



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64594

C (45) Patenti myönnetty 12 12 1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk. 3 Int.Cl. 3 C 07 D 471/04

(21) Patentihakemus — Patentsökning	781614
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	22.05.78
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	22.05.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	26.11.78
(44) Nähtäväksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	25.05.77

USA(US) 800264

(71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, New York 10022,
USA(US)

(72) Peter Frederick Juby, Jamesville, New York, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä anti-allergisten 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-pyrido[1,2-a]-
pyrimidin-4-onijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för fram-
ställning av anti-allergiska 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-pyrido[1,2-a]-
pyrimidin-4-onderivat

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onijohdannaisten valmistamiseksi. Näitä uusia yhdisteitä voidaan käyttää allergisten reaktioiden ehkäisemiseen.

Allergisia reaktioita, kuten astmaa ja allergista nuhaa, joiden uskotaan aiheutuvan pääasiallisesti antigeeni-vasta-ainevuorovaikutuksesta, on hoidettu erilaisilla lääkeaineilla. Astmaa, joka on eräs vakavimmista tällaisista allergisvälitteisistä taudeista, hoidettaessa on käytetty keuhkoputkia laajentavia aineita kuten teofylliiniä, isoproterenolia, epinefriiniä ja atropiinia ensisijaisesti oireellisen lievityksen aikaansaamiseksi. Näillä aineilla on kuitenkin ei-toivottuja sivuvaikutuksia, esim. sydämen toimintaa kiihottava ja maha-suoliseudun häiriöitä aiheuttava vaikutus.

Hiljattain on astman hoitoon esitetty dinatrium-kromoglykaatti, [J.S.G. Cox et al., Adv. in Drug Res., 5, 115-196 (1970)], joka

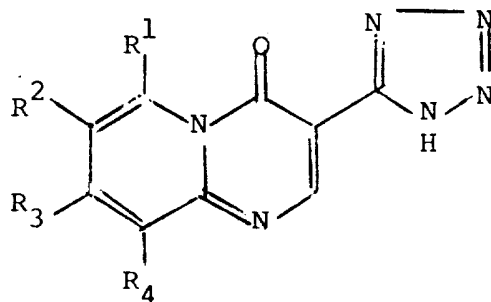
annettuna astmapotilaille ennen spesifisten antigeenien sisäänhengittämistä ehkäisee välittäjien, esim. histamiinin ja SRS-A:n (hitaasti reagoiva aine anafylaksia-tapauksissa) vapautumista, joiden on uskottu olevan syynä astmaattiseen reaktioon. Mahdollistaessaan keuhkoastman ennalta ehkäisevän hoidon aiheuttamatta sydänverisuoniin kohdistuvia sivuvaikutuksia ja merkiten täten huomattavaa edistystä, dinatriumkromoglykaatilla on kuitenkin se suurehko haittapuoli, että se ei absorboidu suun kautta annettuna ja on annettava höyryhengitysmenetelmällä.

FI-patenttijulkaisussa 57 949 ja DE-hakemusjulkaisussa 1670480 on kuvattu 4-oksopyrido[1,2-a]pyrimidiinjohdannaisia käytettäviksi analgeetteina ja kuumetta alentavia lääkeaineina; näissä yhdisteissä ei ole tetratsolyylisubstituenttia.

Erilaisia antiallergisen vaikutuksen omaavia tetratsolyylisubstituoituja kondensoituja pyridokinatsoliinijohdannaisia on kuvattu DE-hakemusjulkaisussa 2 645 110. GB-patenttijulkaisu 1 466 493 esittää niinkään antiallergisia tetratsolisubstituoituja heterosyklisen rengassysteemin omaavia yhdisteitä, bentsopyrano[2,3-b]pyridiinejä. FI-patenttijulkaisussa 59 409 on esitetyt antiallergiset tetratsolyylisubstituoidut yhdisteet ovat pyrimido[1,2-a]kinoliineja. Kaikki nämä tekniikan tasoa edustavat yhdisteet eroavat siten esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetuista uusista pyrido[1,2-a]pyrimidinojohdannaisista ennen kaikkea heterosyklisen rengassysteemin suhteen.

Kirjallisuudessa ei ole aikaisemmin kuvattu tetratsol-5-yyli-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oneja, joilla on erityisesti antiallergista vaikutusta.

Keksinnön kohteena on menetelmä antiallergisten 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni-johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

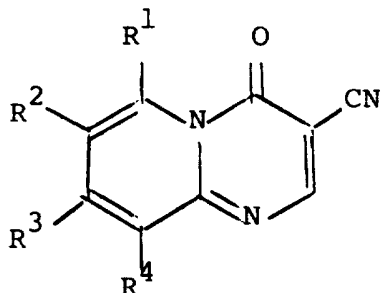


I

jossa R^1 on vety tai alempi alkyyli, R^2 on vety, alempi alkyyli, fenyyli tai halogeeni, R^3 on vety tai alempi alkyyli ja R^4 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halogeeni, tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä $-(CH_2)_4$ -ketjun, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emässuolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

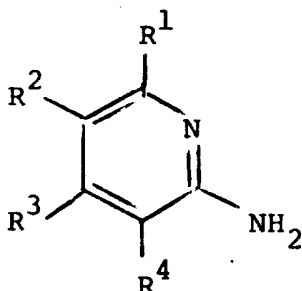
(a) nitrili, jonka kaava on



II

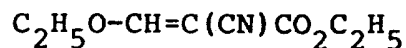
jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan typpivetyhapon tai ammonium-, natrium-, litium- tai aluminiumsidsin tai substituoidun ammoniumsidsin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, tai

(b) 2-amino-pyridiini, jonka kaava on



VII

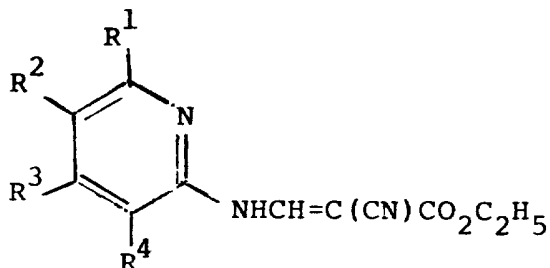
jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan etyyli-etoksimetyleenisyaaniasetaatin kanssa, jonka kaava on



VIII

aluminiumsidsin läsnäollessa tetrahydrofuraanissa, jolloin muodostuu haluttua tuotetta yhdessä vaiheessa, tai haluttaessa,

aluminiumsidsin poissaollessa eristetään saatu tuote, jonka kaava on

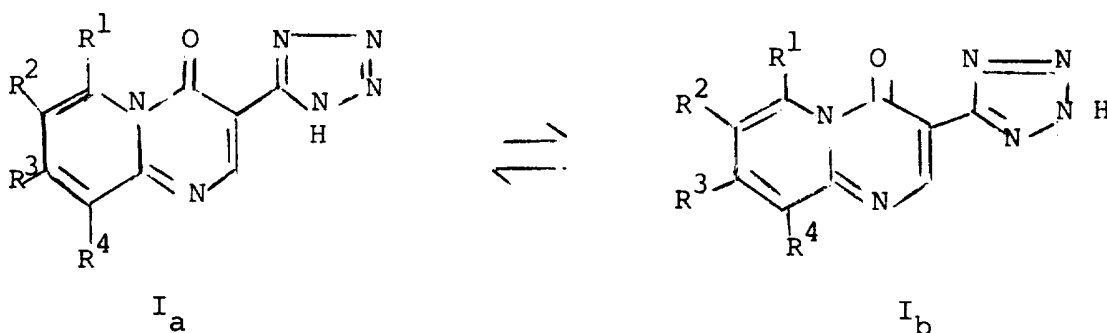


VI

ja mainittua yhdistettä käsitellään alumiinumsidilla tetrahydrofuraanissa, ja haluttu tuote otetaan happameksi tekemällä talteen, ja haluttaessa tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi emässuolaksi.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä emässuoloja voidaan muodostaa esim. ammoniakkin, orgaanisten amiinien ja alkali- ja maaalkalimetallien kanssa. Edullisia ovat alkalimetallisuolat.

Kaavan mukaisissa yhdisteissä on tautomeerinen vetyatomi ja yhdisteet voivat esiintyä 1H-tetratsol-5-yyli-muodossa (kaava I_a) ja 2H-tetratsol-5-yyli-muodossa (kaava I_b).



Tämä keksintö kattaa molemmat muodot, mutta mukavuussyistä rakenne I on valittu esittämään näitä yhdisteitä.

Keksinnön mukaisessa menetelmävaihtoehdossa a) kaavan II mukainen nitriili saatetaan reagoimaan typpivetyhapon tai atsiidin kanssa tetratsoliryhmän muodostamiseksi. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa ja edullisesti käyttäen nitriiliä ja atsidisuolaa noin ekvimoläärisinä määrinä. Yleistä menetelmää nitriilien muuttamiseksi tetratsoleiksi ovat selostaneet W.G. Finnegan ym., J. Am. Chem. Soc., 80, 3908 (1958).

