

PATENTCHRIFT 139 854

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

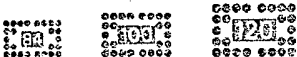
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³
(11)	139 854	(44)	23.01.80	3(51) C 07 D 471/04
(21)	AP C 07 D / 209 808	(22)	15.12.78	
(31)	CI-1794	(32)	29.12.77	(33) HU

-
- (71) siehe (73)
(72) Hermecz, István, Dr. Dipl.-Chem.; Mészáros, Zoltán, Dr. Dipl.-Chem.; Breining, Tibor, Dipl.-Chem.; Virág, Sándor, Dr.; Vasvári, Lelle, Dr. Dipl.-Chem.; Horváth, Ágnes, Dipl.-Chem.; Nagy, Gábor, Dr.; Mándi, Attila, Dr. Dipl.-Chem.; Szücs, Tamás, Dr. Dipl.-Chem.; Bitter, István, Dr. Dipl.-Chem.; Sebestyén, Gyula, Dr., HU
(73) Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára R.T., Budapest, HU
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 113 Berlin, Frankfurter Allee 286
-

- (54) Verfahren zur Herstellung neuer kondensierter Pyrimidin-Derivate
-

(57) Verfahren zur Herstellung von neuen kondensierten Pyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel I, in der R, R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die im Erfindungsanspruch angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen pharmazeutische Wirkungen auf. In erster Linie sind sie gegen Allergie und Asthma wirksam. Ein Beispiel für diese Verbindungen ist
9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure.
- Formel I -



- 1 - 209 808

Verfahren zur Herstellung neuer kondensierter
Pyrimidin-Derivate

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer kondensierter Pyrimidin-Derivate.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es ist bekannt, daß die Pyrido(1,2-a)-pyrimidin-Derivate über schmerzstillende und andere, auf das Zentralnervensystem ausgeübte Wirkungen verfügen (GB-PS-Nr. 1 209 946).

Eine der bevorzugtesten dieser Verbindungen ist das in der klinischen Praxis als Analgetikum angewendete 1,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidiniummethosulfat (PROBON^R, Rimazolium)

(Arzneimittelforschung 22, 815, 1972). Die Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate werden aus den entsprechenden (2-Pyridyl-aminomethylen)-malonsäuredialkylestern durch Ringschluß hergestellt. Andere substituierte Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate sind in der GB-PS Nr. 1 454 312 beschrieben.

Es ist jedoch eine Reihe von Fällen bekannt, für die die schmerzstillende bzw. sonstige Wirkung dieser Mittel nicht ausreicht bzw. wo unangenehme Nebenwirkungen auftreten.

Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung sollen verbesserte Mittel zur Verfügung gestellt werden, die vor allem bei Allergien und Asthma einsetzbar sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I, worin

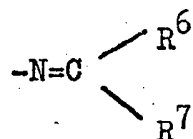
R für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R¹ für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Styrylgruppe, eine Carboxylgruppe oder ein Carboxylderivat steht oder aber

R und R¹ zusammen eine $-(CH=CH)_2$ -Gruppe bilden, wobei die unterbrochene Linie eine weitere C-C Bindung bedeutet, während in jedem anderen Falle in 6,7-Stellung eine Einfachbindung vorliegt,

R² für Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

- R^3 Wasserstoff, eine Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Arylgruppe, eine Carboxylgruppe oder ein Carboxylderivat oder eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-COOH$ (worin m für eine Zahl zwischen 1 und 3 steht) oder ein durch Reaktion der Carboxylgruppe gebildetes Derivat derselben ist,
- R^4 für Wasserstoff, eine gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Carboxyl substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, für eine Trifluormethylgruppe, gegebenenfalls eine substituierte Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, für eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder für einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus steht.
- R^5 für Wasserstoff, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls eine substituierte Benzoyl- oder Heteroaroylgruppe steht oder aber
- R^4 und R^5 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Piperidino-, Pyrrolidino- oder Morpholinoring bilden, oder aber
- R^4 und R^5 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Gruppe der allgemeinen Formel -



bilden, worin R^6 für Wasserstoff und R^7 eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht.

In den Schutzzumfang der allgemeinen Formel I fallen ferner die physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, Stereoisomere, optisch aktiven und geometrischen Isomere und Tautomere der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck "niedere Alkylgruppe" sind - an sich wie auch in Zusammensetzungen, zum Beispiel "niedere Alkoxygruppe" gerade oder verzweigte, aliphatische, gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen, so zum Beispiel Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, Neopentyl-, n-Hexylgruppe usw..

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck "Carboxylderivat" sind die üblichen Carbonsäurederivate zu verstehen, zum Beispiel niedere Alkoxy-carbonyl-, Aryl-oxycarbonyl-, Aralkoxy-carbonyl- oder andere Estergruppen, eine gegebenenfalls durch niedere Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppen einfach oder zweifach substituierte Carbamoylgruppe, eine Cyano-, eine Carbonsäurehydrazinogruppe oder eine Hydroxamsäure (-CO-NHOH).

Der Ausdruck "Arylgruppe" bezeichnet - sowohl an sich wie auch in Zusammensetzungen, zum Beispiel: Aryloxygruppe - gegebenenfalls substituierte aromatische Gruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen (zum Beispiel Phenyl- oder Naphthylgruppe oder deren substituierte Derivate).

Der Ausdruck "Aralkylgruppe" bezeichnet - sowohl an sich wie auch in Zusammensetzungen, zum Beispiel: Aralkyloxygruppe - durch Phenyl oder Naphthyl substituierte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Benzyl-, β -Phenyläthyl-, α, β -Diphenyläthyl-, β, β -Diphenyläthylgruppen usw..

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck "gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe" sind durch Hydroxyl, Halogen, Carboxyl oder Carboxylderivat, Amino, substituiertes Amino, Alkoxy oder Alkanoyloxy substituierte Alkylgruppe zu verstehen, zum Beispiel eine Tri-

fluormethyl-, eine Hydroxyäthyl-, eine Aminoäthyl-, eine Carboxymethyl-, eine β -Carboxyäthylgruppe usw.

Der Ausdruck "niedere Alkanoylgruppe" bezeichnet die Säureradikale von Alkancarbonsäuren mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, oder Butyrylgruppe.

Mit dem Ausdruck "Aroylgruppe" sind die Säureradikale aromatischer Carbonsäuren (zum Beispiel gegebenenfalls substituierte Benzoesäure) gemeint.

Der Ausdruck "Heteroaroylgruppe" steht für die Säureradikale heterocyclischer Carbonsäuren (zum Beispiel Pyridin-2-3- oder 4-carbonsäure, Furancarbonsäure usw.).

Der Ausdruck "heterocyclische Gruppe" bezieht sich auf mono- oder bicyclische, 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelheteroatome enthaltende, gegebenenfalls substituierte aromatische oder teilweise oder vollständig gesättigte Ringe, zum Beispiel eine Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Benzofuranyl-, Benzoxazolyl-, Oxazolyl-, Oxadiazolyl-, Imidazolyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazinyl-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder N-Methylpiperazinylgruppe.

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck "Heteroarylgruppe" sind mono- oder bicyclische, 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelheteroatome enthaltende, gegebenenfalls substituierte aromatische Ringe zu verstehen, so zum Beispiel eine Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Benzofuranyl-,

Benzoxazolyl-, Oxazolyl-, Oxadiazolyl-, Imidazolyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazdyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl- oder Triazonylgruppe.

Die Gruppe $-NR^4R^5$ kann eine gegebenenfalls kondensierte, gegebenenfalls weitere Heteroatome enthaltende Gruppe mit 5 oder 6 Gliedern sein (zum Beispiel eine Pyrrolyl-, Pyrrolidinyl-, Pyrrolinyl-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolylgruppe).

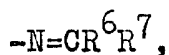
Die Arylgruppen, der Arylring der Aralkylgruppen und die heterocyclischen Gruppen können gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierte sein, zum Beispiel durch folgende Substituenten: Halogen, zum Beispiel Chlor, Jod oder Fluor, niederes Alkyl, zu, Beispiel Methyl-, Äthylgruppe, niederes Alkoxy, wie Methoxy, Äthoxy usw., niederes Alkylendioxy, zum Beispiel Methylendioxy-, Äthylendioxy- oder Propylendioxygruppe, Mono-, Di- oder Trihalogenalkyl, zum Beispiel Trifluormethyl, Amino, Alkanoylamino, substituiertes Amino, Carboxyl oder Carboxylderivat, Sulfonsäuregruppe oder deren Salz oder Ester, Hydroxyl-, Alkanoyloxy, Aroyloxy, Heteroaroyloxy, Nitro, Mercapto, niederes Alkalthio.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen pharmazeutische Wirkungen auf, in erster Linie sind sie gegen Allergie und Asthma wirksam.

Von den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind besonders diejenigen bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R Wasserstoff;
R¹ Wasserstoff, niederes Alkyl, insbesondere Methyl,

- R^2 Styryl oder niederes Alkoxy-carbonyl, insbesondere Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl; Wasserstoff, niederes Alkyl, zum Beispiel Methyl, oder Hydroxyl;
- R^3 Carboxyl, niederes Alkoxy-carbonyl, insbesondere Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, Carbamoyl, Cyano, Formyl, niederes Alkyl, insbesondere Methyl oder Phenyl;
- R^4 Wasserstoff, niederes Alkyl, insbesondere Methyl, Hydroxyäthyl, Carboxyalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl, Trifluormethyl, Benzyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Benzothiazol-2-yl, Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl;
- R^5 Wasserstoff, niederes Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Benzoyl oder Nicotinoyl oder die Gruppe
- $-NR^4R^5$ Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel



worin R^6 für Wasserstoff und R^7 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.

R^4 steht besonders bevorzugt für eine Phenylgruppe, die in o-, m- und/oder p-Stellung gegebenenfalls eine, zwei oder drei der folgenden Substituenten trägt: Hydroxyl, Halogen, niederes Alkyl, Sulfonsäure, Carboxyl oder Carboxylderivat, Alkoxy, Alkylendioxy, Amino, substituiertes Amino, Nitro- Trifluormethyl.

Über besonders günstige Eigenschaften verfügen diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R für Wasserstoff, R^1 für Methylgruppe, R^2 für Wasserstoff, R^3 für Carboxylgruppe, R^4 für gegebenenfalls

substituierte Phenylgruppe, R^5 für Wasserstoff steht, sowie die physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit physiologisch verträglichen Säuren Salze gebildet werden, zum Beispiel Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, Sulfate, Nitrate, Phosphate, Maleate, Succinate, Acetate, Tartrate, Lactate, Fumarate, Citrate usw.

Aus den eine Carboxylgruppe oder Sulfonsäuregruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit physiologisch verträglichen Basen Salze gebildet werden, zum Beispiel Alkalimetallsalze wie die Natrium- und Kaliumsalze, ferner die mit organischen Aminen gebildeten Salze wie Triäthylaminsalze, Äthanolaminsalze usw.

Die Erfindung erstreckt sich auf die optischen und geometrischen Isomere und die Tautomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Struktur der geometrischen Isomere ist in den allgemeinen Formel IA und IB gezeigt: Die Tautomerie der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird durch das Reaktionsschema A veranschaulicht.

Bei den als Substituenten R^2 eine Hydroxylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I kann auch die Erscheinung der Keto-Enol-Tautomerie eintreten. Dies wird durch das Reaktionsschema B veranschaulicht:

(In den Formeln ist die Bedeutung der Substituenten die gleiche wie oben.)

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie der pharmakologisch verträglichen Salze, Hydrate, optisch aktiven, geometrischen und Stereoisomeren und Tautomeren dieser Verbindungen wird durchgeführt, indem man

- a) zur Herstellung von als R^4 gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe und als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin die Bedeutung von R , R^1 , R^2 , R^3 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist, mit einem Diazoniumsalz der allgemeinen Formel III, worin Ar für gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe steht, oder dessen reaktionsfähigem Derivat umsetzt, oder
- b) Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin die Bedeutung von R^4 und R^5 die gleiche wie oben ist, beziehungsweise zur Herstellung von als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umsetzt, oder
- c) Verbindungen der allgemeinen Formel V, worin die Bedeutung von R , R^1 , R^2 , R^3 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist, und L für eine austretende Gruppe steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI, worin die Bedeutung von R^4 und R^5 die gleiche wie oben ist, umsetzt und das erhaltene Produkt nach gegebenenfalls erfolgter Abtrennung oxydiert, oder
- d) Verbindungen der allgemeinen Formel VII, worin die Bedeutung von R , R^1 , R^3 , R^2 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist und L^1 für eine austretende Gruppe steht, oder die Tautomeren dieser Verbindungen mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI umsetzt, oder
- e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, worin die Bedeutung von R , R^1 , R^2 , R^3 , L^1 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel IX, worin die Bedeutung von

R^4 und R^5 die gleiche wie oben ist, oder dessen Salz umsetzt, oder

- f) zur Herstellung von als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I Verbindungen der allgemeinen Formel X, worin die Bedeutung von R, R^1 , R^2 , R^3 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin die Bedeutung von R^4 die gleiche wie oben ist, umsetzt, oder
- g) zur Herstellung von als R^4 gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe und als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I Verbindungen der allgemeinen Formel XII, worin die Bedeutung von R, R^1 , R^2 , R^3 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist und K für eine austretende Gruppe steht, mit einem Diazoniumsalz der allgemeinen Formel III, worin die Bedeutung von Ar die gleiche wie oben ist, oder dessen reaktionsfähigem Derivat umsetzt und aus dem gebildeten Produkt, gegebenenfalls nach seiner Isolierung, die austretende Gruppe K entfernt,

und gewünschtenfalls die erhaltende Verbindung der allgemeinen Formel I folgenden Umsetzungen unterzieht: die Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 in an sich bekannter Weise zu anderen Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 umsetzt, saure Gruppen enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen Basen zu Salzen umsetzt, basischen Charakter aufweisende Verbindungen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen Säuren zu Säureadditionssalzen umsetzt, die Verbindungen der allgemeinen Formel I aus ihren mit Säuren oder Basen gebildeten Salzen freisetzt, eine raceme Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optischen Antipoden zerlegt.

