresión "grupo alcanoil inferior" designa radicales ácidos de ácidos alcanóicos que tienen 1-6 átomos de carbono (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, etc.).

La expresión "grupo aroilo" designa radicales ácidos de ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo ácido benzoico opcionalmente substituido).

La expresión "grupo heteroarilo" designa radicales ácidos de ácidos carboxílicos heterocíclicos (por ejemplo ácido piridina-2-, -3- ó 4-carboxílico, ácido furanocarboxílico, etc.).

La expresión "grupo heterocíclico" designa anillos aromáticos opcionalmente substituidos o saturados parcial o completamente, mono- o bicíclicos, que contienen 1-4 heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre (por ejemplo tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, benzotiazolilo, bencizotiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, triacinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperacinilo, N-metilpiperacinilo, etc.).

La expresión "grupo heteroarilo" utilizada por toda la memoria designa anillos aromáticos opcionalmente substituidos, mono- o bicíclicos, que contienen 1-4 heteroátomos de nitrógeno, de oxígeno y/o de azufre (por ejemplo tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, triacinilo, etc.).

Los grupos arilo, el anillo arilo de los grupos aralquilo y los grupos heterocíclicos pueden llevar opcionalmente uno o más substituyentes adecuados, por ejemplo uno o más de los siguientes grupos y átomos: halógeno, (por ejemplo cloro, bromo, yodo o flúor), alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo), alcoxi inferior (por ejemplo metoxi, etoxi), alquilendioxi inferior (por ejemplo metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi), mono-, di- o trihalógenoalquilo

- (por ejemplo trifluometilo), amino, alcanoilamino, amino sustituido, un grupo carboxílico o un derivado del mismo, un grupo ácido sulfónico o una sal o éster del mismo, hidroxilo, alcanoiloxi, aroiloxi, heteroaroiloxi, nitro, mercapto,
5. un grupo alquiltío inferior, etc.

Son representantes preferidos de los compuestos preparados por el procedimiento de la presente invención los derivados en los cuales

- R es hidrógeno;
10.  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior (preferentemente metilo), estirilo o alcoxicarbonilo inferior (preferentemente metoxicarbonilo o etoxicarbonilo);
- $R^2$  es hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo metilo) o hidroxilo;
15.  $R^3$  es un grupo carboxílico, alcoxicarbonilo inferior (preferentemente metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), carbamoilo, ciano, formilo, alquilo inferior (por ejemplo metilo) o fenilo; o
20.  $R^4$  es hidrógeno, alquilo inferior (preferentemente metilo), hidroxietilo, carboxialquilo, fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos, trifluometilo, bencilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, benzotiazol-2-ilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo;
25.  $R^5$  significa hidrógeno, alcanóilo inferior (preferentemente acetilo), benzoilo o nicotinoilo; o
- la agrupación de la fórmula  $-NR^4R^5$  es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o un grupo de la fórmula  $-N=CR^6R^7$ ,

en la cual  $R^6$  es hidrógeno y  $R^7$  significa fenilo opcionalmente substituido;

- $R^4$  significa de forma particular y preferente un grupo fenilo que puede llevar opcionalmente en la(s) posición(es) orto, meta y/o para uno, dos o tres de los siguientes substituyentes: grupo hidroxilo, átomo de halógeno, grupo alquilo inferior, ácido sulfónico, carboxílico o uno de sus derivados, alcoxi, alquilendioxi, amino, amino substituido, nitro o trifluometilo.
- 5.

10. Los compuestos correspondientes a la siguiente definición de substituyentes constituyen una clase de compuestos de la fórmula general I que tienen propiedades particularmente preferidas: R significa hidrógeno;  $R^1$  es metilo fijado en la posición 6;  $R^2$  es hidrógeno;  $R^3$  es un grupo carboxílico;  $R^4$  es fenilo opcionalmente substituido;  $R^5$  es hidrógeno; Z es oxígeno;  $n = 1$ ; y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula general I forman sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo cloruros, bromuros, yoduros, sulfatos, nitratos, fosfatos o maleatos, succinatos, acetatos, tartratos, lactatos, fumaratos, citratos, etc.).
- 20.

- Los compuestos de la fórmula general I que contienen un grupo carboxílico o un grupo de ácido sulfónico pueden formar sales con bases farmacéuticamente aceptables (por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, tales como
- 25.

sales cálcicas o magnésicas; sales amónicas, sales formadas con aminas orgánicas, por ejemplo sales trietilamínicas, sales etanolamínicas, etc.).

- La presente invención comprende la preparación
5. de los isómeros ópticos y geométricos y de las formas tautoméricas del compuesto de la fórmula general I. La estructura de los isómeros geométricos se ilustra en las fórmulas generales (IA) y (IB). La estructura de los tautómeros se ilustra en el Esquema A de reacción. Los compuestos de la fórmula
10. general I en que  $R^2$  significa un grupo hidroxilo pueden presentar tautomería cetoenol como se ilustra en el Esquema B de reacción (en estas fórmulas los sustituyentes tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente).

- Según el procedimiento de la presente invención
15. los compuestos de la fórmula general I y sus sales, hidratos, isómeros y tautómeros ópticamente activos, geométricos y estereo, farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse como sigue:

- a) para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, en que  $R^4$  es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido y  $R^5$  es hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II (en que R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con una sal diazónica
20. de la fórmula general III o un derivado reactivo de la misma (en que Ar significa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente mono- o polisubstituido); o
- 25.

- b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un compuesto de la fórmula general IV (en que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) o, para la preparación de compuestos de la fórmula general I en que R<sup>5</sup> es hidrógeno, con un derivado reactivo de aquél; o
- 5.
- c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general V (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y L significa un grupo que parte) con un compuesto de la fórmula general VI (en que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) y oxidando el producto intermedio así formado después de aislamiento o sin aislamiento; o
- 10.
- 15.
- d) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general VII (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y L<sup>1</sup> es un grupo que parte) o un tautómero del mismo con un compuesto de la fórmula general VI (en que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente); o
- 20.
- e) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general VIII (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, L<sup>1</sup>, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con una amina de la fórmula general IX o una sal de
- 25.

- la misma (en que  $R^4$  y  $R^5$  tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente); o
- f) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que  $R^5$  es hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general X (en que  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $n$  y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un compuesto de la fórmula general XI (en que  $R^4$  tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente); o
- 5.
10. g) para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que  $R^4$  es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido y  $R^5$  es hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general XII (en que  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $n$  y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y  $K$  significa un grupo que parte) con una sal diazónica de la fórmula general III (en que  $Ar$  tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente) o un derivado reactivo de la misma y sometiendo el producto intermedio así formado, después
- 15.
20. de aislamiento o sin aislamiento, a eliminación del grupo  $K$  que parte;
- y, si se desea, sometiendo un compuesto de la fórmula general I así obtenido a una o más de las siguientes transformaciones subsiguientes: conversión de un grupo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$
25. en otro grupo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$  por métodos conocidos en sí; conversión de un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo ácido en una sal formada con una base farma-

- céuticamente aceptable; conversión de un compuesto de la fórmula general I de carácter básico en una sal de adición formada con un ácido farmacéuticamente aceptable; liberación de un compuesto de la fórmula general I de su sal formada con un ácido o una base; separación de un compuesto racémico de la fórmula general I en los antípodas ópticamente activos.

- Según la variante a) del procedimiento de la invención se preparan compuestos de la fórmula general I, en que  $R^4$  es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido y  $R^5$  es hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II con una sal diazónica de la fórmula general III o con un derivado reactivo de la misma. Como derivado reactivo de la sal diazónica puede utilizarse un compuesto de la fórmula general XIII (en que Ar tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente) u otro derivado descrito en Org. Reactions Vol. 10, 147 (1959) (John Wilens and Sons Inc., Londres). La reacción puede realizarse a una temperatura inferior a 50°C, preferentemente de 0-20°C. La mezcla de los componentes puede realizarse de dos formas:
- o bien el compuesto de la fórmula general II se añade a la disolución ácida de sal diazónica o bien se actúa inversamente. Los componentes pueden utilizarse ventajosamente en relación equimolar pero cualquiera de los componentes puede aplicarse también con un pequeño exceso. La reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de un agente de unión de ácido (por ejemplo acetato sódico). La reacción puede lograrse preferentemente en un medio acuoso utilizado en general

en reacciones realizadas con sales diazónicas.

- Según la variante b) del procedimiento de la invención se preparan compuestos de la fórmula general I, en que  $R^5$  es hidrógeno, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general IV o con un derivado reactivo del mismo. Como derivado reactivo puede utilizarse un compuesto de la fórmula general XIV (en que  $R^4$  tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente) o cualquier derivado descrito en Chem. Pharm. Bull. 25, 731-9 (1977). La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte. Como medio de reacción pueden utilizarse preferentemente hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), piridina y alcoholes (por ejemplo metanol, etanol). La reacción puede realizarse a alta temperatura, preferentemente en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. El agua formada en la reacción puede eliminarse por destilación azeotrópica (benceno, tolueno) o con la ayuda de un agente deshidratante (por ejemplo biciclohexilcarbodiimida).
- En los materiales de partida de la fórmula general V utilizados en la variante c) del procedimiento de la invención L representa un grupo convencional que parte, tal como halógeno (por ejemplo cloro o bromo), alquilsulfoniloxi (por ejemplo metansulfoniloxi), arilsulfoniloxi opcionalmente substituido (por ejemplo un grupo p-toluensulfoniloxi o p-bromofenilsulfoniloxi) o un grupo alcaniloxi (por ejemplo un grupo acetoxi). La reacción entre los compuestos de las fórmu-

- las generales V y VI se realiza preferentemente en presencia de un agente de unión de ácido. Preferentemente pueden utilizarse para este fin carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo carbonato sódico o potásico), bicarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo bicarbonato sódico o potásico), sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos débiles (por ejemplo acetato sódico) o el exceso del material de partida amínico de la fórmula general VI. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte. Como medio de reacción pueden utilizarse preferentemente hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), ésteres (por ejemplo acetato de etilo), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol) o dimetilformamida. La reacción puede realizarse a 0-200°C, preferentemente a temperatura ambiente o bajo calentamiento o en el punto de ebullición de la mezcla de reacción, respectivamente.

- En la anterior reacción se forman presumiblemente compuestos intermedios de la fórmula general XV (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) que se convierten en los productos finales deseados de la fórmula general I, después de aislamiento o sin aislamiento, por medio de oxidación. Preferentemente los intermedios de la fórmula general XV no se aíslan sino que la mezcla de reacción que contiene dichos intermedios se somete al efecto del contenido de oxígeno del aire a temperatura ambiente o bajo calentamiento, por lo que tiene lugar la oxidación.

Según la variante d) del procedimiento de la inven-

ción se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general VII o un tautómero del mismo con un compuesto de la fórmula general VI. El símbolo  $L^1$  de la fórmula general VII representa un grupo convencional que parte, tal como halógeno (por ejemplo un átomo de cloro o bromo), un grupo alquilsulfoniloxi (por ejemplo metansulfoniloxi), arilsulfoniloxi opcionalmente substituido (por ejemplo un grupo p-toluensulfoniloxi o p-bromofenilsulfoniloxi), alcaniloxi (por ejemplo acetoxi) o hidroxilo. La reacción se realiza preferentemente en presencia de un agente de unión de ácido. Para este fin pueden utilizarse ventajosamente carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo carbonato sódico o potásico), bicarbonatos de metales alcalinos (por ejemplo bicarbonato sódico o potásico), sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos débiles (por ejemplo acetato sódico) o un exceso del material de partida amínico de la fórmula general VI. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte. Como medio de reacción pueden utilizarse preferentemente hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), ésteres (por ejemplo acetato de etilo), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol) o dimetilformamida. La reacción puede realizarse a 0-200°C, preferentemente a temperatura ambiente o bajo calentamiento o en el punto de ebullición de la mezcla de reacción, respectivamente.

25. Cuando se utilizan materiales de partida de la fórmula general VII, en que  $L^1$  es un grupo hidroxilo, la reacción puede realizarse preferentemente en presencia de un

agente deshidratante (por ejemplo biciclohexilcarbodiimida).

- Según la variante e) del procedimiento de la invención se hacen reaccionar compuestos de las fórmulas generales VIII y IX bajo las condiciones expuestas en la variante d) de reacción. La amina de la fórmula general IX puede utilizarse también bajo la forma de su sal (por ejemplo carbonato).
- 5.

- Según la variante f) del procedimiento de la invención los compuestos de las fórmulas generales X y XI se hacen reaccionar preferentemente en un disolvente inerte. Como medio de reacción pueden utilizarse hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol), ésteres (por ejemplo acetato de etilo) y éteres (por ejemplo dioxano). La reacción puede realizarse preferentemente en presencia de un agente deshidratante (por ejemplo diciclohexilcarbodiimida). La temperatura de reacción es de 0-200°C, según el disolvente utilizado. Preferentemente se puede trabajar bajo calentamiento.
- 10.
- 15.

- Según la variante g) del procedimiento de la invención un compuesto de la fórmula general XII se hace reaccionar con sal diazónica de la fórmula general III o un derivado reactivo de la misma, después de lo cual se elimina el grupo K que parte del producto intermedio formado, después de aislamiento o sin aislamiento. En los materiales de partida de la fórmula general XII, K significa cualquier grupo que parta, fácilmente eliminable, tal como un grupo formilo, alcanóilo inferior (por ejemplo acetilo), aroílo opcionalmente substituido (por ejemplo benzoílo) o heteroaróilo o carboxílico
- 20.
- 25.

- o un derivado del mismo (por ejemplo éster de ácido carboxílico, carbamoilo, carbamoilo sustituido, azuro de ácido o ciano). Los derivados reactivos de las sales diazónicas de la fórmula general III pueden ser los indicados en la variante a) de reacción. La reacción puede realizarse en agua o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo alcoholes, piridina). La reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de un agente de unión de ácido. Para este fin pueden utilizarse por ejemplo acetato sódico o hidróxidos de metales alcalinos. La reacción puede realizarse a una temperatura inferior a 50°C, preferentemente a 0-20°C.

- Los compuestos intermedios formados en la anterior reacción corresponden presumiblemente a la fórmula general XVI (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, K, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente). Estos compuestos pueden convertirse en los productos finales de la fórmula general I por tratamiento ácido o alcalino, como se describe en Org. Reactions Vol. 10, 143-178 (1959) (John Wilnes and Sons, Inc., Londres) con respecto a la reacción de Japp-Klingemann. Según la variante g) de reacción se obtienen compuestos de la fórmula general I en que R<sup>4</sup> es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

- 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 de 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
5. se extrae de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo benceno, cloroformo, éter) y se aísla por evaporación del extracto orgánico. Si la reacción se realiza en un medio orgánico el compuesto de la fórmula general I puede aislarse por eliminación del disolvente orgánico.
10. Los compuestos de la fórmula general I pueden purificarse por recristalización o por medio de cromatografía, si es necesario.

- Los compuestos de la fórmula general I así obtenidos pueden convertirse en otro compuesto de la fórmula general I por medio de una o más transformaciones subsiguientes realizadas por métodos conocidos en sí. Dichas transformaciones pueden realizarse en el grupo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ . Dichas transformaciones subsiguientes pueden lograrse por medio de reacciones y bajo condiciones convenientemente utilizadas en las reacciones de estos tipos.
- 15.
- 20.

- Un grupo carboxílico equivalente a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  o presente en el grupo  $R^4$  o  $R^5$  puede convertirse en un grupo alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo o aralquiloalcóxicarbonilo por medio de reacciones de esterificación conocidas en sí.
25. La esterificación puede realizarse por ejemplo haciendo reaccionar el ácido carboxílico con el correspondiente alcohol o fenol en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo

ácido sulfúrico concentrado) o con un diazoalcano (por ejemplo diazometano, diazoetano).

