

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 169580 B1

(21) Patentansøgning nr.: 4569/86	(51) Int.Cl.5	C 07 D 471/04 //C 07 D 471/04, C 07 D 211:00, C 07 D 239:00)
(22) Indleveringsdag: 24 sep 1986		
(41) Alm. tilgængelig: 26 mar 1987		
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 12 dec 1994		
(86) International ansøgning nr.: -		
(30) Prioritet: 25 sep 1985 JP 213181/85 21 jan 1986 JP 11591/86 30 jul 1986 JP 181159/86		
(73) Patenthaver: *Shionogi & Co., Ltd.; 1-8, Doshomachi 3-chome; Chuo-ku; Osaka 541, JP		
(72) Opfinder: Shigeru *Matsutani; JP, Yukio *Mizushima; JP, Masami *Doteuchi; JP, Yasunobu *Ishihara; JP		

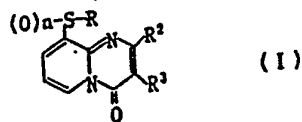
(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) 9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende sådanne derivater

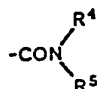
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag: 4569-86

9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater
med formlen:



hvor n er 0 eller 1,

R er -COR¹, -CON  eller CH₂R⁶

R¹ er C₁-C₅ alkyl, C₃-C₇cycloalkyl, allylthio, styryl, phenoxy-methyl, thienylmethyl, C₆-C₁₀ aryl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper i form af C₁-C₃ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-3 alkoxy, phenyl C₁-C₃ alkoxy, halogen, nitro, C₁-C₃ alkansulfonyl, C₂-C₅ alkoxy-carbonyl, cyano, acetoxy, acetyl, tetrazolyl, trifluor-methyl eller sulfamoyl, benzyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper i form af C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, halogen eller nitro, eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk gruppe, der even-

DK 169580 B1

fortsættes

tuelt er substitueret med en eller flere grupper i form af C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy eller C₃-C₆ cycloalkyl, R² og R³ hver er hydrogen, C₁-C₅ alkyl, carboxy, C₂-C₅-alkoxycarbonyl eller benzyloxycarbonyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper i form af C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy eller halogen, R⁴ og R⁵ hver er hydrogen, C₁-C₅ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl eller phenyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper i form af halogen, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₂-C₅ alkoxycarbonyl, nitro eller trifluormethyl, og R⁶ er pyridyl eller phenyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper i form af halogen, C₁-C₃ alkyl eller C₁-C₃ alkoxy eller salte deraf, fremstilles.

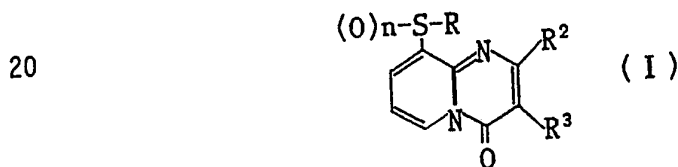
Forbindelserne besidder anti-ulcer aktivitet.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater. Mere specielt angår opfindelsen 9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater, som har vist sig at være særligt effektive ved behandlingen af peptisk ulcer, fremstillingen deraf og farmaceutiske præparater indeholdende disse derivater.

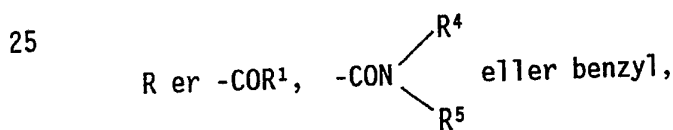
I US patentskrift nr. 4.022.897 beskrives 2-alkyl-9-(substitueret oxy)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on som centralnervesystemstimulering, i US patentskrift nr. 4.122.274 og 4.209.620 beskrives 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on som anti-allergiske midler, og i US patentskrift nr. 4.457.932 beskrives anvendelsen af disse 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oner som anti-ulcermidler.

De omhandlede 9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater ifølge den foreliggende opfindelse er derivater, der indeholder en substitueret thiogruppe uden 1H-tetrazol-5-yl, og de er derfor helt forskellige fra ovennævnte kendte forbindelser.

Ifølge den foreliggende opfindelse er der tilvejebragt et 9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivat med formlen



hvor n er 0 eller 1,



R^1 er C_3 - C_7 cycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, halogen og C_2 - C_5 alkoxycarbonyl, benzyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt C_1 - C_3 alkyl og halogen eller furyl eller thienyl,

R^2 og R^3 hver er hydrogen, C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkoxycarbonyl eller benzyloxycarbonyl, der eventuelt er substitueret med C_1 - C_3 alkyl,

R^4 og R^5 hver er hydrogen eller phenyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt halogen, C_1 - C_3 alkyl og C_1 - C_3 alkoxy,

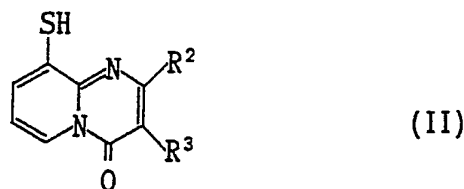
eller salte deraf.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har fortrinlig anti-ulcer aktivitet uden uønsket virkning på mennesker.

Ifølge opfindelsen tilvejebringes derfor også et farmaceutisk præparat, der er ejendommeligt ved, at det omfatter en farmakologisk effektiv mængde af en forbindelse med formel (I) og en farmaceutisk acceptabel bærer, fortynder eller excipiens.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes ved en metode til behandling af en patient, der lider af peptisk ulcer, hvilken metode omfatter administrering af en farmakologisk effektiv mængde af en forbindelse med formel (I) til patienten.

Opfindelsen angår desuden en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formel (I), hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved (A) at man omsætter en forbindelse med formlen

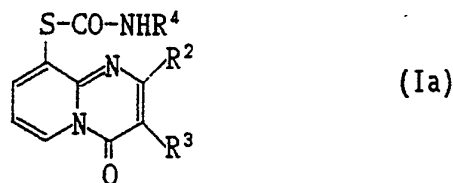


20

med en forbindelse med formlen

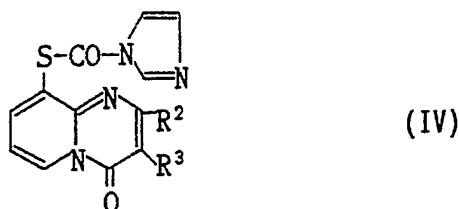


25 til opnåelse af en forbindelse med formlen



(B) at man omsætter forbindelsen med formel (II) med N,N'-carbonyldiimidazol til opnåelse af en forbindelse med formlen

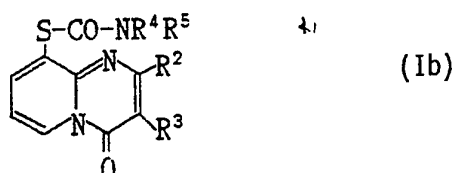
35



og omsætter forbindelsen med formel (IV) med en forbindelse med formlen

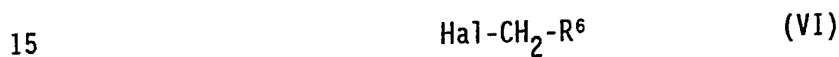


5 til opnåelse af en forbindelse med formlen

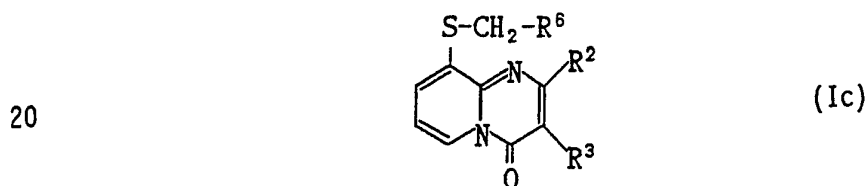


10

(C) omsætter forbindelsen med formlen (II) med en forbindelse med formlen

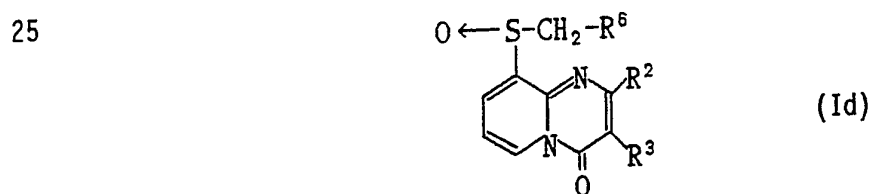


til opnåelse af en forbindelse med formlen



20

og eventuelt oxiderer produktet (Ic) til opnåelse af en forbindelse med formlen



25

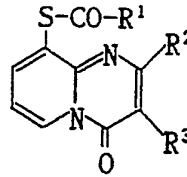
30

hvor R^2 , R^3 og R^6 har den ovenfor anførte betydning, eller

(D) omsætter forbindelsen med formel (II) med en forbindelse med formlen



til opnåelse af en forbindelse med formlen



(Ie)

5

hvor X er halogen, hydroxy eller en reaktiv estergruppe af hydroxy, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ har den ovenfor anførte betydning.

Udtrykket "C₁-C₃alkyl" henviser i det følgende til en uforgrenet eller forgrenet mættet alifatisk carbonhydridgruppe, såsom methyl, ethyl, propyl eller isopropyl.

Udtrykket "C₃-C₇cycloalkyl" omfatter cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl og cycloheptyl.

Udtrykket "C₆-C₁₀aryl" omfatter phenyl og naphthyl.

Udtrykket "C₁-C₃alkoxy" henviser til en alkoxygruppe indeholdende en C₁-C₃alkylid og omfatter methoxy, ethoxy og isopropoxy.

Udtrykket "C₂-C₅alkoxycarbonyl" henviser til en alkoxycarbonylgruppe indeholdende en C₁-C₄alkylid og omfatter methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl og butoxycarbonyl.

Udtrykket "halogen" omfatter fluor, chlor, brom og iod.

Den reaktive ester af hydroxygruppen omfatter uorganiske syreestere, såsom sulfat eller fosfat og organiske syreestere, såsom methansulfonat, toluensulfonat, ethoxycarbonat eller trifluormethansulfonat.

Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelse (I) beskrives i det følgende.

25

Metode A

Forbindelse (Ia) ifølge opfindelsen fremstilles ved omsætning af forbindelse (II) med forbindelse (III). 9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (II) og isocyanat (III) omsættes således i et temperaturinterval fra ca. 0°C til ca. 80°C, fortrinsvis ved stuetemperatur (10 til 30°C) i 1 til 10 timer.

Omsætningen foregår sædvanligvis i et opløsningsmiddel, såsom dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform, carbontetrachlorid, cyclopentan, cyclohexan, n-hexan, benzen, ethylacetat, acetonitril, tetrahydrofuran, acetone, methylethylketon eller lignende.

Isocyanaterne (III) kan fremstilles ved at omsætte en tilsvarende amin med phosgen (Slocombe et al., J. Am. Chem. Soc., 72, 1888 (1950)) eller med oxalylchlorid (Ulrich et al, J. Org. Chem., 34, 3200 (1969)).

35

Metode B

Forbindelse (Ib) fremstilles ved at omsætte forbindelse (II) med N,N'-carbonyldiimidazol til opnåelse af imidazolylforbindelse (IV) og derefter omsætte forbindelse (IV) med aminen (V).

Først udføres carbonyleringen af forbindelse (II) i temperaturintervallet fra ca. 0°C til ca. 100°C, fortrinsvis omkring stuetemperatur i et egnet opløsningsmiddel, såsom dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform, carbontetrachlorid, benzen, tetrahydrofuran, acetonitril, ethylacetat eller lignende.

Derefter omsættes den således opnåede imidazolylforbindelse (IV) med aminen (V). Denne reaktion udføres i temperaturintervallet fra stuetemperatur til ca. 100°C i et opløsningsmiddel, som anført i ovennævnte trin.

15

Metode C

Forbindelse (Ic) fremstilles ved at omsætte forbindelse (II) med halogenidet (VI). 9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (II) omsættes således med halogenidet (VI) i nærvær af en base i et egnet opløsningsmiddel i temperaturintervallet fra ca. 10°C til ca. 100°C. Som eg-

nede baser kan nævnes uorganiske baser, f.eks. alkali- eller jordalkali-metalhydroxider såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid og calciumhydroxid, alkalicarbonat såsom natriumcarbonat og kaliumcarbonat; organiske baser såsom triethylamin, N-methylpyrrolidin, N-ethylpiperidin, morpholin, pyridin, picolin og lutidin. Som eksempel på opløsningsmidler kan nævnes methanol, ethanol, isopropanol, acetone, methylethylketon, ether, tetrahydrofuran, dimethylformamid, dimethylacetamid og dimethylsulfoxid.

Eventuelt oxideres den ovenfor opnåede forbindelse (Ic) med et peroxid i temperaturintervallet fra ca. -50 til ca. 10°C. Oxideringen kan udføres i et egnet opløsningsmiddel såsom chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, carbontetrachlorid, benzen eller toluen. Opløsningsmidlerne udvælges passende i afhængighed af egenskaberne af det anvendte peroxid. Peroxidet omfatter hydroperoxid såsom hydrogenperoxid, ethylhydroperoxid og tert-butylhydroperoxid og persyre, såsom pereddikesyre, perbenzoesyre og 3-chlorperbenzoesyre. Når hydroperoxidet er opbrugt, kan reaktionen accelereres ved at tilsætte svovlsyre, saltsyre, p-toluensulfonsyre, methansulfonsyre eller aluminiumchlorid.

35

Metode D

Forbindelse (Ie) fremstilles ved at omsætte forbindelse (II) med forbindelse (VII). 9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (II) omsættes således med acyleringsmidlet (VII).