Kondensaatioreaktio voidaan suorittaa laajalla lämpötila-alueella; reaktioajan minimoimiseksi suositellaan kuitenkin käytettäväksi korotettua lämpötilaa, esim. noin 100°C:n ja liuotinsysteemin kiehumislämpötilan välillä olevaa lämpötilaa. Inerttinä orgaanisena liuottimena voi tavallisesti olla mikä tahansa liuotin, joka liuottaa hyvin atsidisuolaa ja joka on kemiallisesti vaikutta-

maton. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi ja heksametyylifosforiamiidi. Suositeltavin liuotin on dimetyyliformamidi. Happo-katalysaattorit parantavat saantoa, edullisia happamia reagensseja ovat typpivetyhappo, amiinihydratsidit ja Lewis-hapot, kuten BF_3 . Reaktion päätyttyä tetratsolituote voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta poistamalla liuotin, laimentamalla jäännös vedellä ja tekemällä seos sitten happameksi, jolloin saadaan haluttua kaavan I mukaista tuotetta. Tuote voidaan puhdistaa edelleen kiteyttämällä.

Edellä esitetyn menetelmän edullisessa suoritustavassa nitriili-lähtöaine II kondensoidaan aluminiumatsidin kanssa tetrahydrofuraanissa. Reaktio voidaan suorittaa mukavasti antamalla kaavan II mukaisen nitriilin reagoida aluminiumkloridin ja natriumatsidin kanssa moolisuhteessa noin 1:1,3. Vaikkakaan tämän reaktion suorituksessa käytettävällä lämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, edullisia tuloksia on saatu liuottimen kiehumislämpötilassa.

Menetelmävaihtoehto b) voidaan suorittaa myös saattamalla nitriiliyhdiste reagoimaan kuumentaen joko typpivetyhapon kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, ksyleenisä tai tolueenissa, tai natriumatsidin ja etikkahapon kanssa butanolissa. Tässä menetelmässä ei lopputuotteen saamiseksi reaktioseosta tarvitse tehdä happameksi.

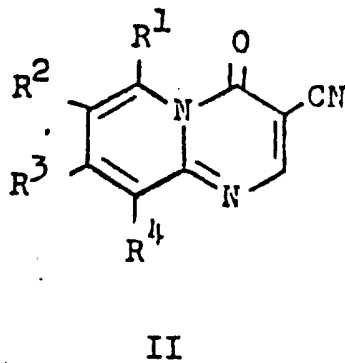
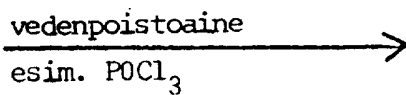
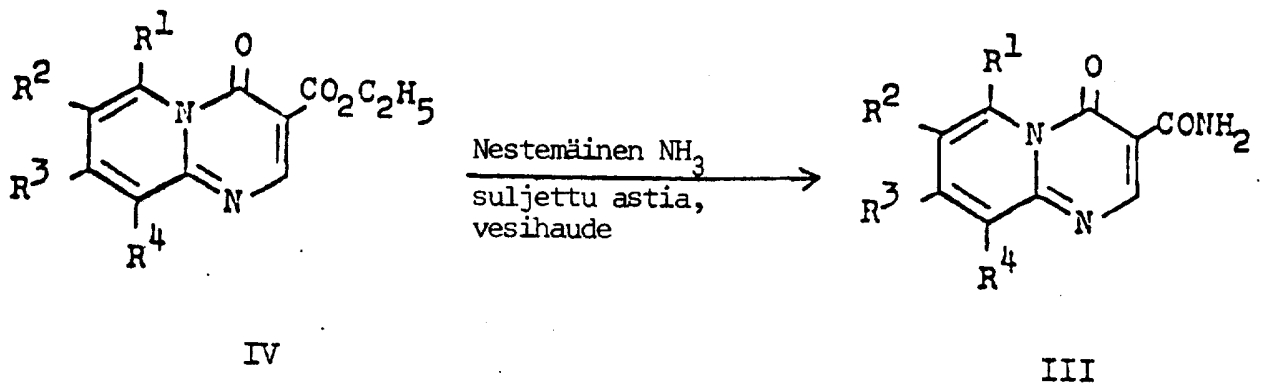
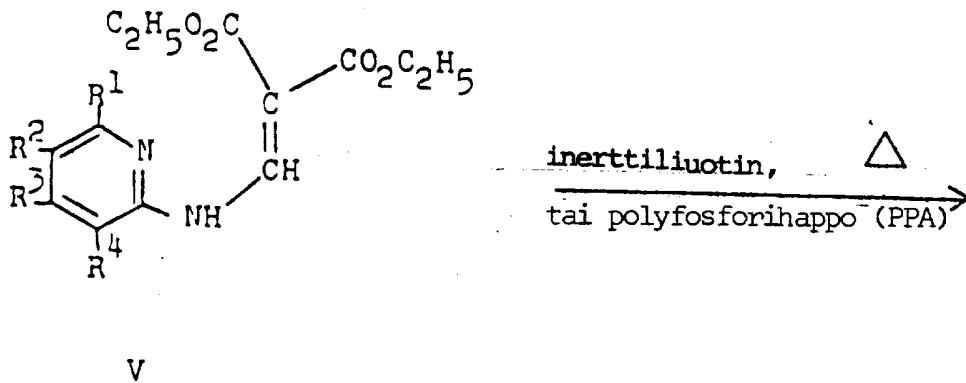
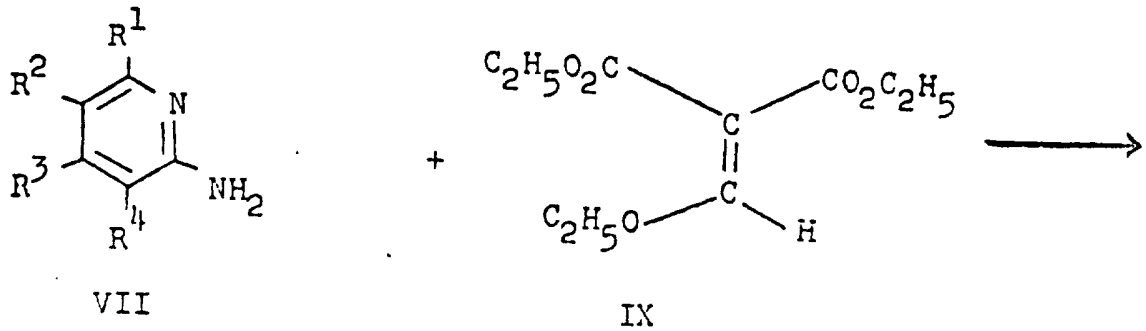
Menetelmävaihtoehdossa b) kaavan VI mukainen akrylaatti-väli tuote saatetaan reagoimaan aluminiumatsidin kanssa tetrahydrofuraanissa. Edulliset reaktio-olosuhteet, so. moolisuhteet ja lämpötila-alueet, ovat samat kuin menetelmävaihtoehdossa a). Kaavan I mukainen yhdiste otetaan talteen reaktioseoksesta esim. lisäämällä vettä ja tekemällä seos sen jälkeen happameksi halutun yhdisteen I saostamiseksi.

Kaavan VI mukainen väli tuote valmistetaan saattamalla kaavan VII mukainen 2-aminopyridiini reagoimaan kaavan VIII mukaisen etyyli-etoksimetyleenisyaaniasetaatin ja aluminiumatsidin kanssa tetrahydrofuraanissa. Kolmea reagoivaa ainetta käytetään suunnitteen ekvimolaariset määrät, ja aluminiumatsidia voidaan valmistaa mukavasti in situ antamalla natriumatsidin ja aluminiumkloridin reagoida moolisuhteessa noin 3:1. Parhaiden tulosten saavuttamiseksi reaktio suoritetaan liuottimen kiehumislämpötilassa.

Edellä esitetyillä menetelmillä valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksytyiksi

emäs-suoloiksi tavanomaisin menetelmin.

Kaavan II mukaisia nitrili-lähtöaineita voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan reaktiokaavan esittämällä tavalla:



Kaavan VII mukaiset 2-aminopyridiini-lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä valmistetaan sinänsä tunnetuin menetelmin.

2-aminopyridiinien (kaava VII) kondensointi dietyyli-etoksimetyleenimalonaatin (kaava IX) kanssa kaavan IV mukaisen esterien valmistamiseksi on kuvattu kirjallisuudessa (katso esim. US-patenttijulkaisu 3 585 198, J. Chem. Soc. (C), 2735 (1971), J. Org. Chem., 33, 3015 (1968), Arzneim.-Forsch., 22, 815 (1972) ja J. Amer. Chem. Soc., 70, 3348 (1948), ja niissä mainittuja viitteitä).

