

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 160279 B

(21) Patentansøgning nr.: 2288/78

(22) Indleveringsdag: 23 maj 1978

(41) Alm. tilgængelig: 26 nov 1978

(44) Fremlagt: 18 feb 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 maj 1977 US 800264

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 471/04  
// (C 07 D 471/04  
C 07 D 239:00  
C 07 D 221:00 )

(71) Ansøger: \*Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10022, US

(72) Opfinder: Peter Frederick \*Juby; US

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

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on-derivater

(56) Fremdragne publikationer

DK 160279 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyridol[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater af den i kravets indledning angivne art.

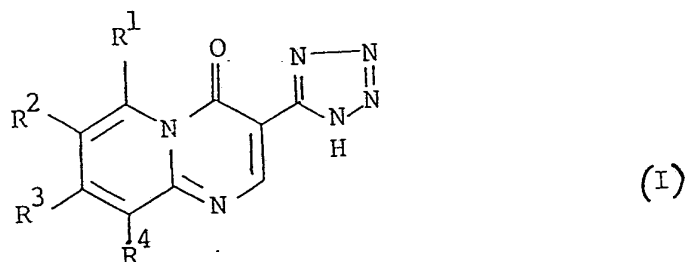
Forskellige lægemidler har været anvendt i behandlingen af allergiske reaktioner, såsom bronchial asthma og allergisk rhinitis, der antages hovedsageligt at skyldes antigen-antistof-interaktion. Med hensyn til bronchial asthma, som er en af de mest alvorlige af disse allergiforårsagede sygdomme, anvendes primært bronchodilatorer, såsom theophyllin, isoproterenol, epinephrin og atropin for tilvejebringelse af symptomatisk lindring. Disse midler har midlertid uønskede bivirkninger, f.eks. 5 10 cardialstimulering og gastrointestinale ulemper.

Med den seneste tids indføring af dinatriumcromoglycat, som er beskrevet af J.S.G. Cox et al. i Adv. in Drug Res., 5, 115-196 (1970) har lægen fået et middel til rådighed, som ved administrering til astma- 15 patienter inden inhaleringen af specifikke antigener, hæmmer frigørelsen af mediatorer, f.eks. histamin og SRS-A (langsomt reagerende anaphylaxistof) der formodes at være årsag til den astmatiske reaktion. Selv om dinatriumcromoglycat muliggør en profylaktisk behandling for bronchial asthma uden cardiovaskulære bivirkninger og således repræsenterer et be- 20 tydeligt fremskridt, besidder dette stof også en meget væsentlig ulempe, idet det ikke absorberes oralt og således må administreres ved inhalation.

I relation til de i henhold til den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser er der ikke i litteraturen fundet eksempler på tetrazol-5-yl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-oner, som især skulle udvise antiallergisk aktivitet. 25

Det har nu overraskende vist sig, at hidtil ukendte terapeutisk værdifulde 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater kan fremstilles ved en analogifremgangsmåde, der er ejendommelig ved det 30 i kravets kendetegnende del angivne. De omhandlede forbindelser er særligt værdifulde til profylaktisk behandling af allergisk brochial asthma ved oral administrering.

Ifølge den foreliggende opfindelse fremstilles således antiallergiske forbindelser med den almene formel:



hvor  $R^1$  og  $R^3$  hver især er udvalgt blandt hydrogen og lavere alkyl,  $R^2$   
 10 betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller phenyl, og  $R^4$  betegner  
 hydrogen, lavere alkyl, halogen eller lavere alkoxy, eller farmaceutisk  
 acceptable salte deraf.

De ovennævnte substituentter  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  kan yderligere define-  
 res som følger:

- 15 (a) halogen omfatter chlor, brom, fluor og iod,  
 (b) (lavere)alkyl omfatter såvel ligekædede som forgrenede mættede  
 alifatiske carbonhydridgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer, f.eks. me-  
 thyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl, tertbu-  
 tyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, etc., og  
 20 (c) (lavere)alkoxy omfatter  $C_{1-6}$  alkoxygrupper, hvis alkylidel er  
 defineret som ovenfor under (b). Eksempler omfatter methoxy, ethoxy, n-  
 propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sek-butoxy, n-pentyloxy, iso-  
 pentyloxy, n-hexyloxy, etc.

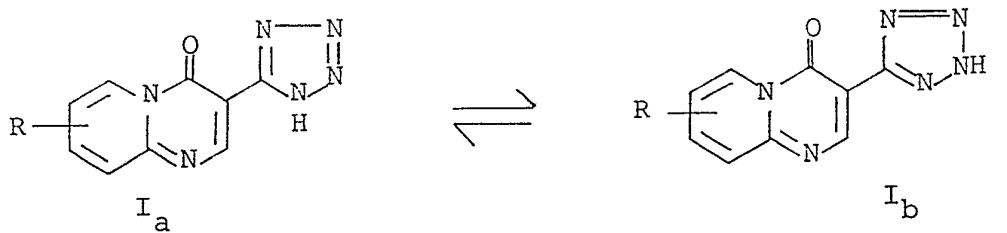
Blandt de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med formel  
 25 I, hvor tre af substituentterne  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  er hydrogen, foretrækkes  
 de forbindelser, hvor  $R^4$  er forskellig fra hydrogen.

Da de omhandlede forbindelser er af amfoter natur, kan de omdannes  
 til salte af enten syrer eller baser ved behandling af de pågældende  
 forbindelser med en i det væsentlige ækvimolær mængde af en udvalgt syre  
 30 eller base i en vandig opløsning eller i et passende organisk opløs-  
 ningsmiddel, såsom methanol eller ethanol. Når sådanne salte skal an-  
 vendes til human indtagelse, skal syrerne eller baserne, der anvendes  
 til fremstilling af de farmaceutisk acceptable salte, naturligvis være  
 sådanne, der nødvendigvis danner ikke-toxiske salte. Eksempler på egnede  
 35 syrer omfatter saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpe-  
 tersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, mælkesyre, citronsyre,  
 vinsyre, oxalsyre, ravsyre, maleinsyre, gluconsyre, ascorbinsyre og p-  
 toluensulfonsyre. Farmaceutisk acceptable salte kan dannes ud fra baser,

såsom ammoniak, organiske aminer og metalsalte, f.eks. metalsalte indeholdende natrium-, kalium-, calcium-, magnesium-, barium- og aluminiumkationer. Eksempler på sådanne baser er ammoniak, primære aminer, såsom n-propylamin, n-butylamin, ethanolamin, ethylendiamin, cyclohexylamin, 5 benzylamin, ethylamin, octylamin eller tris(hydroxymethyl)aminomethan, sekundære aminer, såsom diethanolamin, tertiære aminer, såsom triethanolamin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin eller 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-nonen og metalforbindelser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, ammoniumhydroxid, natriummethoxid, kaliummethoxid, magnesiumhydroxid, calciumhydroxid eller aluminiumhydroxid.

Fagmanden vil indse, at omhandlede forbindelser med den almene formel I indeholder et tautomert hydrogenatom, og forbindelserne er derfor i stand til at eksistere på 1H-tetrazol-5-yl-formen (se formel I<sub>a</sub> nedenfor) og 2H-tetrazol-5-yl-formen (formel I<sub>b</sub> nedenfor).

15



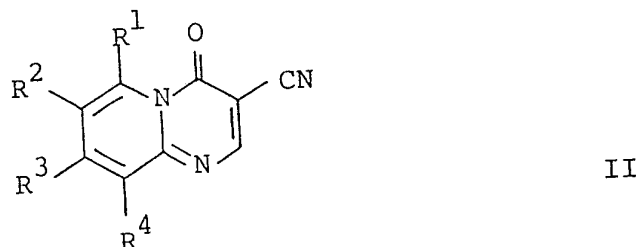
20

Opfindelsen medtager fremstillingen af begge sådanne former, men af nemheds grunde er strukturen I<sub>a</sub> arbitrært valgt til beskrivelse af de foreliggende forbindelser.

Ifølge opfindelsen fremstilles forbindelserne med formel I ved hjælp af de nedenfor anførte fremgangsmådevarianter.

Ifølge en foretrukket fremgangsmådevariant omsætter man et nitril, der har formlen:

30



35 hvori R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> har de i forbindelse med formel I ovenfor anførte betydninger, med et azidsalt udvalgt fra gruppen bestående af ammonium-, substitueret ammonium-, natrium- og lithiumazid i et inert, organisk opløsningsmiddel. Nitriolen II og azidsaltet kan anvendes i omtrentlig

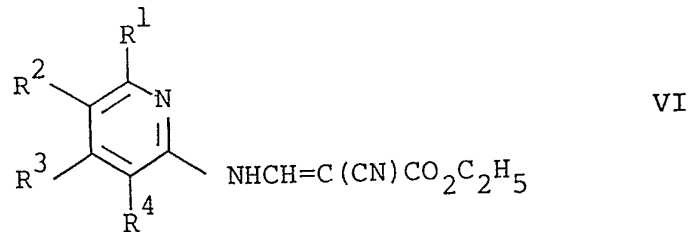
ækvimolære mængder. Den almene omdannelse af nitriler til tetrazoler er beskrevet af W.G. Finnegan, et al. i J. Am. Chem. Soc., 80, 3908 (1958). Eksempler på egnede azidsalte til denne fremgangsmåde er givet af Finnegan i ovennævnte reference og omfatter azider, såsom  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{LiN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{N}_3$ ,  
5  $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}_2\text{N}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_3\text{N}_3$  og  $(\text{CH}_3)_4\text{NN}_3$ . Azidsaltet kan tilsættes direkte eller kan dannes in situ, f.eks. ved dobbelte dekomponeringsreaktioner af natriumazid og et passende chloridsalt, såsom  $\text{LiCl}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$ , etc. Selv om kondensationsreaktionen forløber over et vidt temperaturinterval, foretrækkes det for at mindske reaktionstiden at anvende for-  
10 højede temperaturer, f.eks. fra ca.  $100^\circ\text{C}$  indtil opløsningsmiddelsystemets tilbagesvalingstemperatur. Det inerte organiske opløsningsmiddel kan i almindelighed være et hvilket som helst opløsningsmiddel, der har god opløsningsevne for azidsaltet, og som er kemisk inert. Eksempler på foretrukne opløsningsmidler er dimethylformamid, dimethylacetamid, dime-  
15 thylsulfoxid og hexamethylphosphoramid. Det mest foretrukne opløsningsmiddel er dimethylformamid. Kondensationsreaktionen har vist sig at være alment syrekatalyseret, og udbyttet forbedres ved tilsætning af reagenser, såsom hydrazosyre, aminhydroazider og Lewissyre, såsom  $\text{BF}_3$  til natriumazidet. Efter reaktionens afslutning kan tetrazolproduktet udvindes  
20 fra reaktionsblandingen ved fjernelse af opløsningsmidlet, fortynding af remanensen med vand og påfølgende tilsætning af syre til blandingen til dannelse af det ønskede produkt med formel I. Produktet kan yderligere renses ved omkrystallisation og eventuelt omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som beskrevet ovenfor.