- 5 Acyleringen udføres på konventionel måde i temperaturintervallet fra ca. 0°C til ca. 80°C, fortrinsvis ved ca. stuetemperatur i nærvær af en base i et egnet opløsningsmiddel. Eksemplær på opløsningsmidler er dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform, cyclohexan, n-hexan, benzen, acetone, acetonitril, tetrahydrofuran og lignende. Den under metode
10 C anførte base kan anvendes ved metode D.

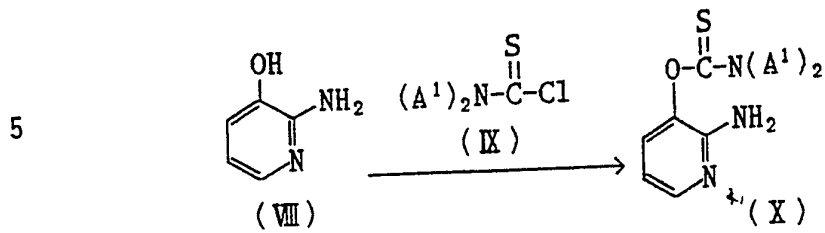
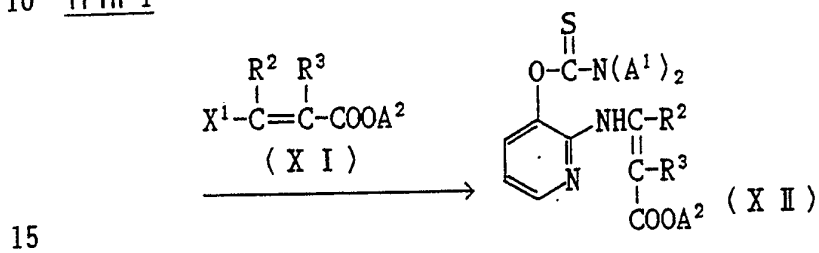
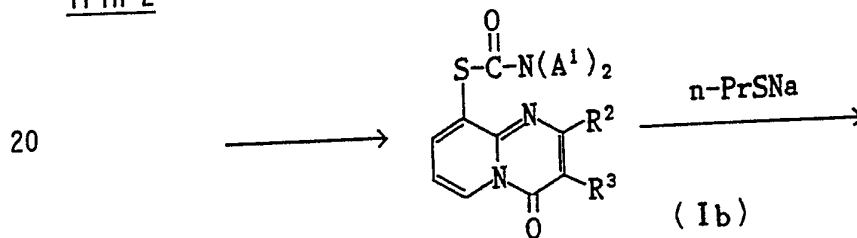
- Alternativt kan acylering med carboxylsyre (VII) opnås ved at udføre omsætningen i nærvær af et dehydreringsmiddel såsom DCC eller lignende i et opløsningsmiddel. Endvidere kan acylering med carboxylsyren (VII) og lavere alkylchlorcarbonat-triethylamin udføres i et opløsnings-
15 middel ved 0° til 100°C. Disse reaktioner kan udføres på konventionel måde.

- Endvidere kan forbindelse (Ie) fremstilles ved at omsætte forbindelse (Ib) med syrehalogenidet (VII) i nærvær af en Lewissyre såsom zinkiodid, zinkchlorid, triethylborat eller aluminiumchlorid. Denne reaktion
20 udføres i et egnet opløsningsmiddel såsom 1,2-dichlorethan, methylenchlorid eller toluen ved at opvarme det anvendte opløsningsmiddel til omkring kogepunktet.

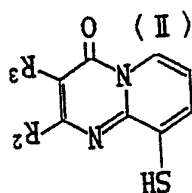
Fremstilling af udgangsforbindelse II

- 25 Udgangsforbindelsen (II) kan som vist fremstilles ved de efterfølgende syntesemetoder.

- Indførelse af en thiolgruppe kan foretages ved alle de syntesemetoder, der er beskrevet af Saul Patai, "The Chemistry of the Thiol Group", An Interscience Publication, s. 163-269 (1974). Omdannelsen af
30 en hydroxygruppe til en thiolgruppe er vist i det følgende.

Syntesemetode (1) for udgangsmaterialer10 Trin 120 Trin 225 Trin 3

25

Trin 4

35

Trin 1

Udgangsforbindelsen 2-amino-3-hydroxypyridin (VII) omsættes med thiocarbonylchlorid (IX) i nærvær af en base, hvilket giver forbindelse

(X). Reaktionen udføres ved 0 til 80°C, fortrinsvis ved stuetemperatur i et opløsningsmiddel såsom acetone, methylethylketon, ethylacetat, tetrahydrofuran, toluen, ether, dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller dimethylacetamid. Eksempler på baser er beskrevet under metode C, 5 trin 1.

Trin 2

2-amino-3-thiocarbamoyloxypyridin (X) omsættes med esteren (XI) i temperaturintervallet fra stuetemperatur til ca. 150°C, fortrinsvis ca. 10 100-120°C, hvilket giver enaminen (XII). Reaktionen foretages i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel. Eventuelt anvendte opløsningsmidler omfatter aprotiske opløsningsmidler såsom ether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid, benzen og toluen. Om nødvendigt kan de under metode C viste baser tilsættes for at fremskynde reaktionen.

15 Reagenset (XI) kan fremstilles ved de fremgangsmåder, der er beskrevet af R.M. Carlson et al, Tetrahedron Letters, 4819 (1973) og G.H. Posner et al., Chem. Commun. 907 (1973).

Trin 3

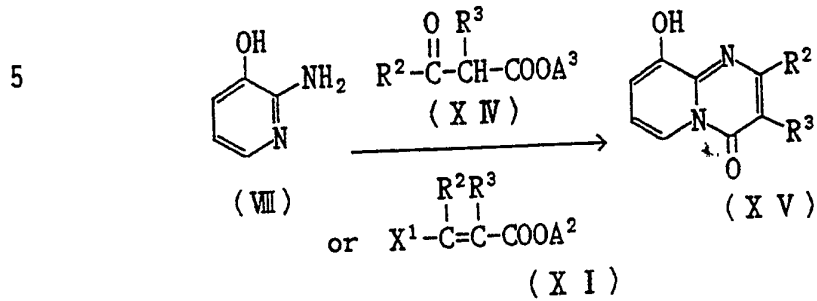
20 Ved at underkaste enaminen (X II) dette trin fremstilles forbindelsen (Ib) ved ringslutning og samtidig O→S-omlejring. Reaktionen løber til ende efter nogle minutter under tilbagesvaling i et opløsningsmiddel, såsom toluen, xylene eller en diphenylether med kogepunkt over 100°C, fortrinsvis over 200°C.

25

Trin 4

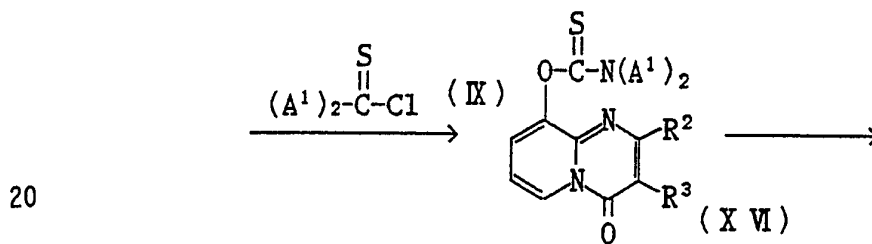
Forbindelse (Ib) omsættes med natrium-n-propylmercaptid, hvilket giver forbindelse (II). Omsætningen foretages ved 0 til 80°C, fortrinsvis 0°C til stuetemperatur i et opløsningsmiddel såsom THF, dioxan, 30 ethanol, toluen, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid.

Syntesemetode (2) for udgangsmaterialer.



Trin 1

15

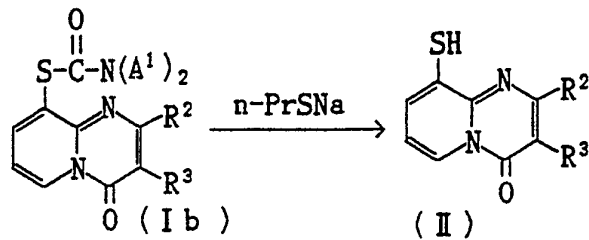


25

Trin 2

Trin 3

30



Trin 4

hvor A^1 , A^3 , R^2 , R^3 og X^1 har den ovenfor angivne betydning.

Trin 1

2-amino-3-hydroxypyridin (VIII) omsættes med β -oxocarboxylsyreesteren (XIV) i nærvær af et surt kondenseringsmiddel, hvilket giver forbindelse (XV). Omsætningen udføres i temperaturintervallet fra 50 til 150°C, fortrinsvis 80 til 120°C. Sure kondenseringsmidler omfatter polyphosphorsyre, eddikesyre, propionsyre og lignende. Om nødvendigt kan et opløsningsmiddel såsom vand, methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol eller lignende tilsættes.

β -oxocarboxylsyreesteren (XIV) kan fremstilles ved den af C.R. Hauser et al., i Organic Reactions, 1, 266 (1942) beskrevne metode.

Alternativt kan 9-hydroxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (XV) fremstilles ved at omsætte 2-amino-3-hydroxypyridin (VII) med esteren (XI). Omsætningen kan udføres ligesom ved syntesemetode (1) trin 2.

15 Trin 2

Omsætningen udføres som ved syntesemetode (1) trin 1.

Trin 3

Omsætningen udføres ved 100 til 170°C i et opløsningsmiddel såsom toluen, xylen, anisol, diethylenglycol eller tetrachlorethan ligesom ved syntesemetode (1) trin 3.

Trin 4

Omsætningen udføres ligesom ved syntesefremgangsmåde (1) trin 4.

25

Forbindelse (I) ifølge den foreliggende opfindelse kan omdannes til salte deraf. Afhængigt af arten af substituenten og lignende kan den omdannes til alkalimetalsalte (f.eks. lithiumsalt, natriumsalt, kaliumsalt etc.) eller jordalkalimetalsalte (f.eks. calciumsalt, magnesiumsalt, etc.). Endvidere kan forbindelsen (I) eventuelt omdannes til syreadditionssaltene deraf. I dette tilfælde omfatter de anvendelige syrer uorganiske syrer såsom saltsyre, brombrintesyre og phosphorsyre, og organiske syrer såsom eddikesyre, oxalsyre, maleinsyre, fumarsyre, citronsyre, æblesyre, adipinsyre og ravsyre.

35

Forbindelsen (I) ifølge opfindelsen og/eller saltene deraf kan administreres oralt eller parenteralt til mennesker eller dyr. F. eks. kan forbindelse (I) administreres oralt i form af tabletter, granuler, pulvere, kapsler eller på væskeform og parenteralt i form af injektion

eller suppositorium.

Disse præparater kan fremstilles på konventionel måde ved anvendelse af fortyndingsmidler, bindemidler, desintegreringsmidler, smøremidler, stabiliseringsmidler, suspensionsmidler, dispergeringsmidler, solubiliseringssmidler, antiseptiske midler etc.

Fortyndingsmidler omfatter eksempelvis laktose, saccharose, stivelse, cellulose, sorbit, etc.; bindemidlerne omfatter gummiarabikum, gelatine, polyvinylpyrrolidon etc.; smøremidlerne omfatter magnesiumsterat, talkum, silicagel, etc.

Når forbindelse (I) ifølge opfindelsen anvendes til behandling af peptisk ulcer hos voksne mennesker, kan ca. 1-100 mg/kg af forbindelse (I) administreres oralt eller parenteralt på én gang eller som flere delte doser pr. dag.

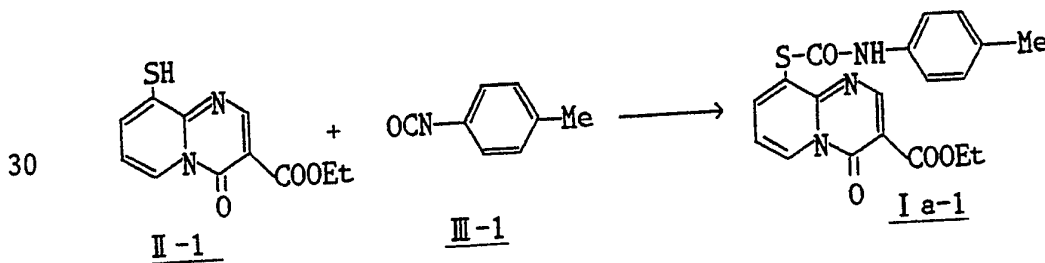
Den foreliggende opfindelse belyses nærmere i forbindelse med eksempler, referenceeksempler og præparateksempler.

De i eksempler, referenceeksempler og tabelleranvendte forkortelser har følgende betydning:

Me = methyl; Et = ethyl; n-Pr = n-propyl; t-Bu = t-butyl; CH_2Cl_2 = dichlormethan; CHCl_3 = chloroform; AcOEt = ethylacetat; THF = tetrahydrofuran; K_2CO_3 = kaliumcarbonat. DMF = dimethylformamid; NaH = natriumhydrid (60% oliesuspension); m-CPBA = 3-chlorperbenzoesyre; (d) = dekomponeringspunkt.

Eksempel 1

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-(4-methylphenylcarbamoylthio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ia-1.



Til en suspension af 0,4 g 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1 i 10 ml tør CH_2Cl_2 sættes 0,35 g 4-methylphenylisocyanat III-1, og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. På dette tidspunkt udkrystalliseres reaktionsblandingen

igen efter at have været opløst én gang.

Produktet frafiltreres, vaskes med AcOEt og omkrystalliseres fra AcOEt, hvilket giver 0,441 g titelforbindelse Ia-1.

5 Udbytte: 72%.

Smp.: 170-172°C.