Kaavan III mukaisia amidi-väli tuotteita voidaan saada käsittelemällä kaavan IV mukaisia estereitä nestemäisen ammoniakkin, ammoniumhydroksidin tai ammoniakkin metanoli- tai etanoli-liuoksen kanssa, jossa on valinnaisesti katalysaattorina natriummetylaattia. Reaktio suoritetaan mukavasti suljetussa astiassa vesihauteen lämpötilassa.

Väkevää ammoniumhydroksia käytettäessä hyviä tuloksia on saavutettu myös huoneen lämpötilassa yhden - kahden päivän kuluessa tarvitsematta käyttää lämmitystä tai suljettua astiaa.

Kaavan III mukaiset amidi-väliyhdisteet voidaan muuttaa kaavan II mukaisiksi nitriileiksi käyttämällä dehydratointiainetta kuten fosforipentoksidia, tionyylikloridia, p-tolu-eenisulfonylikloridi:pyridiiniä tai, ensisijaisesti, fosforioksidikloridia. Dehydratointi suoritetaan otetussa lämpötilassa, edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Biologisia aktiivisuusarvoja

Reagiini-välitteistä rotilla suoritettavaa passiivista ihoanalfylaksia-(PCA) joukkokoetta, jota on käytetty tämän keksinnön yhdisteiden arvioimiseen, pidetään yleisesti eräänä parhaista eläinkokeista, joita voidaan käyttää koeyhdisteiden allergiaa enkäisevän vaikutuksen ennakoimiseksi ihmisellä. Lyhyesti sanoen menetelmään sisältyy koe-eläinten ihonkohtien passiivinen herkistäminen reagiinisilla vasta-aineilla ja 24 tuntia sen jälkeen seuraa kokeiltavan lääkkeen anto ja antgeenialtistus. Allerginen reaktio mitataan käyttämällä Evans' blue-väriainetta ja arvioidaan injektio-kohdalla olevan täplän halkaisijan avulla. Kokeen yksityiskohdat on esitetty alla.

Aineet

Muna-albumiini (5 kertaa kiteytetty)
 Dinitrobentseeni-sulfonihappo, Na⁺-suola
 Bordetella pertusis -rokote - faasi I 10-20 x 10⁹ kuollutta eliötä/ml.
 Aluminiumhydroksidi-geeli - 10 mg/ml.
 Kaliumkarbonaatti
 Sprague-Dawley (S/D)-urosrutat - 200 g
 Sprague-Dawley-naarasrotat - 100 g
 Tris-puskuroitu suolaliuos (TBS) - 0,02 moolia. 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propaanidioli (Tris), 0,15 moolia.
 NaCl, pH 8,2.

Antigeenin valmistus - DNP-d EA

Substituoitua muna-albumiini-antigeenia käytetään sekä vastustuskykyä aiheuttavana aineena että altistavana antigeeninä. Antigeenia valmistetaan seuraavasti: 500 mg muna-albumiinia (EA) ja 500 mg K₂CO₃:a liuotetaan 25 ml:aan tislattua H₂O:ta ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa 5 minuuttia. Sitten lisätään hitaasti jatkuvasti sekoittaen viisisataa (500) mg dinitrobentseenisulfonihappoa, Na⁺-suolaa (kiteytetty ensin uudelleen kuumasta absoluuttisesta etanolista). Reaktioseos pannaan sitten heti pimeään paikkaan ja reaktion annetaan jatkua 2 tuntia jatkuvasti sekoittaen. 2 tunnin kuluttua seos pannaan sopivaan dialyysiputkistoon ja dialysoidaan 5 kertaa vaihdettua, 5°C:n lämpöistä tislattua H₂O-erää vasten (kussakin erässä 4 litraa H₂O:ta). Dialyysin jälkeen tuote kylmä-

kuivataan ja varastoidaan huoneen lämpötilassa ruskeassa tai kullanruskeassa säiliössä. Saatu antigeeni näyttää vaaleankeltaiselta, amorfiselta kiinteältä aineelta, joka liukenee hyvin veteen tai suolaliuokseen. Siitä käytetään nimitystä DNP-denaturoitu muna-albumiini (DNP-d EA).

Immunointimenetelmä IgE:n valmistamiseksi

PCA-mallin mukaisessa kokeessa reagiini-rikkaiden vasta-serumien lähteinä käytettiin Sprague-Dawley-urosrottia. Immunointiin käytetään yhdistelmää, jossa on DNP-d EA $Al(OH)_3$ -geelillä ja B. pertussisrokotetta. Vastustuskykyä aiheuttavan DNP-d EA-geelin valmistustapa on seuraava: DNP-d EA:ta liuotetaan TBS:ään siten, että konsentraatioksi saadaan 10 mg/ml. 1 ml tätä liuosta lisätään hitaasti 10 ml:n joukkoon $Al(OH)_3$ -geeliä (10 mg kiinteätä ainesta/ml) sekoittamalla jatkuvasti huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitetaan vielä 30 minuuttia jotta voidaan varmistua antigeenin adsorpoitumisesta tasaisesti geelille.

Saatua valmistetta käytetään sitten faasin I B. pertussisrokotteen yhteydessä S/D-urosrottien immunoimiseksi seuraavalla tavalla: kullekin rotalle annetaan lihaksensisäisesti kumpaankin takajalkaan 0,1 ml DNP-d EA-geeli-suspensiota (kokonaisannos 200 μ g DNP-d EA:ta ja 2 mg geeliä). Näiden ruiskeiden jälkeen annetaan vatsaontelon sisäisesti 1,0 ml B. pertussis-rokotetta ($10-20 \times 10^9$ eliötä). Tämän käsittelyn aikana suositellaan käytettäväksi kevyttä eetterinukutusta jotta voidaan varmistua lihaksen- tai vatsaontelonsisäisten ruiskutusten tapahtumisesta tarkoituksenmukaisella tavalla. Kun immunoinnista on kulunut yhdeksän päivää (ei kuitenkaan yli 10 päivää) eetterillä tai pentobarbitaalilla nukutetuista eläimistä otetaan verta sydänpunktiota käyttäen tai kanyloimalla vatsaontelon aortasta. Kerätyn kokoveren annetaan hyytyä, seerumi eroitetaan sentrifugoimalla ja yksityisiä seeruminäytteitä varastoidaan pakastettuna kunnes suoritetaan IgE-pitoisuuden määrittäminen.

Suuritiitteristen seeruminäytteiden valinta varastointia varten

Yksityisistä seeruminäytteistä on tarkistettava reagiininen vasta-ainekonsentraatio ennen niiden yhdistämistä muiden seerumien kanssa, koska kaikki rotat eivät reagoi immunoantikäsittelyyn reagiinia tuottamalla. Tähän tarkoitukseen käytetään kustakin immunoitusta rotasta otettua seerumia laimennettuna suolaliuoksella suhteessa 1:50. 0,05 ml:n seerumilaimennuksia injektoidaan ihonsisäisesti kahden pienen naaraspuolisen saaja-rotan (100-120 g:n

painoisia) karvattomaksi ajeltuihin selän kohtiin. Saatu-eläimissä voidaan samanaikaisesti kokeilla useilla seeruminäytteillä. 24-48 tunnin oireettoman ajanjakson jälkeen suoritetaan antigeeni-altistus antamalla kullekin rotalle laskimonsisäisesti 1 mg DNP-d EA:ta 0,5 ml:ssa 0,5 %:sta Evans' blue-väriaineen suolaliuosta. Seerumit, joiden yhteydessä esiintyy positiivisia PCA-reaktioita laimennuksen ollessa 1:50, mitattuna 20-30 minuuttia altistuksen jälkeen, yhdistetään, jaetaan pieniin tasaosiin ja varastoidaan -70°C :ssa tai tätä alemmassa lämpötilassa kunnes ne otetaan käyttöön. Negatiiviset seerumit heitetään pois.

Sen jälkeen on määritettävä vastaseerumi-varaston IgE-tiiteri. Lämmittämättömistä seerumeista ja 56°C :ssa tunnin ajan lämmitetyistä seerumeista valmistetaan suolaliuokseen kaksinkertaisin laimennuksin laimennussarjat (1:5 - 1:160) ja 0,05 ml kutakin laimennusta ruiskutetaan ihonsisäisesti naaraspuolisten saaja-rottien selkiin. Sekä lämmitetyn että lämmittämättömän seerumin titrausten suorituksissa on käytettävä vähintään neljää eläintä. 24 tunnin oireettoman ajanjakson jälkeen kukin ryhmä altistetaan 1 mg:lla DNP-d EA:ta 0,5 ml:ssa 0,5-prosenttista Evans' blue-väriaineliuosta. Reaktiot arvioidaan tarkastamalla ihoa 20-30 minuutin kuluttua altistuksesta. Mitataan ja merkitään muistiin värin intensiteetti (sinertyminen) ja täplän halkaisija. Varastoseerumin tiitteri määritetään lämmittämättömän seerumin suurimman laimennuksen, joka antaa mitattavissa olevan PCA-reaktion (halkaisija 6 mm) ainakin puolella saaja-eläimistä, käänteisarvona. Vastaseerumivarastot, joiden tiitteri on 50 tai suurempi, ovat hyväksyttävissä PCA-joukkotarkastukseen. Nämä varastot on suodittava sterilisti ja varastoitava -70°C :ssa tai tätä alemmassa lämpötilassa kunnes ne otetaan käyttöön. Vaihtoehtoisena menetelmänä voidaan käyttää kylmäkuivausta pieninä erinä.