5. Los compuestos que contienen un grupo carboxílico pueden someterse a descarboxilación por calentamiento, con lo cual se obtienen los correspondientes compuestos que contienen un átomo de hidrógeno en el lugar del grupo carboxílico; la descarboxilación puede realizarse preferentemente en presencia de un ácido (por ejemplo ácido fosfórico).

10. Un derivado que contenga un grupo carboxílico puede convertirse en una amida de ácido opcionalmente substituida por medio de la reacción con la correspondiente amina. Pueden prepararse aminas de ácido substituidas de una manera conocida en sí por medio de un éster activo (por ejemplo cloroformato de etilo).

15. Un grupo éster equivalente a  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  o presente en el grupo  $R^4$  o  $R^5$  puede someterse a transesterificación por calentamiento con un exceso del correspondiente alcohol. Un éster de la fórmula general I puede convertirse en el correspondiente ácido carboxílico libre por tratamiento ácido o alcalino. Puede realizarse hidrólisis alcalina por calentamiento con un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso o alcohólico y liberación del ácido carboxílico respecto a la sal de metal alcalino formada por acidulación. La hidrólisis realizada con un ácido mineral conduce directamente a la formación del ácido carboxílico libre.
- 20.
- 25.

Un éster de la fórmula general I puede convertirse en la correspondiente amida de ácido de la fórmula general

I por reacción con amoníaco en un medio acuoso-alcohólico o en el correspondiente hidrazuro de la fórmula general I por reacción con una hidracina opcionalmente substituida (por ejemplo hidracina, metil- o fenilhidracina).

5. Un grupo ciano equivalente a  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  o que se halle presente en el grupo  $R^4$  o  $R^5$  puede convertirse en un grupo carboxílico por calentamiento con ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico concentrado o hidróxido de metal alcalino concentrado, o puede transformarse en un grupo amida de ácido (carbamoilo) sometiendo a hidrólisis ácida en frío o a hidrólisis alcalina a una temperatura de unos  $50^{\circ}\text{C}$  (la hidrólisis alcalina puede realizarse preferentemente en presencia de peróxido de hidrógeno).

10. Un grupo carbamoilo equivalente a  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  o que se halle presente en  $R^4$  o  $R^5$  puede convertirse en un grupo carboxílico por calentamiento en un medio alcalino o ácido. La hidrólisis de las amidas de ácido que no se hidrolizan fácilmente puede realizarse en presencia de ácido nítrico.

15. Los hidrazuros de ácido carboxílico de la fórmula general I pueden hidrolizarse para formar los correspondientes ácidos carboxílicos de la fórmula general I por calentamiento en presencia de un ácido o de un álcali.

20. Los compuestos de la fórmula general I en que  $R^5$  es hidrógeno pueden acilarse para formar los correspondientes compuestos de la fórmula general I en que  $R^5$  es un grupo formilo, alcanóilo, aroilo o heteroaróilo. La acilación puede

25.

- realizarse por métodos conocidos en sí utilizando el correspondiente ácido carboxílico o un derivado reactivo del mismo. Como agente acilante pueden utilizarse preferentemente haluros de ácido (por ejemplo cloruros de ácido), anhídridos de ácido o ésteres activos (por ejemplo ésteres de pentaclorofenilo). La acilación puede lograrse preferentemente en presencia de un agente de unión de ácido (por ejemplo trietilamina). Si la acilación se realiza con un ácido carboxílico libre, la reacción puede lograrse ventajosamente en presencia de un agente deshidratante (por ejemplo diciclohexilcarbodiimida). La acilación puede realizarse por métodos y con agentes acilantes bien conocidos en la química de los péptidos.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula general I en que  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno pueden condensarse con un aldehído para proporcionar el correspondiente compuesto de la fórmula general I en que el grupo  $-NR^4R^5$  significa un grupo de la fórmula  $-N=CR^6R^7$ . La condensación puede realizarse en un disolvente inerte (por ejemplo benceno, tolueno) a temperatura ambiente o bajo calentamiento. El agua formada en la reacción puede eliminarse en forma de una mezcla azeotrópica o con la ayuda de un agente deshidratante. Como aldehído o cetona pueden utilizarse, por ejemplo, acetona, acetaldehído o benzaldehído.
- 15.
- 20.

- Un grupo arilo equivalente a  $R^4$  y/o  $R^5$  puede someterse a una o más transformaciones conocidas. Así, un compuesto de la fórmula general I en que  $R^4$  y/o  $R^5$  sean un grupo fenilo insustituído puede nitrarse con una mezcla de ácido
- 25.

nítrico y ácido sulfúrico, el derivado nitro así obtenido puede reducirse opcionalmente (por ejemplo por hidrogenación catalítica) y el derivado amino así obtenido puede alquilizarse o acilarse opcionalmente.

5. Dichas reacciones subsiguientes de transformación forman también parte de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula general I puede liberarse de su sal formada con un ácido o una base por métodos conocidos en sí.

10. Un compuesto de la fórmula general I de carácter básico puede convertirse en una sal de adición formada con un ácido inorgánico u orgánico. La formación de sal puede realizarse de manera conocida por reacción del compuesto de la fórmula general I con el correspondiente ácido, utilizado

15. en una cantidad equimolar o en exceso, en un disolvente orgánico inerte.

Los compuestos de la fórmula general I que contienen un grupo ácido (un grupo ácido carboxílico o sulfónico) pueden convertirse en sus sales por reacción con la correspondiente base (por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, aminas orgánicas) de una manera conocida en sí.

20. Los compuestos de la fórmula general I en que R y/o R<sup>1</sup> son distintos de hidrógeno contienen un centro quiral (asimétrico) y pueden hallarse presentes en forma de antípoda ópticamente activo o de un racemato. Los antípodas ópticamente activos de los anteriores compuestos de la fórmula general
- 25.

- I pueden prepararse ya sea utilizando en las variantes a-g) de reacción un material de partida ópticamente activo de las fórmulas generales II, V, VII, VIII, X o XII ya sea sometiendo un compuesto racémico de la fórmula general I a resolución.
5. Dicha resolución puede realizarse por métodos conocidos en sí. Los compuestos de la fórmula general I que contienen un grupo carboxílico pueden separarse en los antípodas ópticamente activos por ejemplo haciendo reaccionar el racémato con una base ópticamente activa adecuada (tal como treo-1-(p-nitrofenil)-2-aminopropano-1,3-diol ópticamente activo),
10. separando los miembros del par de sales diastereoméricas así formadas sobre la base de sus diferentes propiedades físicas (por ejemplo por cristalización) y liberando después el antípoda ópticamente activo de la fórmula general I respecto a la sal por reacción con una base fuerte.
- 15.

- Los materiales de partida con cabeza de puente de nitrógeno utilizados son parcialmente conocidos. Los materiales de partida de las fórmulas generales II, VIII y X son conocidos por la técnica anterior (Arzneimittelforschung 22, 815 (1972)) o pueden prepararse por métodos análogos.
20. Los materiales de partida de la fórmula general V pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general II por halogenación. Los materiales de partida de la fórmula general VII pueden prepararse por reacción de un compuesto
25. de la fórmula general V con un compuesto de la fórmula general IX y sometiendo el producto de condensación así obtenido a oxidación. Los materiales de partida de la fórmula general

XII pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula general II con un reaccionante de Vielsmeyer-Haack o con cloruro amónico de fosgeno y sometiendo el compuesto así obtenido a ulterior transformación.

5. Los materiales de partida de las fórmulas generales III, IV, VI, IX y XI son bien conocidos por la literatura y en general son adquiribles comercialmente o pueden prepararse fácilmente a partir de compuestos adquiribles comercialmente, por métodos conocidos en sí.

10. Los compuestos de la fórmula general I presentan efectos antiinflamatorios, analgésicos, de inhibición de la agregación de los trombos, antiaterógenos, influenciadores de la función cardíaca y de circulación, tranquilizantes, influenciadores del sistema nervioso central, antagonistas PG, antiulcus, antibacterianos y antifúngicos y pueden utilizarse en terapia humana y veterinaria. Los efectos antialérgicos y antiasmáticos de los compuestos de la fórmula general I son particularmente notables.

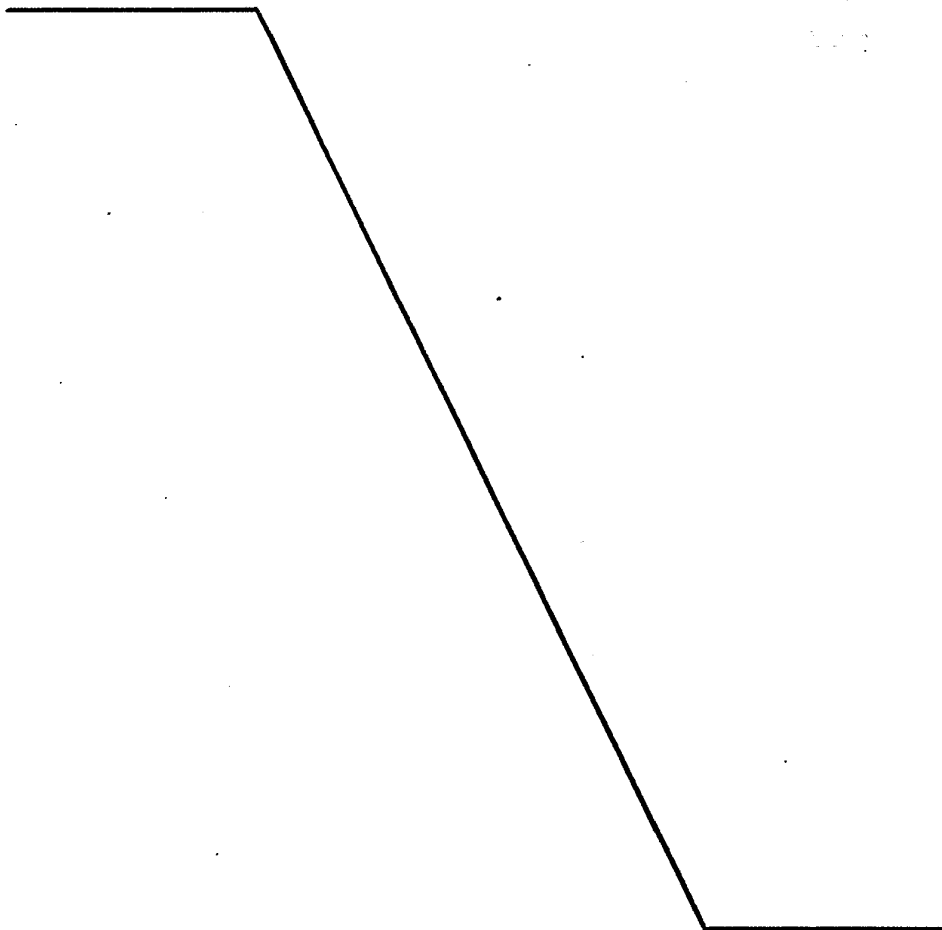
15. Las reacciones alérgicas provocadas por la interacción antígeno-anticuerpo pueden manifestarse muy multiplicadas en diferentes órganos y tejidos. El asma es la forma más común de alergia. En general se utiliza cromoglicato bisódico (1,3-bis-(2-carboxicromon-6-iloxi)-2-hidroxiopropano, Intal<sup>R</sup>) como agente antiasmático pero este compuesto no es eficaz cuando se administra oralmente y solo presenta el efecto deseado cuando se administra por inhalación con ayuda de un complicado dispositivo terapéutico ("spinhaler"). Se

20.

25.

ha hallado que los nuevos compuestos de la fórmula general I curan los síntomas alérgicos con excelentes resultados cuando se administran ya sea oral o intravenosamente o por inhalación.

5. La actividad de los compuestos de la fórmula general I fue demostrada por ensayos normalizados utilizados para la determinación del efecto antialérgico. Se utilizaron el ensayo PCA (Ovary: J. Immun. 81, 355 (1958)) y el ensayo Church (British J. Pharm. 46, 56-66 (1972); Immunology 29, 527-534 (1975)). Los ensayos se realizaron en ratas. Los resultados se resumen en la Tabla siguiente.
- 10.



Tabla

Compuesto de ensayo Ejemplo	DE <sub>50</sub> i.v.	Ensayo PCA $\mu\text{M}/\text{kg}$ p.o.	Ensayo Church DE <sub>50</sub> i.v. $\mu\text{M}/\text{kg}$
14	0,60	1,2	0,31
37	0,29	1,0	0,14
cromoglicato biso dico	1,00	ineficaz	0,84

Compuesto de ensayo Ejemplo	DE <sub>50</sub>	Ensayo PCA i.v. $\mu\text{M}/\text{kg}$	Histamina liberada CE <sub>50</sub> in vitro $\mu\text{M}/\text{L}$
18		0,53	100
23		0,53	120
41		1,0	
50		0,42	
45		0,61	
43		0,57	
48		7,6	

Compuesto de ensayo Ejemplo	Ensayo PCA; porcentaje de actividad de una so la dosis de 320 $\mu\text{m}/\text{kg}$	Histamina liberada CE <sub>50</sub> in vitro $\mu\text{M}/\text{L}$
26	89	90
35	100	17,6
16	100	2
41	100	100
48	100	100
50	100	72,9
45	100	311,9
43	100	100

Datos farmacológicos

Los datos de DE<sub>50</sub> de otros compuestos de la fórmula I ensayados con el ensayo PCA se resumen en la siguiente Tabla:

	Compuesto	DE <sub>50</sub> μM/kg i.v.
5.	ácido 9-((2-carboxifenil)-hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	0,48
10.	ácido 9-((4-etoxifenil)-hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	1,0
	ácido 9-((4-clorofenil)-hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	0,53
15.	ácido 9-(3-piridilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	0,54

De los anteriores datos resulta que los representantes de los compuestos preparados según la presente invención son también activos cuando se administran oralmente, al contrario de lo que sucede con el cromoglicato bisódico, que demostró ser sólo eficaz cuando se administraba intravenosamente. Los compuestos de la fórmula general I son también más activos que el conocido compuesto de referencia cuando se administran intravenosamente.

25. La toxicidad de los compuestos de la fórmula general I es baja; el valor DL<sub>50</sub> es en general superior a 500 mg/kg p.o. en ratas y ratones.

Los compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse en terapia en forma de composiciones farmacéuticas que contengan estos ingredientes activos mezclados con vehículos sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos. Dichas composiciones se preparan por métodos conocidos en sí en la industria farmacéutica.

Las composiciones pueden ser adecuadas para la administración oral o parenteral o pueden utilizarse para la inhalación y pueden acabarse en forma de tabletas, grageas, cápsulas, pastillas, mezclas de polvos, pulverizaciones aerosol, suspensiones o disoluciones acuosas o disoluciones inyectables o jarabes. Las composiciones pueden contener diluyentes o vehículos sólidos adecuados, disolventes acuosos estériles o disolventes orgánicos no tóxicos. A las composiciones orales se les pueden añadir agentes edulcorantes o aromatizantes utilizados para estos fines.

Las tabletas adecuadas para la administración oral pueden contener vehículos (por ejemplo lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico), agentes desintegrantes (por ejemplo almidón, ácido algínico), agentes lubricantes (por ejemplo talco, laurilsulfato sódico, estearato magnésico). El vehículo de las cápsulas puede ser en general lactosa o polietilenglicol. Las suspensiones acuosas pueden contener agentes emulsionantes o de suspensión. El diluyente de las suspensiones formadas con disolventes orgánicos puede ser etanol, glicerol o cloroformo, etc.