25 En alternativ og foretrukket variant af den ovennævnte fremgangsmåde indebærer, at man kondenserer nitril-udgangsmaterialet II med aluminiumazid i tetrahydrofuran efterfulgt af et syretilsætningsudvindingsstrin som beskrevet ovenfor. Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres ved at man omsætter nitrilet II med aluminiumchlorid og natriumazid i molære  
30 mængdeforhold på ca. 1:1,3. Selv om temperaturen for denne reaktion ikke er kritisk, er fordelagtige resultater opnået ved opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur.

En anden alternativ variant af den ovennævnte fremgangsmåde omfatter, at man opvarmer den ønskede nitrilforbindelse II med enten hydrazosyre i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom benzen, xylene eller toluen, eller med natriumazid og eddikesyre i butanol. Ved denne udførelsesform er et syretilsætningsstrin ikke nødvendigt for at udvinde det ønskede slutprodukt.

Ifølge en alternativ og særligt foretrukket fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel I omsætter man et acrylatmellemprodukt, der har formelen:

5



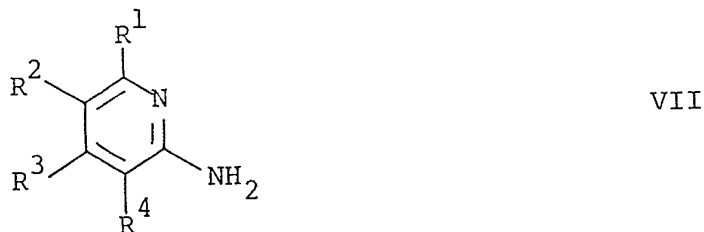
10

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har de ovenfor i forbindelse med formel I anførte betydninger, med aluminiumazid i tetrahydrofuran. De foretrukne reaktionsbetingelser, d.v.s. molære forhold og temperaturintervaller, er som beskrevet ovenfor i forbindelse med omdannelsen af nitril til tetrazol med  $Al(N_3)_3$ . Produktet med formel I kan hensigtsmæssigt udvindes fra reaktionsblandingen ved tilsætning af en tilstrækkelig mængde vand efterfulgt af syretilsætning for at bevirke udfældning af den ønskede forbindelse I. Tetrazolproduktet I kan om ønsket derefter omdannes som diskuteret ovenfor til et farmaceutisk acceptabelt salt.

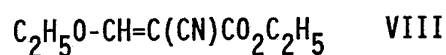
20

Ifølge en anden foretrukket fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel I omsætter man en 2-aminopyridin, der har formelen:

25



30 hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har de ovenfor i forbindelse med formel I anførte betydninger, med ethylethoxymethylencyanoacetat, der har formelen:



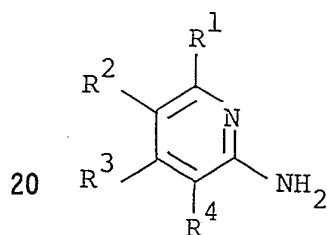
35 og aluminiumazid i tetrahydrofuran. Omtrentlig ækvimolære mængder af de tre reaktanter anvendes, og aluminiumazidet kan hensigtsmæssigt fremstilles in situ ved omsætning af natriumazid og aluminiumchlorid i molære mængdeforhold på ca. 3:1. Til opnåelse af de bedste resultater udfø-

res omsætningen ved opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur. Ved reaktionens afslutning kan det ønskede produkt udvindes ved tilsætning af en tilstrækkelig mængde vand efterfulgt af syretilsætning til udfældning af forbindelse I fra reaktionsblandingen. Produktet kan, som beskrevet ovenfor, yderligere omsættes til fremstilling af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

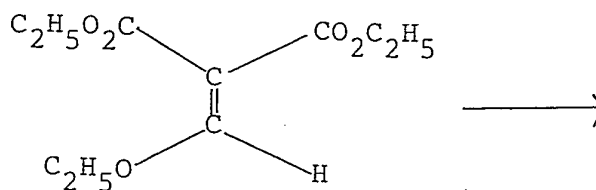
Den foregående fremgangsmådevariant udgør en foretrukket udførelsesform af den foreliggende opfindelse, idet den muliggør, at forbindelse I kan fremstilles direkte ud fra 2-aminopyridin- og ethylethoxymethylencyanoacetat-udgangsmaterialerne uden nødvendigheden af først at fremstille og isolere et eller flere mellemprodukter som påkrævet ved de foran beskrevne alternative fremgangsmåder.

Nitril-udgangsmaterialerne med formel II kan fremstilles ved hjælp af kendte reaktionsveje. Et reaktionsskema er vist nedenfor:

15

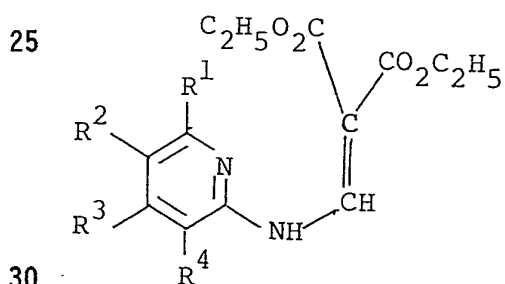


VII



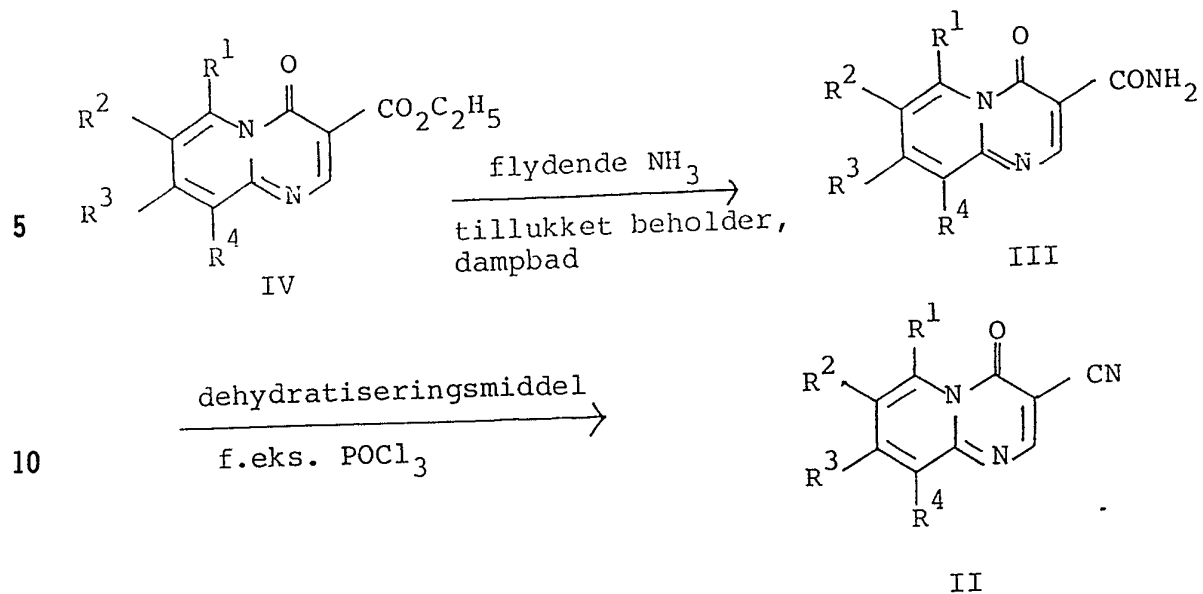
IX

25



inert opløsningsmiddel,  $\Delta$   
 eller polyphosphorsyre  
 (PPA)

35



15 2-aminopyridinudgangsmaterialerne med formel VII er kendte forbindelser, eller de kan fremstilles ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder.

Kondensation af 2-aminopyridiner (formel VII) med diethylethoxymethylenmalonat (formel IX) til fremstilling af estere med formel IV er  
20 veldokumenteret i litteraturen (se f.eks. U.S.A. patentskrift nr. 3.585.198, J. Chem. Soc. (C), 2735 (1971), J. Org. Chem., 33, 3015 (1968), Arzneim.-Forsch., 22, 815 (1972) og J. Amer. Chem. Soc., 70, 3348 (1948) og de deri anførte referencer).

Amidmellemprodukterne med formel III kan opnås ved behandling af  
25 estere med formel IV med flydende ammoniak, ammoniumhydroxid eller en opløsning af ammoniak i en (lavere)alkanol (f.eks. methanol eller ethanol) eventuelt indeholdende natriummethoxid som katalysator. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i en forseglet beholder ved dampbadstemperatur. Når koncentreret ammoniakvand anvendes, er gode resultater også blevet  
30 opnået ved stuetemperatur i 1 - 2 dage uden nødvendigheden af hverken varme eller en forseglet beholder.