Analyse: Beregnet for $C_{19}H_{17}O_4N_3S$: *

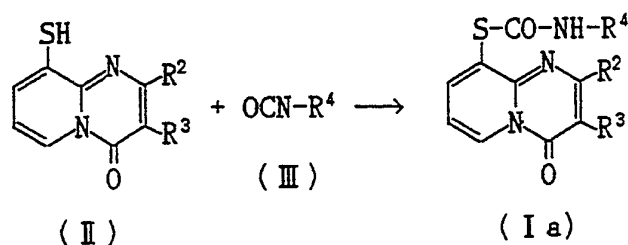
C, 59,52; H, 4,47; N, 10,96; S, 8,36: (%)

Fundet: C, 59,52; H, 4,45; N, 10,84; S, 8,47: (%).

10

Eksempel 2-19

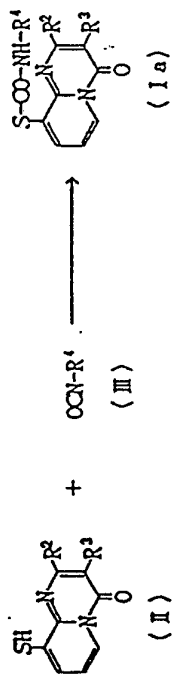
15



20 Til en suspension af 9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (II) i et passende opløsningsmiddel sættes isocyanater (III), og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i ca. 1-5 timer. De udfældede krystaller frafiltreres, vaskes med AcOEt og omkrystalliseres fra AcOEt til opnåelse af den ønskede forbindelse (Ia).

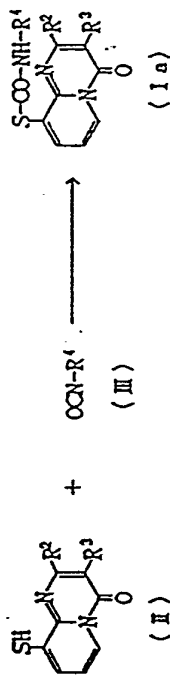
25 Reaktionsbetingelserne for fremstilling af forbindelse (Ia) (dvs. struktur og mængde af reaktanter, opløsningsmidler, reaktionstid etc), og strukturen af produktet (Ia) og fysiske konstanter (dvs. smeltepunkt og grundstofanalyse) fremgår af tabel 1.

Tabel 1 (1)



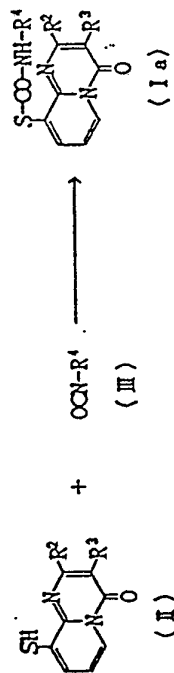
Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Tilført mængde (g)		Opløsningsmiddel	Reaktions-tid timer	Forbind. nr.	Udbytte (%)	Smp. (°C)	Molekylformel	Grundstofanalyse (%)				
					Forbind. (II)	Isocyanat. (III)							øverst:beregnet				
					nederst:beregnet												
2	H	COOEt	n-Pr		0.6	0.23	CH ₂ Cl ₂ (10)	1	I a-2	37	~250	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	53.72	5.11	9.56	12.53	
3	H	COOEt			1.0	0.65	CHCl ₃ (20)	1	I a-3	68.2	184~186	C ₁₂ H ₁₁ O ₄ N ₂ SCl	53.43	4.80	9.56	12.16	
4	H	COOEt			0.347	0.22	CHCl ₃ (10)	1	I a-4	58.6	164~167	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	53.66	3.65	10.13	7.73	Cl 8.39
5	H	COOEt			0.4	0.35	CH ₂ Cl ₂ (17)	1	I a-5	80.0	168~171(d)	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ SF	53.54	3.49	10.41	7.94	8.78
6	H	COOEt			0.5	0.4	CH ₂ Cl ₂ (20)	3	I a-6	68	155~157(d)	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	58.54	4.17	11.35	8.46	
7	H	COOEt			0.5	0.4	CH ₂ Cl ₂ (15)	3	I a-7	70	162~164(d)	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	58.53	4.09	11.38	8.68	
													55.56	3.61	10.83	8.40	F 5.09
													55.81	3.64	10.85	8.28	4.90
													56.94	4.30	10.42	7.90	
													57.13	4.29	10.52	8.03	
													56.90	4.29	10.53	8.04	
													57.13	4.29	10.52	8.03	

Tabel 1 (2)



Eks. nr.	R ¹	R ²	R ⁴	Tilført mængde (g)		Opløsningsmiddel	Reaktions-tid timer	Forbind. nr.	Udbyt- te (%)	Smp. (°C)	Molekyl- formel	Grundstof- analyse (%)			
				Forbind. (I)	Isocy- anat. (III)							nederst:beregnet			
												C	H	N	S
8	H	COOEt		0.5	0.4	CH ₂ Cl ₂ (15)	2	I a-8	84.5	265-267	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	57.32	4.40	10.32	7.97
9	H	COOEt		0.5	0.5	CH ₂ Cl ₂ (15)	4	I a-9	75	185-188(d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ SF ₃	52.19	3.35	9.54	7.51
10	Me	H		0.4	0.4	CH ₂ Cl ₂ (12)	2	I a-10	76.8	237-238	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	52.17	3.23*	9.61	7.33
11	Me	H		0.5	0.4	CH ₂ Cl ₂ (10)	3	I a-11	87	240-241	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	62.61	4.78	12.94	9.92
12	Me	H		0.44	0.4	CH ₂ Cl ₂ (10)	1	I a-12	65	240-241	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	62.75	4.65	12.91	9.85
13	H	COOEt		0.7	0.6	CH ₂ Cl ₂ (17)	4	I a-13	88.9	161-165(d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	61.59	4.20	13.57	10.23
												61.72	4.21	13.50	10.30
												55.44	3.67	12.39	9.12
												55.57	3.45	12.15	9.27
												59.46	4.60	10.94	8.44
												59.52	4.47	10.96	8.37

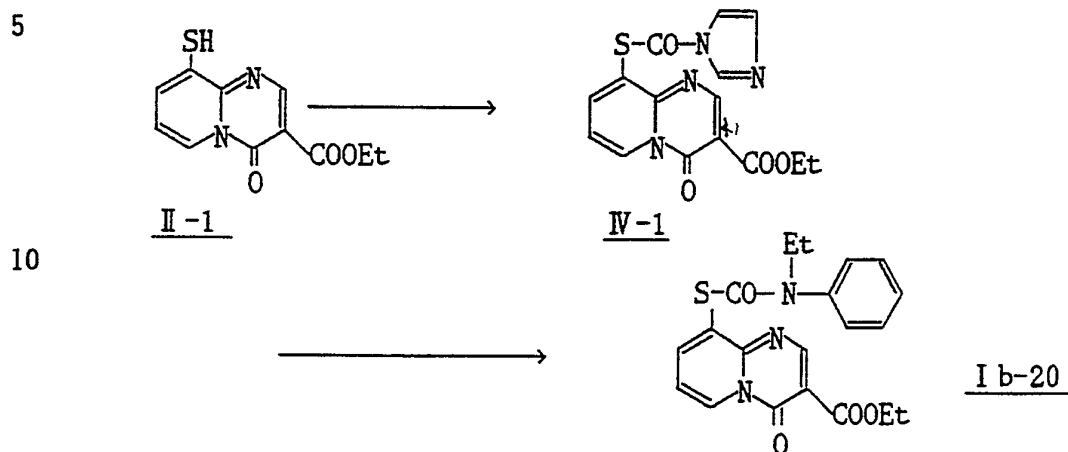
Tabel I (3)



Eks. nr.	R ¹	R ²	R ⁴	Tilført mængde (g)		Opløsningsmiddel ml	Reaktions-tid timer	Forbind. nr.	Udbyt- te (%)	Smp. (°C)	Molekyl- formel	Grundstof- analyse (%)			
				Forbind. (I)	Isocy- anat. (III)							øverst:beregnet			
												nederst:beregnet			
C	H	N	S												
1 4	H	COOEt		0.7	0.6	CH ₂ Cl ₂ (17)	3	I a-14	83.9	153~156(d)	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	59.62	4.45	10.97	9.04
1 5	H	COOEt		0.7	0.6	CH ₂ Cl ₂ (15)	3	I a-15	95	214~216	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	52.30	3.37	13.52	7.76
1 6	H	COOEt	Me	0.7	0.3	CH ₂ Cl ₂ (15)	3	I a-16	81.4	259~261	C ₁₁ H ₁₃ O ₄ N ₂ S	52.17	3.41	13.52	7.74
1 7	H	COOEt	t-Bu	0.7	0.4	CH ₂ Cl ₂ (17)	3	I a-17	61.4	154~156	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N ₂ S · 1/2 H ₂ O	51.02	4.26	13.64	10.12
1 8	H	COOEt		0.7	0.4	CH ₂ Cl ₂ (17)	3	I a-18	60	149~151(d)	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N ₂ S	50.81	4.26	13.67	10.43
1 9	H	COOEt		0.5	0.5	CH ₂ Cl ₂ (10)	4	I a-19	61.2	174~175	C ₂₁ H ₁₉ O ₄ N ₂ S	54.33	5.22	11.77	
												54.21	5.49	11.85	
												57.33	5.53	11.19	8.38
												57.59	5.64	11.19	8.54
												57.09	4.34	9.56	7.05
												57.14	4.34	9.52	7.26

Eksempel 20

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-(N-ethyl-N-phenylcarbamoylthio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ib-20



20

Til en suspension af 0,413 g 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1 i 10 ml CH_2Cl_2 sættes 0,3 g N,N'-carbo-nyldiimidazol under omrøring, og den resulterende blanding omrøres 1 ti-me. Reaktionsblandingen blandes med 0,2 g N-ethylanilin V-1 og omrøres i

25 yderligere 16 timer. Efter at reaktionen er løbet til ende, afdampes op-løsningsmidlet i vakuum, og remanensen chromatograferes på en silicagel-kolonne, hvilket giver 0,34 g titelforbindelse Ib-20 som et viskøst olieagtigt stof.

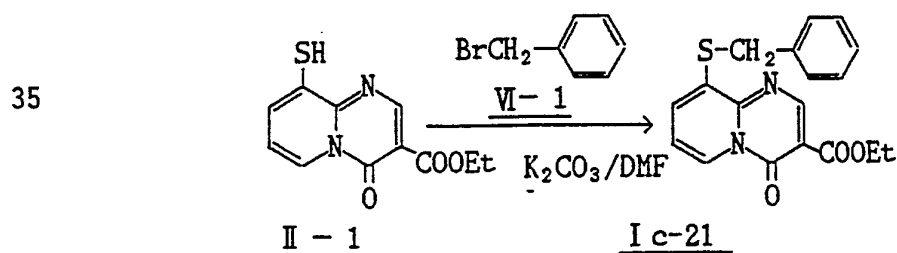
30

NMR (CDCl_3) δ : 1,11 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1,27 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 3,22 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 4,15 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 6,80-7,80 (8H, m), 7,96 (1H, s).

Massespektrum, M^+ (m/e): 397.

Eksempel 21

(1) Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-benzylthio-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ic-21



Til en suspension af 0,3 g 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido-
[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1 i 4 ml vandfrit DMF sættes 0,3 g benzylbromid
VI-1 og 0,5 g K_2CO_3 , og den resulterende blanding omrøres ved stuetempe-
5 ratur i 5 timer. Reaktionsblandingen fortyndes med vand. De udfældede
krystaller frafiltreres og opløses i $CHCl_3$. Chloroformopløsningen tørres
over Na_2SO_4 og inddampes, hvilket giver 0,38 g titelforbindelse, Ic-21.

Udbytte: 95,3%.

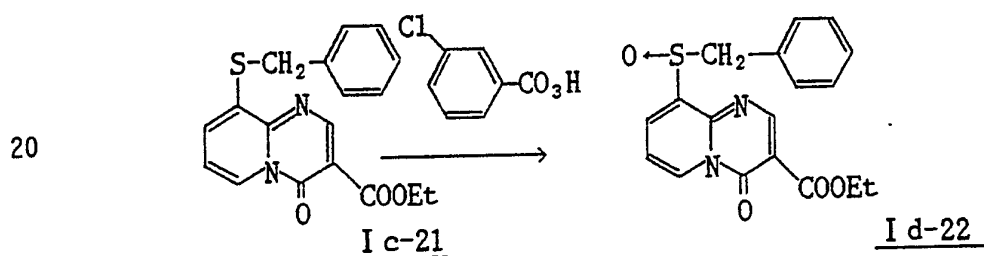
10 Smp.: 173-174°C (omkrystalliseret fra AcOEt).

Analyse: Beregnet for $C_{18}H_{16}O_3N_2S$:

C, 63,51; H, 4,74; N, 8,23; S, 9,42 (%)

Fundet: C, 63,48; H, 4,63; N, 8,17; S, 9,30 (%).

15 (2) Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-benzylsulfinyl-4H-pyrido-
[1,2-a]pyrimidin-4-on Id-22



25 En opløsning af 3-ethoxycarbonyl-9-benzylmercapto-4H-pyrido[1,2-
a]pyrimidin-4-on Ic-21 tilvejebragt under punkt (1) i 25 ml $CHCl_3$ afkø-
les til 0°C, og 0,5 g m-CPBA tilsættes i fast form under omrøring,
Blandingen omrøres ved samme temperatur i 4 timer. Reaktionsblandingen
vaskes successivt med 5% vandig opløsning af natriumthiosulfat, 5 % van-
30 dig opløsning af natriumhydrogencarbonat og vand. Efter at den resulterende
blanding er tørret over vandfrit natriumsulfat, afdampes opløsnings-
ningsmidlet.