PCA-tarkastusmenetelmä

1. Eläimet - Käytettävät eläimet ovat nuoria Sprague-Dawlay-naarasrottia, joiden paino on 90-110 g. Rottia on konditioitava (sopeutettava) ainakin viisi päivää ennen käyttämistään, antamalla vapaasti ruokaa ja vettä.

2. Passiivinen herkistys- Koe-eläimiä käsitellään passiivista herkistämistä varten ajamalla karvat huolellisesti selän kummalta-

kin puolelta hienohammasteisella keritsimellä. Varastosta otetusta vastaseerumista valmistettujen suolaliuos-laimennusten ihonalaiset ruiskutukset suoritetaan käyttämällä 1 ml:n tuberkuliini-ruiskuun kiinnitettyä 27 kaliiperin 5/8":n neulaa. Tällöin käytetään neljää vastaseerumi-laimennusta (kaksi kummallekin puolelle). Käytettävät tarkat laimennukset riippuvat varastoseerumin tiitteristä. Esim. jos vastaseerumivaraston tiitteri on 50, käytetään laimennuksia 1:10, 1:20, 1:30 ja 1:40; jos seerumivaraston tiitteri on 100, laimennukset ovat 1:20, 1:40, 1:60 ja 1:80. Laimennukset sijoitetaan järjestykseen joko myötöpäivään tai vastapäivään arvostelun helpottamiseksi. Oireettoman ajan on oltava ainakin 24 tunnin pituinen, mutta ei 48 tuntia pitempi.

3. Lääkkeen anto - standardin mukaiset ja tuntemattomat - Kunkin koeyhdisteen osalta käytetään neljää eläintä. Suolaliuokseen liuotettua dinatriumkromoglykaattia (DSCG) annetaan laskimoruiskeena (i.v.) samanaikaisesti antigeeni-altistuksen kanssa. Tetratsoli-koeyhdisteet liuotetaan natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen. Koeyhdisteitä annetaan i.v. tai suun kautta (p.o.) joko 1-5 tai, vastaavasti, 10 minuuttia ennen antigeeni-altistusta.

4. Antigeeni-altistus ja reaktion arviointi- PCA-reaktion selvittäminen suoritetaan antamalla laskimoruiskeena kullekin koerotalle 1 mg DNP-d EA:ta 0,5 ml:ssa 0,5 %:sta Evans' blue-väriaineen suolaliuosta. PCA-reaktiot ovat suurimmat kaksikymmentä - kolmekymmentä minuuttia altistuksen jälkeen. Reaktiot on arvosteltava visuaalisesti värin voimakkuuden ja kutakin vastaseerumi-laimennusta vastaavien kohtien täpliä keskimääräisen halkaisijan perusteella. Molemmat tarkastelut on suoritettava taivutteleamalla nahkaa. Vertailutarkoituksiin käytettävien kontrolliryhmän eläinten (käsittelemättömien) lukumäärän on oltava ainakin 5 % ja tavallisesti 10 % kunakin määrättyinä päivinä kokeiltavien eläinten kokonaismäärästä.

Havaittu lääkkeen ehkäisyvaikutus ilmoitetaan tehoavan vastaseerumi-tiitterin alentumisprosenttina käsitellyissä ryhmissä kontrolliryhmiin verrattuna.

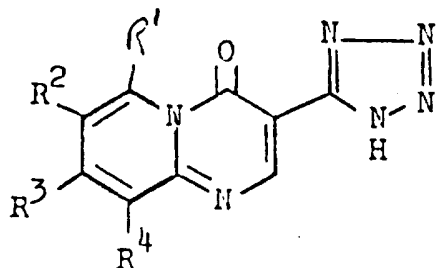
Tulokset

Koetulokset, jotka on saatu määrättyillä ensisijaisilla tämän keksinnön yhdisteillä annon tapahtuessa i.v. tai p.o., on esitetty alla olevassa taulukossa I DSCG:n osalta saatujen arvojen kera. Tulokset on ilmoitettu ID_{50} -arvona, so. yhdisteen annoksena, joka ehkäisee reaktiota 50 %.

Taulukko I

Rotilla saadut PCA-tarkastusarvot 3-(1H-tetratsol-5-
 yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onien osalta

Yhdiste



Esimerkki no.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IP ₅₀	mg/kg
					i.v.	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

Seuraavat esimerkit on liitetty tähän ainoastaan kuvaamaan tämän keksinnön lähtöaineiden ja yhdisteiden valmistusta. Kaikki alla esitetyt lämpötilat ovat Celsius-asteita. "Skellysolve B" on petroli-eetterifraktio, jonka kp. on 60-68°C, sisältäen pääasiallisesti n-heksaania (Skelly Oil Company'n tavaramerkki).

Lähtöaineiden valmistus

A. 2-aminopyridiinit (yleiskaava VII)

Valmistus A1: 2-amino-5-etyylipyridiini

a. Bentsyyli-(5-etyyli-2-pyridyyli)karbamaatti

Difenyylifosforyyliatsidia (4,04 g, 14,7 mmoolia) lisättiin liuokseen, jossa oli 5-etyylipyridiini-2-karboksylihappoa (2,22 g, 14,7 mmoolia) trietyyliamiinia (1,485 g, 14,7 mmoolia), ja bentsyylialkoholia (1,75 g, 16,17 mmoolia) 1,4-dioksaanissa (23,5 ml), ja seosta lämmitettiin kiehattaen tunnin ajan. 1,4-dioksaani poistettiin vakuuissa. Jäännöksen tolueeniliuos pestiin peräkkäin vedellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, ja suolaliuoksella, ja kuivattiin sitten natriumsulfaatilla. Tolueeni poistettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen 2-propanolista, jolloin saatiin bentsyyli (5-etyyli-2-pyridyyli)karbamaattia (1,9 g, 50,5 %), sp. 125-127°C. Analyyttisen näytteen sp. oli 127-130°C.

Analyyysi, laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{16}N_2O_2$:

C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93;

saatu: C, 70,01; H, 6,32; N, 10,72.

b. 2-amino-5-etyylipyridiini

Suspensiota, jossa oli bentsyyli-(5-etyyli-2-pyridyyli)karbamaattia (1,9 g, 7,43 mmoolia) ja 10 %:sta palladium-hiiltä (0,4 g) etanolissa (100 ml) ravisteltiin 3,5 kg/cm²:n vetypaineessa 2 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos konsentroidtiin, jolloin saatiin 2-amino-5-etyylipyridiiniä (0,9 g, 99,4 %) värittömänä öljynä.

Valmistus A2: 2-amino-5-n-butyylipyridiini

a. Bentsyyli-(5-n-butyli-2-pyridyyli)karbamaatti

Difenyylifosforyyliatsidia (1,5 g, 5,58 mmoolia) lisättiin liuokseen, jossa oli 5-n-butyylipyridiini-2-karboksylihappoa (1,0 g, 5,58 mmoolia), trietyyliamiinia (0,565 g, 5,58 mmoolia) ja bentsyylialkoholia (0,663 g, 6,12 mmoolia) 1,4-dioksaanissa (9,0 ml) 25°C:ssa. Sekoitettua liuosta lämmitettiin kunnes alkoi eksoterminen reaktio. Eksotermisen reaktion päätyttyä liuosta lämmitettiin kiehattaen 1,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin

ja jäännös liuotettiin tolueeniin. Tämä liuos pestiin peräkkäin vedellä, 10 %:sella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, ja suolaliuoksella, ja sen jälkeen kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen 2-propanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,91 g, 57 %), sp. 142-143°C.

Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{20}N_2O_2$:

C, 71,80; H, 7,09; N, 9,85;

saatu: C, 71,72; H, 6,85; N, 9,87.

b. 2-amino-5-n-butyylipyridiini

Seosta, jossa oli bentsyyli (5-n-butyyli-2-pyridyyli)karbaamaattia (6,5 g, 22,86 mmoolia) ja 10 %:sta palladium-hiiltä (2,7 g) etanolissa (400 ml) ravisteltiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia vetyatmosfäärissä alkupaineen ollessa 3,52 kg/cm². Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin jällelle jäi 2-amino-5-n-butyylipyridiiniä (3,42 g, 99,7 %), 30-33° (kirj. sp. 35-36°, Helv. Chim. Acta, 39, 505 (1956)).