Gemäß der Variante a) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, die als Substituenten R^4 gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe und als Substituenten R^5 Wasserstoff enthalten. Erfindungsgemäß wird dabei eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Diazoniumsalz der allgemeinen Formel III oder dessen reaktionsfähigeem Derivat umgesetzt, Als Diazoniumsalz kann zum Beispiel eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII, worin die Bedeutung von Ar die gleiche wie oben ist, oder eine der in Org.Reactions Vol.10, 147 (1959) (John Wilens and Sons Inc. London) beschriebenen Verbindungen verwendet werden. Die Reaktion wird bei unter 50°C liegenden Temperaturen, vorzugsweise bei 0 bis 20°C vorgenommen. Dabei kann entweder die Verbindung der allgemeinen Formel II zu der sauren Diazoniumsalzlösung gegeben werden oder umgekehrt. Die Reaktionskomponenten werden vorzugsweise im äquimolaren Verhältnis eingesetzt, jedoch kann auch mit einem geringen Überschuß der einen oder anderen Komponente gearbeitet werden. Die Reaktion wird gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels (zum Beispiel Natriumacetat) vorgenommen. Als Reaktionsmedium wird vorzugsweise das bei Reaktionen mit Diazoniumsalzen übliche wäßrige Medium gewählt.

Gemäß der Verfahrensvariante b) werden als Substituenten R^5 Wasserstoff enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzen von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV oder deren reaktionsfähigen Derivaten hergestellt. Als reaktionsfähiges Derivat der Verbindung der allgemeinen Formel IV kommt zum Beispiel eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV, worin die Bedeutung von R^4 die gleiche wie oben ist, oder eines der in Chem.Pharm. Bull. 25, 731-739 (1977) beschriebenen Derivate in Frage. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel-

können zum Beispiel aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, ferner Pyridin, Alkanole, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, verwendet werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Erwärmen, besonders vorteilhaft am Siedepunkt des Reaktionsgemisches vorgenommen. Das bei der Reaktion entstehende Wasser kann durch azeotrope Destillation (zum Beispiel mit Benzol oder Toluol) entfernt oder mit wasserentziehenden Mitteln, zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid, gebunden werden.

In den bei der Verfahrensvariante c) als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel V ist L eine der üblichen austretenden Gruppen, zum Beispiel Halogenatom, Alkylsulfonyloxygruppe (z.B. Methansulfonyloxygruppe), gegebenenfalls substituierte Arylsulfonyloxygruppe (z.B. p-Toluolsulfonyloxy- oder p-Bromphenylsulfonyloxygruppe) oder Alkaloxyloxygruppe (z.B. Acetoxygruppe). Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel V mit der Verbindung der allgemeinen Formel VI wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels vorgenommen. Als Säurebindemittel werden vorzugsweise Alkalicarbonate (Natrium- oder Kaliumcarbonat), Alkalihydrogencarbonate (z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat), die Alkalisalze schwacher organischer Säuren (z.B. Natriumacetat) oder der Überschuss der Ausgangsverbindung VI verwendet. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel vorgenommen werden. Als Reaktionsmedium finden besonders aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol, oder Ester, zum Beispiel Äthylacetat, Alkohole, zum Beispiel Methanol oder Äthanol oder Dimethylformamid Verwendung. Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von 0 - 200°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, jedoch auch unter Erwärmen oder am Siedepunkt des Reaktionsgemisches vorgenommen werden.

In den bei der Verfahrensvariante c) als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel V ist L eine der üblichen austretenden Gruppen, zum Beispiel Halogenatom, Alkylsulfonyloxygruppe (z.B. Methansulfonyloxygruppe), gegebenenfalls substituierte Arylsulfonyloxygruppe (z.B. p-Toluolsulfonyloxy- oder p-Bromphenylsulfonyloxygruppe) oder Alkaloyloxygruppe (z.B. Acetoxygruppe). Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel V mit der Verbindung der allgemeinen Formel VI wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels vorgenommen. Als Säurebindemittel werden vorzugsweise Alkalicarbonate (Natrium- oder Kaliumcarbonat), Alkalihydrogencarbonate (z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat), die Alkalisalze schwacher organischer Säuren (z.B. Natriumacetat) oder der Überschuß der Ausgangsverbindung VI verwendet. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel vorgenommen werden. Als Reaktionsmedium finden besonders aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol, oder Ester, zum Beispiel Äthylacetat, Alkohole, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, oder Dimethylformamid Verwendung. Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von 0 - 200°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, jedoch auch unter Erwärmen oder am Siedepunkt des Reaktionsgemisches vorgenommen werden.

Als Intermediäre treten bei der Reaktion wahrscheinlich Verbindungen der allgemeinen Formel XV auf, worin die Bedeutung von R, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist, welche nach ihrer gegebenenfalls erfolgenden Abtrennung durch Oxydation zu den gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Bevorzugt geht man so vor, daß man das Intermediäre nicht isoliert, sondern das dieses enthaltende Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur

oder unter Erwärmen der Einwirkung des Luftsauerstoffes aussetzt, wobei die Oxydation abläuft.

Gemäß der Verfahrensvariante d) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VII oder ihr Tautomeres mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umgesetzt. In der Formel VII steht L^1 für eine der üblichen austretenden Gruppen, d.h. kann zum Beispiel Halogen (Chlor oder Brom), Alkylsulfonyloxy (z.B. Methansulfonyloxy), gegebenenfalls substituiertes Arylsulfonyloxy (z.B. p-Toluolsulfonyloxy oder p-Bromphenylsulfonyloxy), Alkaloyloxy (z.B. Acetoxy) oder Hydroxylgruppe sein. Die Reaktion wird zweckmäßig in Gegenwart eines Säurebindemittels vorgenommen. Als Säurebindemittel kommen Alkalicarbonate (z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat), Alkalihydrogencarbonate (z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat), die Alkalisalze schwacher organischer Säuren (z.B. Natriumacetat) oder ein Überschuß der Ausgangsverbindung VI in Frage. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel vorgenommen werden. Als Reaktionsmedium werden bevorzugt aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol, oder Ester, zum Beispiel Äthylacetat, Alkohole, zum Beispiel Methanol, Äthanol oder Dimethylformamid verwendet. Die Umsetzung wird bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, zweckmäßig am Siedepunkt des Reaktionsgemisches vorgenommen.

Werden Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel VII verwendet, in denen L^1 für Hydroxylgruppe steht, so läßt man die Reaktion zweckmäßig in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid, ablaufen.

Die gemäß der Verfahrensvariante e) erfolgende Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII und IX

wird unter den bei der d) Verfahrensvariante bereits beschriebenen Bedingungen vorgenommen. Das Amin der allgemeinen Formel IX kann auch in Form seines Salzes, zum Beispiel des Carbonates, eingesetzt werden.

Die gemäß der Verfahrensvariante f) vorgenommene Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln X und XI wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel ausgeführt. Als Reaktionsmedium kommen aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol, oder Alkanole, zum Beispiel Methanol, Äthanol, ferner Ester, zum Beispiel Äthylacetat, Äther, zum Beispiel Dioxan, in Frage. Die Reaktion wird zweckmäßig in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid, vorgenommen. Die Reaktionstemperatur kann, abhängig von dem verwendeten Lösungsmittel, zwischen 0 und 200° C liegen. Vorzugsweise wird unter Erwärmen gearbeitet.

Gemäß der Verfahrensvariante g) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel XII mit einem Diazoniumsalz der allgemeinen Formel III oder mit dessen reaktionsfähigem Derivat umgesetzt und aus dem gebildeten Produkt die austretende Gruppe K (gegebenenfalls nach Isolieren der Verbindung) entfernt. In der Ausgangsverbindung XII kann K für eine beliebige leicht austretende Gruppe stehen, zum Beispiel für Formyl-, niedere Alkynoyl- (zum Beispiel Acetyl-), gegebenenfalls substituierte Arcyl- (zum Beispiel Benzyl-) oder Heteroarcylgruppe, für Carboxylgruppe oder deren Derivat (zum Beispiel Carbonsäureester-, Carbamoyl-, substituierte Carbamoyl-, Säureacid- oder Cyanogruppe) stehen. Als reaktionsfähige Derivate der Diazoniumsalze der allgemeinen Formel III kommen die in Zusammenhang mit der Verfahrensvariante a) genannten in Frage. Die Reaktion wird in Wasser oder einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel (zum

Beispiel Alkanole, Pyridin usw.) vorgenommen. Gegebenenfalls wird in Gegenwart eines Säurebindemittels gearbeitet. Als solches können zum Beispiel Natriumacetat oder Alkalihydroxyde verwendet werden. Die Reaktion wird bei Temperaturen unter 50°C , zweckmäßig bei $0-20^{\circ}\text{C}$, vorgenommen.

Die bei der Umsetzung entstehenden Intermediäre entsprechen vermutlich der allgemeinen Formel XVI, worin die Bedeutung von R, R^1 , R^2 , R^3 , K, Ar und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist. Diese Verbindungen können durch saure oder alkalische Behandlung (Org. Reactions Vol. 10, 143-178, 1959, John Wilnes and Sons Inc. London) auf die bei der Japp-Klingemann-Reaktion beschriebene Weise zu den Entprodukten der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Mit der Verfahrensvariante g) können Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden, in denen R^4 für gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe und R^5 für Wasserstoff steht.

Die gemäß den obigen Verfahrensvarianten erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. In vielen Fällen scheidet sich die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form ihres Salzes oder Hydrates aus dem Reaktionsgemisch ab und kann durch Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt werden. Wurde die Reaktion in wäßrigem Medium durchgeführt, so wird das Endprodukt mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel (zum Beispiel Benzol, Chloroform, Äther) aus dem Reaktionsgemisch ausgeschüttelt und durch Eindampfen des organischen Extraktes isoliert. Wurde die Reaktion in einem organischen Lösungsmittelmedium vorgenommen, so wird die Verbindung der allgemeinen Formel I durch Entfernen des Lösungsmittels isoliert. Die erhaltenen Ver-

bindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls durch Umkristallisieren oder auf chromatographischem Wege gereinigt werden.

Eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden. Die Umsetzung wird an den Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 vorgenommen. Diese nachträglichen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise, unter den bei Reaktionen derartigen Typs üblichen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

Eine als Substituent R^1 , R^2 oder R^3 beziehungsweise in einer der Gruppen R^4 oder R^5 vorliegende Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise zu einer Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- oder Alkyl-aryloxy-carbonylgruppe verestert werden. Die Veresterung kann zum Beispiel durch Umsetzen mit dem entsprechenden Alkohol oder Phenol in Gegenwart eines sauren Katalysators oder durch Behandeln mit einem Diazoalkan (zum Beispiel Diazomethan, Diazoäthan) erfolgen.

Ein eine Carboxylgruppe enthaltendes Derivat kann durch Erwärmen decarboxyliert werden, wobei das entsprechende, an Stelle der Carboxylgruppe Wasserstoff enthaltende Derivat entsteht. Die Decarboxylierung läßt man zweckmäßig in Gegenwart einer Säure (zum Beispiel Phosphorsäure) ablaufen.

Ein eine Carboxylgruppe enthaltendes Derivat kann durch Umsetzen mit dem entsprechenden Amin zu einem gegebenenfalls substituierten Säureamid umgesetzt werden. Die substituierten Säureamide werden in an sich bekannter Weise über einen aktiven Ester (zum Beispiel den mit Chloramiesensäureäthylester gebildeten aktiven Ester) hergestellt.

Eine als Substituent R^1 , R^2 oder R^3 beziehungsweise in einer der Gruppen R^4 oder R^5 vorliegende Estergruppe kann durch Erwärmen mit einem Überschuß des entsprechenden Alkohols umgeestert werden. Ester der allgemeinen Formel I können durch saure oder basische Behandlung zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Die basische Hydrolyse wird durch Erwärmen mit Alkalihydroxyd in wäßrigem oder alkanolischem Medium vorgenommen, aus dem gebildeten Alkalisalz wird die Säure durch Ansäuern freigesetzt. Bei Hydrolyse mit Mineralsäuren wird unmittelbar die freie Carbonsäure erhalten.

Ein Ester der allgemeinen Formel I kann durch Umsetzen mit Ammoniak in wäßrig-alkoholischem Medium zu dem entsprechenden Säureamid der allgemeinen Formel I, durch Behandeln mit einem gegebenenfalls substituierten Hydrazin (zum Beispiel Hydrazin, Methyl- oder Phenylhydrazin) zu dem entsprechenden Hydrazid der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Eine als Substituenten R^1 , R^2 oder R^3 beziehungsweise in einer der Gruppen R^4 oder R^5 vorliegende Cyanogruppe kann durch Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure, konzentrierter Salzsäure oder durch Erhitzen in konzentrierter Alkalilauge zur Carboxylgruppe umgebildet werden, beziehungsweise durch in der Kälte durchgeführte saure Hydrolyse oder durch bei etwa 50°C vorgenommene alkalische Hydrolyse sind die entsprechenden Säureamide der allgemeinen Formel I erhältlich. (Bei der alkalischen Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd gearbeitet.)

Eine als Substituenten R^1 , R^2 oder R^3 beziehungsweise in den Gruppen R^4 oder R^5 eine Carbamoylgruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I kann durch in saurem

oder basischem Medium erfolgendes Erwärmen zu der entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Schwer hydrolysierbare Säureamide der allgemeinen Formel I werden dabei zum Beispiel in Gegenwart von Salpetersäure hydrolysiert.

Carbonsäurehydrazide der allgemeinen Formel I können durch Kochen in saurem oder basischem Medium zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden.