Remanensen (1 g) renses ved flashchromatografi under eluering med
AcOEt. Faststoffet fremstillet af eluatet omkrystalliseres med AcOEt,
35 hvilket giver 0,6 g titelforbindelse Id-22.

Udbytte: 81,9%.

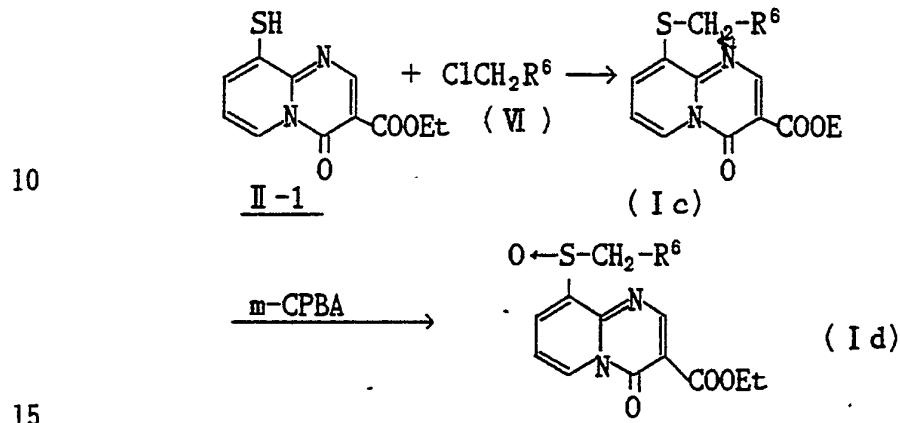
Smp.: 175-176°C.

Analyse: Beregnet for $C_{18}H_{16}O_4N_2S$:

C, 60,66; H, 4,53; N, 7,86; S, 9,00 (%)

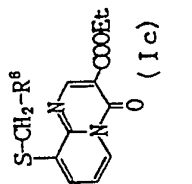
Fundet: C, 60,72; H, 4,64; N, 7,75; S, 8,80 (%).

5 Eksempel 22-23



(1) Til en suspension af 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido-
[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1 i vandfrit DMF sættes chloridet (VI) og
20 K_2CO_3 , og blandingen omrøres ved stuetemperatur i flere timer. Reak-
tionsblandingen fortyndes med vand. De udfældede krystaller frafiltreres
og opløses i $CHCl_3$. Den resulterende blanding tørres over vandfrit na-
triumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes fra blandingen, hvilket giver
forbindelse (Ic).

25 Reaktionsbetingelserne for fremstillingen af forbindelse (Ic) (dvs.
struktur og mængde af reaktanter, opløsningsmidler, reaktionstid etc.),
og strukturen af produkt (Ic) og fysiske konstanter (dvs. smeltepunkt og
grundstofanalyse), fremgår af tabel 2.



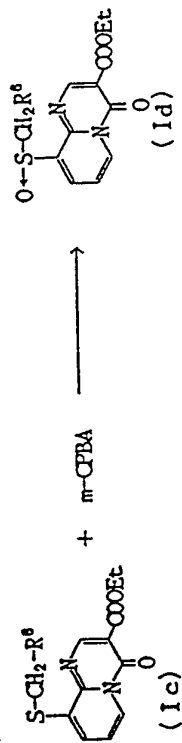
Tabel 2

Eks. nr.	R'	Reaktantmængde (g)		Mang- de DMF (ml.)	Reak- tions- tid timer	Ud- byt- te	Smp. (°C)	Molekyl- formel	Grundstof- analyse (%)				
		(II-1)	(VI)						C	H	N	S	F
		Øverst:Nederst:											
22 (1)		0.25	0.16	3	2	98	168~169	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N ₂ SF	60.23	4.30	7.76	9.09	5.55
22 (2)		1.5	1.0*	20	4	58.6	158~159	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N ₂ S	59.91	4.41	12.22	9.62	

* Mængde som HCl salt

- (2) Til en opløsning af forbindelse (Ic) i CHCl_3 sættes m-CPBA under afkøling og omrøring, og den resulterende blanding omrøres ved samme temperatur i flere timer. Reaktionsblandingen vaskes successivt med 5% vandig opløsning af natriumthiosulfat, 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og vand. Efter at den resulterende blanding er tørret over vandfrit natriumsulfat, afdampes opløsningsmidlet. Remanensen renses ved flashchromatografi under eluering med AcOEt. Faststoffet opnået ud fra eluatet omkrystalliseres med AcOEt til opnåelse af forbindelse 1 (d).
- 10 Reaktionsbetingelserne for fremstillingen af (Id) (dvs. struktur og mængde af reaktanter, opløsningsmidler, reaktionstid etc.), og strukturen af produktet (I d) og de fysiske konstanter (dvs. smeltepunkt og grundstofanalyse), fremgår af tabel 3.

Tabel 3



Eks.nr.	R ⁶	Tilført mængde (g)		Mængde CHCl ₃ (ml)	Reaktions-temp. (°C)	Reaktionstid timer	Forbindelse (Id)									
		Forb. (Ic)	m-CPBA				Forb. nr.	Udbytte (%)	Smp. (°C)	Molekylformel	Grundstofanalyse (%)					
											C	H	N	S	F	
22-(2)		1.0	0.7	30	-5~+10	2	Id-2A	~100	171-172	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ N ₂ SF	57.43	4.02	7.37	8.80	5.34	
23-(2)		0.7	0.5	25	-5~+5	2	Id-26	74.3	183-185	C ₁₂ H ₁₁ O ₄ S · 1/2 H ₂ O	55.89	4.19	11.37	8.86	-	
											57.75	4.04	7.48	8.56	5.07	
												55.73	4.40	11.47	8.75	-

Eksempel 24

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-[(4-n-butoxybenzoyl)thio]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-27.

Til en blanding af 0,8 g 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1, 0,5 g kaliumcarbonat i pulverform og 25 ml acetone sættes 0,7 g 4-n-butoxybenzoylchlorid under omrøring, og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Den resulterende udfældning frafiltreres og fordeles i vand-chloroform.

Chloroformlaget vaskes med mættet saltvand, tørres over natriumsulfat og koncentrerer. Remanensen (1,1 g) chromatograferes på en silicagelkolonne, idet der elueres med ethylacetat. Koncentrering af eluatet giver 0,7 g titelforbindelse.

Udbytte: 51%.

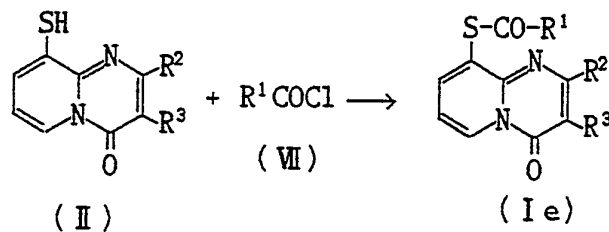
15 Analyse: Beregnet for $C_{22}H_{22}O_5N_2S$:

C, 61,96; H, 5,20; N, 6,57; S, 7,52 (%)

Fundet: C, 61,73; H, 5,22; N, 6,47; S, 7,65 (%).

Eksempel 25-50

20



25

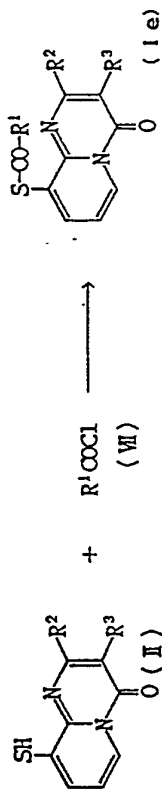
Til en suspension eller opløsning af af 9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (II) i et egnet opløsningsmiddel sættes en egnet base og derefter et syrechlorid (VII), og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i ca. 1 til 5 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer i vakuum til tørhed, og remanensen fordeles i vand-chloroform.. Det organiske lag vaskes med vand, tørres og koncentrerer. Remanensen renses ved rekrystallisation eller chromatografi med et opløsningsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse (Ie) opnås.

35 Reaktionsbetingelserne for fremstilling af forbindelsen (Ie) (dvs. struktur og mængde af reaktanter, opløsningsmidler, reaktionstid etc.), og struktur af produktet og fysiske konstanter (Ie) fremgår af tabel 4.

SH (II) + R^1COCl (VI) \longrightarrow S-CO-R^1 (Ie)

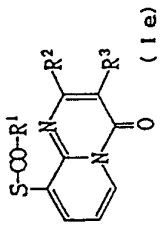
Tabel 4 (L)

Eks. nr.	R ⁴	R ³	R ¹	Mængde (g)		Opløsningsmiddel (ml)	Reaktions-tid timer	Forbindelse ifølge opfindelsen		(Ie)												
				(II)	(VI)			Forb. nr.	Udbyt-%	Smp. (°C)	Molekylformel	Grundstof analyse (%)			Fundet							
										C	H	N	S	Cl, F, Br								
25	H	CO ₂ Et		1.5	2.0	Acetone (20)	2	I e-28	98.8	154-156	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S		55.90	3.59	8.13	9.10						
26	H	CO ₂ Et		0.7	0.43	" (20)	3 ^h	I e-29	82.5	176-178	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₂ S		62.03	4.40	7.59	8.70						
27	H	CO ₂ Et		0.6	0.39	" (20)	1,5	I e-30	92.6	169-170	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ₂		53.04	3.50	7.62	17.93						
28	H	CO ₂ Et		0.3	0.21	" (10)	24	I e-31	75.1	133-135	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₂ S		53.32	3.86	7.77	17.79						
29	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	2	I e-32	75.2	179-181	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₂ S		57.40	3.68	11.67	8.86						
30	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1.5	I e-33	96.5	137-140	C ₁₇ H ₁₅ O ₄ N ₂ SCl		57.45	3.69	11.83	9.02						
													59.18	4.09	7.17	8.30						
													59.36	4.20	7.29	8.34						
													55.61	3.51	7.12	8.16						
													55.60	3.37	7.21	8.25						



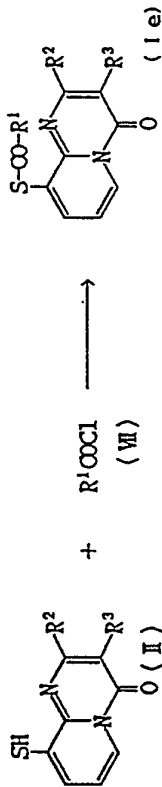
Tabel 4 (2)

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ¹	Mængde (g)		Opløsningsmiddel (ml)	Reaktions-tid timer	Forb. nr.	Udbyt-%	Smp. (°C)	Molekylformel	(Ie)					
				(II)	(VI)							Grundstofanalyse (%)	Nederst	Øverst	Fundet	Beregn.	
31	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	Acetone (10)	1.5	Ie-34	98.2	172-176	C ₁₆ H ₁₅ O ₄ N ₂ SCl	55.39	3.34	7.18	8.21	9.06	(Cl)
32	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1	Ie-35	93.3	164-168	C ₁₆ H ₁₅ O ₄ N ₂ SCl · 1/8H ₂ O	54.95	3.54	6.71	8.25	9.43	(Cl)
33	H	CO ₂ Et	Et-	0.4	0.2	" (10)	1.5	Ie-36	77.6	116-118	C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	54.59	4.58	9.21	10.33		
34	H	CO ₂ Et	Ph-CH ₂ -	0.4	0.3	" (10)	2	Ie-37	76.4	122-124	C ₁₈ H ₁₇ O ₄ N ₂ S · 1/8H ₂ O	61.35	4.37	7.50	8.60		
35	H	CO ₂ Et	CH ₂ (CH ₂) ₄ -	0.4	0.3	" (10)	2	Ie-38	51.8	65-67	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N ₂ S	59.44	6.00	7.81	8.89		
36	H	CO ₂ Et		0.4	0.2	" (10)	3	Ie-39	59	139-142	C ₁₅ H ₁₃ O ₄ N ₂ S · 1/8H ₂ O	55.86	4.45	8.71	9.99		
37	H	CO ₂ Et		0.4	0.2	" (10)	3	Ie-40	83.8	165-172	C ₁₆ H ₁₅ O ₆ N ₂ S	55.62	3.63	8.18	9.21		



Tabel 4 (3)

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ¹	Mængde (g)		Opløsningsmiddel (ml)	Reaktions-tid timer	Forbindelse ifølge opfindelsen		(Ie)									
					(I)	(VI)			Forb. nr.	Udbyt-%	Smp. (°C)	Molekylformel	Grundstof analyse (%) Nederst: Beregn. C H N S Cl.F.Br							
38	H	CO ₂ Et			0.5	0.4	Acetone (20)	1.5	I e-41	100	186-192d	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ¹ / ₅ H ₂ O	56.95	3.84	11.80	8.69				
39	H	CO ₂ Et			0.4	0.3	" (10)	1	I e-42	67.7	132-134	C ₁₃ H ₂₁ O ₄ N ₂ S	59.98	5.59	7.84	8.90				
40	H	CO ₂ Et			0.4	0.3	" (10)	1	I e-43	85.2	129-131	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ₂ ¹ / ₅ H ₂ O	53.92	3.80	7.44	16.95				
41	H	CO ₂ Et			0.4	0.34	" (10)	0.5	I e-44	100	161-164	C ₂₂ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ¹ / ₅ H ₂ O	64.90	3.99	6.81	7.73				
42	H	CO ₂ Et		Ph-O-CH ₂ -	0.4	0.3	" (10)	1	I e-45	41.2	140-142	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	59.46	4.16	7.34	8.39				
43	CH ₃	H			0.3	0.3	" (10)	0.5	I e-46	47.2	219-228d	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ¹ / ₅ H ₂ O	58.33	3.56	9.69	11.04				
44	H	CO ₂ Et			0.4	0.3	" (10)	0.5	I e-47	32.7	116-117	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	63.33	5.07	6.81	8.18				