Amidmellemprodukterne med formel III kan omdannes til nitrilerne med formel II ved anvendelse af et dehydratiseringsmiddel, såsom phosphorpentoxid, thionylchlorid, p-toluensulfonylchlorid:pyridin eller mest  
35 foretrukket phosphoroxychlorid. Dehydratisering udføres ved forhøjede temperaturer, mest foretrukket under tilbagesvalingsbetingelser.

Acrylatudgangsmaterialerne med formel VI kan fremstilles ved at man kondenserer omtrentlig ækvimolære mængder af en 2-aminopyridin med for-



mel VII med ethylethoxymethylencyanoacetat i nærværelse eller fraværelse af et inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. et aromatisk carbonhydrid, såsom toluen. Omsætningen udføres fortrinsvis ved forhøjede temperaturer, f.eks. 100°C. Nogle eksempler på acrylater med formel VI (d.v.s. 5 når pyridinringen er usubstitueret eller substitueret i 3-, 4- eller 6-stillingen med methyl) er omtalt af Antaki i J. Amer. Chem. Soc., 80, 3066 (1958) og af Nishigaki et al. i J. Heterocycl. Chem. 8, 759 (1971).

Ved anvendelsen af de ovenfor beskrevne fremgangsmådevarianter til 10 fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> eller R<sup>4</sup> indeholder frie hydroxy-, amino- eller carboxylgrupper, siger det sig selv, at sådanne grupper beskyttes ved hjælp af egnede kendte beskyttende grupper under reaktionstrinene, startende med 2-aminopyridinudgangsmaterialerne og videre til dannelsen af de færdige tetrazoler. Den beskyttende gruppe eller de beskyttende grupper kan dernæst fjernes ved 15 hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder til dannelse af de ønskede produkter med ubeskyttede substituentgrupper. Aminosubstituerede forbindelser kan fremstilles ud fra den tilsvarende nitro-substituerede forbindelse ved katalytisk hydrogenering. Til fremstilling af forbindel- 20 ser med formel I, hvori R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> eller R<sup>4</sup> betyder (lavere)alkylamino eller di(lavere)alkylamino, kan den tilsvarende aminosubstituerede forbindelse først fremstilles og derefter alkyleres. Alternativt kan de dialkylaminosubstituerede forbindelser fremstilles direkte ud fra det passende 2-amino-pyridin-udgangsmateriale.

25 De omhandlede forbindelser kan anvendes til inhibering eller forebyggelse af symptomerne på en allergisk reaktion, såsom allergisk bronchial asthma eller allergisk rhinitis i pattedyr, herunder i mennesker, der er udsat for en sådan reaktion, idet der til det pågældende individ administreres en profylaktisk effektiv dosis af en forbindelse med for- 30 mel I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

De omhandlede forbindelser kan administreres enten som individuelle terapeutiske midler eller som blandinger med andre terapeutiske midler. De kan administreres alene, men administreres i almindelighed i form af farmaceutiske præparater, d.v.s. blandinger af de aktive bestanddele med 35 egnede farmaceutiske bærere eller fortyndingsmidler. Eksempler på sådanne præparater omfatter tabletter, pastiller, kapsler, pulvere, aerosolsprays, vandige eller olieagtige suspensioner, sirupper, eliksirer og vandige opløsninger. Forbindelserne administreres fortrinsvis oralt, men

kan også administreres ved inhalation, injektion, instillation eller ved  
implantering til kontrolleret frigivelse fra et fast bærerreservoir.

Arten af det farmaceutiske præparat og den farmaceutiske bærer eller  
fortyndingsmiddel, vil naturligvis afhænge af den ønskede admini-  
strationsvej. F.eks. kan orale præparater være i form af tabletter eller  
5 kapsler og kan indeholde konventionelle additiver, såsom bindemidler,  
f.eks. sirup, acacia, gelatine, sorbitol, tragacanth eller polyvinylpyr-  
rolidon), fyldstoffer, (f.eks. lactose, sukker, majsstivelse, calcium-  
phosphat, sorbitol eller glycin), smøremidler (f.eks. magnesiumstearat,  
10 talkum, polyethylenglycol eller siliciumoxid), desintegreringsmidler  
(f.eks. stivelse) eller befugtningsmidler (f.eks. natriumlaurylsulfat).  
Orale flydende præparater kan være i form af vandige eller olieagtige  
suspensioner, opløsninger, emulsioner, sirupper, eliksirer, etc. eller  
kan foreligge som et tørt produkt til rekonstituere med vand eller  
15 en anden egnet bærer før brugen. Sådanne flydende præparater kan inde-  
holde konventionelle additiver, såsom suspensionsmidler, smagsstoffer,  
fortyndings- eller emulgeringsmidler. Til parenteral administrering, in-  
halation eller instillation kan anvendes opløsninger eller suspensioner  
af en forbindelse med formel I med konventionelle farmaceutiske bæ-  
20 stoffer, f.eks. som en aerosolspray til inhalation, som en vandig opløs-  
ning til intravenøs injektion eller instillation eller som en olieagtig  
suspension til intramuskulær injektion. Forbindelserne kan også admini-  
streres ved hjælp af inhalatorer eller andre organer, som muliggør, at  
de aktive forbindelser i form af tørre pulvere kan komme i direkte kon-  
25 takt med lungerne.

De omhandlede forbindelser eller farmaceutiske præparater deraf kan  
administreres til humane allergiske patienter i orale enkeltdoser på ca.  
0,05 - 500 mg aktiv bestanddel og multiple orale doser på ialt indtil  
ca. 1000 mg/dag af den aktive bestanddel. Ved administrering ved inhala-  
30 tion eller instillation anvendes i almindelighed lavere doser, nemlig af  
størrelsesordenen ca. 0,1 af den normale orale dosering for den pågæld-  
ende forbindelse. Disse værdier er dog kun vejledende, og lægen må na-  
turligvis i sidste ende bestemme den dosis, som er mest egnet for en be-  
stemt patient på basis af faktorer såsom alder, vægt, alvor af sympto-  
35 merne og det særlige middel, som skal administreres.

De følgende in vivo dyre-modelforsøg viser, at forbindelserne med  
formel I er kraftigt virkende antiallergiske midler.

BIOLOGISKE AKTIVITETSDATA

Til undersøgelse af de foreliggende forbindelser anvendtes den reagin-medierede passiv kutan anafylaksi (PCA) screening-test på rotter der i almindelighed betragtes som en af de bedste dyremodeller til brug for  
 5 forudsigelse af den antiallergiske aktivitet af en testforbindelse i mennesker. I korte træk går denne fremgangsmåde ud på passiv sensitisering af hud-områder på testdyrene med reagin-antistoffer efterfulgt efter 24 timers forløb af administrering af testforbindelsen og antige-  
 10 net. Den allergiske reaktion måles ved anvendelse af Evans' blå farvestof og vurderes ved pletdiameteren på injektionsstedet. Detaljer vedrørende testen er givet nedenfor.

MATERIALER

- 15 Ovalbumin (5 gange krystallinsk)  
 Dinitrobenzensulfonsyre, Na<sup>+</sup>-salt  
Bordetella pertussis vaccine - fase I  
 10-20 x 10<sup>9</sup> dræbte organismer/ml  
 Aluminiumhydroxidgel - 10 mg/ml  
 20 Kaliumcarbonat  
 Han Sprague-Dawley (S/D) rotter - 200 g  
 Hun Sprague-Dawley rotter - 100 g  
 Tris puffer saltopløsning (TBS) - 0,02 M 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol (Tris), 0,15 M NaCl, pH 8,2

25

ANTIGEN-FREMSTILLING - DNP-d EA

Et substitueret ovalbumin-antigen anvendes både som immunogen og angrebs-antigen. Antigenet fremstilles på følgende måde: 500 mg ovalbumin (EA) og 500 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> opløses i 25 ml H<sub>2</sub>O og omrøres ved stuetempera-  
 30 tur i 5 minutter. 500 mg dinitrobenzensulfonsyre, Na<sup>+</sup>-salt, (forud omkrystalliseret fra varm absolut ethanol) tilsættes dernæst langsomt under fortsat omrøring. Reaktionsblandingen anbringes dernæst straks i mørke, og reaktionen fortsætter i 2 timer under konstant omrøring. Efter 2 timer anbringes blandingen i passende dialyseslanger og dialyseres  
 35 overfor 5 portioner (hver på 4 liter) destilleret H<sub>2</sub>O ved 5°C. Efter dialyse lyofiliseres produktet og opbevares ved stuetemperatur i en brun eller brungul beholder. Det opnåede antigen vil fremtræde som et lysegult, amorf, fast stof, der er meget opløseligt i vand eller saltvand.

Det betegnes DNP denatureret ovalbumin (DNP-d EA).

#### IMMUNISERINGSMETODE FOR IgE-FREMSTILLING

Voksne han Sprague-Dawley rotter anvendes som kilde for reagin-rige  
5 antisera for PCA-modellen. Immuniseringen sker ved en kombination af  
DNP-d EA på  $Al(OH)_3$ -gel og B. pertussis vaccine. Fremstilling af DNP-d  
EA-gel immunogenet sker på følgende måde: DNP-d EA opløses i TBS til en  
koncentration på 10 mg/ml. Der sættes langsomt 1 ml af denne opløsning  
til 10 ml  $Al(OH)_3$ -gel (10 mg faststof/ml) under konstant omrøring ved  
10 stuetemperatur. Blandingen omrøres i yderligere 30 minutter for at sikre  
en ensartet adsorption af antigen på gel.

