



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 999972

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 28.12.78 (21) 2704252/23-04

(23) Приоритет - (32) 29.12.77

(31) С1-1794 (33) ВНР

(51) М. Кл.³

С 07 D 471/04

//А 61 К 31/505

Опубликовано 23.02.83, Бюллетень № 7

(53) УДК 547.859.
.1.07(088.8)

Дата опубликования описания 23.02.83

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Иштван Хермец, Золтан Месарош, Тибор Брайн, Шандор Вираг, Лелле Вамвари, Агнеш Хорват, Габор Надь, Аттила Манди, Тамаш Сюч, Иштван Биттер и Дьюла Шебештьен (ВНР)

(71) Заявитель

Иностранное предприятие
"Хиноин Дьедьсер еш Вьедьсети Термек Дьяра РТ" (ВНР)

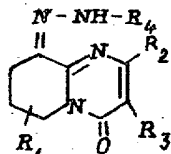
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДО-(1,2-а)ПИРИМИДИНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ, ИЛИ ИХ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИЗОМЕРОВ

Изобретение относится к способам получения новых производных пиридо-(1,2-а)пиримидина, которые могут найти применение в медицине.

Известен способ получения производных гидразина взаимодействием диазосоединений с соответствующими соединениями, содержащими активные метиленовые группы [1].

Целью изобретения является способ получения новых биологически активных соединений, которые могут найти применение в медицине.

Поставленная цель достигается предлагаемым способом получения производных пиридо-(1,2-а)пиримидина общей формулы



где R_1 - атом водорода или C_1-C_4 -алкил;

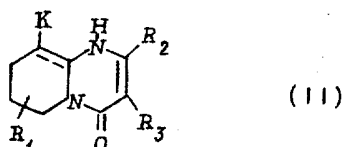
R_2 - атом водорода или C_1-C_4 -алкил;

R_3 - атом водорода, C_1-C_4 -алкил, фенил, карбоксил, низший алкоксикарбонил, карбамоил, низший алкилкарбамоил, гидразидогруппа карбоновой кислоты, группа $-CN$, $-CHO$, $-CONH-N=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_m-COOR_8$, где R_8 - атом водорода или низший алкил, $m = 1$ или 2 ;

R_4 - фенил, который может быть замещен 1-5 идентичными или различными заместителями, выбранными из группы: атом галоидов, низшие алкилы, нитрогруппы, карбоксильные, гидроксильные группы, трифторметил, алкокси-, сульфо-, сульфонамидогруппа, ацетил, фенил, феноксигруппа, циано- или метилendioксигруппа, или R_4 означает нафтил, возможно замещенный карбоксигруппой, или бензоил, или пиридил,

или их фармацевтически приемлемых солей, или их оптически активных изомеров.

Способ заключается в том, что соединение формулы



или его оптически активные изомеры, где К - атом водорода или формил, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



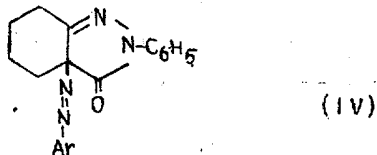
где R_4 имеет указанные значения, при 0-50°C, предпочтительно при 0-20°C с последующим выделением целевого продукта или омылением полученного сложного эфира, или превращением его в амид или гидразид кислоты, и целевые продукты выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемых солей, или в виде оптически активных изомеров.

Низший алкил или низшая алкоксигруппа - это нормальные или разветвленные алифатические насыщенные группы углеводородов с 1-6, преимущественно с 1-4 атомами углерода, например метил, этил, -пропил, изо-пропил, н-бутил, вторичный бутил, трет-бутил, н-пентил, неопентил, н-гексил и т.д.

Соединения общей формулы I, содержащие карбоксил или сульфокислоту, могут образовывать с физиологически переносимыми основаниями соли, например соли щелочных металлов, такие как натриевая и калиевая соли, а также соли, образованные с органическими аминами, такие как соли триэтиламина, этаноламина и т.д.

Изобретение распространяется также на оптические и пространственные изомеры и таутомеры соединений общей формулы I.

В качестве соли диазония можно, например, использовать соединение общей формулы



Процесс можно проводить или добавлением соединения общей формулы II к кислому раствору соли диазония, или наоборот. Компоненты реакции берут преимущественно в эквимольном соотношении, однако можно работать также с небольшим избытком одного или другого из компонентов. Реакцию проводят в данном случае в

присутствии кислотосвязывающего вещества, например ацетата натрия. В качестве реакционной среды выбирают преимущественно обычную водную среду, используемую при реакциях с солями диазония.

- 5 Соединения общей формулы I можно выделять известным способом из реакционной смеси или же осаждают из реакционной смеси в виде его солей или гидратов, которые можно отделить с помощью фильтрации или центрифугирования. Если реакцию проводят в водной среде, то конечный продукт экстрагируют из реакционной смеси подходящим органическим растворителем, например бензолом, хлороформом, простым эфиром, и выделяют, упаривая органический экстракт. Если реакцию проводят в среде органического растворителя, то соединение общей формулы I выделяют благодаря удалению растворителя. Полученные соединения общей формулы I можно очистить и перекристаллизацией или хроматографическим способом.

- 15 Карбоксильную группу, стоящую в качестве заместителя, можно этерифицировать известным способом до алкоксикарбонил-, арилоксикарбонил- или аралкилоксикарбонилгруппы. Этерификация может происходить, например, путем превращения с соответствующим спиртом или фенолом в присутствии кислого катализатора или обработки с диазоалканом, например диазоэтаном.

- 20 Карбоксил соответствующего производного можно декарбоксиллировать нагревая его, причем возникает соответствующее производное, содержащее на месте карбоксильной группы водород. Декарбоксилирование целесообразно проводить в присутствии кислоты, например фосфорной.

- 25 Содержащее карбоксильную группу производное можно подвергнуть взаимодействию с соответствующим амином в замещенный в данном случае амид кислоты. Замещенные амиды кислоты получают известным способом через активный сложный эфир, например активный эфир, образованный с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты.

- 30 Эфирную группу, содержащуюся в качестве заместителя, можно подвергнуть взаимодействию при нагревании с избытком соответствующего спирта. Сложный эфир формулы I кислотой или щелочной обработкой можно превратить в соответствующую карбоновую кислоту общей формулы I. Щелочной гидролиз проводят нагреванием с гидроксидом щелочного металла в водной или спиртовой среде, из образующейся соли щелочного металла кислоту высвобождают благодаря подкислению. При гид-

ролизе с минеральными кислотами получают непосредственно свободную карбоновую кислоту.

Сложный эфир общей формулы I путем реакции с аммиаком в водно-спиртовой среде может быть превращен в соответствующий амид кислоты формулы I обработкой гидразином в необходимом случае замещенным (например, гидразином, метил-, или фенилгидразином) на соответствующий гидразид общей формулы I.

Соединения общей формулы I можно известным способом высвободить из солей, образованных ими с кислотами или щелочами.

Из основных соединений общей формулы I можно благодаря взаимодействию с неорганическими или органическими кислотами образовать соединения аддитивные. Солеобразование проводят известным способом, вводя соответствующее соединение общей формулы I вместе с используемой в эквивалентном количестве или в избытке кислотой, в инертный органический растворитель.

Соединения общей формулы I, содержащие кислые группы (карбоксил или сульфокислоту), можно подвергнуть взаимодействию с основанием (например, гидроокисью щелочного металла, гидроокисью щелочноземельного металла, органическими аминами) в соли, образуемые с основанием.

Те соединения общей формулы I, которые содержат в качестве R₁ отличные от водорода заместители, имеют центр ассиметрии и могут существовать в качестве оптически активных соединений или рацемата. Оптически активные соединения общей формулы I могут, например, получать, используя оптически активные исходные вещества общей формулы II или разделяя рацематное соединение общей формулы I на его оптически активные антиподы. Это можно осуществлять известным способом. Соединения общей формулы I, содержащие карбоксильные группы, можно, например, разделить на оптические изомеры, подвергая взаимодействию рацемат с оптически активным основанием, например трео-1-п-нитрофенил)-2-аминопропан-1,3-диолом. Члены образующейся пары диастереоизометрических солей отделяют друг от друга на основе их различающихся физических свойств и отделенные друг от друга оптические антиподы общей формулы I высвобождают из соли обработкой сильным основанием.

