



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

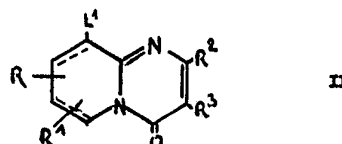
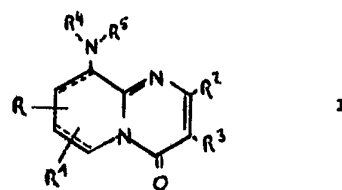
641 800

<p>⑳ Gesuchsnummer: 13236/78</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 28.12.1978</p> <p>㉓ Priorität(en): 29.12.1977 HU CI 1795</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.03.1984</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 15.03.1984</p>	<p>㉗ Inhaber: Chinoin Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)</p> <p>㉘ Erfinder: Istvan Hermecz, Budapest (HU) Zoltan Mészáros, Budapest (HU) Tibor Breining, Budapest (HU) Sandor Virag, Budapest (HU) Lelle Vasvari-Debreczy, Budapest (HU) Agnes Horvath, Budapest (HU) Gabor Nagy, Budapest (HU) Attila Mandi, Budapest (HU) Tamas Szüts, Budapest (HU) Istvan Bitter, Budapest (HU) Gyula Sebestyén, Budapest (HU)</p> <p>㉙ Vertreter: Kirker &amp; Cie SA, Genève</p>
---	--

⑤④ **Pyrido-Pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittel.**

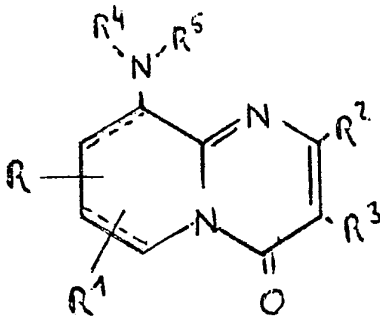
⑤⑦ Pyridopyrimidine der Formel I, deren Symbole in Anspruch 1 definiert sind, sind entzündungshemmend, schmerzstillend und antiaterogen; sie hemmen die Aggregation von Thrombozyten, beeinflussen das Zentralnervensystem, wirken gegen Ulcus und regeln Herz und Kreislauf. Ferner sind sie gegen Allergien und Asthma wirksam.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der die unterbrochene Linie in 8,9-Stellung nicht eine weitere C-C-Bindung darstellt, wird eine Verbindung der Formel II, in der L<sup>1</sup> für eine austretende Gruppe steht, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt. Um die erwähnte weitere C-C-Bindung zu bilden, wird das erhaltene Produkt anschliessend oxydiert.



## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Pyridopyrimidine der allgemeinen Formel I



worin

die unterbrochene Linie in 8,9-Stellung eine gegebenenfalls vorliegende weitere C-C-Bindung bedeutet,

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

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, die Styrylgruppe, die Cyanogruppe, die Carboxylgruppe oder deren Ester, Amid oder Hydrazid steht, oder aber

R und R<sup>1</sup> gemeinsam eine Gruppe der Formel  $-(CH=CH)_2-$  bilden, welche an zwei benachbarte Ring-C-Atome gebunden ist und in diesem Falle die unterbrochene Linie in 6,7-Stellung eine weitere C-C-Bindung bedeutet, während in jedem anderen Fall in 6,7-Stellung eine Einfachbindung vorliegt,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder die Hydroxylgruppe,

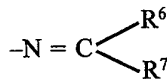
R<sup>3</sup> für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit je 1-4 Kohlenstoffatomen, für eine Arylgruppe, die Cyano-Gruppe, Carboxylgruppe oder deren Ester, Amid oder Hydrazid oder für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-(CH_2)_m-$  COOH, worin m 1, 2 oder 3 bedeutet, oder deren Ester, Amid oder Hydrazid steht,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, eine gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Carboxyl substituierte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe bedeutet,

R<sub>5</sub> für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit je 1-4 Kohlenstoffatomen, für eine Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, für eine gegebenenfalls substituierte Benzoyl- oder Heteroaroylgruppe steht oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Piperidino-, Pyrrolidino- oder Morpholinoring bilden oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom für eine Gruppe der allgemeinen Formel



stehen, worin R<sup>6</sup> Wasserstoff und R<sup>7</sup> eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten,

sowie die physiologisch verträglichen Salze, Hydrate und Tautomeren dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R für Wasserstoff und R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methylgruppe, steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> für die Carboxylgruppe steht.

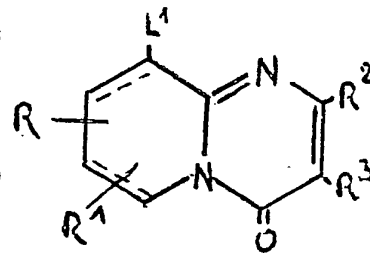
4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> für eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl-, Cyano-, Phenylgruppe, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Formylgruppe steht.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> für Phenyl-, Naphthyl- oder Pyridylgruppe steht, die gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden durch die Hydroxylgruppe, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit je 1-4 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Carboxyl-, Trifluormethyl-, Methylendioxy- und/oder Aminogruppe und/oder Halogen substituiert ist, und R<sup>5</sup> für Wasserstoff, die Methylgruppe, eine niedere Alkanoylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise die Acetylgruppe, oder die Benzoyl- oder Nicotinoylgruppe steht.

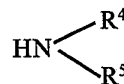
6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R für Wasserstoff, R<sup>1</sup> für die Methylgruppe in 6-Stellung, R<sup>2</sup> für Wasserstoff, R<sup>3</sup> für die Carboxylgruppe, R<sup>4</sup> für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht.

7. 9-Phenylamino-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure und ihre physiologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1.

8. Verfahren zur Herstellung von Pyridopyrimidinen der allgemeinen Formel I, worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Anspruch 1 ist, sowie der physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, und Tautomeren dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel II



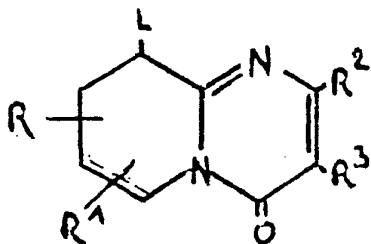
worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und der unterbrochenen Linien die gleiche wie in Anspruch 1 ist und L<sup>1</sup> für eine austretende Gruppe steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III



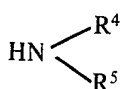
worin die Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die gleiche wie in Anspruch 1 ist, umsetzt und gegebenenfalls aus einer sauren Gruppen enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer physiologisch verträglichen Base ein Salz bildet, aus basischen Charakter aufweisenden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen Säuren Säureadditionssalze herstellt, oder die Verbindung der allgemeinen Formel I aus ihrem mit einer Säure oder einer Base gebildeten Salz freisetzt.

9. Verfahren zur Herstellung von Pyridopyrimidinen der allgemeinen Formel I, worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> die gleiche wie in Anspruch 1 ist und die unterbro-

chene Linie in 8,9-Stellung eine vorliegende weitere C-C-Bindung bedeutet, sowie der physiologisch verträglichen Salze, Hydrate und Tautomeren dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel II'



worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Anspruch 1 ist und L für eine austretende Gruppe steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III



worin die Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die gleiche wie in Anspruch 1 ist, umgesetzt, das gebildete Produkt oxydiert und gegebenenfalls aus einer sauren Gruppen enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer physiologisch verträglichen Base ein Salz bildet, aus basischen Charakter aufweisenden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen Säuren Säureadditionssalze herstellt, oder die Verbindung der allgemeinen Formel I aus ihrem mit einer Säure oder einer Base gebildeten Salz freisetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel II einsetzt, in der L<sup>1</sup> für Halogen, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Bromphenylsulfonyloxy-, Acetoxy- oder Hydroxylgruppe steht.

11. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoff optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formeln II verwendet oder eine erhaltene racemische Verbindung der allgemeinen Formel I in die optischen Antipoden auf trennt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8, und 10-11, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mit Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Milchsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder Bernsteinsäure zum Säureadditionssalz umsetzt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 10-11, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppen enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I zum Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Triäthylamin- oder Triäthanolaminsalz umsetzt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R für Wasserstoff und R<sup>1</sup> für die Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, die Styryl- oder Alkoxy-carbonylgruppe steht, während die Bedeutung von R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linien die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>3</sup> für die Carboxylgruppe steht, während die

Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linien die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>3</sup> für die Niederalkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, Cyano-, Phenylgruppe, die Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder die Formylgruppe steht, während die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linie die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>4</sup> für eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6-10 Kohlenstoffatomen und R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht, während die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und der unterbrochenen Linien die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

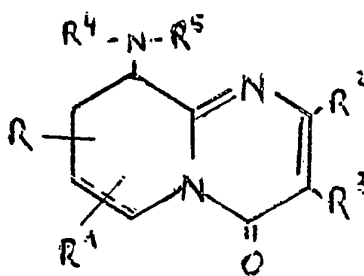
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>4</sup> für Wasserstoff, eine gegebenenfalls durch Carboxyl substituierte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, die Trifluoromethylgruppe, eine Benzyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Benzothiazol-2-ylgruppe steht und R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine Alkanoylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl- oder Nicotinoylgruppe bedeutet oder die Gruppierung -NR<sup>5</sup> für eine Piperidino-, Pyrrolidino- oder Morpholinogruppe oder eine Gruppe der Formel -N=CH<sup>6</sup>R<sup>7</sup> steht, während die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> und der unterbrochenen Linien die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R für Wasserstoff, R<sup>1</sup> für die Methylgruppe in 6-Stellung, R<sup>2</sup> für Wasserstoff, R<sup>3</sup> für die Carboxylgruppe, R<sup>4</sup> für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe 9-Phenylamino-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure oder deren optisch aktive Antipoden herstellt.

21. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel II' verwendet, in der L für Halogen, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, p-Bromphenylsulfonyloxy- oder Acetoxygruppe steht.

22. Verfahren nach Anspruch 9 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass man die bei der Umsetzung gebildete Verbindung der allgemeinen Formel V



worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der gestrichelten Linie die gleiche wie in Anspruch 1 ist, ohne Isolierung durch den Luftsauerstoff oxydiert.

23. Verfahren nach Anspruch 9 zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet,

kennzeichnet, dass man als Ausgangsstoff optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formeln II' verwendet oder eine erhaltene racemische Verbindung der allgemeinen Formel I in die optischen Antipoden aufteilt.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–23, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mit Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Milchsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder Bernsteinsäure zum Säureadditionssalz umsetzt.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–23, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppen enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel I zum Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Triäthylamin- oder Triäthanolaminsalz umsetzt.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–25, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R für Wasserstoff und R<sup>1</sup> für die Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, die Styryl- oder Alkoxy-carbonylgruppe steht, während die Bedeutung von R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linie in 6,7-Stellung die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–25, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>3</sup> für die Carboxylgruppe steht, während die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linie in 6,7-Stellung die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–25, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>3</sup> für die Niederalkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, Cyano-, Phenylgruppe, die Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder die Formylgruppe steht, während die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linie in 6,7-Stellung die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–25, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>4</sup> für eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6–10 Kohlenstoffatomen und R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht, während die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und der unterbrochenen Linie in 6,7-Stellung die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–25, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R<sup>4</sup> für Wasserstoff, eine gegebenenfalls durch Carboxyl substituierte Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, die Trifluoromethylgruppe, eine Benzyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Benzothiazol-2-ylgruppe steht und R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine Alkanoylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, eine Benzoyl- oder Nicotinoylgruppe bedeutet oder die Gruppierung –NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> für eine Piperidino-, Pyrrolidino- oder Morpholinogruppe oder eine Gruppe der Formel –N=CH<sup>6</sup>R<sup>7</sup> steht, während die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> und der unterbrochenen Linie in 6,7-Stellung die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 21–25, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellt, in denen R für Wasserstoff, R<sup>1</sup> für die Methylgruppe in 6-Stellung, R<sup>2</sup> für Wasserstoff, R<sup>3</sup> für die Carboxylgruppe, R<sup>4</sup> für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht.

32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass man durch geeignete Wahl der Ausgangsstoffe 9-Phenylamino-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure oder deren optisch aktive Antipoden herstellt.

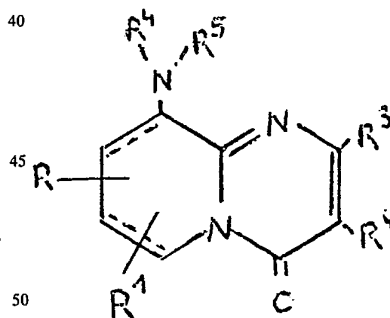
33. Arzneimittelpräparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I, oder deren physiologisch verträglichen Salzen und Trägerstoffen.

34. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 33, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 9-Phenylamino-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure oder deren optisch aktiven (+)- oder (–)-Antipoden oder physiologisch verträglichen Salzen.

Die Erfindung betrifft neue Pyrido-Pyrimidine, deren physiologisch verträgliche Salze, Hydrate, Stereoisomere, optisch aktive und geometrische Isomere und Tautomere, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittelpräparate. Die neuen Verbindungen sind in der Pharmazie in erster Linie als Mittel gegen Allergie und Asthma anwendbar.

Es ist bekannt, dass manche Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate über wertvolle schmerzstillende und über sonstige, das Zentralnervensystem beeinflussende Wirkungen verfügen (britische Patentschrift Nr. 1 209 946). Einer der vorteilhaftesten Vertreter dieser Verbindungsgruppe ist das in der klinischen Praxis als Analgetikum verwendete, 1,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-ummethosulfat (PROBON<sup>®</sup>, Rimazolium) (Arzneimittelforschung 22, 815/1972/). Die Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate werden durch Ringschluss der entsprechenden (2-Pyridylaminomethylen)-malonsäuredialkylester hergestellt. Andere substituierte Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate sind aus der britischen Patentschrift Nr. 1 454 312 bekannt.

Die Erfindung betrifft nun Pyridopyrimidine der allgemeinen Formel I



worin

die obere unterbrochene Linie eine in 8,9-Stellung gegebenenfalls vorliegende C-C-Bindung bedeutet,

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

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Styrylgruppe, die Gyanogruppe, die Carboxylgruppe oder deren Ester, Amid oder Hydrazid steht, oder

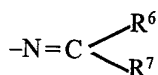
aber R und R<sup>1</sup> gemeinsam eine Gruppe der Formel –(CH=CH)<sub>2</sub>– bilden, welche an zwei benachbarte Ring-C-Atome gebunden ist, und in diesem Falle die unterbrochene Linie in 6,7-Stellung eine weitere C-C-Bindung bedeutet, während in jedem anderen Fall in 6,7-Stellung eine Einfachbindung vorliegt,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Hydroxylgruppe,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit je 1–4 Kohlenstoffatomen, für eine Arylgruppe, die Cyano- gruppe, Carboxylgruppe oder deren Ester, Amid oder Hydra- zid oder für eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-(CH_2)_m-$  COOH (worin m 1, 2 oder 3 bedeutet) oder deren Ester, Amid oder Hydrazid steht,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, eine gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Carboxyl substituierte Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoff- atomen, Trifluormethylgruppe, gegebenenfalls substituierte Arylgruppe mit 6–10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder gegebenenfalls substituierte heterocyclische Gruppe bedeutet,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, eine Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit je 1–4 Kohlenstoffatomen, für eine Arylgruppe mit 6–10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoff- atomen im Alkylteil, für eine gegebenenfalls substituierte Benzoyl- oder Heteroaroylgruppe steht oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zu- sammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Piperi- dino-, Pyrrolidino- oder Morpholinoring bilden oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom für eine Gruppe der allgemeinen Formel



stehen, worin R<sup>6</sup> Wasserstoff und R<sup>7</sup> gegebenenfalls substi- tuierte Phenylgruppe bedeutet. Die Erfindung betrifft ferner die pharmakologisch geeigneten Salze, Hydrate, Stereoisome- ren, optisch aktiven und geometrischen Isomeren und Tauto- meren dieser Verbindungen.

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck «niedere Alkylgruppe» sind (an sich wie auch in Zusammen- setzungen, zum Beispiel «Alkoxygruppe») gerade oder ver- zweigte aliphatische gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen zu verstehen, zum Beispiel Methyl-, Äthyl-, n-Butyl-, Isopropyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butylgruppe usw.