Det resulterende præparat anvendes dernæst i kombination med fase I  
B. pertussis vaccine til immunisering af han S/D rotter som følger: Til  
hver rotte administreres 0,1 ml DNP-d EA - gelsuspension intramuskulært  
15 i begge bagben (totaldosis 200  $\mu$ g DNP-d EA og 2 mg gel). Disse injektio-  
ner efterfølges af intraperitoneal administrering af 1,0 ml B. pertussis  
vaccine ( $10-20 \times 10^9$  organismer). Anvendelse af let etheranæstesi under  
denne procedure anbefales for at sikre gode intramuskulære og intraperi-  
toneale injektioner. 9 dage efter immuniseringen (men højst 10) ex-  
20 sanguineres dyrene ved cardial punktur eller abdominal aorta-kanylean-  
bringelse under ether- eller pentobarbitalanæstesi. Det opsamlede fuld-  
blod tillades at størkne, serummet fraskilles ved centrifugering og de  
individuelle serumprøver opbevares i frossen tilstand, indtil de under-  
søges for IgE-indhold.

25

#### UDVÆLGELSE AF HØJ-TITER SERUMPRØVER TIL SAMMENBLANDING

De individuelle serumprøver screenes for reagin-antistofkoncentra-  
tion inden de sammenblandes med andre sera, idet ikke alle rotter reage-  
rer på immunisering ved reagin-produktion. En 1:50 saltvandsfortynding  
30 af serum fra hver immuniseret rotte anvendes til dette formål. Intrader-  
male injektioner af 0,05 ml af de fortyndede sera fremstilles i den af-  
barberede ryg på to små hun-recipientrotter, 100-120 g. Adskillige se-  
rumprøver kan testes samtidig i recipientdyr. Efter en hvileperiode på  
24 - 48 timer foretages antigen-angreb ved intravenøs administrering i  
35 hver rotte af 1 mg DNP-d EA i 0,5 ml 0,5% Evans' blå farvestof i salt-  
vand. Sera, som udviser positive PCA-reaktioner ved 1:50 fortynding,  
målt 20 - 30 minutter efter angrebet, sammenblandes, fordeles i små por-  
tioner og opbevares ved  $-70^{\circ}C$  eller mindre, indtil de skal bruges. Nega-

tive sera kan kasseres.

IgE-titeren for antiserablandingen skal dernæst bestemmes. Serie-dobbeltfortyndinger (1:5 - 1:160) af uopvarmet sera og sera, som er opvarmet til 56°C i 1 time, fremstilles i saltvand og 0,05 ml af hver for-  
5 tynding injiceres intradermalt i ryggen på hun-recipientrotterne. Mindst 4 dyr bør anvendes for titreringerne med såvel opvarmet som uopvarmet serum. Efter en 24 timer hvileperiode angribes hver gruppe med 1 mg DNP-  
10 d EA i 0,5 ml 0,5% Evans' blå farvestof. Reaktionen aflæses ved at iagttage huden 20 - 30 minutter efter angrebet. Intensiteten (blåfarvningen) og pletdiameteren måles og noteres. Blandingen titer-defineres som den reciprokke værdi af den største fortynding af uopvarmet serum, som giver en målelig PCA-reaktion (>6 mm diameter) i mindst halvdelen af recipientdyrene. Antiserumblandinger med en titer på 50 eller mere er acceptable til PCA-screening. Disse blandinger sterilfiltreres og opbe-  
15 vares ved -70°C eller mindre, indtil de skal bruges. Lyofilisering i små portioner kan anvendes som alternativ.

#### PCA-SCREENING METODE

1. Dyr - Unge Sprague-Dawley hunrotter, 90-110 g, bør anvendes.  
20 Rotterne bør konditioneres (akklimatiseres) i mindst 5 dage inden brugen med føde og vand ad libitum.

2. Passiv sensitisering - Test-dyrene præpareres for passiv sensitisering ved omhyggelig barbering af områder på hver side af ryggen med en fintandet maskinsaks. Anvendelse af en ca. 1,6 mm nål nr. 27 anbragt  
25 på en 1 ml tuberkulin-sprøjte giver intradermale injektioner af saltvandsopløsninger af antiserumblanding. 4 fortyndinger (2 på hver side) af antiserum anvendes. De nøjagtige fortyndinger, som anvendes, afhænger af blandingens titer. Hvis f.eks. antiserumblandingen har en titer på 50, anvendes fortyndinger på 1:10, 1:20, 1:30 og 1:40; hvis blandingens  
30 titer er 100, vil fortyndingerne være 1:20, 1:40, 1:60 og 1:80. Rækkefølgen af anbringelsen af hver fortynding bør være enten med eller mod uret for at lette vurderingen af resultatet. Hvileperioden bør være mindst 24 timer men højst 48 timer.

3. Lægemiddeladministrering-standard og ukendte - 4 dyr anvendes  
35 for hver test-forbindelse. Dinatriumcromoglycat (DSCG) opløst i saltvand administreres ad intravenøs vej (i.v.) på tidspunktet for antigenangrebet. Tetrazol-testforbindelserne opløstes i vandig natriumdicarbonat. Test-forbindelserne administreres i.v. eller per os (p.o.) enten 1-5 el-

ler 10 minutter før antigenangrebet.

4. Antigenangreb og reaktionsvurdering - Fremkaldelse af PCA-reaktionen sker ved intravenøs administrering af 1 mg DNP-d EA i 0,5 ml 0,5% Evans' blå farvestof i saltvand til hver test-rotte. PCA-reaktionerne er maksimale 20 - 30 minutter efter angrebet. Reaktionen vurderes visuelt med hensyn til farveintensitet og den gennemsnitlige diameter af pletterne måles på hvert injektionssted. Begge operationer bør foretages ved refleksion af huden. Til sammenligningsformål bør antallet i kontrolgruppen (ubehandlet) være mindst 5% og sædvanligvis 10% af det totale antal dyr, som er testet en bestemt dag.

Den for en aktiv forbindelse iagttagne inhibering rapporteres som procent reduktion i effektiv antiserum-titer i behandlede grupper overfor kontrolgrupper.

## 15 RESULTATER

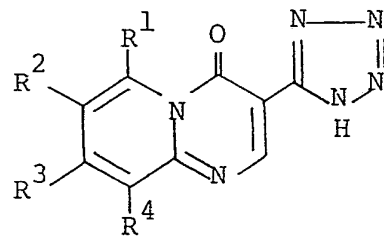
Test-resultater for visse af de foretrukne forbindelser, som fremstilles ifølge opfindelsen ved i.v. og p.o. administrering, er vist i tabel I nedenfor sammen med data for DSCG. Resultaterne er anført som  $ID_{50}$ -værdien, d.v.s. den dosis af forbindelsen, som inhiberer 50% af reaktionen.

Tabel I

Rotte PCA-screening data for 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyri-  
midin-4-oner

5 Forbindelse

10



15

Eksempel nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	ID <sub>50</sub> i mg/kg	
					i.v.	p.o.
1,2,3	H	H	H	H	0,06	≈ 0,1
4-	H	CH <sub>3</sub>	H	H		≈ 0,1
5	H	H	CH <sub>3</sub>	H		2,4
6	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	H		0,04
20 7	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H		≈ 0,1
8	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H		0,05
9	H	Cl	H	H		≈ 0,07
10	H	H	H	CH <sub>3</sub>		0,0066
11	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		0,014
25 12	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		≈ 0,0033
13	H	H	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		0,004
14	H	H	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		0,007
15	H	H	H	Cl		0,05
16	H	H	H	CH <sub>3</sub> O		0,07
30 17	CH <sub>3</sub>	H	H	H		0,02
DSCG					≈0,6	>>30

35 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende udførelseseksempler. Alle temperaturer er i °C. "Skellysolve B" er en petroleumsetherfraktion med kogepunkt 60-68°C bestående i det væsentlige af n-hexan (handelshavn fra Skelly Oil Co.).

FREMSTILLING AF UDGANGSMATERIALERA. 2-aminopyridiner (almen formel VII)5 Præparation A1: 2-amino-5-ethylpyridina. Benzyl (5-ethyl-2-pyridyl)carbamate

Diphenylphosphorylazid (4,04 g, 14,7 mmol) sættes til en opløsning af 5-ethylpyridin-2-carboxylsyre (2,22 g, 14,7 mmol), triethylamin (1,485 g, 14,7 mmol) og benzylalkohol (1,75 g, 16,17 mmol) i 1,4 dioxan  
10 (23,5 ml), og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 1 time. 1,4-dioxanet fjernes under reduceret tryk. En opløsning af remanensen i toluen vaskedes successivt med vand, vandig natriumbicarbonat og saltvand, og tørredes dernæst over natriumsulfat. Toluenet fjernes, og remanensen omkrystalliseredes fra 2-propanol til opnåelse af benzyl-(5-  
15 ethyl-2-pyridyl)carbamate (1,9 g, 50,5%), smeltepunkt 125-127°. En analytisk prøve havde smeltepunkt 127-130°.

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{16}N_2O_2$ : C, 70,29; H, 6,29; N, 10,93.

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

b. 2-amino-5-ethylpyridin

En suspension af benzyl-(5-ethyl-2-pyridyl)carbamate (1,9 g, 7,43 mmol) og 10% palladium-på-carbon (0,4 g) i ethanol (100 ml) rystedes med  
25 hydrogen ved et tryk på 3,5 kg/cm<sup>2</sup> i 2 timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet koncentreredes til opnåelse af 2-amino-5-ethylpyridin (0,9 g, 99,4%) som en farveløs olie.

Præparation A2: 2-amino-5-n-butylpyridin30 a. Benzyl-(5-n-butyl-2-pyridyl)carbamate

Diphenylphosphorylazid (1,5 g, 5,58 mmol) sættes til en opløsning af 5-n-butylpyridin-2-carboxylsyre (1,0 g, 5,58 mmol), triethylamin (0,565 g, 5,58 mmol) og benzylalkohol (0,663 g, 6,12 mmol) i 1,4-dioxan (9,0 ml) ved 25°. Den omrørte opløsning opvarmedes, indtil en eksoterm  
35 reaktion begyndte. Da den eksoterm reaktion var stilnet af, opvarmedes opløsningen under tilbagesvaling i 1,5 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes, og remanensen opløstes i toluen. Denne opløsning vaskedes successivt med vand, 10% vandig natriumbicarbonat og saltvand og tørre-



des dernæst over natriumsulfat. Opløsningen koncentreredes, og remanensen omkrystalliseredes fra 2-propanol til dannelse af titelforbindelsen (0,91 g, 57%), smeltepunkt 142-143°.