Соединения общей формулы I обнаруживают многие фармакологические действия: они являются противовоспалительными, болеутоляющими, антиатеросклеротическими, снижают агрегацию

тромбов, регулируют кровеносную систему и функции сердца, действуют на центральную нервную систему, обладают транквилизирующим действием, PU-антигоничтическим, антибактериальным и противогрибковым действиями, а также противоязвенным действием. Поэтому соединения общей формулы I применимы в ветеринарии и медицине. Особо следует отметить их активность против аллергии и астмы.

Аллергические реакции, возникающие вследствие взаимодействия антигенов и антител, проявляются в различных органах и тканях очень различным образом. Одной из часто встречающихся форм аллергии является астма. В качестве средства против астмы распространен динатрийхромогликат (1,3-бис-(2-карбоксихромон-6-ил-окси)-2-окси-пропан-интал R), который не применяют орально, а используют лишь в виде ингаляций при применении сложных вспомогательных средств (Spinhaler). В настоящее время обнаружено, что соединения общей формулы I как при оральном или внутривенном введении, так и в виде ингаляции дает положительные результаты при лечении аллергических симптомов.

Действенность соединений I доказана с помощью стандартных тестов, служащих для определения антиаллергического действия. При PGA-тесте в качестве вещества для сравнения используют динатрийхромогликолят. Тесты проводят на крысах. Результаты приведены в табл. 1.

При PGA-тесте (ED₅₀ мм/кг внутривенно) следующие соединения проявляют такую эффективность:

40	9-[(2-Карбоксифенил)-гидразино-]-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновая кислота	0,48
45	9-[(4-Этоксифенил)-гидразино-]-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-2-карбоновая кислота	1,0
50	9-[(4-Хлорфенил)-гидразино]-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновая кислота	0,53
55	9-(3-Пиридилгидразино)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновая кислота	0,54

Из приведенных данных видно, что соединения формулы I действуют также при оральном использовании. При внутривенном введении соединения формулы

1 также более действенны, чем известные контрольные соединения. Токсичность соединений формулы I незначительна, определена на крысах и мышах и составляет при LD₅₀ > 500 мг/кг перорально.

Соединения общей формулы I можно использовать в фармации в форме препаратов, содержащих активное вещество, а также твердые или жидкие, неорганические или органические вещества - носители. Препараты изготавливают обычным при производстве лекарственных средств способом.

Препараты можно выпускать в форме, пригодной для орального и парентерального введения, или в виде ингаляций, например, в виде таблеток, драже, капсул, шариков, порошкообразной смеси, в виде аэрозоли, водной суспензии или раствора, инъекционного раствора или сиропа. Препараты могут содержать пригодный твердый наполнитель, носитель, стерильный водный растворитель или нетоксичный органический растворитель. К предусмотренным для орального применения препаратам можно добавлять сахарин и обычные вкусовые добавки.

Орально применяемые таблетки могут содержать в качестве носителя, например лактозу, цитрат натрия, карбонат кальция, а также связующие вещества, например крахмал, альгинатную кислоту, вещества, придающие скользкость, например тальк, лаурилсульфат натрия, стеарат магния. Материалом для изготовления капсул может быть лактоза и полиэтиленгликоль. Водные суспензии могут содержать эмульгирующие и суспендирующие вещества. Суспензии, приготовленные с помощью органических растворителей, могут содержать в качестве растворителя этанол, глицерин, хлороформ и т.д.

Препараты, пригодные для парентерального введения и для ингаляций, являются растворами или суспензиями активного вещества, приготовленными в пригодной среде, например арахисовом, кунжутном масле, полипропиленгликоле или воде. Инъекционные препараты можно вводить внутримышечно, внутривенно или подкожно. Инъекционные растворы готовят преимущественно с водной средой, устанавливая необходимое значение pH среды. Растворы при необходимости можно готовить в виде изотонического солевого раствора или раствора глюкозы.

Для лечения астмы препараты можно также вводить в организм в виде ингаляции с помощью ингалятора или аэрозольного устройства.

Содержание активного вещества в препарате может изменяться в широких пределах и лежит в интервале 0,005-90%.

5 Ежедневная доза в пересчете на активное вещество может изменяться в широких пределах и зависит от возраста, веса и состояния больного, а также от лекарственной формы препарата и активности действующего
10 активного вещества. При оральном применении ежедневная доза составляет в общем случае 0,05-15 мг/кг, в то время как при внутривенном введении и ингаляции ежедневная доза, разделенная на несколько частичных доз, лежит в интервале 0,001-5 мг/кг. Эти данные носят ориентировочный характер, в отдельных случаях и в зависимости от предписаний врача они могут отклоняться в сторону увеличения или уменьшения дозы.

Пример 1. К смеси 18,6 (0,2 моль) анилина и 100 мл 1:1 разбавленной водной соляной кислоты при 0-5°C и перемешивании медленно добавляют по каплям 13,8 г (0,2 моль) нитрита натрия в 100 мл воды. Затем к смеси медленно и при интенсивном перемешивании добавляют по каплям раствор 47,2 (0,2 моль) этилового эфира 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбоновой кислоты в 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при 0-5°C в течение 2-3 ч и затем оставляют в холодильнике шкафу на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством воды. К субстанции добавляют 500 мл воды и 500 мл хлороформа и устанавливают добавлением 5%-ного водного раствора карбоната натрия pH водной фазы равный 7. Органический слой отделяют, водный слой встряхивают дважды с 500 мл хлороформа. Очищенный органический слой сушат над прокаленным сульфатом натрия, затем при пониженном давлении отгоняют растворитель. В качестве осадка остается масло красного цвета, которое кристаллизуют из двух-, трехкратного количества этанола. Получают 48,7 г (63,0%) продукта, который плавится при 86-87°C.

55 Соединение кристаллизуют с 1 моль этанола; этанол можно удалить сункой при 90-100°C в вакууме над фосфорным ангидридом. Высушенный этиловый эфир 9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты плавится при 138-139°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 63,51; Н 5,92; N 16,45.

65

C₁₈H₂₀N₄O₃

Найдено, %: С 63,53; Н 6,03;
N 16,60.

Пример 2. Работают способом, описанным в примере 1, с той разницей, что вместо анилина используют п-броманилин. Полученный этиловый эфир 9-(п-бромфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты имеет т. пл. 188-189°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 51,69, Н 4,34,
N 13,39, Br 19,10.

$C_{19}H_{19}N_4O_3Br$
Найдено, %: С 51,84, Н 4,54,
N 13,26, Br 19,13.

Пример 3. Работают способом, описанным в примере 1, с тем отличием, что вместо анилина используют м-толуидин. Полученный этиловый эфир 6-метил-9-(м-метилфенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты имеет т. пл. 159-160°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 64,39, Н 6,25,
N 15,80.

$C_{19}H_{22}N_4O_3$
Найдено, %: С 64,30, Н 6,22,
N 15,85.

Пример 4. К смеси (0,02 моль) 30 п-хлоранилина и 10 мл 1:1 разбавленного водного раствора соляной кислоты при перемешивании медленно по каплям добавляют 1,4 г (0,01 моль) нитрита натрия в 10 мл воды. Затем к смеси несколькими порциями добавляют 12,0 г твердого ацетат натрия и затем при интенсивном перемешивании медленно по каплям добавляют 4,7 (0,02 моль) этилового эфира 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты. Реакционную смесь при 0-5°C в течение 2-3 ч перемешивают и затем оставляют стоять на ночь в холодильном шкафу. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством воды. Перекристаллизацией из этанола получают 4,2 г (56,0%) этилового эфира 9-(п-хлорфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 177-178°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 57,67; Н 4,30;
N 14,90; Cl 9,45.