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck «Carboxylgruppenderivat» sind die üblichen Derivate der Carboxylgruppe zu verstehen, zum Beispiel niedere Alkoxy- carbonyl-, Aryloxy-carbonyl-, Aralkoxycarbonyl- oder son- stige Estergruppen, ferner gegebenenfalls durch niederes Al- kyl, durch Aryl oder Aralkyl substituierte Carbamoylgruppe, Cyanogruppe, Carbonsäurehydrazidgruppe oder Hydroxam- säure  $-CO-NHOH$ .

Unter dem Ausdruck «Arylgruppe» (an sich oder in Zu- sammensetzungen, wie zum Beispiel Aryloxygruppe) sind ge- gebenenfalls substituierte aromatische Gruppen mit 6–10 Kohlenstoffatomen zu verstehen (Phenyl- oder Naphthyl- gruppe und deren substituierten Derivate).

Mit dem Ausdruck «Aralkylgruppe» (an sich oder in Zu- sammensetzungen wie zum Beispiel Aralkyloxygruppe) wer- den durch Phenyl oder Naphthyl substituierte Alkylgruppen mit 1–3 Kohlenstoffatomen bezeichnet, zum Beispiel Benzyl-,  $\beta$ -Phenyläthyl-,  $\alpha, \beta$ -Diphenyläthyl-,  $\beta, \beta$ -Diphenyläthyl- gruppe usw.

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck «gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe» sind Alkylgrup- pen zu verstehen, die folgende Substituenten tragen können: Hydroxyl, Halogen, Carboxylgruppe oder deren Derivat, Aminogruppe, substituierte Aminogruppe, Alkoxy- oder Al- kanoyloxygruppe, beispielsweise also Trifluormethyl-, Hydro- xyäthyl-, Aminoäthyl-, Carboxymethyl-,  $\beta$ -Carboxyäthyl- gruppe usw.

Der Ausdruck «niedere Alkanoylgruppe» bezieht sich auf die Säureradikale von Alkancarbonsäuren mit 1–4 Kohlen- stoffatomen (zum Beispiel Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Bu- tyrylgruppe).

Mit dem Ausdruck «Aroylgruppe» werden die Säureradi- kale aromatischer Carbonsäuren bezeichnet (zum Beispiel ge- gebenenfalls substituierte Benzoylgruppe).

Mit dem Ausdruck «Heteroaroylgruppe» werden die Sä- reradikale von heterocyclischen Carbonsäuren, also zum Bei- spiel die Säureradikale der Pyridin-2-, -3oder -4-carbonsäure, der Furancarbonsäure usw. bezeichnet.

Der Ausdruck «heterocyclische Gruppe» bezieht sich auf mono- oder bicyclische, 1–4 Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefel-Heteroatome enthaltende, gegebenenfalls substi- tuierte, aromatische oder teilweise oder ganz gesättigte Ringe, zum Beispiel Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridyl-, Pyrimidi- nyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Benzo- furanyl-, Benzoxazolyl-, Oxazolyl-, Oxadiazolyl-, Imidazo- lyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothia- zolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazinyl-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl-, N-Methyl-pipera- zinylgruppe usw.

Der in der Beschreibung gebrauchte Ausdruck «Hetero- arylgruppe» bezeichnet mono- oder bicyclische, 1–4 Stick- stoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Heteroatome enthaltende, gegebenenfalls substituierte aromatische Ringgruppen, zum Beispiel Thienyl-, Furyl-, Pyrrolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Benzofura- nyl-, Benzoxazolyl-, Oxazolyl-, Oxadiazolyl-, Imidazolyl-, Benzimidazolyl-, Indolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisothiazo- lyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazolylgruppe usw.

Die Arylgruppen, der Arylring der Aralkylgruppen und die heterocyclischen Gruppen können gegebenenfalls einen oder mehrere geeignete Substituenten tragen, zum Beispiel folgende: Halogen (zum Beispiel Chlor-, Brom-, Jod- oder Fluoratome), niedere Alkylgruppen (z.B. Methyl-, Äthyl- gruppe usw.), niedere Alkoxygruppen (z.B. Methoxy-, Ätho- oxygruppen usw.), niedere Alkylendioxygruppen (Methylen- dioxy-, Äthylendioxy- oder Propylendioxygruppe), Mono-, Di- oder Trihalogenalkylgruppen (zum Beispiel Trifluorme- thylgruppe), Amino-, substituierte Amino-, Alkanoylamino- gruppen, Carboxylgruppen oder deren Derivate, Sulfonsäu- regruppen oder deren Salze oder Ester, Hydroxyl-, Alkanoyl- oxy-, Aroyloxy-, Heteroaroyloxy-, Nitro-, Mercapto-, nie- dere Alkylthiogruppen usw.

Von den erfindungsgemässen Verbindungen sind beson- ders bevorzugt diejenigen, in denen die Substituenten fol- gende vorzugsweise Bedeutung haben:

R Wasserstoff;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, niedere Alkylgruppe (insbesondere Me- thylgruppe), Styrylgruppe oder niedere Alkoxy-carbonyl- gruppe (insbesondere Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbo- nylgruppe);

R<sup>2</sup> Wasserstoff, niedere Alkylgruppe (zum Beispiel Me- thylgruppe) oder Hydroxylgruppe;

R<sup>3</sup> Carboxylgruppe, niedere Alkoxy-carbonylgruppe (ins- besondere Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe), Carbamoyl-, Cyano-, Formylgruppe, niedere Alkylgruppe (insbesondere Methylgruppe) oder Phenylgruppe;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, niedere Alkylgruppe (insbesondere Me- thylgruppe), Hydroxyäthyl-, Carboxyalkylgruppe, gegeb- enfalls substituierte Naphthyl- oder Phenylgruppe, Trifluor- methyl-, Benzyl-, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-, Benzothiazol-2-yl-, Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, niedere Alkanoylgruppe (insbesondere Acetylgruppe), Benzoyl- oder Nicotinoylgruppe, oder

$-NR^4R^5$  steht für Piperidinyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinylgruppe oder eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-N=CR^6R^7$ , in der  $R^6$  Wasserstoff und  $R^7$  gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet.

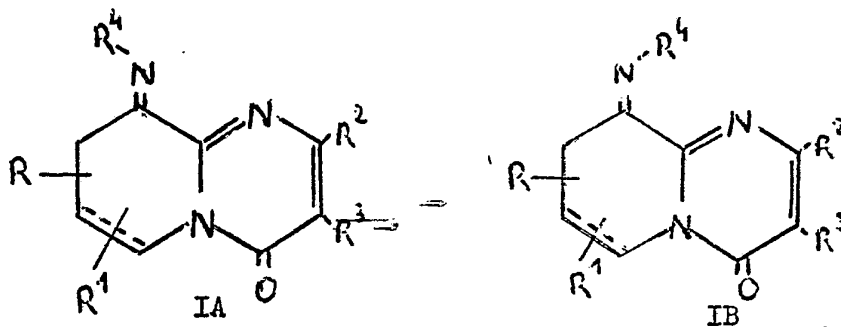
$R^4$  steht besonders bevorzugt für Phenylgruppe, welche gegebenenfalls einen, zwei oder drei der folgenden Substituenten tragen kann: Hydroxylgruppe, Halogen, Niederalkyl, Sulfonsäure-, Carboxylgruppe oder deren Derivat, Alkoxy-, Alkylendioxy-, Amino-, substituierte Amino-, Nitro-, Trifluormethylgruppe.