Eine als R^5 Wasserstoff enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I kann durch Acylieren zu der entsprechenden, als Substituenten R^5 eine Formyl-, Alkanoyl-, Aroyl- oder Heteroaroylgruppe enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I umgebildet werden. Acyliert wird in an sich bekannter Weise mit der entsprechenden Carbonsäure oder deren reaktionsfähigen Derivaten. Als Acylierungsmittel werden vorzugsweise Säurehalogenide, zum Beispiel Säurechloride, Säureanhydride oder aktive Ester, zum Beispiel Pentachlorphenylester, verwendet. Die Acylierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels, zum Beispiel Triäthylamin, vorgenommen. Wird mit einer freien Carbonsäure acyliert, so ist es vorteilhaft, in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels (z.B. Dicyclohexylcarbodiimid) zu arbeiten. Es kann auch mit den aus der Peptidchemie bekannten Acylierungsmitteln und Methoden acyliert werden.

Eine als R^4 und R^5 Wasserstoff enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I kann durch Kondensation mit einem Aldehyd in die entsprechende, an Stelle von $-NR^4R^5$ eine Gruppe der allgemeinen Formel $-N=CR^6R^7$ enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden. Die Kondensierungsreaktion wird in einem inerten Lösungsmittelmedium (zum Beispiel Benzol, Toluol)

bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen vorgenommen. Das sich bei der Reaktion bildende Wasser kann durch azeotrope Destillation oder mit einem wasserentziehenden Mittel entfernt werden. Als Aldehyd kann zum Beispiel Acetaldehyd oder Benzaldehyd verwendet werden.

Eine als Substituent R^4 und/oder R^5 vorliegende Arylgruppe kann einer (oder mehreren) an sich bekannten Umsetzungen unterworfen werden. Als R^4 und/oder R^5 unsubstituiertes Phenyl enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I können zum Beispiel unter Kühlen mit einem Salpetersäure-Schwefelsäure-Gemisch nitriert werden, das erhaltene Nitroderivat wird gewünschtenfalls - zum Beispiel auf katalytischem Wege - reduziert, das erhaltene Aminoderivat gewünschtenfalls alkyliert oder acyliert. Diese nachträglichen Umsetzungen gehören ebenfalls zum Gegenstand der Erfindung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können aus ihren mit Säuren oder Laugen gebildeten Salzen in an sich bekannter Weise freigesetzt werden. Aus basischen Verbindungen der allgemeinen Formel I kann durch Umsetzen mit anorganischen oder organischen Säuren das Säureadditionssalz gebildet werden. Die Salzbildung erfolge in an sich bekannter Weise, indem die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I mit der in äquivalenter Menge oder im Überschuß verwendeten Säure in einem inerten organischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht wird.

Die sauren Gruppen (Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppe) enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Umsetzen mit Basen (zum Beispiel Alkalihydroxyde, Erdalkalihydroxyde, organische Amine) zu den mit Basen gebildeten Salzen umgesetzt werden.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die als R und/oder R¹ andere Substituenten als Wasserstoff aufweisen, enthalten ein Asymmetriezentrum und können als optisch aktive Verbindungen oder als Racemat vorliegen. Die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I können zum Beispiel erhalten werden, indem man bei den Verfahrensvarianten a)-g) optisch aktive Ausgangsstoffe der allgemeinen Formeln II, V, VII, VIII, X oder XII einsetzt, oder indem man eine raceme Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optisch aktiven Antipoden zerlegt. Dies kann in ansich bekannter Weise erfolgen. Carboxylgruppen enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I können zum Beispiel in die optischen Isomeren aufgetrennt werden, indem man das Racemat mit einer optisch aktiven Base (zum Beispiel mit Threo-1-(p-nitrophenyl)-2-aminopropan-1,3-diol) umsetzt, die Glieder des sich bildenden diastereomeren Salzpaares auf Grund ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften - zum Beispiel durch Kristallisieren - voneinander abtrennt und die voneinander getrennten optischen Antipoden der allgemeinen Formel I durch Behandeln mit einer starken Base aus dem Salz freisetzt.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten kondensierten Ringssysteme sind zum Teil bekannt. Die Verbindungen der allgemeinen Formeln II, VIII und X können auf aus der Literatur (Arzneimittelforschung 22, 815, 1972) oder in analoger Weise hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V können zum Beispiel durch Halogenieren der Verbindungen der allgemeinen Formel II erhalten werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind zugänglich, indem man die Verbindungen V und IX miteinander kondensiert, das Kondensationsprodukt oxydiert und anschließend hydrolysiert. Die Verbindungen der allgemeinen Formel XII werden durch Umsetzen der Verbindungen der allge-

meinen Formel II mit dem Vielmeyer-Haack-Reagens oder mit Phosgenimmuniumchlorid und Weiterverarbeitung des erhaltenen Produktes erhalten. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln III, IV, VI, IX und XI sind aus der Literatur gut bekannte, teils handelsübliche Produkte. Die im Handel nicht erhältlichen dieser Verbindungen können durch aus der Literatur bekannte Umsetzungen einfach hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen mehrere pharmakologische Wirkungen auf: sie sind entzündungshemmend, schmerzstillend, anti-aterogen, hemmen die Thrombusaggregation, regulieren den Kreislauf und die Herzfunktion, wirken auf das Zentralnervensystem, haben eine tranquillante Wirkung, ferner PG-antagonistische, antibakterielle und antifungale Wirkung sowie eine Wirkung gegen Locus. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind daher in der Human- und Veterinärmedizin anwendbar, Besonders hervorzuheben ist die Wirkung gegen Allergie und gegen Asthma.

Die durch die Wechselwirkung von Antigen und Antikörper erzeugten allergischen Reaktionen manifestieren sich in den unterschiedlichen Organen und Geweben auf sehr verschiedene Weise. Eine der häufigsten Formen der Allergie ist das Asthma. Als Mittel gegen Asthma wird verbreitet das Dinatriumchromoglycat (1,3-bis-(2-Carboxy-chromon-6-yl-oxy)-2-hydroxy-propan, Intal^R) angewendet, welches jedoch oral nicht verabreichbar ist, sondern nur durch Inhalieren, unter Verwendung eines komplizierten Hilfsmittels (Spinhaler) seine Wirkung ausübt. Es wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel O sowohl bei oraler oder intravenöser Applikation wie auch bei Inhalation die allergischen Symptome mit ausgezeichnetem Ergebnis heilen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit den zur Bestimmung der Antiallergie-Wirkung dienenden Standard-Tests nachgewiesen. Bei dem PCA-Test (Ovary: J.Immun. 81, 355 /1955/) und dem Church-Test (British J. Pharm. 46, 56-66 /1972/; Immunology 29, 527-534 /1975/) wurde als Vergleichssubstanz Dinatrium-chromoglycat verwendet. Die Tests wurden an Ratten vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle I

Testverbindung Beispiel Nr.	PCA-test ED ₅₀ / μ M/kg		Church-test ED ₅₀ / μ M/kg i.v.
	i.v.	p.o.	
14	0,60	1,2	0,31
37	0,29	1,0	0,14
Dinatrium-chromoglycat	1,00	unwirksam	0,84

Testverbindung Beispiel Nr.	PCA-test ED ₅₀ i.v. / μ M/kg		Released Hist. in vitro EC ₅₀ / μ M/L
18	0,53		100
23	0,53		120

Testverbindung Beispiel Nr.	PCA-test; prozentuelle Wirksamkeit für eine einzige Dose von 320 μ M/kg	Released Hist. in vitro EC ₅₀ / μ M/L
35	100	17,6
16	100	2
41	100	100
48	100	100
50	100	73
45	100	312
43	100	100

Testverbindung Beispiel Nr.	PCA-test ED ₅₀ i.v. / μ M/kg	
41	1,0	
50	0,42	
45	0,61	
43	0,57	

Tabelle II

Verbindung	PGA-Test, ED ₅₀ µM/kg i.v.
9-[(2-Carboxyphenyl)-hydrazono]-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	0,48
9-[(4-Äthoxyphenyl)-hydrazino]-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	1,0
9-[(4-Chlorphenyl)-hydrazono]-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	0,53
9-(3-Pyridyl-hydrazino)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	0,54

Aus den Daten der Tabellen ist ersichtlich, daß repräsentative Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei oraler Verabreichung wirksam sind. Auch bei intravenöser Applikation sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksamer als die bekannte Vergleichsverbindung.

Die Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen ist gering, bestimmt an Ratten und Mäusen liegt sie bei LD₅₀ > 500 mg/kg p.o.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in der Pharmazie in Form von den Wirkstoff sowie inerte feste oder flüssige, anorganische oder organische Trägerstoffe enthaltenden Präparaten verwendet werden. Die Präparate werden auf die in der Arzneimittelherstellung übliche Weise bereitet.

Die Präparate können in zur oralen, parenteralen Verabreichung oder in zur Inhalation geeigneter Form formuliert werden, zum Beispiel als Tablette, Dragee, Kapsel, Bonbon, Pulvergemisch, als Aerosol-Spray, wäßrige Suspension oder Lösung, Injektionslösung oder als Sirup. Die Präparate können geeignete feste Streck- und Trägerstoffe, steriles wäßriges Lösungsmittel oder nichttoxische organische Lösungsmittel enthalten. Den zur oralen Verabreichung vorgesehenen Präparaten können die üblichen Süßstoffe und Geschmacksstoffe zugesetzt werden.

Die oral verabreichbaren Tabletten können als Trägerstoff zum Beispiel Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, ferner Sprengmittel (zum Beispiel Stärke, Alginsäure), Gleitmittel (zum Beispiel Talkum, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumstearat) enthalten. Das Material der Kapseln kann Lactose und Polyäthylenglycol sein. Die wäßrigen Suspensionen können Emulgier- und Suspendiermittel enthalten. Die mit organischen Lösungsmitteln bereiteten Suspensionen können als Lösungsmittel Äthanol, Glycerin, Chloroform usw. enthalten.

Die zur parenteralen Verabreichung und zur Inhalation geeigneten Präparate sind die in einem geeigneten Medium (zum Beispiel Erdnußöl, Sesamöl, Polypropylenglycol oder Wasser) bereiteten Lösungen oder Suspensionen des Wirkstoffes. Die Injektionspräparate können intramuskulär, intravenös oder subcutan appliziert werden. Die Injektionslösungen werden vorzugsweise mit wäßrigem Medium

bereitet, der pH-Wert wird geeignet eingestellt. Die Lösungen können notwendigenfalls als isotonische Salz- oder Glycoselösung bereitet werden.

Zur Heilung von Asthma können die Präparate auch durch Inhalation mittels der üblichen Inhalier- und Vernebelungsvorrichtungen dem Organismus zugeführt werden.

Der Wirkstoffgehalt der Präparate kann innerhalb weiter Grenzen variieren und liegt zwischen 0,005 - 90 %.

Die tägliche Dosis an Wirkstoff kann innerhalb weiter Grenzen variieren und hängt von Alter, Gewicht und Zustand des Kranken, ferner von der Art der Formulierung sowie der Aktivität des jeweiligen Wirkstoffes ab. Bei oraler Anwendung beträgt die tägliche Dosis im allgemeinen 0,05 - 15 mg/kg, während bei intravenöser Verabreichung und Inhalation die Tagesdosis - eventuell auf mehrere Teildosen verteilt - zwischen 0,001 und 5 mg/kg liegt. Diese Angaben haben orientierenden Charakter, den Anforderungen des Einzelfalles und den ärztlichen Vorschriften entsprechend kann davon nach oben oder unten abgewichen werden.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

Zu einem Gemisch aus 18,6 g (0,2 Mol) Anilin und 100 ml 1:1 verdünnter wäßriger Salzsäure werden bei 0 bis 5°C unter Rühren langsam 13,8 g (0,2 Mol) Natriumnitrit in 100 ml Wasser zugetropft. Zu dem Gemisch wird anschlies-

send langsam und unter intensivem Rühren die Lösung von 47,2 g (0,2 Mol) 6-Methyl-4-oxo-6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester in 100 ml Wasser zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 bis 5°C 2 - 3 Stunden lang gerührt und dann über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Zu der Substanz werden 500 ml Wasser und 500 ml Chloroform gegeben, der pH-Wert der wäßrigen Phase wird durch Zusatz von 5 %iger wäßriger Natriumcarbonatlösung auf 7 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase wird zweimal mit 500 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Als Rückstand bleibt ein rotes Öl zurück, welches aus der zwei- bis dreifachen Menge Äthanol kristallisiert. 48,7 g (63,0 %) Produkt werden erhalten, welches bei 86 bis 87°C schmilzt.

Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Äthanol, dieses kann durch Trocknen bei 90 bis 100°C im Vakuum über Phosphorpenoxyd entfernt werden. Der getrocknete 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester schmilzt bei 138 bis 139°C.

Analyse für C₁₈H₂₀N₄O₃

Berechnet:	C 63,51 %	H 5,92 %	N 16,45 %
gefunden:	C 63,53 %	H 6,03 %	N 16,60 %.

Beispiel 2

6,3 g (0,02 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 30 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und zu der Lösung 4,3 ml (0,044 Mol) Phenylhydrazin gegeben. Nach vier-

stündigem Kochen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand werden 30 ml Wasser und 15 ml Chloroform gegeben, dann wird der pH-Wert der wäßrigen Phase unter Rühren mit 10 %iger wäßriger Salzsäure auf 2 bis 3 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase wird zweimal mit 15 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Ein rotes Öl bleibt zurück, welches aus der zwei- bis dreifachen Menge Äthanol kristallisiert. 5,3 g (68,6 %) Produkt werden erhalten, welches bei 86 bis 87°C schmilzt.

Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Äthanol. Dieses kann durch Trocknen bei 90 bis 100°C im Vakuum über Phosphorpentoxyd entfernt werden. Der getrocknete 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester schmilzt bei 138 bis 139°C. Das Produkt gibt mit dem gemäß Beispiel 1 hergestellten Ester keine Schmelzpunktdepression.