$C_{18}H_{19}N_4O_3Cl$
Найдено, %: С 57,35, Н 4,40,
N 15,04; Cl 9,57.

Пример 5. К смеси 2,9 г (0,02 моль) моногидрохлорида п-толуидина и 6 мл 1:1 разбавленного водного раствора соляной кислоты при перемешивании и 0-5°C медленно прикапывают раствор 1,4 г (0,02 моль) нитрита натрия в 10 мл воды. Далее

работают способом, описанным в примере 3. Получают 4,0 г (56,4%) этилового эфира 6-метил-9-(п-метилфенилгидразоно)-4-оксо-5,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 147-149°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 64,39; Н 6,25;
N 15,80.

$C_{19}H_{22}N_4O_3$
Найдено, %: С 64,05; Н 6,34;
N 15,71.

В примерах 6-11 работают способом, приведенным в примере 6, однако в качестве исходного вещества выбирают другие амины.

Пример 6. Исходя из 2,6-дихлоранилина, получают этиловый эфир 9-(2,6-дихлорфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 153-154°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 52,82; Н 4,43;
N 13,68, Cl 17,32.

$C_{18}H_{18}N_4O_3Cl_2$
Найдено, %: С 52,52, Н 4,47;
N 13,75; Cl 17,26.

Пример 7. Исходя из о-толуидина, получают этиловый эфир 6-метил-9-(о-метилфенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 185°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 64,39; Н 6,25;
N 15,80.

$C_{19}H_{22}N_4O_3$
Найдено, %: С 64,45; Н 6,01;
N 15,75.

Пример 8. Исходя из 3,4-метилendioксианилина, получают этиловый эфир 6-метил-9,3,4-метилendioксифенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 172-173°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 58,02; Н 5,38;
N 14,23.

$C_{19}H_{20}N_4O_5$
Найдено, %: С 58,22; Н 5,39;
N 14,35.

Пример 9. Исходя из о-нитроанилина, получают этиловый эфир 6-метил-9-(о-нитрофенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. п. 190-192°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 56,10; Н 4,96;
N 18,17.

$C_{18}H_{17}N_5O_5$
Найдено, %: С 56,12; Н 5,04,
N 18,12.

Пример 10. Исходя из п-нитроанилина, получают этиловый эфир

6-метил-9-(*p*-нитрофенилгидразо)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 218-219°C.

Элементный анализ.

Расчитано, %: С 56,10; Н 4,96; N 18,17.

$C_{18}H_{19}N_5O_5$

Найдено, %: С 55,98; Н 4,80; N 18,03.

Пример 11. Исходя из сульфонида, получают этиловый эфир 9-[*p*-(амино-сульфонил)-фенилгидразо]-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, который в форме его моногидрата имеет т. пл. 210-213°C.

Элементный анализ.

Расчитано, %: С 49,42; Н 5,30; N 16,01.

$C_{18}H_{21}N_5O_5 \cdot H_2O$

Найдено, %: С 49,01; Н 5,11; N 15,74.

Пример 12. К смеси 93,1 г (1,0 моль) анилина и 480 мл (1:1) разбавленного водного раствора соляной кислоты при перемешивании и 0-5°C медленно прикапывают раствор 68,9 г (1,0 моль) нитрата натрия в 500 мл воды. Затем реакционную смесь медленно смешивают с 65,0 г твердого ацетата натрия.

К 208,2 г (1,0 моль) 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты добавляют 500 мл воды, и 10%-ным водным раствором карбоната натрия доводят рН раствора до 7. Этот раствор при интенсивном перемешивании медленно прикапывают к предварительно приготовленному раствору соли диазония. Реакционную смесь при 0-5°C перемешивают в течение 2-3 ч и оставляют стоять на ночь в холодильном шкафу. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством воды. Сырой продукт растворяют в водном натровом шелоке и раствор осветляют активированным углем. Затем раствор подкисляют и выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 293,0 г (93,8%) 9-(фенилгидразо)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 255-256°C. (После перекристаллизации из диметилформаида т. пл. 267-268°C).

Элементный анализ.

Расчитано, %: С 61,53; Н 5,16; N 17,94.

$C_{16}H_{16}N_4O_3$

Найдено, %: С 61,62; Н 5,26; N 18,10.

Пример 13. К раствору 0,6 г (0,015 моль) гидроокиси натрия в 25 мл воды добавляют 3,4 г (0,01 моль) 6-

этилового эфира 9-(фенилгидразо)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты. Суспензию перемешивают при 50-60°C в течение 4-5 ч, причем все переходит в раствор. Разбавленной 1:1 водной соляной кислотой устанавливают рН раствора равный 2. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством воды. Получают 2,7 г (86,4%) 9-(фенилгидразо)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 267-268°C, который не имеет различия в температуре точки плавления с продуктом, полученным в примере 12.

В примерах 14-21 работают по описанному в примере 12 способу, однако исходят из других аминов.

Пример 14. Исходя из *p*-броманилина, получают 9-(*p*-бромфенилгидразо)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 250-252°C.

Элементный анализ.

Расчитано, %: С 49,12; Н 3,86; N 14,32; Br 20,43

$C_{17}H_{16}N_4O_5$

Найдено, %: С 48,90; Н 3,86; N 14,36; Br 20,66.

Пример 15. Исходя из антрахиноновой кислоты, получают 9-(*o*-карбоксофенилгидразо)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 266-268°C.

Элементный анализ.

Расчитано, %: С 57,30; Н 4,53; N 15,72.

$C_{17}H_{16}N_4O_5$

Найдено, %: С 57,87; Н 4,40; N 15,62.

Пример 16. Исходя из *p*-хлоранилина, получают 9-(*p*-хлорфенилгидразо)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 262-264°C.

Элементный анализ.

Расчитано, %: С 55,42; Н 4,36; N 16,16; Cl 10,22.

$C_{16}H_{15}N_4O_5Cl$

Найдено, %: С 55,40; Н 4,21; N 16,02; Cl 10,21.

Пример 17. Исходя из *o*-толуидина, получают 6-метил-9-(*o*-метилфенилгидразо)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 221-223°C.

Элементный анализ.

Расчитано, %: С 62,57; Н 5,56; N 17,17.

$C_{17}H_{18}N_4O_3$

Найдено, %: С 62,83; Н 5,55; N 16,83.

Пример 18. Исходя из 2,6-диметиланилина, получают 6-метил-9-(2,6-диметилфенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 192-193°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 63,14; Н 5,88; N 16,36,

$C_{16}H_{20}N_4O_3$
Найдено, %: С 63,14; Н 5,93, N 16,15.

Пример 19. Исходя из 2,4,5-триметиланилина, получают 6-метил-9-(2,4,5-триметилфенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, которая плавится при 224-226°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,78; Н 6,28, N 15,81.

$C_{19}H_{22}N_4O_3$
Найдено, %: С 62,43, Н 6,07, N 15,32.

Пример 20. Исходя из 2,4,6-триметиланилина, получают 6-метил-9-(2,4,6-триметилфенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 195-197°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,78; Н 6,26, N 15,81.

$C_{19}H_{22}N_4O_3$
Найдено, %: С 63,29, Н 6,17, N 15,68.

Пример 21. Исходя из 3-аминопиридина, получают 6-метил-9-(3-пиридингидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 236-237°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 57,50; Н 4,82; N 22,35.

$C_{15}H_{15}N_5O_3$
Найдено, %: С 57,81; Н 4,85; N 22,27.

Пример 22. В смеси 15 мл ледяной уксусной кислоты и 1,1 мл концентрированной серной кислоты растворяют 1,8 г (0,01 моль) 2,4-динитроанилина. Раствор охлаждают до 10-15°C и при перемешивании по частям смешивают с 0,7 г (0,01 моль) нитрита натрия. Соль диазония выделяют эфиром, декантируют и растворяют в 10-15 мл ледяной воды. Далее работают по способу примера 12, но к смеси не добавляют ацетат натрия. Сырой продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила. Получают 0,8 г (20,0%) 6-метил-9-(2,4-динитрофенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 257-258°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 47,88; Н 3,26, N 20,94.