Eine besonders bevorzugte Gruppe bilden diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R$  für Wasserstoff,  $R^1$  für 6-Methylgruppe,  $R^2$  für Wasserstoff,  $R^3$  für Carboxylgruppe,  $R^4$  für gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe,  $R^5$  für Wasserstoff steht, ferner die physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

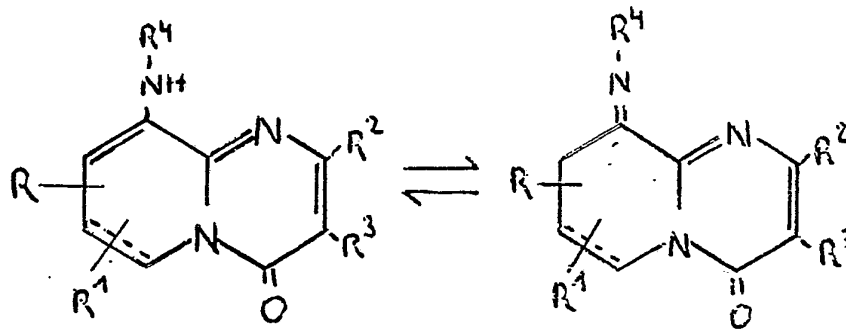
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bilden mit physiologisch verträglichen anorganischen und organischen Säuren Salze, zum Beispiel seien genannt: Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, Sulfate, Nitrate, Phosphate, Maleinate, Malate, Succinate, Acetate, Tartrate, Lactate, Fumarate, Citrate usw.

Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppen enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I bilden mit physiologisch verträglichen Basen Salze. Genannt seien zum Beispiel Alkalisalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalisalze, zum Beispiel Calcium- und Magnesiumsalze, Ammoniumsalze, mit organischen Aminen gebildete Salze wie die Triäthylamin- und die Äthanolaminsalze.

Die Erfindung erstreckt sich auch auf die optischen und geometrischen Isomeren und die Tautomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Struktur der geometrischen Isomeren wird durch die Formeln IA und IB veranschaulicht:

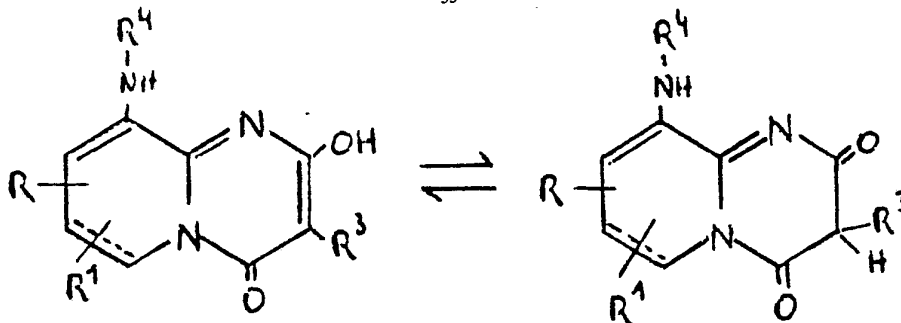


Das tautomere Gleichgewicht wird durch das Formelschema A dargestellt:



Bei als Substituenten  $R^2$  Hydroxyl enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I kann auch eine Keto-Enol-

Tautomerie eintreten. Diese ist in dem Formelschema B gezeigt:

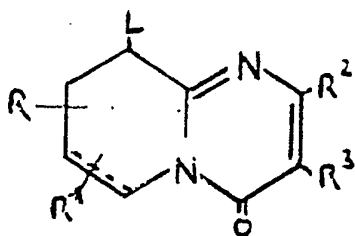


Formelschema B)

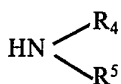
(In den Formeln ist die Bedeutung der Substituenten die gleiche wie oben.)

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, ihre physiologisch verträglichen Salze, Hydrate, optisch aktiven und geometrischen Isomere, Stereoisomere und Tautomere werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

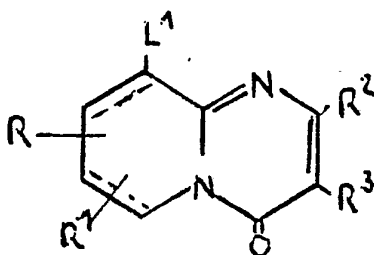


worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist und L für eine austretende Gruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin die Bedeutung von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die gleiche wie oben ist, umgesetzt und das gebildete Produkt - gegebenenfalls nach seiner Isolierung - oxydiert um dadurch Verbindungen der Formel I, in der die unterbrochene Linie eine in 8,9-Stellung weitere C-C-Bindung bedeutet, zu erhalten, oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



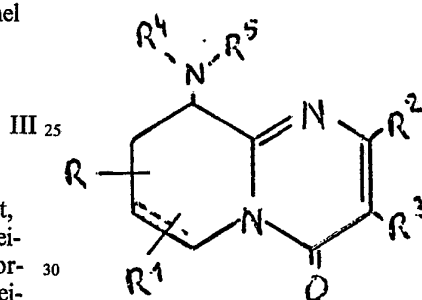
worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist und L<sup>1</sup> für eine austretende Gruppe steht, oder das Tautomere einer solchen Verbindung mit Verbindungen der allgemeinen Formel III umgesetzt, und

gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I einer oder mehreren weiteren Umsetzungen unterzieht: eine der Gruppen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> zu anderen Gruppen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> umgesetzt, aus einer sauren Gruppen enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer physiologisch verträglichen Base ein Salz bildet, aus basischen Charakter aufweisenden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit physiologisch verträglichen Säuren Säureadditionssalze herstellt, die Verbindung der allgemeinen Formel I aus ihrem mit einer Säure oder einer Base gebildeten Salz freisetzt und gewünschtenfalls zu einem anderen Salz umsetzt und/oder eine raceme Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optischen Antipoden auftrennt.

In den bei der Verfahrensvariante a) als Ausgangsstoff eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel II steht L für die üblichen austretenden Gruppen, so für Halogen (zum Beispiel Chlor oder Brom), für Alkylsulfonyloxygruppe (zum Beispiel Methansulfonyloxygruppe), gegebenenfalls substituierte Arylsulfonyloxygruppe (zum Beispiel p-Toluolsulfonyloxygruppe oder p-Bromphenylsulfonyloxygruppe) oder Alkanoyloxygruppe (zum Beispiel Acetoxygruppe).

Die Umsetzung gemäss Verfahrensvariante a) wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels ausgeführt. Als Säurebindemittel kommen vorzugsweise Alkalicarbonate (zum Beispiel Natrium- oder Kaliumcarbonat), Alkalihydrogencarbonate (zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat), die Alkalisalze schwacher organischer Säuren (zum Beispiel Natriumacetat) oder ein Überschuss desamins der allgemeinen Formel III in Frage. Die Reaktion kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels vorgenommen werden. Als Reaktionsmedium werden vorzugsweise aromatische Kohlenwasserstoffe (zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol), Ester (zum Beispiel Äthylacetat), Alkohole (zum Beispiel Methanol, Äthanol) oder Dimethylformamid verwendet. Die Reaktion kann bei Temperaturen zwischen 0 und 200 °C, bei Raumtemperatur oder am Siedepunkt des Reaktionsgemisches vorgenommen werden.

Bei der Reaktion entsteht als Zwischenprodukt, wie angenommen werden kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel V



worin die Bedeutung von R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und der unterbrochenen Linie die gleiche wie oben ist. Diese Verbindung wird gewünschtenfalls isoliert, kann aber auch ohne zwischenzeitliche Isolierung weiterverarbeitet, d.h. oxydiert werden. Bevorzugt wird das die Zwischenverbindung enthaltende Reaktionsgemisch dem Luftsauerstoff ausgesetzt, wobei die Oxydation eintritt.

Gemäss der Variante b) des erfindungsgemässen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel IV oder deren Tautomeres mit einem Amin der allgemeinen Formel III umgesetzt. In der Formel IV steht L<sup>1</sup> für eine der üblichen austretenden Gruppen, zum Beispiel Halogen (Chlor oder Brom), Alkylsulfonyloxygruppe (zum Beispiel Methansulfonyloxygruppe), gegebenenfalls substituierte Arylsulfonyloxygruppe (zum Beispiel p-Toluolsulfonyloxy- oder p-Bromphenylsulfonyloxygruppe), Alkanoyloxygruppe (zum Beispiel Acetoxygruppe), Hydroxylgruppe.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels vorgenommen. Als Säurebindemittel kommen zum Beispiel Alkalihydrogencarbonate (zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat), die Alkalisalze schwacher organischer Säuren (zum Beispiel Natriumacetat) oder ein Überschuss des als Ausgangsverbindung verwendetenamins der allgemeinen Formel III in Frage. Die Reaktion kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels ausgeführt werden. Als Reaktionsmedium werden bevorzugt aromatische Kohlenwasserstoffe (zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol), Ester (zum Beispiel Äthylacetat) usw. verwendet. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0 und 200 °C variiert werden. Vorzugsweise wird bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, zum Beispiel am Siedepunkt des Reaktionsgemisches gearbeitet.