Beispiel 3

2,5 g (0,01 Mol) 9-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 7,5 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. Zu der Lösung werden 1,2 ml (0,012 Mol) Phenylhydrazin gegeben. Nach halbstündigem Kochen läßt man das Reaktionsgemisch auskühlen. Orangenfarbene Kristalle scheiden sich ab. Ausbeute 3,5 g (90,6 %), Schmelzpunkt 86 bis 87°C.

Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Äthanol, welches durch Trocknen bei 90 bis 100°C im Vakuum über Phosphorpentoxyd entfernt werden kann. Der getrocknete

9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester schmilzt bei 138 bis 139°C und zeigt mit den gemäß den Beispielen 1 und 2 hergestellten Produkten keine Schmelzpunktdepression.

Beispiel 4

Es wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, daß statt Anilin p-Bromanilin verwendet wird. Der erhaltene 9-(p-Bromphenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester schmilzt bei 188 bis 189°C.

Analyse für $C_{18}H_{19}N_4O_3Br$

Berechnet:	C 51,69 %	H 4,34 %	N 13,39 %	BR 19,0 %
gefunden:	C 51,84 %	H 4,54 %	N 13,26 %	Br 19,13 %.

Beispiel 5

Es wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, daß statt Anilin m-Toluidin verwendet wird. Der erhaltene 6-Methyl-9-(m-methylphenylhydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester schmilzt bei 159 bis 160°C.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Berechnet:	C 64,39 %	H 6,25 %	N 15,80 %
gefunden:	C 64,30 %	H 6,22 %	N 15,85 %.

Beispiel 6

Zu einem Gemisch aus 2,5 g (0,02 Mol) p-Chloranilin und 10 ml 1:1 verdünnter wäßriger Salzsäure werden unter Rühren langsam 1,4 g (0,01 Mol) Natriumnitrit in 10 ml

Wasser zugetropft. Dann werden zu dem Gemisch in mehreren Portionen 12,0 g festes Natriumacetat gegeben und anschließend unter intensivem Rühren langsam 4,7 g (0,02 Mol) 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester in 10 ml Wasser zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 bis 5°C zwei bis drei Stunden lang gerührt und dann über Nacht im Einsschrank stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit wenig Wasser gewaschen. Durch Unkristallisieren aus Äthanol werden 4,2 g (56,0 %) 9-(p-Chlorphenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester erhalten, der bei 177 bis 178°C schmilzt.

Analyse für $C_{18}H_{19}N_4O_3Cl$

Berechnet:	C 57,67 %	H 4,30 %	N 14,90 %	Cl 9,45 %
gefunden:	C 57,35 %	H 4,40 %	N 15,04 %	Cl 9,57 %.

Beispiel 7

Zu einem Gemisch aus 2,9 g (0,02 Mol) p-Toluidin-mono-hydrochlorid und 6 ml 1:1 verdünnter wässriger Salzsäure wird unter Rühren bei 0 bis 5°C langsam die Lösung von 1,4 g (0,02 Mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser zugetropft. Im weiteren wird auf die im Beispiel 5 beschriebene Weise gearbeitet. 4,0 g (56,4 %) 6-Methyl-9-(p-methylphenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden erhalten, der bei 147 bis 149°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Berechnet:	C 64,39 %	H 6,25 %	N 15,80 %
gefunden:	C 64,05 %	H 6,34 %	N 15,71 %.

In den folgenden Beispielen 8 bis 13 wird auf die im Beispiel 6 angegebene Weise gearbeitet, jedoch mit jeweils anderen Aminen als Ausgangsstoff.

Beispiel 8

Ausgehend von 2,6-Dichloranilin wird 9-(2,6-Dichlorphenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der bei 153 bis 154°C schmilzt.

Analyse für $C_{18}H_{18}N_4O_3Cl_2$

Berechnet:	C	52,82 %	H	4,43 %	N	13,68 %	Cl	17,32 %
gefunden:	C	52,42 %	H	4,47 %	N	13,75 %	Cl	17,26 %.

Beispiel 9

Ausgehend von o-Toluidin wird 6-Methyl-9-(o-methylphenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der bei 185°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Berechnet:	C	64,39 %	H	6,25 %	N	15,80 %
gefunden:	C	64,45 %	H	6,01 %	N	15,75 %.

Beispiel 10

Ausgehend von 3,4-Methylenedioxy-anilin wird 6-Methyl-9-(3,4-methylenedioxy-phenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der bei 172 bis 173°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_5$

Berechnet:	C	58,02 %	H	5,38 %	N	14,23 %
gefunden:	C	58,22 %	H	5,39 %	N	14,35 %.

Beispiel 11

Ausgehend von o-Nitroanilin wird 6-Methyl-9-(o-nitrophenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido

[1,2-a₇pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der bei 190 bis 192°C schmilzt.

Analyse für C₁₈H₁₉N₅O₅

Berechnet:	C	56,10 %	H	4,96 %	N	18,17 %
gefunden:	C	56,12 %	H	5,04 %	N	18,12 %

Beispiel 12

Ausgehend von p-Nitroanilin wird 6-Methyl-9-(p-nitrophenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a₇pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der bei 218 bis 219°C schmilzt.

Analyse für C₁₈H₁₉N₅O₅

Berechnet:	C	56,10 %	H	4,96 %	N	18,17 %
gefunden:	C	55,98 %	H	4,80 %	N	18,03 %

Beispiel 13

Ausgehend von Sulfanylamid wird 9-[p-(Aminosulfonyl)-phenyl-hydrazono]-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a₇pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der in Form seines Monohydrates bei 210 bis 213°C schmilzt.

Analyse für C₁₈H₂₁N₅O₅·H₂O

Berechnet:	C	49,42 %	H	5,30 %	N	16,01 %	S	7,33 %
gefunden:	C	49,01 %	H	5,11 %	N	15,74 %	S	7,52 %

Beispiel 14

Zu einem Gemisch aus 93,1 g (1,0 Mol) Anilin und 480 ml 1:1 verdünnter wäßriger Salzsäure wird bei 0 bis 5°C unter Rühren langsam die Lösung von 68,9 g (1,0 Mol) Natriumnitrit in 500 ml Wasser zugetropft. Dann wird das Reaktionsgemisch langsam mit 65,0 g festem Natriumacetat versetzt.

Zu 208,2 g (1,0 Mol) 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden 500 ml Wasser gegeben, und der pH-Wert der Lösung wird mit 10 %iger wäßriger Natriumcarbonatlösung auf 7 eingestellt. Diese Lösung wird unter intensivem Rühren langsam in die vorher bereitete Diazoniumsalzlösung eingetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 bis 5°C 2 bis 3 Stunden lang gerührt und dann über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird in wäßriger Natronlauge gelöst und die Lösung mit Aktivkohle geklärt. Dann wird die Lösung angesäuert, die ausfallenden Kristalle werden abfiltriert. 293,0 g (93,8 %) 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die bei 255 bis 256°C schmilzt. (Nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid liegt der Schmelzpunkt bei 267 bis 268°C.)
Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C	61,53 %	H	5,16 %	N	17,94 %
gefunden:	C	61,62 %	H	5,26 %	N	18,10 %

Beispiel 15

Zu einer Lösung von 0,6 g (0,015 Mol) Natriumhydroxyd in 25 ml Wasser werden 3,4 g (0,01 Mol) 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester gegeben. Die Suspension wird bei 50 bis 60°C 4 bis 5 Stunden lang gerührt, wobei alles in Lösung geht. Der pH-Wert wird mit 1:1 verdünnter wäßriger Salzsäure auf 2 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. 2,7 g (86,4 %) 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten,

die bei 267 bis 268°C schmilzt und mit dem gemäß Beispiel 14 hergestellten Produkt keine Schmelzpunktdepression zeigt.

In den folgenden Beispielen 16 bis 23 wird auf die Beispiel 14 beschriebene Weise gearbeitet, jedoch jeweils von anderen Aminen ausgegangen.

Beispiel 16

Ausgehend von p-Bromanilin wird 9-(p-Bromphenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 250 bis 252°C schmilzt.

Analyse für $C_{17}H_{16}N_4O_5$

Berechnet:	C	49,12 %	H	3,86 %	N	14,32 %	Br	20,43 %
gefunden:	C	48,90 %	H	3,86 %	N	14,36 %	Br	20,66 %.

Beispiel 17

Ausgehend von Antranilsäure wird 9-(o-Carboxyphenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 266 bis 268°C schmilzt.

Analyse für $C_{17}H_{16}N_4O_5$

Berechnet:	C	57,30 %	H	4,53 %	N	15,72 %
gefunden:	C	57,87 %	H	4,40 %	N	15,62 %.

Beispiel 18

Ausgehend von p-Chloranilin wird 9-(p-Chlorphenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 262 bis 264°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$

Berechnet: C 55,42 % H 4,36 % N 16,16 % Cl 10,22 %
gefunden: C 55,40 % H 4,21 % N 16,02 % Cl 10,21 %.

Beispiel 19

Ausgehend von o-Toluidin wird 6-Methyl-9-(o-methylphenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyridin /-1,2-a_7 pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 221 bis 223°C schmilzt.

Analyse für $C_{17}H_{18}N_4O_3$

Berechnet: C 62,57 % H 5,56 % N 17,17 %
gefunden: C 62,83 % H 5,55 % N 16,83 %.

Beispiel 20

Ausgehend von 2,6-Dimethylanilin wird 6-Methyl-9-(2,6-dimethylphenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/-1,2-a_7pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 192 bis 193°C schmilzt.

Analyse für $C_{18}H_{20}N_4O_3$

Berechnet: C 63,14 % H 5,88 % N 16,36 %
gefunden: C 63,14 % H 5,93 % N 16,15 %.

Beispiel 21

Ausgehend von 2,4,5-Trimethylanilin wird 6-Methyl-9-(2,4,5-trimethylphenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/-1,2-a_7pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 224 bis 226°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Berechnet: C 62,78 % H 6,28 % N 15,81 %
gefunden: C 62,43 % H 6,07 % N 15,32 %.

Beispiel 22

Ausgehend von 2,4,6-Trimethylanilin wird 6-Methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl-hydrazono)-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 195 bis 197°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_4O_3$

Berechnet:	C 62,78 %	H 6,26 %	N 15,81 %
gefunden:	C 63,29 %	H 6,17 %	N 15,68 %.

Beispiel 23

Ausgehend vom 3-Aminopyridin wird 6-Methyl-9-(3-pyridyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt, die bei 236 bis 237°C schmilzt.

Analyse für $C_{15}H_{15}N_5O_3$

Berechnet:	C 57,50 %	H 4,83 %	N 22,35 %
gefunden:	C 57,81 %	H 4,85 %	N 22,27 %.

Beispiel 24

In einem Gemisch aus 15 ml Eisessig und 1,1 ml konzentrierter Schwefelsäure werden 1,8 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitroanilin gelöst. Die Lösung wird auf 10 bis 15°C gekühlt und unter Rühren portionsweise mit 0,7 g (0,01 Mol) Natriumnitrit versetzt. Das Diazoniumsalz wird mit Äther ausgefällt, durch Dekantieren abgetrennt und in 10 bis 15 ml Eiswasser gelöst. Es wird auf die im Beispiel 14 beschriebene Weise weiter gearbeitet mit dem Unterschied, daß kein Natriumacetat zu dem Gemisch gegeben wird. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert. 0,8 g (20,0 %) 6-Methyl-9(2,4-dinitrophenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]

pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die bei 257 bis 258°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{13}N_6O_7$

Berechnet:	C	47,88 %	H	3,26 %	N	20,94 %
gefunden:	C	47,74 %	H	3,39 %	N	20,66 %.

Beispiel 25

Eine Lösung von 1,9 g (0,01 Mol) Sulfonylsäure, 0,8 g (0,01 Mol) Natriumhydrogencarbonat und 0,7 g (0,01 Mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser wird bei 0 bis 5°C unter Rühren in 5 ml 1/1 verdünnte wäßrige Salzsäure eingetropft. Im weiteren wird auf die im Beispiel 14 beschriebene Weise verfahren. Das Rohprodukt wird aus 75 %igem, wäßrigem Mehtanol umkristallisiert. 0,3 g (7,6 %) 6-Methyl-4-oxo-9-(p-sulfophenyl-hydrazono)-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, deren Schmelzpunkt über 290°C liegt.

Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_6S$

Berechnet:	C	48,98 %	H	4,11 %	N	14,28 %	S	8,17%
gefunden:	C	49,11 %	H	4,10 %	N	14,21 %	S	8,25 %.

Beispiel 26

Zu 780 ml Methanol werden 80,0 g (0,28 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure gegeben, dann werden mit einer schnellen Bewegung zu der Suspension 15,5 ml 50 %ige wäßrige Hydrazinhydratlösung gegossen. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich und geht in eine klare Lösung über. Diese wird bei Raumtemperatur 2 bis 3 Stunden lang gerührt, dann werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Das abgetrennte Hydrazoniumsalz wird in 400 ml

Wasser gelöst, und durch Zusatz der äquivalenten Menge Kaliumhydrogensulfat wird die Säure freigesetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und dann getrocknet. Nach Umkristallisieren aus 50 %igem wäßrigem Äthanol werden 40,2 g (60,8 %) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure erhalten, die bei 202 bis 203°C schmilzt.

Analyse für $C_{10}H_{12}N_4O_3$

Berechnet:	C	50,84 %	H	5,12 %	N	23,72 %
gefunden:	C	50,46 %	H	5,30 %	N	23,68 %

Beispiel 27

In eine Suspension von 34,0 g (0,14 Mol) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure in 700 ml wasserfreiem Äthanol wird bei 10 bis 15°C unter Rühren trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Nachdem die Lösung gesättigt ist, wird sie über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Am anderen Tag wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 5 %iger wäßriger Sodalösung neutralisiert und 4x mit 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. 18,0 g (48,6 %) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden erhalten, der bei 199 bis 200 °C schmilzt.