- 5 Analyse beregnet for  $C_{17}H_{20}N_2O_2$ : C, 71,80; H, 7,09; N, 9,85.  
Fundet: C, 71,72; H, 6,85; N, 9,87.

b. 2-amino-5-n-butylpyridin

- En blanding af benzyl-(5-n-butyl-2-pyridyl)carbammat (6,5 g, 22,86  
10 mmol) og 10% palladium-på-carbon (2,7 g) i ethanol (400 ml) rystedes ved stuetemperatur i 2 timer i en atmosfære af hydrogen ved et begyndelses-  
tryk på 3,52 kg/cm<sup>2</sup>. Blandingen filtreredes, og filtratet reduceredes til tørhed, hvilket efterlod 2-amino-5-n-butylpyridin (3,42 g, 99,7%),  
smeltepunkt 30-33° (Litteraturen angiver smeltepunkt 35-36° i Helv.  
15 Chim. Acta, 39, 505 (1956).

Præparation A3: 2-amino-5-phenylpyridin

- En opløsning af 2-chlor-5-phenylpyridin (4,0 g, 0,021 mmol) i tør diethylether (160 ml) sattes dråbevis til en opløsning af natrium (3,39  
20 g, 0,15 g-atom) i flydende ammoniak (160 ml) indeholdende ferronitrathe-  
xahydrat (0,095 g). Den resulterende opslæmning fik lov at tilbagesvale i 4 timer. Ammoniumchlorid tilsattes, og ammoniakken fik lov at afdampe. Remanensen behandledes med 5% vandig natriumhydroxid (5 ml). Blandingen  
filtreredes. Det vandige lag ekstraheredes med ether (2 x 100 ml). De  
25 kombinerede etheriske lag vaskedes med saltvand og tørredes over natri-  
umsulfat. Opløsningen koncentreredes, og remanensen omkrystalliseredes fra methylcyclohexan. Produktet tritureredes med chloroform (100 ml).  
Blandingen filtreredes, og filtratet indampedes til dannelse af 2-ami-  
no-5-phenylpyridin (1,3 g, 36%), smeltepunkt 133-135° (litteraturen an-  
30 giver smeltepunkt 133° i Chem. Ber., 91, 247 (1958).

Præparation A4: 2-amino-3,5-dimethylpyridin

- Ferronitrathehexahydrat (60 mg) efterfulgt af natrium (4,5 g, 0,196  
g-atom) sattes til flydende ammoniak. Til denne blanding sattes en op-  
35 løsnig af 3,5-dimethylpyridin (10,0 g, 0,093 mol) i N,N-dimethylanilin  
(21 ml) i løbet af en periode på 5 minutter. Ammoniakken fik lov at af-  
dampe, og remanensen opvarmedes under nitrogen ved hjælp af et oliebad,  
der holdtes på 180° i 18 timer. Den afkølede remanens behandledes med is

(50 g) efterfulgt af 2N natriumhydroxid (50 ml). Blandingen tritureredes i 2 timer og filtreredes derefter. Det opsamlede faststof vaskedes med kogende toluen (2 x 100 ml). Toluenlaget blev skilt fra det kombinerede filtrat og vaskevæskerne, blev koncentreret til ca. 50 ml og ekstraheret med 5% vandig eddikesyre (5 x 20 ml). De kombinerede ekstrakter filtreredes og reduceredes til tørhed. Remanensen omkrystalliseredes fra methylcyclohexan til dannelse af 2-amino-3,5dimethylpyridinacetat (4,9 g, 29%), smeltepunkt 85-95°.

Acetatet (2,5 g, 1,37 mmol) suspenderedes kort i 1N natriumhydroxid (50 ml). Blandingen ekstraheredes med methylenchlorid. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes og koncentreredes til opnåelse af 2-amino-3,5-dimethylpyridin som en olie.

#### Præparation A5: 2-amino-3-n-propylpyridin

Titelforbindelsen fremstilledes ved den direkte aminering af 3-n-propylpyridin ved en fremgangsmåde, der svarer til den som er beskrevet for fremstillingen af 2-amino-3-ethylpyridin.<sup>1</sup> Udgangsblandingen af 2-amino-3-n-propylpyridin og 2-amino-5-n-propylpyridin skiltes fra ved højtryksvæskrokromatografi. 2-amino-3-n-propylpyridinen omkrystalliseredes fra n-pentan til dannelse af materialet med smeltepunkt 25-27°.

#### B. Carboxamidmellemprodukter (almen formel III)

##### Præparation B1: 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid

En stålombe indeholdende ethyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat (14,0 g, 0,064 mol) og flydende ammoniak ca. 55 ml) opvarmedes på et dampbad i 2 timer og opbevaredes dernæst ved 25° i 18 timer. Ammoniakken fjernedes, hvilket efterlod et faststof, der omkrystalliseredes fra 2-methoxyethanol til dannelse af titelforbindelsen (4,2 g, 34,6%), smeltepunkt 266-268° (litteraturen angiver smeltepunkt 264-268° i J. Chem. Soc. (C), 2735 (1971)).

##### Præparation B2: 7-chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid

En suspension af ethyl-7-chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat (9,7 g, 0,038 mol) i ammoniumhydroxid (75 ml, sp gr 0,9) tritureredes ved stuetemperatur i 18 timer. Blandingen filtreredes og det opsamlede faststof gentrykteredes ved stuetemperatur i frisk ammoniumhydroxid (100 ml, sp gr 0,9) i yderligere 18 timer. Det faste materiale

opsamledes ved filtrering, vaskedes med koldt vand og tørredes til dannelse af titelforbindelsen (7,7 g, 90%), smeltepunkt 281-285°. En lille prøve omkrystalliseredes fra 2-methoxyethanol til dannelse af analytisk materiale, smeltepunkt 285-287°.

5

Analyse beregnet for  $C_9H_6ClN_3O_2$ :

C, 48,34; H, 2,70; Cl, 15,86; N, 18,79.

Fundet:

C, 48,54; H, 2,73; Cl, 15,46; N, 19,17.

### 10 C. Nitriler (almen formel II)

#### Præparation C1: 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril

En blanding af 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (3,6 g, 0,019 mol) og phosphoroxchlorid (50 ml) opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen koncentreredes, og den faste remanens deltes mellem methylenchlorid og vandig natriumcarbonat. Methylenchloridlaget vaskedes med vand, tørredes og koncentreredes. Remanensen omkrystalliseredes fra toluen til dannelse af titelforbindelsen (2,5 g, 76,8%), smeltepunkt 219-221°. Omkrystallisation fra ethanol gav analytisk materiale, smeltepunkt 219-220°, (litteraturen angiver smeltepunkt 208° i J. Amer. Chem. Soc., 80, 3066 (1958)).

#### Præparation C2: 7-chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril

En suspension af 7-chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (7,55 g, 33,8 mmol) i phosphoroxchlorid (200 ml) opvarmedes under tilbagesvaling i 3,5 timer. Opløsningen koncentreredes. En opløsning af det tilbageblevne faststof i methylenchlorid sættes til isvand. Methylenchloridlaget koncentreredes, og remanensen omkrystalliseredes fra 2-methoxymethanol til dannelse af titelforbindelsen (4,0 g, 57,6%), smeltepunkt 239-241°.

Analyse beregnet for  $C_9H_4ClN_3O$ : C, 52,57; H, 1,96; Cl, 17,25; N, 20,44.

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

### 35 D. Acrylater (almen formel VI)

#### Præparation D1: Ethyl-2-cyano-3-(5-methyl-2-pyridylamino)acrylat

En blanding af 2-amino-5-methylpyridin (5,0 g, 46,2 mmol) og ethyl-

ethoxymethylencyanoacetat (7,82 g, 46,2 mmol) opvarmedes ved hjælp af et oliebad, der holdtes på 100° i 15 minutter. Blandingen afkøledes og det resulterende faststof omkrystalliseredes fra acetonitril til dannelse af titelforbindelsen (5,4 g, 50,5%), smeltepunkt 170-171,5°.

5

Analyse beregnet for  $C_{12}H_{13}N_3O_2$ : C, 62,32; H, 5,67; N, 18,17.  
Fundet: C, 62,44; H, 5,74; N, 18,05.

Præparation D2: Ethyl-2-cyano-3-(5-ethyl-2-pyridylamino)acrylat

10 Titelforbindelsen (smeltepunkt 155-156°, 25,4% udbytte) fremstilles ud fra 2-amino-5-ethylpyridin og ethylethoxymethylencyanoacetat på en måde, der svarer til den der er beskrevet for fremstillingen af ethyl-2-cyano-3-(5-methyl-2-pyridylamino)acrylat i præparation D1.

15 Analyse beregnet for  $C_{13}H_{15}N_3O_2$ : C, 63,66; H, 6,16; N, 17,13.  
Fundet: C, 63,54; H, 6,09; N, 17,02.

Præparation D3: Ethyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat

20 En opløsning af 2-amino-5-n-butylpyridin (3,72 g, 23,43 mmol) og ethylethoxymethylencyanoacetat (3,96 g, 23,43 mmol) i toluen opvarmedes i 10 minutter ved hjælp af et oliebad der holdtes på 100°. Opløsningen afkøledes og behandlede med "Skellysolve B" (200 ml). Blandingen triteredes i 18 timer ved stuetemperatur og filtreredes derefter. Den op-  
25 samlede titelforbindelse (4,3 g, 67,2%) havde smeltepunkt 69-73°.