$C_{16}H_{13}N_4O_7$
Найдено, %: С 47,74; Н 3,39; N 20,66.

5 Пример 23. Раствор 1,9 г (0,01 моль) сульфаниловой кислоты, 0,8 г (0,01 моль) гидрокарбоната натрия и 0,7 г (0,01 моль) нитрита натрия в 10 мл воды при 0-5°C и перемешивании добавляют по каплям в 5 мл 1:1 разбавленного водного раствора соляной кислоты. Далее работают по описанному в примере 12 способу.

10 Сырой продукт перекристаллизовывают из 75%-ного водного метанола. Получают 0,3 г (7,6%) 6-метил-4-оксо-9-(п-сульфофенилгидразоно)-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. выше 290°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 48,98, Н 4,11, N 14,28, S 8,17.

$C_{16}H_{16}N_4O_6S$
25 Найдено, %: С 49,11; Н 4,10, N 14,21; S 8,25.

Пример 24. В суспензию 34,0 г (0,14 моль) 9-гидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты в 700 мл безводного этанола при 10-15°C и перемешивании вводят сухой хлористый водород. После насыщения раствора его оставляют стоять на ночь в холодильном шкафу. На следующий день растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 50 мл воды, раствор нейтрализуют 5%-ным водным содовым раствором и экстрагируют 4x100 мл хлороформа. Объединенные органические фазы сушат над прокаленным сульфатом натрия и затем упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 18,0 г (48,6 г) этилового эфира 9-гидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 199-200°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 54,54; Н 6,10; N 21,20.

$C_{22}H_{26}N_4O_7$
Найдено, %: С 53,88; Н 6,20; N 21,10.

55 Пример 25. Суспензию 2,0 г (7,57 моль) этилового эфира 9-гидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты и 20 мл этанола доводят до кипения и по каплям смешивают с 4 мл 50%-ного водного раствора гидразингидрата. После 15-минутного кипения получают раствор, из которого при охлаждении начинают выпадать кристаллы. Сырой продукт пе-

65

рекристаллизовывают из метанола. Получают 1,0 кг (52,8%) 9-гидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбогидраза, т. пл. 219-220°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 47,99; Н 5,64; N 33,58.

$C_{10}H_{14}N_6O_2$
Найдено, %: С 48,43; Н 5,67; N 23,59.

Пример 26. 10,0 г (0,03 моль) этилового эфира 9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты при нагревании растворяют в 30 мл этанола. К раствору при перемешивании прикапывают 40 мл концентрированного водного раствора аммиака. Реакционную смесь оставляют стоять на один день, затем отфильтровывают выпавшие кристаллы. Сырой продукт перекристаллизовывают из нитрометана. Получают 5,0 г (53,5%) 9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 246-247°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,73; Н 5,50; N 22,49.

$C_{16}H_{17}N_5O_2$
Найдено, %: С 61,51; Н 5,58; N 23,17.

Пример 27. К смеси 0,9 (0,01 моль) анилина и 5 мл 1:1 разбавленного водного раствора соляной кислоты при 0-5°C и перемешивании медленно прикапывают раствор 0,7 г (0,01 моль) нитрита натрия в 5 мл воды. Затем в реакционную смесь по частям вводят 6,0 г твердого ацетата натрия, затем при интенсивном перемешивании медленно по каплям добавляют раствор 2,5 г (9,01 моль) этилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбоновой кислоты в 20 мл ацетона. Реакционную смесь при 0-5°C перемешивают в течение 3-4 ч и затем при пониженном давлении отгоняют ацетон. Оставшийся водный раствор встряхивают с 3x10 мл хлороформа. Объединенные органические фазы основательно встряхивают с 30 мл воды. После отделения органическую фазу сушат над прокаленным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из этанола и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 90-100°C над фосфорным ангидридом. Получают 0,7 г (20,6%) этилового эфира 9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбоновой кислоты, который плавится при 138-139°C и не

имеет отличия в температуре точки плавления от продуктов, полученных по примеру 1.

Пример 28. Работают по описанному в примере 12 способу, но вместо анилина используют п-фенилэтадин. Получают 7,6 г (53,3%) 9-(этоксифенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а) пиримидин-3-карбоновой кислоты, которая плавится при 213-219°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 60,67; Н 5,66; N 15,72.

$C_{10}H_{20}N_4O_4$
Найдено, %: С 60,52; Н 5,73; N 15,74.

Пример 29. Работают по описанному в примере 1 способу, однако исходят из (-)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты $[\alpha]_D^{20} = 113,7^{\circ}$ (с = 2, метанол). Выход (-)-9-фенилгидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбоновой кислоты равен 91%. Кислота плавится при 258-259°C. $[\alpha]_D^{20} = -407,5^{\circ}$ (с = 2, диметилформамид).

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,53; Н 5,16; N 18,94.

$C_{16}H_{16}N_4O_3$
Найдено, %: С 61,48; Н 5,04; N 17,82.

Пример 30. Работают по описанному в примере 1 способу, однако исходят из (+)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} = +110^{\circ}$ (с = 2, метанол). Выход (+)-9-фенилгидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты равен 92,5%. Кислота плавится при 255-256°C. $[\alpha]_D^{20} = +407,5^{\circ}$ (с = 2, диметилформамид).

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,53; Н 5,16; N 17,94.

$C_{16}H_{16}N_4O_3$
Найдено, %: С 61,72; Н 5,22; N 18,01.

Пример 31. Работают по способу примера 1, однако в качестве исходного вещества используют 7-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту. Получают 9-фенилгидразоно-7-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 255-256°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,53; Н 5,16; N 17,9.

Найдено, %: С 61,27; Н 5,17; N 17,78.

Примеры 32-55 (общее описание). 0,03 моль приведенного в табл. 2 производного анилина растворяют в 14,4 мл 18%-ного раствора соляной кислоты. Раствор охлаждают до 0-5°C и по каплям смешивают с раствором 2,1 г нитрита натрия в 15 мл воды. К реакционной смеси добавляют 18 г ацетата натрия. К полученному таким способом раствору диазония при температуре ниже 5°C по каплям добавляют смесь 0,03 моль 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, 30 мл воды и 7 мл 10%-ного водного раствора едкого натра. Реакционную смесь при 0-5°C перемешивают в течение 3 ч. Затем отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают водой и перекристаллизовывают из приведенного в табл. 2 растворителя.

Пример 56. 7,8 г (0,02 моль) этилового эфира 9-фенилгидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты растворяют в 100 мл этанола. Раствор смешивают с 6,0 мл 98%-ного гидразингидрата и затем два часа кипятят с флегмой. При охлаждении начинают выпадать кристаллы, которые отфильтровывают и промывают этанолом. Получают 5,4 г (82,7%) 9-фенилгидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбогидразида, т. пл. 205-207°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 58,89; Н 5,56; N 25,75.

Найдено, %: $C_{16}H_{18}N_6O_2$
С 58,06; Н 5,47; N 25,52.

Пример 57. По способу примера 12 получают 9-фенилгидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновую кислоту, в реакционную смесь добавляют ацетат натрия. Выход составляет 75%. Продукт плавится при 256-257°C и не имеет отличия в температуре точки плавления от продукта, полученного по примеру 12.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,53; Н 5,16; N 17,94.

Найдено, %: $C_{16}H_{16}N_4O_3$
С 61,48; Н 5,01; N 17,80.

Пример 58. Из анилина и этилового эфира 7-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты по способу примера 4 получают с 60%-ным выходом этиловый эфир 7-метил-9-фенилгидразоно-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 165-167°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 63,51; Н 5,92; N 16,45.

Найдено, %: $C_{18}H_{20}N_4O_3$
С 63,24; Н 5,80; N 16,35.