Analyse für $C_{12}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C	54,54 %	H	6,10 %	N	21,20 %
gefunden:	C	53,88 %	H	6,20 %	N	21,10 %

Beispiel 28

Zu der Lösung von 2,0 g (7,57 mMol) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester in 20 ml wasserfreiem Chloroform werden 1,6 ml (11,35 mMol) Triäthylamin und 1,3 ml (11,35 mMol) Benzoylchlorid gegeben. Das Gemisch wird zwei Stunden lang gekocht, dann auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 20 ml Wasser gründlich geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

1,5 g (53,8 %) 9-(Benzoyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden erhalten, der bei 209 bis 210°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_4$

Berechnet:	C	61,96 %	H	5,47 %	N	15,20 %
gefunden:	C	62,02 %	H	5,58 %	N	15,61 %

Beispiel 29

Eine Suspension aus 2,0 g (7,57 mMol) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester und 20 ml Ätanol wird zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit 4,0 ml 50 %iger wäßriger Hydrazinhydratlösung versetzt. Nach 15 minütigem Sieden wird eine Lösung erhalten, aus der sich bei Kühlung Kristalle auszuscheiden beginnen. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. 1,0 g (52,8 %) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbohydrazid wird erhalten, das bei 219 bis 220°C schmilzt.

Analyse für $C_{10}H_{14}N_6O_2$

Berechnet:	C	47,99 %	H	5,64 %	N	33,58 %
gefunden:	C	48,43 %	H	5,67 %	N	23,59 %

Beispiel 30

Zu einer Lösung von 4,0 g (12,73 mMol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester in 20 ml Äthanol werden unter Rühren 8,0 ml 50 %ige wäßrige Hydrazinhydratlösung eingetropft. Die Lösung wird bei Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig Äthanol gewaschen und dann getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol werden 1,6 g (50,2 %) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbohydrazid erhalten, das bei 219 bis 220°C schmilzt und mit dem gemäß Beispiel 29 hergestellten Produkt keine Schmelzpunktdepression zeigt.

Beispiel 31

10,0 g (0,03 Mol) 9-(Phenylhydroazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden unter Erwärmen in 30 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren 40 ml konzentrierte wäßrige Ammoniaklösung getropft. Das Reaktionsgemisch wird einen Tag lang stehen gelassen, dann werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Das Rohprodukt wird aus Nitromethan umkristallisiert. 5,0 g (53,5 %) 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden erhalten, das bei 246 bis 247°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{17}N_5O_2$

Berechnet:	C	61,73 %	H	5,50 %	N	22,49 %
gefunden:	C	61,51 %	H	5,58 %	N	23,17 %

Beispiel 32

Es wird auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, daß statt einer wäßrigen Lösung von 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester eine mit Aceton bereitete Lösung von 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril verwendet wird. 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonitril-monohydrat wird erhalten, das bei 223 bis 224°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{15}N_5O \cdot H_2O$

Berechnet:	C	61,73 %	H	5,50 %	N	22,49 %
gefunden:	C	61,40 %	H	5,32 %	N	22,76 %

Beispiel 33

Zu einem Gemisch aus 0,9 g (0,01 Mol) Anilin und 5 ml 1:1 verdünnter wäßriger Salzsäure wird bei 0 bis 5°C unter Rühren die Lösung von 0,7 g (0,01 Mol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser langsam zugetropft. Dann werden dem Reaktionsgemisch portionsweise 6,0 g festes Natriumacetat, anschließend unter intensivem Rühren langsam und tropfenweise 2,5 g (0,01 Mol) 9-Formyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester in 20 ml Aceton zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 bis 5°C 3 bis 4 Stunden lang gerührt und dann das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wird mit 3x10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml Wasser gründlich ausgeschüttelt. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert und bei 90 bis 100°C über Phosphorpent-

oxyd im Vakuumtrockenschrank getrocknet. 0,7 g (20,6 %) 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure-äthylester werden erhalten, der bei 138 bis 139°C schmilzt und mit den gemäß den Beispielen 1, 2 und 3 hergestellten Produkten keine Schmelzpunktdepression zeigt.

Beispiel 35

Zu 12 ml Dimethylsulfoxyd werden 2,0 g (7,57 mMol) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester gegeben. Die Suspension wird mit 1,2 ml (11,88 mMol) Benzaldehyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Zimmertemperatur 4 bis 6 Tage lang stehen gelassen, wobei sich eine Lösung bildet. Diese wird mit 20 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 30 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Ein dunkles Öl bleibt zurück, aus dem sich bei Zugabe von 25 ml Diäthyläther Kristalle ausscheiden. Die Kristalle werden abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen. 2,0 g (75,0 %) Produkt werden erhalten. Das Endprodukt ist ein Isomergemisch. Die Isomeren werden an präparativen Kieselgelplatten (20 x 20 cm, 1,5 mm Schichtdicke, Kieselgel 60 PF₂₅₄ + 366) dünnenschichtchromatographisch voneinander getrennt, wobei als Fließmittel Benzol-Methanol im Verhältnis 7:1, als Eluens Methanol-Dichlormethan im Verhältnis 1:10 Verwendung findet.

Die Substanz mit dem größeren R_F-Wert ist 9-(Benzyliden-hydrazino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester. Nach Um-

kristallisieren aus Methanol werden 0,12 g des bei 142 bis 144°C schmelzenden Produktes erhalten.

Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_3$

Berechnet:	C 64,77 %	H 5,72 %	N 15,89 %
gefunden:	C 64,70 %	H 5,85 %	N 15,73 %.

Die Substanz mit dem kleineren R_f -Wert ist 9-(Benzyli-
den-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-
pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester. Nach
Umkristallisieren aus Methanol werden 0,75 g des bei
133 bis 134°C schmelzenden Produktes erhalten.

Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_3$

Berechnet:	C 64,77 %	H 5,72 %	N 15,89 %
gefunden:	C 64,43 %	H 5,53 %	N 15,82 %.

Beispiel 35

Es wird auf die im Beispiel 14 beschriebene Weise ge-
arbeitet mit dem Unterschied, daß statt Anilin p-
Phenäthidin verwendet wird. 7,6 g (53,3 %) 9-(p-Äthoxy-
phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-
4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden er-
halten, die bei 218 bis 219°C schmilzt.

Analyse für $C_{18}H_{20}N_4O_4$

Berechnet:	C 60,67 %	H 5,66 %	N 15,72 %
gefunden:	C 60,52 %	H 5,73 %	N 15,74 %.

Beispiel 36

Man arbeitet auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise,
geht jedoch von (-)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-
4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure ($[\alpha]_D^{20} =$
 $-113,7^\circ$, $c = 2$, Methanol) aus. In 91,0 %iger Ausbeute
wird (-)-9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-

-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure erhalten, die bei 258 bis 259°C schmilzt.

$[\alpha]_D^{20} = -407,5^\circ$ (c = 2, Dimethylformamid).

Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C	61,53 %	H	5,16 %	N	17,94 %
gefunden:	C	61,48 %	H	5,04 %	N	17,82 %.

Beispiel 37

Man arbeitet auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise, geht jedoch von (+)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure ($[\alpha]_D^{20} = +110^\circ$, c = 2, Methanol) aus. In 92,5 %iger Ausbeute wird (+)-9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure erhalten, die bei 255 bis 256°C schmilzt.

$[\alpha]_D^{20} = +407,5^\circ$ (c = 2, Dimethylformamid).

Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C	61,53 %	H	5,16 %	N	17,94 %
gefunden:	C	61,72 %	H	5,22 %	N	18,01 %.

Beispiel 38

Es wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise gearbeitet, jedoch als Ausgangsstoff 7-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure verwendet. 9-(Phenylhydrazono)-7-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure wird erhalten, die bei 255 bis 256°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C	61,53 %	H	5,16 %	N	17,94 %
gefunden:	C	61,27 %	H	5,17 %	N	17,78 %.

Beispiel 39 bis 62

(allgemeine Arbeitsvorschrift)

0,03 Mol des in der Tabelle 2 angegebenen Anilinderivates werden in 14,4 ml 18 %iger Salzsäure gelöst. Die Lösung wird auf 0 bis 5°C gekühlt und tropfenweise mit der Lösung von 2,1 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser versetzt. Zu dem Reaktionsgemisch werden 18 g Natriumacetat gegeben. Zu der auf diese Weise erhaltenen Diazoniumlösung wird bei einer Temperatur unter 5°C ein Gemisch aus 0,03 Mol 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure, 30 ml Wasser und 7 ml 10 %iger wäßriger Natronlauge getropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 bis 5°C drei Stunden lang gerührt. Dann werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus dem in der Tabelle angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Beispiel 63

7,8 g (0,02 Mol) 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure-äthylester werden in 100 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 6,0 ml 98 %igem Hydrazinhydrat versetzt und dann zwei Stunden lang am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen beginnen sich Kristalle auszuscheiden. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. 5,4 g (82,7 %) 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbohydrazid werden erhalten, das bei 205 bis 207°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{18}N_6O_2$

Berechnet:	C	58,89 %	H	5,56 %	N	25,75 %
gefunden:	C	59,06 %	H	5,47 %	N	25,52 %

T a b e l l e 2

Bei- spiel	Ausgangs- anilin	Endprodukt	Aus- beute %	Schmp. °C	Lösungsm. zum Umkri- stallis.	Summenformel	Elementaranal. C H N
38	2-Fluor- anilin	9-(2-Fluorphenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri- midin-3-carbonsäure	65	216-217	Methanol (abs.)	$C_{16}H_{15}N_4O_3F$	58,18 4,58 16, 58,03 4,60 16,
40	2,4-Dichlor- anilin	6-Methyl-9-(2,4-dichlorphe- nyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	79	242-244	DMF	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41 3,70 14, 50,62 3,69 14,
41	3,4-Di- chlor- anilin	6-Methyl-9-(3,4-dichlorphenyl- hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimi- din-3-carbonsäure	90,5	248-250	Essigsäure	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41 3,70 14, 50,62 3,70 14,
42	o-Amino- phenol	9-(2-Hydroxyphenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]py- rimidin-3-carbonsäure	44	252-254	DMF	$C_{16}H_{16}N_4O_4$	59,03 4,85 16, 58,80 4,69 17,
43	3-Nitro- anilin	6-Methyl-9-(3-nitrophenyl- hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	67,2	268-270	DMF: Essig- säure 2:1	$C_{16}H_{15}N_4O_5$	53,78 4,23 19, 53,26 4,22 19,

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Bei- spiel	Ausgangs- anilin	Endprodukt	Ausbeute %	Schmp. °C	Lösungsm. zum Umkri- stallis.	Summenformel	Elementaranal. C H N
44	o-Nitro- anilin	6-Methyl-9-(2-nitrophenyl- hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	65,8	270-274	Methanol	$C_{16}H_{15}N_5O_5$	53,78 4,24 19, 53,27 4,18 19,
45	m-Chlor- anilin	9-(3-Chlorphenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri- midin-3-carbonsäure	64,9	263-265	Essigsäure	$C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$	55,42 4,36 16, 55,27 4,09 16,
46	p-Jod- anilin	9-(4-Jodphenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	70,7	245-246	Äthanol	$C_{16}H_{15}N_4O_3J$	43,85 3,45 12 43,46 3,30 12
47	1-Naph- thylamin	6-Methyl-9-(1-naphthyl-hydra- zono)-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri- midin-3-carbonsäure	63,5	240-242	Essigsäure	$C_{20}H_{18}N_4O_3$	66,29 5,01 15 66,10 5,23 15
48	p-Amino- benzoe- säure	9-(4-Carboxyphenyl-hydra- zono)-6-methyl-4-oxo-6,7,- 8,9-tetrahydro-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidin-3-carbon- säure	84,2	280-281	Methanol	$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,30 4,52 15 57,50 4,42 15

T a b e l l e 2 (Fortsetzung)

Ausgangs- el amin	Endprodukt	Ausbeute %	Schmp.	Lösungsm. zum Umkrist.	Summenformel	Elementaranalyse C H N (%)
2-Chlor- 6-methyl- anilin	6-Methyl-9-(2-methyl-6-chloro- phenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7- 8,9-tetrahydro-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidin-3-carbon- säure	94	205-207	Essigsäure	$C_{17}H_{17}N_4O_3$	56,59 4,75 15,52 56,34 4,53 15,41
m-Tolu- idin	6-Methyl-9-(3-methylphenyl- hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-te- trahydro-4H-pyrido[1,2-a]py- rimidin-3-carbonsäure	88	242-244	Methanol (abs.)	$C_{17}H_{18}N_4O_3$	62,57 5,56 17,17 62,60 5,45 17,21
α, α -Tri- fluor-o- toluidin	9-(2-/Trifluormethyl-/phenyl- hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7- 8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-3-carbonsäure	80	268-269	Essigsäure	$C_{17}H_{15}N_4O_3F_3$	53,69 3,98 14,71 53,76 3,80 14,71
α, α, α -Tri- fluor-m- toluidin	9-(3-/Trifluoermethyl-/phenyl- hydrazono)-6-methyl-4-oxo- 6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidin-3-carbon- säure	93	273-274	Methanol (abs.)	$C_{17}H_{15}N_4O_3F_3$	53,69 3,98 14,71 53,72 3,80 14,62
2,6-Di- äthyl- anilin	9-(2,6-Diäthylphenyl-hydra- zono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-3-carbonsäure	23	160-163	Benzol	$C_{20}H_{24}N_4O_3$	65,20 6,57 15,21 65,13 6,63 15,31

T a b e l l e 2 (Fortsetzung)