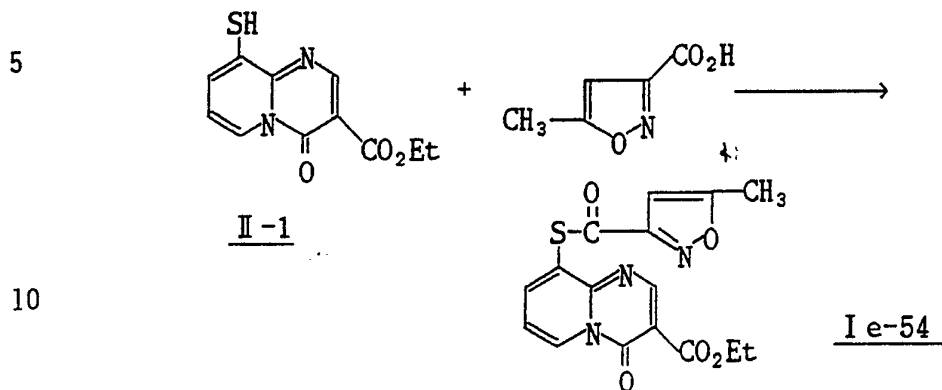


Tabel 4 (4)

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	R ¹	Mængde (g)		Opløsningsmiddel (ml)	Reaktionstid timer	Forbindelse ifølge opfindelsen		(Ie)									
					(I)	(VI)			Forb. nr.	Udbyt-%	Smp. (°C)	Molekylformel	C	H	N	S	Grundstof analyse (%)	Øverst: Fundet	Nederst: Beregn.	
45	H	CO ₂ Et			0.4	0.4	Acetone (10)	0.5	I e-48	70.7	171-173	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ SCl ₂	50.85	2.99	6.51	7.61	16.68	16.68	(Cl)	
46	H	CO ₂ Et			0.4	0.3	" (10)	3	I e-49	80.8	175-178	C ₂₁ H ₁₇ O ₄ N ₂ S ¹ /1,1H ₂ O	62.63	4.13	7.17	8.31				
47	H	CO ₂ Et			0.4	0.35	" (10)	1	I e-50	52.1	173-175	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ SBr	49.77	3.10	6.51	7.57	18.13	18.13	(Br)	
48	H	CO ₂ Et			0.4	0.34	" (10)	1	I e-51	35.4	122-124	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ SF ₃	54.03	3.10	6.63	7.59	13.50	13.50	(F)	
49	H	CO ₂ Et			0.4	0.26	" (10)	1.5	I e-52	49.5	152-155	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	59.94	3.52	10.87	8.26				
50	H	CO ₂ Et			0.4	0.3	" (10)	1	I e-53	72.1	147-149	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ¹ /1,1H ₂ O	53.75	3.26	10.41	7.99				
													53.65	3.35	10.43	7.96				

Eksempel 51

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-[[[5-methylisoxazol-3-yl)carbonyl]thio]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-54



Til en opløsning af 0,23 g 3-carboxy-5-methylisoxazol i 5 ml tør
 15 benzen sættes 0,39 g thionylchlorid og derefter 3 dråber DMF. Den resulterende blanding tilbagesvales i oliebad i 5 timer og koncentrerer i vakuum. Remanensen opløses i 10 ml acetone og blandes med 1,1 g kaliumcarbonat i pulverform og 0,4 g 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 ti-
 20 me. Reaktionsblandingen koncentrerer i vakuum, og remanensen chromatograferer på en silicagelkolonne, som eluerer med ethylacetat. Koncentrering af eluatet giver 0,2 g titelforbindelse.

Udbytte: 33,8 %.

25 Smp.: 147 - 150°C (omkrystalliseret fra chloroform-n-hexan).

Analyse: Beregnet for $C_{16}H_{13}O_5N_3S \cdot 1/2H_2O$:

C, 52,17; H, 3,93; N, 11,41; S, 8,71 (%)

Fundet: C, 52,42; H, 3,69; N, 11,32; S, 8,87 (%).

30 Eksempel 52

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-[[[5-cyclopropylisoxazol-3-yl)carbonyl]thio]-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-55

Til en opløsning af 0,28 g 3-carboxy-5-cyclopropylisoxazol i 5 ml
 35 tør benzen sættes 0,39 g thionylchlorid og derefter 3 dråber DMF. Den resulterende blanding tilbagesvales i oliebad i 5 timer og koncentrerer i vakuum. Remanensen opløses i 10 ml acetone og blandes med 1,1 g kaliumcarbonat i pulverform og 0,4 g 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on. Den resulterende blanding omrøres ved stuetempera-

tur i 1 time og koncentrerer i vakuum. Remanensen opløses i chloroform, og opløsningen filtreres for at fjerne de uopløselige stoffer. Filtratet koncentrerer til tørhed i vakuum, og remanensen omkrystalliseres fra chloroform-n-hexan, hvilket giver 0,32 g titelforbindelse Ie-55.

5

Udbytte: 52 %.

Smp.: 189 - 191°C (dek). †:

Analyse: Beregnet for $C_{16}H_{15}O_5N_3S \cdot 1/5H_2O$:

C, 55,57; H, 3,99; N, 10,80; S, 8,24 (%)

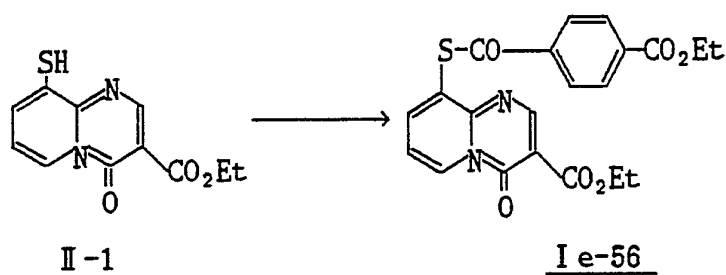
10

Fundet: C, 55,53; H, 3,99; N, 10,72; S, 8,17 (%).

Eksempel 53

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-(4-ethoxycarbonylbenzoyl)thio-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-56

15



20

Til en blanding af 1,47 g (2,4 mmol) 4-ethoxycarbonylbenzoesyre, 3 dråber DMF og 10 ml benzen sættes 0,52 g (4,4 mmol) thionylchlorid, og den resulterende blanding tilbagesvales i 3 timer under omrøring og koncentrerer i vakuum til tørhed. Remanensen opløses i acetone og blandes med 1,4 g kaliumcarbonat i fast form og derefter 0,5 g (2 mmol) 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1, og den resulterende blanding omrøres kraftigt ved stuetemperatur i 20 minutter. Reaktionsblandingen koncentrerer i vakuum til tørhed, og remanensen fordeles i chloroform-vand. Det organiske lag tørres over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Remanensen chromatograferes på en silicagelkolonne, som elueres med ethylacetat, hvilket giver 0,9 g titelforbindelse Ie-56.

35

Udbytte: ca. 100 %.

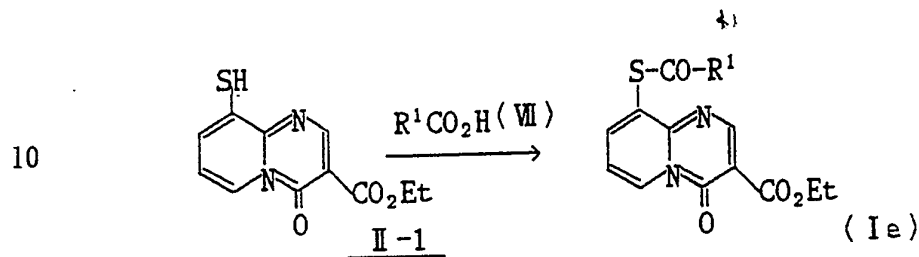
Smp.: 146-148°C (chloroform-n-hexan).

Analyse: Beregnet for $C_{21}H_{18}N_2O_6S$:

C, 59,14; H, 4,25; N, 6,57; S, 7,52 (%)

Fundet: C, 59,92; H, 4,23; N, 6,55; S, 7,44 (%)

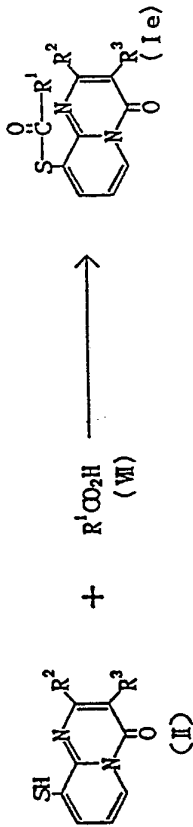
5 Eksempel 54-57



15

Til en suspension eller opløsning af den substituerede aryl-carboxylsyre (VII) i et egnet opløsningsmiddel (opløsningsmiddel a) sættes en katalytisk mængde DMF og derefter thionylchlorid, og den resulterende blanding tilbagesvales i ca. 1 - 5 timer (reaktionstid h_1) og koncentrerer i vakuum til tørhed. Remanensen opløses i et egnet opløsningsmiddel (opløsningsmiddel b) og blandes med en egnet base og 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (II-1), og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i ca. $\frac{1}{2}$ -3 timer (reaktionstid h_2). Reaktionsblandingen koncentrerer i vakuum til tørhed, og remanensen opløses i chloroform-vand. Det organiske lag vaskes med vand, tørres og koncentrerer. Remanensen renses ved omkrystallisering eller chromatografi på silicagel med et egnet opløsningsmiddel.

25
30 Tabel 5 viser reaktionsbetingelser (dvs. struktur og mængde af reaktant, opløsningsmiddel, reaktionstid etc.), og struktur af produktet (Ie) og fysiske konstanter.

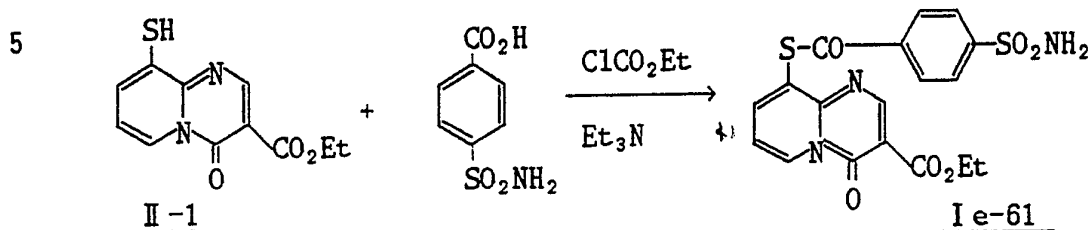


Tabel 5

Eks nr	R ¹	R ²	R ³	Mængde g		Mængde		Reaktions- tid timer		Udbyt. (%)	Forb. nr.	Smp. (°C)	Molekyl- formel	Grundstof- analyse (%)			
				Forb. (VI)	Forb. (II)	SOCl ₂ (ml)	K ₂ CO ₃ (g)	Opløsnings- mid. (ml)	h ₁					h ₂	C	H	N
54	H	CO ₂ Et		0.23	0.4	0.23	1.1	5	10	56.8	Ie- 57	149-151	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ₂	53.18	3.42	7.77	17.67
55	H	CO ₂ Et		0.57	0.4	0.23	1.1	5	15	44.9	Ie- 58	196-207 (d)	C ₂₁ H ₂₃ O ₇ N ₅ S · 1/2 H ₂ O	62.01	4.20	7.43	5.55
56	H	CO ₂ Et		0.43	0.5	0.32	1.4	10	10	100	Ie- 59	201-206 (d)	C ₂₁ H ₂₁ O ₈ N ₅ S · 1/2 H ₂ O	57.59	3.82	6.80	7.52
57	H	CO ₂ Et		0.39	0.5	0.32	1.4	10	20	25.3	Ie- 60	182-185 (d)	C ₂₁ H ₂₁ O ₈ N ₅ S · 1/2 H ₂ O	60.21	4.18	6.99	7.94
														60.05	4.13	7.00	8.02

Eksempel 58

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-(4-sulfamoylbenzoyl)thio-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-61



Til en opløsning af 0,48 g (2,4 mmol) 4-sulfamoylbenzoesyre i 10 ml DMF sættes 0,29 g Et_3N og derefter 0,28 g ethylchlorformiat, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time og blandes med 0,5 g fast 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1. Blanding-
 15 en omrøres kraftigt ved stuetemperatur i 2 timer, fortyndes med 100 ml vand og rystes med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med vand, tørres og koncentrerer i vakuum. Remanensen vaskes med ethylacetat, hvilket giver 0,68 g titelforbindelse.

20 Udbytte: 78,5 %.

Smp.: 214 - 217°C (dek.) (ethylacetat-tetrahydrofuran).

Analyse: Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$:

C, 49,87; H, 3,49; N, 9,70; S, 14,80 (%)

Fundet: C, 49,86; H, 3,57; N, 9,49; S, 14,64 (%)

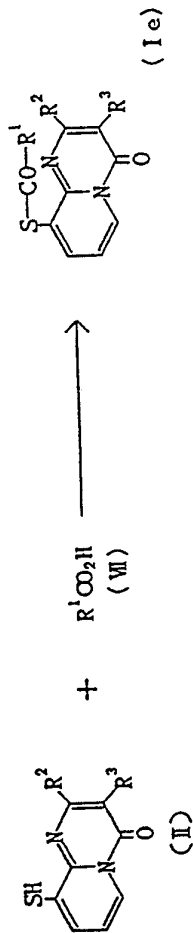
25

Eksempel 59-62

Til en suspension eller opløsning af den substituerede arylcarboxylsyre (VII) i et egnet opløsningsmiddel sættes en egnet base og derefter chlorformiat, og den resulterende blanding omrøres ved 0°C
 30 til stuetemperatur i ca. $\frac{1}{2}$ - 2 timer (reaktionstid h_1). 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1 sættes i form af et faststof eller en opløsning i egnet opløsningsmiddel til blandingen, som omrøres ved 0-100°C i ca. $\frac{1}{2}$ - 5 timer (reaktionstid h_2). Reaktionsblandingen fordeles mellem vand og et egnet organisk opløsningsmiddel. Det
 35 organiske lag vaskes med vand, tørres og koncentrerer i vakuum til tørhed. Remanensen renses ved omkrystallering eller chromatografi på silicagel, hvorved produkt (Ie) opnås.