5 Пример 59. Из анилина и этилового эфира 8-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты по способу примера 4 получают с 61,5%-ным выходом этиловый эфир 8-метил-9-фенилгидразоно-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 108-110°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 63,51; Н 5,92; N 16,45.

Найдено, %: $C_{18}H_{20}N_4O_3$
С 63,63; Н 6,01; N 16,52.

20 Пример 60. Из анилина и приготовленного с диметилсульфоксидом раствора 2,6-диметил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбонамида по описанному в примере 4 способу получают с 49,2%-ным выходом 9-фенилгидразоно-2,6-диметил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоксамид, т. пл. 235-237°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,76; Н 5,89; N 21,52.

Найдено, %: $C_{17}H_{17}N_5O_2$
С 62,84; Н 5,77; N 21,51.

35 Пример 61. К смеси 0,45 мл (0,005 моль) анилина и 2,5 мл смеси 1:1 водной соляной кислоты медленно добавляют при 0-5°C раствор 0,3 г (0,005 моль) нитрита натрия в 2,5 мл воды. К реакционной смеси добавляют вначале 3,0 г твердого ацетата натрия, а затем - раствор 1,2 г (0,005 моль) этил-[6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-ил]-ацетата в 2,5 мл воды при медленном введении в интенсивном перемешивании. Реакционную смесь перемешивают в течение 2-3 ч при 0-5°C, после чего оставляют на ночь в холодильнике. Водную фазу декантируют, а вязкий остаток желтого цвета перекристаллизовывают из метанола, получая таким способом 0,5 г (25,9%) этил-[9-(фенилгидразон)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-ил]-ацетата. Полученный продукт содержит моль-эквивалент кристаллизованного метанола. Т. пл. 100-102°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,16; Н 5,678; N 14,50.

Найдено, %: $C_{19}H_{22}N_4O_3 \cdot CH_3OH$
С 62,34; Н 6,69; N 14,73.

65

Пример 62. Проводят те же операции и в той же последовательности, что в примере 61, за тем исключением, что в качестве исходного вещества используют [6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-уксусную кислоту. Полученный неочищенный продукт разбавляют десятикратным количеством воды и поддерживают pH около 8 при помощи раствора гидрата окиси натрия, после чего подкисляют образовавшийся раствор до pH 3 соляной кислотой. Таким способом получают [9-(фенилгидразон)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-ил]уксусную кислоту с выходом 59,5%, т. пл. 160-162°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,57; Н 5,56; N 17,17.

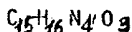


Найдено, %: С 63,11; Н 5,49; N 16,98.

Пример 63. Проводят те же операции в той же последовательности, что и в примере 61, за тем исключением, что в качестве исходного материала используют 6-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-4-он. Таким способом получают 9-(фенилгидразон)-6-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-4-он с выходом 52,2%, т. пл. 163-165°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 67,15, Н 6,01, N 20,88.



Найдено, %: С 66,92; Н 5,98; N 21,00.

Примеры 64-71. Соединения общей формулы I, перечисленные в табл. 3, получают согласно способу, описанному в примерах 32-55.

Примеры 72-84. Соединения, представленные в табл. 4 и 5, получают как в примерах 32-35.

Пример 85. К 20 мл ацетона прибавляют 0,5 г 9-(фенилгидразино)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбогидразида. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч при энергичном перемешивании. После этого смесь охлаждают, осадившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают ацетоном. Получают 0,35 г N²-изопропилиден-9-(фенилгидразино)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-8-карбогидразида, плавящегося при 293-295°C после перекристаллизации из смеси хлороформа и этанола.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,29; Н 6,05; N 22,93.

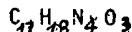


Найдено, %: С 62,29, Н 6,14, N 23,10.

Пример 86. К смеси, состоящей из 0,9 г (0,01 моль) анилина и 5 мл 1:1 раствора соляной кислоты в воде, прибавляют по каплям раствор 0,7 г (0,01 моль) нитрита натрия в 5 мл воды при 0-5°C перемешивании. После этого к реакционной смеси небольшими порциями прибавляют 6,0 г твердого ацетата натрия, после чего по каплям прибавляют раствор 2,5 г (0,01 моль) метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты в 20 мл метанола при энергичном перемешивании. Реакционную смесь перемешивают 3-4 ч при 0-5°C, после чего прибавляют 20 мл воды. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. При этом получают 2,5 г (76,7%) метилового эфира 9-(фенилгидразино)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 122-123°C после перекристаллизации из смеси этилацетата и диэтилового эфира.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,57; Н 5,56; N 17,17.



Найдено, %: С 62,75; Н 5,47; N 17,26.

Пример 87. При проведении опыта по примеру 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбонитрила в диметилсульфоксиде получают 3,0 г (96,0%) 9-(фенилгидразино)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбонитрила, т. пл. 223-224°C (после перекристаллизации из ацетонитрила). Продукт не снижает своей точки плавления при смещении с продуктом примера 32.

Пример 88. При повторении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором этилового эфира [9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-уксусной кислоты в ацетоне получают 3,5 г (90,5%) этилового эфира 9-(фенилгидразино)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-уксусной кислоты, т. пл. 101°C (после перекристаллизации из метанола). Продукт не снижает своей точки плавления при смещении с продуктом из примера 61.

Пример 89. При проведении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты метанольным раствором 9-формил-3,6-диметил-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она, получают 2,54 г (90%) 9-(фенилгидразоно)-3,6-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4она, плавящегося при 165°C после перекристаллизации из метанола.

Элементный анализ.

Рассчитано, С 68,06; Н 6,43; N 19,84.



Найдено, %: С 67,64; Н 6,57; N 19,67.

Пример 90. При проведении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором этилового эфира (9-формил-7-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил)-уксусной кислоты в смеси 1:1 ацетона и метанола, получают 2,26 г (67,3%) этилового эфира [9-(фенилгидразоно)-7-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-уксусной кислоты, плавящегося при 137°C после перекристаллизации из метанола.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 64,39; Н 6,26; N 15,81.



Найдено, %: С 63,99; Н 6,37; N 15,62.

Пример 91. При повторении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором 3-фенил-9-формил-6-метил-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она в диметилсульфоксиде получают 1,65 (96,0%) 3-фенил-9-(фенилгидразоно)-6-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она, т. пл. 146-148°C (после перекристаллизации из этилацетата).

Элементный анализ.

Рассчитано, С 73,23; Н 5,85; N 16,27.



Найдено, %: С 72,97; Н 5,70; N 16,03.

Пример 92. При повторении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового

эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором 3,9-диформил-2,6-диметил-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она в диметилсульфоксиде получают 2,67 г (86,2%) 9-(фенилгидразоно)-3-формил-2,6-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она, т. пл. 197°C (после перекристаллизации из ацетонитрила).

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 65,79; Н 5,85; N 18,05 $C_{27}H_{18}N_4O_3$.

Найдено, %: С 65,70; Н 5,90; N 18,02.

Пример 93. При повторении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором 3,9-диформил-6-метил-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она в диметилсульфоксиде получают 3,05 г (97,0%) 9-(фенилгидразоно)-3-формил-6-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она, т. пл. 166-167°C (после перекристаллизации из ацетонитрила).

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,15; Н 5,77; N 17,82.



Найдено, %: С 61,22; Н 5,53; N 17,80.

Пример 94. При повторении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором 9-формил-6-метил-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она в метаноле получают 2,26 г (84,3%) 9-(фенилгидразоно)-6-метил-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-4-она, т. пл. 163-165°C (после перекристаллизации из метанола). Продукт не снижает точки плавления при смешении с продуктом примера 63.

Пример 95. При повторении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-пропионовой кислоты метанольным раствором этилового эфира [9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-пропионовой кислоты получают 2,2 г (59,8%) этилового эфира [9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-пропионовой кислоты, плавящегося при 102°C после перекристаллизации из метанола.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 65,27; Н 6,5;
N 15,21.



