



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 471/04
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

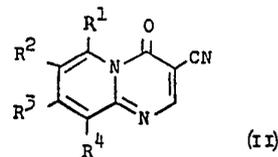
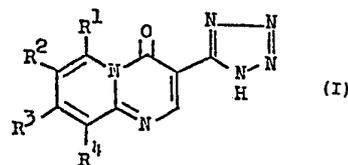
PATENTSCHRIFT A5

642 656

<p>②① Gesuchsnummer: 5723/78</p> <p>②② Anmeldungsdatum: 25.05.1978</p> <p>③① Priorität(en): 25.05.1977 US 800264</p> <p>②④ Patent erteilt: 30.04.1984</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.04.1984</p>	<p>⑦③ Inhaber: Bristol-Myers Company, New York/NY (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Peter Frederick Juby, Jamesville/NY (US)</p> <p>⑦④ Vertreter: Bovard AG, Bern 25</p>
--	---

⑤④ 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido(1,2-a)-pyrimidin-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

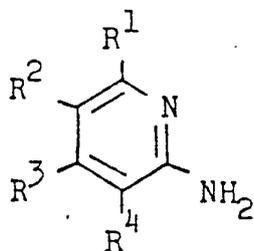
⑤⑦ Es werden die neuen Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R³ und R⁴ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben beschrieben. Sie sind erhältlich indem man eine entsprechende Verbindung der Formel II mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einem Azidsalz umsetzt. Die Verbindungen sind therapeutisch aktiv und können bei der prophylaktischen Behandlung von allergischem Bronchialasthma eingesetzt werden.



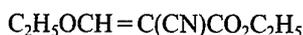
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Benzol, Xylol und/oder Toluol einsetzt.

14. Verfahren nach Ansprüchen 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man das Nitril der allgemeinen Formel II mit Natriumazid und Essigsäure in Butanol umsetzt.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel VII

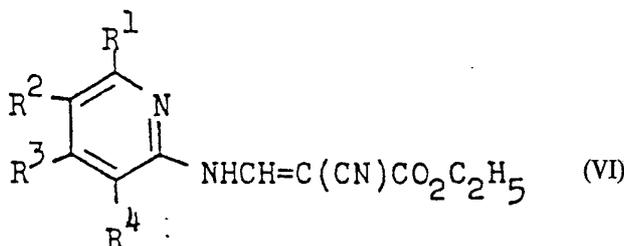


worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Äthyläthoxymethylencyanoacetat der Formel VIII:



(VIII)

in Gegenwart von Aluminiumazid in Tetrahydrofuran zur Bildung des gewünschten Produkts in einer Stufe umsetzt, oder in Abwesenheit von Aluminiumazid umsetzt und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI:



isoliert und dann die Verbindung mit Aluminiumazid in Tetrahydrofuran behandelt, schliesslich das gewünschte Produkt durch Ansäuern gewinnt und gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der allgemeinen Formel VII mit Äthyläthoxymethylencyanoacetat in Gegenwart von Aluminiumazid bei der Rückflusstemperatur des Tetrahydrofurans umsetzt.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Aluminiumazid in situ durch Umsetzung von Natriumazid und Aluminiumchlorid hergestellt wird.

18. Pharmazeutisches Mittel zur Inhibierung oder Verhinderung der Symptome einer allergischen Reaktion, enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit einem geeigneten Träger oder Verdünnungsmittel.

19. Mittel nach Anspruch 18 in zur oralen Verabreichung geeigneter Form.

Die Erfindung betrifft neue 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Derivate und diese enthaltende Arzneimittel zur Inhibierung oder Verhinderung allergischer Reaktionen.

Zur Behandlung allergischer Reaktionen, von denen man annahm, dass sie hauptsächlich auf der Antigen-Antikörper-Reaktion beruhen, wie Bronchialasthma und allergische Rhinitis, wurden bereits verschiedene Arzneimittel verwendet. Bei Bronchialasthma, einer der schwersten dieser allergisch mediierten Krankheiten, werden Bronchodilatoren, wie Theophyllin, Isoproterenol, Epinephrin und Atropin hauptsächlich zur symptomatischen Linderung angewandt. Diese Mittel zeigen jedoch unerwünschte Nebenwirkungen, z.B. Herzstimulation und Gastrointestinalbeschwerden.

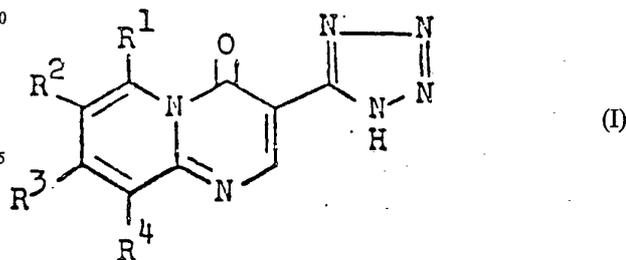
Durch die Bereitstellung von Dinatriumcromoglycat, beschrieben von J.S.G. Cox, et al. in Adv. in Drug Res., 5, 115-196 (1970) wird dem Arzt ein Mittel an die Hand gegeben, welches, wenn es vor der Inhalation spezifischer Antigene, an asthmatische Patienten verabreicht wird, die Freisetzung von Mediatoren, z.B. Histamin und SRS-A (slow-reacting-substance of anaphylaxis), welche für die asthmatischen Reaktionen verantwortlich gemacht werden, verhindert. Wengleich dadurch eine prophylaktische Behandlung von Bronchialasthma ohne cardiovaskuläre Nebenwirkungen möglich wird, was einen bedeutenden Fortschritt darstellt, so ist Dinatriumcromoglycat mit dem grossen Nachteil belastet, dass es oral nicht absorbiert werden kann, sondern durch Inhalation verabreicht werden muss.

Was die erfindungsgemässen Verbindungen anbelangt, so wurden in der Literatur keine Beispiele für Tetrazol-5-yl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one gefunden, welche speziell anti-allergische Wirkung haben.

Erfindungsgemäss werden somit neue therapeutisch wertvolle 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel geschaffen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen und Arzneimittel sind besonders wertvoll bei der prophylaktischen Behandlung von allergischem Bronchialasthma durch orale Verabreichung.

Die erfindungsgemässen anti-allergischen Mittel entsprechen der allgemeinen Formel I



worin:

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie im Anspruch 1 definiert sind und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

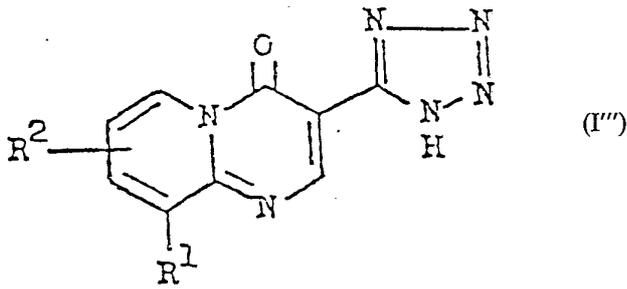
Die oben beschriebenen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 und R^4 können darüberhinaus wie folgt definiert werden:

- a) Halogen umfasst Chlor, Brom, Fluor und Jod;
- b) Niederalkyl umfasst sowohl geradkettige als auch verzweigte gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, etc.;

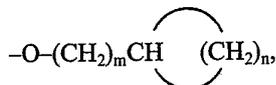
c) Niederalkenyl umfasst geradkettige und verzweigte ungesättigte aliphatischen Kohlenwasserstoffreste mit einer Doppelbindung, welche 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, z.B. Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methallyl oder 3-Butenyl;

d) Niederalkoxy umfasst Alkoxyreste mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei der Alkylteil dieser Reste wie unter b) definiert ist. Beispiele hierfür sind Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Iso-

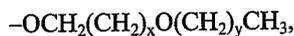
Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I''':



worin R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Cycloniederalkyl, Cycloniederalkylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxy, Niederalkoxyniederalkyl, -O-Niederalkenyl,



worin m für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht und n eine ganze Zahl von 2 bis 7 bedeutet.

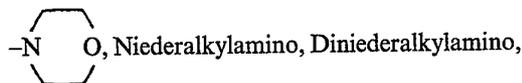


worin x und y unabhängig voneinander jeweils für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 stehen.

CF₃, Hydroxy, Hydroxymethyl, Niederalkylthio, Amino, Nitro,



worin r für 4 oder 5 steht,



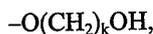
Carboxyl, -CO₂-Niederalkyl, Phenyl, durch 1 oder 2 Niederalkylreste, Niederalkoxyreste oder Halogenreste substituiertes Phenyl, Benzyl, Niederalkylsulfanyl,



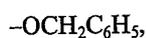
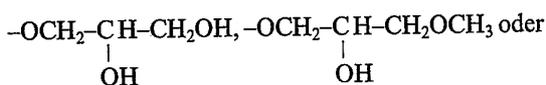
worin R^c für Niederalkyl steht,



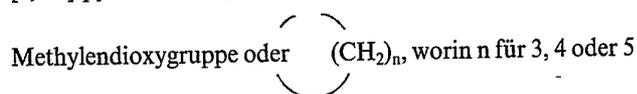
worin R^c für Niederalkyl steht,



worin k für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht,



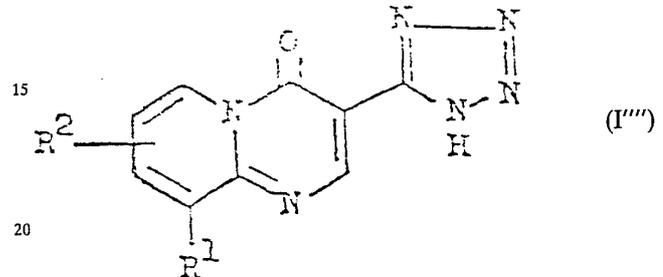
stehen, oder worin R¹ und R² in 8- und 9-Stellung des Pyrido[1,2-a]-pyrimidin-ringsystems zusammengenommen eine



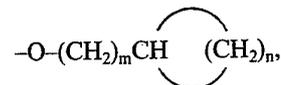
steht, bedeuten und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Innerhalb dieser Gruppe von Verbindungen gehören zu einer bevorzugten Untergruppe diejenigen Verbindungen, bei denen R¹ und R² unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Carboxy, Niederalkylthio, Halogen, CF₃, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Phenyl oder Benzyl stehen. Der Substituent R² der Verbindungen I'''' kann beliebig in 6-, 7- oder 8-Stellung des Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Ringsystems stehen.