Werden Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV verwendet, in denen L<sup>1</sup> für Hydroxylgruppe steht, so lässt man die Reaktion zweckmässig in Gegenwart eines wasser-



entziehenden Mittels (zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid) ablaufen.

Die auf die beschriebene Weise hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I können aus dem Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise isoliert werden. In vielen Fällen entsteht das Salz oder Hydrat der Verbindung der allgemeinen Formel I und kann abfiltriert oder zentrifugiert werden. Wird in einem wässrigen Medium gearbeitet, so kann das Endprodukt mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel ausgeschüttelt und durch Eindampfen des organischen Extraktes isoliert werden. Wird in einem organischen Lösungsmittelmedium gearbeitet, so kann die Verbindung der allgemeinen Formel I durch Entfernen des organischen Lösungsmittels gewonnen werden. Die erhaltenen Produkte können gewünschtenfalls durch Umkristallisieren oder Chromatographieren gereinigt werden.

Erhaltene Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls durch eine oder mehrere an sich bekannte Umsetzungen zu anderen, in den Schutzzumfang der allgemeinen Formel I fallenden Verbindungen umgebildet werden. Die nachträgliche Umsetzung der Gruppen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder  $R^5$  wird in an sich bekannter Weise, unter den für Reaktionen dieses Typs üblichen Reaktionsbedingungen vorgenommen.

Aus einer als Substituent  $R^1$ ,  $R^3$  oder in den Substituenten  $R^4$  oder  $R^5$  vorliegenden Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise zu einer Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- oder Aralkoxycarbonylgruppe verestert werden. Verestert wird zum Beispiel mit dem entsprechenden Alkohol oder Phenol in Gegenwart eines sauren Katalysators (zum Beispiel Schwefelsäure) oder durch Behandeln mit einem Diazoalkan (zum Beispiel Diazomethan, Diazoäthan).

Ein Carboxylgruppen enthaltendes Derivat kann durch Erwärmen decarboxyliert werden, wobei die entsprechende, statt der Carboxylgruppe nun Wasserstoff enthaltende Verbindung entsteht. Die Decarboxylierung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Säure (zum Beispiel Phosphorsäure) vorgenommen.

Aus Carboxylgruppen enthaltenden Derivaten können durch Umsetzen mit den entsprechenden Aminen gegebenenfalls substituierte Säureamide hergestellt werden. Dies geschieht in an sich bekannter Weise, zum Beispiel über einen aktiven Ester (Chlorameisensäureäthylester).

Als Substituenten  $R^1$  oder  $R^3$  oder in den Substituenten  $R^4$  oder  $R^5$  vorliegende Estergruppen können durch Erwärmen mit einem Überschuss des entsprechenden Alkohols umgeestert werden. Ester der allgemeinen Formel I können durch Behandeln mit Säuren oder Basen zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden. Die alkalische Hydrolyse wird durch Erwärmen mit Alkalilauge in einem wässrigen oder alkanolischen Medium vorgenommen; aus dem sich bildenden Alkalisalz kann die Säure durch Ansäuern freigesetzt werden. Bei Hydrolyse mit Mineralsäuren wird unmittelbar die freie Carbonsäure erhalten.

Aus Estern der allgemeinen Formel I können durch in wässrig-alkoholischem Medium vorgenommenes Umsetzen mit Ammoniak die entsprechenden Säureamide der allgemeinen Formel I, durch Behandeln mit gegebenenfalls substituiertem Hydrazin (zum Beispiel Hydrazin, Methyl- oder Phenylhydrazin) die entsprechenden Hydrazide der allgemeinen Formel I erhalten werden.

Aus als  $R^1$  oder  $R^3$  oder in den Gruppen  $R^4$  oder  $R^5$  eine Cyanogruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Erwärmen in konzentrierter Schwefelsäure, konzentrierter Salzsäure oder konzentrierter Alkalilauge die entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen For-

mel I, durch in der Kälte ausgeführte saure Hydrolyse oder durch bei etwa 50 °C vorgenommene alkalische Hydrolyse die entsprechenden Säureamide der allgemeinen Formel I hergestellt werden. Die alkalische Hydrolyse wird zweckmässig in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd vorgenommen.

Ein als  $R^1$  oder  $R^3$  oder in den Gruppen  $R^4$  oder  $R^5$  eine Carbamoylgruppe enthaltendes Säureamid der allgemeinen Formel I kann durch Erwärmen in alkalischem oder saurem Medium zu der entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel I umgesetzt werden. Die Hydrolyse schwer hydrolysierbarer Säureamide wird zweckmässig in Gegenwart von Salpetersäure vorgenommen.

Carbonsäurehydrazide der allgemeinen Formel I können durch Kochen in Säuren oder Laugen zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden.

Aus als Substituenten  $R^5$  Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Acylieren die entsprechenden, als Substituenten  $R^5$  Formyl-, Alkanoyl-, Aroyl- oder Heteroaroylgruppen enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden. Acyliert wird in an sich bekannter Weise zum Beispiel mit der entsprechenden Carbonsäure oder deren reaktionsfähigem Derivat. Als Acylierungsmittel kommen vorzugsweise Säurehalogenide (zum Beispiel Säurechloride), Säureanhydride oder aktive Ester (zum Beispiel Pentachlorphenylester) in Frage. Die Acylierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels vorgenommen. Wird mit einer freien Carbonsäure acyliert, so arbeitet man zweckmässig in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels (zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid).

Acyliert werden kann auch mit den aus der Peptidchemie bekannten Acylierungsmitteln und -methoden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die als Substituenten  $R^4$  und  $R^5$  Wasserstoff enthalten, können mit einem Aldehyd kondensiert werden, wobei die entsprechende, als Gruppe  $-NR^4R^5$  eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-N=CR^6R^7$  enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden. Als Aldehyd wird zweckmässig Acetaldehyd oder Benzaldehyd verwendet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die als Substituenten  $R^4$  und/oder  $R^5$  eine Arylgruppe enthalten, können an der Arylgruppe auf verschiedene Weise umgebildet werden. Stehen  $R^4$  und/oder  $R^5$  zum Beispiel für unsubstituierte Phenylgruppe, so kann die Verbindung mit einem Gemisch aus Salpetersäure und Schwefelsäure nitriert, das erhaltene Nitroderivat gewünschtenfalls reduziert (zum Beispiel katalytisch hydriert) und das gebildete Aminoderivat gewünschtenfalls alkyliert oder acyliert werden.

Auch die beschriebenen nachträglichen Umsetzungen gehören zum Gegenstand der Erfindung.

Aus ihrem mit einer Säure oder Base gebildeten Salz kann eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise freigesetzt werden. Über basischen Charakter verfügende Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit anorganischen oder organischen Säuren zu Säureadditionssalzen umgesetzt werden. Die Salzbildung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem die Verbindung der allgemeinen Formel I mit der in äquivalenter Menge oder im Überschuss eingesetzten Säure in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt wird.

Saure Gruppen (Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppen) enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I können in an sich bekannter Weise mit den entsprechenden Basen, zum Beispiel Alkalihydroxyden, Erdalkalihydroxyden, organischen Aminen, umgesetzt werden, wobei man die mit Basen gebildeten Salze erhält.

Die als  $R$  und/oder  $R^1$  einen anderen Substituenten als Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen For-



mel I verfügen über ein Asymmetriezentrum und können in Form des Racemates oder optisch aktiver Antipoden vorliegen. Die optisch aktiven Antipoden dieser Verbindungen der allgemeinen Formel I können erhalten werden, indem man bei den Verfahrensvarianten a) beziehungsweise b) optisch aktive Ausgangsstoffe der allgemeinen Formeln II beziehungsweise IV einsetzt, oder indem man eine als Racemat vorliegende Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optischen Antipoden auftrennt. Die Racemattrennung kann in an sich bekannter Weise erfolgen, indem man zum Beispiel das Racemat mit einer geeigneten optisch aktiven Base (zum Beispiel mit optisch aktivem threo-1-(p-Nitrophenyl)-2-aminopropan-1,3-diol) zur Reaktion bringt, das gebildete diastereomere Salzpaar auf der Grundlage der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der beiden Salze zum Beispiel durch Kristallisieren auftrennt und die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Umsetzen mit einer starken Base aus den Salzen freisetzt.