Найдено, %: С 65,25; Н 6,70;
N 14,98%.

Пример 96. При повторении опыта, описанного в примере 86, но с заменой метанольного раствора метилового эфира 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты раствором 9-формил-6-метил-4-оксо-1,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты в диметилсульфоксиде получают 2,86 г (91,6%) 9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 267-268°C (после перекристаллизации из диметилформамида). Продукт не снижает точки плавления при смешении с продуктом примера 12.

Пример 97. К раствору 2,15 г (0,036 моль) гидрата окиси калия в 50 мл воды прибавляют 4,3 г (0,012 моль) этилового эфира [(9-фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Величину pH раствора устанавливают равную 3 при помощи 10%-ного по весу раствора соляной кислоты. Осадившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Получают 2,95 г (75,6%) [(9-фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-ил]-уксусной кислоты, т. пл. 161-162°C. Продукт не снижает своей точки плавления при смешении с продуктом примера 62.

Пример 98. При повторении опыта, описанного в примере 62, но с заменой 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-карбоновой кислоты 8-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислотой получают 9-(фенилгидразоно)-8-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 234-236°C (после перекристаллизации из ацетонитрила). Выход составляет 52,1%.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,53; Н 5,16;
N 17,94.



Найдено, %: С 61,48; Н 5,13;
N 18,03%.

Пример 99. При повторении опыта, описанного в примере 12, но с заменой анилина пара-нитроанилином, получают 6-метил-9-(4-нитрофенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-

4-Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновую кислоту, т. пл. 242-244°C. Выход составляет 55,5%.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 53,78; Н 4,23;
N 19,60.

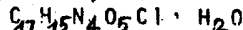


Найдено, %: С 53,25; Н 3,94;
N 19,40.

Пример 100. При повторении опыта, описанного в примере 12, но с заменой анилина 2-амино-4-хлорбензойной кислотой получают моногидрат 9-2-карбоксо-5-хлорбензилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты. Выход составляет 61,2% т. пл. 275-276°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 49,85; Н 4,19;
N 13,71; Cl 8,76.



Найдено, %: С 50,65; Н 4,22;
N 13,64; Cl 9,03.

Пример 101. При повторении опыта, описанного в примере 1, но с заменой этилового эфира 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновой кислоты 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-(N-метилкарбоксамидом) с перекристаллизацией сырого продукта из ацетонитрила, получают 9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-(N-метилкарбоксамид), т. пл. 153-154°C. Продукт представляет собой смесь оптических изомеров -Е. Выход составляет 53,1%.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 62,76; Н 5,89;
N 21,62.



Найдено, %: С 62,43; Н 5,81;
N 21,23.

Пример 102. При повторении опыта, описанного в примере 63, но с заменой анилина антралиновой кислотой и с очисткой сырого продукта щелочным (кислотным) осаждением получают 2[6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-9-илиденгидразоно]бензойную кислоту, т. пл. 170-172°C. Выход составляет 64,8%.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,53; Н 5,16;
N 17,94.



Найдено, %: С 61,40; Н 5,00;
N 17,91.

Пример 103. При повторении опыта, описанного в примере 63, но с заменой анилина 3-аминобензойной кислоты и с очисткой сырого продукта щелочным (кислотным) осаждением,

получают 3-6-метил-4-оксо-6,7,8,9)-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-илидегидразоно]-бензойную кислоту, т. пл. 260-262°C. Выход составляет 57,6%.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,53; Н 5,16; N 17,94.

Найдено, %: $C_{16}H_{16}N_4O_3$
С 61,37; Н 5,11;
N 17,77.

Пример 104. 0,93 г анилина растворяют в 10 мл 15%-ного (вес/объем) раствора соляной кислоты. Реакционную смесь охлаждают до температуры ниже 0°C. После этого в реакционную смесь вводят раствор 0,7 г нитрита натрия в 5 мл воды, после чего по каплям прибавляют раствор 3-этил-2,6-диметил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидина в смеси из 20 мл воды и 10 мл этанола при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь декантируют для отделения от маслянистых капель и фазу масла кристаллизуют из водного метанола для получения 0,8 г (25,8%) желтого продукта. Осажденные кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Объединенный продукт перекристаллизовывают из этилацетата для получения 3-этил-9-фенил-2,6-диметил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидина, т. пл. 135-137°C. Продукт представляет собой смесь геометрических изомеров.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 69,65; Н 7,14; N 18,05.

Найдено, %: $C_{16}H_{22}N_4O$
С 69,34; Н 7,06;
N 17,93.

Пример 105. Работают по описанному в примере 6 способу, но вместо водного раствора этилового

эфира 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты используют приготовленный с ацетоном раствор 6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбонитрида. Получают гидрат 9-(фенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбонитрида, т. пл. 223-224°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,73; Н 5,50; N 22,49.

Найдено, %: $C_{16}H_{15}N_5O \cdot H_2O$
С 61,40; Н 5,32;
N 22,76.

Пример 106. К раствору 2,0 г (7,57 ммоль) этилового эфира 9-гидразоно-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты в 20 мл безводного хлороформа добавляют 1,6 мл (11,35 ммоль) триэтиламина и 1,3 мл (11,35 ммоль) бензохлорида. Смесь кипятят в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и основательно встряхивают с 20 мл воды. Органическую фазу отделяют, водную фазу экстрагируют 10 мл хлороформа. Объединенные органические фазы сушат над прокаленным сульфатом натрия и затем упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 1,5 г (53,8%) этилового эфира 9-(бензоилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 209-210°C.

Элементный анализ.

Рассчитано, %: С 61,96; Н 5,47; N 15,20.

Найдено, %: $C_{19}H_{20}N_4O_4$
С 62,02; Н 5,58;
N 15,61.

Т а б л и ц а 1

Т е с т	Показатели по примерам										
	12	30	Динатрийхро- могликолят	16	21	28	34	41	43	38	36
PGA-тест ED ₅₀ /мМ/кг внутриенно перорально	50	0,20	1,00								
	1,2	1,0	Действия не оказывал								
Chureh-тест ED ₅₀ /мМ/кг. внутриенно	0,31	0,14	0,84								
PGA-тест ED ₅₀ /мМ/кг внутриенно				0,53	0,53						
Released Hist в пробирке EC ₅₀ /мМ/л				100	120						
PGA-тест, процентная активность для одной единственной дозы от 320 мМ/кг	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
В пробирке EC ₅₀ /мМ/л	17,6	2	100	100	73	312	100				

Т а б л и ц а 2

При- мер	Исходный анилин	Конечный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекрис- таллизации	Суммарная формула	Элементный анализ, %		
							C	H	N
31	2-Фтор- анилин	9-(2-Фторфенилгид- разоно)-6-метил-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота	65	216-217	Метанол (абсол.)	$C_{16}H_{15}N_4O_3F$	58,18	4,58	16,96
33	2,4-Ди- хлорани- лин	6-Метил-9-(2,4-ди- хлорфенилгидразоно)- 4-оксо-6,7,8,9-тет- рагидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота	79	242-244	Диметил- формамид (ДФФ)	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41	3,70	14,70
34	3,4-Ди- хлорани- лин	6-Метил-9-(3,4-дихлор- фенилгидразоно)-4- оксо-6,7,8,9-тетрагид- ро-4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбоновая кислота	90,5	248-250	Уксусная кислота	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41	3,70	14,70
35	0-Амино- фенол	9-(2-Оксифенилгидра- зоно)-6-метил-4-оксо- 6,7,8,9-тетрагидро- 4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбон- овая кислота	44	252-254	ДФФ	$C_{16}H_{16}N_4O_4$	59,03	4,85	16,86
36	3-Нитро- анилин	6-Метил-9-(3-нитрофе- нилгидразоно)-4-оксо- 6,7,8,9-тетрагидро- 4Н-пиридо-(1,2-а) пиримидин-3-карбон- овая кислота	67,2	268-270	ДФФ: уксусная кислота (2:1)	$C_{16}H_{15}N_4O_5$	53,78	4,23	19,20
37	0-Нитро- анилин	6-Метил-9-(2-нитрофе- нилгидразоно)-4-оксо- 6,7,8,9-(1,2-а)пиримидин-3-карбон- овая кислота	65,8	270-274	Метанол	$C_{16}H_{15}N_4O_5$	53,27	4,22	19,62
							53,78	1,23	19,60
							53,27	1,18	19,70