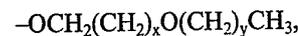
Weitere erfindungsgemäss bevorzugte Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I'''':



worin R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, Halogen, (niedrig)Alkyl, Cycloniederalkyl, Cycloniederalkylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxy, Niederalkoxyniederalkyl, -O-(Niederalkenyl



worin m für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht und n eine ganze Zahl von 2 bis 7 bedeutet,

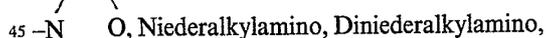


worin x und y unabhängig voneinander jeweils für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 stehen,

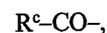
CF₃, Hydroxy, Hydroxymethyl, Niederalkylthio, Amino, Nitro,



worin r für 4 oder 5 steht,



Carboxyl, -CO₂-Niederalkyl, Phenyl, durch 1 oder 2 Niederalkylreste, Niederalkoxyreste oder Halogenreste substituiertes Phenyl, Benzyl, Niederalkylsulfanyl,



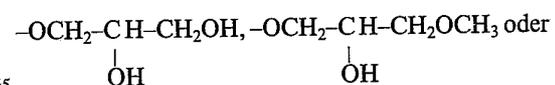
worin R^c für Niederalkyl steht,



worin R^c für Niederalkyl steht,



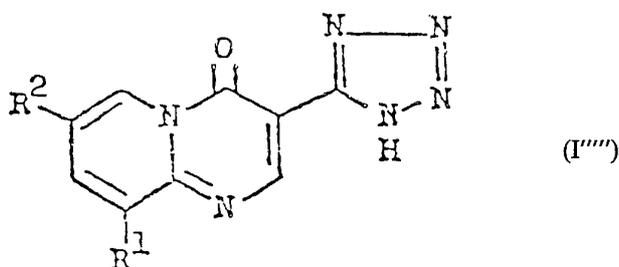
worin k für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht,



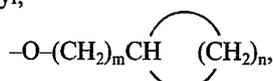
stehen, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Innerhalb dieser Gruppe von Verbindungen gehören zu einer bevorzugten Untergruppe diejenigen Verbindungen, bei denen R¹ und R² unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Carboxy, Niederalkylthio, Halogen CF₃, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Phenyl oder Benzyl bedeuten.

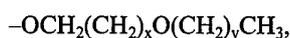
Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Verbindungen der allgemeinen Formel I''''':



worin R¹ für Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Cycloniederalkyl, Cycloniederalkylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxy, Niederalkoxyniederalkyl, -O-Niederalkenyl,



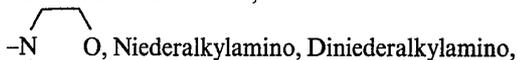
worin m für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht, und n eine ganze Zahl von 2 bis 7 bedeutet,



worin x und y unabhängig voneinander jeweils für Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 stehen, CF₃, Hydroxy, Hydroxymethyl, Niederalkylthio, Amino, Nitro,



worin r für 4 oder 5 steht,



Carboxyl-, -CO₂-Niederalkyl, Phenyl durch 1 oder 2 Niederalkylreste, Niederalkoxyreste oder Halogenreste substituier- tes Phenyl, Benzyl, Niederalkylsulfanyl,



worin R^c für Niederalkyl steht,



worin R^c für Niederalkyl steht,



worin k für eine ganze Zahl von 2 bis 6 steht,



und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Innerhalb dieser Gruppe von Verbindungen gehören zu einer bevorzugten Untergruppe diejenigen Verbindungen, bei

denen R¹ für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Carboxy, Niederalkylthio, Halogen, CF₃, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Phenyl oder Benzyl steht.

5 Wenngleich die Reste R¹ bei den Verbindungen der Formeln I''''', beliebig in 6-, 7-, 8- oder 9-Stellung des Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Ringsystems vorliegen können, so sind doch die 6-, 7 oder 9-substituierten Verbindungen bevorzugt. Die am meisten bevorzugten monosubstituierten Verbindungen sind die

10 in 9-Stellung substituierten Verbindungen.

Da die erfindungsgemässen Verbindungen amphoter sind, können sie sowohl in Salze von Säuren als auch von Basen überführt werden, indem man die Verbindungen mit einer im wesentlichen äquimolaren Menge einer gewählten Säure oder

15 Base in wässriger Lösung oder in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Äthanol, behandelt. Wenn die Salze für den menschlichen Verbrauch bestimmt sind, müssen die verwendeten Säuren oder Basen selbstverständlich zu nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen

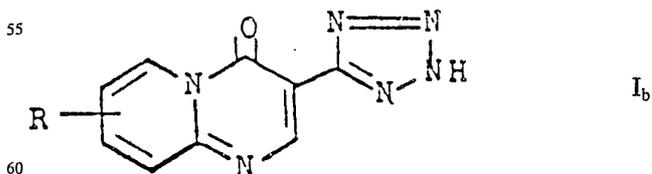
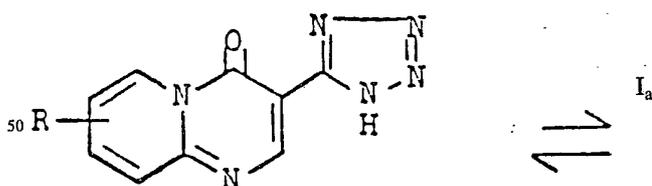
20 Salzen führen. Beispiele für derartige Säuren sind: Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Citronensäure, Weinsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, p-Toluol-

25 sulfonsäure. Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch aus Basen, wie Ammoniak, organischen Aminen und Metallsalzen, beispielsweise Metallsalzen, welche Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Barium oder Aluminium-Kationen enthalten, hergestellt werden.

30 Repräsentative Beispiele für solche Basen sind Ammoniak, primäre Amine, wie n-Propylamin, n-Butylamin, Äthanolamin, Äthylendiamin, Cyclohexylamin, Benzylamin, Äthylamin, Octylamin oder tris(Hydroxymethyl)aminome-

35 triäthanolamin, N-Methylpyrrolidin, N-Methylmorpholin, oder 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]-5-nonen und Metallverbindungen, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxyd, Ammoniumhydroxyd, Natriumäthylat, Kaliummethylat, Magnesiumhydroxyd, Calciumhydroxyd oder Aluminiumhydroxyd.

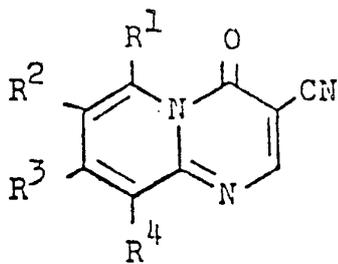
40 Der Fachmann wird erkennen, dass die Verbindungen der allgemeinen Formeln I-I'''''' ein tautomeres Wasserstoffatom enthalten und diese Verbindungen deshalb sowohl in der 1H-Tetrazol-5-yl Form (Formel I_a) als auch in der 2H-Tetrazol-5-yl Form (Formel I_b) vorliegen können.



Die vorliegende Erfindung umfasst beide Formen, der Einfachheit halber wurde jedoch Struktur I_a zur Beschreibung der Verbindungen verwendet.

65 Die erfindungsgemässen Verbindungen können gemäss den nachstehenden Verfahren hergestellt werden.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform setzt man ein Nitril der allgemeinen Formel II



(worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben für Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen) mit einem Azidsalz, ausgewählt unter Ammonium-, substituiertem Ammonium- und Natrium- und Lithiumazid in einem inerten, organischen Lösungsmittel um. Das Nitril der allgemeinen Formel II und die Azidsalze können in etwa äquimolaren Mengen verwendet werden. Die allgemeine Überführung von Nitrilen in Tetrazolverbindungen ist von W.G. Finnegan, et. al, in J. Am. Chem. Soc. 80, 3908 (1958) beschrieben. Beispiele für Azidsalze, welche für dieses Verfahren geeignet sind, werden von Finnegan in der oben beschriebenen Literaturstelle aufgeführt; dazu gehören Azide wie NaN_3 , LiN_3 , NH_4N_3 , $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}_2\text{N}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_3\text{N}_3$ und $(\text{CH}_3)_4\text{NN}_3$. Das Azidsalz kann direkt zugegeben oder in situ hergestellt werden, beispielsweise durch doppelte Zersetzungsreaktionen von Natriumazid und einem geeigneten Chloridsalz, wie LiCl , NH_4Cl , $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$, etc. Wenngleich die Kondensationsreaktion über einen weiten Temperaturbereich hin möglich ist, bevorzugt man doch die Reaktionszeiten so kurz wie möglich zu halten und arbeitet deshalb bei erhöhten Temperaturbereichen, beispielsweise von etwa 100°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittelsystems. Das inerte organische Lösungsmittel kann im allgemeinen jedes Lösungsmittel sein, welches das Azidsalz gut löst und welches chemisch inert ist. Beispiele für bevorzugte Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid und Hexamethylphosphoramid. Am bevorzugtesten verwendet man Dimethylformamid.

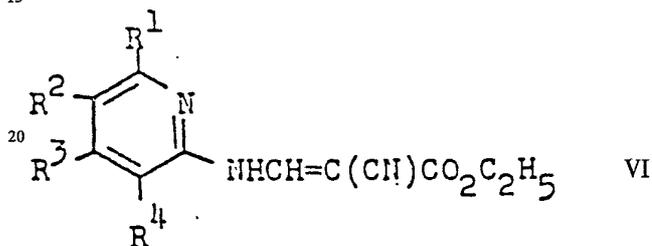
Es zeigt sich, dass die Kondensationsreaktion von einer allgemeinen Säurekatalyse abhängig ist und die Ausbeuten werden verbessert, wenn man Reagentien wie Stickstoffwasserstoffsäure, Aminhydroazide und Lewis-Säuren, wie BF_3 , zum Natriumazid gibt. Nach beendeter Umsetzung kann das Tetrazolprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels, Verdünnen des Rückstandes mit Wasser und anschließendes Ansäuern der Mischung erhalten werden, wobei man das gewünschte Produkt der allgemeinen Formel I erhält. Das Produkt kann durch Umkristallisation weiter gereinigt und gegebenenfalls, wie oben beschrieben, in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt werden. Nach der Kondensation können die Produkte der Formel I gewünschtenfalls auf an sich bekannte Weise erneut umgesetzt werden, um einen oder mehrere der Reste R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 in andere Substituenten zu überführen, welche in den Rahmen der allgemeinen Formel I fallen. So kann beispielsweise eine Verbindung der Formel I, welche einen Nitros substituenten aufweist, katalytisch hydriert werden, wobei man dann die entsprechende aminosubstituierte Verbindung erhält, oder eine Verbindung, welche einen Aminosubstituenten aufweist, kann alkyliert werden, wobei man dann die entsprechende Niederalkylamino- oder Di-Niederalkylamino-substituierte Verbindung erhält.

Bei einer bevorzugten Verfahrensvariation kondensiert man das Nitril-Ausgangsmaterial der allgemeinen Formel II mit Aluminiumazid in Tetrahydrofuran und säuert dann wie oben beschrieben an, um das Produkt zu gewinnen. Die Reaktion kann glatt durchgeführt werden, wenn man die Nitrilverbindung der allgemeinen Formel II mit Aluminiumchlorid und Natriumazid in Molverhältnissen von 1:1:3 umsetzt.

Die Temperatur für diese Reaktion ist nicht kritisch, man erhält jedoch vorteilhafte Ergebnisse bei der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels.