Ausgangs- ziel amin	Endprodukt	Ausbeute Schmp. % OC	Lösungsm. zum Umkri- stall.	Summenformel	Elementaranalyse C H N(%)
1 p-Fluor- anilin	9-(4-Fluorphenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri- midin-3-carbonsäure	90	246-248 Methanol (abs.)	$C_{16}H_{15}N_4O_3F$	58,18 4,58 16,91 58,00 4,45 16,81
5 p-Toluidin	6-Methyl-9-(4-methylphenyl- hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	85	242-244 Essigsäure	$C_{17}H_{18}N_4O_3$	62,57 5,56 17,1 62,41 5,49 16,91
5 p-Amino- phenol	9-(4-Hydroxyphenyl-hydra- zono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	82	240-242 Essigsäure	$C_{16}H_{16}N_4O_4$	59,03 4,85 16,8 59,08 4,85 17,0
7 2,6-Di- chlor- anilin	9-(2,6-Dichlorphenyl-hydra- zono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	56	230-232 Essigsäure	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41 3,70 14,7 50,89 3,58 14,7
9 3,4-Methy- lendioxy- anilin	6-Methyl-9-(3,4-methylenedioxy- phenyl-hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]/py- rimidin-3-carbonsäure-mono- hydrat	81	226-227 Essigsäure	$C_{17}H_{18}N_4O_6$	54,54 4,85 14,9 54,21 4,88 15,0

T a b e l l e 2 (Fortsetzung)

Ausgangs- el amin	Endprodukt	Ausbeute %	Schmp. °C	Lösungsm. zum Umkri- stall.	Summenformel	Elementaranalyse C H N (%)
4-Brom-2- chlor- anilin	9-(4-Brom-2-chlorphenyl- hydrazono)-6-methyl-4-oxo- 6,7,8,9-tetrahydro-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidin- 3-carbonsäure	88	245-247	Essigsäure	$C_{16}H_{14}N_4O_3BrCl$	45,15 3,31 13,16 45,29 3,31 13,20
p-Amino- aceto- phenon	9-(4-Acetylphenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri- midin-3-carbonsäure	72	245-247	Essigsäure	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01 5,12 15,81 60,99 5,03 15,71
c-Methoxy- anilin	6-Methyl-9-(2-methoxyphenyl- hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimi- din-3-carbonsäure	96	216-218	Essigsäure	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,64 5,30 16,31 59,30 5,23 16,20
p-Methoxy- anilin	6-Methyl-9-(4-methoxyphenyl- hydrazono)-4-oxo-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidin-3-carbonsäure	92	212-214	Nitro- methan	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,64 5,30 16,31 59,37 5,31 16,20

Beispiel 64

10,0 g (34,95 mMol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden unter Erwärmen in 150 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung werden innerhalb von 10 Minuten unter Rühren vorsichtig 20 ml Hydrazinhydrat getropft. Der Reaktionsgemisch wird 40 Minuten lang gekocht und dann das Methanol im Vakuum abdestilliert. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann aus Wasser umkristallisiert. 3,8 g (46,5 %) 9-Hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden erhalten, das bei 248 bis 250°C schmilzt.

Analyse für $C_{10}H_{13}N_5O_2$

Berechnet:	C	51,06 %	H	5,57 %	N	29,77 %
gefunden:	C	50,59 %	H	5,46 %	N	29,85 %.

Beispiel 65

Zu der mit 20 ml Methanol bereiteten Lösung von 2,9 g (0,01 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden 0,025 Mol p-(N,N-Dimethylamino)-benzaldehyd-hydrazon- gegeben. Das Gemisch wird unter Rühren 1 bis 3 Stunden lang gekocht. Man erhält 6-Methyl-9-[4-(N,N-dimethylamino)-benzyliden-hydrazon]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid, das bei 220 bis 222°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_6O_2$

Berechnet:	C	62,28 %	H	6,05 %	N	22,93 %
gefunden:	C	62,12 %	H	6,00 %	N	22,87 %.

Beispiel 66

Man arbeitet auf die im Beispiel 65 beschriebene Weise, setzt als Hydrazinderivat jedoch Methylhydrazin ein. In 40 %iger Ausbeute wird 6-Methyl-9-(methylhydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid erhalten, das bei 228 bis 230°C schmilzt.

Analyse für $C_{11}H_{15}N_5O_2$

Berechnet:	C 53,00 %	H 6,06 %	N 28,09 %
gefunden:	C 52,57 %	H 6,03 %	N 28,00 %

Beispiel 67

Man arbeitet auf die im Beispiel 65 angegebene Weise, geht jedoch vom 2-Caprolactam-hydrazon aus. In 55 %iger Ausbeute wird 9-(2-Azepinyliden-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid erhalten, das bei 228 bis 230°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{22}N_6O_2$

Berechnet:	C 58,16 %	H 6,71 %	N 25,43 %
gefunden:	C 58,12 %	H 6,57 %	N 25,41 %

Beispiel 68

Zu der mit 20 ml Methanol bereiteten Lösung von 2,9 g (0,01 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden 0,025 Mol Methylhydrazin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 1 bis 3 Stunden lang gekocht. In 25 %iger Ausbeute wird 6-Methyl-9-(methylhydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure erhalten, die bei 216 bis 218°C schmilzt.

Analyse für $C_{11}H_{14}N_4O_3$

Berechnet:	C 52,79 %	H 5,62 %	N 22,38 %
gefunden:	C 51,99 %	H 5,49 %	N 22,28 %

Beispiel 69

Man arbeitet auf die im Beispiel 68 beschriebene Weise, geht jedoch von ϵ -Caprolactam-hydrazon aus. In 40 %iger Ausbeute wird 9-(2-Azepinyliden-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure erhalten, die bei 166 bis 170°C schmilzt.

Analyse für $C_{16}H_{21}N_5O_3$

Berechnet:	C	57,99 %	H	6,38 %	N	21,13 %
gefunden:	C	57,82 %	H	6,29 %	N	21,10 %

Beispiel 70

Es wird auf die im Beispiel 14 beschriebene Weise 9-(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt mit dem Unterschied, daß dem Reaktionsgemisch Natriumacetat zugesetzt wird. Die Ausbeute beträgt 75 %. Das Produkt schmilzt bei 256 bis 257°C und zeigt mit dem gemäß Beispiel 14 hergestellten Produkt keine Schmelzpunktdepression.

Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C	61,53 %	H	5,16 %	N	17,94 %
gefunden:	C	61,48 %	H	5,01 %	N	17,80 %

Beispiel 71

Aus Anilin und 7-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester wird auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise in 60 %iger Ausbeute 7-Methyl-9-(phenylhydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der bei 165 bis 167°C schmilzt.

Analyse für $C_{18}H_{20}N_4O_3$

Berechnet:	C	63,51 %	H	5,92 %	N	16,45 %
gefunden:	C	63,24 %	H	5,80 %	N	16,35 %

Beispiel 72

Aus Anilin und 8-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester wird auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise in 61,5 %iger Ausbeute 8-Methyl-9-(phenylhydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester hergestellt, der bei 100 bis 110°C schmilzt.

Analyse für $C_{18}H_{20}N_4O_3$

Berechnet:	C	63,51 %	H	5,92 %	N	16,45 %
gefunden:	C	63,30 %	H	6,01 %	N	16,52 %

Beispiel 73

Aus Anilin und der mit Dimethylsulfoxyd bereiteten Lösung von 2,6-Dimethyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid wird auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise in 49,2 %iger Ausbeute 9-(Phenylhydrazono)-2,6-dimethyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid hergestellt, das bei 235 bis 237°C schmilzt.

Analyse für $C_{17}H_{19}N_5O_2$

Berechnet:	C	62,76 %	H	5,89 %	N	21,52 %
gefunden:	C	62,84 %	H	5,77 %	N	21,51 %

Beispiel 74

5,7 g (0,02 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden in 30 ml wasserfreiem Athanol gelöst. Zu der Lösung

werden 4,3 ml (0,044 Mol) Phenyl-hydrazin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird gerührt und 4 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Äthanol gewaschen.

Ausbeute: 4,7 g (75 %), Schmelzpunkt: 258 bis 260°C. Schmelzpunkt der erhaltenen 9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure aus Dimethylformamid: 267 bis 268°C. Das Produkt gibt mit der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C 61,53 %	H 5,16 %	N 17,94 %
gefunden:	C 61,42 %	H 5,03 %	N 17,76 %

Beispiel 75

2,2 g (0,01 Mol) 9-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden in 15 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. Zu der Lösung werden 1,2 ml (0,01 Mol) Phenylhydrazin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird gerührt und 1/2 Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Äthanol gewaschen.

Ausbeute: 2,4 g (76,8 %), Schmelzpunkt: 267 bis 268°C. Schmelzpunkt der erhaltenen 9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure aus Dimethylformamid: 267 bis 268°C und zeigt mit der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung keine Schmelzpunktdepression.

Analyse für $C_{16}H_{16}N_4O_3$

Berechnet:	C 61,53 %	H 5,16 %	N 17,94 %
gefunden:	C 61,78 %	H 5,21 %	N 18,20 %

Beispiel 76

Es wird auf die im Beispiel 74 beschriebene Weise gearbeitet, wird jedoch (-)-9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure verwendet.

$$[\alpha]_D^{20} = -45^{\circ} \quad (c=1, \text{ aus Methanol})$$

Das erhaltene (+)-9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure zeigt mit der gemäß Beispiel 37 hergestellten Verbindung keine Schmelzpunktdepression.

Ausbeute: 76 %, Schmelzpunkt: 256 bis 257°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +407,5^{\circ} \quad (c=2, \text{ aus Dimethylformamid}).$$

Beispiel 77

Zu dem Gemisch von 0,45 ml (0,005 Mol) Anilin und 2,5 ml 1:1 verdünnter wäßriger Salzsäure werden bei 0 bis 5°C unter Rühren langsam 0,3 g (0,005 Mol) Natriumnitrit in 2,5 ml Wasser zugetropft. Zu dem Reaktionsgemisch werden 3,0 g Natriumacetat portionsweise gegeben. Danach wird dem Gemisch unter intensivem Rühren langsam die Lösung von 1,2 g (0,005 Mol) (6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-essigsäure-äthylester in 2,5 ml Wasser zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 bis 5°C 2 bis 3 Stunden lang gerührt und dann über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Das Produkt wird vom Wasser getrennt und aus Methanol umkristallisiert. 0,5 g (25,9 %) (9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-essigsäure-äthylester werden erhalten, das 1 Moläquivalent Kristallmethanol enthält. Schmelzpunkt: 100 bis 102°C.

Analyse für $C_{19}H_{22}N_4O_3 \cdot CH_3OH$

Berechnet: C 62,16 % H 6,78 % N 14,50 %

gefunden: C 62,34 % H 6,69 % N 14,73 %

Beispiel 78

Es wird auf die im Beispiel 77 beschriebene Weise gearbeitet, wird jedoch (6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro[1,2-a]pyrimidin-3-yl)essigsäure verwendet. Zu dem Rohprodukt wird in zehnmaligem Überschuß Wasser gegeben und der pH-Wert wird mit 5-prozentiger Natriumhydroxyd-Lösung auf 8 eingestellt. Der pH-Wert der so erhaltenen Lösung wird mit 10-prozentiger Salzsäure auf 3 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen.

(9-)Phenyl-hydrazono-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl-essigsäure wird erhalten.

Ausbeute: 59,5 %, Schmelzpunkt: 160 bis 62°C.

Analyse für $C_{17}H_{18}N_4O_3$

Berechnet:	C	62,57 %	H	5,56 %	N	17,17 %
gefunden:	C	62,11 %	H	5,49 %	N	16,98 %.

Beispiel 79

Es wird auf die im Beispiel 77 beschriebene Weise gearbeitet, wird jedoch (6-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on verwendet. 9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on wird erhalten.

Ausbeute: 52,2 %, Schmelzpunkt: 163 bis 165°C.

Analyse für $C_{15}H_{16}N_4O$

Berechnet:	C	67,15 %	H	6,01 %	N	20,88 %
gefunden:	C	66,92 %	H	5,98 %	N	21,00 %.

Beispiel 80 bis 87

Die in der Tabelle angegebenen Verbindungen werden von Anilin-Derivaten gemäß Tabelle IV auf die in Beispielen 39 bis 62 beschriebene Weise hergestellt.

T a b e l l e IV

Start- stoff	Endprodukt	Ausbeute %	Schmp. °C	Umkrist. Lösungsm.	Bruttoformel	Analyse % ber.	gef.	
1)	4-Amino-bi- phenyl	28,3	160-162	Essigsäure	$C_{22}H_{20}N_4O_3$	68,03	5,19	14,42
						68,24	5,23	14,28
2)	4-Phenoxy- anilin	29,7	220-222	Nitro- methan	$C_{22}H_{20}N_4O_4$	65,34	4,98	13,85
						65,68	4,89	13,74
3)	2-Naphthyl- amin	47,8	172-174	Nitro- methan	$C_{20}H_{18}N_4O_3$	66,29	5,01	15,46
						66,14	4,94	15,17
3)	3-Amino-2- naphthalin- carbonsäure	49,8	260-262	Methanol ^a	$C_{21}H_{18}N_4O_5$	62,07	4,46	13,78
						61,80	4,27	13,51

34	4-Äthyl- anilin	9-(4-Äthyl-phenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimi- din-3-carbonsäure	73,4	208-210	Methanol ^a	$C_{18}H_{20}N_4O_3$	63,52 63,14	5,92 5,78	16,46 16,40
35	4-Cyano- anilin	9-(4-Cyano-phenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri- midin-3-carbonsäure	59,3	223-225	Nitro- methan	$C_{17}H_{15}N_5O_3$	60,53 60,76	4,48 4,44	20,76 20,40
36	2-Amino- acetophenon	9-(2-Acetyl-phenyl-hydra- zono)-6-methyl-4-oxo- 6,7,8,9-tetrahydro-4H-py- rido[1,2-a]pyrimidin- 3-carbonsäure	53,6	245-246	Nitro- methan	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01 61,00	5,12 4,96	15,81 15,81
37	3-Amino- acetophenon	9-(3-Acetyl-phenyl-hydrazono)- 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetra- hydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri- midin-3-carbonsäure	36,7	238-240	Essigsäure	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01 60,98	5,12 5,13	15,81 15,71

^a= in Methanol aufgekocht

209 808

60

Beispiele Nr. 88 - 100

Verbindungen der Tabelle Nr. 5 werden nach den Beispielen 39 - 62 hergestellt.