Продолжение табл. 2

При- мер	Исходный анилин	Конечный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекрис- таллизации	Суммарная формула	Элементный анализ, %		
							C	H	N
38	п-Хлор-анилин	9-(3-Хлорфенилгидразоно)-6-метил-4-гидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиридин-3-карбоновая кислота	64,9	263-265	Уксусная кислота	$C_{16}H_{16}N_4O_3$	55,42	4,36	16,16
39	п-Йоданилин	9-(4-Йодфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиридин-3-карбоновая кислота	70,7	245-246	Этанол	$C_{16}H_{15}N_4O_3$	43,85	3,45	12,78
40	1-Нафтил-амин	6-Метил-9-(1-нафтилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиридин-3-карбоновая кислота	63,5	240-242	Уксусная кислота	$C_{20}H_{18}N_4O_3$	66,29	5,01	15,46
41	п-Аминобензойная кислота	9-(4-Карбоксифенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиридин-3-карбоновая кислота	84,2	280-281	Метанол	$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,30	4,52	15,72
42	2-Хлор-6-метиланилин	6-Метил-9-(2-метил-6-хлорфенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)-пиридин-3-карбоновая кислота	94	205-207	Уксусная кислота	$C_{17}H_{17}N_4O_3$	56,59	4,75	15,52
43	м-Толуидин	6-Метил-9-(3-метилфенилгидразоно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо-(1,2-а)пиридин-3-карбоновая кислота	68	242-244	Метанол (абсол.)	$C_{17}H_{18}N_4O_3$	62,57	5,56	17,17
							62,60	5,45	17,27

Продолжение табл. 2

При- мер	Исходный анилин	Конечный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекрис- тализации	Суммарная формула	Элементный анализ, %		
							C	H	N
44	o, o, o- Трифтор- o-толуи- дин	9-[2-(Триформетил)- фенилгидразон]-6- метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пи- ридо(1,2-а)-пирими- дин-3-карбоновая кислота	80	268-269	Уксусная кислота	$C_{17}H_{15}N_4O_3F_9$	53,69	3,98	14,73
45	o, o, o- Трифтор- M-толуи- дин	9-[3-(Триформетил)- фенилгидразон]-6- метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пири- до-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновая кислота	93	273-274	Метанол (абсол.)	$C_{17}H_{15}N_4O_3F_3$	53,69	3,98	14,73
46	2,6-Ди- этилани- лин	9-(2,6-Дизтилфенил- гидразон)-6-метил- -4-оксо-6,7,8,9-тет- рагидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин-3- карбоновая кислота	23	160-163	Бензол	$C_{20}H_{24}N_4O_3$	65,20	6,57	15,21
47	M-Фтор- анилин	9-(4-Фторфенилгидра- зон)-6-метил-4-Оксо- 6,7,8,9-тетрагидро- 4Н-пиридо-(1,2-а) пиридин-3-карбоновая кислота	90	246-248	Метанол (абсол.)	$C_{16}H_{15}N_4O_3F$	58,18	4,58	16,96
48	p-Толу- идин	6-Метил-9-(4-метил- фенилгидразон)-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин-3- карбоновая кислота	85	242-244	Уксусная кислота	$C_{21}H_{18}N_4O_3$	62,57	5,56	17,17
49	p-Амино фенол	9-(4-Оксифенилгидра- зон)-6-метил-4-Оксо- 6,7,8,9-тетрагидро- 4Н-пиридо-(1,2-а) пиридин-3-карбоновая кислота	82	240-242	То же	$C_{16}H_{15}N_4O_4$	59,03	4,85	16,86
							59,08	4,85	17,00

Продолжение табл. 2

При- мер	Исходный анилин	Конечный продукт	Выход, %	Т. пл., °C	Раствори- тель для перекрис- таллизации	Суммарная формула	Элементный анализ, %		
							C	H	N
50	2,6-Ди- хлорани- лин	9-(2,6-Дихлорфенил- гидразоно)-6-метил- 4-оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо (1,2-а)пиримидин-3- карбоновая кислота	56	230-232	Уксусная кислота	$C_{16}H_{14}N_4O_3$	50,41	3,70	14,70
51	3,4-Мети- лендиокси- анилин	Гидрат 6-метил-9- (3,4-метилен-диокси- фенилгидразоно)-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин-3- карбоновая кислота	81	226-227	То же	$C_{17}H_{18}N_4O_6$	54,54	4,85	14,97
52	4-Бром- анилин	9-(4-Бром-2-хлорфе- нилгидразоно)-6-ме- тил-4-оксо-6,7,8,9- тетрагидро-4Н-пиримидин- 3-карбоновая кислота	88	245-247	- "	$C_{16}H_{14}N_4O_3BrCl$	45,15	53,31	13,16
53	Н-Амино- ацетофе- нон	9-(4-Ацетилфенилгид- разоно)-6-метил-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота	72	245-247	Уксусная кислота	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01	5,12	15,81
54	О-Метокси- анилин	6-Метил-9-(2-метокси- фенилгидразоно)-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин-3- карбоновая кислота	96	216-218	То же	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,64	5,30	16,37
55	П-Метокси- анилин	6-Метил-9-(4-метокси- фенилгидразоно)-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо (1,2-а)пиримидин-3- карбоновая кислота	92	212-214	Нитрометан	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,37	5,31	16,26

Т а б л и ц а 3

При- мер	Исходное вещество	Конечный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекрис- таллизации	Брутто- формула	Элементный анализ, %		
							С	Н	N
64	4-Амино бифенил	9-(4-Бифенилгид- разоно)-6-метил- 4-гидро-6,7,8,9- тетрагидро-4Н-пи- ридо-(1,2-а)-пири- мидин-3-карбоновая кислота	28,3	160-162	Уксусная кислота	$C_{22}H_{20}N_4O_4$	68,03	5,19	14,42
							68,24	5,23	14,28
65	4-Фенило- ксианилин	9-(4-Феноксифенил- гидразоно)-6-метил- 4-оксо-6,7,8,9-тет- рагидро-4Н-пиридо- (1,2-а)-пиримидин- 3-карбоновая кислота	29,7	220-222	Нитрометан	$C_{22}H_{20}N_4O_4$	65,34	4,98	13,85
							65,68	4,89	13,74
66	2-Нафтил- амин	9-(2-Нафтилгидразо- но)-6-метил-4-оксо- 6,7,8,9-тетрагидро- 4Н-пиридо-(1,2-а)- пиримидин-3-карбон- овая кислота	47,8	172-174	То же	$C_{20}H_{18}N_4O_4$	66,29	5,01	15,46
							66,14	4,94	15,17
67	3-Амино- нафтален- 3-карбо- новая кислота	9-(2-Карбоксит-3-наф- тилгидразоно)-6-ме- тил-4-оксо-6,7,8,9- тетрагидро-4Н-пири- до-(1,2-а)-пиримидин- 3-карбоновая кислота	49,8	260-262	Метанол *	$C_{21}H_{18}N_4O_5$	62,07	4,46	13,79
							61,80	4,27	13,51
68	4-Этил- анилин	9-(4-Этилфенилгидра- зоно)-6-метил-4-оксо- 6,7,8,9-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин-3- карбоновая кислота	59,3	223-225	Нитрометан	$C_{21}H_{20}N_4O_4$	60,53	4,48	20,76
							60,76	4,44	20,40

Продолжение табл. 3.