Valmistus A3: 2-amino-5-fenyylipyridiini

Liuos, jossa oli 2-kloori-5-fenyylipyridiiniä (4,0 g, 0,021 mmoolia) kuivassa dietyylieetterissä (160 ml) lisättiin tiputamalla liuokseen, jossa oli natriumia (3,39 g, 0,15 g-atomia) nestemäisessä ammoniakissa (160 ml), jossa oli ferronitraatti-heksahydraattia (0,095 g). Saatua suspensiota kiehutettiin 4 tuntia. Lisättiin ammoniumkloridia ja ammoniakkin annettiin haihtua pois. jäännöstä käsiteltiin 5 %:sen natriumhydroksidin vesiliuoksen kanssa (5 ml). Seos suodatettiin. Vesikerros uutettiin eetterillä (2 x 100 ml). Yhdistetyt eetterikerrokset pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen metyyliisykloheksaanista. Tuote trituroitiin kloroformin kanssa (100 ml). Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2-amino-5-fenyylipyridiiniä (1,3 g, 36 %), sp. 133-135° (kirj. sp. 133°, Chem. Ber., 91, 247 (1958)).

Valmistus A4: 2-amino-3,5-dimetyylipyridiini

Ferronitraatti-heksahydraattia (60 mg) ja sen jälkeen natriumia (4,5 g, 0,196 g-atomia) lisättiin nestemäiseen ammoniakkiin. Tähän seokseen lisättiin 5 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 3,5-dimetyylipyridiiniä (10,0 g, 0,095 moolia) N,N-dimetyylianiiliniinissa (21 ml). Ammoniakin annettiin haihtua pois ja jäännöstä läm-

mitettiin typen suojaamana 180° :ssa pidetyssä öljyhauteessa 18 tuntia. Jäähtynyttä jäännöstä käsiteltiin jäillä (50 g) ja sen jälkeen 2n natriumhydroksidilla (50 ml). Seosta trituroitiin 2 tuntia ja sitten suodatettiin. Koottu kiinteä aine pestiin kiehuvalle toluenilla (2 x 100 ml). Tolueenikerrokset eroitettiin yhdistetyistä suodoksesta ja pesunesteistä, konsentroidtiin noin 50 ml:ksi ja uutettiin 5 %:sella etikkahapon vesiliuoksella (5 x 20 ml). Yhdistetyt uutteen suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen metyyliisykloheksaanista, jolloin saatiin 2-amino-3,5-dimetyylipyridiini-asetaattia (4,9 g, 29 %), sp. $85-95^{\circ}$.

Asetaatti (2,5 g, 1,37 mmoolia) suspendoitiin nopeasti 1n natriumhydroksidiin (50 ml). Seos uutettiin metyleenikloridilla. Uute pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2-amino-3,5-dimetyylipyridiiniä öljynä.

Valmistus A5: 2-amino-3-n-propyyliipyridiini

Otsikon yhdistettä valmistettiin annoimalla suoraan 3-n-propyyliipyridiiniä samanlaisella menetelmällä jota on selostettu 2-amino-3-etyyliipyridiinin valmistuksen osalta. 2-amino-3-n-propyyliipyridiinin ja 2-amino-5-n-propyyliipyridiinin muodostama alkuperäinen seos eroitettiin komponenteikseen käyttämällä suurpaine-nestekromatografiaa. 2-amino-3-n-propyyliipyridiini kiteytettiin uudelleen n-pentaanista, jolloin saatiin ainetta, jonka sp. oli $25-27^{\circ}$.

B. Karboksiamidi-väliyhdisteet (yleiskaava III)

Valmistus B1: 4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksiamidi

Teräspulloa, jossa oli etyyli-4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksylaattia (14,0 g, 0,064 moolia) ja nestemäistä ammoniakkia (noin 55 ml) lämmitettiin vesihauteessa 2 tuntia ja sen jälkeen pulloa pidettiin 25° :ssa 18 tuntia. Ammoniakki poistettiin, jolloin jällelle jäi kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen 2-metoksietanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (4,2 g, 34,6 %), sp. $266-268^{\circ}$ (kirj. sp. $264-268^{\circ}$, J. Chem. Soc. (C), 2735 (1971)).

Valmistus B2: 7-kloori-4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksiamidi

Suspensiota, jossa oli etyyli-7-kloori-4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksylaattia (9,7 g, 0,038 moolia) ammoniumhydroksidissa (75 ml, om. p. 0,9) trituroitiin huoneen lämpötilassa

18 tuntia. Seos suodatettiin ja koottua kiinteätä ainetta trituroitiin uudelleen huoneen lämpötilassa tuoreessa ammoniumhydroksidissa (100 ml, om.p. 0,9) vielä 18 tuntia. Kiinteä aine koottiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (7,7 g, 90 %), sp. 281-285°. Pieni näyte kiteytettiin uudelleen 2-metoksietanolista, jolloin saatiin analyyttistä ainetta, jonka sp. oli 285-287°.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_6ClN_3O_2$:

C, 48,34; H, 2,70; Cl, 15,86; N, 18,7;

saatu: C, 48,54; H, 2,73; Cl, 15,46; N, 19,1.

C. Nitriilit (yleiskaava II)

Valmistus C1: 4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karbonitriili

Seosta, jossa oli 4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksiamidia (3,6 g, 0,019 moolia) ja fosforioksidikloridia (50 ml) lämmitettiin kiehua 2 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja kiinteä jäännös jaettiin metyleenikloridiin ja natriumkarbonaatin vesiliuokseen liukeneviin osiin. Metyleenikloridi-kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (2,5 g, 76,8 %), sp. 219-221°. Kiteytettäessä uudelleen etanolista saatiin analyyttistä ainetta, sp. 219-220° (kirj. sp. 208°, J. Amer. Chem. Soc., 80, 3066 (1958)).

Valmistus C2: 7-kloori-4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karbonitriili

Suspensiota, jossa oli 7-kloori-4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksiamidia (7,55 g, 33,8 mmoolia) fosforioksidikloridissa (200 ml) lämmitettiin kiehua 3,5 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jääneen kiinteän aineen metyleenikloridiliuos lisättiin jääveteen. Metyleenikloridikerros haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen 2-metoksimetanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (4,0 g, 57,6 %), sp. 239-241°.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_9H_4ClN_3O$:

C, 52,57; H, 1,96; Cl, 17,25; N, 20,44;

saatu: C, 52,52; H, 2,08; Cl, 16,60; N, 20,32.

64594

D. Akrylaatit (yleiskaava VI)Valmistus D1: Etyyli-2-syaani-3-(5-metyyli-2-pyridyyliamino)-akrylaatti

Seosta, jossa oli 2-amino-5-metyylipyridiiniä (5,0 g, 46,2 mmoolia) ja etyyli-etoksimetyleenisyaaniasetaattia (7,82 g, 46,2 mmoolia) lämmitettiin 15 minuuttia öljyhauteessa, jonka lämpötila pidettiin 100^o:ssa. Seos jäähdytettiin ja saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (5,4 g, 50,5 %), sp. 170-171,5^o.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₃N₃O₂:

C, 62,32; H, 5,67; N, 18,17;

saatu: C, 62,44; H, 5,74; N, 18,05.

Valmistus D2: Etyyli-2-syaani-3-(5-etyyli-2-pyridyyliamino)-akrylaatti

Otsikon yhdistettä (sp. 155-156^o, saanto 25,4 %) valmistettiin 2-amino-5-etyylipyridiinistä ja etyyli-etoksimetyleenisyaaniasetaatista samalla tavalla kuin on selostettu valmistettaessa valmistuksessa D1 etyyli-2-syaani-3-(5-metyyli-2-pyridyyliamino)-akrylaattia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₃H₁₅N₃O₂:

C, 63,66; H, 6,16; N, 17,13,

saatu: C, 63,54; H, 6,09; N, 17,02.

Valmistus D3: Etyyli-2-syaani-3-(5-n-butyli-2-pyridyyliamino)akrylaatti

Liuosta, jossa oli 2-amino-5-n-butyylipyridiiniä (3,72 g, 23,43 mmoolia) ja etyyli-etoksimetyleenisyaaniasetaattia (3,96 g, 23,43 mmoolia) tolueenista lämmitettiin 10 minuuttia öljyhauteessa, jonka lämpötila pidettiin 100^o:ssa. Liuos jäähdytettiin ja sitä käsiteltiin Skellysolve B:n (200 ml) kanssa. Seosta trituroitiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten suodatettiin. Talteen kootun otsikon yhdisteen (4,3 g, 67,2 %) sp. oli 69-73^o.

Valmistus D4: Etyyli-2-syaani-3-(5-fenyli-2-pyridyyliamino)-akrylaatti

Seosta, jossa oli 2-amino-5-fenyylipyridiiniä (1,19 g, 6,99 mmoolia) ja etyyli-etoksimetyleenisyaaniasetaattia (1,18 g, 6,99 mmoolia) kuumennettiin öljyhauteessa 100^o:ssa 15 minuuttia.

Tuote kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (1,3 g), sp. 126-134^o. Emäliuoksista saatiin lisäerä tuotetta (0,3 g), sp. 119-126^o. Tuotteen kokonaissaanto oli 1,6 g (78 %).