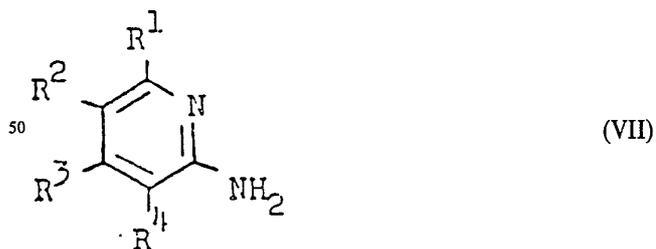
Gemäss einer weiteren Variation des obigen Verfahrens erhitzt man die gewünschte Nitrilverbindung der allgemeinen Formel II entweder mit Stickstoffwasserstoffsäure in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder mit Natriumazid und Essigsäure in Butanol. Bei diesem Verfahren ist zur Gewinnung des Endprodukts keine Ansäuerungsstufe mehr erforderlich.

Bei einer weiteren, höchst bevorzugten Verfahrensvariation zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I setzt man ein Acrylat-Zwischenprodukt der allgemeinen Formel VI:

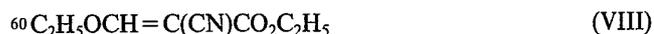


(worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Zusammenhang mit der Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen), mit Aluminiumazid in Tetrahydrofuran um. Die bevorzugten Reaktionsbedingungen, d.h. Molverhältnisse und Temperaturbereiche, sind wie oben in Zusammenhang mit der Umwandlung des Nitrils in ein Tetrazol mit $\text{Al}(\text{N}_3)_3$ beschrieben. Das Produkt der allgemeinen Formel I kann leicht aus der Reaktionsmischung erhalten werden, indem man ausreichend Wasser zugebt und anschliessend ansäuert, um die gewünschte Verbindung der Formel I auszufällen. Das Tetrazolprodukt der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls anschliessend wie oben beschrieben in ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder in ein anderes Produkt der allgemeinen Formel I überführt werden, worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 oder R^4 andere Substituentenbedeutungen aufweisen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzung eines 2-Aminopyridins der allgemeinen Formel VII:



(worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben in Zusammenhang mit der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen) mit Äthyl-äthoxymethylcyanoacetat der Formel VIII:



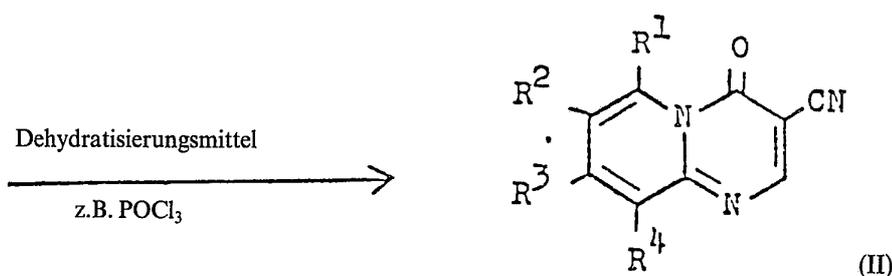
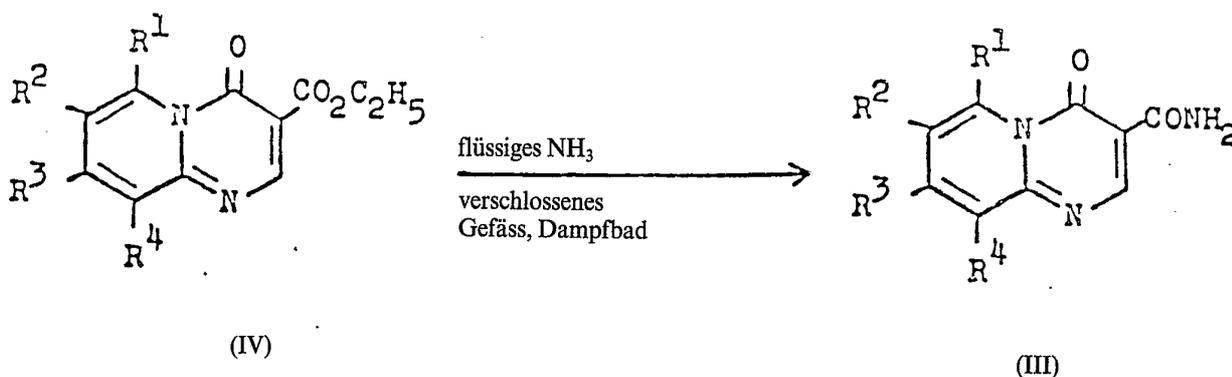
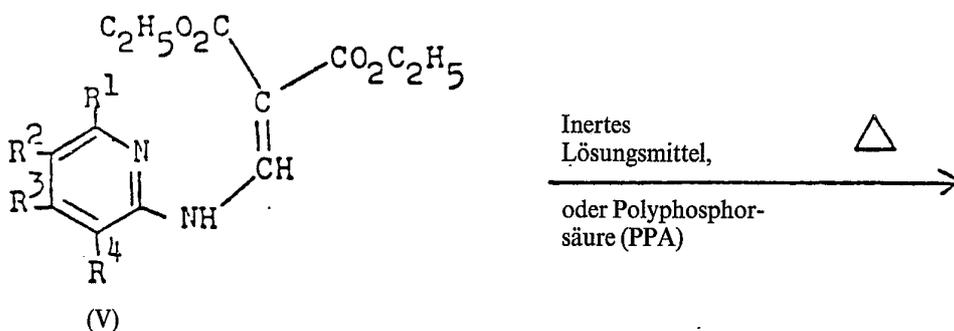
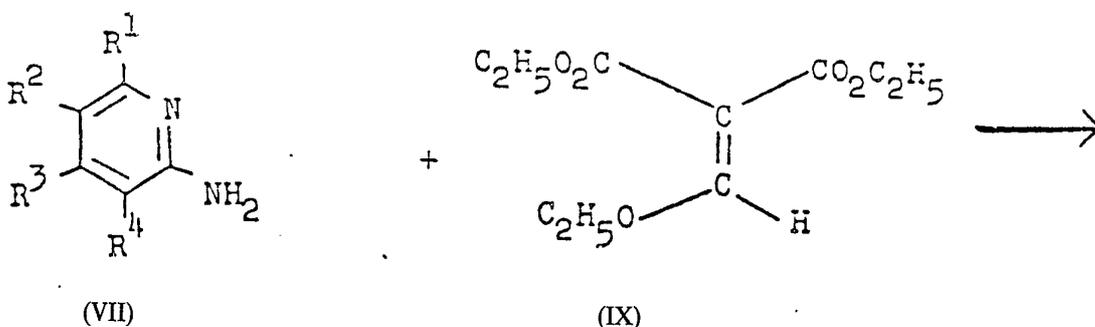
und Aluminiumazid in Tetrahydrofuran. Man verwendet etwa äquimolare Mengen der drei Reagentien und das Aluminiumazid kann leicht in situ durch Umsetzung von Natriumazid und Aluminiumchlorid in Molverhältnissen von etwa 3:1 hergestellt werden. Um beste Ergebnisse zu erzielen führt man die Reaktion bei der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels durch. Nach beendeter Umsetzung kann das gewünschte Pro-

dukt durch Zugabe von genügend Wasser und anschliessendes Ansäuern, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel I aus der Reaktionsmischung ausgefällt wird, erhalten werden. Dieses Produkt kann, wie bereits beschrieben, weiter in ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder in ein anderes Produkt der allgemeinen Formel I mit anderen Substituentenbezeichnungen für R^1 , R^2 , R^3 und R^4 überführt werden.

Das oben beschriebene Verfahren stellt eine erfindungsgemäss bevorzugte Ausführungsform dar, da man nach diesem

Verfahren die Verbindung der allgemeinen Formel I direkt aus den 2-Aminopyridin- und Äthyl-äthoxymethylenacyanoacetat-Ausgangsmaterialien herstellen kann, ohne dass zuerst eines oder mehrere Zwischenprodukte hergestellt und isoliert werden müssen, wie dies bei den weiter oben beschriebenen Alternativverfahren der Fall ist.

Das Nitril-Ausgangsmaterial der allgemeinen Formel II kann auf bekannte Weise hergestellt werden. Ein Reaktionsschema ist untenstehend aufgeführt:



Die 2-Aminopyridin-Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel VII sind bekannte Verbindungen oder werden mittels nach dem Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt.

Die Kondensation von 2-Aminopyridinen (Formel VII) mit Diäthyl-äthoxymethylenmalonat (Formel IX) zur Herstellung der Ester der Formel IV ist in der Literatur mehrfach beschrieben (vgl. Kommentare zum Stand der Technik, insbe-

sondere US-Patentschrift 3 585 198, J. Chem. Soc. (C), 2735 (1971), J. Org. Chem. 33, 3015 (1968), Arzneim.-Forsch., 22, 815 (1972) und J. Amer. Chem. Soc. 70, 3348 (1948) und die darin aufgeführten Literaturstellen).

Amid-Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III können hergestellt werden, indem man die Ester der Formel IV mit flüssigem Ammoniak, Ammoniumhydroxyd oder einer Lösung von Ammoniak in einem Niederalkohol (z.B. Methanol oder Äthanol), die gegebenenfalls Natriummethylat als Katalysator enthalten kann, umsetzt. Die Reaktion erfolgt bevorzugt in einem geschlossenen Reaktionsgefäß bei Dampfbadtemperatur. Verwendet man konzentriertes Ammoniumhydroxyd so erreicht man auch bei Raumtemperatur gute Ergebnisse, wobei die Reaktion 1 bis 2 Tage dauert, ohne dass man Wärme zuführen oder ein geschlossenes Gefäß verwenden muss.

Die Amid-Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III können in die Nitrile der allgemeinen Formel II überführt werden, indem man ein Dehydratisierungsmittel, wie Phosphoroxymethoxyd, Thionylchlorid, p-Toluolsulfonylchlorid, Pyridin, oder am bevorzugtesten Phosphoroxymethoxyd verwendet. Die Dehydratisierung erfolgt bei erhöhter Temperatur, am bevorzugtesten bei Rückflussbedingungen.

Die Acrylat-Ausgangsmaterialien der Formel VI können hergestellt werden, indem man etwa äquimolare Mengen einer 2-Aminopyridin-Verbindung der Formel VII mit Äthyläthoxymethylencyanoacetat, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. eines aromatischen Kohlenwasserstoffes, wie Toluol, kondensiert. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise bei 100 °C. Einige Beispiele für Acrylate der allgemeinen Formel VI (d.h. wenn der Pyridinring unsubstituiert oder in 3-, 4- oder 6-Stellung durch Methyl substituiert ist), wurden von Antaki in J. Amer. Chem. Soc., 80, 3066 (1958) und Nishigaki, et. al. in J. Heterocycl. Chem. 8, 759 (1971) beschrieben.

Verwendet man die oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹, R², R³ und R⁴ freie Hydroxy-, Amino- oder Carboxylgruppen enthalten, so müssen diese Gruppen selbstverständlich durch geeignete bekannte Schutzgruppen während der Reaktionsstufen, beginnend mit den 2-Amino-pyridin-Ausgangsmaterialien bis zur Bildung der Tetrazol Endprodukte geschützt werden. Man kann dann die Schutzgruppen auf an sich bekannte Weise entfernen, wobei man dann die gewünschten Produkte mit den ungeschützten Substituenten-Gruppen erhält. Amino-substituierte Verbindungen können durch katalytische Hydrierung aus dem entsprechenden nitro-substituierten Produkt hergestellt werden. Bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹, R², R³ oder R⁴ Niederalkylamino oder Diniederalkylamino bedeuten, kann zuerst die entsprechende amino-substituierte Verbindung hergestellt und dann alkyliert werden.