При- мер	Исходное вещество	Конечный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекрис- таллизации.	Брутто- формула	Элементный анализ, %		
							С	Н	N
70	2-Амино- ацето- фенон	9-(3-ацетилфенил- гидразоно)-6-метил- 4-оксо-6,7,8,9-тет- рагидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота	53,6	245-246	Нитрометан	$C_{10}H_{10}N_4O_4$	61,01	5,12	15,81
71	3-Амино- ацето- фенон	9-(3-Ацетилфенилгид- разоно)-6-метил-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота	36,7	238-240	Уксусная кислота	$C_{10}H_{10}N_4O_4$	61,01	5,12	15,81

* Нагревание до кипения в метаноле.

При- мер	Исходное вещество	Полученный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекрис- таллизации	Брутто- формула	Элементный анализ, %		
							С	Н	N
72	Р-(Три- фторме- тил)- анилин	6-Метил-9-(4) трифторметил- гидразоно)-4-оксо- 6,7,8,9-тетрагидро- 4Н-пиридо-(1,2-а)- пиримидин-3-карбо- новая кислота	75,7	238-240	Метанол *	$C_{11}H_{15}N_4O_3$	53,69	3,98	14,73
73	О-Хлор- анилин	9-(2-Хлорфенилгид- разоно)-6-метил- 4-оксо-6,7,8,9- тетрагидро-4Н-пи- ридо-(1,2-а)-пиримидин-3-карбоновая кислота	23,1	260-262	DMF	$C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$	55,42	4,36	16,16
							55,36	4,29	16,22

Т а б л и ц а 4

Продолжение табл. 4

При- мер	Исходное вещество	Полученный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекри- сталлизации	Брутто- формула	Элементный анализ, %		
							C	H	N
74	О-Бром-анилин	9-(2-Бромфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридин-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновая кислота	47,0	265-267	Метанол *	$C_{16}H_{15}N_4O_3$	49,12	3,86	14,32
						$C_{16}H_{15}N_4O_3$	49,02	3,77	14,23
75	М-Бром-анилин	9-(3-Бромфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридин-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновая кислота	52,6	260-262	Уксусная кислота	$C_{16}H_{15}N_4O_3$	49,12	3,86	14,32
						$C_{16}H_{15}N_4O_3$	49,00	3,68	14,43
76	О-Иод-анилин	9-(2-Иодфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридин-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновая кислота	59,3	246-248	То же	$C_{16}H_{15}N_4O_3$	43,85	3,45	12,78
						$C_{16}H_{15}N_4O_3$	44,11	3,31	12,78
77	М-Иод-анилин	9-(3-Иодфенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридин-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновая кислота	22,8	258-260	То же	$C_{16}H_{15}N_4O_3$	43,85	3,45	12,78
						$C_{16}H_{15}N_4O_3$	43,56	3,28	12,61
78	М-Амино-бензойная кислота	9-(3-Карбоксифенилгидразоно)-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридин-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновая кислота	50,05	263-265	Метанол	$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,30	4,52	15,72
						$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,50	4,39	15,67

Продолжение табл. 4

При- мер	Исходное вещество	Полученный продукт	Выход, %	Т. пл., °С	Раствори- тель для перекрис- тализации	Брутто- формула	Элементный анализ, %		
							С	Н	N
79	О-Фене- тидин	9-(2-этоксифенил- гидразон)-6-метил- 4-оксо-6,7,8,9-тет- рагидро-4Н-пиридо- (1,2-а)-пиримидин- 3-карбоновая кислота	64,5	225-227	Нитрометан	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67	5,66	15,72
80	М-Фене- тидин	9-(3-этоксифенилгид- разон)-6-метил-4- оксо-6,7,8,9-тетра- гидро-4Н-пиридо- (1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота	47,7	210-211	То же	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67	5,66	15,72
						$C_{18}H_{20}N_4O_4$	61,00	5,70	15,74

* Кипячение в метаноле.

Т а б л и ц а 5

При- мер	Исходное вещество	Полученный продукт	Выход, %	Т. пл. °С	[α] _D ²⁰	Раствори- тель для перекрис- тализации	Брутто- формула	Элементный анализ, %		
								С	Н	N
81	Р-Фене- тидин	/+/-9-(4-Этоксифе- нилгидразон)-6- метил-4-оксо-6,7,8, 9-тетрагидро-4Н- пиридо-(1,2-а)пиримидин-3-карбоновая кислота	50,5	208-209	+350 ⁰ (с=0,1) DMF	DMF	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67	5,66	15,72
82	Антра- ниловая кислота	/+/-9-(2-Карбоксифе- нилгидразон)-6-ме- тил-4-оксо-6,7,8,9- тетрагидро-4Н-пиримидин-3-карбоновая кислота	51,2	260-261	+222,5 ⁰ (с=1) DMF	DMF	$C_{18}H_{16}N_4O_4$	57,30	4,52	15,72
							$C_{18}H_{16}N_4O_4$	57,61	4,55	15,70

Продолжение табл. 5

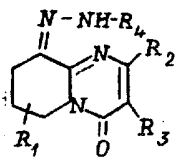
При- мер	Исходное веществ	Полученный продукт	Выход, %	Т. пл. °С	[d] ₂₀ ^D	Раствори- тель для перекрис- таллизации	Брутто- формула	Элементный анализ, %		
								C	H	N
83	Антрахи- лоная кислота	/-/-9-(2-Карбоксифе- нилгидразоно)-6-ме- тил-4-оксо-6,7,8,9- тетрагидро-4Н-пиримидо- до-(1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота*	45,6	261-262	-247,5° (с=1) DMF	DMF	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅	57,30 57,15	4,52 4,44	15,72 15,69
84	p-Хлор- анилин	/+/-9-(4-Хлорфенил- гидразоно)-6-метил- 4-оксо-6,7,8,9-тет- рагидро-4Н-пиримидо- (1,2-а)пиримидин- 3-карбоновая кислота	59,1	255-256	+190° (с=1) DMF	Метанол	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₅ Cl	55,42 55,33	4,36 4,21	16,16 16,10

* /+/- продукты правого вращения; /-/- продукты левого вращения. Получают из /-/-6-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиримидо(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты.

** Кипячение в метаноле.

Формула изобретения

Способ получения производных пиримидо-(1,2-а)пиримидина общей формулы I



где R_1 - атом водорода, или C_1-C_4 -алкил;

R_2 - атом водорода, или C_1-C_4 -алкил;

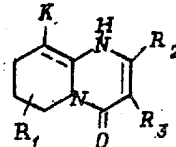
R_3 - атом водорода, C_1-C_4 -алкил, фенил, карбоксил, низший алкоксикарбонил, карбамоил, низший алкилкарбамоил, гидразидогруппа карбоновой кислоты, группа CN, -CHO, -CONH-N-C(CH₃)₂, -(CH₂)_m-COOR₈, где R₈ - атом водорода или низший алкил, а m = 1 или 2,

R_4 - фенил, который может быть замещен 1-5 идентичными или различными заместителями, выбранными из группы: атомы галоидов, низшие алкилы, нитрогруппы, карбоксильные группы, гидроксильные группы, трифторметил, алкокси-, сульфо-, сульфонамидогруппа, ацетил, фенил, феноксигрупп-

па, циано- или метилendioксигруппа, или R₄ - нафтил, возможно замещенный карбоксигруппой, или бензоил, или пиридил,

5 или их фармацевтически приемлемых солей, или их оптически активных изомеров, отличающийся тем, что соединение формулы II:

10



15 или его оптически активные изомеры, где K - атом водорода, или формил, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы III:

20



где R₄ имеет указанные значения, при 0-50°C, предпочтительно при 0-20°C с последующим выделением целевого продукта или омылением полученного сложного эфира, или превращением его в амид или гидразид кислоты, и целевые продукты выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемых солей, или в виде оптически активных изомеров.

30

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1969, с. 400-402.

35

Составитель В. Назина

Редактор Н. Егорова Техред Т. Фанта

Корректор М. "Нароши"

Заказ 1185/80

Тираж 416

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4