Valmistus D5: Etyyli-2-syaani-3-(3-metyyli-2-pyridyyliamino)-akrylaatti

Liuosta, jossa oli 2-amino-3-metyylipyridiiniä (5,0 g, 0,0462 moolia) ja etyyli-etoksimetyyleenisyaaniasetaattia (7,82 g, 0,0462 moolia) tolueenissa (4 ml) lämmitettiin 15 minuuttia öljyhauteessa, jonka lämpötila pidettiin 100^o:ssa. Liuos jäähdytettiin ja otsikon yhdiste koottiin talteen suodattamalla (9,1 g, 85 %). Tuote, sp. 139-143^o, kiteytettiin uudelleen 2-propanolista, jolloin saatiin analyyttistä näytettä, sp. 144-146^o.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₂H₁₃N₃O₂:

C, 62,32; H, 5,67; N, 18,17,

saatu: C, 61,87; H, 5,63; N, 18,42.

Valmistus D6: Etyyli-2-syaani-3-(3,5-dimetyyli-2-pyridyyliamino)-akrylaatti

Otsikon yhdistettä (saanto 79 %), sp. metyyliisykloheksaanista kiteytettynä 156-159^o, valmistettiin samalla tavalla kuin on selostettu valmistuksen D5 yhteydessä valmistettaessa etyyli-2-syaani-3-(3-metyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₃H₁₅N₃O₂:

C, 63,66; H, 6,16; N, 17,13;

saatu: C, 63,94; H, 6,24; N, 16,78.

Valmistus D7: Etyyli-2-syaani-3-(3-etyyli-2-pyridyyliamino)-akrylaatti

Liuosta, jossa oli 2-amino-3-etyylipyridiiniä (113,0 g, 0,1063 moolia) ja etyyli-etoksimetyyleenisyaaniasetaattia (18,0 g, 0,1063 moolia) tolueenissa (50 ml) lämmitettiin vesihauteella 20 minuuttia. Liuos jäähdytettiin ja seos laimennettiin Skellysolve B:llä. Seos suodatettiin, jolloin saatiin 19,0 g otsikon yhdistettä, sp. 122-125^o. Suodos Haihdutettiin kuviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista, jolloin tuotetta saatiin vielä 7,0 g, sp. 122-125^o (kokonaissaanto 99,6 %). Toisesta erästä otettu osa kiteytettiin uudelleen kaksi kertaa metanolista, jolloin saatiin analyyttistä ainetta, sp. 123-125^o.

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₃H₁₅N₃O₂:

C, 63,66; H, 6,16; N, 17,13;

saatu: C, 63,49; H, 6,18; N, 17,13.

Valmistus D8: Etyyli-2-syaani-3-(3-n-propyyli-2-pyridyyli-amino)-akrylaatti

Otsikon yhdistettä (sp. 99-100^o, saanto 60 %) valmistettiin 2-amino-3-n-propyyli-pyridiinistä ja etyyli-etoksimetyleenisyaani-asetaatista samalla tavalla kuin on selostettu valmistettaessa etyyli-2-syaani-3-(5-n-butyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattia valmistuksen D3 yhteydessä.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{17}N_3O_2$: C, 64,84; H, 6,61;
N, 16,21,

saatu: C, 64,83; H, 6,61; N, 16,07.

Valmistus D9: Etyyli-2-syaani-3-(3-n-butyyli-2-pyridyyliamino)akrylaatti

Otsikon yhdistettä (sp. 98,5-99,5^o, saanto 84 %) valmistettiin 2-amino-3-n-butyyli-pyridiinistä ja etyyli-etoksimetyleenisyaani-asetaatista samalla tavalla kuin on selostettu valmistettaessa etyyli-2-syaani-3-(5-n-butyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattia valmistuksen D3 yhteydessä.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{19}N_3O_2$:
C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37;

saatu: C, 65,73; H, 6,95; N, 15,32.

Valmistus D10: Etyyli-2-syaani-3-(3-kloori-2-pyridyyli-amino)akrylaatti

Otsikon yhdistettä (sp. 139,5-141,5^o, saanto 44 %) valmistettiin 2-amino-3-klooripyridiinistä ja etyyli-etoksimetyleenisyaani-asetaatista samalla tavalla kuin on selostettu valmistettaessa etyyli-2-syaani-3-(5-n-butyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattia valmistuksen D3 yhteydessä.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$:
C, 52,50; H, 4,01; Cl, 14,09; N, 16,7;

saatu: C, 52,22; H, 3,98; Cl, 13,93; N, 17,0.

Valmistus D11: Etyyli-2-syaani-3-(3-metoksi-2-pyridyyli-amino)akrylaatti

Otsikon yhdistettä (sp. 187-188^o, saanto 43 %) valmistettiin 2-amino-3-metoksi-pyridiinistä ja etyyli-etoksimetyleenisyaani-asetaatista samalla tavalla kuin on selostettu valmistettaessa etyyli-2-syaani-3-(5-n-butyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattia valmistuksen D3 yhteydessä.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{13}N_3O_3$:
C, 58,29; H, 5,30; N, 17,00;

saatu: C, 58,01; H, 5,34; N, 17,14.

64594

Esimerkki 1

3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni
(nitriilin II kautta)

Sekoitettua seosta, jossa oli 4-okso-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karbonitriiliä (2,17 g, 0,0127 moolia), natriumatsidia (0,911 g, 0,014 moolia), ja ammoniumkloridia (0,75 g, 0,014 moolia) N,N-dimetyyliformamidissa (20 ml) lämmitettiin 120^o:ssa pidetyssä öljyhauteessa 19 tuntia. Liuotin poistettiin ja jäännöstä käsiteltiin kuuman natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kanssa. Seos suodatettiin, suodos tehtiin happameksi etikkahapolla. Sakka koottiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etikkahaposta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,52 g, 19 %), sp. 308-309^o (haj.). Kiteyttämällä uudelleen etikkahaposta puuhillellä käsitellen saatiin analyyttistä ainetta, sp. 311-312^o (haj.).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₉H₆N₆O:

C, 50,46; H, 2,82; N, 39,24;

saatu: C, 50,16; H, 2,81; N, 39,18.

Esimerkki 2

3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni
(akrylaatin VI kautta)

Aluminiumkloridia (0,74 g, 5,56 mmoolia) lisättiin varovaisesti tetrahydrofuraaniin (33 ml) -20^o:ssa. Sitten lisättiin natriumatsidia (1,08 g, 16,6 mmoolia) ja seosta lämmitettiin kiehuaen 30 minuuttia. Etyyli-2-syaani-3-(2-pyridyyliamino)akrylaatin lisäämisen jälkeen seosta lämmitettiin jälleen kiehuaen 18 tuntia. Seos jäädytettiin jäähauteessa, käsiteltiin veden kassa (170 ml) ja tehtiin happameksi pH-arvoon 2 6n:lla suolahapolla. Saatua suspensiota sekoitettiin jäädyttäen 2 tuntia ja sitten suodatettiin. Koottu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,38 g, 38,5 %), sp. 308-309^o (haj.).

Esimerkki 3

3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni
(yhdisteitä 2-aminopyridiini + etoksimetyleenisyaaniasetaatti + Al(N₃)₃ käyttäen väliyhdisteitä eristämättä)

Aluminiumkloridia (1,73 g, 12,96 mmoolia) lisättiin tetrahydrofuraanin (45 ml) joukkoon -20^o:ssa. Sitten lisättiin natriumatsidia (12,62 g, 38,71 mmoolia) ja seosta lämmitettiin kiehuaen

40 minuuttia. Tähän seokseen lisättiin 2-aminopyridiiniä (1,0 g, 10,62 mmoolia) ja etyylietoksimetyyleenisyaaniasetaattia (1,8 g, 10,62 mmoolia). Seosta lämmitettiin kiehua 18 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä käsiteltiin veden kanssa (50 ml). Seos tehtiin happameksi pH-arvoon 3 6-normaalilla suolahapolla. Kiinteä aines koottiin talteen ja suspendoitiin 3-prosenttiseen natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen. Seosta lämmitettiin kiehua 5 minuuttia, suodatettiin ja suodos tehtiin happameksi pH-arvoon 4 6-norm. suolahapolla. Sakka kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,35 g, 15,4 %), sp. 312-313° (haj.).

Esimerkki 4

7-metyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä valmistettiin etyyli-2-syaani-3-(5-metyyli-2-pyridyyliamino)akrylaatista samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2 valmistettaessa 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia. Tuotteen (saanto 42,8 %) sp. oli 321-322° (haj.) jäätikkahaposta uudelleen kiteyttämisen jälkeen.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_8N_6O$:

C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83;

saatu: C, 52,26; H, 3,40; N, 36,47.

Esimerkki 5

8-metyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä (saanto 16 %, sp. 307° hajoten) valmistettiin etyyli-2-syaani-3-(4-metyyli-2-pyridyyliamino)akrylaatista samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2 valmistettaessa 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_8N_6O$:

C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83;

saatu: C, 52,57; H, 3,27; N, 36,92 (korjattu vastaamaan 2,7% H_2O :ta).