Alternativ können die dialkylamino-substituierten Verbindungen direkt aus dem geeigneten 2-Amino-pyridin-Ausgangsmaterial hergestellt werden.

Die Symptome einer allergischen Reaktion, wie allergisches Bronchialasthma oder allergische Rhinitis bei einem Säuger, bei dem eine solche Reaktion auftreten kann, lassen sich dadurch inhibieren oder verhindern, dass man eine prophylaktisch wirksame Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon verabreicht.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können entweder als therapeutische Einzelverbindungen oder in Mischung mit anderen therapeutischen Mitteln verabreicht werden. Sie können allein verabreicht werden, im allgemeinen jedoch verabreicht man sie in Form von pharmazeutischen Mitteln, d.h.

Mischungen des Wirkstoffes mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Beispiele für solche Mittel sind Tabletten, routenförmigen Tabletten, Kapseln, Pulver, Aerosolsprays, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirupe, Elixiere und wässrige Lösungen. Die Verbindungen werden vorzugsweise oral verabreicht, sie können jedoch auch durch Inhalieren, Injektion, Instillation oder durch Implantation, wobei eine kontrollierte Medikamentfreisetzung aus einem festen Trägerreservoir vorgesehen ist, verabreicht werden.

Die Art des pharmazeutischen Mittels und des pharmazeutischen Trägers oder Verdünnungsmittels hängt natürlich von der gewünschten Verabreichungsart ab. Mittel zur oralen Verabreichung können beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln vorliegen und herkömmliche Zusätze, wie Bindemittel (z.B. Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragantgummi oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglycol oder Kieselerde), Abbaumittel (z.B. Stärke) oder Benetzungsmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat) enthalten. Flüssige Präparate zur oralen Verabreichung können in Form von wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen, Elixieren, etc. vorliegen oder können als trockenes Produkt angeboten werden, das vor der Anwendung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Solche flüssigen Präparate können herkömmliche Zusätze, wie Suspensionsmittel, Geschmacksmittel, Verdünnungsmittel oder Emulgiermittel, enthalten. Zur parenteralen Verabreichung, Inhalation oder Instillation können Lösungen oder Suspensionen einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern verwendet werden, sie können beispielsweise in Form eines Aerosolsprays zur Inhalation, als wässrige Lösung zur intravenösen Injektion oder Instillation oder als ölige Suspension zur intramuskulären Injektion vorliegen. Diese Verbindungen können auch mit Hilfe von Inhalationsapparaten oder anderen Vorrichtungen verabreicht werden, mit denen man den Wirkstoff in Form eines trockenen Pulvers in direktem Kontakt mit der Lunge bringen kann.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sowie die diese enthaltenden pharmazeutischen Mittel können allergischen menschlichen Patienten in oralen Einzeldosen mit etwa 0,05–500 mg Wirkstoff und oralen Mehrfachdosen mit bis zu 1000 mg/Tag an Wirkstoff verabreicht werden. Werden sie durch Inhalation oder Instillation verabreicht, so gibt man im allgemeinen niedrigere Dosen, in der Grössenordnung von etwa 0,1 der normalen oralen Dosis für die speziell in Frage stehende Verbindung. Diese Werte sind nur beispielhaft, und letztlich wird der Arzt bestimmen, welche spezielle Dosis für einen Patienten am vorteilhaftesten ist, wenn er Alter, Gewicht, Schwere der Symptome und das speziell zu verabreichende Mittel in Betracht zieht.

Die nachstehenden in vivo Modellversuche bei Tieren zeigen, dass die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel I höchst wirksame antiallergische Mittel sind.

Werte für die biologische Wirksamkeit

Der «Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA) Screening Test» an Reagin-medierten Ratten, der zur Bewertung der erfindungsgemässen Verbindungen verwendet wurde, wird im allgemeinen als einer der besten Tiermodellversuche zur Bestimmung der anti-allergischen Wirkung von Testverbindungen beim Menschen betrachtet. Dabei werden Hautflächen der Versuchstiere mit Reagin-Antikörpern passiv sensitiviert, nach 24 Stunden verabreicht man die Testverbindung und das Antigen. Die allergische Reaktion wird mit Hilfe von Evans blue Färbelösung gemessen, wobei man den Fleckdurchmes-

ser an der Einstichstelle bewertet. Weitere Details sind nachstehend aufgeführt.

Materialien:

Ovalbumin (5 mal umkristallisiert)
 Dinitrobenzolsulfonsäure, Na⁺-Salz
 Bordetella pertussis Vakzin-Phase I, 10–20 × 10⁹ abgetötete Organismen/ml
 Aluminiumhydroxyd-Gel – 10 mg/ml
 Kaliumcarbonat
 männliche Sprague-Dawley (S/D) Ratten – 200 g
 weibliche Sprague-Dawley Ratten – 100 g
 Tris gepufferte Kochsalzlösung (TBS) – 0,02 m 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol (Tris), 0,15 m NaCl, pH 8,2.

Antigen-Herstellung – DNP-d EA

Ein substituiertes Ovalbumin-Antigen wird sowohl als Immunogen als auch als allergisierendes Antigen verwendet.

Das Antigen wird wie folgt hergestellt: Man löst 500 mg Ovalbumin (EA) und 500 mg K₂CO₃ in 25 ml destilliertem H₂O und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Dann gibt man langsam 500 mg Dinitrobenzolsulfonsäure Na⁺-Salz (das zuvor aus heissem, absolutem Äthanol umkristallisiert wurde) unter ständigem Rühren zu. Die Reaktionslösung wird dann unmittelbar danach dunkel gestellt und man rührt 2 Stunden beständig weiter. Nach 2 Stunden gibt man die Lösung in geeignete Dialyseröhrchen und dialysiert 5 mal gegen jeweils 4 Liter destilliertes Wasser von 5 °C. Nach der Dialyse wird das Produkt lyophilisiert und bei Raumtemperatur in einem braunen oder dunklen Behälter gelagert. Das erhaltene Antigen liegt in Form eines hellgelben, amorphen Feststoffs vor, der in Wasser oder Kochsalzlösung sehr gut löslich ist. Es wird als DNP denaturiertes Ovalbumin (DNP-dEA) bezeichnet.

Immunisierungsverfahren zur IgE-Herstellung

Erwachsene männliche Sprague-Dawley Ratten werden zur Gewinnung von reagen-reichen Antiseren für den PCA-Versuch verwendet. Die Immunisierung besteht aus einer Kombination von DNP-d EA auf Al(OH)₃-Gel und B. pertussis Vakzin. Die Herstellung des DNP-d EA-Gel Immunogens ist wie folgt:

Man löst soviel DNP-d EA in TBS, dass man eine Konzentration von 10 mg/ml erhält. Dann gibt man langsam 1 ml dieser Lösung zu 10 ml Al(OH)₃-Gel (10 mg Feststoff/ml) wobei man bei Raumtemperatur ständig rührt. Anschliessend rührt man die Mischung weitere 30 Minuten, um eine einheitliche Adsorption des Antigens auf dem Gel zu erhalten.

Das sich ergebende Präparat wird dann in Kombination mit B. pertussis Impfstoff Phase I verwendet, um männliche S/D Ratten wie folgt zu immunisieren: Man verabreicht jeder Ratte 0,1 ml DNP-d EA-Gelsuspension intramuskulär in jede Hinterpfote (200 µg DNP-d EA und 2 mg Gel Gesamtdosis). Anschliessend an diese Injektionen verabreicht man intraperitoneal 1,0 ml B. pertussis Vakzin (10–20 × 10⁹ Organismen). Es empfiehlt sich während dieser Behandlung eine leichte Äther-anästhesie, um die intraperitoneale und intramuskulären Injektionen sachgemäss durchführen zu können. Neun Tage nach der Immunisierung (aber nicht länger als 10 Tage danach) wird den Tieren unter Äther- oder Pentobarbital-Anästhesie durch Herzpunktion oder mittels einer Kanüle aus der Abdominalaorta das Blut entnommen. Man lässt das ganze gesammelte Blut verklumpen, trennt das Serum durch Zentrifugieren ab und friert die einzelnen Serumproben ein, bis man sie auf ihren IgE-Gehalt untersucht.

Auswahl der Serumproben mit hohem Titer zu Sammeln

Die einzelnen Serumproben sollten auf ihre Reagin-Antikörper-Konzentration hin untersucht werden, bevor sie mit anderen Serumproben vereinigt werden, da nicht alle Ratten mit Reaginproduktion auf das Immunisierungsverfahren reagieren. Für diesen Zweck verwendet man eine 1:50 Verdünnung des Serums jeder Ratte in Kochsalzlösung. Man injiziert intradermal 0,05 ml der verdünnten Seren in die geschorenen Rücken von zwei kleinen weiblichen Empfänger-Ratten mit einem Gewicht von 100 bis 120 g. Bei einem Empfängertier können gleichzeitig mehrere Serumproben getestet werden. Nach 24 bis 48 Stunden Wartezeit erfolgt die Verabreichung des Antigens durch intravenöse Verabreichung von 1 mg DNP-d EA in 0,5 ml 0,5%-iger Evans-Blue Färbelösung in Kochsalzlösung. Seren, welche bei 1:50 Verdünnung positive PCA-Reaktionen, gemessen 20 bis 30 Minuten nach der Verabreichung des Antigens, zeigen, werden gesammelt, in kleine Proben aufgeteilt und bei –70 °C oder niedrigeren Temperaturen bis zur Verwendung aufbewahrt. Negative Seren können verworfen werden.

Dann muss der IgE-Titer der vereinigten Antiseren bestimmt werden. Zweifache Reihenverdünnungen (1:5 bis 1:160) von nicht erhitzten Seren und Seren, welche 1 Stunde lang auf 56 °C erhitzt wurden, werden in Kochsalzlösung hergestellt, und 0,05 ml jeder Verdünnung werden intradermal in die Rücken weiblicher Empfänger-Ratten injiziert. Es sollten jeweils mindestens 4 Tiere für die erhitzten und für die nicht erhitzten Serumtitrationen verwendet werden. Nach 24 Stunden Wartezeit verabreicht man jeder Gruppe 1 mg DNP-d EA in 0,5 ml 0,5%-iger Evans blue Färbelösung. Die Reaktionen werden von der Haut abgelesen, indem man die Haut 20 bis 30 Minuten nach der Verabreichung anstrahlt. Es werden die Intensität (Blaufärbung) und der Fleckdurchmesser gemessen und aufgezeichnet. Der Titer der vereinigten Seren wird definiert als der reziproke Wert der grössten Verdünnung von nicht erhitzten Seren, welche eine messbare PCA-Reaktion (6-mm Durchmesser) bei mindestens der Hälfte der Empfängertiere ergeben. Vereinigte Antiseren, welche eine Titer von 50 oder höher haben, sind für den PCA-Screening Test brauchbar. Diese vereinigten Seren sollten steril filtriert und bei –70 °C oder darunter bis zum Gebrauch gelagert werden. Alternativ können auch kleine Proben lyophilisiert werden.