Las composiciones para la administración parenteral

o la inhalación comprenden la disolución o suspensión del ingrediente activo en un medio adecuado (por ejemplo aceite de coco, aceite de sésamo, polipropilenglicol o agua). Las composiciones inyectables pueden administrarse intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente. Las disoluciones inyectables se preparan preferentemente en medios acuosos y el pH se ajusta a un valor adecuado. Las disoluciones pueden prepararse en una disolución isotónica de sal o glucosa, si es necesario.

5. Las composiciones también pueden aplicarse al organismo para el tratamiento del asma por inhalación mediante aparatos inhaladores o nebulizadores convencionales.

10. El contenido de ingrediente activo de las composiciones farmacéuticas puede variar dentro de amplias gamas y puede ser de 0,005% a 90%.

15. La dosificación diaria de ingrediente activo puede también variar dentro de amplias gamas y depende del estado, de la edad y del peso del paciente, del modo de acabado y de la eficacia del ingrediente activo particular. En el caso de la administración oral la dosificación diaria de ingrediente activo es en general de 0,05-15 mg/kg mientras que, cuando se administra por inhalación o intravenosamente, asciende a 0,001-5 mg/kg; dicha dosificación puede administrarse en una o en varias porciones. Las gamas anteriores son solo de carácter informativo y la dosis real utilizada puede ser inferior o superior, según las prescripciones del médico y las circunstancias del caso particular.

20.

25.

Otros detalles de la presente invención se hallarán en los ejemplos. Sin embargo no se pretende que la invención quede limitada a los ejemplos.

Ejemplo 1

5. A una mezcla de 18,6 g (0,2 mol) de anilina y 100 ml de un ácido clorhídrico acuoso diluido al 1:1 se le añade lentamente una disolución de 13,8 g (0,2 mol) de nitrito sódico y 100 ml de agua, a 0-5°C, bajo agitación y gota a gota. Después de ello se añade lentamente, a la mezcla de
10. reacción, gota a gota y bajo vigorosa agitación, una disolución de 47,2 g (0,2 mol) de etil-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato en 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 2-3 horas, después de lo cual se deja reposar en una nevera durante
15. una noche. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con algo de agua. La sustancia así obtenida se trata con 500 ml de agua y 500 ml de cloroformo, después de lo cual el pH de la fase acuosa se ajusta a 7 con una disolución acuosa de carbonato sódico al 5% peso/volumen.
20. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con 500 ml de cloroformo cada una. La fase orgánica unificada se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina al vacío. El aceite rojo residual se cristaliza a partir de una cantidad de 2-3 veces de etanol. Rendimiento:
25. 48,7 g (63,0%). P.f.: 86-87°C.

El producto cristaliza con 1 mol de etanol y el contenido de etanol puede eliminarse por secado al vacío

a 90-100°C sobre pentóxido de fósforo. El punto de fusión del etil-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato seco asciende a 138-139°C.

5. Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{20}N_4O_3$   
Calculado: C: 63,51%; H: 5,92%; N: 16,45%;  
Hallado : C: 63,53%; H: 6,03%; N: 16,60%.

Ejemplo 2

- Se disuelven 6,3 g (0,02 mol) de etil-9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato en 30 ml de etanol anhidro y se añaden a la disolución 4,3 ml (0,044 mol) de fenilhidracina. La mezcla de reacción se calienta hasta la ebullición durante 4 horas, después de lo cual el solvente se separa por destilación al vacío. Al residuo se le añaden 30 ml de agua y 15 ml de cloroformo y el pH de la capa acuosa se ajusta a 2-3 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% peso/volumen, bajo agitación. La capa orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con 15 ml de cloroformo cada una. La capa orgánica unificada se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina al vacío. El aceite rojo residual cristaliza de una cantidad de 2-3 veces de etanol. Rendimiento: 5,3 g (68,6%). P.f.: 86-87°C.

- El producto obtenido cristaliza con 1 mol de etanol que puede eliminarse por secado al vacío a 90-100°C sobre pentóxido fosforoso. El punto de fusión del etil-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pi-

rimidina-3-carboxilato seco asciende a 138-139°C. El producto no da descenso del punto de fusión cuando se mezcla con el compuesto preparado según el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

5. Se disuelven 2,5 g (0,01 mol) de etil-9-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato en 7,5 ml de etanol anhidro. A la disolución se le añaden 1,2 ml (0,012 mol) de fenilhidracina. La mezcla de reacción se calienta hasta la ebullición durante media hora, después de lo cual se deja enfriar. Precipitan cristales de color naranja. Rendimiento: 3,5 g (90,6%). P.f.: 86-87°C.

10. El producto cristaliza con 1 mol de etanol que puede eliminarse por secado a 90-100°C sobre pentóxido fosforoso, al vacío. El punto de fusión del etil-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato seco asciende a 138-139°C. El producto no muestra descenso del punto de fusión cuando se mezcla con el compuesto preparado según el Ejemplo 1 ó 2.

15. Ejemplos 4-5
20. Se realiza el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 excepto que se substituye la anilina por p-bromoanilina y m-toluidina, respectivamente. Se preparan los siguientes compuestos:

- 4) Etil-9-(p-bromofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 188-189°C.

25. Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{19}N_4O_3Br$

Calculado: C: 51,69%; H: 4,34%; N: 13,39%; Br: 19,10%;

Hallado : C: 51,84%; H: 4,54%; N: 13,26%; Br: 19,13%.

5) Etil-9-(m-metilfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 159-160°C.

5.

Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Calculado: C: 64,39%; H: 6,25%; N: 15,80%;

Hallado : C: 64,30%; H: 6,22%; N: 15,85%.

Ejemplo 6

10.

A una mezcla de 2,5 g (0,02 mol) de p-cloroanilina y 10 ml de un ácido clorhídrico acuoso diluido al 1:1 se le añade lentamente una disolución de 1,4 g (0,01 mol) de nitrito sódico y 10 ml de agua, gota a gota, a 0-5°C y bajo agitación. A la mezcla de reacción se le añaden a porciones

15.

12,0 g de acetato sódico sólido, después de lo cual se añade lentamente una disolución de 4,7 g (0,02 mol) de etil-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato y 10 ml de agua, gota a gota y bajo vigorosa agitación. La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 2-3 horas,

20.

después de lo cual se deja reposar en una nevera durante una noche. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con una pequeña cantidad de agua. Después de recristalización a partir de etanol se obtienen 4,2 g (56,0%) de etil-9-(p-clorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,

25.

8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato.

P.f.: 177-178°C.

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{19}N_4O_3Cl$

Calculado: C: 57,67%; H: 4,30%; N: 14,90%; Cl: 9,45%;

Hallado : C: 57,35%; H: 4,40%; N: 15,04%; Cl: 9,57%.

Ejemplo 7

5. A una mezcla de 2,9 g (0,02 mol) de monocloruro de p-toluidina y 6 ml de una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico al 1:1, a 0-5°C, se añade lentamente, gota a gota y bajo agitación, una disolución de 1,4 g (0,02 mol) de nitrito sódico y 10 ml de agua.

10. Luego se actúa exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 5. Rendimiento: 4,0 g (56,4%) de etil-6-metil-9-(p-metilfenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido (1,2-a)pirimidina-3-carboxilato. P.f.: 147-149°C.

Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Calculado: C: 64,39%; H: 6,25%; N: 15,80%;

15. Hallado : C: 64,05%; H: 6,34%; N: 15,71%.

Ejemplos 8-13

20. Se realiza el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 excepto que se substituye la p-cloroanilina por 2,6-dicloroanilina, o-toluidina, 3,4-metilendioxi-anilina, o-nitroanilina, p-nitroanilina y sulfanilamida, respectivamente. Se preparan los siguientes compuestos:

8) Etil-9-(2,6-diclorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 153-154°C.

25. Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{18}N_4O_3Cl_2$

Calculado: C: 52,82%; H: 4,43%; N: 13,68%; Cl: 17,32%;

Hallado : C: 52,52%; H: 4,47%; N: 13,75%; Cl: 17,26%.

9) Etil-6-metil-9-(o-metilfenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 185°C.

Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{22}N_4O_3$

5. Calculado: C: 64,39%; H: 6,25%; N: 15,80%;

Hallado : C: 64,45%; H: 6,01%; N: 15,75%.

10) Etil-6-metil-9-(3,4-metilendioxfenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 172-173°C.

10. Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{20}N_4O_5$

Calculado: C: 58,02%; H: 5,38%; N: 14,23%;

Hallado : C: 58,22%; H: 5,39%; N: 14,35%.

11) Etil-6-metil-9-(o-nitrofenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 190-192°C.

15.

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{19}N_5O_5$

Calculado: C: 56,10%; H: 4,96%; N: 18,17%;

Hallado : C: 56,12%; H: 5,04%; N: 18,12%.

12) Etil-6-metil-9-(p-nitrofenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 218-219°C.

20.

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{19}N_5O_5$

Calculado: C: 56,10%; H: 4,96%; N: 18,17%;

Hallado : C: 55,98%; H: 4,80%; N: 18,03%.

25.

13) Etil-9-(p-(aminosulfonil)-fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato monohidrato, p.f.:

210-213°C.

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{21}N_5O_5S \cdot H_2O$

Calculado: C: 49,42%; H: 5,30%; N: 16,01%; S: 7,33%;

Hallado : C: 49,01%; H: 5,11%; N: 15,74%; S: 7,52%.

5.

Ejemplo 14

A una mezcla de 93,1 g (1,0 mol) de anilina y 480 ml de una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico al 1:1, a 0-5°C y bajo agitación, se le añade lentamente y gota a gota una disolución de 68,9 g (1,0 mol) de nitrito sódico y 500 ml de agua. Después de ello se añaden a la mezcla de reacción 65,0 g de acetato sódico sólido, a porciones.

10.

A 208,2 g (1,0 mol) de ácido 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico se les añaden 500 ml de agua y el pH se ajusta a 7 con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10% peso/volumen, con lo que se forma una disolución. Dicha disolución se añade lentamente y gota a gota, bajo vigorosa agitación, a la sal diazónica preparada previamente.

15.

20.

La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 2-3 horas, después de lo cual se deja reposar en una nevera durante una noche. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con una pequeña cantidad de agua.

25.

El producto bruto se disuelve en una disolución acuosa de hidróxido sódico y se clarifica con carbón activado. Entonces la disolución se acidula y los cristales precipitados se separan por filtración. Rendimiento: 293,0 g (93,8%) de ácido 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahi-

dro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: 255-256°C. (Después de recristalización a partir de dimetilformamida el punto de fusión asciende a 267-268°C).

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{16}N_4O_3$

5. Calculado: C: 61,53%; H: 5,16%; N: 17,94%;  
Hallado : C: 61,62%; H: 5,26%; N: 18,10%.

Ejemplo 15

- A una disolución de 0,6 g (0,015 mol) de hidróxido sódico y 25 ml de agua se le añaden 3,4 g (0,01 mol) de etil-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato. La suspensión formada se agita a 50-60°C durante 4-5 horas con lo que se obtiene una disolución. El pH se ajusta a 2 por adición de una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico al 1:1. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con una pequeña cantidad de agua. Rendimiento: 2,7 g (86,4%) de ácido 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: 267-268°C. El producto no da descenso del punto de fusión cuando se mezcla con el compuesto preparado según el Ejemplo 14.
10.  
15.  
20.

Ejemplos 16-23

- Se realiza el procedimiento según el Ejemplo 14, excepto que la anilina se substituye por p-bromoanilina, ácido antranílico, p-cloroanilina, o-toluidina, 2,6-dimetilanilina, 2,4,5-trimetilanilina, 2,4,6-trimetilanilina y 3-aminopiridina, respectivamente. Se preparan los siguientes compuestos:
- 25.

16) Acido 9-(p-bromofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, p.f.: 250-252°C.

Análisis para la fórmula  $C_{17}H_{16}N_4O_5Br$

5. Calculado: C: 49,12%; H: 3,86%; N: 14,32%; Br: 20,43%;

Hallado : C: 48,90%; H: 3,86%; N: 14,36%; Br: 20,66%.

17) Acido 9-(o-carboxifenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, p.f.: 266-268°C.

10. Análisis para la fórmula  $C_{17}H_{16}N_4O_5$

Calculado: C: 57,30%; H: 4,53%; N: 15,72%;

Hallado : C: 57,87%; H: 4,40%; N: 15,62%.

18) Acido 9-(p-clorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, p.f.: 262-264°C.

15.

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$

Calculado: C: 55,42%; H: 4,36%; N: 16,16%; Cl: 10,22%;

Hallado : C: 55,40%; H: 4,21%; N: 16,02%; Cl: 10,21%.

19) Acido 6-metil-9-(o-metilfenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, p.f.: 221-223°C.

20.

Análisis para la fórmula  $C_{17}H_{18}N_4O_3$

Calculado: C: 62,57%; H: 5,56%; N: 17,17%;

Hallado : C: 62,83%; H: 5,55%; N: 16,83%.

25.

20) Acido 6-metil-9-(2,6-dimetilfenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, p.f.: 192-193°C.

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{20}N_4O_3$

Calculado: C: 63,14%; H: 5,88%; N: 16,36%;

Hallado : C: 63,14%; H: 5,93%; N: 16,15%.

5. 21) Acido 6-metil-9-(2,4,5-trimetilfenilhidrazono)-  
4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimi-  
dina-3-carboxílico, p.f.: 224-226°C.

Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Calculado: C: 62,78%; H: 6,28%; N: 15,81%;

Hallado : C: 62,43%; H: 6,07%; N: 15,32%.

10. 22) Acido 6-metil-9-(2,4,6-trimetilfenilhidrazono)-  
4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimi-  
dina-3-carboxílico, p.f.: 195-197°C.

Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Calculado: C: 62,78%; H: 6,26%; N: 15,81%;

15. Hallado : C: 63,29%; H: 6,17%; N: 15,68%.

- 23) Acido 6-metil-9-(3-piridilhidrazono)-4-oxo-  
6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-  
carboxílico, p.f.: 236-237°C.

Análisis para la fórmula  $C_{15}H_{15}N_5O_3$

20. Calculado: C: 57,50%; H: 4,83%; N: 22,35%;

Hallado : C: 57,81%; H: 4,85%; N: 22,27%.

#### Ejemplo 24

25. Se disuelven 1,8 g (0,01 mol) de 2,4-dinitroanilina  
en una mezcla de 15 ml de ácido acético glacial y 1,1 ml  
de ácido sulfúrico concentrado. La disolución se enfría a  
10-15°C después de lo cual se añaden 0,7 g (0,01 mol) de  
nitrito sódico, bajo agitación y a porciones. La sal diazóni-

ca se precipita por adición de éter, se separa por decantación y se disuelve en 10-15 ml de hielo-agua fría.

Después de ello se actúa como se ha descrito en el Ejemplo 14 excepto que no se añade acetato sódico a la mezcla de reacción.

5.

Al recrystalizar el producto bruto a partir de acetonitrilo se obtiene 0,8 g (20,0%) de ácido 6-metil-9-(2,4-dinitrofenilhidrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido (1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: 257-258°C.

10.

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{13}N_6O_7$

Calculado: C: 47,88%; H: 3,26%; N: 20,94%;

Hallado : C: 47,74%; H: 3,39%; N: 20,66%.

#### Ejemplo 25

Una disolución de 1,9 g (0,01 mol) de ácido sulfanílico, 0,8 g (0,01 mol) de bicarbonato sódico y 0,7 g (0,01 mol) de nitrito sódico en 10 ml de agua se añade gota a gota, a 0-5°C y bajo agitación, a 5 ml de una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico al 1:1. Después se actúa de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 14. El producto bruto se recrystaliza a partir de metanol acuoso al 75%. Rendimiento: 0,3 g (7,6%) de ácido 6-metil-4-oxo-9-(p-sulfofenil)hidrazono-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: superior a 290°C.

20.

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{16}N_4O_6S$

25.