Die als Ausgangsstoffe benötigten Verbindungen können auf literaturbekannte Weise (Arzneimittelforschung 22, 815, 1972) hergestellt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II werden zum Beispiel durch Halogenieren, die Verbindungen der allgemeinen Formel IV durch Hydrolysieren von Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen entzündungshemmende, schmerzstillende, die Aggregation der Thrombocyten hemmende, anti-sterogene, tranquillante, das Zentralnervensystem beeinflussende, PG-antagonistische, antibakterielle und antifungale Wirkungen auf und sind ferner gegen Ulcus wirksam und regeln die Funktion von Herz und Kreislauf. Besonders hervorzuheben ist ihre Wirkung gegen Allergie und Asthma. Aus diesem Grunde können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in der Human- und Veterinärmedizin angewendet werden.

Die durch die Wechselwirkung von Antigen und Antikörper entstehenden allergischen Reaktionen manifestieren sich in den verschiedenen Organen und Geweben auf die unterschiedlichste Weise. Eine der häufigsten Formen der Allergie ist das Asthma. Als Mittel gegen Asthma wird verbreitet das Dinatriumchromoglycat [1,3-bis-(2-Carboxychromon-6-yl)-2-hydroxypropan, Intal<sup>®</sup>] angewendet, welches jedoch bei oraler Verabreichung unwirksam ist und deshalb nur mittels Inhalation unter Verwendung eines komplizierten Hilfsgerätes (Spinhaler) angewendet werden kann. Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowohl oral wie auch intravenös oder inhalativ appliziert die allergischen Symptome ausgezeichnet heilen.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde mit den zur Bestimmung der antiallergischen Wirkung dienenden Standardtests nachgewiesen. Die Versuche wurden an Ratten mit dem PCA-Test (Ovary: J.Immun. 81, 355, 1958) und dem Church-Test (British J.Pharm. 46, 56-66, 1972; Immunology 29, 527-534, 1975) vorgenommen, wobei als Vergleichssubstanz Dinatriumchromoglycat Verwendung fand. Die mit dem PCA-Test erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle gezeigt:

Verbindung	ED <sub>50</sub> (uM/kg) im PCA-Test
9-Phenylamino-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-carbonsäure	1,3 i.v.
(-) Form	1,2 i.v.
9-(3-Fluoro-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	1,4 i.v.

Verbindung	ED <sub>50</sub> (uM/kg) im PCA-Test
9-(3-Methyl-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	0,74 i.v.
9-(3-Acetyl-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	0,36 i.v.
9-(2-Naphtyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	30,8 p.o.
9-(3-Carboxyl-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	0,62 i.v. 92,9 p.o.
Dinatriumchromoglycat	1,0 i.v.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass ein repräsentativer Vertreter der erfindungsgemässen Verbindungen auch bei oraler Verabreichung wirksam ist, während das Dinatriumchromoglycat nur intravenös seine Wirkung entfaltet. Bei i.v. Applikation sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I wirksamer als die Vergleichsverbindung.

Die Toxizität der Verbindungen der allgemeinen Formel I ist gering; LD<sub>50</sub> - untersucht an Ratten und Mäusen p.o. - liegt im allgemeinen über 500 mg/kg.

Die prozentuale Aktivität der in der obigen Tabelle genannten Verbindung im PCA-Test lag bei einer einzigen i.v.-Dosis von 320 µMol beziehungsweise 10 µMol bei 100 bzw. 60%.

In vitro freigesetztes Histamin: ED<sub>50</sub> = 12,3 µMol/L.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit den in der Arzneimittelherstellung üblichen Streck-, Träger- und Hilfsstoffen zu Arzneimittelpräparaten formuliert werden. Die Präparate werden in an sich bekannter Weise bereit, sie können fest oder flüssig sein. Die Präparate können zur oralen oder parenteralen Applikation beziehungsweise zur Inhalation geeignet sein, zum Beispiel Tabletten, Dragees, Kapseln, Bonbons, Pulver, Aerosol-Sprays, wässrige Suspensionen oder Lösungen, injizierbare Lösungen, Sirup usw. Die Präparate enthalten geeignete feste Streck- und Trägerstoffe, sterilisierbare wässrige Lösungsmittel oder nichttoxische organische Lösungsmittel. Die zur oralen Verabreichung bestimmten Präparate können mit den für diesen Zweck üblichen Süß- und Geschmacksstoffen versehen sein.

Die zur oralen Verabreichung bestimmten Tabletten können als Trägerstoffe zum Beispiel Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, ferner Sprengmittel (z.B. Stärke, Alginsäure), Gleitmittel (z.B. Talkum, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumstearat) enthalten. Das Trägermaterial der Kapseln kann Lactose und Polyäthylenglycol sein. Die wässrigen Suspensionen können Emulgier- oder Dispergiermittel enthalten. Als Verdünnungsmittel der mit organischen Lösungsmitteln bereiteten Suspensionen kommen zum Beispiel Äthanol, Glycerin, Chloroform usw. in Frage.

Die zur parenteralen Applikation oder zum Inhalieren bestimmten Präparate sind Lösungen oder Suspensionen des Wirkstoffes in einem geeigneten Medium (zum Beispiel Erdnussöl, Sesamöl, Polypropylenglycol oder Wasser). Die Injektionspräparate können intramuskulär, intravenös oder subcutan appliziert werden. Bevorzugt werden die injizierbaren Lösungen mit Wasser bereit, ihr pH-Wert wird auf einen geeigneten Wert eingestellt. Die Lösungen können notwendi-

genfalls mit isotonischen Salz- oder Clucoselösungen bereitet werden.

Die Wirkstoffe können zur Heilung von Asthma auch durch Inhalieren, mit Hilfe der üblichen Inhalier- und Vernebelungsvorrichtungen, in den Organismus eingebracht werden.

Der Wirkstoffgehalt der Arzneimittelpräparate kann innerhalb weiter Grenzen variieren und liegt im allgemeinen zwischen 0,005 und 90%.

Die tägliche Wirkstoffdosis kann sehr unterschiedlich sein und hängt von Alter, Gewicht und Zustand des Kranken, von der Art des Präparates und der Aktivität des jeweiligen Wirkstoffes ab. Bei oraler Verabreichung liegt die Tagesdosis im allgemeinen bei 0,05–15 mg/kg, bei intravenöser Applikation oder Inhalation bei 0,001–5 mg/kg. Diese Wirkstoffmenge kann auch in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt werden. Die obigen Dosisangaben haben rein orientierenden Charakter; den Anforderungen des einzelnen Falles und den ärztlichen Vorschriften entsprechend kann davon nach oben oder unten abgewichen werden.

Die Erfindung wird im folgenden an Hand von Ausführungsbeispielen N-her erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

#### Beispiel 1

100,0 g (0,348 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure und 100 ml Anilin werden in 800 ml Methanol eingetragen. Das Gemisch wird unter Rühren so lange erwärmt, bis sich eine Lösung gebildet hat. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und dann zwei bis drei Tage lang gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Methanol gewaschen. 64,0 g (61,4%) 9-(Phenylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 172–173 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{16}H_{15}N_3O_3$   
 Berechnet: C 64,64% H 5,09% N 14,13%  
 gefunden: C 64,22% H 5,08% N 14,15%.

#### Beispiel 2

Zu der Lösung von 0,4 g (9,22 Mol) Natriumhydroxyd in 10 ml Wasser werden 2,0 g (6,15 mMol) 9-(Phenylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester gegeben. Die Suspension wird bei 60–70 °C so lange gerührt, bis sich alles gelöst hat (etwa 2–3 Stunden). Die Lösung wird mit 10%iger wässriger Salzsäure neutralisiert und dann mit Aktivkohle geklärt. Nach dem Klären wird die Lösung mit 10%iger wässriger Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. 1,5 g (81,5%) 9-(Phenylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die bei 160–162 °C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmelzpunkt auf 172–173 °C an.