Lähtöaineena käytetyn akrylaatin valmistus on paljastettu artikkelissa J. Heterocycl. Chem., 8, 750 (1971).

Esimerkki 6

7-etyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä (saanto 28 %, sp. 289-290,5° hajoten)

valmistettiin etyyli-2-syaani-3-(5-etyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattista samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2 valmistettaessa 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{10}N_6O$:

C, 54,54; H, 4,16; N, 34,70;

saatu: C, 54,31; H, 4,09; N, 34,52.

Esimerkki 7

7-n-butyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Aluminiumkloridia (0,89 g, 6,67 mmoolia) lisättiin varovaisesti kylmään (-30°) tetrahydrofuraaniin (42 ml). Sitten lisättiin natriumatsidia (1,3 g, 20,0 mmoolia) ja seosta lämmitettiin kiehattaen 40 minuuttia. Lisättiin etyyli-2-syaani-3-(5-n-butyli-2-pyridyyliamino)-akrylaattia (1,50 g, 5,49 mmoolia) ja seosta lämmitettiin kiehattaen 18 tuntia. Jäähdytetty seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä käsiteltiin jääveden (50 ml) kanssa. Seos tehtiin happameksi pH-arvoon 3 6-norm. suolahapolla. Seos suodatettiin ja kootua kiinteätä ainetta käsiteltiin kiehuvan 3-prosenttisen natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kanssa 10 minuutin ajan. Seos suodatettiin ja suodos tehtiin happameksi pH-arvoon 4 6-norm. suolahapolla. Sakka kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,45 g, 30,4 %), sp. 284-285 $^{\circ}$ (haj.).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{14}N_6O$:

C, 57,76; H, 5,22; N, 31,10;

saatu: C, 57,37; H, 5,23; N, 31,21.

Esimerkki 8

7-fenyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Samalla tavalla kuin on selostettu valmistettaessa 7-n-butyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia esimerkissä 7, valmistettiin otsikon yhdistettä (sp. 308-309 $^{\circ}$, haj.) 31 %:n saannoin etyyli-2-syaani-3-(5-fenyli-2-pyridyyliamino)akrylaattista.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{10}N_6O$:

C, 62,06; H, 3,47; N, 28,95;

saatu: C, 61,93; H, 3,37; N, 28,67.

Esimerkki 97-kloori-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Aluminiumkloridia (0,72 g, 5,45 mmoolia) lisättiin varovaisesti kylmään (-30°) tetrahydrofuraaniin (29 ml). Sitten lisättiin natriumatsidia (1,06 g, 16,27 mmoolia) ja seosta lämmitettiin kiehua 30 minuuttia. Lisättiin 7-kloori-4-okso-4H-pyrido(1,2-a)-pyrimidiini-3-karbonitriiliä (1,0 g, 4,47 mmoolia) ja seosta lämmitettiin kiehua 18 tuntia. Jäähdytetty seos kaadettiin 500 ml:aan jäävettä ja saatu seos tehtiin happameksi pH-arvoon 2,6-norm. suolahapolla. Sakka koottiin talteen ja kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,55 g, 49,5 %), sp. 300-301° (hajoten).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₉H₅ClN₆O:

C, 43,47; H, 2,03; Cl, 14,26; N, 33,80;

saatu: C, 43,63; H, 2,19; Cl, 13,74; N, 33,62.

Esimerkki 109-metyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Aluminiumkloridia (3,51 g, 0,0263 moolia) lisättiin kylmään (-30°) tetrahydrofuraaniin (180 ml). Lisättiin natriumatsidia (5,12 g, 0,0788 moolia) ja seosta lämmitettiin kiehua 30 minuuttia. Seos jäähdytettiin 5°:seen. Lisättiin etyyli-2-syaani-3-(3-metyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattia (5,0 g, 0,0216 moolia) ja seosta lämmitettiin kiehua 18 tuntia. Tetrahydrofuraani poistettiin vakuumissa. Jäännöstä käsiteltiin jääveden kanssa (100 ml) ja tehtiin happameksi pH-arvoon 3,6-norm. suolahapolla. Seos suodatettiin ja koottu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (2,5 g, 50,7 %), sp. 310-311° (haj.).

Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₀H₈N₆O:

C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83;

saatu: C, 52,03; H, 3,51; N, 37,08.

64594

Esimerkki 117,9-dimetyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä (saanto 37,6 %), sp. 308-309° (haj.) valmistettiin 2-metoksietanolista samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 10 valmistettaessa 9-metyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{10}N_6O$:

C, 54,54; H, 4,16; N, 34,70;

saatu: C, 54,09; H, 4,10; N, 35,29.

Esimerkki 129-etyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Etyyli-2-syaani-3-(3-etyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattia (10,0 g, 0,0408 moolia) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli aluminiumatsidia tetrahydrofuraanissa 0°:ssa. Aluminiumatsidia oli valmistettu in situ tavalliseen tapaan aluminiumkloridista (6,5 g, 0,0488 moolia) ja natriumatsidista (9,5 g, 0,1464 moolia) tetrahydrofuraanissa (100 ml). Seosta sekoitettiin 0°:ssa 15 minuuttia ja sitten lämmitettiin kiehua 19 tuntia. Seos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä, ja tehtiin happameksi väkevällä suolahapolla (20 ml). Seos suodatettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (2,7 g, 27 %), sp. 285-288°. Tuote kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista puuhiilellä käsitellen, jolloin saatiin analyttistä ainetta, sp. 288-290° (haj.).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{11}H_{10}N_6O$:

C, 54,54; H, 4,16; N, 34,70;

saatu: C, 54,70; H, 4,17; N, 35,27.

Esimerkki 139-n-propyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä (sp. 269-272, hajoten, saanto 27,6 %) valmistettiin etyyli-2-syaani-3-(3-n-propyyli-2-pyridyyliamino)akrylaattista samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2 valmistettaessa 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia.

64594

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{12}N_6O$:

C, 56,24; H, 4,72; N, 32,80;

saatu: C, 56,15; H, 4,64; N, 32,99.

Esimerkki 14

9-n-butyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä (sp. 255,5-257,5^o, hajoten, saanto 30 %) valmistettiin etyyli-2-syaani-3-(3-n-butyli-2-pyridyyliamino)akrylaattista samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2 valmistettaessa 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{14}N_6O$:

C, 57,76; H, 5,22; N, 31,10;

saatu: C, 57,71; H, 5,32; N, 31,07.

Esimerkki 15

9-kloori-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä (sp. 313-315^o, hajoten, saanto 44 %) valmistettiin etyyli-2-syaani-3-(3-kloori-2-pyridyyliamino)akrylaattista samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2 valmistettaessa 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-onia.

Esimerkki 16

9-metoksi-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-oni

Aluminiumkloridia (0,79 g, 5,94 mmoolia) lisättiin jäädytettyyn tetrahydrofuraaniin (35 ml). Lisättiin natriumatsidia (1,16 g, 17,82 mmoolia) ja seosta lämmitettiin kiehattaen 30 minuuttia. Etyyli-2-syaani-3-(3-metoksi-2-pyridyyliamino)akrylaatin (1,21 g, 4,89 mmoolia) lisäämisen jälkeen seosta lämmitettiin jälleen kiehattaen 18 tuntia. Seos jäädytettiin ja sitä käsiteltiin 6-normaalisen suolahapon ja veden (100 ml) kanssa. Sakka uutettiin 3-prosenttisella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Uute suodattiin kuumana. Suodos jäädytettiin ja tehtiin happameksi suolahapolla. Sakka koottiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin väliyhdistettä etyyli-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-3-(3-metoksi-2-pyridyyliamino)akrylaattia (0,21 g), sp. 275-278^o hajoten. Kiteyttämällä tämä väliyhdiste uudelleen N,N-dimetyyliformamidista saatiin otsikon yhdistettä (95 mg, 8 %), sp. 298-299^o (hajoten).

Esimerkki 176-metyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni

Otsikon yhdistettä (sp. 295-296° hajoten, saanto 21 %) valmistettiin 6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karbo-nitriilistä samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 9 valmistettaessa 7-kloori-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-onia.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_8N_6O$:

C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83;

saatu: C, 52,62; H, 3,40; N, 36,63.

Ref. No. 2 I Hermez ym., J. Chem. Soc., Perkin I, 789 (1977).