Tabelle Nr. 5

Ausgangsmaterial Anilin	erhaltenes Produkt	Ausbeute %	Schm. °C	Lösungsmitt. zum Umkristallisieren	Bruttoformel	Elementaranalyse berechn. C H N	gef. C H N	
p-Tri-fluor-methyl-anilin	6-Methyl-9-/4/trifluor-methyl/-phenyl-hydrazono/4-oxo-6,7,8-9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a ₇ pyrimidin-3-carbonsäure	75,7	238-240	Methanol _b	C ₁₇ H ₁₅ N ₄ O ₃ F ₃	53,69 53,54	3,98 3,79	14,73 14,66
o-chlor-anilin	9-/2-Chlor-phenyl-hydrazono/-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a ₇ pyrimidin-3-carbonsäure	23,1	260-262	DMF	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ Cl	55,42 55,36	4,36 4,29	16,16 16,22
o-Brom-anilin	9-/2-Bromphenyl-hydrazono/6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a ₇ pyrimidin-3-carbonsäure	47,0	265-267	Methanol _b	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ Br	49,12 49,02	3,86 3,77	14,32 14,23
m-Brom-anilin	9-/3-Brom-phenyl-hydrazono/6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a ₇ pyrimidin-3-carbonsäure	56,2	260-262	Essigsäure	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ Br	49,12 49,00	3,86 3,68	14,32 14,43
o-Jod-anilin	9-/2-Jod-phenyl-hydrazono/6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a ₇ pyrimidin-3-carbonsäure	59,3	246-248	Essigsäure	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ I	43,85 44,11	3,45 3,31	12,78 12,78

Bsp. Nr.	Ausgangs-material	erhaltenes Produkt	Aus-beute %	Schmp. °C	Lösungsmittel zum Umkristallisieren	Brutto-formel	Elementar-analyse		
							C	H	N
93	m-Jod-anilin	9-/3-Jod-phenyl-hydrano/-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-3-carbonsäure	22,8	258-260	Essigsäure	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ I	43,85	3,45	12,78
94	m-Aminobensoesäure	9-/3-Carboxy-phenyl-hydrano/-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-3-carbonsäure	50,5	263-265	Methanol ^b	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅	57,30	4,52	15,72
95	o-Phenotidin	9-/2-Aethoxy-phenyl-hydrano/-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-3-carbonsäure	64,5	225-227	Nitromethan	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄	60,67	5,66	15,72
96	m-Phenotidin	9-/3-Aethoxy-phenyl-hydrano/-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-3-carbonsäure	47,7	210-211	Nitromethan	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄	60,67	5,66	15,72
97	p-Phenotidin	/+/-9-/4-Aethoxy-phenyl-hydrano/-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-3-carbonsäure	50,5	208-209	DMF DMF DMF	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄	60,67	5,66	15,72

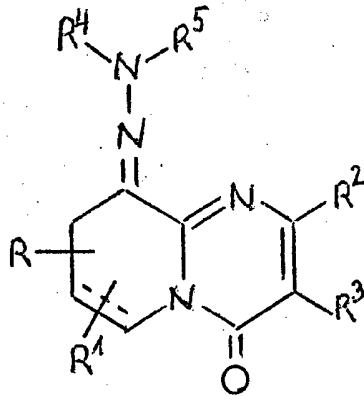
Ausgangs- material Anilin	erhaltenes Produkt	Aus- beute %	Schmp. °C	Lösungsmitt. zum Umkri- stallisieren	Brutto- formel	Elementar-analyse		
						C	H	N
Anthra- nilsäure	/+/-9-/2-Carboxy-phenyl ^a - hydrazono/-6-methyl-4- -oxo-6,7,8,9-tetrahydro- -4H-pyrido/1,2-a/pyri- midin-3-carbonsäure	51,2	260- 261	+222,5° DMF /c=1/ DMF	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅	57,30	4,52	15,72
Anthra- nilsäure	/+/-9-/2-Carboxy-phenyl ^a - hydrazono/-6-methyl-4-oxo- 6,7,8,9-tetrahydro-4H-py- rido/1,2-a/pyrimidin-3- carbonsäure	45,6	261- 262	-247,5° DMF /c=1/ DMF	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅	57,30	4,52	15,72
p-Chlor- anilin	/+/-9-/4-Chlor-phenyl ^a - hydrazono/-6-methyl-4- -oxo-6,7,8,9-tetrahydro- -4H-pyrido/1,2-a/pyri- midin-3-carbonsäure	59,1	255- 256	+190° DMF /c=1/ DMF	Methanol, C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ Cl	55,42	4,36	16,16
						55,33	4,21	16,10

die rechtsdrehenden /+/-Produkte /+/-, die linksdrehenden /-/-Produkte werden aus /-/-6-Methyl-4-
-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt.

in Methanol aufgeköcht

Erfindungsanspruch:

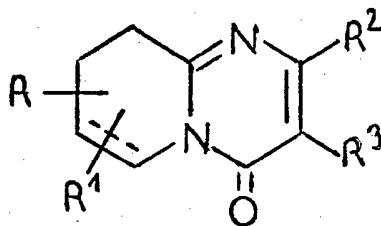
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

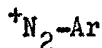
- R für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen und
- R₁ für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Styrylgruppe, Carboxylgruppe oder Carboxylderivat steht, oder aber
- R und R₁ zusammen eine $-(CH=CH)_2$ -Gruppe bilden, wobei die unterbrochene Linie eine weitere C-C Bindung bedeutet, während in jedem anderen Fall in 6,7-Stellung eine Einfachbindung vorliegt,
- R₂ für Wasserstoff, Hydroxylgruppe oder Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht,
- R₃ Wasserstoff, Alkyl- oder Alkynoylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Arylgruppe, Carboxylgruppe oder Carboxyderivat oder eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-COOH$ (worin m für eine Zahl zwischen 1 und 3 steht) oder deren durch Reaktion der Carboxylgruppe gebildetes Derivat bedeutet oder für Alkoxycarbonyl- oder Carbamoylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder für Cyanogruppe steht,

- R_4 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Carboxyl substituierte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, für Trifluormethylgruppe, gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Alkoxy-, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl, Methylendioxy, Amino und/oder Halogen substituierte Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl- oder Naphthylgruppe, für Phenylalkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder für einen gegebenenfalls substituierten Heterocyclus, insbesondere Pyridylgruppe steht.
- R_5 für Wasserstoff, Alkanoylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituierte Benzoyl- oder Heteroarylgruppe (Nicotingruppe) steht oder aber
- R_4 und R_5 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatomen einen Piperodino-, Pyrrolidino- oder Morpholinoring bilden, oder aber
- R_4 und R_5 zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatomen eine Gruppe der allgemeinen Formel $-N=CR^6R^7$ bilden, worin R_6 für Wasserstoff und R_7 für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht, sowie der physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, optisch aktiven geometrischen und Stereoisomeren und Tautomeren dieser Verbindungen, g e k e n n z e i c h n e t d a - d u r c h, daß man
- a) zur Herstellung von als R^4 gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe und als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

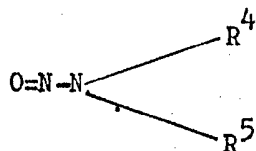
worin die Bedeutung von R, R¹, R², R³ und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1 ist, mit einem Diszoniumsalz der allgemeinen Formel III



III

worin Ar für gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe steht, oder dessen reaktionsfähigem Derivat umgesetzt, oder

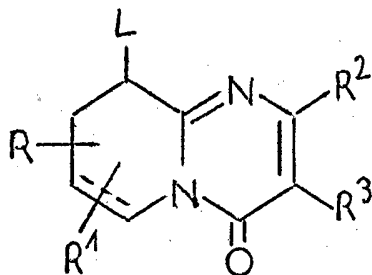
b) Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV



IV

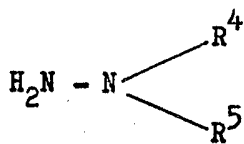
worin die Bedeutung von R⁴ und R⁵ die gleiche wie in Punkt 1 ist, beziehungsweise zur Herstellung von als R⁵ Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umgesetzt, oder

c) Verbindungen der allgemeinen Formel V



V

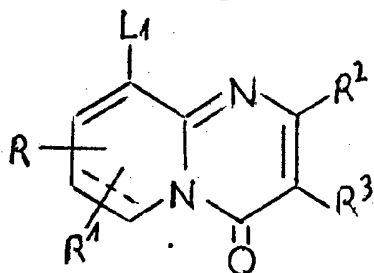
worin die Bedeutung von R, R¹, R², R³ und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1 ist, und L für eine austretende Gruppe steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI



VI

worin die Bedeutung von R^4 und R^5 die gleiche wie in Punkt 1 ist, und das erhaltene Produkt nach gegebenenfalls erfolgter Abtrennung oxydiert, oder

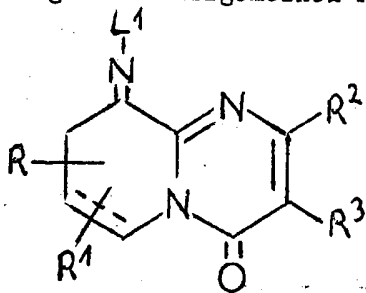
d) Verbindungen der allgemeinen Formel VII



VII

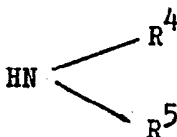
worin die Bedeutung von R , R^1 , R^2 , R^3 , und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1 ist und L^1 für eine austretende Gruppe steht, oder die Tautomeren dieser Verbindungen mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI umsetzt, oder

e) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



VIII

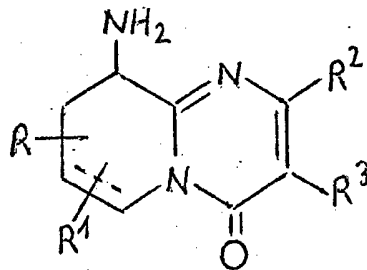
worin die Bedeutung von R , R^1 , R^2 , R^3 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1, die Bedeutung von L^1 die gleiche wie oben ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel IX



IX

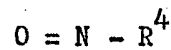
worin die Bedeutung von R^4 und R^5 die gleiche wie in Punkt 1 ist, oder dessen Salz umsetzt, oder

f) zur Herstellung von als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I Verbindungen der allgemeinen Formel X



X

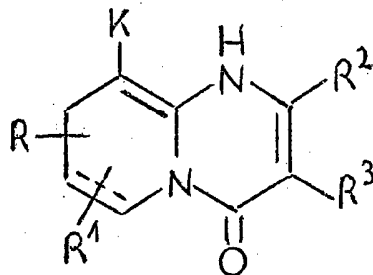
worin die Bedeutung von R , R^1 , R^2 , R^3 und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1 ist, mit Verbindungen der allgemeinen Formel XI.



XI

worin die Bedeutung von R^4 die gleiche wie in Punkt 1 ist, umsetzt, oder

g) zur Herstellung von als R^4 gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe und als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I Verbindungen der allgemeinen Formel XII



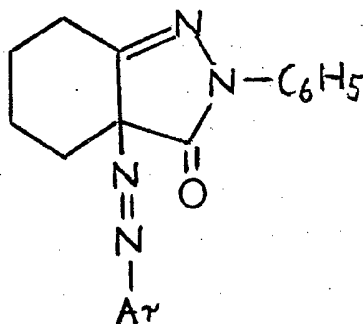
XII

worin die Bedeutung von R, R¹, R², R³ und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1 ist und K für eine austretende Gruppe steht, mit einem Diazoniumsalz der allgemeinen Formel III, worin die Bedeutung von Ar die gleiche wie oben ist, oder dessen reaktionsfähigem Derivat umgesetzt und aus dem gebildeten Produkt, gegebenenfalls nach seiner Isolierung, die austretende Gruppe K entfernt,

und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I folgenden Umsetzungen unterzieht:

die Substituenten R¹, R², R³, R⁴ und/oder R⁵ in an sich bekannter Weise zu anderen Substituenten R¹, R², R³, R⁴ und/oder R⁵ umsetzt; saure Gruppen enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen Basen zu Salzen umsetzt; basischen Charakter aufweisende Verbindungen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen Säuren zu Säureadditionssalzen umsetzt; die Verbindungen der allgemeinen Formel L aus ihren mit Säuren oder Basen gebildeten Salzen freisetzt; eine raceme Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optischen Antipoden zerlegt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als reaktionsfähiges Derivat eines Diazoniumsalzes der allgemeinen Formel III eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII

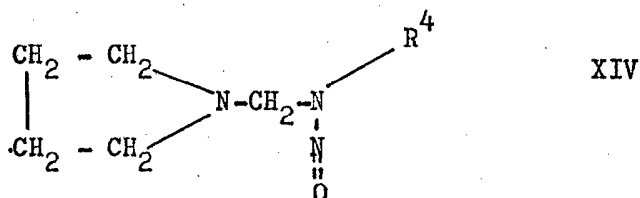


XIII

worin die Bedeutung von Ar die gleiche wie in Punkt 1 ist ein-
setzt.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet
dadurch, daß man die Reaktion bei Temperaturen unter 50°C,
vorzugsweise bei 0-20°C, ausführt.