PCA-Screening-Verfahren

1. Tiere

Man verwendet junge, weibliche Sprague-Dawley Ratten mit einem Gewicht von 90–110 g. Den Tieren sollte mindestens 5 Tage vor Beginn der Versuche geeignetes Futter und Wasser nach Belieben zur Verfügung gestellt werden.

2. Passive Sensitivierung

Die Test-Tiere werden für die passive Sensitivierung hergerichtet, indem man auf jeder Seite den Rücken vorsichtig mit einer feinzinkigen Haarschneidemaschine rasiert. Mit einer 27 gauge 5/8" Nadel auf einer 1 ml Tuberkulinspritze injiziert man intradermal Verdünnungen der vereinigten Seren in Kochsalzlösung. Man wendet vier Verdünnungen (jeweils 2 auf einer Seite) an. Die exakte Verdünnung hängt vom Titer der vereinigten Seren ab. Weisen die vereinigten Antiseren beispielsweise einen Titer von 50 auf, so verwendet man Verdünnungen von 1:10, 1:20, 1:30 und 1:40; weisen die vereinigten Seren einen Titer von 100 auf, so wäre die Verdünnung 1:20, 1:40, 1:60 und 1:80. Die Reihenfolge der Einstichstellen sollte jeweils im Uhrzeigersinn oder gegen den Uhrzeigersinn sein, um das Ablesen zu erleichtern. Die Wartezeit sollte mindestens 24 Stunden, aber nicht mehr als 48 Stunden betragen.

3. Arzneimittelverabreichung – Standard und andere Faktoren

Man verwendet vier Tiere für jede Testverbindung. Dinatriumcromoglycat (DSCG), aufgelöst in Kochsalzlösung, wird intravenös zum Zeitpunkt der Antigen-Verabreichung injiziert. Die Tetrazolverbindung wird in wässrigem Natriumbicarbonat gelöst. Man verabreicht die Testverbindungen intravenös oder oral entweder 1–5 bzw. 10 Minuten vor der Antigen-Verabreichung.

4. Antigen-Verabreichung und Reaktions-Auswertung

Die Auslösung der PCA-Reaktion erfolgt durch intravenöse Verabreichung von 1 mg DNP-d EA in 0,5 ml 0,5%iger Evans'blue Färbelösung in Kochsalzlösung an jede Ratte. Die PCA Reaktionen sind 20 bis 30 Minuten nach Verabreichung des Antigens am stärksten. Die Reaktionen sollten visuell, hinsichtlich der Farbintensität und hinsichtlich des mittleren Fleckdurchmessers an jeder Einstichstelle der Antiserum-Verdünnung gemessen werden. Beides sollte durch Reflektieren der Haut erfolgen.

Für Vergleichszwecke sollte die Anzahl der Kontrollgruppe (unbehandelt) mindestens 5% und üblicherweise 10% der an einem Tag getesteten Tiere ausmachen.

Die beobachtete Arzneimittelinhibierung wird ausgedrückt als prozentuale Verringerung des wirksamen Antiserum-Titers bei behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe.

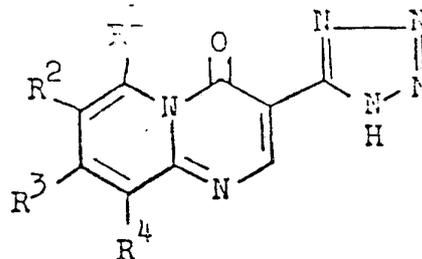
Ergebnisse

Die Ergebnisse für einige bevorzugte, erfindungsgemäße Verbindungen nach intravenöser bzw. oraler Verabreichung sind zusammen mit den Werten für Dinatriumcromoglycat (DSCG) aufgeführt. Die Ergebnisse sind ausgedrückt als ID₅₀-Werte, d.h. diejenige Dosis der Verbindung, welche 50% der Reaktion inhibiert.

Tabelle I

Ergebnisse des PCA-Screening Tests an Ratten für 3-(1H-2-tetrazol-5-yl)-4-H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-one

Verbindung



Beispiel Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ID ₅₀ i.v.	in mg./kg. p.o.
1,2,3	H	H	H	H	0,06	~0,1
4	H	CH ₃	H	H		~0,1
5	H	H	CH ₃	H		2,4
6	H	CH ₃ CH ₂	H	H		0,04
7	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	H		~0,1
8	H	C ₆ H ₅	H	H		0,05
9	H	Cl	H	H		~0,07
10	H	H	H	CH ₃		0,0066
11	H	CH ₃	H	CH ₃		0,014
12	H	H	H	C ₂ H ₅		~0,0033
13	H	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂		0,004
14	H	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₃		0,007
15	H	H	H	Cl		0,05
16	H	H	H	CH ₃ O		0,07
17	CH ₃	H	H	H		0,2
DSCG					~0,6	> 30

In den nachstehenden Beispielen sind alle Temperaturen in °C angegeben. «Skellysolve B» ist eine Petrolätherfraktion mit einem Kp. 60–68 °C, die im wesentlichen aus n-Hexan besteht (Handelsbezeichnung von Skelly Oil Co.).

Herstellung von Ausgangsmaterialien

A) 2-Aminopyridine (allgemeine Formel VII)

Beispiel A 1

2-Amino-5-Äthylpyridin

a) Benzyl-(5-äthyl-2-pyridyl)carbamate

Man gibt 4,04 g (14,7 mMol) Diphenylphosphorylazid zu einer Lösung von 2,22 g (14,7 mMol) 5-Äthylpyridin-2-carbonsäure, 1,485 g (14,7 mMol) Triäthylamin und 1,75 g

(16,17 mMol) Benzylalkohol in 23,5 ml 1,4-Dioxan und erhitzt die Mischung 1 Stunde zum Rückfluss. Das 1,4-Dioxan wird bei verringertem Druck entfernt. Eine Lösung des Rückstandes in Toluol wird nacheinander mit Wasser, wässrigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Toluol und kristallisiert den Rückstand aus 2-Propanol um, wobei man 1,9 g (50,5%) Benzyl-(5-äthyl-2-pyridyl)-carbamate erhält, Fp. 125–127 °C. Eine Analysenprobe hat einen Fp. von 127–130 °C.

⁶⁵ Analyse C₁₅H₁₆N₂O₂

	C	H	N
berechnet:	70,29	6,29	10,93%
gefunden:	70,01	6,32	10,72%

b) 2-Amino-5-äthylpyridin

Eine Suspension von 1,9 g (7,43 mMol) Benzyl-(5-äthyl-2-pyridyl)-carbammat und 0,4 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle in 100 ml Äthanol schüttelt man 2 Stunden lang bei einem Druck von 3,5 kg/cm² mit Wasserstoff. Man entfernt den Katalysator durch Abfiltrieren und engt das Filtrat ein, wobei man 0,9 g (99,4%) 2-Amino-5-äthylpyridin in Form eines farblosen Öls erhält.

*Beispiel A 2**2-Amino-5-n-butylpyridin**a) Benzyl-(5-n-butyl-2-pyridyl)-carbammat*

Man gibt 1,5 g (5,58 mMol) Diphenylphosphorylazid zu einer Lösung von 1,0 g (5,58 mMol) 5-n-Butylpyridin-2-carbonsäure, 0,565 g Triäthylamin (5,58 mMol) und 0,663 g (6,12 mMol) Benzylalkohol in 9,0 ml 1,4-Dioxan bei 25 °C. Man erhitzt die gerührte Lösung bis eine exotherme Reaktion beginnt. Sobald die exotherme Reaktion abgeklungen ist, erhitzt man die Lösung 1,5 Stunden zum Rückfluss. Man engt die Reaktionsmischung ein und löst den Rückstand in Toluol. Diese Lösung wäscht man nacheinander mit Wasser, 10%igem wässrigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung und trocknet dann über Natriumsulfat. Man konzentriert die Lösung und kristallisiert den Rückstand aus 2-Propanol um, wobei man die Titelverbindung erhält (0,91 g, 57%), Fp. 142–143 °C.

Analyse C₁₇H₂₀N₂O₂

	C	H	N
berechnet:	71,80	7,09	9,85%
gefunden:	71,72	6,85	9,87%

b) 2-Amino-5-n-butylpyridin

Eine Mischung von 6,5 g (22,86 mMol) Benzyl-(5-n-butyl-2-pyridyl)-carbammat und 2,7 g 10%iges Palladium auf Aktivkohle in 400 ml Äthanol wird bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre bei einem Ausgangsdruck von 3,52 kg/cm² 2 Stunden geschüttelt. Die Mischung wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne reduziert, wobei man 3,42 g (99,7%) 2-Amino-5-n-butylpyridin erhält, Fp. 30–33 °C, (in der Literatur angegebener Fp. 35–36 °C, in Helv. Chim. Acta, 39, 505 (1956).

*Beispiel A 3**2-Amino-5-phenylpyridin*

Man gibt tropfenweise eine Lösung von 4,0 g (0,021 Mol) 2-Chlor-5-phenylpyridin in 160 ml trockenem Diäthyläther zu einer Lösung von 3,39 g (0,15 g-Atom) Natrium in 160 ml flüssigem Ammoniak das 0,095 g Eisen-II-nitrat-hexahydrat enthält. Die sich ergebende Suspension lässt man 4 Stunden zum Rückfluss kochen. Dann gibt man Ammoniumchlorid zu und lässt das Ammoniak verdampfen. Den Rückstand behandelt man mit 5%igem wässrigem Natriumhydroxyd (5 ml). Man filtriert die Mischung, extrahiert die wässrige Schicht mit zweimal 100 ml Äther. Die vereinigten Ätherschichten und Waschflüssigkeiten wäscht man mit Kochsalzlösung und trocknet über Natriumsulfat. Man engt die Lösung ein und kristallisiert den Rückstand aus Methylcyclohexan um. Man zerreibt das Produkt mit 100 ml Chloroform, filtriert die Mischung ab und dampft das Filtrat ein, wobei man 1,3 g (36%) 2-Amino-5-phenylpyridin erhält, Fp. 133–135 °C (Literatur: Fp. 133 °C, Chem. Ber., 91, 247 (1958).

*Beispiel A 4**2-Amino-3,5-dimethylpyridin*

Man gibt 60 mg Eisen-II-nitrat-hexahydrat und dann 4,5 g (0,196 g-Atom) Natrium in flüssiges Ammoniak. Zu dieser Mischung gibt man dann während 5 Minuten eine Lö-

sung von 10,0 g (0,093 Mol) 3,5-Dimethylpyridin in 21 ml N,N-Dimethylanilin. Man lässt das Ammoniak verdampfen und erhitzt den Rückstand unter Stickstoffatmosphäre mit Hilfe eines Ölbad, das man 18 Stunden lang bei 180 °C hält.