Tabel 6 viser reaktionsbetingelserne (dvs. struktur og mængde af

reaktanter, opløsningsmiddel, reaktionstid etc.) og struktur af og fysiske konstanter for produktet (I e).



Tabel 6

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	Mængde (g)		Mængde opløsningsmidl. (ml)			Reaktionstid timer		Udbytte (%)	Forb. Ie-	Smp. (°C)	Molekylformel	Grundstofanalyse (%) Øverst: Fundet Nederst: Beregn							
				(III)	(II)	ClO ₂ Et	Et ₃ N	DMF	h ₁	h ₂					C	H	N	S				
59	H	CO ₂ Et		0.48	0.5	0.25	0.4	10	1	1	56.6	Ie-62	204-210 (d)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₇ S ₂	52.54	3.83	6.46	14.76	52.76	3.73	6.48	14.83
60	H	CO ₂ Et		0.44	0.5	0.25	0.4	10	1	1	50.4	Ie-63	164-166	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₇ S	57.88	4.43	6.76	7.50	57.96	4.38	6.76	7.74
61	H	CO ₂ Et		0.47	0.5	0.25	0.4	10	1	1	81.6	Ie-62	216-222 (d)	C ₁₉ H ₁₅ N ₂ O ₇ S	53.16	3.59	9.61	7.28	53.14	3.52	9.79	7.47
62	H	CO ₂ Et		0.5	0.5	0.28	0.44	10	1	1.5	31.9	Ie-65	233-236 (d)	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₇ S	53.92	3.41	19.78	7.37	54.02	3.34	19.90	7.59

Eksempel 63

Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-(4-methoxycarbonylbenzoyl)thio-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-66.

Til en blanding af 30 g 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1, 2,49 g kaliumcarbonat i pulverform og 500 ml acetone sættes 23,8 g 4-methoxycarbonylbenzoylchlorid under omrøring, og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed i vakuum, og remanensen fordeles i vand-chloroform. Chloroformlaget vaskes med mættet saltvand, tørres over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Remanensen omkrystalliseres fra ethylacetat, hvilket giver 43 g titelforbindelse Ie-66.

Udbytte: ca. 86,9 %.

Smp.: 174 - 176°C.

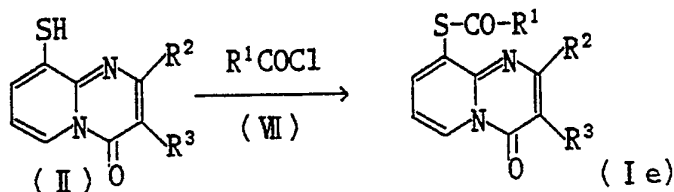
15 Analyse: Beregnet for $C_{20}H_{16}N_2O_6S$:

C, 58,24; H, 3,91; N, 6,79; S, 7,78 (%)

Fundet: C, 58,39; H, 4,00; N, 6,81; S, 7,84 (%).

Eksempel 64-74

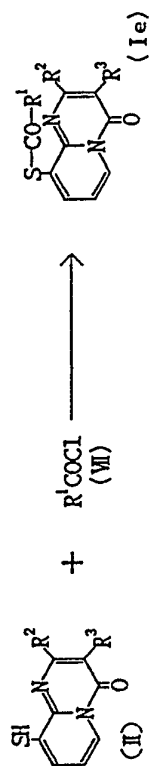
20



25

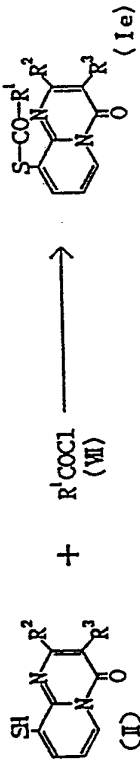
Til en suspension eller opløsning af 9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (II) i et egnet opløsningsmiddel sættes en egnet base og derefter syrechloridet (VII), og blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 1 - 5 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed i vakuum, og remanensen fordeles i vand-chloroform. Det organiske lag vaskes med vand, tørres og koncentrerer i vakuum. Remanensen renses ved omkrystallisation fra et egnet opløsningsmiddel eller ved chromatografi på silicagel, hvorved produktet (Ie) opnås.

35 Tabel 7 viser reaktionsbetingelserne og struktur og fysiske konstanter for produkterne (Ie).



Tabel 7 (1)

Eks. nr.	R ²	R ³	R ¹	Mængde (g)		Ace- tone (ml)	Reak- tions- tid (min)	K ₂ CO ₃ (g)	Udbytt nr. (%)	Forb. nr.	Forbindelse ifølge opfindelsen (Ie)				
				(II)	(VI)						Smp. (°C)	Molekyl- formel	Grundstof- analyse (%): Øverst: Fundet Nederst: Beregn.		
											C	H	N	S	Halogen
64	H	CO ₂ Et		0.4	0.37	10	45	0.33	60.8	I e- 67	135-137	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ SBr			
65	H	CO ₂ CH ₂ Ph		0.985	0.5	50	120	0.5	67.9	I e- 68	126-137	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S			
66	H	CO ₂ CH ₂ Ph		0.7	0.5	20	50	0.4	61.5	I e- 69	159-160	C ₁₁ H ₁₁ O ₆ N ₂ S			
67	H	CO ₂ CH ₂ Ph		0.6	0.33	20	60	0.3	26.1	I e- 70	138-139	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S			
68	H	CO ₂ Et		0.4	0.27	10	40	0.33	85.1	I e- 71	118-121 (d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S · 1/2 H ₂ O			

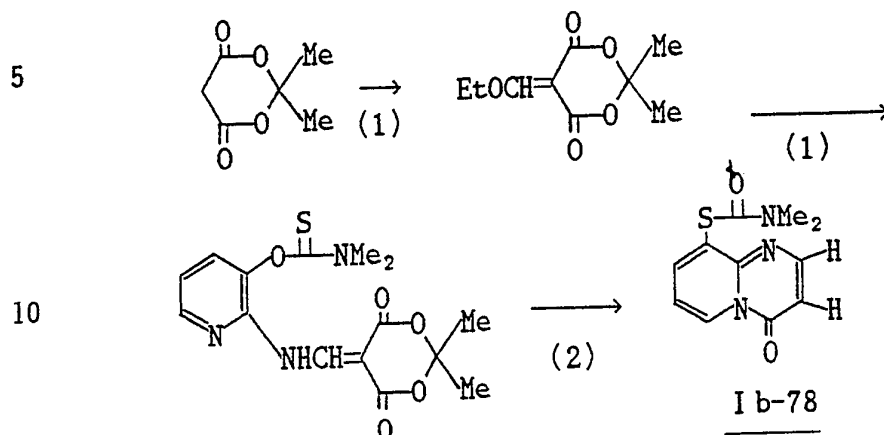


Tabel 7 (2)

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	Mængde (g)		Reaktionstid (min)	K ₂ CO ₃ (g)	Udbytte (%)	Forb. nr.	Forbindelse ifølge opfindelsen (Ie)		Grundstofanalyse (%)				
				(II)	(VI)					Smp. (°C)	Molekylformel	Øverst: Fundet	Nederst: Beregn.	C	H	N
69	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	40	0.33	69.9	Ie-72	136-138	C ₁₃ H ₁₁ O ₄ N ₂ SCl	56.56	3.68	7.03	7.86	8.75
70	H	CO ₂ Et		0.4	0.24	30	0.33	54.6	Ie-73	80-82	C ₁₃ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ₂ ·H ₂ O	50.76	4.06	7.86	17.99	
71	H	CO ₂ Et		0.4	0.33	60	0.33	71.5	Ie-74	169-172	C ₁₃ H ₁₁ O ₄ N ₂ SCl ₂	50.89	2.98	6.54	7.46	16.88
72	H	CO ₂ Et		0.5	0.35	40	0.41	80.7	Ie-75	191-196 (d)	C ₁₃ H ₁₁ O ₄ N ₂ SF	51.07	2.86	6.62	7.58	16.75
73	H	CO ₂ Et		0.5	0.44	60	0.41	58.3	Ie-76	129-131	C ₂₂ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	57.86	3.56	7.34	8.75	5.29
74	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅		0.5	0.4	60	0.5	80	Ie-77	153-154	C ₂₂ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	58.06	3.52	7.52	8.51	5.10

Eksempel 75

Fremstilling af 9-(dimethylcarbamoyl)thio-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ib-78.



1) En blanding af 6,0 g 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion og 30 ml
 15 ethylorthoformiat tilbagesvales på et oliebad i 2 timer, blandes med 8,0
 g 2-amino-3-dimethylthiocarbamoyloxy-pyridin og tilbagesvales igen i 2
 timer under omrøring. Efter afkøling frafiltreres de udfældede krystal-
 ler og vaskes med ether, hvilket giver 6,4 g 2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-
 1,3-dioxan-5-ylidenmethyl)amino-3-dimethylthiocarbamoyloxy-pyridin. Pro-
 20 duktet omkrystalliseres fra ethylacetat.

Smp.: 223 - 225°C (dek.).

Analyse: Beregnet for $C_{15}H_{17}O_5N_3OS$:

C, 51,27; H, 4,88; N, 11,96; S, 9,12 (%)

25 Fundet: C, 51,29; H, 4,78; N, 11,84; S, 8,99 (%).

2) En opløsning af 2,5 g af det ovennævnte produkt i 100 ml
 "Dowtherm A" (Dow Chemical Co.) tilbagesvales i 5 minutter.

30 Efter afkøling chromatograferes reaktionsblandingen på en silica-
 gelkolonne, idet "Dowtherm A" først elueres med n-hexan og derefter 1,4
 g af titelforbindelsen Ib-78 elueres med ethylacetat.

Smp.: 151 - 152°C (ethylacetat).

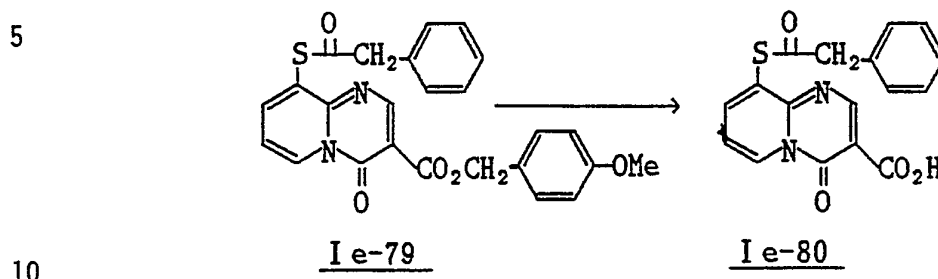
Analyse: Beregnet for $C_{11}H_{11}O_2N_3S$:

C, 53,00; H, 4,45; N, 16,86; S, 12,86 (%)

35 Fundet: C, 52,89; H, 4,36; N, 16,74; S, 12,83 (%).

Eksempel 76

Fremstilling af 9-(benzyloxycarbonyl)thio-3-carboxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-80.



En blanding af 0,872 g 9-(benzylcarbonyl)thio-3-(4-methoxybenzyloxycarbonyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-79, 2,5 g anisol og 10 ml tørt methylenchlorid afkøles med isvand, blandes med 5 ml trifluoreddikesyre og omrøres under afkøling med isvand i 3 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed i vakuum, og remanensen omkrystalliseres fra ethylacetat, hvilket giver titelforbindelsen Ie-80.

15

20 Analyse: Beregnet for $C_{17}H_{12}O_4N_2S$:

C, 59,99; H, 3,55; N, 8,23; S, 9,42 (%)

Fundet: C, 60,00; H, 3,68; N, 8,20; S, 9,27 (%).

Eksempel 77

Fremstilling af 3-carboxy-9-(dimethylcarbamoyl)thio-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ib-81.

25

En blanding af 0,508 g 9-(dimethylcarbamoyl)thio-3-(4-methoxybenzyloxycarbonyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ib-82, 2,5 g anisol og 5 ml tørt methylenchlorid afkøles med isvand, blandes med 5 ml trifluoreddikesyre og omrøres under afkøling med isvand i 3 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed i vakuum, og remanensen vaskes med ether, hvilket giver 0,32 g af det rå produkt, som omkrystalliseres fra 95% ethanol, hvilket giver titelforbindelsen Ib-81.

30

Smp.: 223 - 224°C.