Calculado: C: 48,98%; H: 4,11%; N: 14,28%; S: 8,17%;

Hallado : C: 49,11%; H: 4,10%; N: 14,21%; S: 8,25%.

Ejemplo 26

- A 780 ml de metanol se les añaden 80,0 g (0,28 mol) de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico, después de lo cual se
5. vierten rápidamente en la suspensión, de una vez y bajo agitación, 155 ml de una disolución acuosa de hidrato de hidracina al 50% peso/volumen. La mezcla de reacción se calienta y se forma una disolución. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2-3 horas, después de lo cual
10. los cristales precipitados se separan por filtración.

- La sal hidracínica filtrada se disuelve en 400 ml de agua y el ácido se libera por adición de una cantidad equivalente de bisulfato potásico. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad
15. de agua y se secan. Después de recristalización a partir de etanol acuoso al 50% se obtienen 40,2 g (60,8%) de ácido 9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: 202-203°C.

- Análisis para la fórmula  $C_{10}H_{12}N_4O_3$
20. Calculado: C: 50,84%; H: 5,12%; N: 23,72%;  
Hallado : C: 50,46%; H: 5,30%; N: 23,68%.

Ejemplo 27

- En una suspensión de 34,0 g (0,14 mol) de ácido 9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico y 700 ml de etanol anhidro se introduce
25. cloruro de hidrógeno gaseoso y seco a 10-15°C y bajo agitación. Después de que ha tenido lugar la saturación se

deja que la disolución repose en una nevera durante una noche.

- Al día siguiente se separa el disolvente por destilación al vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de agua, la disolución obtenida se neutraliza con una disolución acuosa de carbonato sódico al 5% peso/volumen y se extrae cuatro veces con 100 ml de cloroformo cada una. La fase orgánica unificada se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío. Después de cristalización del residuo a partir de metanol se obtienen 18,0 g (48,6%) de etil-9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 199-200°C.
- 5.
- 10.

Análisis para la fórmula  $C_{12}H_{16}N_4O_3$

Calculado: C: 54,54%; H: 6,10%; N: 21,20%;

Hallado : C: 53,88%; H: 6,20%; N: 21,10%.

15. Ejemplo 28

- A una disolución de 2,0 g (7,57 milimoles) de etil-9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato y 20 ml de cloroformo anhidro se le añaden 1,6 ml (11,35 milimoles) de trietilamina y 1,3 ml (11,35 milimoles) de cloruro de benzoílo. La mezcla se calienta hasta la ebullición durante 2 horas, después de lo cual se enfría a temperatura ambiente y se mezcla cuidadosamente con 20 ml de agua. La fase orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con 10 ml de cloroformo. La fase orgánica unificada se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío. El residuo se recrystaliza a partir de metanol. Se obtienen así 1,5 g (53,8%) de etil-9-(benzoilhidrazono)-6-
- 20.
- 25.

metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato. P.f.: 209-210°C.

Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{20}N_4O_4$

Calculado: C: 61,96%; H: 5,47%; N: 15,20%;

5. Hallado : C: 62,02%; H: 5,58%; N: 15,61%.

Ejemplo 29

Una suspensión de 2,0 g (7,57 milimoles) de etil-9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato y 20 ml de etanol se calienta hasta la ebullición, después de lo cual se añaden gota a gota 4,0 ml de una disolución acuosa de hidrato de hidracina al 50% peso/volumen. La mezcla de reacción se calienta hasta la ebullición durante 15 minutos, con lo cual se forma una disolución. Al enfriar tiene lugar cristalización.

15. Con la recristalización del producto bruto a partir de metanol se obtiene 1,0 g (52,8%) de 9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carbohidrazuro. P.f.: 219-220°C.

Análisis para la fórmula  $C_{10}H_{14}N_6O_2$

20. Calculado: C: 47,99%; H: 5,64%; N: 33,58%;

Hallado : C: 48,43%; H: 5,67%; N: 23,59%.

Ejemplo 30

A una disolución de 4,0 g (12,73 milimoles) de etil-9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato y 20 ml de etanol se añaden gota a gota y bajo agitación 8,0 ml de una disolución acuosa de hidrato de hidracina al 50% peso/volumen. La disolución se

25.

- agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de etanol y se secan. Con la recristalización a partir de etanol se obtienen 1,6 g (50,2%) de 9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carbohidrazuro. P.f.: 219-220°C. El producto no presenta descenso del punto de fusión cuando se mezcla con el compuesto preparado según el Ejemplo 29.

Ejemplo 31

10. Se disuelven 10,0 g (0,03 mol) de etil-9-fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato en 30 ml de etanol bajo calentamiento. A la disolución se le añaden bajo agitación 40 ml de una disolución acuosa concentrada de hidróxido amónico. La mezcla de reacción se deja reposar durante un día y entonces los cristales precipitados se separan por filtración.

15. Con la recristalización del producto bruto a partir de nitrometano se obtienen 5,0 g (53,5%) de 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida. P.f.: 246-247°C.

20. Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{17}N_5O_2$   
Calculado: C: 61,73%; H: 5,50%; N: 22,49%;  
Hallado : C: 61,51%; H: 5,58%; N: 23,17%.

Ejemplo 32

25. Se actúa como se ha descrito en el Ejemplo 6 excepto que en vez de una disolución acuosa de etil-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato

- se añade gota a gota a la mezcla de reacción una disolución acetónica de 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carbonitrilo. El punto de fusión del monohidrato de 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carbonitrilo así obtenido asciende a 223-224°C.

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{15}N_5O \cdot H_2O$

Calculado: C: 61,73%; H: 5,50%; N: 22,49%;

Hallado : C: 61,40%; H: 5,32%; N: 22,76%.

10.

Ejemplo 33

- A una mezcla de 0,9 g (0,01 mol) de anilina y 5 ml de una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico al 1:1 se le añade lentamente y gota a gota, a 0-5°C y bajo agitación, una disolución de 0,7 g (0,01 mol) de nitrito sódico y 5 ml de agua. A la mezcla de reacción se le añaden a porciones 6,0 g de acetato sódico sólido, después de lo cual se añade bajo vigorosa agitación una disolución de 2,5 g (0,01 mol) de etil-9-formil-6-metil-4-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato y 20 ml de acetona.

20.

- La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 3-4 horas, después de lo cual la acetona se separa por destilación al vacío. La disolución acuosa residual se extrae tres veces con 10 ml de cloroformo cada una. Las fases orgánicas unificadas se mezclan cuidadosamente con 30 ml de agua, las capas se separan y la disolución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío. El resi-

25.

- duo se recristaliza a partir de etanol y los cristales se secan a 90-100°C sobre pentóxido fosforoso en un secador de vacío. Se obtiene así 0,7 g (20,6%) de etil-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, que funde a 138-139°C y que no da descenso alguno del punto de fusión cuando se mezcla con el compuesto preparado según el Ejemplo 1, 2 ó 3.

Ejemplo 34

- A 12 ml de sulfóxido de dimetilo se les añaden
10. 2,0 g (7,57 milimoles) de etil-9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato. A la suspensión se le añaden 1,2 ml (11,88 milimoles) de benzaldehído. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 4-6 días, con lo que se obtiene una
15. disolución. La disolución se diluye con 20 ml de agua y se extrae tres veces con 30 ml de benceno cada una. La capa orgánica unificada se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora al vacío. Al aceite obscuro residual se le añaden
20. 25 ml de éter de dietilo, por lo que precipitan cristales. Los cristales se separan por filtración y se lavan con una pequeña cantidad de éter. Rendimiento: 2,0 g (75,0%). El producto final es una mezcla de isómeros. Los isómeros se separan en una placa de preparativo preparada con un absorbente Kieselgel 60 PF<sub>254+366</sub> (20 x 20 cm, espesor 1,5 mm) por
25. cromatografía en capa delgada. Agente revelador: mezcla al 7:1 de benceno y metanol. Eluyente: mezcla al 1:10 de metanol y diclorometano. El producto que tiene un valor R<sub>F</sub> más alto

es el etil-9-(bencilidenhidracino)-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 142-144°C.

Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{20}N_4O_3$

Calculado: C: 64,77%; H: 5,72%; N: 15,89%;

5. Hallado : C: 64,70%; H: 5,85%; N: 15,73%.

El producto que tiene un valor  $R_F$  más bajo es el etil-9-(bencilidenhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, p.f.: 133-134°C, rendimiento: 0,75 g.

10. Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{20}N_4O_3$

Calculado: C: 64,77%; H: 5,72%; N: 15,89%;

Hallado : C: 64,43%; H: 5,53%; N: 15,82%.

#### Ejemplo 35

Se actúa como se ha descrito en el Ejemplo 14 excepto que la anilina se substituye por p-fenetidina. Así se obtiene ácido 9-(p-etoxifenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. Rendimiento: 7,6 g (53,3%). P.f.: 218-219°C.

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{20}N_4O_4$

20. Calculado: C: 60,67%; H: 5,66%; N: 15,72%;

Hallado : C: 60,52%; H: 5,73%; N: 15,74%.

#### Ejemplo 36

Se actúa como se ha descrito en el Ejemplo 14 excepto que el ácido 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico se substituye por ácido (-)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico ((alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> = -113,7° (C = 2, metanol)). Se

obtiene así ácido (-)-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: 258-259°C. ((alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> = -407,5° (C = 2, dimetilformamida)). Rendimiento: 91,0%.

5. Análisis para la fórmula C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
Calculado: C: 61,53%; H: 5,16%; N: 17,94%;  
Hallado : C: 61,48%; H: 5,04%; N: 17,82%.

Ejemplo 37

- Se actúa como se ha descrito en el Ejemplo 14 excepto que el ácido 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico se substituye por ácido (+)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico ((alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> = +110° (C = 2, metanol)). Se obtiene así ácido (+)-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico ((alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> = +407,5° (C = 2, dimetilformamida)), p.f.: 255-256°C. Rendimiento: 92,5%.

15. Análisis para la fórmula C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
Calculado: C: 61,53%; H: 5,16%; N: 17,94%;  
20. Hallado : C: 61,72%; H: 5,22%; N: 18,01%.

Ejemplo 38

- Se actúa como se ha descrito en el Ejemplo 1 excepto que el ácido 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico se substituye por ácido 7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. Se obtiene así ácido 9-(fenilhidrazono)-7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico.

co. P.f.: 255-256°C.

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Calculado: C: 61,53%; H: 5,16%; N: 17,94%;

Hallado : C: 61,27%; H: 5,17%; N: 17,78%.

5. Ejemplos 39-62

- Se disuelve 0,03 mol de un derivado alilina revelado en la Tabla I en 14,4 ml de ácido clorhídrico al 18% peso/volumen, la disolución se enfría a 0-5°C y a esta temperatura se añade gota a gota una disolución de 2,1 g de nitrito sódico y 15 ml de agua. A la mezcla de reacción se le añaden 18 g de acetato sódico y a la disolución de sal diazónica así formada se le añade una mezcla de 0,03 mol de ácido 6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en una disolución acuosa de 30 ml de agua y 7 ml de hidróxido sódico al 10% peso/volumen, gota a gota y a una temperatura inferior a 5°C. Cuando se ha acabado la adición la mezcla de reacción se agita a 0-5°C y los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. El producto se cristaliza a partir del disolvente revelado en la Tabla I.

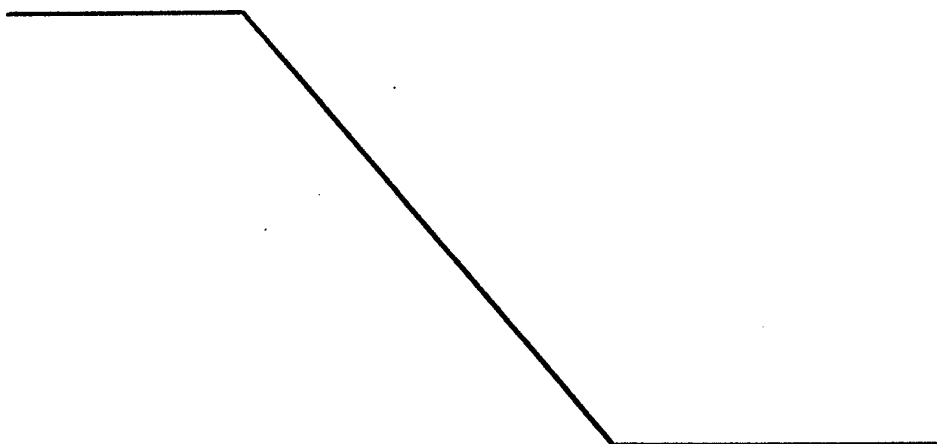


Tabla I

Nº partida de anilina	Material de partida de anilina	Producto obtenido	Rendimiento %	P. f. °C	Disolvente de recrist.	Fórmula bruto	Análisis (%) Calculado Hallado
							C H N C H N
39	2-fluoroanilina	ácido 9-(2-fluorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	65	216-17	metanol <sup>a</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> F	58,18 4,58 16,96 58,03 4,60 16,76
40	2,4-dicloroanilina	ácido 9-(2,4-diclorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	79	242-44	DMF	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	50,41 3,70 14,70 50,62 3,69 14,86
41	3,4-dicloroanilina	ácido 9-(3,4-diclorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	90,5	248-50	ácido acético	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	50,41 3,70 14,70 50,62 3,70 14,65
42	o-aminofenol	ácido 9-(2-hidroxifenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	44	252-54	DMF	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	59,03 4,85 16,86 58,80 4,69 17,00
43	3-nitroanilina	ácido 9-(3-nitrofenil)-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	67,2	268-70	DMF:ácido acético co 2:1	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	53,78 4,23 19,60 53,26 4,22 19,62
44	o-nitroanilina	ácido 9-(2-nitrofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	65,8	270-74	metanol <sup>a</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	53,78 4,23 19,60 53,27 4,18 19,70

Tabla I (continuación)

45 m-cloroanilina	ácido 9-(3-clorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	64,9	263-65	ácido acético	$C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$	55,42 4,36 16,16 55,27 4,09 16,06
46 p-yodoanilina	ácido 9-(4-yodofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	70,7	245-46	etanol <sup>a</sup>	$C_{16}H_{15}N_4O_3I$	43,85 3,45 12,78 43,46 3,30 12,79
47 1-naftilamina	ácido 9-(1-naftilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	63,5	240-42	ácido acético	$C_{20}H_{18}N_4O_3$	66,29 5,01 15,46 66,10 5,23 15,26
48 ácido p-aminobenzoico	ácido 9-(4-carboxifenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	84,2	280-81	metanol <sup>a</sup>	$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,30 4,52 15,72 57,50 4,42 15,53
49 2-cloro-6-metilanelina	ácido 9-(2-metil-6-clorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	94	205-07	ácido acético	$C_{17}H_{17}N_4O_3Cl$	56,59 4,75 15,52 56,34 4,53 15,41
50 m-toluidina	ácido 9-(3-metilfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	88	242-44	metanol <sup>a</sup>	$C_{17}H_{18}N_4O_3$	62,57 5,56 17,17 62,60 5,46 17,27
51 alfa, alfa, alfa-trifluoro-toluidina	ácido 9-(2-(trifluometil)-fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	80	268-69	ácido acético	$C_{17}H_{15}N_4O_3F_3$	53,69 3,98 14,73 53,76 3,80 14,76

Tabla I (continuación)