Den abgekühlten Rückstand behandelt man mit 50 g Eis und anschliessend mit 50 ml 2n Natriumhydroxyd. Man verreibt die Mischung 2 Stunden lang und filtriert dann. Man wäscht die gesammelten Feststoffe mit 2 × 100 ml siedendem Toluol. Die Toluolschicht trennt man von den vereinigten Filtraten und Waschflüssigkeiten ab, engt auf etwa 50 ml ein und extrahiert 5-mal mit 20 ml 5%iger Essigsäure. Die vereinigten Extrakte werden abfiltriert und zur Trockne eingengt. Den Rückstand kristallisiert man aus Methylcyclohexan um, wobei man 4,9 g 29%, 2-Amino-3,5-dimethylpyridin-acetat erhält, Fp. 85–95 °C.

Das Acetat (2,5 g, 1,37 mMol) suspendiert man kurz in 50 ml 1n Natriumhydroxid, extrahiert die Mischung mit Methylenchlorid, wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet und engt ein, wobei man 2-Amino-3,5-dimethylpyridin in Form eines Öls erhält.

*Beispiel A 5**2-Amino-3-n-propylpyridin*

Die Titelverbindung wird durch direkte Aminierung von 3-n-Propylpyridin mit Hilfe eines Verfahrens, das dem bei der Herstellung von 2-Amino-3-äthylpyridin¹ beschriebenen Verfahren ähnlich ist, hergestellt. Die ursprüngliche Mischung von 2-Amino-3-n-propylpyridin und 2-Amino-5-n-propylpyridin wird durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie getrennt. Das 2-Amino-3-n-propylpyridin wird aus n-Pentan umkristallisiert, wobei man Material mit einem Fp. 25–27 °C erhält.

*B) Carboxamid-Zwischenprodukte (der allgemeinen Formel III)**Beispiel B 1**4-Oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid*

Eine Stahlbombe, welche 14,0 g (0,064 Mol) Äthyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat und etwa 55 ml flüssiges Ammoniak enthält, wird auf einem Dampfbad 2 Stunden erhitzt und dann 18 Stunden bei 25 °C stehen gelassen. Nach Entfernen des Ammoniaks bleibt ein Feststoff zurück, der aus 2-Methoxyäthanol umkristallisiert die Titelverbindung ergibt. (4,2 g, 34,6%), Fp. 266–268 °C (Literatur: Fp. 264–268 °C, J. Chem. Soc. (C), 2735 (1971).

*Beispiel B 2**7-Chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid*

Eine Suspension von 9,7 g (0,038 Mol) Äthyl-7-chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat in 75 ml Ammoniumhydroxyd (spez. G. 0,9) zerreibt man 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert die Mischung, sammelt die Feststoffe und zerreibt sie erneut bei Raumtemperatur in frisch hergestelltem Ammoniumhydroxyd (100 ml, spez. G. 0,9) während weiteren 18 Stunden. Das feste Material wird durch Filtrieren gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man 7,7 g (90%) der Titelverbindung erhält, Fp. 281–285 °C. Eine kleine Probe wird aus 2-Methoxyäthanol umkristallisiert, wobei man analytisch reines Material mit Fp. 285–287 °C erhält.

Analyse C₉H₉ClN₃O₂

	C	H	Cl	N
berechnet:	48,34	2,70	15,86	18,79%
gefunden:	48,54	2,73	15,46	19,17%

C) Nitrile (allgemeine Formel II)

Beispiel C 1

4-Oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril

Eine Mischung von 3,6 g (0,019 Mol) 4-Oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid und 50 ml Phosphoroxchlorid erhitzt man 2 Stunden zum Rückfluss. Man engt die Mischung ein und teilt den festen Rückstand zwischen Methylenchlorid und wässrigem Natriumcarbonat auf. Man wäscht die Methylenchloridschicht mit Wasser, trocknet und engt ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Toluol um, wobei man 2,5 g (76,8% der Titelverbindung) erhält, Fp. 219–221 °C. Umkristallisation aus Äthanol ergibt analytisch reines Material, Fp. 219–220 °C (Literatur: Fp. 208° in J. Amer. Chem. Soc., 80, 3066 (1958).

Beispiel C 2

7-Chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril

Eine Suspension von 7,55 g (33,8 mMol) 7-Chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid in 200 ml Phosphoroxchlorid erhitzt man 3,5 Stunden zum Rückfluss. Man engt die Lösung ein und gibt eine Lösung des verbleibenden Feststoffes in Wasser zu Eiswasser. Man engt die Methylenchloridschicht ein und kristallisiert den Rückstand aus 2-Methoxymethanol um, wobei man 4,0 g (57,6%) der Titelverbindung erhält, Fp. 239–241 °C.

Analyse C₇H₄ClN₃O

	C	H	Cl	N
berechnet:	52,57	1,96	17,25	20,44%
gefunden:	52,52	2,08	16,60	20,32%

D) Acrylate (allgemeine Formel VI)

Beispiel D 1

Äthyl-2-cyano-3-(5-methyl-2-pyridylamino)acrylat

Eine Mischung von 5,0 g (46,2 mMol) 2-Amino-5-methylpyridin und 7,82 g (46,2 mMol) Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat erhitzt man mit Hilfe eines Ölbad, das man 15 Minuten bei 100 °C hält.

Man kühlt die Mischung und kristallisiert den sich ergebenden Reststoff aus Acetonitril um, wobei man 5,4 g (50,5%) der Titelverbindung erhält, Fp. 170–171,5 °C.

Analyse C₁₂H₁₃N₃O₂

	C	H	N
berechnet:	62,32	5,67	18,17%
gefunden:	62,44	5,74	18,05%

Beispiel D 2

Äthyl-2-cyano-3-(5-äthyl-2-pyridylamino)acrylat

Man stellt die Titelverbindung (Fp. 155–156 °C, 25,4 % Ausbeute) aus 2-Amino-5-äthylpyridin und Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat auf ähnliche Weise her wie in Beispiel D1 für Äthyl-2-cyano-3-(5-methyl-2-pyridylamino)acrylat beschrieben.

Analyse C₁₃H₁₅N₃O₂

	C	H	N
berechnet:	63,66	6,16	17,13%
gefunden:	63,54	6,09	17,02%

Beispiel D 3

Äthyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat

Eine Lösung von 3,72 g (23,43 mMol) 2-Amino-5-n-butylpyridin und 3,96 g (23,43 mMol) Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat in Toluol erhitzt man 10 Minuten mit Hilfe eines Ölbad, das bei 100 °C gehalten wird. Man kühlt die Lösung

ab und behandelt mit 200 ml Skellysolve B. Man zerreibt die Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur und filtriert dann. Die gesammelte Titelverbindung (4,3 g, 67,2%) hat einen Fp. 69–73 °C.

Beispiel D 4

Äthyl-2-cyano-3-(5-phenyl-2-pyridylamino)acrylat

Eine Mischung von 1,19 g (6,99 mMol) 2-Amino-5-phenylpyridin und 1,18 g (6,99 mMol) Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat verschmilzt man 15 Minuten lang bei einer Ölbadtemperatur von 100 °C. Das Produkt wird aus Toluol umkristallisiert, wobei man 1,3 g der Titelverbindung erhält, Fp. 126–134 °C. Einen weiteren Anteil von 0,3 g Produkt erhält man aus den Mutterlaugen, Fp. 119–126 °C. Die Gesamtausbeute beträgt 1,6 g, 78%.

Beispiel D 5

Äthyl-2-cyano-3-(3-methyl-2-pyridylamino)acrylat

Eine Lösung von 5,0 g (0,0462 Mol) 2-Amino-3-methylpyridin und 7,82 g (0,0462 Mol) Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat in 4 ml Toluol erhitzt man 15 Minuten mit Hilfe eines bei 100° gehaltenen Ölbad. Man kühlt die Lösung ab und sammelt das Titelprodukt durch Filtrieren. Die Ausbeute beträgt 9,1 g, 85%. Das Produkt mit Fp. 139–143 °C wird aus 2-Propanol umkristallisiert, wobei man eine analytisch reine Probe erhält, Fp. 144–146 °C.

Analyse C₁₂H₁₃N₃O₂

	C	H	N
berechnet:	62,32	5,67	18,17%
gefunden:	61,87	5,63	18,42%

Beispiel D 6

Äthyl-2-cyano-3-(3,5-dimethyl-2-pyridylamino)acrylat

Die Titelverbindung (Ausbeute 79%), Fp. 156–159 °C aus Methylcyclohexan wird auf ähnliche Weise hergestellt wie bei der Herstellung von Äthyl-2-cyano-3-(3-methyl-2-pyridylamino)acrylat in Beispiel D 5 beschrieben.

Analyse C₁₃H₁₅N₃O₂

	C	H	N
berechnet:	63,66	6,16	17,13%
gefunden:	63,94	6,24	16,78%

Beispiel D 7

Äthyl-2-cyano-3-(3-äthyl-2-pyridylamino)acrylat

Eine Lösung von 13,0 g (0,1063 Mol) 2-Amino-3-äthylpyridin und 18,0 g (0,1063 Mol) Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat in 50 ml Toluol erhitzt man 20 Minuten auf einem Dampfbad. Man kühlt die Lösung ab und verdünnt die Mischung mit Skellysolve B. Man filtriert die Mischung ab, wobei man 19,0 g der Titelverbindung erhält, Fp. 122–125 °C. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert, wobei man weitere 7,0 g Produkt mit einem Fp. 122–125 °C erhält (Gesamtausbeute 99,6%). Ein Teil der zweiten Fraktion wird zweimal aus Methanol umkristallisiert, wobei man analytisch reines Material mit einem Fp. 123–125 °C erhält.

Analyse C₁₃H₁₅N₃O₂

	C	H	N
berechnet:	63,66	6,16	17,13%
gefunden:	63,49	6,18	17,13%

Beispiel D 8

Äthyl-2-cyano-3-(3-n-propyl-2-pyridylamino)acrylat

Die Titelverbindung (Fp. 99–100 °C, Ausbeute 60%) wird ausgehend von 2-Amino-3-n-propylpyridin und Äthyl-äth-

oxymethylencyanoacetat auf ähnliche Weise wie bei der Herstellung von Äthyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridyl-amino)-acrylat in Beispiel D 3 beschrieben, hergestellt.

Analyse $C_{14}H_{17}N_3O_2$

	C	H	N
berechnet:	64,84	6,61	16,21%
gefunden:	64,83	6,61	16,07%

Beispiel D 9

Äthyl-2-cyano-3-(3-n-butyl-2-pyridylamino)-acrylat

Die Titelverbindung, (Fp. 98,5–99,5 °C, Ausbeute 84%) wird aus 2-Amino-3-n-butylpyridin und Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat auf ähnliche Weise hergestellt wie für Verbindung Äthyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridyl-amino)-acrylat in Beispiel D 3 beschrieben.

Analyse $C_{15}H_{19}N_3O_2$

	C	H	N
berechnet:	65,91	7,01	15,37%
gefunden:	65,73	6,95	15,32%

Beispiel D 10

Äthyl-2-cyano-3-(3-chlor-2-pyridylamino)-acrylat

Die Titelverbindung (Fp. 139,5–141,5 °C, Ausbeute 44%) wird aus 2-Amino-3-chlorpyridin und Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat auf ähnliche Weise hergestellt, wie für die Herstellung von Äthyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)-acrylat in Beispiel D 3 beschrieben.