Præparation D4: Ethyl-2-cyano-3-(5-phenyl-2-pyridylamino)acrylat

30 En blanding af 2-amino-5-phenylpyridin (1,19 g, 6,99 mmol) og ethylethoxymethylencyanoacetat (1,18 g, 6,99 mmol) sammensmeltedes ved en oliebadtemperatur på 100° i 15 minutter. Produktet omkrystalliseredes fra toluen til dannelse af titelforbindelsen (1,3 g), smeltepunkt 126-134°. En yderligere mængde af produktet (0,3 g), smeltepunkt 119-126° opnåedes fra modervæskerne. Totaludbytte af produktet, 1,6 g (78%).

35 Præparation D5: Ethyl-2-cyano-3-(3-methyl-2-pyridylamino)acrylat

En opløsning af 2-amino-3-methylpyridin (5,0 g, 0,0462 mol) og ethylethoxymethylencyanoacetat (7,82 g, 0,0462 mol) i toluen (4 ml) opvarmedes i 15 minutter ved hjælp af et oliebad, der holdtes på 100°. Op-

løsningen afkøledes og titelforbindelsen (9,1 g, 85%) opsamledes ved filtrering. Produktet, smeltepunkt 139-143°, omkrystalliseredes fra 2-propanol til dannelse af en analytisk prøve, smeltepunkt 144-146°.

- 5 Analyse beregnet for  $C_{12}H_{13}N_3O_2$ : C, 62,32; H, 5,67; N, 18,17.  
Fundet: C, 61,87; H, 5,63; N, 18,42.

Præparation D6: Ethyl-2-cyano-3-(3,5-dimethyl-2-pyridylamino)-acrylat

- Titelforbindelsen (79% udbytte), smeltepunkt 156-159° fra methyl-  
10 cyclohexan, fremstilledes på tilsvarende måde som den der er beskrevet for fremstillingen af ethyl-2-cyano-3-(3-methyl-2-pyridylamino) acrylat i præparation D5.

- Analyse beregnet for  $C_{13}H_{15}N_3O_2$ : C, 63,66; H, 6,16; N, 17,13.  
15 Fundet: C, 63,94; H, 6,24; N, 16,78.

Præparation D7: Ethyl-2-cyano-3-(3-ethyl-2-pyridylamino)acrylat

- En opløsning af 2-amino-3-ethylpyridin (13,0 g, 0,1063 mol) og ethylethoxymethylencyanoacetat (18,0 g, 0,1063 mol) i toluen (50 ml) op-  
20 varmedes på dampbad i 20 minutter. Opløsningen afkøledes og blandingen fortyndedes med "Skellysolve B". Blandingen filtreredes til opnåelse af 19,0 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 122-125°. Filtratet reduceredes til tørhed, og remanensen omkrystalliseredes fra cyclohexan til opnåelse af yderligere 7,0 g af produktet, smeltepunkt 122-125° (totaludbytte  
25 99,6%). En portion af den anden mængde omkrystalliseredes to gange fra methanol til dannelse af analytisk materiale, smeltepunkt 123-125°.

- Analyse beregnet for  $C_{13}H_{15}N_3O_2$ : C, 63,66; H, 6,16; N, 17,13.  
Fundet: C, 63,49; H, 6,18; N, 17,13.

30

Præparation D8: Ethyl-2-cyano-3-(3-n-propyl-2-pyridylamino)acrylat

- Titelforbindelsen (smeltepunkt 99-100°, 60% udbytte) fremstilledes ud fra 2-amino-3-n-propylpyridin og ethylethoxymethylencyanoacetat på en måde, der svarer til den, som er beskrevet for fremstillingen af ethyl 2-  
35 cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat i præparation D3.

- Analyse beregnet for  $C_{14}H_{17}N_3O_2$ : C, 64,84; H, 6,61; N, 16,21.  
Fundet: C, 64,83; H, 6,61; N, 16,07.

Præparation D9: Ethyl-2-cyano-3-(3-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat

Titelforbindelsen (smeltepunkt 98,5-99,5°, 84% udbytte) fremstilles ud fra 2-amino-3-n-butylpyridin og ethylethoxymethylencyanoacetat på en måde, der svarer til den, som er beskrevet for fremstillingen af ethyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat i præparation D3.

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{19}N_3O_2$ : C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37.

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

10 Præparation D10: Ethyl-2-cyano-3-(3-chlor-2-pyridylamino)acrylat

Titelforbindelsen (smeltepunkt 139,5-141,5°, 44% udbytte) fremstilles ud fra 2-amino-3-chlorpyridin og ethylethoxymethylencyanoacetat på en måde, der svarer til den, som er beskrevet for fremstillingen af ethyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat i præparation D3.

15

Analyse beregnet for  $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$ : C, 52,50; H, 4,01; Cl, 14,09; N, 16,7

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

Præparation D11: Ethyl-2-cyano-3-(3-methoxy-2-pyridylamino)acrylat

20 Titelforbindelsen (smeltepunkt 187-188°, 43% udbytte) fremstilledes ud fra 2-amino-3-methoxypyridin og ethylethoxymethylencyanoacetat på en måde, der svarer til den, som er beskrevet for fremstillingen af ethyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat i præparation D3.

25 Analyse beregnet for  $C_{12}H_{13}N_3O_3$ : C, 58,29; H, 5,30; N, 17,00.

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

Eksempel 13-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (via nitril II)

30 En omrørt blanding af 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril (2,17 g, 0,0127 mol), natriumazid (0,911 g, 0,014 mol) og ammoniumchlorid (0,75 g, 0,014 mol) i N,N-dimethylformamid (20 ml) opvarmedes ved hjælp af et oliebad, der holdtes på 120° i 19 timer. Opløsningsmidlet fjernedes, og remanensen behandledes med varmtvandigt natriumbicarbonat. Blandingen filtreredes. Filtratet gjordes surt med eddikesyre.

35 Bundfaldet opsamledes og omkrystalliseredes fra eddikesyre til dannelse af titelforbindelsen (0,52 g, 19%), smeltepunkt 308-309° (dek.). Omkrystallisation fra eddikesyre med trækulbehandling gav analytisk materia-

le, smeltepunkt 311-312° (dek.).

Analyse beregnet for  $C_9H_6N_6O$ : C, 50,46; H, 2,82; N, 39,24.

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

5

#### Eksempel 2

##### 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (via acrylat VI)

Aluminiumchlorid (0,74 g, 5,56 mmol) sættes omhyggeligt til tetrahydrofuran (33 ml) ved -20°. Natriumazid (1,08 g, 16,6 mmol) tilsættes  
 10 dernæst, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 30 minutter. Efter tilsætning af ethyl-2-cyano-3-(2-pyridylamino)acrylat (1,0 g, 4,6 mmol), fremstillet ved kondensering af 2-aminopyridin og ethylethoxymethylencyanoacetat, opvarmedes blandingen igen under tilbagesvaling i 18 timer. Blandingens afkøledes på et isbad, behandlede med vand (170 ml)  
 15 og gjordes sur til pH-værdi 2 med 6N saltsyre. Den resulterende opslæmning omrørtes under afkøling i 2 timer og filtreredes dernæst. Det opsamlede faststof omkrystalliseredes fra N,N-dimethylformamid til dannelsen af titelforbindelsen (0,38 g, 38,5%), smeltepunkt 308-309° (dek.).

#### 20 Eksempel 3

##### 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (via 2-aminopyridin + ethoxymethylencyanoacetat + $Al(N_3)_3$ uden isolering af mellemprodukter)

Aluminiumchlorid (1,73 g, 12,96 mmol) sættes til tetrahydrofuran (45 ml) ved -20°. Natriumazid (2,52 g, 38,71 mmol) tilsættes dernæst og  
 25 blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 40 minutter. Til denne blanding sættes 2-aminopyridin (1,0 g, 10,62 mmol) og ethylethoxymethylencyanoacetat (1,8 g, 10,62 mmol). Blandingens opvarmedes under tilbagesvaling i 18 timer. Blandingens koncentreredes, og remanensen behandlede med vand (50 ml). Blandingens gjordes sur til pH-værdi 3 med 6N saltsyre.  
 30 Det faste materiale opsamledes og opslæmmedes i 3% vandig natriumbicarbonat. Blandingens opvarmedes under tilbagesvaling i 5 minutter, filtreredes, og filtratet gjordes surt til pH-værdi 4 med 6N saltsyre. Bundfaldet omkrystalliseredes fra N,N-dimethylformamid til opnåelse af titelforbindelsen (0,35 g, 15,4%), smeltepunkt 312-313° (dek.).

35

Eksempel 47-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

På tilsvarende måde som den, der er beskrevet for fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 2 fremstilledes titelforbindelsen ud fra ethyl-2-cyano-3-(5-methyl-2pyridyl-amino)acrylat. Produktet (42,8% udbytte) havde smeltepunkt 321-322° (dek.) efter omkrystallisation fra iseddikesyre.

Analyse beregnet for  $C_{10}H_8N_6O$ : C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83.  
 10 Fundet: C, 52,26; H, 3,40; N, 36,47.

Eksempel 58-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Titelforbindelsen (16% udbytte, smeltepunkt 307° med dekomponering) fremstilledes ud fra ethyl-2-cyano-3-(4-methyl-2-pyridylamino)acrylat på en måde, som svarer til den der er beskrevet for fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 2.

Analyse beregnet for  $C_{10}H_8N_6O$ : C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83.  
 20 Fundet: C, 52,57; H, 3,27; N, 36,92  
 (korrigeret for 2,7%  $H_2O$ ).

Fremstilling af udgangsmaterialeacrylatet er beskrevet i J. Heterocycl. Chem. 8, 759 (1971).