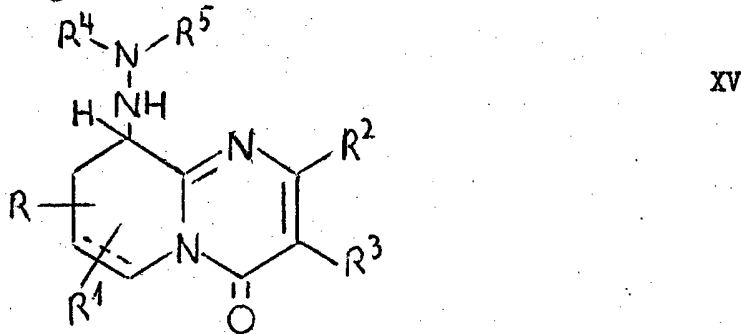
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet da-
durch, daß man als reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung
der allgemeinen Formel IV eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV



einsetzt, worin die Bedeutung von R⁴ die gleiche wie in Punkt 1
ist.

5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet da-
durch, daß man als Ausgangsstoff eine Verbindung der allgemei-
nen Formel V einsetzt, die als austretende Gruppe 1 Halogen, Methan-
sulfonyloxy, p-Toulsulfonyloxy, p-Bromphenylsulfonyloxy oder Acetoxy
enthält.

6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet da-
durch, daß man die als intermediäres Produkt entstehende Ver-
bindung der allgemeinen Formel XV



worin die Bedeutung von R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1 ist, ohne zwischenzeitliches Isolieren mit dem Sauerstoff der Luft oxydiert.

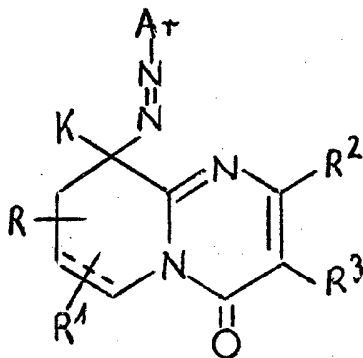
7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel VII eine Verbindung einsetzt, die als austretende Gruppe L¹ Halogen, Methansulfonyloxy, p-Toulsulfonyloxy, p-Beomphenylsulfonyloxy, Acetoxy oder Hydroxyl enthält.

8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel VIII eine Verbindung einsetzt, die als austretende Gruppe L¹ Halogen, Methansulfonyloxy, p-Toulsulfonyloxy, p-Bromphenylsulfonyloxy, Acetoxy oder Hydroxyl enthält.

9. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid, vornimmt.

10. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XII eine Verbindung einsetzt, die als austretende Gruppe K Formyl, Alkanoyl, gegebenenfalls substituiertes Arcyl oder Heteroarcyl oder Carboxyl oder Carboxylderivat enthält.

11. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man aus dem gebildeten Intermediär der allgemeinen Formel XVI,



XVI

worin die Bedeutung von R, R¹, R², R³ un der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Punkt 1, die Bedeutung von K und Ar die gleiche wie in Punkt 1 ist, die Gruppe K durch saure oder alkalische Behandlung entfernt.

12. Verfahren nach Punkt 1, g e k e n n z e i c h n e t d a - d u r c h, daß man die als Substituenten R¹ oder R³ oder in den Gruppen R⁴ oder R⁵ vorliegenden Carboxylgruppen durch Verestern zu Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- oder Aralkoxy-carbonylgruppen oder durch Umsetzen mit einem Amin zu der entsprechenden Säureamidgruppe umsetzt oder die mittels Erwärmen durchgeführte Decarboxylierung entfernt.

13. Verfahren nach Punkt 1, g e k e n n z e i c h n e t d a - d u r c h, daß man die in einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I als Substituenten R¹ oder R³ oder in den Gruppen R⁴ oder R⁵ enthaltenen Carbonsäureestergruppen durch Umestern zu anderen Estergruppen, durch saure oder alkalische Hydrolyse zur Carboxylgruppe, durch Umsetzen mit einem gegebenenfalls substituierten Hydrazin zur entsprechenden Hydrazidgruppe umsetzt.

14. Verfahren nach Punkt 1, g e k e n n z e i c h n e t d a - d u r c h, daß man die in einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I als R¹ oder R³ oder in den Gruppen R⁴ oder R⁵ vorkommen-

den Cyanogruppen durch alkalische oder saure Hydrolyse zu Carbamoyl oder Carboxylgruppen umbildet.

15. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die in einer erhaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I als R^1 oder R^3 oder in den Gruppen R^4 oder R^5 vorkommenden Carbamoylgruppen durch alkalische oder saure Hydrolyse zu Carboxylgruppen umbildet.

16. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die in einer erhaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I als R^1 oder R^3 oder in den Gruppen R^4 oder R^5 vorkommenden Carbonsäurehydrazid-Gruppen durch alkalische oder saure Behandlung zu Carboxylgruppen umbildet.

17. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man aus einer als R^5 Wasserstoff enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I durch Acylieren die entsprechende, als R^5 eine Formyl-, Alkanoyl-, gegebenenfalls substituierte Arcyl-, oder Heteroarcylgruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I herstellt.

18. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die als Substituenten R^4 und R^5 Wasserstoff enthält, durch Kondensieren mit einem Aldehyd die entsprechende, als Gruppe $-NR^4R^5$ eine Gruppe der allgemeinen Formel $-N=CR^6R^7$, worin die Bedeutung von R^6 und R^7 die gleiche wie in Punkt 1 ist, enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I herstellt.

19. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine erhaltende, als R^4 Phenylgruppe enthaltende

Verbindung der allgemeinen Formel I nitriert, das erhaltene Nitrophenylderivat gewünschtenfalls reduziert und das erhaltene Aminoderivat gewünschtenfalls acyliert oder alkyliert.

20. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsstoff optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II, V, VII, VIII, X oder XII verwendet oder eine erhaltene racemische Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optische Antipoden zerlegt.

21. Verfahren nach Punkt 1 bis 20, gekennzeichnet dadurch, daß man aus einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I das mit Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Milchsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder Bersteinsäure gebildeten Säureadditionssalze herstellt.

22. Verfahren nach den Punkten 1 bis 20, gekennzeichnet dadurch, daß man aus einer erhaltenen, Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppen erhaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I das Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Triäthylamin- oder Triäthanolaminsalz herstellt.

23. Verfahren nach den Punkten 1 bis 20, gekennzeichnet dadurch, daß man durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R für Wasserstoff und R¹ für Wasserstoff oder niedere Alkylgruppen für Styrylgruppe oder Alkoxy-carbonylgruppe steht.

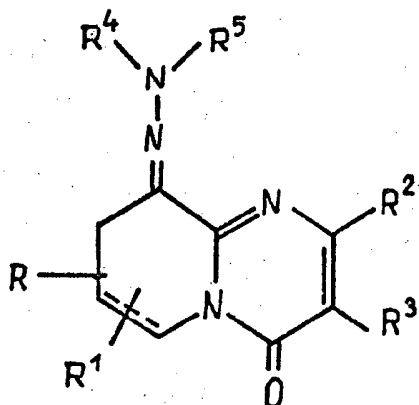
24. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 22, gekennzeichnet dadurch, daß man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R³ für Carboxylgruppe steht.

25. Verfahren nach den Punkten 1 bis 22, gekennzeichnet durch, daß man durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R^3 für niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, Cyano-, Phenyl-, niedere Alkyl- oder Formylgruppe steht.
26. Verfahren nach den Punkten 1 bis 22, gekennzeichnet durch, daß man durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R^4 für gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und R^5 für Wasserstoff steht.
27. Verfahren nach den Punkten 1 bis 22, gekennzeichnet durch, daß man durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R^4 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Carboxyl substituierte niedere Alkylgruppe, für Trihalogenalkyl-, Benzyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Benzthiazol-2-yl- oder niedere Alkoxy-carbonylgruppe und R^5 für Wasserstoff, niedere Alkanoyl-, Benzoyl- oder Nicotinoylgruppe steht oder die Gruppierung $-NR^4R^5$ für einen Piperidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Morpholinylring oder eine Gruppe der allgemeinen Formel $-N-CR^6R^7$ steht.
28. Verfahren nach den Punkten 1 bis 22, gekennzeichnet durch, daß man durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R für Wasserstoff, R^1 für 6-Methylgruppe, R^2 für Wasserstoff, R^3 für Carboxylgruppe, R^4 für gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und R^5 für Wasserstoff steht.
29. Verfahren nach Punkt 28, gekennzeichnet durch, daß man durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe 9-

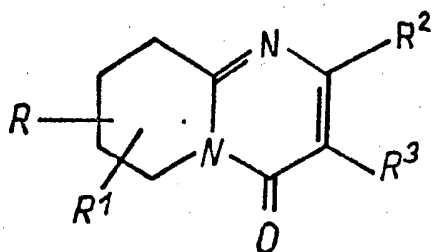
(Phenylhydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido
[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure oder deren optisch aktives
(+)-Isomer herstellt.

30. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet
dadurch, daß als Verbindung der allgemeinen Formel I
9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido
[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure oder
(+)-9-(Phenyl-hydrazono)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-
pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure hergestellt wird.

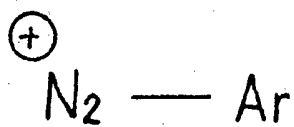
Hierzu 4 Seiten Formeln



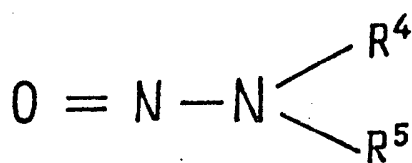
I.



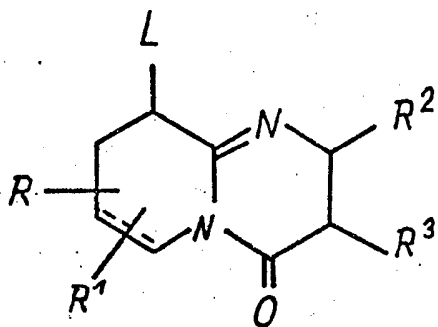
II.



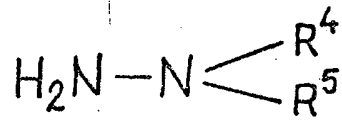
III.



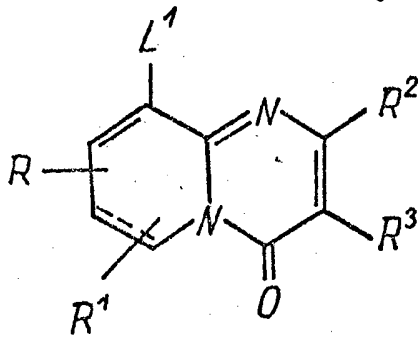
IV.



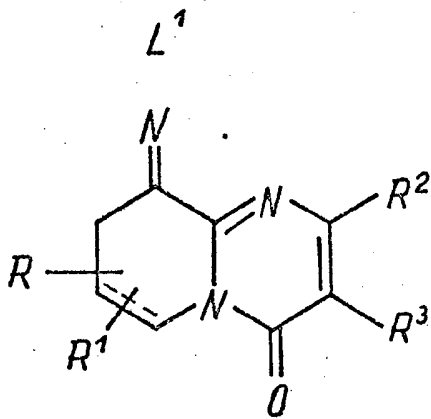
V.



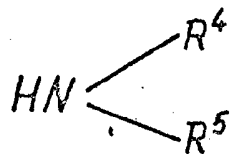
VI.



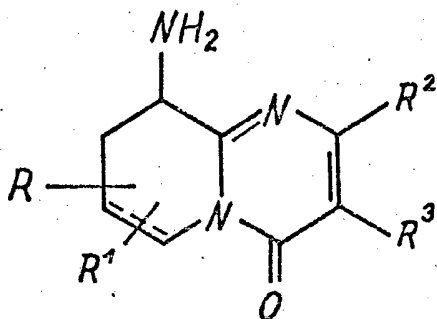
VII.



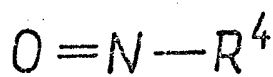
VIII.



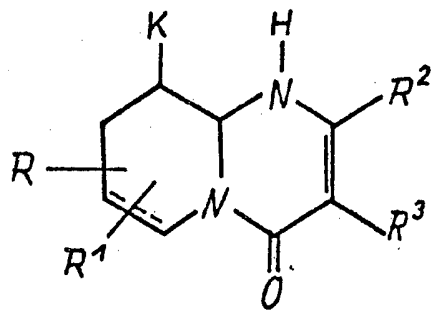
IX.



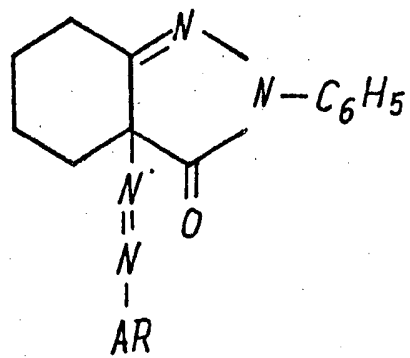
X.



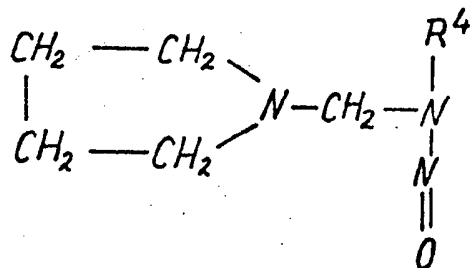
XI.



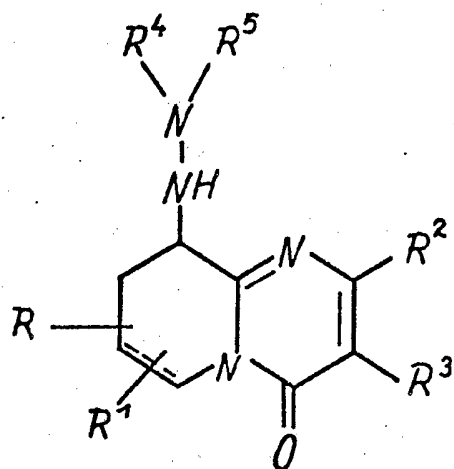
XII.



XIII.



XIV.



XV.