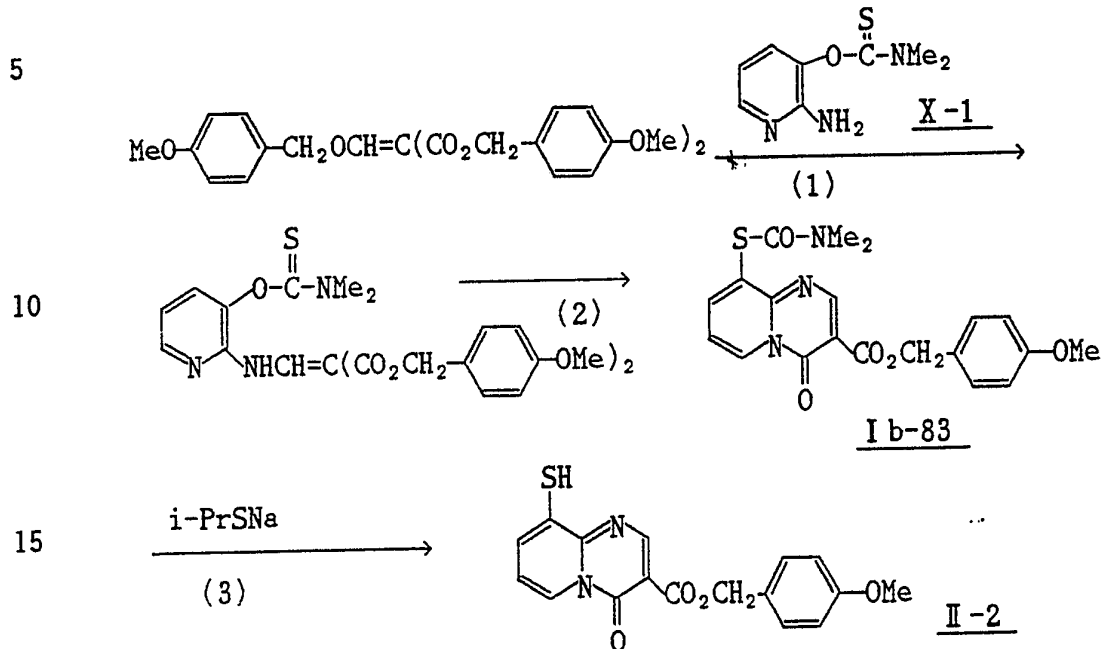
35 Analyse: Beregnet for $C_{12}H_{11}O_4N_3S$:

C, 49,14; H, 3,78; N, 14,33; S, 10,93 (%)

Fundet: C, 49,08; H, 3,80; N, 14,24; S, 10,98 (%).

Eksempel 78

Fremstilling af 9-mercapto-3-(4-methoxybenzyloxy)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-2.



1) En blanding af 14,4 g di-(4-methoxybenzyl)4-methoxybenzyloxy-
 20 methylenlonat og 5,9 g 2-amino-3-(dimethylthiocarbamoyloxy)pyridin X-1
 op-varmes ved 120°C på et oliebad i 1 time under omrøring. Reaktions-
 blandingen chromatograferes på en silicagelkolonne, idet der elueres med
 n-hexan-ethylacetat (1:1 vol/vol), hvorved opnås 13,3 g 3-dimethylthio-
 carbamoyloxy-2-[2,2-bis(4-methoxybenzyloxycarbonyl)ethenylamino]pyridin.

25

Smp.: 117 - 118°C (ethylacetat-ether).

Analyse: Beregnet for $C_{28}H_{29}O_7N_3S$:

C, 60,97; H, 5,30; N, 7,62; S, 5,81 (%)

Fundet: C, 60,91; H, 5,31; N, 7,55; S, 5,80 (%).

30

2) En opløsning af 11 g af ovennævnte produkt i 100 ml diphenyl-
 ether tilbagesvales $\frac{1}{2}$ time. Efter afkøling opløses reaktionsblandingen
 og chromatograferes på en silicagelkolonne, idet diphenyletheren først
 fjernes ved eluering med n-hexan og derefter 4,3 g 9-dimethylcarbamoyl-
 35 thio-3-(4-methoxybenzyloxycarbonyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ib-83
 elueres med ethylacetat.

Smp.: 153 - 154°C (ethylacetat).

Analyse: Beregnet for $C_{20}H_{19}O_5N_3S$:

C, 58,10; H, 4,63; N, 10,16; S, 7,75 (%)

Fundet: C, 57,98; H, 4,75; N, 10,07; S, 7,64 (%).

5

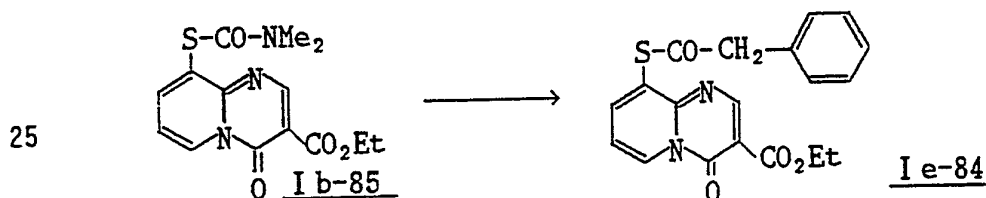
3) Til en suspension af 0,5 g NaH i 50 ml tetrahydrofuran sættes dråbevis 1,13 ml n-propylmercaptan ved stuetemperatur og under en nitrogenstrøm, og den resulterende blanding omrøres i 1 time. Så sættes en opløsning af 4,3 g af produktet (opnået under (2)) i 300 ml på én gang til blandingen. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 24 timer, blandes med 0,9 g eddikesyre og koncentrerer til tørhed i vakuum. Remanensen fordeles i chloroformvand. Det organiske lag opsamles, vaskes med vand, tørres og koncentrerer i vakuum. Remanensen vaskes med ether-ethylacetat, hvilket giver 1,8 g titelforbindelse II-2 som rødligbrune krystaller.

15

Smp.: over 230°C.

Eksempel 79

20 Fremstilling af 9-(benzylcarbonyl)thio-3-ethoxycarbonyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ie-84



30 Til en opløsning af 0,129 g 9-(dimethylcarbamoyl)thio-3-ethoxycarbonyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ib-85 i 5 ml 1,2-dichlorethan sættes 65 μ l phenylacetylchlorid og 0,13 g zinkiodid, og den resulterende blanding tilbagesvales under en nitrogenstrøm i 45 minutter.

Efter afkøling rystes reaktionsblandingen med N saltsyre, og det organiske lag vaskes med mættet saltvand, tørres og koncentrerer i vakuum. Remanensen chromatograferes på en silicagelkolonne, idet der elueres med ethylacetat, hvorved opnås 0,118 g titelforbindelse Ie-84.

35

Udbytte: 58%.

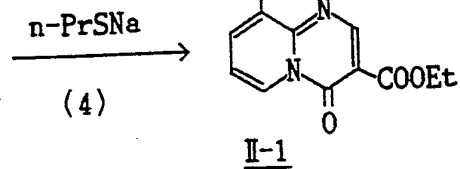
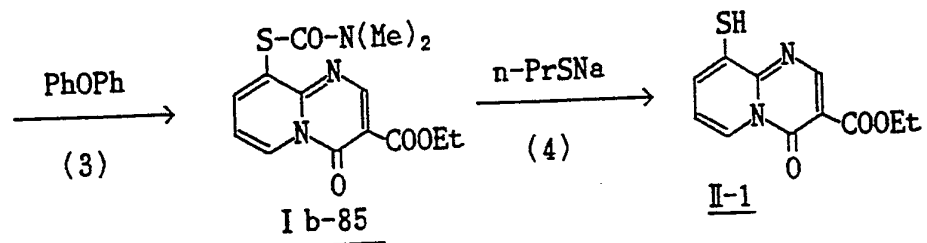
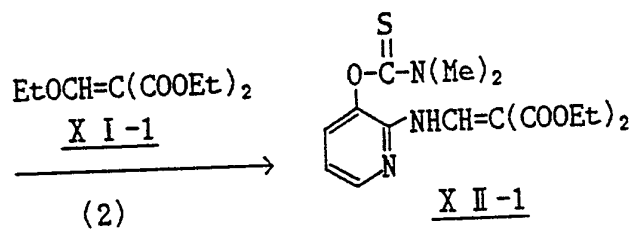
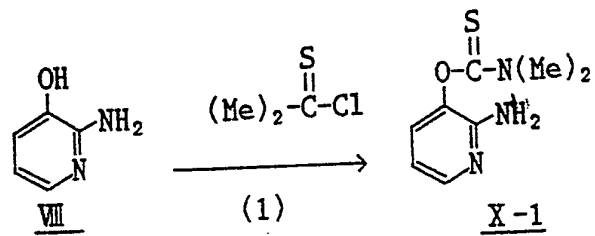
Smp.: 126 - 128°C.

Analyse: Beregnet for $C_9H_{16}N_2O_4S$:

C, 61,94; H, 4,38; N, 7,60; S, 8,70 (%)

5

Fundet: C, 62,09; H, 4,29; N, 7,48; S, 8,64 (%).

Referenceeksempel 1

(1) Fremstilling af 2-amino-3-dimethylthiocarbamoylpyrimidin X-1.

Til en opløsning af 45 g 2-amino-3-hydroxypyrimidin VIII i 700 ml acetone sættes 58 g K_2CO_3 i pulverform, og blandingen omrøres. 49 g dimethylthiocarbamoylchlorid sættes til blandingen, som omrøres ved 5 stuetemperatur i 48 timer. Uopløseligt materiale filtreres og vaskes med acetone, og både det resulterende opløsningsmiddel og filtratet inddampes. Remanensen renses ved silicagelchromatografi, hvilket giver 44,2 g titelforbindelse X-1 ud af de med AcOEt eluerede fraktioner.

10 Udbytte: 54,8 %.

Smp.: 134-136°C (omkrystalliseret fra AcOEt).

Analyse: Beregnet for $C_8H_{11}ON_3S$:

C, 48,71; H, 5,62; N, 21,30; S, 16,25 (%)

Fundet: C, 48,43; H, 5,59; N, 20,77; S, 16,29 (%).

15

(2) Fremstilling af 2-[2',2'-bis(ethoxycarbonyl)ethylenamino]-3-(N',N'-dimethylthiocarbamoyloxy)pyridin XII-1.

13,7 g af forbindelsen X-1, der er tilvejebragt under punkt (1) ovenfor, og 14 g diethylethoxymethylenmalonat IX-1 opvarmes til 20 100°C i 1 time. Reaktionsblandingen renses ved silicagelchromatografi, hvilket giver 19,3 g titelforbindelse XII-1 fra de fraktioner, der er elueret med en blanding af benzen og AcOEt. (4:1 vol/vol%).

Smp.: 91-92,5°C (omkrystalliseret fra ether).

25 Analyse: Beregnet for $C_{16}H_{21}O_6N_3S$:

C, 52,30; H, 5,76; N, 11,44; S, 8,73 (%)

Fundet: C, 52,37; H, 5,82; N, 11,48; S, 8,50 (%).

(3) Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-dimethylcarbamoylthio-4H-30 pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Ib-85.

En opløsning af 8,0 g af forbindelsen XII-1, der er tilvejebragt under ovennævnte punkt (2) i 20 ml ether opvarmes under tilbagesvaling i 30 minutter i et oliebad. Reaktionsblandingen hældes i 1 l n-hexan, og de ufdædte krystaller frafiltreres, og renses ved silicagel-35 chromatografi, hvilket giver 4,0 g titelforbindelse Ib-85 ud af de med AcOEt eluerede fraktioner.

Udbytte: 53 %.

Smp.: 133-134°C (omkrystalliseret fra AcOEt).

Analyse: Beregnet for $C_{14}H_{16}O_4N_3S$:

C, 52,33; H, 4,71; N, 13,08; S, 9,98 (%)

5

Fundet: C, 52,13; H, 4,66; N, 12,99; S, 9,75 (%).

(4) Fremstilling af 3-ethoxycarbonyl-9-mercapto-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-1.

Til en suspension af 0,3 g NaH i 30 ml vandfrit THF sættes
 10 dråbevis 0,6 g n-propylmercaptan ved 0°C og under en nitrogenstrøm, og
 blandingen omrøres i 15 minutter. En opløsning af 2,0 g af forbindelsen
Ib-85, der er tilvejebragt under punkt (3) ovenfor, i 100 ml vandfrit
 THF sættes til blandingen, som omrøres ved stuetemperatur i 8 timer. Den
 resulterende blanding stilles hen natten over. Reaktionsblandingen
 15 blandes med 0,5 g eddikesyre og koncentrerer til tørhed i vakuum. Rema-
 nensen blandes med ca. 150 ml vand og omrøres, hvilket giver 1,3 g ti-
 telforbindelse II-1.

Udbytte: 81 %.

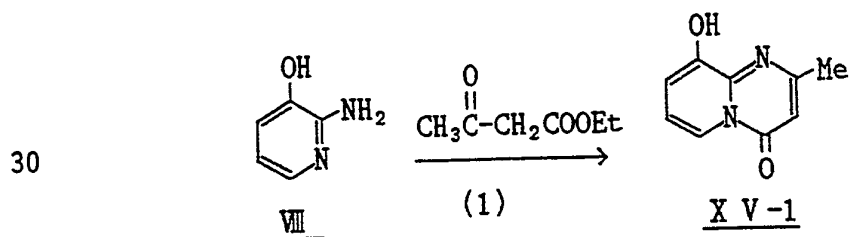
20 Smp.: 151-152°C (omkrystalliseret fra AcOEt).

Analyse: Beregnet for $C_{11}H_{10}O_3N_2S$:

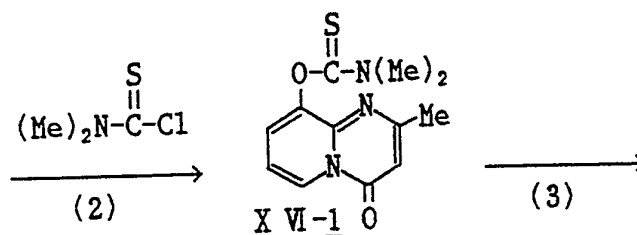
C, 52,79; H, 4,03; N, 11,19; S, 12,81 (%)

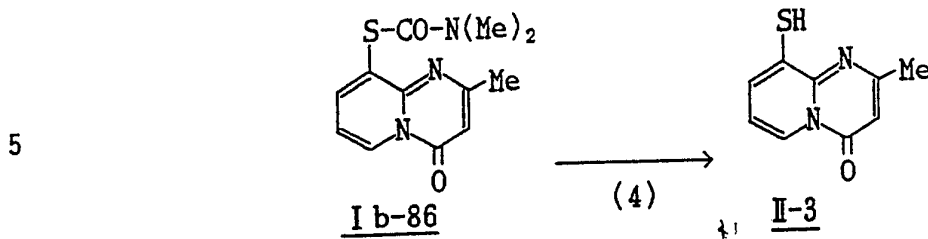
Fundet: C, 52,88; H, 3,97; N, 11,24; S, 12,66 (%).