25

Eksempel 67-ethyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Titelforbindelsen (28% udbytte, smeltepunkt 289-290,5° med dekomponering) fremstilledes ud fra ethyl-2-cyano-3-(5-ethyl-2-pyridylamino)-acrylat på en måde, som svarer til den der er beskrevet for fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 2.

Analyse beregnet for  $C_{11}H_{10}N_6O$ : C, 54,54; H, 4,16; N, 34,70.  
 Fundet: C, 54,31; H, 4,09; N, 34,52.

35



Eksempel 77-n-butyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Aluminiumchlorid (0,89 g, 6,67 mmol) sattes omhyggeligt til kold (-30°) tetrahydrofuran (42 ml). Natriumazid (1,3 g, 20,0 mmol) tilsattes  
 5 dernæst, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 40 minutter. Ethyl-2-cyano-3-(5-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat (1,50 g, 5,49 mmol) tilsattes, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 18 timer. Den afkølede blanding koncentreredes, og remanensen behandledes med isvand (50 ml). Blandingen gjordes sur til pH-værdi 3 med 6N saltsyre. Bland-  
 10 ingen filtreredes, og det opsamlede faststof behandledes med kogende 3% vandig natriumbicarbonat i 10 minutter. Blandingen filtreredes, og filtratet gjordes surt til pH-værdi 4 med 6N saltsyre. Bundfaldet omkry- stalliseredes fra N,N-dimethylformamid til dannelse af titelforbindelsen (0,45 g, 30,4%) smeltepunkt 284-285° (dek.).

15

Analyse beregnet for  $C_{13}H_{14}N_6O$ : C, 57,76; H, 5,22; N, 31,10.

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

Eksempel 820 7-phenyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

På en måde, der svarer til den som er beskrevet for fremstilling af 7-n-butyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-on i eksem-  
 pel 7 fremstilledes titelforbindelsen (smeltepunkt 308-309° dek.) i 31% udbytte ud fra ethyl-2-cyano-3-(5-phenyl-2-pyridylamino)acrylat.

25

Analyse beregnet for  $C_{15}H_{10}N_6O$ : C, 62,06; H, 3,47; N, 28,95.

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

Eksempel 930 7-chlor-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Aluminiumchlorid (0,72 g, 5,45 mmol) sattes omhyggeligt til kold (-30°) tetrahydrofuran (29 ml). Natriumazid (1,06 g, 16,27 mmol) tilsat-  
 tes dernæst, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 30 minut-  
 ter. 7-chlor-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril (1,0 g, 4,47  
 35 mmol) tilsattes, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 18 ti-  
 mer. Den afkølede blanding hældtes på 500 ml isvand, og den resulterende blanding gjordes sur til pH-værdi 2 med 6N saltsyre. Bundfaldet opsam-  
 ledes og omkry- stalliseredes fra N,N-dimethylformamid til dannelse af ti-

telforbindelsen (0,55 g, 49,5%), smeltepunkt 300-301° (dek.).

Analyse beregnet for  $C_9H_5ClN_6O$ : C, 43,47; H, 2,03; Cl, 14,26; N, 33,80

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

5 Eksempel 10

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

Aluminiumchlorid (3,51 g, 0,0263 mol) sættes til kold (-30°) tetrahydrofuran (180 ml). Natriumazid (5,12 g, 0,0788 mol) tilsættes, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 30 minutter. Blandingen afkøledes til 5°. Ethyl-2-cyano-3-(3-methyl-2-pyridylamino)acrylat (5,0 g, 0,0216 mol) tilsættes, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 18 timer. Tetrahydrofuranet fjernes under reduceret tryk. Remanensen behandles med isvand (100 ml) og gøres sur til pH-værdi 3 med 6N saltsyre. Blandingen filtreres, og det opsamlede faststof omkrystalliseres fra N,N-dimethylformamid til opnåelse af telforbindelsen (2,5 g, 50,7%), smeltepunkt 310-311° (dek.).

Analyse beregnet for  $C_{10}H_8N_6O$ : C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83.

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

20

Eksempel 11

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

Telforbindelsen (37,6% udbytte), smeltepunkt 308-309° (dek.), ud fra 2-methoxyethanol fremstilledes på en måde, der svarer til den som er beskrevet for fremstilling af 9-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 10.

Analyse beregnet for  $C_{11}H_{10}N_6O$ : C, 54,54; H, 4,16; N, 34,70.

Fundet: C, 54,09; H, 4,10; N, 35,39.

30

Eksempel 12

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

Ethyl-2-cyano-3-(3-ethyl-2-pyridylamino)acrylat (10,0 g, 0,0408 mol) sættes til en omrørt blanding af aluminiumazid i tetrahydrofuran ved 0°. Aluminiumazidet var blevet fremstillet in situ på sædvanlig måde ud fra aluminiumchlorid (6,5 g, 0,0488 mol) og natriumazid (9,5 g 0,1464 mol) i tetrahydrofuran (100 ml). Blandingen omrørtes ved 0° i 15 minutter og opvarmedes derpå under tilbagesvaling i 19 timer. Blandingen af-

køledes, fortyndedes med vand og gjordes sur med koncentreret saltsyre (20 ml). Blandingen filtreredes til opnåelse af titelforbindelsen (2,7 g, 27%), smeltepunkt 285-288°. Produktet omkrystalliseredes fra N,N-dimethylformamid med trækul behandling, hvilket gav analytisk materiale, smeltepunkt 288-290° (dek.).

Analyse beregnet for  $C_{11}H_{10}N_6O$ : C, 54,54; H, 4,16; N, 34,70.  
Fundet: C, 54,70; H, 4,17; N, 35,27.

10 Eksempel 13

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

Titelforbindelsen (smeltepunkt 269-272° med dekomponering, udbytte 27,6%) fremstilledes ud fra ethyl-2-cyano-3-(3-n-propyl-2-pyridylamino)acrylat på en måde, der svarer til den som er beskrevet for fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 2.

Analyse beregnet for  $C_{12}H_{12}N_6O$ : C, 56,24; H, 4,72; N, 32,80.  
Fundet: C, 56,15; H, 4,64; N, 32,99.

20 Eksempel 14

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

Titelforbindelsen (smeltepunkt 255,5-257,5° med dekomponering, udbytte 30%) fremstilledes ud fra ethyl-2-cyano-3-(3-n-butyl-2-pyridylamino)acrylat på en måde, der svarer til den som er beskrevet for fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 2.

Analyse beregnet for  $C_{13}H_{14}N_6O$ : C, 57,76; H, 5,22; N, 31,10.  
Fundet: C, 57,71; H, 5,32; N, 31,07.

30

Eksempel 15

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

Titelforbindelsen (smeltepunkt 313-315° med dekomponering, udbytte 44%) fremstilledes ud fra ethyl-2-cyano-3-(3-chlor-2-pyridylamino)acrylat på en måde, der svarer til den som er beskrevet for fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 2.

Eksempel 169-methoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

Aluminiumchlorid (0,79 g, 5,94 mmol) sættes til afkølet tetrahydrofuran (35 ml). Natriumazid (1,16 g, 17,82 mmol) tilsættes, og blandingen opvarmedes under tilbagesvaling i 30 minutter. Efter tilsætning af ethyl-2-cyano-3-(3-methoxy-2-pyridylamino)acrylat (1,21 g, 4,89 mmol) opvarmedes blandingen igen under tilbagesvaling i 18 timer. Blandingens afkøledes og behandlede med 6N saltsyre og vand (100 ml). Bundfaldet ekstraheredes med 3% vandig natriumbicarbonat. Ekstrakten filtreredes mens den var varm. Filtratet afkøledes og gjordes surt med saltsyre. Bundfaldet opsamledes og tørredes, hvilket gav mellemproduktet ethyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)-3-(3-methoxy-2-pyridylamino)acrylat (0,21 g), smeltepunkt 275-278° med dekomponering. Omkrystallisation af dette mellemprodukt fra N,N-dimethylformamid gav titelforbindelsen (95 mg, 8%), smeltepunkt 298-299° med dekomponering.

Eksempel 176-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on

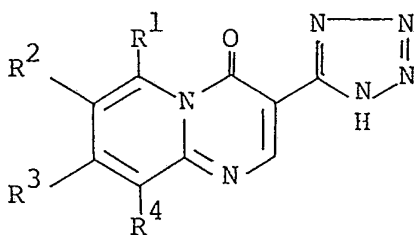
Titelforbindelsen (smeltepunkt 295-296° med dekomponering, 21% udbytte) fremstilledes ud fra 6-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril<sup>2</sup> på en måde, der svarer til den som er beskrevet for fremstilling af 7-chlor-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on i eksempel 9.

25 Analyse beregnet for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O: C, 52,63; H, 3,53; N, 36,83.  
Fundet: C, 52,62; H, 3,40; N, 36,63.

Reference nr. 2.I. Hermezc et al., J. Chem. Soc., Perkin I, 789 (1977).

30 Eksempel 18

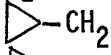
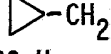



På tilsvarende måder som anført i eksemplerne 1-12 og ved anvendelse af de passende 2-aminopyridin-udgangsmaterialer kan følgende forbindelser fremstilles.