Analyse für  $C_{16}H_{15}N_3O_3$   
 Berechnet: C 64,64% H 5,09% N 14,13%  
 gefunden: C 64,60% H 5,00% N 14,11%.

#### Beispiel 3

2,0 g (6,35 mMol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 6 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 1,8 ml Anilin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur zwei Tage lang stehen gelassen und dann das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 5 ml

Benzol aufgenommen, die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert.

Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 7,6 ml 5%iger wässriger Natronlauge versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 3–4 Stunden lang gerührt, wobei eine Lösung erhalten wird. Die Lösung wird mit 10%iger wässriger Salzsäure neutralisiert, mit Aktivkohle geklärt, der pH-Wert wird auf 2 eingestellt. Die wässrige Phase wird durch Dekantieren von dem sich ausscheidenden Öl abgetrennt und der ölige Anteil mit wenig Methanol verrieben. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Methanol gewaschen. 0,8 g (42,1%) bei 162–164 °C schmelzende 9-(Phenylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten. Nach Umkristallisieren aus Methanol liegt der Schmelzpunkt bei 171–172 °C.

Analyse für  $C_{16}H_{15}N_3O_3$   
 Berechnet: C 64,64% H 5,09% N 14,13%  
 gefunden: C 64,70% H 5,12% N 14,20%.

#### Beispiel 4

Man arbeitet auf die im Beispiel 3 beschriebene Weise, verwendet jedoch statt Anilin o-Toluidin. 0,8 g (40,1%) 9-[(2-Methylphenyl)-amino]-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 157–159 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{17}H_{19}N_3O_3$   
 Berechnet: C 65,58% H 5,50% N 13,50%  
 gefunden: C 65,04% H 5,60% N 13,39%.

#### Beispiel 5

40,0 g (0,127 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 80 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 26 ml (0,285 Mol) Anilin zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 3–4 Tage lang stehen gelassen, dann mit 100 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei 24,5 g (59,3%) 9-(Phenylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester erhalten werden, der bei 119–120 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{18}H_{19}N_3O_3$   
 Berechnet: C 66,45% H 5,89% N 12,91%  
 gefunden: C 66,30% H 5,80% N 12,83%.

#### Beispiel 6

0,5 g (2,00 mMol) 9-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 5 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 0,3 g (3,00 mMol) Anilin versetzt und drei Stunden lang am Rückfluss gekocht. Dann wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit wenig Äthanol gewaschen. 0,3 g (46,1%) 9-(Phenylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden erhalten, der bei 119–120 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{18}H_{19}N_3O_3$   
 Berechnet: C 66,45% H 5,89% N 12,91%  
 gefunden: C 65,46% H 5,90% N 12,82%.

#### Beispiel 7

10,0 g (31,83 mMol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 100 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. Die Lösung

wird mit 6,9 ml (63,66 mMol) N-Methylanilin versetzt und dann das Gemisch 8 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Nach Ablauf der Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml 5%iger wässriger Salzsäure versetzt und zweimal mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 25 ml Methanol gelöst und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert. Vom Filtrat werden 15–20 ml Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rest wird im Eisschrank stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit wenig Methanol gewaschen. 2,8 g (25,9%) bei 126–129 °C schmelzender 9-(N-Methylanilino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden erhalten. Nach Umkristallisieren aus Methanol steigt der Schmelzpunkt auf 131–133 °C an.

Analyse für  $C_{19}H_{21}N_3O_3$   
 Berechnet: C 67,25% H 6,23% N 12,38%  
 gefunden: C 67,40% H 6,35% N 12,43%

#### Beispiel 8

In 20 ml Methanol werden 2,0 g (6,97 mMol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure und 1,72 g p-Bromanilin eingebracht. Das Gemisch wird unter Rühren so lange erwärmt, bis sich alles gelöst hat.

Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 2–3 Tage lang gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden ab-

filtriert und mit Methanol gewaschen. 1,7 g (64,6%) 9-[(4-Bromphenyl)-amino]-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 202–204 °C schmilzt.

<sup>5</sup> Analyse für  $C_{16}H_{14}N_3O_3Br$   
 Berechnet: C 51,08% H 3,75% N 11,17% Br 21,24%  
 gefunden: C 51,15% H 3,80% N 10,90% Br 21,21%

#### Beispiel 9

<sup>10</sup> Man arbeitet auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise, geht jedoch von (–)-9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure aus. in 40%iger Ausbeute wird (–)-9-(Phenylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure <sup>15</sup> erhalten, die bei 154–155 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{16}H_{15}N_3O_3$   
 Berechnet: C 64,64% H 5,09% N 14,13%  
 gefunden: C 64,51% H 4,96% N 14,01%

#### Beispiele 10–13

<sup>20</sup> 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 in 5 ml Dimethylsulfoxyd gelöst. Zu der Lösung werden 0,02 <sup>25</sup> Mol der in Tabelle 1 angegebenen aromatischen Amine gegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einem offenen Gefäß drei Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann mit 20 ml Wasser versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Das <sup>30</sup> Rohprodukt wird aus dem in Tabelle 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Tabelle 1

Beispiel	Ausgangsanilin	Endprodukt	Ausbeute %	Schmp. °C	Lösungs- mittel	Elementaranalyse (%)	N	
						C	H	
10	p-Äthoxy- anilin	9-(4-Äthoxyanilino)-6-methyl- 4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido- [1,2- <i>a</i> ]pyrimidin-3-carbon- säure	52	210–11	Acetonitril	63,33 63,12	5,61 5,54	12,31 12,25
11	p-Nitro- anilin	6-Methyl-9-(4-nitroanilino)- 4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido- [1,2- <i>a</i> ]pyrimidin-3-carbon- säure	20	246–47	Dimethyl- formamid	56,14 55,99	4,12 4,08	16,36 16,29
12	Anilin	9-Anilino-6-methyl-4-oxo-6,7- dihydro-4H-pyrido[1,2- <i>a</i> ]py- rimidin-3-carbonsäure	57	174–75	Methanol	64,64 64,52	5,09 5,00	14,13 13,98
13	p-Chlor- anilin	6-Methyl-9-(4-chloranilino)- 4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido- [1,2- <i>a</i> ]pyrimidin-3-carbon- säure	96	202–03	Acetonitril	57,92 57,72	4,25 4,30	12,67 12,90

Summenformeln der Produkte: Beispiel 10: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; Beispiel 11: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>; Beispiel 12: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>W<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>; Beispiel 13: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl

*Beispiel 14*

14,35 g (0,05 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden in 100 ml wasserfreiem Chloroform gelöst und zu der Lösung 15,0 ml (0,15 Mol) n-Butylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur drei Tage lang stehen gelassen und dann mit 70 ml Wasser versetzt. Der pH-Wert der wässrigen Phase wird unter intensivem Rühren mit 10%iger wässriger Salzsäure auf 2 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, der wässrige Teil mit 2 × 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert. 4,3 g (31%) 9-(n-Butylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die bei 135–137 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{14}H_{19}N_3O_3$

Berechnet: C 60,63% H 6,91% N 15,15%  
 gefunden: C 61,24% H 7,08% N 15,06%.

*Beispiel 15*

5,0 g (14,64 Mol) 6-Methyl-9-(N-methylanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 100 ml Chloroform gelöst. Die Lösung wird neun Stunden lang am Rückfluss gekocht, wobei Luft eingeblasen wird. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. 2,9 g (58,4%) 6-Methyl-9-(N-methylanilino)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden erhalten. Das Produkt schmilzt bei 140–142 °C und zeigt mit dem gemäss Beispiel 7 erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktsdepression.