Esimerkki 188,9,10,11-tetrahydro-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrimido[2,1-a]isokinol-4-oni (B-6051)

Aluminiumkloridia (2,05 g, 0,0154 moolia) lisättiin jäähdytettyyn (-30°C) tetrahydrofuraaniin (75 ml). Seokseen lisättiin natriumatsidia, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 40 minuuttia. Tämän jälkeen lisättiin 3,33 g (0,0123 moolia) etyyli-2-syaani-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1-isokinolyyliamino)akrylaattia, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 20 tuntia. Jäähdytynyt seos laimennettiin vedellä (100 ml) ja tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla. Sakka koottiin, pestiin vedellä ja kiteytettiin 2-metoksietanolista, jolloin saatiin 0,625 g (19 %) otsikon yhdistettä, sp. 290-292°C (hajoaa).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{12}N_6O$:

C, 58,20; H, 4,51; N, 31,33;

saatu: C, 58,07; H, 4,60; N, 31,06.

Lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

1-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinin [2,96 g, 0,02 moolia; E. Ochiai ja Y. Kawazoe, Pharm. Bull. (Tokio), 5, 606 (1957)] ja etyylietoksimetyleenisyaaniasetaatin (3,38 g, 0,02 moolia) liuosta tolueenissa (8 ml) kuumennettiin öljyhauteella (haudelämpötila 105°C) 15 minuuttia. Jäähdytynyt liuos kaadettiin samalla hyvin sekoittaen Skellysolve B:hen (175 ml), Seosta trituroitiin jäähdyyttään jäähauteessa, Seos suodatettiin, ja saatu kumimainen aine kiteytettiin sykloheksaanista, jolloin saatiin 4,1 g (75 %) etyyli-2-syaani-3-(5,6,7,8-tetrahydro-1-isokinolyyliamino)akrylaattia, sp. 116-120°C.

Analyysinäyte saatiin kiteyttämällä uudelleen sykloheksaanista, sp. 121-123^oC.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{17}N_3O_2$:

C, 66,40; H, 6,32; N, 15,40;

saatu: C, 66,44; H, 6,26; N, 15,44.

Esimerkki 19

9-metyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oni natriumsuola

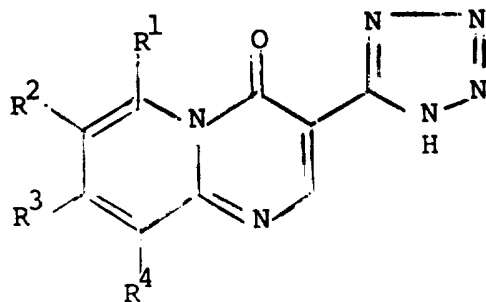
1,0-norm. natriumhydroksidia (26,5 ml) lisättiin tiбутtamalla sekoitettuun seokseen, jossa oli 9-metyyli-3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onia (6,0 g, 0,02625 moolia) vedessä (150 ml). Seos laimennettiin vedellä noin 300 ml:n tilavuiseksi ja sen jälkeen sitä lämmitettiin 50^o:n lämpötilassa kahden minuutin ajan. Seos suodatettiin ja vesi poistettiin suodoksesta kylmäkuivamalla. Jäännös kiteytettiin uudelleen vesi/etanoli-seoksesta, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (5,4 g), sp. 346^o (hajoten). Tuotteen alkuaineanalyysi suoritettiin sen jälkeen kun sitä oli varastoitu 22^o:ssa 66 tuntia suhteellisen kosteuden ollessa 50-55 %.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{10}H_7NaN_6O$:

C, 48,01; H, 2,82,

saatu: C, 47,91; H, 2,78 (korjattu vastaamaan 9,01 % H₂O:ta).

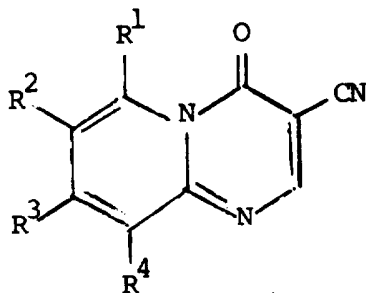
Menetelmä antiallergisten 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-pyrido
[1,2-a]pyrimidin-4-oni-johdannaisten valmistamiseksi, joiden
kaava on



I

jossa R^1 on vety tai alempi alkyyli, R^2 on vety, alempi alkyyli, fenyylili tai halogeeni, R^3 on vety tai alempi alkyyli ja R^4 on vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai halogeeni, tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä $-(CH_2)_4$ -ketjun, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien emäsuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

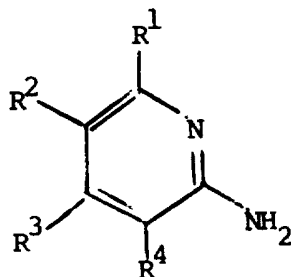
(a) nitrili, jonka kaava on



II

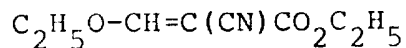
jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan typpivetyhapon tai ammonium-, natrium-, litium- tai aluminiumatsidin tai substituoidun ammoniumatsidin kanssa inertissä orgaanisessa liuotuksessa, tai

(b) 2-amino-pyridiini, jonka kaava on



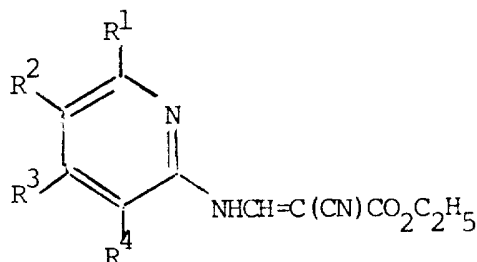
VII

jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan etyyli-etoksimetyleenisyaaniasetaatin kanssa, jonka kaava on



VIII

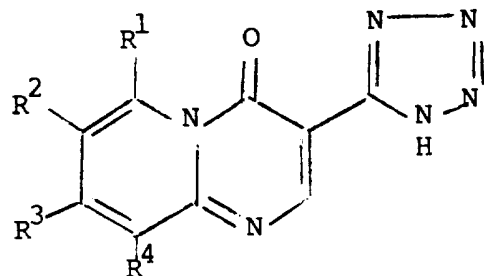
aluminiumatsidin läsnäollessa tetrahydrofuraanissa, jolloin muodostuu haluttua tuotetta yhdessä vaiheessa, tai haluttaessa, aluminiumatsidin poissaollessa eristetään saatu tuote, jonka kaava on



VI

ja mainittua yhdistettä käsitellään aluminiumatsidilla tetrahydrofuraanissa, ja haluttu tuote otetaan happameksi tekemällä talteen, ja haluttaessa tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi emäsuolaksi.

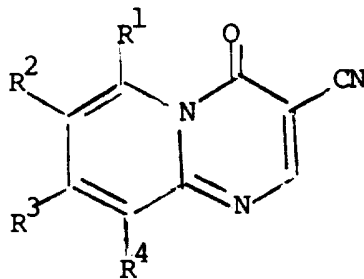
Förfarande för framställning av antiallergiska 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivat med formeln



I

vari R^1 är väte eller en lägre alkyl, R^2 är väte, en lägre alkyl, fenyl eller halogen, R^3 är väte eller en lägre alkyl och R^4 är väte, en lägre alkyl, en lägre alkoxi eller halogen, eller R^3 och R^4 bildar tillsammans en $-(CH_2)_4$ -kedja, och deras farmaceutiskt godtagbara bassalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

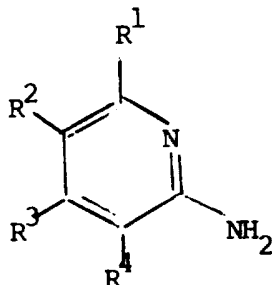
(a) omsätter en nitril med formeln



II

vari R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har ovan nämnda betydelse, i ett inert organiskt lösningsmedel med kvävevätesyra eller med ammonium-, natrium-, litium- eller aluminiumazid eller med en substituerad ammoniumazid, eller

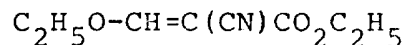
(b) omsätter en 2-aminopyridin med formeln



VII

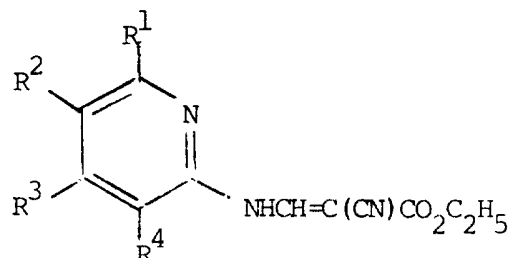
64594

vari R^1 , R^2 , R^3 och R^4 har ovan nämnda betydelse, med etyl-etoxy-metylcyanacetat med formeln



VIII

i närvaro av aluminiumazid i tetrahydrofuran, varvid den önskade produkten formas i ett steg, eller, om man så önskar, isolerar i frånvaro av aluminiumazid den erhållna produkten med formeln



VI

och behandlar nämnda förening med aluminiumazid i tetrahydrofuran och utvinner den önskade produkten genom surgörning, och eventuellt överför produkten i ett farmaceutiskt godtagbart/bassalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 1 670 480 (C 07 d 51/46), 2 645 110 (C 07 d 471/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 57 949, 59 409 (C 07 D 471/04). Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 466 493 (C 07 D 471/04). USA(US) 3 853 871 (C 07 d 51/46).