25 Referenceeksempel 2



35





10 (1) Fremstilling af 9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-on XV-1.

Til en blanding af 1,1 g 2-amino-3-hydroxypyridin VIII og 1,1 g ethylacetoacetat sættes 4 ml polyphosphorsyre, og den resulterende blanding omrøres under opvarmning ved 100°C i 4 timer. Reaktionsblandingen hældes i isvand, og den resulterende opløsning indstilles til pH 4 med 2N vandigt natriumhydroxid, derefter til pH 7 med vandigt natriumcarbonat og omrystes med CHCl_3 . Det organiske lag vaskes med vand og tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes, hvilket giver 0,9 g titelforbindelse XV-1.

20

Udbytte: 55,5%.

(2) Fremstilling af 2-methyl-9-dimethylthiocarbamoyloxy-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on XVI-1.

25 0,3 g K_2CO_3 og 0,3 g dimethylthiocarbamoylchlorid sættes til en blanding af 0,3 g af titelforbindelsen XV-1, der er tilvejebragt under punkt (1) og 15 ml acetone, og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 8 timer. Faststoffet filtreres og vaskes med acetone. Derefter forenes vaskevandet med filtratet og koncentreret. Remanensen vaskes med vand og tørres over P_2O_5 , hvilket giver 0,3 g titelforbindelse XV-1.

30

Udbytte: 66,9%.

Smp.: 165-167°C (omkrystalliseret fra AcOEt).

35 Analyse: Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$:

C, 54,79; H, 4,88; N, 15,94; S, 12,07 (%)

Fundet: C, 54,74; H, 4,98; N, 15,96; S, 12,18 (%)

NMR (CDCl_3) δ : 2,37 (3H,s), 3,46 (6H,s).

(3) Fremstilling af 2-methyl-9-dimethylcarbamoylthio-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidin-4-on Ib-86.

En suspension af 5,2 g af forbindelsen XV-1, der er tilvejebragt under punkt (2) ovenfor, i 40 ml "Dowtherm A" (Dow Chemical Co.) opvarmes under tilbagesvaling i 20 minutter. Reaktionsblandingen afkøles og udhældes i 800 ml n-hexan, hvilket giver 5,0 g titelforbindelse Ib-86.

10 Smp.: 165-167°C (omkrystalliseret fra AcOEt).

Analyse: Beregnet for $C_{12}H_{13}O_2N_3S$:

C, 54,74; H, 4,98; N, 15,96; S, 12,18 (%)

Fundet: C, 54,78; H, 4,90; N, 15,94; S, 12,10 (%).

NMR ($CDCl_3$) δ : 2,43 (3H,s), 3,10 (6H,s).

15

(4) Fremstilling af 9-mercapto-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on II-3.

En suspension af 0,4 g NaH (60% olieagtig dispersion) i 20 ml vandfrit THF afkøles til 0°C. 1,4 ml n-propylmercaptan sættes dråbevis til reaktionsblandingen, som omrøres i 20 minutter. 4,1 g af forbindelsen Ib-86, der er tilvejebragt under punkt (3) i 130 ml vandfrit THF sættes til blandingen. Reaktionsblandingen hensættes til antagelse af stuetemperatur, og blandingen omrøres i 24 timer. Den resulterende blanding koncentrerer i vakuum til tørhed. Remanensen opløses i 100 ml vand og blandes med 2 g eddikesyre. De udfældede krystaller frafiltreres og tørres, hvilket giver 3,0 g titelforbindelse II-3.

25

Smp.: 240-241°C (omkrystalliseret fra $CHCl_3$).

Analyse: Beregnet for $C_9H_8ON_2S$:

C, 56,23; H, 4,19; N, 14,57; S, 16,59

Fundet: C, 56,11; H, 4,11; N, 14,52; S, 16,59.

30

35

Præparat

	3-ethoxy-9-(4-methylphenylcarbamoylthio)- 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on <u>Ia-1</u>	25 mg
5	Laktose	100 mg
	Hvedestivelse	15 mg
	Gelatine	5 mg
	Magnesiumstearat	5 mg

10		150 mg

De ovenfor beskrevne bestanddele er beregnet til en kapsel.

Virkning af opfindelsen

15

Forsøg

(Anti-ulcer-aktivitet over for ulcer fremkaldt ved vandneddypningsstress).

SD hanrotter (legemsvægt: 260-290 g) underkastedes faste i 24 timer før forsøget. Rotterne placeredes i et trådnetsbur for at frembringe indespæringsstress og dyppedes i vandbad (23°C) i 7 timer, hvorefter de aflivedes. Maven fjernedes fra hver rotte, og der blev lagt et snit langs curvatura major. Længden af hver erosion i den glandulære del målt

20 og opsummeredes. Ved sammenligning af resultatet med kontrolgruppen, beregnedes inhiberingsforholdet over for fremkomst af ulcer. Testfor-

25 bindelserne suspenderedes i 5% gummiarabikumopløsning og blev indgivet oralt 30 minutter før stressfremkaldelse.

Testforbindelse

30

Cimetidin anvendtes som kontrollægemedel.

Signaturforklaring

Inhibering af ulcerdannelse større end 71%, ++

Inhibering af ulcerdannelse fra 51% til 70%, +

35

Resultat

Tabel 8 viser forsøgsresultatet.

Tabel 8

Testforbindelse	Dosis (mg/kg)	Inhibering af Ulcer
I a-1	10 3	+ + + +
I a-3	10	+ +
I a-4	10	+ +
I a-5	10	+
I a-7	10	+ +
I a-8	10	+ +
I d-22	10	+ +
I e-28	10	+ +
I e-29	10	+
I e-33	10	+ +
I e-34	10	+
I e-37	10	+ +
I e-42	10	+ +

5	Testforbin- delse	Dosis (mg/kg)	Inhibering af ulcer
	I e-46	10	+ +
10	I e-56	3	+
	I e-57	10	+ +
	I e-63	10	+ +
15	I e-66	3	+ +
	I e-67	10	+ .+
20	I e-71	10	+
	I e-74	10	+ +
	I e-77	10	+ +
25	cimetidin	100	+ +

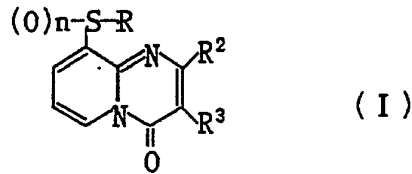
30

Resultatet af ovennævnte forsøg viser, at forbindelserne med formel
 35 (I) ifølge den foreliggende opfindelse har kraftig anti-ulcer virkning.
 Forbindelsen (I) er således effektiv til profylakse og behandling af ul-
 cer eller til inhibering af uldertilbagefald efter ophør af lægemiddel-
 indgivelse.

PATENTKRAV

1. 9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivat med formlen

5



hvor n er 0 eller 1,

10

R er $-\text{COR}^1$, $-\text{CON} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^4 \\ \diagdown \text{R}^5 \end{array}$ eller benzyl,

15 R^1 er C_3 - C_7 cycloalkyl, C_6 - C_{10} aryl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, halogen og C_2 - C_5 alkoxycarbonyl, benzyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt C_1 - C_3 alkyl og halogen eller furyl eller thienyl,

20 R^2 og R^3 hver er hydrogen, C_1 - C_5 alkyl, C_2 - C_5 alkoxycarbonyl eller benzyloxycarbonyl, der eventuelt er substitueret med C_1 - C_3 alkyl,

R^4 og R^5 hver er hydrogen eller phenyl, der eventuelt er substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt halogen, C_1 - C_3 alkyl og C_1 - C_3 alkoxy, eller et salt deraf.

25

2. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at R^1 er phenyl, der er substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy, halogen eller C_2 - C_5 alkoxycarbonyl.

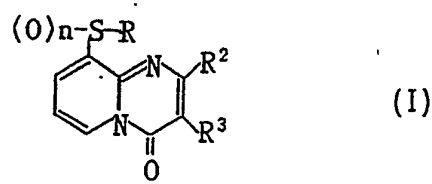
30 3. Forbindelse ifølge krav 2, KENDETEGNET ved, at R^2 og R^3 indbyrdes uafhængigt er hydrogen, C_1 - C_3 alkyl eller C_2 - C_5 alkoxycarbonyl.

4. Farmaceutisk præparat, KENDETEGNET ved, at det omfatter en farmakologisk effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav 1 og en farmaceutisk acceptabel bærer, fortynder eller excipiens.

35

5. Fremgangsmåde til fremstilling af et 9-(substitueret thio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivat med formlen

51

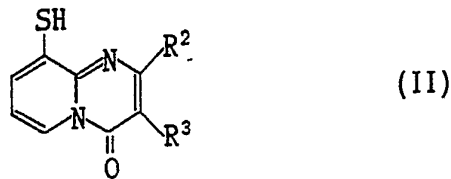


5

hvor i n, R, R² og R³ har den i krav 1 angivne betydning,
eller et salt deraf, KENDETEGNET ved,

(A) at man omsætter en forbindelse med formlen

10

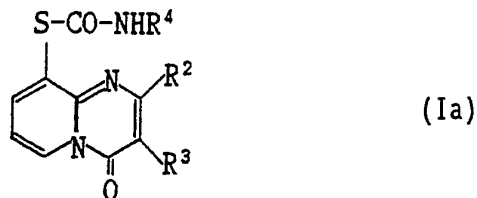


hvor i R² og R³ har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse
15 med formlen



hvor i R⁴ har den i krav 1 angivne betydning, til dannelse af en for-
20 bindelse med formlen

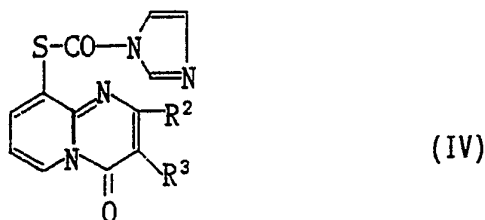
25



hvor i R², R³ og R⁴ har den ovenfor angivne betydning,

(B) at man omsætter ovennævnte forbindelse (II) med N,N'-carbonyl-
30 diimidazol til dannelse af en forbindelse med formlen

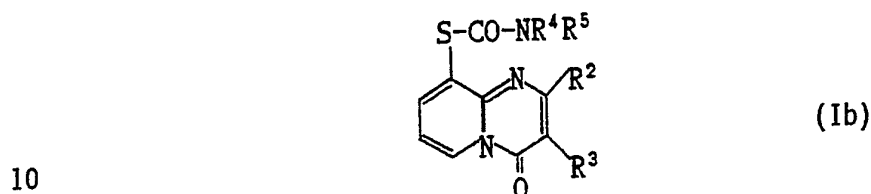
35



hvor i R² og R³ har den ovenfor angivne betydning og omsætter for-
bindelse (IV) med en forbindelse med formlen

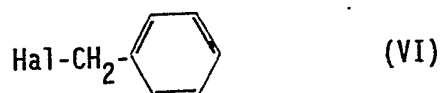


hvor R^4 og R^5 har den i krav 1 angivne betydning, til dannelse af
5 en forbindelse med formlen

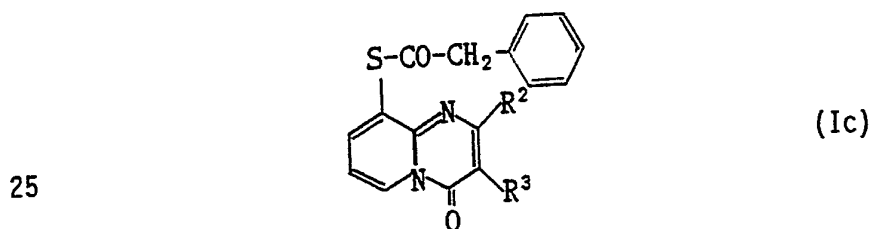


hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning,
(C) omsætter ovennævnte forbindelse (II) med en forbindelse med
formlen

15

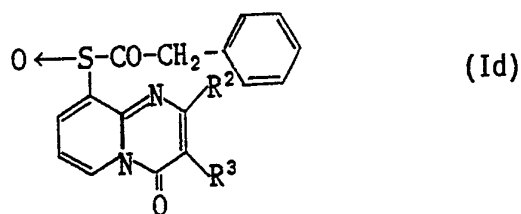


20 hvor Hal er halogen, til dannelse af en forbindelse med formlen



hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, og oxiderer pro-
duktet (Ic) til opnåelse af en forbindelse med formlen

30



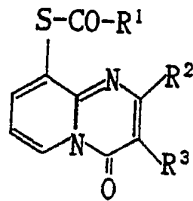
35 hvor R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, eller
(D) omsætter ovennævnte forbindelse (II) med en forbindelse med
formlen

R^1COX

(VII)

hvor R^1 og Hal har den ovenfor angivne betydning, til dannelse af en forbindelse med formlen

5



(Ie)

10 hvor R^1 , R^2 , R^3 har den ovenfor angivne betydning, hvorefter det opnåede produkt med formel (I) om ønsket omdannes til et salt deraf.

15

20