Analyse für  $C_{19}H_{21}O_3O_3$

Berechnet: C 67,24% H 6,23% N 12,38%  
 gefunden: C 67,44% H 6,36% N 12,23%

*Beispiel 16*

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 in 20 ml Acetonitril gelöst. Zu der Lösung werden 0,025 Mol Benzylamin gegeben. Das Gemisch wird 4–5 Stunden lang gekocht, dann die ausgeschiedene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. In 42%iger Ausbeute wird 9-(Benzylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid erhalten, das bei 190–192 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{17}H_{17}N_4O_2$

Berechnet: C 66,00% H 5,54% N 18,11%  
 gefunden: C 65,95% H 5,24% N 18,10%

*Beispiel 17*

Man arbeitet auf die im Beispiel 16 angegebene Weise, verwendet als Amin jedoch n-Butylamin. In 50%iger Ausbeute wird 9-(n-Butylamino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid erhalten, das bei 178–180 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{14}H_{19}N_4O_2$

Berechnet: C 61,07% H 6,95% N 20,34%  
 gefunden: C 61,00% H 6,79% N 20,14%

*Beispiel 18*

Zu der Lösung von 0,4 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser wird 1,0 g (3,34 mMol) 9-Anilino-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbon-

säure gegeben. Die Suspension wird bei 80–90 °C gerührt, wobei Luft durchgeblasen wird. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, wird noch eine halbe Stunde lang weitergerührt und dann die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Der pH-Wert wird mit 5%iger Salzsäure auf 2 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. 0,65 g (65,5%) 9-Anilino-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die bei 152–154 °C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus Methanol liegt der Schmelzpunkt bei 172–174 °C. Das Produkt zeigt mit der gemäss Beispiel 1 hergestellten Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

Analyse für  $C_{16}H_{15}N_3O_3$

Berechnet: C 64,64% H 5,09% N 14,13%  
 gefunden: C 64,72% H 5,22% N 14,10%.

*Beispiel 19*

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 / $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ, c=2$ , Methanol/ werden in 5 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und 3,8 g (0,022 Mol) p-Bromanilin zugegeben. Die Lösung wird in einem offenen Gefäss bei Raumtemperatur drei Tage lang stehen gelassen und danach mit 20 ml Methanol versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Methanol gewaschen. 1,7 g (45,2%) (–)-9-(4-Bromanilino)-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die bei 210–211 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{16}H_{14}N_3O_3Br$

Berechnet: C 51,08% H 3,75% N 11,17% Br 21,24%  
 gefunden: C 51,25% H 3,80% N 10,90% Br 21,24%.

*Beispiel 20*

5,0 g (0,016 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden in 50 ml Äthanol gelöst und 3,5 ml (0,032 Mol) N-Methylanilin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre 8–9 Stunden lang gekocht. Dann wird die Lösung mit 50 ml 5%iger Salzsäure versetzt und dreimal mit je 25 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Ein dunkles Öl bleibt zurück, welches bei Zusatz von wenig Methanol kristallisiert. 3,0 g (55,2%) 6-Methyl-9-(N-methylanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester werden erhalten, der bei 175–178 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{19}H_{23}N_3O_3$

Berechnet: C 66,85% H 6,79% N 12,30%  
 gefunden: C 67,25% H 6,80% N 12,16%.

*Beispiel 21*

Zu der Lösung von 5 g Natriumhydroxyd in 300 ml Wasser werden 20 g (58,56 mMol) 6-Methyl-9-(N-methylanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester gegeben. Die Suspension wird bei 60–70 °C 15 Stunden lang gerührt. Dann werden die Kristalle abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert. 9,0 g (57,1%) 6-Methyl-9-(N-methylanilino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin werden erhalten, das bei 188–189 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{16}H_{19}N_3O$

Berechnet: C 71,35% H 7,11% N 15,60%  
 gefunden: C 71,69% H 7,30% N 15,39%.

*Beispiel 22*

148,7 g (0,50 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden in 250 ml Acetonitril gelöst und 100 ml Anilin zugegeben. Die Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur zwei Tage lang gerührt, dann mit 1000 ml Wasser versetzt und eine weitere halbe Stunde lang gerührt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in 1400 ml Methanol aufgeköcht. 128,8 g (86,1%) 9-Anilino-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die bei 198–199 °C schmilzt.

Analyse für  $C_{16}H_{17}N_3O_3$

Berechnet: C 64,20% H 5,72% N 14,04%  
 gefunden: C 64,50% H 5,99% N 13,81%

*Beispiel 23*

Zu der Lösung von 0,4 g Natriumhydroxyd in 10 ml Wasser wird 1,0 g (3,34 mMol) 9-Anilino-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure gegeben. Die Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre bei 70–80 °C 5 Stunden lang gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. 0,4 g (46,9%) 9-Anilino-6-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on werden erhalten, das bei 160–162 °C schmilzt. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril liegt der Schmelzpunkt bei 165–167 °C.

Analyse für  $C_{15}H_{17}N_3O$

Berechnet: C 70,56% H 6,71% N 16,46%  
 gefunden: C 70,95% H 6,82% N 16,37%

*Beispiel 24*

1,0 g (3,48 mMol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure wird in 4 ml Pyridin gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur drei Tage lang stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. 0,75 g (66,9%) 1-(6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl)-pyrimidiniumbromid werden erhalten, das bei

250–252 °C schmilzt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol liegt der Schmelzpunkt bei 270–272 °C.

Analyse  $C_{14}H_{16}N_3OBr$

Berechnet: C 52,19% H 5,01% N 13,04% Br 24,80%  
 gefunden: C 52,16% H 4,98% N 12,92% Br 25,20%.

*Beispiel 25–27*

2,9 g (0,01 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure werden in 5 ml Dimethylsulfoxid gelöst. 0,02 Mol aromatisches Amin wird zugegeben (siehe Tabelle 3). Das Reaktionsgemisch wird 3 Tage in einem offenen Gefäß stehen gelassen. Man gibt 20 ml Wasser zum Reaktionsgemisch. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird in dem in Tabelle 3 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

*Beispiel 28–33*

0,5 g (2,25 mMol) 9-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-6,7,4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure wird in 5 ml wasserfreiem Äthanol gelöst. 2,48 mMol aromatisches Amin (siehe Tabelle 4) werden zur Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert. Das Rohprodukt wird im in der Tabelle 4 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

*Beispiel 34*

Man geht vor wie im Beispiel 12 mit dem Unterschied, dass man statt 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure 9-Brom-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure verwendet. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 9-(Phenyl-amino)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure.

Ausbeute: 50%, Schmp.: 197–198 °C.

Analyse:  $C_{15}H_{13}N_3O_3$

berechnet: C 63,60% H 4,63% N 14,83%  
 gefunden: C 63,45% H 4,50% N 14,81%.

Tabelle 3

Beispiel Nr.	Ausgangsanilin	Produkt	Ausbeute %	Schmp. °C	Umkristallisierungsmittel	Formel	Analyse (%) Berechnet	Gefunden
25.	3-Jodanilin	9-(3-Jod-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	20,0	229-30	Nitromethan	$C_{16}H_{14}N_3O_3I$	C 45,41 H 3,33 N 9,93	3,13 9,76
26.	3-Nitroanilin	6-Methyl-9-(3-nitrophenyl-amino)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	14,9	204-6	Methanol	$C_{16}H_{14}N_3O_3$	C 56,14 H 4,12 N 16,37	4,07 16,40
27.	3-Chloranilin	9-(3-Chlor-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	45,1	170-2	Acetonitril	$C_{16}H_{14}N_3O_3Cl$	C 57,93 H 4,25 N 12,67	4,16 12,64

\* umgekocht

Tabelle 4

Beispiel Nr.	Ausgangsanilin	Produkt	Ausbeute %	Schmp. °C	Umkristallisierungsmittel	Formel	Analyse (%) Berechnet	Gefunden
28.	3-Aminobenzoesäure	9-(3-Carboxy-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	38,2	204-5	Äthanol	$O_{17}H_{15}N_3O_5$	C 59,82 H 4,43 N 12,31	4,65 12,08
29.	m-Toluidin	6-Methyl-9-(3-methylphenyl-amino)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	41,9	148-9	Äthanol	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	C 65,58 H 5,50 N 13,50	5,73 13,28
30.	2-Naphthylamin	6-Methyl-9-(2-naphthyl-amino)-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	25,0	187-8	Äthanol	$C_{20}H_{17}N_3O_3$	C 69,15 H 5,10 N 11,87	4,93 5,10
31.	3-Aminoaceto-phenon	9-(3-Acetyl-phenyl-amino)-6-methyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure	38,4	173-4	Äthanol	$C_{18}H_{17}N_3O_4$	C 63,71 H 5,05 N 12,38	5,09 12,43

C