52	alfa, alfa, alfa-trifluo- m-toluidina	ácido 9-(3-(trifluometil)-fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	93	273-74	metanol <sup>a</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	53,69 3,98 14,73 53,72 3,80 14,62
53	2,6-dietil-anilina	ácido 9-(2,6-dietilfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	23	160-63	benceno	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	65,20 6,57 15,21 65,13 6,63 15,30
54	p-fluoruanilina	ácido 9-(4-fluorfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	90	246-48	metanol <sup>a</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> F	58,18 4,58 16,96 58,00 4,45 16,86
55	p-toluidina	ácido 9-(4-metilfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	85	242-44	ácido acético	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	62,57 5,56 17,17 62,41 5,49 16,99
56	2,6-dicloro-anilina	ácido 9-(2,6-diclorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	56	230-32	ácido acético	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	50,41 3,70 14,70 50,89 3,58 14,78
57	p-aminofenol	ácido 9-(4-hidroxifenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	82	240-42	ácido acético	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	59,03 4,85 16,86 59,08 4,85 17,00

Tabla I (continuación)

58	3,4-metilen- dioxianilina	monohidrato de ácido 9-(3,4-me- tilendioxfenilhidrazono)-6-me- til-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H- pirido(1,2-a)pirimidina-3-carbo- xílico	81	226-27	ácido acético	$C_{17}H_{18}N_4O_6$	54,54 4,85 14,97 54,21 4,88 15,00
59	4-bromo-2- cloroanilina	ácido 9-(4-bromo-2-clorofenilhi- drazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9- tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)piri- midina-3-carboxílico	88	245-47	ácido acético	$C_{16}H_{14}N_4O_3BrCl$	45,15 3,31 13,16 45,29 3,31 13,20
60	p-aminoaceto- fenona	ácido 9-(4-acetilfenilhidrazo- no)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidi- na-3-carboxílico	72	245-47	ácido acético	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01 5,12 15,81 60,99 5,03 15,77
61	o-metoxiani- lina	ácido 9-(2-metoxifenilhidrazo- no)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidi- na-3-carboxílico	96	216-18	ácido acético	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,64 5,30 16,37 59,30 5,23 16,29
62	p-metoxiani- lina	ácido 9-(4-metoxifenilhidrazo- no)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidi- na-3-carboxílico	92	212-14	nitrome- tano	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,64 5,30 16,37 59,37 5,31 16,26

a = ebullición; DMF = dimetilformamida

Ejemplo 63

Se disuelven, en 100 ml de etanol, 7,8 g (0,02 mol) de etil-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato. A la disolución se le añaden 6,0 ml de hidrato de hidracina al 98% y la mezcla de reacción se refluje durante 2 horas. Al enfriar empieza la precipitación de cristales. Los cristales se separan por filtración y se lavan con etanol. Se obtienen así 5,4 g (82,7%) de 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carbohidrazuro. P.f.: 205-207°C.

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{18}N_6O_2$

Calculado: C: 58,89%; H: 5,56%; N: 25,75%;

Hallado : C: 59,06%; H: 5,47%; N: 25,52%.

15. Ejemplo 64

En 150 ml de metanol se disuelven, bajo calentamiento, 10,0 g (34,95 milimoles) de 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida. A la disolución se añaden 20 ml de hidrato de hidracina, gota a gota y bajo cuidadosa agitación, dentro de un tiempo de 10 minutos. La mezcla de reacción se calienta a ebullición durante 40 minutos, después de lo cual el metanol se separa por destilación al vacío. Los cristales se separan por filtración, se lavan con agua y se recrystalizan a partir de agua. Se obtienen así 3,8 g (46,5%) de 9-hidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida. P.f.: 248-250°C.

Análisis para la fórmula  $C_{10}H_{13}N_5O_2$

Calculado: C: 51,06%; H: 5,57%; N: 29,77%;

Hallado : C: 50,59%; H: 5,46%; N: 29,85%.

Ejemplos 65-67

5. 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 metanol y se añade 0,025 mol de un derivado de hidracina citado en la Tabla II. La mezcla de reacción se agita durante 1-3 horas al punto de ebullición. El producto se separa por filtración o se aísla por evaporación. El producto puede recristalizarse a partir de agua.
- 10.

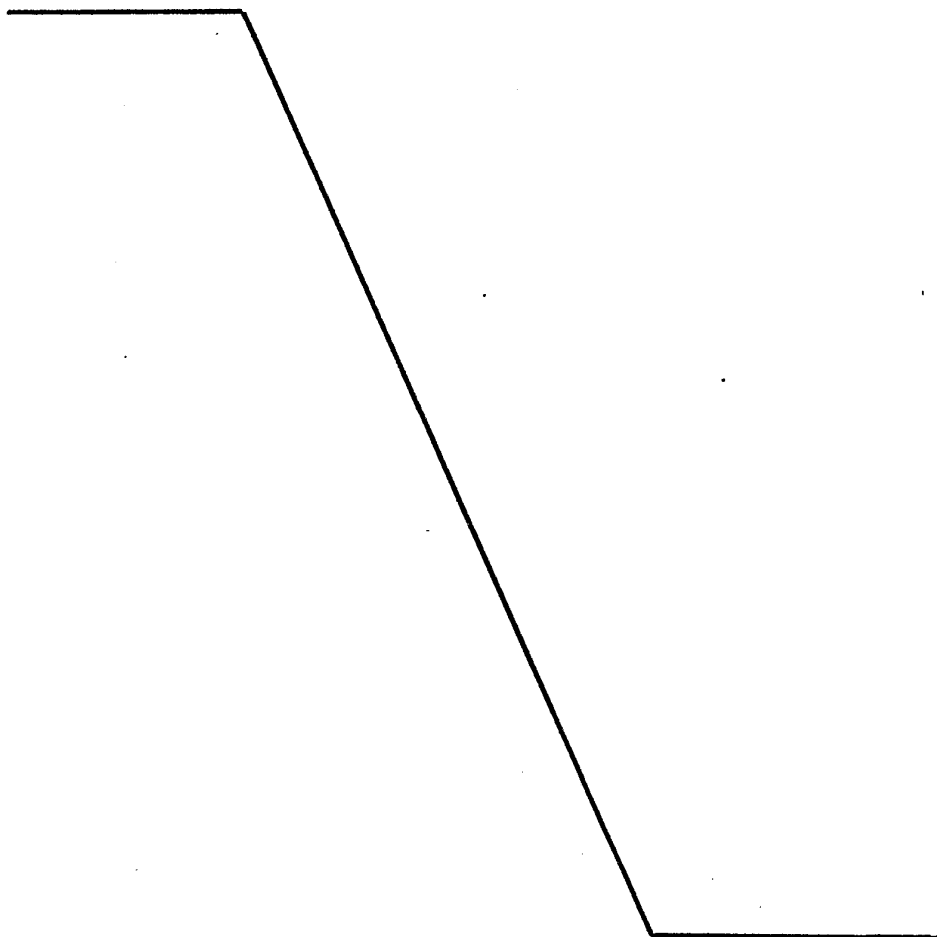


Tabla II

Ejemplo	Material de partida de hidracina	Compuesto obtenido	Rendimiento %	P.f. °C	Fórmula bruto	Análisis (%) Calculado Hallado
						C H N
65	p-(N,N-dimetilamino)-benzaldehidohidrazona	9-(4-(N,N-dimetilamino)benzildenhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida		220-22	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	62,28 6,05 22,93 62,12 6,00 22,87
66	metilhidracina	9-(metilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida	40	228-30	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	53,00 6,06 28,09 52,57 6,03 28,00
67	2-caprolactamahidrazona	9-(2-acepinilidenhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida	55	228-30	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	58,16 6,71 25,43 58,12 6,57 25,41

Ejemplos 68-69

- 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 en 20 ml de metanol y se añade 0,025 mol de un derivado de hidracina citado en la Tabla III. La mezcla de reacción se calienta a ebullición durante 1-3 horas. El producto se separa por filtración o se aísla por evaporación y puede recristalizarse a partir de agua.
- 5.

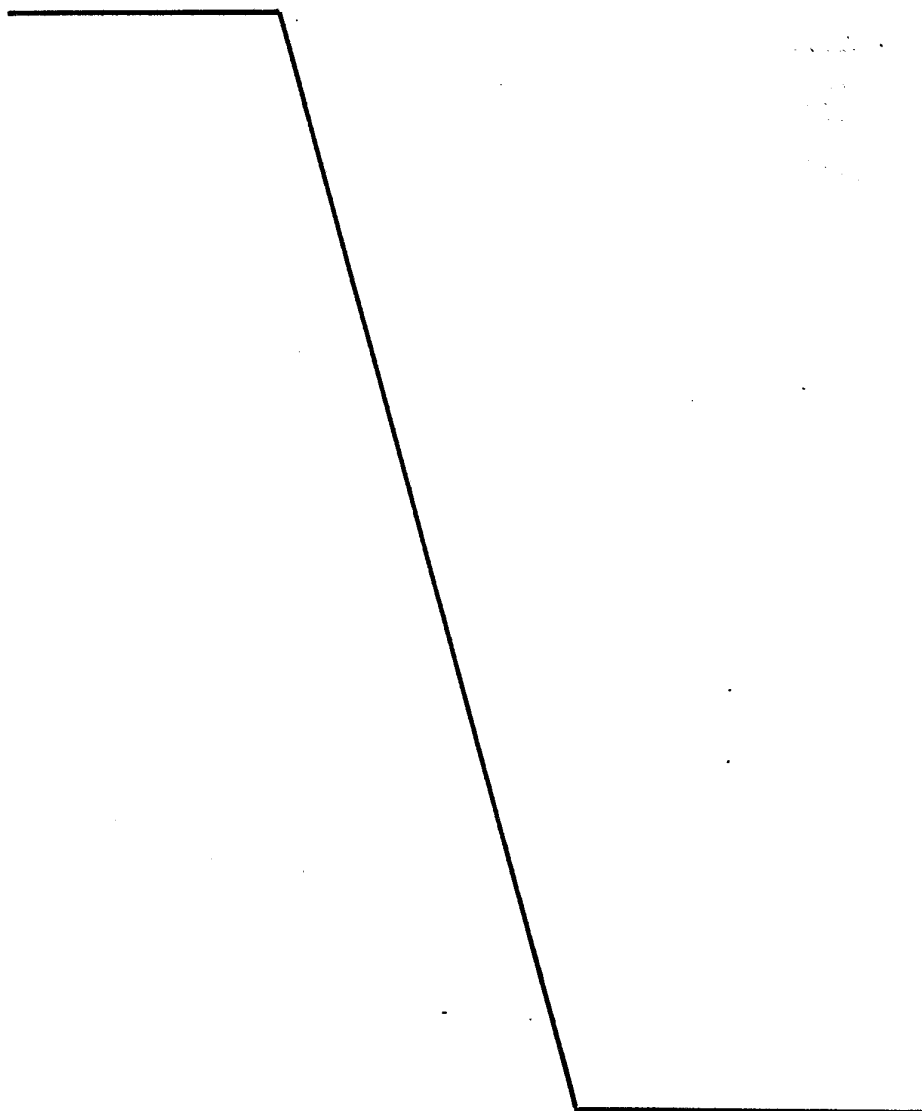


Tabla III

Ejemplo	Material de partida de hidracina	Compuesto obtenido	Rendimiento %	P.f. °C	Fórmula bruto	Análisis (%)		
						Calculado	Hallado	N
68	metilhidracina	ácido 9-(metilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	25	216-18	$C_{11}H_{14}N_4O_3$	52,79	5,62	22,38
						51,99	5,49	22,28
69	épsilon-caprolactamhidrazona	ácido 9-(2-acepinilidenedihrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	40	166-70	$C_{16}H_{21}N_5O_3$	57,99	6,38	21,13
						57,82	6,29	21,10

Ejemplo 70

5. El compuesto ácido 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico se prepara por medio del procedimiento revelado en el Ejemplo 14 excepto que se añade acetato sódico a la mezcla de reacción. Rendimiento: 75%. P.f.: 256-57°C. El producto no presenta descenso del punto de fusión cuando se mezcla con los compuestos preparados según el Ejemplo 14.

Análisis para la fórmula  $C_{16}H_{16}N_4O_3$

10. Calculado: C: 61,53%; H: 5,16%; N: 17,94%;  
Hallado : C: 61,48%; H: 5,01%; N: 17,80%.

Ejemplo 71

15. Se realiza el procedimiento según el Ejemplo 6 excepto que la p-cloroanilina se substituye por anilina y el etil-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato se substituye por etil-7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato, respectivamente. Se obtiene así etil-9-(fenilhidrazono)-7-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato con un rendimiento de 60,2%. P.f.: 165-167°C.

Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{20}N_4O_3$

20. Calculado: C: 63,51%; H: 5,92%; N: 16,45%;  
Hallado : C: 63,24%; H: 5,80%; N: 16,35%.

Ejemplo 72

25. El procedimiento según el Ejemplo 6 se realiza con la diferencia de que se utilizan como material de partida anilina y etil-8-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido

(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato. Se obtiene así etil-9-(fenilhidrazono)-8-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxilato con un rendimiento de 61,5%. P.f.: 108-110°C.

5. Análisis para la fórmula  $C_{18}H_{20}N_4O_3$   
Calculado: C: 63,51%; H: 5,92%; N: 16,45%;  
Hallado : C: 63,30%; H: 6,01%; N: 16,52%.

Ejemplo 73

- El procedimiento según el Ejemplo 6 se realiza con la diferencia de que se utiliza anilina y disolución en dimetilformamida de 2,6-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida. La 9-(fenilhidrazono)-2,6-dimetil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxamida bruta funde a 235-237°C, rendimiento 49,2%.
- 10.
- 15.

Análisis para la fórmula  $C_{17}H_{19}N_5O_2$   
Calculado: C: 62,76%; H: 5,89%; N: 21,52%;  
Hallado : C: 62,84%; H: 5,77%; N: 21,51%.

Ejemplo 74

20. Se disuelven 5,7 g (0,02 mol) de ácido 9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 30 ml de etanol anhidro, después de lo cual se añaden 4,3 ml (0,044 mol) de fenilhidracina. La mezcla de reacción se refluxe durante 4 horas bajo agitación, después de lo cual los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con etanol. Se obtienen así 4,7 g (75,2%) de ácido 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-te-
- 25.

- trahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: 258-260°C. Después de recristalización a partir de dimetilformamida el punto de fusión asciende a 267-268°C. El producto no da descenso del punto de fusión cuando se mezcla con el
5. producto preparado según el Ejemplo 14.

Ejemplo 75

- Se disuelven 2,2 g (0,01 mol) de ácido 9-hidroxi-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico en 15 ml de etanol anhidro. A la disolución se le añaden
10. 1,2 ml (0,012 mol) de fenilhidracina. La mezcla de reacción se refluje durante media hora bajo agitación. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con etanol. Se obtienen así 2,4 g (76%) de ácido 9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. P.f.: 267-268°C (a partir de dimetilformamida).
15. No se observa descenso del punto de fusión con el producto según el Ejemplo 14.

Ejemplo 76

- Se actúa según el Ejemplo 74 excepto que se utiliza
20. ácido (-)-9-bromo-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico ((alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> = -45° (c = 1, metanol)). Se obtiene así el ácido (+)-9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico. El producto es idéntico al compuesto preparado según el Ejemplo 37 y no da con el mismo descenso del punto de fusión. Rendimiento: 76,0%. P.f.: 256-257°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> = +407,5° (c = 2, dimetilformamida).
- 25.

Ejemplo 77

- A una mezcla de 0,45 ml (0,005 mol) de anilina y 2,5 ml de una mezcla al 1:1 de ácido clorhídrico acuoso se le añade lentamente, a 0-5°C, una disolución de 0,3 g (0,005 mol) de nitrito sódico y 2,5 ml de agua. A la mezcla de reacción se le añaden 3,0 g de acetato sódico sólido, después de lo cual se añade lentamente y bajo vigorosa agitación una disolución de 1,2 g (0,005 mol) de etil-(6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-il)-acetato y 2,5 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 0-5°C durante 2-3 horas después de lo cual se deja reposar en una nevera durante la noche. La fase acuosa se decanta y la goma amarillenta residual se recristaliza a partir de metanol. Se obtiene así 0,5 g (25,9%) de etil-(9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-il)-acetato. El producto contiene un equivalente molar de metanol de cristalización. P.f.: 100-102°C.
- Análisis para la fórmula  $C_{19}H_{22}N_4O_3 \cdot CH_3OH$   
Calculado: C: 62,16%; H: 6,78%; N: 14,50%;  
Hallado : C: 62,34%; H: 6,69%; N: 14,73%.