Analyse $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$

	C	H	Cl	N
berechnet:	52,50	4,01	14,09	16,70%
gefunden:	52,22	3,98	13,93	17,07%

Beispiel D 11

Äthyl-2-cyano-3-(3-methoxy-2-pyridylamino)-acrylat

Die Titelverbindung (Fp. 187–188 °C, Ausbeute 43%) wird aus 2-Amino-3-methoxypyridin und Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat auf ähnliche Weise hergestellt wie für die Verbindung Äthyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)-acrylat in Beispiel D 3 beschrieben.

Analyse $C_{12}H_{13}N_3O_3$

	C	H	N
berechnet:	58,29	5,30	17,00%
gefunden:	58,01	5,34	17,14%

Beispiel 1

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on
(über Nitrilverbindung II)

Eine gerührte Mischung von 2,17 g (0,0127 Mol) 4-Oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril, 0,911 g (0,014 Mol) Natriumazid und 0,75 g (0,014 Mol) Ammoniumchlorid in 20 ml N,N-Dimethylformamid erhitzt man mit Hilfe eines Ölbad, das 19 Stunden bei 120 °C gehalten wurde. Man entfernt das Lösungsmittel und zerreibt den Rückstand mit heissem, wässrigem Natriumbicarbonat. Man filtriert die Mischung und säuert das Filtrat mit Essigsäure an. Der Niederschlag wird gesammelt und aus Essigsäure umkristallisiert, wobei sich die Titelverbindung ergibt, 0,52 g, 19%, Fp. 308–309 °C (Zers.). Umkristallisation aus Essigsäure und Aktivkohlebehandlung ergibt analytisch reines Material, Fp. 311–312 °C (Zers.).

Analyse $C_9H_6N_6O$

	C	H	N
berechnet:	50,46	2,82	39,24%
gefunden:	50,16	2,81	39,18%

Beispiel 2

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on
(über Acrylat VI)

Man gibt vorsichtig 0,74 g (5,56 mMol) Aluminiumchlorid zu 33 ml Tetrahydrofuran bei –20 °C, gibt dann 1,08 g (16,6 mMol) Natriumazid zu und erhitzt die Mischung 30 Minuten zum Rückfluss. Nachdem man 1,0 g (4,6 mMol) Äthyl-2-cyano-3-(2-pyridylamino)-acrylat zugegeben hat, wird die Mischung erneut 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann kühlt man die Mischung in einem Eisbad ab, behandelt sie mit 170 ml Wasser und säuert mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 an. Die sich ergebende Suspension rührt man unter Kühlen 2 Stunden lang und filtriert dann ab. Der gesammelte Feststoff wird aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei man 0,38 g, 38,5% der Titelverbindung erhält, Fp. 308–309 °C (Zers.).

Beispiel 3

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

(über 2-Aminopyridin + Äthoxymethylencyanoacetat + $Al(N_3)_3$ ohne Isolieren der Zwischenprodukte)

Man gibt 1,73 g (12,96 mMol) Aluminiumchlorid bei –20 °C zu 45 ml Tetrahydrofuran. Dann gibt man 2,52 g (38,71 mMol) Natriumazid zu und erhitzt die Mischung 40 Minuten zum Rückfluss. Zu dieser Mischung gibt man dann 1,0 g (10,62 mMol) 2-Aminopyridin und 1,8 g (10,62 mMol) Äthyl-äthoxymethylencyanoacetat. Man erhitzt die Mischung 18 Stunden zum Rückfluss, engt die Mischung ein und behandelt den Rückstand mit 50 ml Wasser. Man säuert die Mischung mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 an, sammelt das feste Material und suspendiert es in 3%igem wässrigem Natriumbicarbonat. Man erhitzt die Mischung 5 Minuten zum Rückfluss, filtriert ab und säuert das Filtrat mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 an. Der Niederschlag wird aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung, 0,35 g (15,4%) erhält, Fp. 312–313 °C Zers.

Beispiel 4

7-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Auf ähnliche Weise wie bei der Herstellung von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on in Beispiel 2 beschrieben, erhält man die Titelverbindung aus Äthyl-2-cyano-3-(5-methyl-2-pyridylamino)-acrylat. Das Produkt, Ausbeute 42,8%, hat einen Fp. 321–322 °C (Zers.) nach Umkristallisation aus Eisessig.

Analyse $C_{10}H_8N_6O$

	C	H	N
berechnet:	52,63	3,53	36,83%
gefunden:	52,26	3,40	36,47%

Beispiel 5

8-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Die Titelverbindung, Ausbeute 16%, Fp. 307 °C (Zers.) wird aus Äthyl-2-cyano-3-(4-methyl-2-pyridylamino)acrylat auf ähnliche Weise hergestellt wie in Beispiel 2 für die Herstellung von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on beschrieben.

Analyse $C_{10}H_8N_6O$

	C	H	N
berechnet:	52,63	3,53	36,83%
gefunden:	52,57	3,27	36,92%

korrigiert für
2,7% H_2O .

Die Herstellung des Acrylat-Ausgangsmaterials ist in J. Heterocycl. Chem. 8, 759 (1971) beschrieben.

Beispiel 6

7-Äthyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Die Titelverbindung, Ausbeute 28%, Fp. 289–290,5 °C (Zers.) wird aus Äthyl-2-cyano-3-(5-äthyl-2-pyridylamino)-acrylat auf ähnliche Weise hergestellt wie in Beispiel 2 für die Herstellung von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on beschrieben.

Beispiel 7

7-n-Butyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Man gibt 0,89 g (6,67 mMol) Aluminiumchlorid vorsichtig zu 42 ml kaltem (–30 °C) Tetrahydrofuran. Dann gibt man 1,3 g (20,0 mMol) Natriumazid zu und erhitzt die Mischung 40 Minuten zum Rückfluss. Dann gibt man 1,50 g (5,49 mMol) Äthyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)-acrylat zu und erhitzt die Mischung 18 Stunden zum Rückfluss. Man engt die gekühlte Mischung ein und behandelt den Rückstand mit 50 ml Eiswasser. Dann säuert man die Mischung mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 an. Die Mischung wird abfiltriert und der gesammelte Feststoff wird 10 Minuten lang mit siedendem wässrigem Natriumbicarbonat behandelt. Die Mischung wird abfiltriert und das Filtrat wird mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 angesäuert. Der Niederschlag wird aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält, 0,45 g, 30,4%, Fp. 284–285 °C, (Zers.).

Analyse C₁₃H₁₄N₆O

	C	H	N
berechnet:	57,76	5,22	31,10%
gefunden:	57,37	5,23	31,21%

Beispiel 8

7-Phenyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Auf ähnliche Weise wie bei der Herstellung von 7-n-Butyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on in Beispiel 7 beschrieben, erhält man die Titelverbindung (Fp. 308–309 °C, Zers.) in einer Ausbeute von 31% aus Äthyl-2-cyano-3-(5-phenyl-2-pyridylamino)-acrylat.

Analyse C₁₅H₁₀N₆O

	C	H	N
berechnet:	62,06	3,47	28,95%
gefunden:	61,93	3,37	28,67%

Beispiel 9

7-Chlor-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Man gibt vorsichtig 0,72 g (5,45 mMol) Aluminiumchlorid zu 29 ml kaltem (–30 °C) Tetrahydrofuran. Dann gibt man 1,06 g (16,27 mMol) Natriumazid zu und erhitzt die Mischung 30 Minuten zum Rückfluss. Anschliessend gibt man 1,0 g (4,47 mMol) 7-Chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril zu und erhitzt die Mischung 18 Stunden zum Rückfluss. Die gekühlte Mischung giesst man auf 500 ml Eiswasser und säuert die sich ergebende Mischung mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 an. Der Niederschlag wird gesammelt und aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert, wobei man 0,55 g (49,5%) der Titelverbindung erhält, Fp. 300–301 °C (Zers.).

Analyse C₉H₅ClN₆O

	C	H	Cl	N
berechnet:	43,47	2,03	14,26	33,80%
gefunden:	43,63	2,19	13,74	33,62%

Beispiel 10

9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Man gibt 3,51 g (0,0263 Mol) Aluminiumchlorid zu 180 ml kaltem (–30 °C) Tetrahydrofuran, gibt 5,12 g (0,0788 Mol) Natriumazid zu und erhitzt die Mischung 30 Minuten zum Rückfluss. Man kühlt die Mischung auf 5°. Dann gibt man 5,0 g (0,0216 Mol) Äthyl-2-cyano-3-(3-methyl-2-pyridylamino)acrylat zu und erhitzt die Mischung 18 Stunden zum Rückfluss. Das Tetrahydrofuran wird bei verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 100 ml Eiswasser behandelt und mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 angesäuert. Man filtriert die Mischung ab und sammelt den sich ergebenden festen Rückstand aus N,N-Dimethylformamid, wobei man 2,5 g (50,7%) der Titelverbindung erhält, Fp. 310–311 °C (Zers.).

Analyse C₁₀H₈N₆O

	C	H	N
berechnet:	52,63	3,53	36,83%
gefunden:	52,03	3,51	37,08

Beispiel 11

7,9-Dimethyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Die Titelverbindung wird in einer Ausbeute von 37,6%, Fp. 308–309 °C (Zers.) aus 2-Methoxyäthanol auf ähnliche Weise hergestellt wie in Beispiel 10 für die Herstellung von 9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on beschrieben.

Analyse C₁₁H₁₀N₆O

	C	H	N
berechnet:	54,54	4,16	34,70%
gefunden:	54,09	4,10	35,29%

Beispiel 12

9-Äthyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Man gibt 10,0 g (0,0408 Mol) Äthyl-2-cyano-3-(3-äthyl-2-pyridylamino)-acrylat zu einer gerührten Mischung von Aluminiumazid in Tetrahydrofuran bei 0 °C. Das Aluminiumazid war auf übliche Weise in situ aus 6,5 g (0,0488 Mol) Aluminiumchlorid und 9,5 g (0,1464 Mol) Natriumazid in 100 ml Tetrahydrofuran hergestellt worden. Man rührt die Mischung 15 Minuten bei 0° und erhitzt sie dann 19 Stunden zum Rückfluss. Man kühlt die Mischung, verdünnt mit Wasser und säuert mit 20 ml konz. Chlorwasserstoffsäure an. Man filtriert die Mischung, wobei man 2,7 g (27%) der Titelverbindung erhält, Fp. 285–288 °C. Das Produkt wird aus N,N-Dimethylformamid umkristallisiert und mit Aktivkohle behandelt und ergibt dann analytisch reines Material mit einem Fp. 288–290 °C (Zers.).

Analyse C₁₁H₁₀N₆O

	C	H	N
berechnet:	54,54	4,16	34,70%
gefunden:	54,70	4,17	35,27%

Beispiel 13

9-n-Propyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Die Titelverbindung (Fp. 269–272 °C, Zers.) wird in einer Ausbeute von 27,6% aus Äthyl-2-cyano-3-(3-n-propyl-2-pyridylamino)-acrylat auf ähnliche Weise hergestellt, wie in Beispiel 2 für die Herstellung von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on beschrieben.