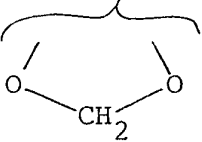
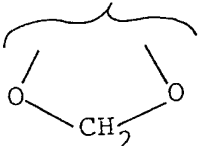
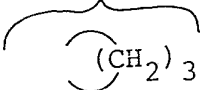
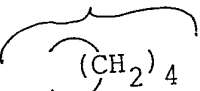
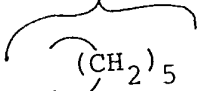
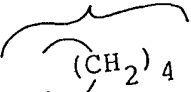
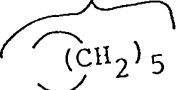


5


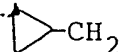

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
10	H	CO <sub>2</sub> H	H	H
	H	NO <sub>2</sub>	H	H
	H	<sup>a</sup> NH <sub>2</sub>	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	H	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
15	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
	H	H	H	<sup>b</sup> OH
	H	H	H	HOCH <sub>2</sub>
	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
20	H	Cl	H	Cl
	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
	H	H	H	p-chlorophenyl
	H	H	H	o-methylphenyl
25	H	H	H	o-ethylphenyl
	H	H	H	m-methoxyphenyl
	H	H	H	p-ethoxyphenyl
	H	H	H	o-bromphenyl
	H	H	H	3-chlor-4-methylphenyl
30	-H	H	H	3,4-dimethoxyphenyl
	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H
35	H	p-chlorophenyl	H	H
	CH <sub>3</sub> O	H	H	H
	H	Br	H	H
	H	Br	H	Br
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	H	H

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
	H	H	Cl	H
	Br	H	H	H
5	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
	H	<sup>b</sup> OH	H	H
	H	CH <sub>3</sub> SO	H	H
	H	H	H	NO <sub>2</sub>
	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
10	H	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	H	H
	H	CH=CCH <sub>2</sub>	H	H
	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	H
	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	H	H
	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	H
15	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	H	H
	H	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>
	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> )
	H	H		(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C
	H	H	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
20	H	H	H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>
	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H
	<sup>b</sup> OH	H	CH <sub>3</sub>	Br
	H	H	Cl	CH <sub>3</sub>
	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl
25	H	H	CH <sub>3</sub>	F
	H	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl
	H	H	F	CH <sub>3</sub>
	H	Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br
	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	NO <sub>2</sub>	H	H	Br
	CH <sub>3</sub> <sup>3</sup>	H	CH <sub>3</sub>	Cl
	NO <sub>2</sub>	H	Br	Br
	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
35	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl
	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O
	H	H	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O
	H	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
	H	H	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O
	H	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO
5	H	H	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CHO
	H	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> O
	H	H	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> O
	H	H	H	 -CH <sub>2</sub>
	H	H	H	 -CH <sub>2</sub> O
10	H	H	H	CO <sub>2</sub> H
	H	H	H	<sup>a</sup> NH <sub>2</sub>
	H	H	H	CH <sub>3</sub> S
	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S
	H	H	H	<sup>c</sup> CH <sub>3</sub> NH
15	H	H	H	<sup>c</sup> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH
	H	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N
	H	H	H	CF <sub>3</sub>
	H	H	H	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>
	H	H	H	CH <sub>2</sub> =CH
20	H	H	H	CH≡C
	H	H	H	CH≡CCH <sub>2</sub>
	H	H	H	CH <sub>2</sub> =CHO
	H	H	H	
	H	H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> O
25	H	H	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
	H	H	H	
30				
	H	H	H	
35				
	H	H	H	

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
5	H	H		
10	H			H
15	H	H		
20	H	H		
25	H	H		
30	H			H
35	H			H



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
5	H	H	H	COOCH <sub>3</sub>
	H	H	H	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	H	CH <sub>3</sub> SO
10	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SO
	H	H	H	CH <sub>3</sub> CO
	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO
	H	H	H	CH <sub>3</sub> COO
	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COO
15	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO
	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
	H	H	H	OCH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> OH
20	H	H	H	OCH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> OCH
	H	H	H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
	H	CH <sub>3</sub> O	H	H
	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	H
25	H	CH <sub>3</sub> S	H	H
	H	CF <sub>3</sub>	H	H
	H	<sup>c</sup> CH <sub>3</sub> NH	H	H
	H	<sup>c</sup> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	H	H
	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	H	H
30	H	H	H	Br
	H	H	H	
	H		H	H
	H		H	H

35

a: fremstillet ud fra den tilsvarende nitro-substituerede forbindelse ved katalytisk reduktion

b: fremstillet ud fra den tilsvarende beskyttede-hydroxy forbindelse

(f.eks. benzyloxy eller methoxy) via fjernelse af beskyttende gruppe (f.eks. hydrogenolyse for benzyloxy eller behandling med dealkyleringsmiddel (såsom brombrintesyre) for methoxy)

- 5 c: fremstillet ved alkylering af den tilsvarende amino-substituerede forbindelse.

#### Eksempel 19

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

- 1,0 N natriumhydroxid (26,5 ml) sættes dråbevis til en omrørt  
 10 blanding af 9-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (6,0 g, 0,02625 mol) i vand (150 ml). Blandingen fortyndedes med vand til et volumen på ca. 300 ml og opvarmedes dernæst til en temperatur på 50° i løbet af 2 minutter. Blandingen filtreredes, og vandet fjernedes fra filtratet ved lyofilisering. Remanensen omkrystalliseredes fra  
 15 vand:ethanol til opnåelse af titelforbindelsen (5,4 g), smeltepunkt 346° (dek.). Elementær analyse blev foretaget på produktet, efter det havde været opbevaret ved 22° i 66 timer ved en relativ fugtighed på 50-55%.

Analyse beregnet for  $C_{10}H_7NaN_6O$ : C, 48,01; H, 2,82.

- 20 Fundet: C, 47,91; H, 2,78 (korrigeret for 9,01%  $H_2O$ ).

- Erstatning af 9-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-onen i ovennævnte fremgangsmåde med en ækvimolær mængde af andre 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-forbindelser fremstillet ifølge eksemplerne 1-13 ovenfor giver de tilsvarende natriumsalte for hver af de anførte forbindelser.

Erstatning af natriumhydroxid i ovennævnte fremgangsmåde med andre baser, f.eks. KOH,  $Ca(OH)_2$ ,  $Mg(OH)_2$  eller  $NH_4OH$  giver de tilsvarende baseadditionssalte.

- 30 Omsætning af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-forbindelserne ifølge eksemplerne 1-13 med en ækvivalent mængde triethanolamin eller ethanolamin, ethylendiamin, diethanolamin, tris-(hydroxymethyl)-aminomethan giver de tilsvarende aminsalte for hver af de anførte forbindelser.

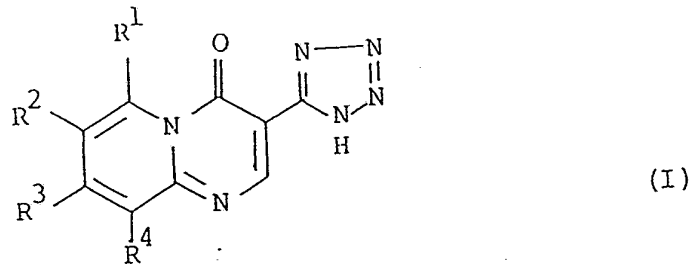
- 35 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-forbindelserne ifølge eksemplerne 1-13 kan omdannes til syreadditionssaltene deraf ved tilsætning af en støkiometrisk ækvivalent af en passende organisk eller uorganisk syre, f.eks. HCl, HBr, KI,  $H_3PO_4$  eller  $CH_3COO$ .

Patentkrav

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-derivater med den almene formel:

5

10



hvor

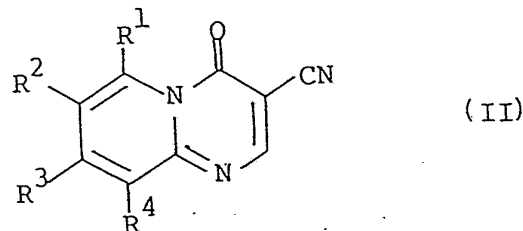
15  $R^1$  og  $R^3$  hver især er udvalgt blandt hydrogen og lavere alkyl,  $R^2$  betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller phenyl, og  $R^4$  betegner hydrogen, lavere alkyl, halogen eller lavere alkoxy,

eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

KENDETEGNET ved, AT man

20 a) omsætter et nitril, der har formelen:

25

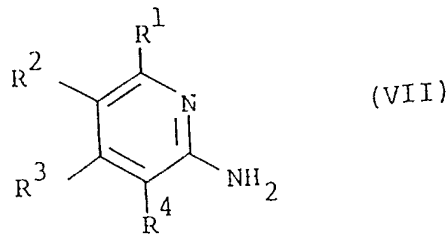


30 hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har de ovenfor anførte betydninger, med hydrazosyre eller et azidsalt i form af ammonium-, substitueret ammonium-, natrium-, lithium- eller aluminiumazid, hvor aluminiumazidet fortrinsvis er dannet in situ ved om-sætning af aluminiumchlorid og natriumazid, i et inert organisk opløsningsmiddel, eller

b) omsætter en 2-amino-pyridin, der har formelen:

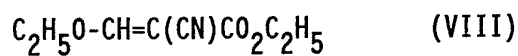
35

5



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  har de ovenfor anførte betydninger, med ethylethoxy-methylencyanoacetat med formlen:

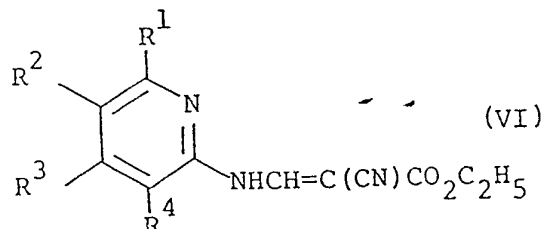
10



i nærværelse af aluminiumazid, som fortrinsvis er dannet in situ ved omsætning af aluminiumchlorid og natriumazid, i tetrahydrofuran, fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperaturen herfor,

c) omsætter en forbindelse med formlen (VII) med en forbindelse med formlen (VIII) i fravær af aluminiumazid, isolerer den resulterende forbindelse med formlen:

20



25

behandler denne forbindelse med aluminiumazid, som fortrinsvis er dannet in situ ved omsætning af aluminiumchlorid og natriumazid, i tetrahydrofuran, fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperaturen herfor, og udvinder den ønskede forbindelse ved syretilsætning, og om ønsket omdanner den opnåede forbindelse på i og for sig kendt måde til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, AT man fremstiller 9-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

35