Ejemplo 78

- Se actúa según el Ejemplo 77 excepto que se utiliza como material de partida ácido (6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-il)-acético. El producto bruto obtenido se diluye con una cantidad de diez veces de agua y el pH se ajusta al valor de 8 con disolución de hidróxido sódico, después de lo cual la disolución formada se

acidula a pH = 3 con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separan por filtración y se lavan con agua. Se obtiene así ácido (9-(fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetra-

5. 59,5%. P.f.: 160-2°C.

Análisis para la fórmula  $C_{17}H_{18}N_4O_3$

Calculado: C: 62,57%; H: 5,56%; N: 17,17%;

Hallado : C: 63,11%; H: 5,49%; N: 16,98%.

Ejemplo 79

10. Se actúa según el Ejemplo 77 excepto que se utiliza como material de partida 6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido (1,2-a)pirimidina-4-ona. Se obtiene 9-(fenilhidrazono)-6-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-4-ona.

Rendimiento: 52,2%. P.f.: 163-165°C.

15. Análisis para la fórmula  $C_{15}H_{16}N_4O$

Calculado: C: 67,15%; H: 6,01%; N: 20,88%;

Hallado : C: 66,92%; H: 5,98%; N: 21,00%.

Ejemplos 80-87

Los siguientes compuestos de la fórmula general

20. I, indicados en la Tabla IV, se preparan según el procedimiento descrito en los Ejemplos 39-62.

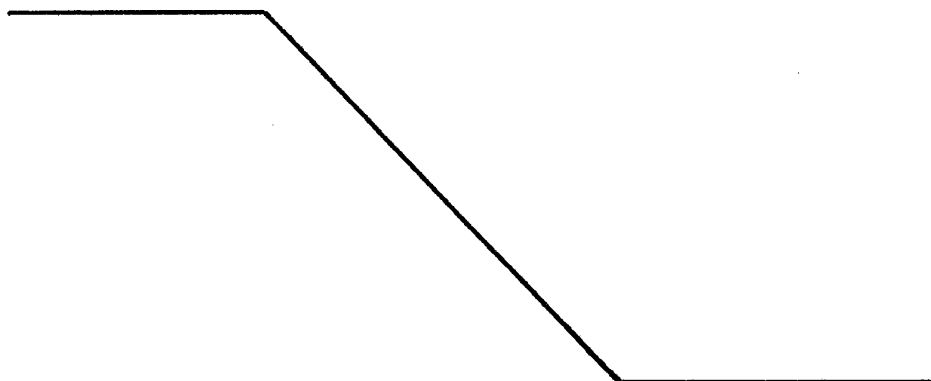


Tabla IV

Ejemplo	Material de partida	Producto final	Rendimiento %	P.f. °C	Disolvente de recrist.	Fórmula bruta	Análisis (%) Calculado Hallado
							C H N
80	4-aminobifenilo	ácido 9-(4-bifenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	28,3	160-162	ácido acético	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	68,03 5,19 14,42 68,24 5,23 14,28
81	4-feniloxianilina	ácido 9-(4-fenoxifenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	29,7	220-222	nitrometano	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	65,34 4,98 13,85 65,68 4,89 13,74
82	2-naftilamina	ácido 9-(2-naftilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	47,8	172-174	nitrometano	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	66,29 5,01 15,46 66,14 4,94 15,17
83	ácido 3-amino-2-naftalen-3-carboxílico	ácido 9-(2-carboxi-3-naftilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	49,8	260-262	metanol <sup>a</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	62,07 4,46 13,79 61,80 4,27 13,51
84	4-etilanilina	ácido 9-(4-etilfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	73,4	208-210	metanol <sup>a</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	63,52 5,92 16,46 63,14 5,78 16,40

Tabla IV (continuación)

85	4-cianoanilina	ácido 9-(4-cianofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	59,3	223-225	nitrometano	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	60,53 60,76	4,48 4,44	20,76 20,40
86	2-aminoacetofenona	ácido 9-(2-acetilfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	53,6	245-246	nitrometano	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	61,01 61,00	5,12 4,96	15,81 15,81
87	3-aminoacetofenona	ácido 9-(3-acetilfenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	36,7	238-240	ácido acético	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	61,01 60,98	5,12 5,13	15,81 15,71

a = calentado a ebullición en metanol.

Ejemplos 88-100

Los compuestos indicados en la Tabla V han sido preparados de manera análoga a los procedimientos descritos en los Ejemplos 39-62

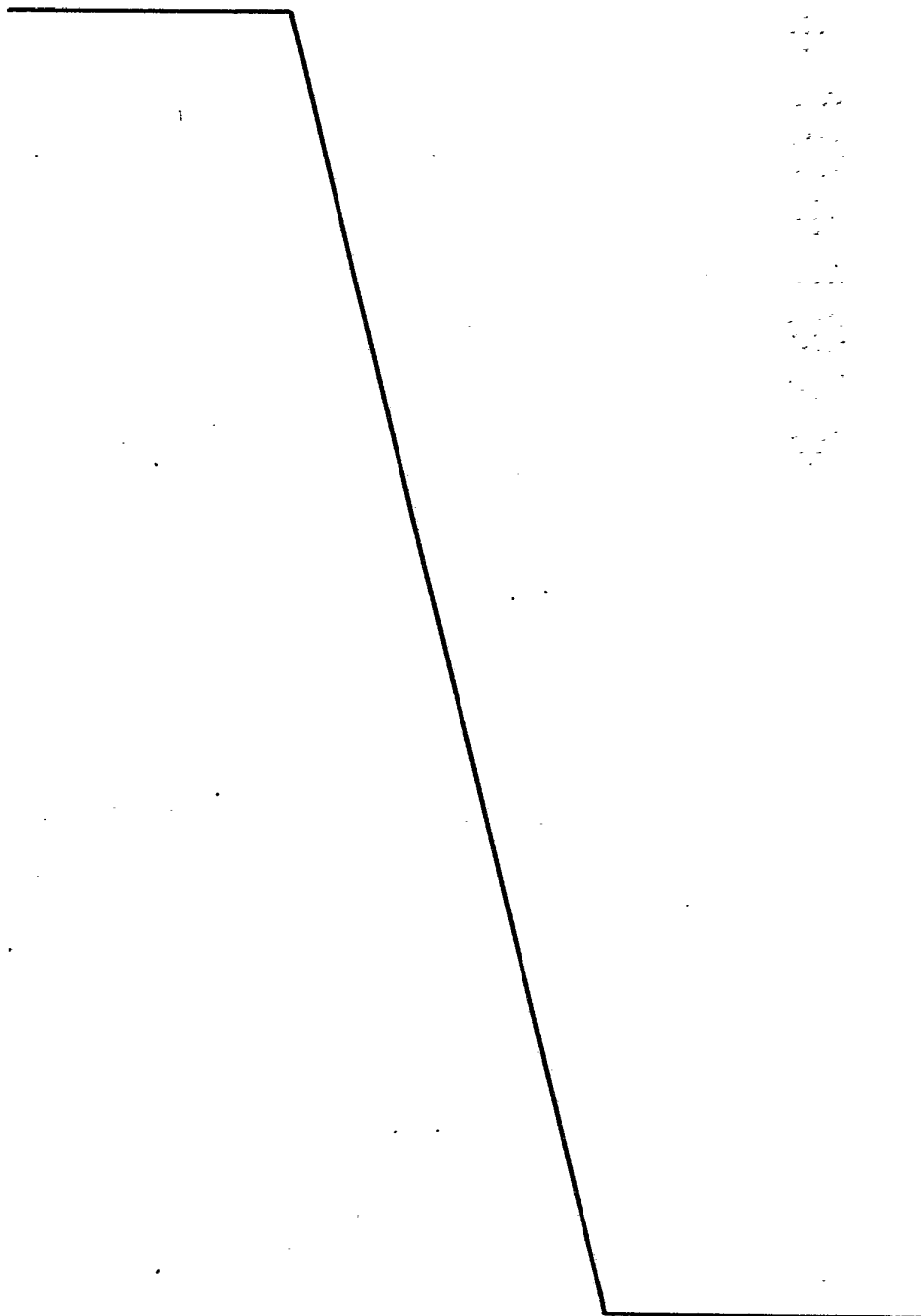


Tabla V

Ejemplo	Componente de anilina	Producto final	Rendimiento %	P.f. °C	Disolvente de recrist.	Fórmula mol.	Análisis (%)		
							Calculado	Hallado	N
							C	H	
88	p-(trifluometil)-anilina	ácido 9-(4-(trifluometil)-fenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-piridino(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	75,7	238-40	metanol <sup>b</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	53,69	3,98	14,73
							53,54	3,79	14,66
89	o-cloroanilina	ácido 9-(2-clorofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-piridino(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	23,1	260-62	DMF	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Cl	55,42	4,36	16,16
							55,36	4,29	16,22
90	o-bromoanilina	ácido 9-(2-bromofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-piridino(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	47,0	265-67	metanol <sup>b</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Br	49,12	3,86	14,32
							49,02	3,77	14,23
91	m-bromoanilina	ácido 9-(3-bromofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-piridino(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	56,2	260-62	ácido acético	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Br	49,12	3,86	14,32
							49,00	3,68	14,43
92	o-yodoanilina	ácido 9-(2-yodofenilhidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-piridino(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	59,3	246-8	ácido acético	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> I	43,85	3,45	12,78
							44,11	3,31	12,78

Tabla V (continuación)

93	m-yodoanilina	ácido 9-(3-yodofenil)hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	22,8	258-60	ácido acético	$C_{16}H_{15}N_4O_3$	43,85 43,56	3,45 3,28	12,78 12,61
94	ácido m-amino benzoico	ácido 9-(3-carboxifenil)hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	50,5	263-5	metanol <sup>b</sup>	$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,30 57,50	4,52 4,39	15,72 15,67
95	o-fenetidina	ácido 9-(2-etoxifenil)hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	64,5	225-7	nitrometano	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67 60,55	5,66 5,49	15,72 15,67
96	m-fenetidina	ácido 9-(3-etoxifenil)hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	47,7	210-1	nitrometano	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67 61,00	5,66 5,70	15,72 15,74
97	p-fenetidina	ácido (+)-9-(4-etoxifenil)hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico	50,5	208,9	DMF	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67 60,23	5,66 5,49	15,72 15,62

Tabla V (continuación)

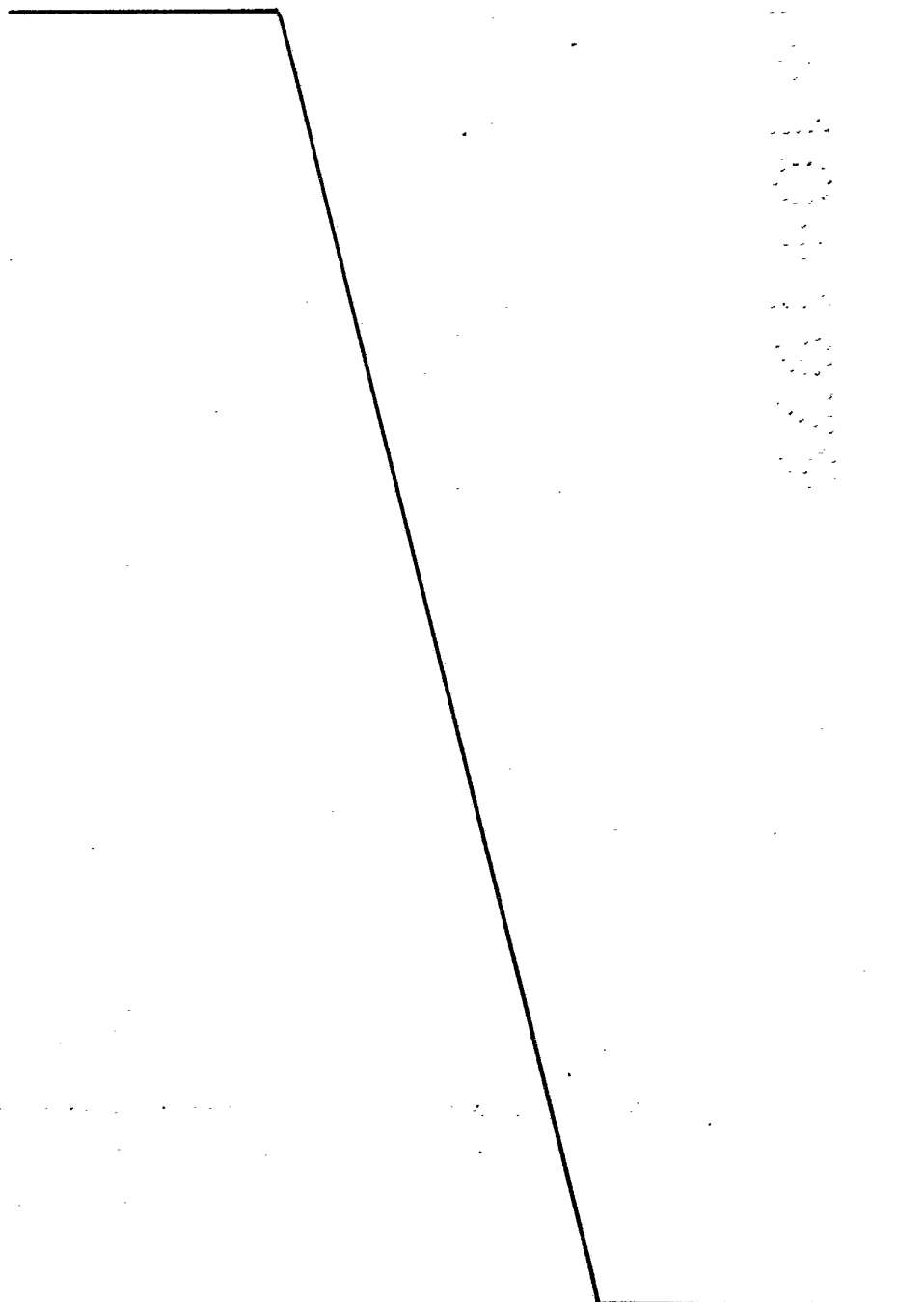
98	ácido antra- nílico	ácido (+)-9-(2-carboxifenil- hidrazono)-6-metil-4-oxo-6,7, 8,9,-tetrahidro-4H-pirido(1, 2-a)pirimidina-3-carboxílico	51,2	260-1	DMF	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	57,30 57,61	4,52 4,55	15,72 15,70
99	ácido antra- nílico	ácido (-)-9-(2-carboxifenil <sup>a</sup> - hidrazono)-6-metil-4-oxo-6, 7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1, 2-a)pirimidina-3-carboxílico	45,6	261-2	DMF	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	57,30 57,15	4,52 4,44	15,72 15,69
100	p-cloroanili- na	ácido (+)-9-(4-clorofenil <sup>a</sup> -hi- drazono)-6-metil-4-oxo-6,7,8, 9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a) pirimidina-3-carboxílico	59,1	255-6	metanol <sup>b</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Cl	55,42 55,33	4,36 4,21	16,16 16,10

<sup>a</sup> = los compuestos dextrorrotativo y levorrotativo se prepararon utilizando respectivamente ácido (+)-o (-)-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)pirimidina-3-carboxílico.