Analyse C₁₂H₁₂N₆O

	C	H	N
berechnet:	56,24	4,72	32,80%
gefunden:	56,15	4,64	32,99%

Beispiel 14**9-n-Butyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on**

Man stellt die Titelverbindung (Fp. 255,5–257,5 °C, Zers.) in einer Ausbeute von 30% aus Äthyl-2-cyano-3-(3-n-butyl-2-pyridylamino)-acrylat auf ähnliche Weise her wie in Beispiel 2 für die Herstellung von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on beschrieben.

Analyse C₁₃H₁₄N₆O

	C	H	N
berechnet:	57,76	5,22	31,10%
gefunden:	57,71	5,32	31,07%

Beispiel 15**9-Chlor-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on**

Man stellt die Titelverbindung (Fp. 313–315 °C, Zers.) in einer Ausbeute von 44% aus Äthyl-2-cyano-3-(3-chlor-2-pyridylamino)-acrylat auf ähnliche Weise her wie in Beispiel 2 für die Herstellung von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on beschrieben.

Beispiel 16**9-Methoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on**

Man gibt 0,79 g (5,94 mMol) Aluminiumoxyd zu 35 ml gekühltem Tetrahydrofuran, gibt 1,16 g (17,82 mMol) Natriumazid zu und erhitzt die Mischung 30 Minuten zum Rückfluss. Nachdem man weitere 1,21 g (4,89 mMol) Äthyl-2-cyano-3-(3-methoxy-2-pyridylamino)acrylat zugegeben hat, wird die Mischung erneut 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt die Mischung und behandelt mit 6n Chlorwasserstoffsäure und Wasser (100 ml). Der Niederschlag wird mit 3%igem wässrigem Natriumbicarbonat extrahiert und der Extrakt heiss filtriert. Man kühlt das Filtrat und säuert mit

Chlorwasserstoffsäure an, sammelt den Niederschlag und trocknet, wobei man 0,21 g Äthyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)-3-(3-methoxy-2-pyridylamino)-acrylat Zwischenprodukt erhält, Fp. 275–278 °C, Zers. Umkristallisation dieses Zwischenprodukts aus N,N-Dimethylformamid ergibt die Titelverbindung (95 mg, 8%), Fp. 298–299 °C, Zers.

Beispiel 17**106-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on**

Die Titelverbindung wird in einer Ausbeute von 21% (Fp. 295–296 °C, Zers.) ausgehend von 6-Methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril² auf ähnliche Weise hergestellt wie in Beispiel 9 für die Herstellung von 7-Chlor-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on beschrieben.

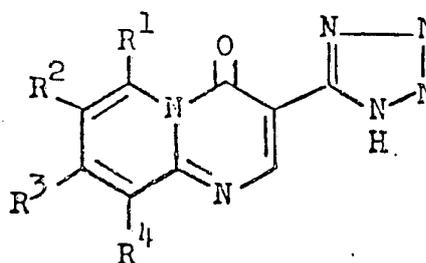
Analyse C₁₀H₈N₆O

	C	H	N
berechnet:	52,63	3,53	36,83%
²⁰ gefunden:	52,62	3,40	36,63%

Literaturstelle Nr. 2, I. Hermecz et al, J. Chem. Soc. Perkin I, 789 (1977).

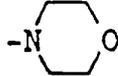
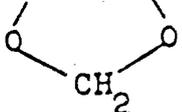
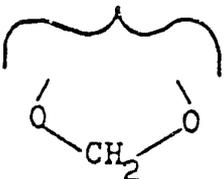
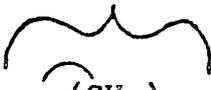
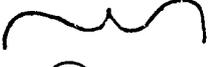
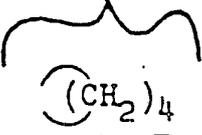
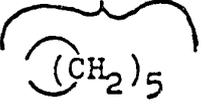
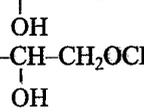
Beispiel 18

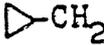
Nach den allgemeinen Arbeitsweisen der Beispiele 1 bis 12 werden die nachstehenden Verbindungen unter Verwendung der geeigneten 2-Aminopyridin-Ausgangsmaterialien hergestellt.



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
H	CO ₂ H	H	H
H	NO ₂	H	H
H	^a NH ₂	H	H
H	H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂
H	H	H	(CH ₃) ₂ CH
H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
H	NO ₂	H	CH ₃
H	H	H	^b OH
H	H	H	HOCH ₂
H	H	CH ₃	CH ₃
H	Cl	H	Cl
H	H	H	C ₆ H ₅
H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂
H	H	H	p-Chlorphenyl
H	H	H	o-Methylphenyl
H	H	H	o-Äthylphenyl
H	H	H	m-Methoxyphenyl
H	H	H	p-Äthoxyphenyl
H	H	H	o-Bromphenyl
H	H	H	3-Chlor-4-methylphenyl
H	H	H	3,4-Dimethoxyphenyl
H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
H	p-Chlorphenyl	H	H
CH ₃ O	H	H	H
H	Br	H	H
H	Br	H	Br
C ₂ H ₅ O	H	H	H
H	H	Cl	H
Br	H	H	H
CH ₃	H	CH ₃	H
H	^b OH	H	H
H	CH ₃ SO	H	H
H	H	H	NO ₂
H	n-C ₃ H ₇	H	H
H	CH ₂ =CHCH ₂	H	H
H	CH=CCH ₂	H	H
H	(CH ₃) ₂ CH	H	H
H	(CH ₃) ₂ C	H	H
H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	H
H	C ₂ H ₅ CH(CH ₃)	H	H
H	H	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂
H	H	H	C ₂ H ₅ CH(CH ₃)
H	H	H	(CH ₃) ₃ C
H	H	H	n-C ₅ H ₁₁
H	H	H	n-C ₆ H ₁₃
H	H	C ₂ H ₅ O	H
^b OH	H	CH ₃	Br
H	H	Cl	CH ₃
CH ₃	Cl	H	Cl
H	H	CH ₃	F
H	Cl	CH ₃	Cl
H	H	F	CH ₃
H	Br	C ₂ H ₅	Br
NO ₂	H	CH ₃	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
NO ₂	H	H	Br
CH ₃	H	CH ₃	Cl
NO ₂	H	Br	Br
CH ₃	Cl	CH ₃	H
CH ₃	Cl	CH ₃	Cl
H	H	H	C ₂ H ₅ O
H	H	H	n-C ₃ H ₇ O
H	H	H	(CH ₃) ₂ CHO
H	H	H	n-C ₄ H ₉ O
H	H	H	(CH ₃) ₃ CO
H	H	H	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHO
H	H	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O
H	H	H	CH ₂ =CH-CH ₂ O
H	H	H	 -CH ₂
H	H	H	 -CH ₂ O
H	H	H	CO ₂ H
H	H	H	^a NH ₂
H	H	H	CH ₃ S
H	H	H	C ₂ H ₅ S
H	H	H	^c CH ₃ NH
H	H	H	^c C ₂ H ₅ NH
H	H	H	(CH ₃) ₂ N
H	H	H	CF ₃
H	H	H	CH ₂ =CHCH ₂
H	H	H	CH ₂ =CH
H	H	H	CH=C
H	H	H	CH=CCH ₂
H	H	H	CH ₂ =CHO

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
H	H	H	
H	H	H	CH ₃ OCH ₂ O
H	H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O
H	H	H	
H	H	H	
H	H	H	
H	H		
H		H	H
H	H		(CH ₂) ₃
H	H		(CH ₂) ₄
H	H		(CH ₂) ₅
H		H	H
H		H	H
H	H	H	COOCH ₃
H	H	H	COOC ₂ H ₅
H	H	H	CH ₃ SO
H	H	H	C ₂ H ₅ SO
H	H	H	CH ₃ CO
H	H	H	C ₂ H ₅ CO
H	H	H	CH ₃ COO
H	H	H	C ₂ H ₅ COO
H	H	H	C ₆ H ₅ CO
H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH
H	H	H	OCH ₂ -CH-CH ₂ OH
H	H	H	

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
H	H	H	OCH ₂ C ₆ H ₅
H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
H	CH ₃ O	H	H
H	C ₂ H ₅ O	H	H
H	CH ₃ S	H	H
H	CF ₃	H	H
H	^o CH ₃ NH	H	H
H	^o C ₂ H ₅ NH	H	H
H	(CH ₃) ₂ N	H	H
H	H	H	Br
H	H	H	
H	 -CH ₂	H	H
H		H	H

a: Hergestellt aus entsprechenden nitro-substituierten Verbindungen durch katalytische Reduktion.

b: Hergestellt aus entsprechend geschützten Hydroxyverbindungen (z.B. Benzyloxy oder Methoxy) durch Entfernen der Schutzgruppe (z.B. Hydrogenolyse im Fall von Benzoyloxy, oder Behandeln mit einem Entalkylierungsmittel, wie Bromwasserstoffsäure, bei Methoxy).

c: Hergestellt durch Alkylierung der entsprechenden aminosubstituierten Verbindung.

Analyse C₁₀H₇NaN₆O:

	C	H	
berechnet:	48,01	2,82%	
25 gefunden:	47,91	2,78%	(korrigiert für 9,01% H ₂ O)

Ersetzt man in dem obigen Verfahren das 9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on durch 30 eine äquimolare Menge der anderen 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-Verbindungen, die gemäss den Beispielen 1-13 hergestellt wurden, so erhält man die entsprechenden Natriumsalze jeder der angegebenen Verbindungen.

Ersetzt man in dem oben beschriebenen Verfahren das 35 Natriumhydroxyd durch andere Basen, z.B. KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ oder NH₄OH, so erhält man die entsprechenden Basen-additionssalze.

Setzt man die 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-on-Verbindungen der Beispiele 1 bis 13 mit einem 40 äquivalenten Gewicht Äthanolamin, Äthylendiamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin oder tris(Hydroxymethyl)-aminomethan um, so erhält man die entsprechenden Aminsalze der jeweils angegebenen Verbindungen.

Die 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4- 45 on-Verbindungen der Beispiele 1 bis 13 können durch Zugabe eines stöchiometrischen Äquivalents einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure, z.B. HCl, HBr, HJ, H₃PO₄ oder CH₃COOH in deren Säureadditionssalze umgewandelt werden.

Beispiel 19

9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on Natriumsalz

Man gibt 26,5 ml 1,0 n Natriumhydroxyd tropfenweise zu einer gerührten Mischung von 6,0 g (0,02625 Mol) 9-Methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on in 150 ml Wasser. Man verdünnt die Mischung bis auf ein Volumen von etwa 300 ml mit Wasser und erhitzt dann 2 Minuten lang auf 50 °C. Man filtriert die Mischung ab und entfernt das Wasser aus dem Filtrat indem man lyophilisiert. Den Rückstand kristallisiert man aus Wasser : Äthanol um, wobei man 5,4 g der Titelverbindung erhält Fp. 346 °C, Zers.

Das Produkt wurde analysiert, nachdem es 66 Stunden bei 22 °C und einer relativen Feuchtigkeit von 50-55% stehen gelassen worden war.