<sup>b</sup> = calentado hasta la ebullición en metanol.

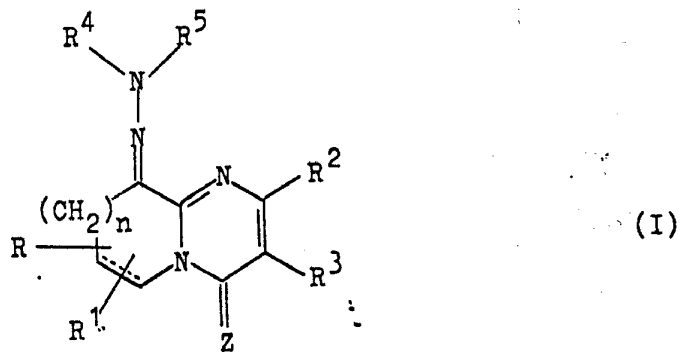
Nota: El (alfa)<sup>20</sup> para los compuestos de los Ejemplos 97, 98, 99 y 100 es respectivamente de +350° (c=0,1 DMF), +222,5° (c=1, DMF), -247,5° y +190° (c=1, DMF).

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 de preparar compuestos derivados pirimidínicos con cabeza de puente de nitrógeno y, más particularmente, de preparar derivados condensados de pirimidina con cabeza de puente de nitrógeno, de la fórmula general I



y sus sales, hidratos, estereoisómeros, isómeros ópticamente activos, isómeros geométricos y tautómeros, farmacéuticamente aceptables (en que

R significa hidrógeno o alquilo inferior;

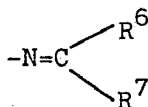
10  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, estirilo o un grupo carboxílico o un derivado del mismo; o

R y  $R^1$  forman conjuntamente un grupo de la fórmula  $-(CH=CH)_2-$  y en este caso la línea de puntos representa otro enlace C-C, mientras que en todos los demás casos existe un solo enlace entre las posiciones 6 y 7;

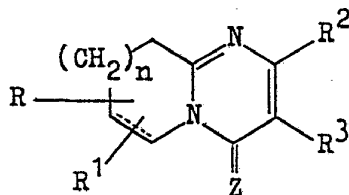
15  $R^2$  es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alcanofilo inferior, un grupo carboxílico o un derivado del mismo o un grupo de

- la fórmula  $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$  o un derivado del mismo formado en el grupo carboxílico, siendo m igual a 1-3;
- $\text{R}^4$  significa hidrógeno, alquilo inferior que puede estar opcionalmente substituido por hidroxilo o carboxilo; trifluometilo, arilo opcionalmente substituido, fenilo-alquilo inferior o un grupo heterocíclico opcionalmente substituido;
5.  $\text{R}^5$  significa hidrógeno, alcanoilo inferior, benzoilo opcionalmente substituido o heteroarilo; o
10.  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo forman un anillo piperidino, pirrolidino o morfolino;
- o
- $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo forman un grupo de la fórmula

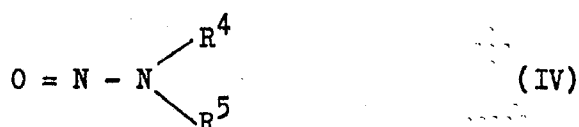


15. en que  $\text{R}^6$  es hidrógeno y  $\text{R}^7$  es fenilo opcionalmente substituido;
- Z significa un átomo de oxígeno y
- n es igual a 1),
- caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto
20. de la fórmula general II



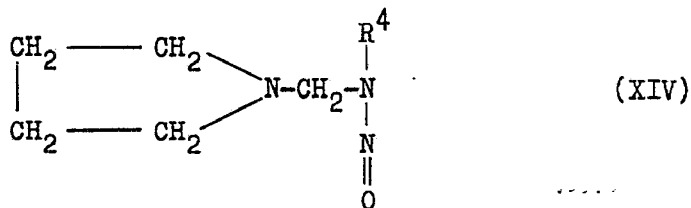
(II)

(en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) con un compuesto de la fórmula general IV



- (en que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente) o, para la preparación de compuestos de la fórmula general I en que R<sup>5</sup> es hidrógeno, con un derivado reactivo de aquél y, si se desea, someter un compuesto de la fórmula general I así obtenido a una o más de las siguientes transformaciones subsiguientes: conversión de un grupo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> en otro grupo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>; conversión de un compuesto de la fórmula general I que contiene un grupo ácido en una sal formada con una base farmacéuticamente aceptable; conversión de un compuesto de la fórmula general I de carácter básico en una sal de adición formada con un ácido farmacéuticamente aceptable; liberación de un compuesto de la fórmula general I de su sal formada con un ácido o una base; separación de un compuesto racémico de la fórmula general I en los antípodas ópticamente activos.

- 2.-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar como derivado reactivo de un compuesto de la fórmula general IV un compuesto de la fórmula general XIV



en que R<sup>4</sup> tiene el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertir un grupo carboxílico equivalente a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> o que se halle presente en el grupo R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> en un grupo alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo por medio de esterificación, o por convertirlo en la correspondiente amida de ácido por reacción con una amina o por eliminar dicho grupo carboxílico por descarboxilación térmica.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertir un grupo éster de ácido carboxílico equivalente a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> o que se halle presente en el grupo R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> en otro grupo éster de ácido carboxílico por transesterificación, o por transformar dicho grupo éster en un grupo carboxílico por hidrólisis con un ácido o un álcali, o por convertir dicho grupo éster en una amida de ácido por tratamiento con amoníaco o en el correspondiente hidrazuro por tratamiento con una hidracina opcionalmente substituida.

20. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertir un grupo ciano equivalente a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>

o  $R^3$  o que se halle presente en el grupo  $R^4$  o  $R^5$  en un grupo carbamoilo o carboxílico por hidrólisis alcalina o ácida.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertir un grupo carbamoilo equivalente a  $R^1$ ,  $R^2$  o  $R^3$  o que se halle presente en el grupo  $R^4$  o  $R^5$  en un grupo carboxílico por hidrólisis alcalina o ácida.

10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertir un grupo hidrazuro de ácido carboxílico equivalente a  $R^1$ ,  $R^2$ , o  $R^3$  o que se halle presente en el grupo  $R^4$  o  $R^5$  en un grupo carboxílico por tratamiento alcalino o ácido.

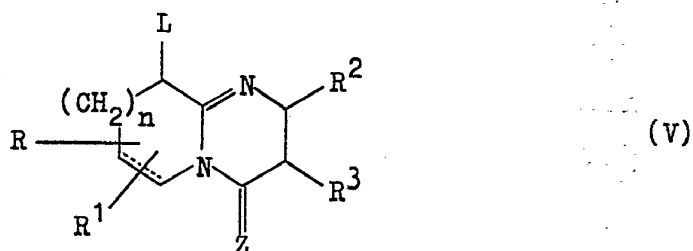
15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertir un compuesto de la fórmula general I, en que  $R^5$  es hidrógeno, en el correspondiente compuesto de la fórmula general I, en que  $R^5$  significa un grupo formilo, alcanoilo o aroilo o heteroaróilo opcionalmente substituido, por medio de acilación.

20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertir un compuesto de la fórmula general I, en que  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno, en el correspondiente compuesto de la fórmula general I, en que  $-NR^4R^5$  significa una agrupación de la fórmula general  $-N=CR^6R^7$  (en que  $R^6$  y  $R^7$  tienen el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1) por condensación con un aldehído o una cetona.

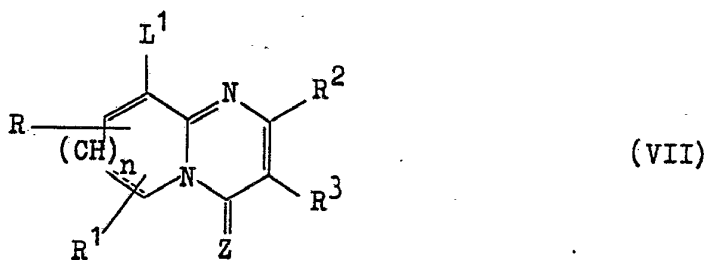
25. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por someter un compuesto de la fórmula general I, en que  $R^4$  significa un grupo fenilo, a nitración, reduciendo

si se desea el derivado nitrofenilo así obtenido y acilando o alquilizando, si se desea, el derivado amino así formado.

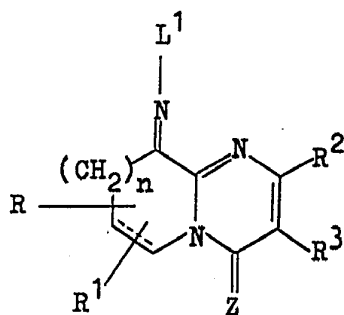
- 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos ópticamente activos de la fórmula general I, caracterizado por utilizar como material de partida un compuesto ópticamente activo de la fórmula general II o de las fórmulas generales V, VII, VIII, X o XII



10. (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y L significa un grupo que parte),

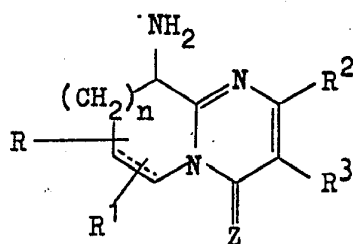


- (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y L<sup>1</sup> es un grupo que parte),



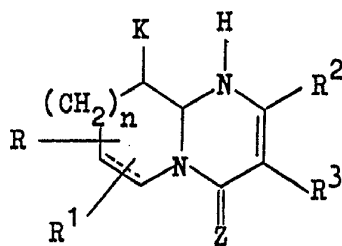
(VIII)

(en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, L<sup>1</sup>, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente),



(X)

(en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente),



(XII)

5. (en que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n y la línea de puntos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente y K significa un grupo que parte) o separar un compuesto racémico obtenido de la fórmula general I en los antípodas ópticamente activos por medio de resolución.

12.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado por convertir un compuesto de la fórmula general I obtenido en su sal de adición de ácido formada 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.

13.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado por convertir un compuesto obtenido de la fórmula general I, que contiene un grupo ácido carboxílico o sulfónico, en su sal de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o amónica o en su sal formada con trietilamina o trietanolamina.

14.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por preparar, por selección adecuada de los materiales de partida, un compuesto de la fórmula general I, en que R es hidrógeno y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, estirilo o alcoxi-carbonilo, teniendo R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Z, n y la línea de puntos el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1.

15.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por preparar, por selección adecuada de los materiales de partida, un compuesto de la fórmula general I, en que R<sup>3</sup> significa un grupo carboxílico, teniendo R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Z, n y la línea de puntos el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1.

16.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por preparar, por selección adecuada de los materiales de partida, un compuesto de la fórmula general I, en que  $R^3$  significa un grupo alcoxycarbonilo inferior, carbamoilo, ciano, fenilo, alquilo inferior o formilo, teniendo R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Z, n y la línea de puntos el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1.

17.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por preparar, por selección adecuada de los materiales de partida, un compuesto de la fórmula general I, en que  $R^4$  significa un grupo arilo opcionalmente substituido y  $R^5$  significa un átomo de hidrógeno, teniendo R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Z, n y la línea de puntos el mismo significado que se ha indicado en la reivindicación 1.

18.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por preparar, por selección adecuada de los materiales de partida, un compuesto de la fórmula general I, en que  $R^4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente substituido por un grupo hidroxilo o carboxílico, un grupo trihalogenoalquilo, bencilo, 2-, 3- o 4-piridilo, benzotiazol-2-ilo o alcoxycarbonilo inferior y  $R^5$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcanóilo inferior, benzoilo o nicotinoilo, o el grupo  $-NR^4R^5$  representa un grupo piperidinilo, pirrolidinilo o morfolinilo o un grupo de la fórmula  $-N=CR^6R^7$ , teniendo R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Z, n y la línea de puntos el mismo significado

que se ha indicado en la reivindicación 1.

5 19.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por preparar, por medio de la selección adecuada de los materiales de partida, un compuesto de la fórmula general I, en que R significa un átomo de hidrógeno, R<sup>1</sup> significa un grupo metilo en la posición 6, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> representa un grupo carboxílico, R<sup>4</sup> significa un grupo fenilo opcionalmente substituido, R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, Z significa un átomo de oxígeno y n = 1.

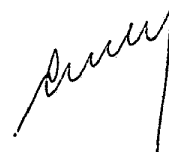
10 20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque comprende preparar, por selección adecuada de los materiales de partida, el compuesto ácido 9-fenilhidrazono-6-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido(1,2-a)-pirimidina-3-carboxílico o su antípoda (+) ópticamente activo.

15 21.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPUESTOS DERIVADOS PIRIMIDINICOS CON CABEZA DE PUENTE DE NITROGENO".

20 Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de setenta y nueve hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, y de dos láminas de dibujos que la ilustran.

BARCELONA, 1 JUNIO 1979

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.

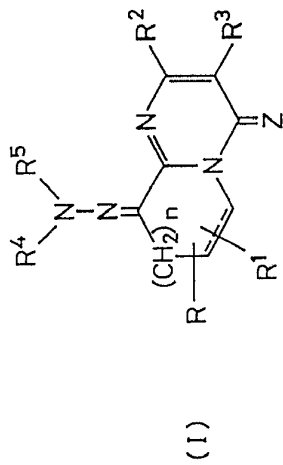


FIG. 1

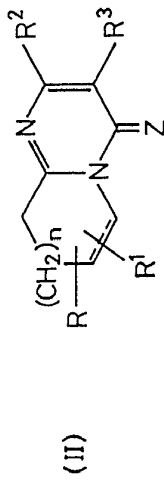


FIG. 2

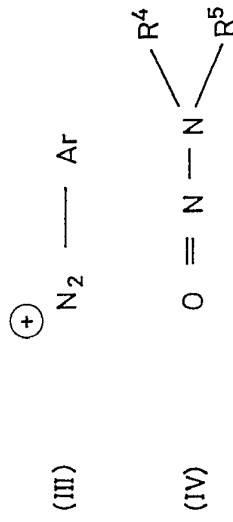


FIG. 3

FIG. 4

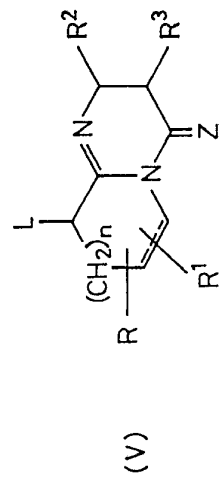


FIG. 5

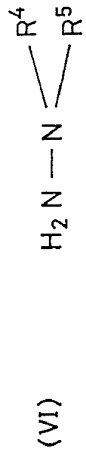


FIG. 6

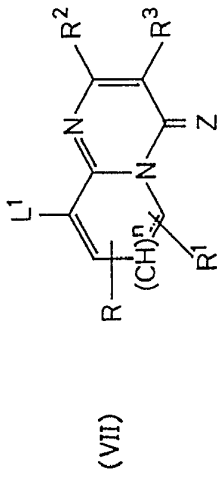


FIG. 7

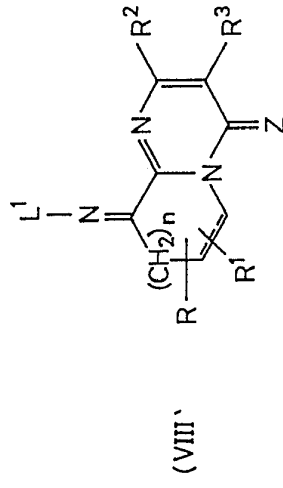


FIG. 8

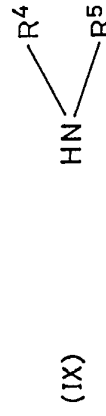


FIG. 9

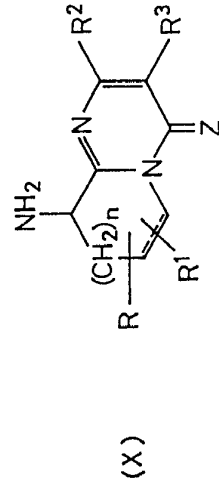


FIG. 10



FIG. 11

REGISTRÁCIÓRA - 1. JÚN 1979  
P. A. M. CLERMONT (FRANCE)

*E. Allard*

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA R. T.

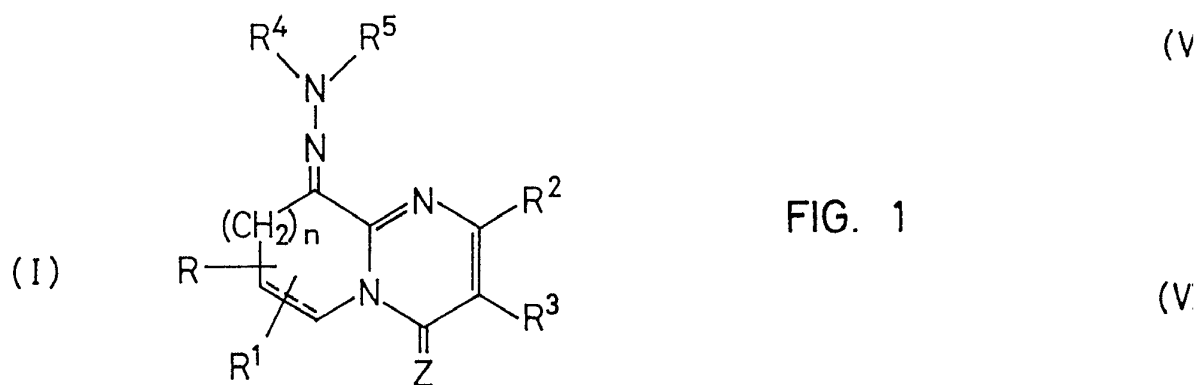


FIG. 1

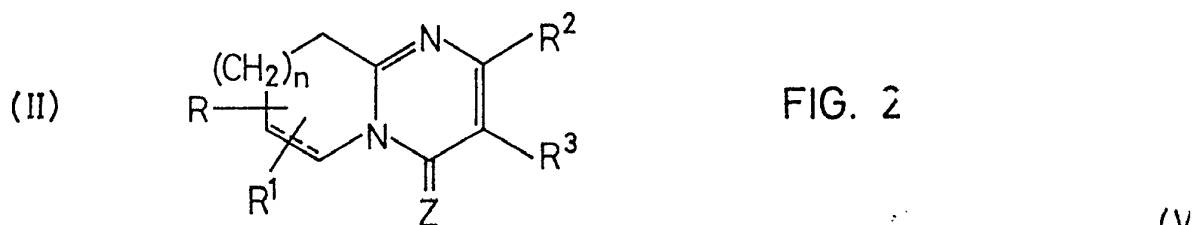


FIG. 2



FIG. 3

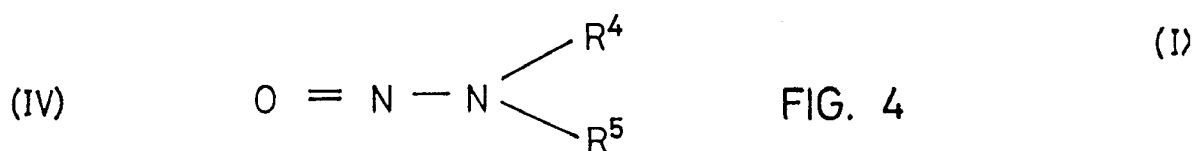


FIG. 4

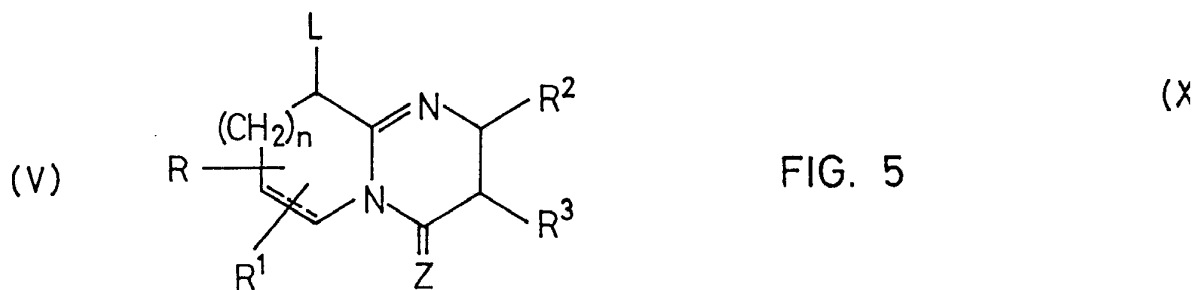


FIG. 5

(X)

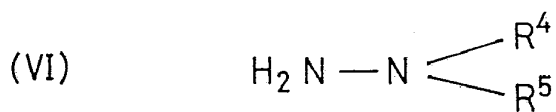


FIG. 6

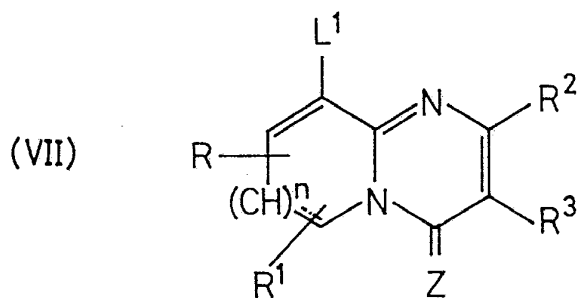


FIG. 7

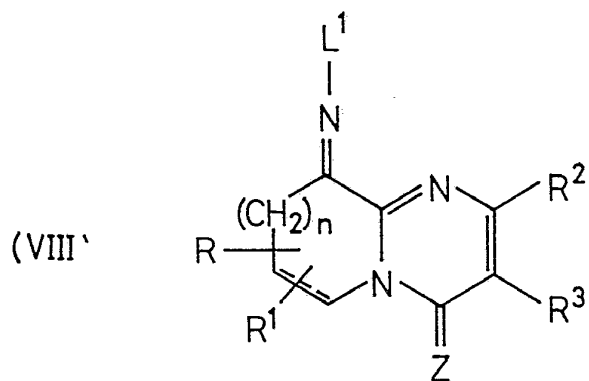


FIG. 8

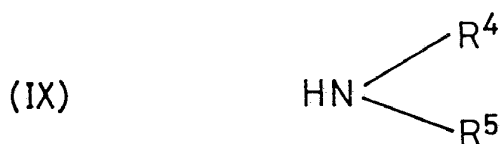


FIG. 9

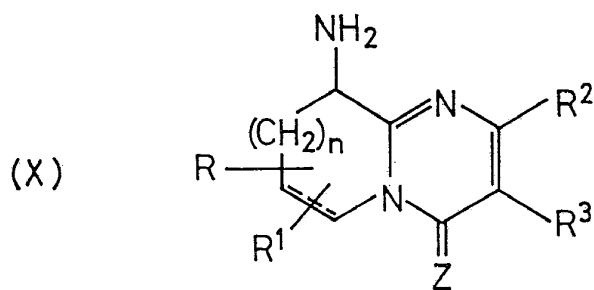


FIG. 10



FIG. 11

BARCELONA, - 1 JUN 1979  
P.A. M. CINTI MISTOLI

*[Handwritten signature]*

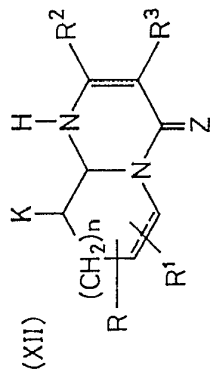


FIG. 12

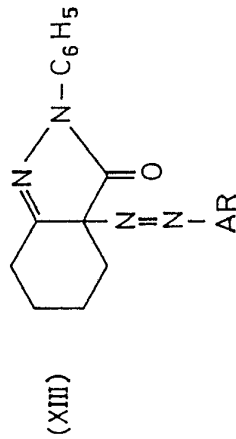


FIG. 13

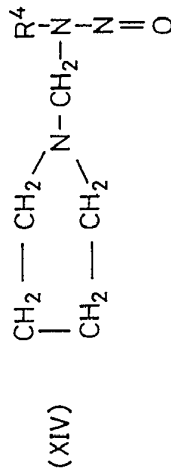


FIG. 14

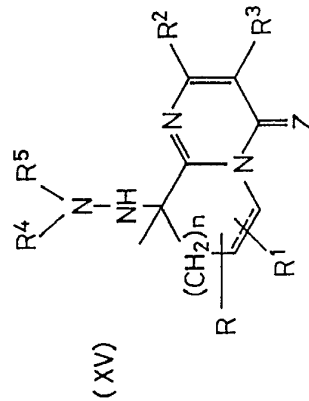


FIG. 15

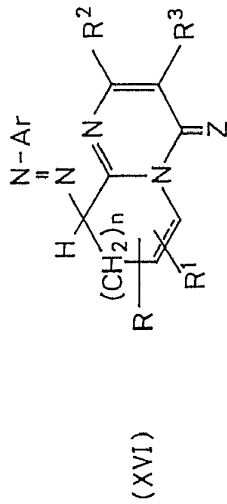


FIG. 16

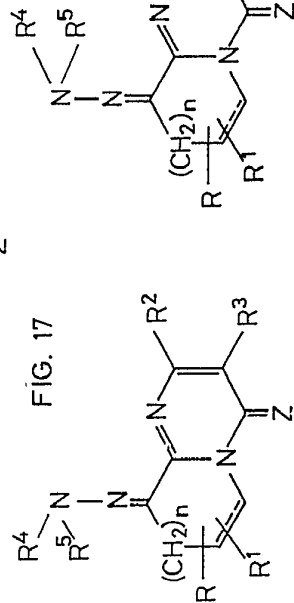


FIG. 17

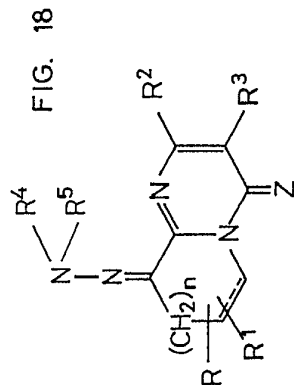


FIG. 18

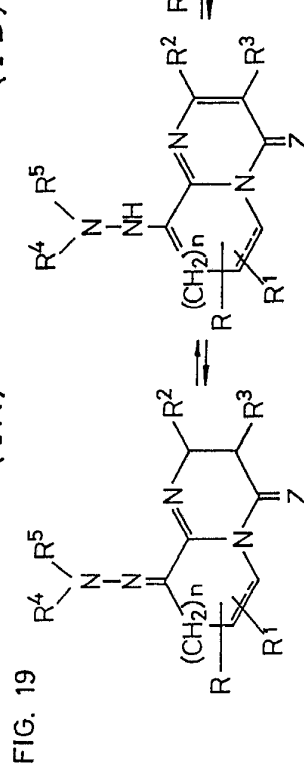


FIG. 19

A Esq. reac.

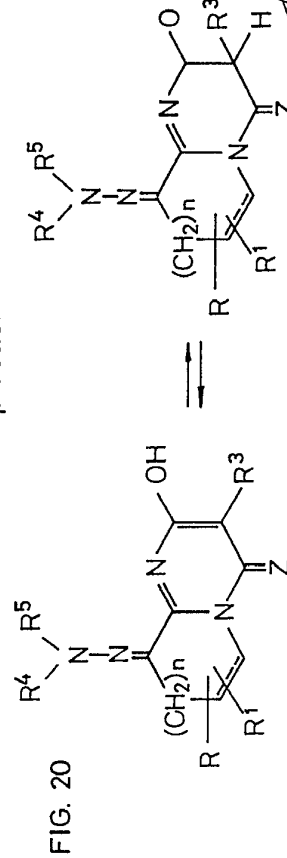


FIG. 20

B Esq. reac.

*Handwritten signature and scribbles.*

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA R. T.

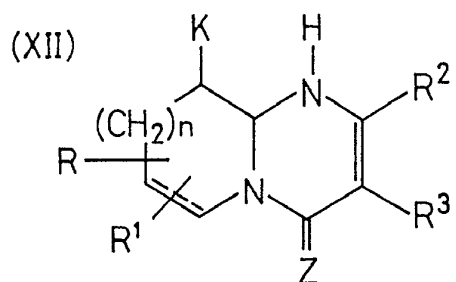


FIG. 12

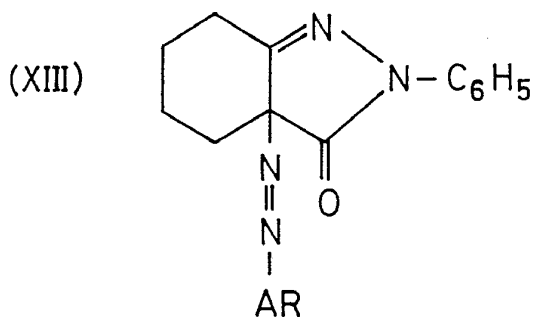


FIG. 13

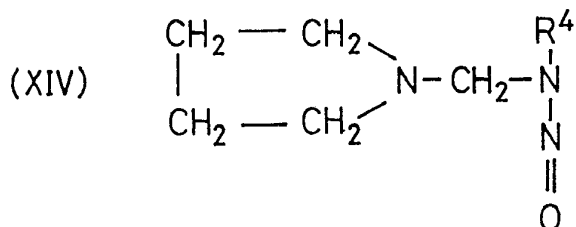


FIG. 14

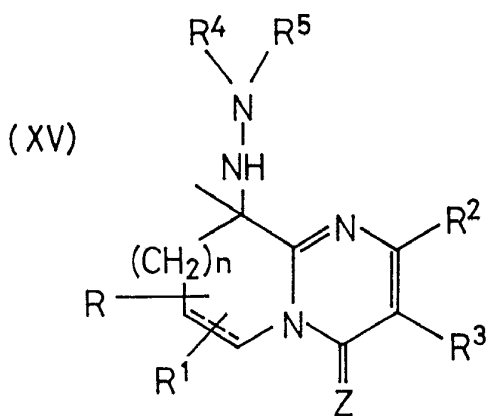


FIG. 15

(XVI)

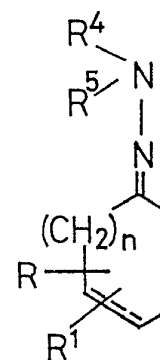


FIG. 19

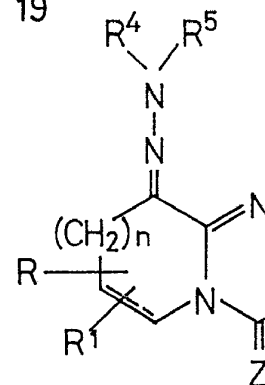
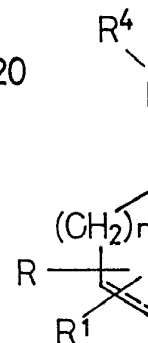


FIG. 20



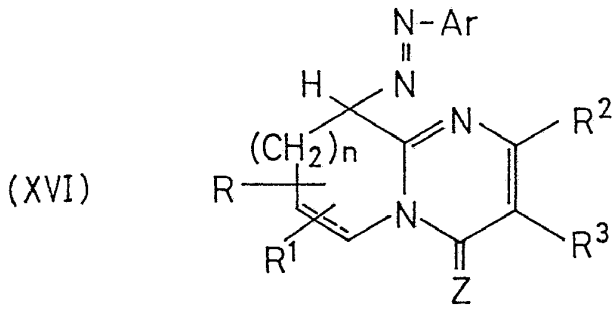


FIG. 16

